Universidade de São Paulo

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Danielle Medeiros Teixeira Miyague

Intervenções para melhora do sucesso reprodutivo em mulheres com falhas recorrentes de implantação submetidas à reprodução assistida: revisão sistematizada e metanálise

Ribeirão Preto

2018

Danielle Medeiros Teixeira Miyague

Intervenções para melhora do sucesso reprodutivo em mulheres com falhas recorrentes de implantação submetidas à reprodução assistida: revisão sistematizada e metanálise

Tese apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Ciências Médicas. Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Dr. Wellington de Paula Martins

Ribeirão Preto

2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Miyague, Danielle Medeiros Teixeira

Intervenções para melhora do sucesso reprodutivo em mulheres com falhas recorrentes de implantação submetidas à reprodução assistida: revisão sistematizada e metanálise. Ribeirão Preto, 2018. 120 p. Il; 30cm.

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão

Preto/USP – Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Martins, Wellington de Paula

1. falhas recorrentes de implantação, 2. implantação embrionária, 3. Injeção intracitoplasmática de espermatozóide morfologicamente selecionado, 4. Fertilização *in vitro,* 5. Revisão Sistematizada, 6. Metanálise

FOLHA DE APROVAÇÃO

Danielle Medeiros Teixeira Miyague

Intervenções para melhora do sucesso reprodutivo em mulheres com falhas recorrentes de implantação submetidas à reprodução assistida: revisão sistematizada e metanálise.

Tese apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Ciências Médicas. Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

À minha Bela e ao meu Davi, com todo o meu carinho, por serem a razão de cada um dos meus dias. Ao meu André, parceiro que eu escolhi pra vida. Obrigado por alegrarem os meus dias e encherem o meu coração de amor e motivação.

AGRADECIMENTOS

Minha profunda gratidão,

A Deus, por me iluminar continuamente nos caminhos de evolução e por não me deixar afastar dos meus objetivos.

Aos meus pais, que seguem a vida focados em colocar os meus objetivos e conquistas à frente dos deles próprios. Hoje, entendo essa dedicação e, exatamente por isso, sou ainda mais grata. Obrigado por tanto amor, incentivo e confiança nos meus projetos.

À Ana, pelas conversas leves, conselhos do coração e pela presença diária, mesmo de tão longe. Ao Tuco, por me ensinar que o coração pode ter um pedaço batendo muito longe do peito.

Ao amigo e orientador, Wellington de Paula Martins. Mais uma vez, muito obrigado por cumprir tão plenamente a função de orientador. Obrigado por tantas oportunidades de crescimento pessoal e profissional. Obrigado por acreditar tanto em mim e por ser um grande exemplo a seguir.

À minha família Miyague, pelo incentivo constante e por acreditarem e investirem tanto no meu crescimento profissional.

Aos amigos que a vida me deu, de tantos lugares. Cada um teve seu jeito de me ajudar nessa caminhada. Obrigado pelo convívio, pelas risadas e por me ajudarem a acreditar nos meus planos.

Aos co-autores desse trabalho, pela dedicação entre tantas idas e vindas das nossas coletas de dados.

A toda a Equipe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do HC. Obrigado por todos esses anos de formação. Fazer parte deste serviço foi parte essencial da minha construção profissional.

RESUMO

MIYAGUE, Danielle Medeiros Teixeira. **Intervenções para melhora do sucesso reprodutivo em mulheres com falhas recorrentes de implantação submetidas à reprodução assistida: revisão sistematizada e metanálise.** 2018. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2018

Justificativa: Falhas recorrentes de implantação (FRI) são uma fonte de grande frustração para pacientes e especialistas que, frequentemente buscam intervenções com o objetivo de atingir resultados favoráveis. A prevalência exata dessa condição é de difícil estimativa, uma vez que existem diversas definições para caracterizá-la. Diversas intervenções que visam a melhora dos resultados reprodutivos dessas pacientes já foram propostas. Entretanto, nenhuma revisão sistematizada abordou, simultaneamente, todas as potenciais estratégias para esse grupo de mulheres. Dessa forma, a eficácia e a segurança dessas intervenções não são bem definidas. Devido ao alto número de intervenções descritas para esse fim, julgamos que uma metanálise que as contemple de forma abrangente é importante para casais, especialistas e pesquisadores do assunto.

Objetivos: Avaliar a eficácia e segurança das intervenções que visam a melhora do resultado reprodutivo das pacientes com FRI submetidas a um novo tratamento de reprodução assistida.

Métodos de busca: As buscas por estudos randomizados e controlados, publicados e em andamento, foram realizadas nas principais bases de dados eletrônicas. Adicionalmente, as listas de referências de estudos incluídos e revisões semelhantes foram avaliadas pelos autores. A última busca eletrônica foi realizada em fevereiro de 2018.

Critérios de Elegibilidade: Foram considerados elegíveis apenas os estudos verdadeiramente randomizados que comparassem quaisquer intervenções destinadas a esse grupo de

pacientes. No presente estudo, consideramos como FRI a história de duas ou mais falhas prévias.

Extração e análise de dados: Dois autores realizaram, individualmente, a seleção de estudos, extração de dados e análise do risco de viés. Discordâncias foram resolvidas em consulta a um terceiro autor. Os pesquisadores de estudos potencialmente elegíveis foram contatados sempre que necessário para obtenção de informações adicionais.

Resultados: Foram identificados 2794 registros; desses, 62 estudos foram incluídos, representando uma população de 9308 pacientes, submetidas a 26 intervenções diferentes. Informações sobre 24 intervenções e 8461 pacientes foram submetidas à análise quantitativa. Não há evidências de alta ou moderada qualidade de que alguma dessas intervenções seja realmente eficaz para a melhora dos resultados reprodutivos de pacientes com FRI. As seguintes intervenções se mostraram benéficas: *assisted hatching*, injúria endometrial, histeroscopia, uso de FSH urinário + recombinante para estimulação endometrial e administração intrauterina de hCG. Porém as evidências são de baixa qualidade, o que nos traz incerteza em relação aos seus reais efeitos. Todas as outras intervenções identificadas não permitiram nenhuma outra conclusão adicional, uma vez que as evidências foram avaliadas como de muito baixa qualidade ou não foram encontrados estudos randomizados que as tivessem avaliado.

Conclusões: Evidências de ensaios clínicos randomizados não sustentam o uso de nenhuma intervenção para a melhora dos resultados reprodutivos de pacientes com FRI. Todos os achados foram julgados como de baixa ou muito baixa qualidade, o que nos traz incerteza quanto aos seus reais efeitos na prática clínica.

Deve-se estar ciente de que o emprego de tais intervenções impõe despesas e riscos adicionais para as pacientes. Além disso, a falta de critérios universalmente aceitos para o

diagnóstico de falha recorrente de implantação é uma importante limitação para o avanço do conhecimento sobre essa condição.

Palavras-chave: falhas recorrentes de implantação; implantação embrionária; injeção intracitoplasmática de espermatozoide; ICSI; fertilização in vitro, FIV; revisão sistematizada; metanálise.

ABSTRACT

Miyague, DMT. **Interventions for improving reproductive outcomes in women with recurrent implantation failure undergoing assisted reproductive techniques: Systematic review and metanalysis.** São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2018.

Background: Recurrent implantation failure (RIF) is a source of deep frustration to couples and clinicians, who often look for interventions to improve the reproductive outcomes. Its exact prevalence is difficult to determine because there are several definitions used to describe the condition. Several interventions aiming to improve reproductive outcomes for such patients have been studied. However, there are no systematic reviews that focus on all potential interventions for improving reproductive outcomes in women with RIF undergoing assisted reproduction techniques. The efficacy and safety of these interventions are not clear. Because of the large number of potential interventions for this condition, it would be very difficult to be aware of the current evidence for all of them. We believe this systematic review is important for subfertile couples, clinicians and researchers.

Objectives: To assess the efficacy and safety of interventions designed to improve reproductive outcomes in women with RIF undergoing ART.

Search methods: We searched for randomised controlled trials (RCT) in electronic databases (Cochrane Gynaecology and Fertility Group (CGF), The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE Ovid, EMBASE Ovid, PsycINFO, PsycINFO Ovid, CINAHL, LILACS), trials registers (ClinicalTrials.gov, ISRCTN registry, The WHO International Clinical Trials Registry Platform, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform) and grey literature (OpenGrey); in addition, we handsearched the reference lists of included studies and similar reviews. We performed the last electronic search on 22 Feb 2018.

Selection criteria: We considered eligible only truly randomised controlled trials comparing any intervention designed to improve outcomes in women with repeat implantation failure (RIF) compared to other intervention, placebo or no treatment. For study selection, we defined RIF as two or more previous failures

Data collection and analysis: Two authors independently performed study selection, data extraction, and assessment of the risk of bias. Any disagreements were solved by consulting a third review author. Study's authors were contacted whenever needed to solve any queries.

Results: the search retrieved 2794 records; from those, sixty-two studies were included, comprising 9308 participants, submitted to 26 different interventions. Data from 24 interventions and 8461 participants were pooled for quantitative analysis. We found no high or even moderate quality evidence that any of the tested interventions are really effective to improve reproductive outcomes of women with RIF undergoing a new IVF treatment. We observed low-quality evidence of benefit for women with RIF with the following interventions: assisted hatching, endometrial Injury, hysteroscopy, the use of human + recombinant FSH for ovarian stimulation and intrauterine hCG administration. All the other listed interventions did not allow any further conclusion: either very low-quality evidence or no evidence from RCTs.

Conclusions: Evidence from RCTs does not support the use of any specific intervention for improving reproductive outcomes in women with RIF. All evidences were deemed of low to very low quality, which makes us uncertain of their real effectiveness on clinical practice. One should be aware that the employment of such interventions imposes additional expenses and risks. Additionally, the lack of universally accepted criteria for recurrent implantation failure is an important limitation for the advance of knowledge regarding this condition.

More studies are needed to evaluate their real effect. Maybe even more importantly is to create universally accepted criteria for defining implantation failure; only them one will be able to test interventions for this specific group.

Key words: recurrent implantation failure; embryo implantation; intracytoplasmic sperm injection; ICSI; in vitro fertilization; IVF; systematic review; metanalysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma do estudo..... 51

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos..... 57

Figura 3. Forest Plot – Ácido Hialurônico vs *Serum substitute:* Nascidos Vivos 58

Figura 4. Forest Plot – Injúria Endometrial vs Procedimento Simulado Intrauterino, histeroscopia ou nenhuma intervenção: Nascidos Vivos..... 58

Figura 5. Forest Plot – Histeroscopia vs nenhuma intervenção: Nascidos Vivos..... 59

Figura 6. Forest Plot – Histeroscopia vs nenhuma intervenção: Nascidos Vivos – Análise de Sensibilidade..... 59

Figura 7. Forest Plot – Heparina vs Aspirina: Nascidos Vivos 60

Figura 8. Forest Plot – Fator inibidor da leucemia (LIF) vs nenhuma intervenção: Nascidos Vivos 60

Figura 9. Forest Plot – FSH urinário + recombinante vs FSH recombinante para estimulação ovariana: Nascidos Vivos..... 61

Figura 10. Forest Plot – Emulsão lipídica vs nenhuma intervenção: Nascidos Vivos..... 61

Figura 11. Forest Plot – Transferência de Embriões Congelados (TEC) vs Transferência a fresco: Nascidos Vivos 62

Figura 12. Forest Plot – PBMC Intrauterino vs nenhuma intervenção: Nascidos Vivos 62

Figura 13. Forest Plot – GH para o preparo endometrial vs preparo endometrial convencional: Nascidos Vivos..... 63

Figura 14. Forest Plot – Acupuntura vs Procedimento Simulado ou nenhuma intervenção: Gestação clínica 64

Figura 15. Forest Plot – *Assisted hatching* vs nenhuma intervenção: Gestação clínica 64

Figura 16. Forest Plot – Ácido Hialurônico vs *Serum substitute*: Gestação clínica 65

Figura 17. Forest Plot – Injúria Endometrial vs Procedimento Simulado Intrauterino, histeroscopia ou nenhuma intervenção: Gestação clínica..... 65

Figura 18. Forest Plot – Histeroscopia vs nenhuma intervenção: Gestação clínica..... 66

Figura 19. Forest Plot – Histeroscopia vs nenhuma intervenção: Gestação clínica – Análise de Sensibilidade..... 66

Figura 20. Forest Plot – Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) vs nenhuma intervenção: Gestação clínica..... 67

Figura 21. Gráfico de Funil – Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) vs nenhuma intervenção: Gestação clínica 68

Figura 22. Forest Plot – Fator inibidor da leucemia (LIF) vs nenhuma intervenção: Gestação clínica 68

Figura 23. Forest Plot – Transferência Sequencial vs Transferência única em clivagem: Gestação clínica 69

Figura 24. Forest Plot – FSH urinário + recombinante vs FSH recombinante para estimulação ovariana: Gestação clínica..... 70

Figura 25. Forest Plot – Emulsão lipídica vs nenhuma intervenção: Gestação clínica..... 70

Figura 26. Forest Plot – Transferência de Embriões Congelados vs Transferência a fresco: Gestação clínica 71

Figura 27. Forest Plot – PBMC intrauterino vs nenhuma intervenção: Gestação clínica 71

Figura 28. Forest Plot – Medicina Chinesa vs nenhuma intervenção: Gestação clínica..... 72

Figura 29. Forest Plot – GH para o preparo endometrial vs preparo endometrial convencional: Gestação clínica..... 72

Figura 30. Forest Plot: Ácido Hialurônico vs *Serum substitute*: abortamento..... 73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 . Resumo dos Achados: Nascidos Vivos 74

Tabela 2 . Resumo dos Achados: Gravidez Clínica 76

Tabela 3 . Resumo dos Achados: Desfechos de Segurança 78

Tabela 4 . Características dos Estudos Incluídos 79

LISTA DE SIGLAS

AAS: ácido acetilsalicílico

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides

CGF: The Cochrane Gynaecology and Fertility Group

CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature

CON: refere-se à pesquisadora – Carolina Oliveira Nastri

COX: cicloxigenase

CRSO: Cochrane Register of Studies Online

DARE: Cochrane Library for Database of Abstracts of Reviews of Effects

DMT: refere-se à autora – Danielle Medeiros Teixeira

ERC: estudos randomizados controlados

FIV: fertilização *in vitro*

FRI: falhas recorrentes de implantação

FSH: hormônio folículo estimulante

G-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos

GH: hormônio do crescimento

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas

HBPM: heparina de baixo peso molecular

hCG: gonadotrofina coriônica humana

HNF: heparina não fracionada

IC: intervalo de confiança

ICSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoide

IMC: índice de massa corpórea

IMSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoide morfologicamente selecionado

ITT: intention-to-treat

IVIG: imunoglobulinas intravenosas

LH: hormônio luteinizante

LIF: fator inibidor da leucemia

LILACS: Latin American and Caribbean Health Science Information database

LIT: terapia imune de linfócitos

MDSG: Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group

MSOME: exame morfológico das organelas de espermatozoides móveis

MWPB: refere-se à autora – Marina Wanderlei P. Barbosa

NK: natural-killer

NNH: number needed to harm

NNT: número necessário para tratar

PBMC: células mononucleares de sangue periférico

PGS: screening genético pré-implantacional

PGT-A: pesquisa pré implantacional de aneuploidias

RMM: refere-se ao autor – Rafael Mendes Moroni

RR: risco relativo

SHO: síndrome de hiperestímulo ovariano

TE: transferência de embriões

TEC: transferência de embriões congelados

TGF: fator transformador de crescimento

TNF-α: agonistas do fator de necrose tumoral α

TRA: técnicas de reprodução assistida

WPM: refere-se ao pesquisador – Wellington de Paula Martins

Observação: Pela similaridade com as abreviaturas em português e pelo fato de muitas das abreviaturas em inglês serem amplamente utilizadas na prática clínica, optamos por manter aquelas utilizadas na literatura internacional, para facilitar o entendimento do leitor.

SUMÁRIO

1. Introdução 26

1.1. Reprodução Assistida 26

1.2. O processo de implantação embrionária 26

1.3. Descrição da condição: falhas recorrentes de implantação 26

1.4. Descrição da intervenção 27

1.4.1. Intervenções clínicas 27

1.4.2. Intervenções laboratoriais 29

1.5. Como a intervenção pode funcionar 31

1.5.1. Intervenções clínicas 31

1.5.2. Intervenções laboratoriais 33

1.6. Importância da presente revisão 36

2. Objetivos 38

3. Métodos 40

3.1. Critérios para inclusão de estudos na revisão 40

3.1.1. Tipos de estudos 40

3.1.2. Tipos de participantes 40

3.1.3. Tipos de intervenção 40

3.1.4. Desfechos avaliados 40

3.2. Estratégias de busca para identificação dos estudos 41

3.2.1. Buscas eletrônicas 41

3.2.2. Outras fontes de busca 42

3.3. Extração e análise de dados 42

3.3.1. Seleção dos estudos 43

3.3.2. Extração de dados 43

3.3.3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos 44

3.3.4. Medidas de efeito das intervenções 44

3.3.5. Unidades de análise 45

3.3.6. Lidando com dados faltantes 45

3.3.7. Avaliação de heterogeneidade 45

3.3.8. Avaliação do viés de publicação 46

3.4. Síntese dos dados 46

3.5. Análise de subgrupo e avaliação de heterogeneidade 46

3.6. Análise de sensibilidade 47

3.6.1. Qualidade das evidências: tabela de resumo dos resultados 47

4. Resultados 50

4.1. Descrição dos estudos 50

4.2. Resultados da busca 50

4.3. Estudos incluídos 50

4.4. Intervenções 52

4.5. Desfechos reportados 53

4.6. Estudos excluídos 53

4.7. Estudos aguardando classificação 54

4.8. Estudos em andamento 55

4.9. Risco de viés dos estudos incluídos 55

4.9.1. Alocação 55

4.9.2. Mascaramento 56

4.9.3. Perda de seguimento 56

4.9.4. Reportagem seletiva 56

4.9.5. Outras fontes de viés 56

4.10. Efeitos das intervenções 57

4.10.1. Desfecho Primário (eficácia): Nascidos Vivos 57

4.10.2. Desfecho Primário (eventos adversos): Gestação Múltipla 63

4.10.3. Desfecho Secundário (eficácia): Gestação clínica 63

4.10.4. Desfecho Secundário (eventos adversos): Abortamento 73

4.10.5. Desfecho Secundário (eventos adversos): Malformações Congênitas 73

4.10.6. Desfecho Secundário (eventos adversos): Síndrome de hiperestímulo ovariano 73

5. Discussão 89

5.1. Síntese dos principais resultados 89

5.1.1. Evidências de alta e moderada qualidade 89

5.1.2. Evidências de baixa qualidade 89

5.1.3. Evidências de muito baixa qualidade ou sem evidências 90

5.2. Completude geral e aplicabilidade da evidência 91

5.3. Qualidade das evidências 91

5.4. Possíveis fontes de viés no presente estudo 92

5.5. Concordâncias e discordâncias de outros estudos ou revisões 92

6. Conclusões 95

6.1. Implicações para a prática clínica 95

6.2. Implicações para pesquisa 95

7. Estratégias de Busca 97

7.1. CGF 97

7.2. CENTRAL 97

7.1. MEDLINE 99

7.2. Embase **102**

7.3. PsycINFO **105**

7.4. CINAHL **106**

7.5. LILACS **109**

7.6. ClinicalTrials.gov **110**

7.7. ISRCTN Registry **110**

7.8. WHO International Clinical Trials Registry Platform **110**

7.9. Open Grey **110**

8. Referências Bibliográficas **112**

Introdução

1. Introdução

1.1. Reprodução Assistida

As técnicas de reprodução assistida (TRA) envolvem os procedimentos em que há manipulação de gametas e/ou embriões, com o objetivo de se atingir uma gestação [1]. Foram descritas no final da década de 70 e, hoje em dia, praticamente se resumem à fertilização in vitro (FIV) e à injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Embora sejam a opção terapêutica mais adequada para o tratamento dos casais inférteis, as TRA não foram capazes de superar a relativa baixa eficácia reprodutiva da espécie humana [2]: a despeito de cerca de 40 anos de contínuas evoluções tecnológicas, as taxas de gestação clínica e nascidos vivos continuam relativamente baixas, de aproximadamente 35% e 25% por ciclo iniciado [3].

1.2. O processo de implantação embrionária

A implantação embrionária é a fase final do complexo processo de reprodução humana. Envolve a interação ideal entre um blastocisto com potencial de implantação, um endométrio receptivo e, principalmente, uma sincronia entre esses dois elementos [4].

A receptividade endometrial é resultado da exposição sequencial desse tecido à ciclicidade dos hormônios esteroides, que desencadeiam uma série de alterações bioquímicas, celulares, morfológicas e de expressão gênica [5].

1.3. Descrição da condição: falhas recorrentes de implantação

“Falhas recorrentes de implantação” (FRI) é o termo usado para definir a incapacidade de se atingir uma gestação após múltiplas transferências embrionárias. É uma condição que pode ocorrer ao acaso ou decorrente de condições ainda desconhecidas nos gametas, e/ou embriões [6, 7].

Sua prevalência exata é de difícil estimativa, uma vez que várias definições são usadas para a mesma condição na literatura médica [7]. A definição mais comumente aceita é a de ausência de gestação clínica após três ou mais falhas prévias [8]. Alguns centros só consideram a condição após seis transferências malsucedidas. Outros, porém, preferem adotar uma definição mais ampla, considerando a existência de FRI após pelo menos duas transferências que não resultaram em gestação clínica [8, 9]. Falhas recorrentes de implantação são um fator de grande frustração e desafio para médicos e pacientes subférteis, que frequentemente buscam intervenções para melhorar os resultados reprodutivos.

1.4. Descrição da intervenção

Diversas estratégias visando melhorar as taxas de implantação nesse grupo de pacientes têm sido investigadas. Elas envolvem intervenções aplicadas às pacientes submetidas às técnicas de reprodução assistida (TRA) ou aos gametas e embriões dessas pacientes, durante sua manipulação laboratorial.

1.4.1. Intervenções clínicas

As intervenções clínicas aplicadas a pacientes com FRI submetidas às TRA incluem intervenções físicas, administração de mediadores celulares e tratamentos celulares, ou de terapias farmacológicas.

Intervenções físicas para FRI incluem as seguintes:

- Injúria endometrial: raspagem endometrial intencional, realizada antes do início da estimulação ovariana [10-12]
- Histeroscopia: inspeção endoscópica da cavidade endometrial. Esse procedimento pode ser diagnóstico e/ou terapêutico e é realizado com o objetivo de diagnosticar e tratar anormalidades uterinas antes do início da estimulação ovariana [11-13].

- Acupuntura: inserção de agulhas específicas em pontos de acupuntura, realizada em sessões durante a estimulação ovariana e após a transferência embrionária [14].

Mediadores celulares e tratamentos celulares para FRI incluem os seguintes:

- Células mononucleares de sangue periférico (do inglês "*peripheral blood mononuclear cells*" - PBMC): as PBMC da própria paciente são cultivadas *in vitro* na presença de gonadotrofina coriônica humana (hCG) e administradas à cavidade uterina antes da transferência embrionária [15].
- Agonistas do fator de necrose tumoral α (do inglês "*tumor necrosis factor α*" - TNF-α): administração de agonistas TNF-α próximo ao momento da implantação embrionária [16, 17].
- Imunoglobulinas intravenosas (do inglês *"intravenous immunoglobulins"* - IVIG): administração de IVIG, geralmente antes da punção ovariana [18].
- Fator inibidor da leucemia (do inglês "*leukemia inhibitory factor*" - LIF): administrado antes da transferência embrionária [19].
- Terapia imune de linfócitos (do inglês "*lymphocyte immune therapy*" - LIT): administrada como imunização alogênica de linfócitos paternos antes do início da estimulação ovariana [20, 21].
- Fator estimulador de colônias de granulócitos (do inglês "*granulocyte colony-stimulating factor*" - G-CSF): administração de G-CSF no dia do *triggering* oocitário e/ou na fase lútea [17, 22].

Outros tratamentos medicamentosos para FRI incluem os seguintes:

- Estrogênio: estrogênio exógeno administrado durante a estimulação ovariana e/ou na fase lútea [23].
- Emulsão lipídica (Intralipid): administração intravenosa de emulsão gordurosa próximo ao momento da implantação embrionária [24, 25].
- Glicocorticóides: administração de glicocorticóides próximo ao momento da implantação embrionária [26].
- Heparina: administração de heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) durante a estimulação ovariana e/ou fase lútea [27].
- Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs): administração de medicamentos inibidores das enzimas cicloxigenase (COX) próximo ao momento da implantação embrionária. O AINEs mais comumente utilizado para este fim é o ácido acetilsalicílico (AAS) [17].
- Adesivos de nitroglicerina: administração de nitroglicerina por meio de adesivos transdérmicos antes da transferência embrionária [28].
- Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH): administração de agonistas de GnRH durante a fase lútea [29-32].
- GH para preparo endometrial: administração de Hormônio do Crescimento (GH – do inglês *Growth Hormone*) durante o preparo endometrial para a transferência de embriões congelados [33]

1.4.2. Intervenções laboratoriais

Intervenções laboratoriais são utilizadas antes ou durante a transferência embrionária.

Intervenções utilizadas antes da transferência embrionária incluem as seguintes:

- *Assisted hatching:* rotura ou desgaste artificiais da zona pelúcida do embrião. O procedimento pode ser realizado através de laser ou por agentes químicos, mecânicos ou enzimáticos [9].

- Co-cultura autóloga de células endometriais: células endometriais obtidas através de biópsia, realizada antes da estimulação ovariana, são adicionadas ao meio de cultivo embrionário [34].
- Transferência de blastocisto: os embriões são transferidos no estágio de blastocisto – 5 ou 6 dias após a fertilização [35], ao invés da transferência em estágio de clivagem, 2 ou 3 dias após a fertilização.
- Injeção intracitoplasmática de espermatozoide morfologicamente selecionado (do inglês "*intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*" - IMSI): microscopia de alta magnificação (6000x) é utilizada para seleção de espermatozoides para injeção intracitoplasmática, através do exame morfológico das organelas de espermatozoides móveis (do inglês "*motile sperm organelle morphology examination*" - MSOME) [36].
- Pesquisa pré implantacional de aneuploidias (do inglês "preimplantation genetic testing of aneuploidy" – PGT-A) ou Screening genético pré-implantacional (do inglês "preimplantation genetic screening" - PGS): inclui a abertura da zona pelúcida para remoção do primeiro e/ou segundo corpúsculo polar de oócitos fertilizados; ou a remoção de um ou dois blastômeros de embriões em clivagem; ou de células do trofoectoderma de embriões em estágio de blastocisto. O material biopsiado é examinado para rastreio de anomalias cromossômicas e doenças genéticas [37, 38].
- Transferência de embriões congelados: a estratégia é clinicamente conhecida como *freeze-all* e consiste na criopreservação de todos os embriões para posterior transferência em um ciclo não estimulado [39, 40].

Intervenções usadas durante a transferência embrionária incluem as seguintes:

- Selante de fibrina: adição de selante de fibrina ao meio de transferência embrionária [41].

- Ácido hialurônico: adição de ácido hialurônico ao meio de transferência embrionária [41].
- Transferência sequencial: transferência embrionária em D3 e, posteriormente, em D5/6 [42].
- hCG intrauterino: infusão intrauterina de gonadotrofina coriônica humana (hCG) antes da transferência embrionária [43].

Além disso, havíamos planejado incluir qualquer outra intervenção com objetivo de melhorar a implantação embrionária em pacientes com FRI que fosse identificada durante as buscas. Apenas intervenções que se aplicassem a uma condição específica (ex: salpingectomia em pacientes com hidrossalpinge) não seriam incluídas, uma vez que seus resultados não podem ser generalizados para todas as pacientes portadoras de FRI.

1.5. Como a intervenção pode funcionar

1.5.1. Intervenções clínicas

Intervenções físicas:

- Injúria endometrial: as possíveis justificativas incluem (i) a sincronização entre o desenvolvimento embrionário e o endométrio; (ii) indução de processo inflamatório local; (iii) promoção da decidualização endometrial [10].
- Histeroscopia: a correção endoscópica de anormalidades na cavidade endometrial (ex: pólipos e leiomiomas) pode aumentar a chance de implantação embrionária [11]. Porém, a injuria endometrial associada a esse procedimento também pode ser responsável pelo aumento da taxa de implantação [44].
- Acupuntura: a Medicina Tradicional Chinesa sugere que o uso de acupuntura pode (i) estimular a secreção β endorfinas e positivamente afetar a secreção de GnRh; (ii)

aumentar o fluxo sanguíneo e a receptividade endometriais; (iii) reduzir o *stress* e ansiedade de pacientes durante o tratamento de RA; e (iv) modular a função imune [45].

Mediadores celulares e tratamentos celulares

- Células mononucleares de sangue periférico (PBMC): a possível justificativa é que a incubação de PBMC e hCG podem induzir modificações na função dessas células. A administração dessas células modificadas na cavidade endometrial poderia facilitar a implantação embrionária [15].
- Agonistas do fator de necrose tumoral α (TNF-α): os agonistas TNF-α poderiam contrabalancear a produção aumentada de citocinas Th1, associadas ao insucesso da reprodução em suas fases iniciais [17, 18].
- Imunoglobulinas intravenosas (IVIG): a administração de IVIG poderia agir contra o excesso de citocinas pro-inflamatórias do tipo Th1 em relação às Th2 e Th3 [46].
- Fator inibidor da leucemia (LIF): poderia induzir a decidualização e implantação [47, 48].
- Terapia imune de linfócitos (LIT): a administração de LIT parece promover tolerância imunológica e repolarização da resposta Th1 / Th2 [17, 20, 21].
- Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF): a administração de G-CSF parece auxiliar o crescimento trofoblástico e o metabolismo placentário [17].

Outros tratamentos medicamentosos

- Estrogênio: a possível justificativa é que níveis aumentados de estrogênio poderiam aumentar o aporte sanguíneo endometrial, melhorando sua receptividade [23].
- Emulsão lipídica: sua administração suprime o número e a atividade de células *natural-killer* (NK) periféricas [24]. Essa propriedade poderia modular favoravelmente a resposta imune.

- Glicocorticóides: os glicocorticóides poderiam (i) agir como imunossupressores, reduzindo as células NK à sua contagem normal; (ii) normalizar o perfil de expressão de citocinas no endométrio; (iii) suprimir a inflamação na cavidade endometrial [26].
- Heparina: a administração de heparina justifica-se para (i) o tratamento de trombofilias não identificadas; ou (ii) pela indução de decidualização [27].
- Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs): justificados pela (i) melhora ao aporte sanguíneo uterino e ovariano; (ii) prevenção de trombose na microvasculatura placentária; (iii) estímulo à produção de interleucina-3; (iv) aumento da produção de leucotrienos; (v) aumento da espessura endometrial; (vi) diminuição da resposta inflamatória; e (vii) redução de contrações miometriais [17, 49].
- Adesivos de nitroglicerina: o uso de nitroglicerina é justificado pelo fato de que ela funcionaria como doadora de óxido nítrico, induzindo vasodilatação uterina e melhorando a receptividade endometrial [28].
- Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH): quando administrado na fase lútea, poderia (i) induzir a secreção hipofisária de LH; (ii) estimular os receptores endometriais de GnRH; e (iii) aumentar a secreção embrionária de hCG [29-31].
- GH para preparo endometrial: a administração de GH como adjuvante à estimulação ovariana (antes ou durante o ciclo) potencializa o efeito das gonadotrofinas através do aumento da síntese ovariana de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e estimula o desenvolvimento folicular, produção de estrogênio e maturação oocitária. O uso durante o preparo endometrial é justificado por um possível aumento da perfusão endometrial e de citocinas relacionadas à receptividade endometrial [33].

1.5.2. Intervenções laboratoriais

Intervenções aplicadas antes da transferência embrionária:

- *Assisted hatching:* justificado por (i) facilitar a eclosão embrionária; (ii) antecipar a implantação embrionária, o que poderia melhorar a sincronia entre o embrião e o endométrio durante os tratamentos de reprodução assistida; e (iii) facilitar as trocas metabólicas, de fatores de crescimento e sinalizadores entre o embrião e o endométrio [9, 50].
- Co-cultura autóloga de células endometriais: essas células produzem fator transformador de crescimento (TGF)-α, TGF-β1, Fator α de crescimento derivado de plaquetas, Fator de crescimento insulina-like I e II, e G-CSF, que podem exercer efeitos beneficias aos embriões [34].
- Transferência de blastocisto: auxilia na redução da exposição embrionária ao ambiente uterino, especialmente quando as pacientes foram submetidas a estimulação ovariana e, portanto, apresentam níveis elevados de estrogênio. Essa intervenção também melhora a seleção embrionária, uma vez que apenas embriões com uma proporção reduzida anomalias cromossômicas são capazes de atingir o estágio de blastocisto [35].
- Injeção intracitoplasmática de espermatozoide morfologicamente selecionado (IMSI): a seleção espermática realizada sob alta magnificação seria superior, uma vez que esse método pode detectar malformações de organelas subcelulares que não seriam visualizadas se examinadas sob magnificação habitual [36].
- PGT-A / PGS: a análise diminui a chance de se transferir embriões com anomalias cromossômicas ou doenças genéticas [37, 38].
- Transferência de embriões congelados (TEC): justifica-se pela possível influência negativa dos níveis suprafisiológios de hormônios esteroides à receptividade endometrial, que pode se dever a uma assincronia entre o endométrio e o embrião. O adiamento da TE para um ciclo não estimulado permitiria que o embrião encontrasse um ambiente endometrial mais fisiológico, o que poderia aumentar a taxa de implantação [39, 40].

Intervenções aplicadas durante a transferência de embriões:

- Selante de fibrina: a fibrinólise provocada pela presença do selante de fibrina intra-útero poderia levar à absorção química da zona pelúcida, facilitando a eclosão embrionária. Embriões circundados por esse selante seriam forçados a permanecer no local onde são depositados por alguns dias, até que o material se dissolva. Assim, o maior poder de adesão da superfície embrionária facilitaria o processo inicial de implantação. Ainda, o tamanho aumentado do complexo embrião-selante poderia aumentar suas chances de permanecer na cavidade uterina [41, 51].
- Ácido hialurônico: as justificativas para o seu uso incluem: (i) aumento da adesão celular e das células à matriz; (ii) produção de uma solução viscosa que pode favorecer o processo de transferência embrionária; (iii) ação nos receptores CD44, expressos tanto no embrião pré-implantação como no endométrio [41, 52].
- Transferência sequencial: a justificativa para se realizar a transferência de embriões em D3 e D5/6 alia a transferência de um maior número de embriões ao possível benefício da transferência de blastocistos sem, no entanto, corre-se o risco de não haver TE devido à falha de progressão dos embriões em cultura prolongada [42].
- hCG intrauterino: a administração intrauterina de hCG parece estar associada a uma melhora na receptividade endometrial. As justificativas para esse fato incluem (i) aumento da liberação de fator de crescimento do endotélio vascular e estimulação de angiogênese; (ii) aumento do fator inibidor de leucemia (LIF), aumentando o remodelamento tecidual e modulando a implantação embrionária; (iii) ação parácrina do hcG, envolvida na decidualização endometrial [43].

1.6. Importância da presente revisão

Embora algumas revisões sistemáticas já tenham avaliado intervenções específicas para as pacientes com FRI, nenhum estudo engloba todas as potenciais intervenções que visam melhorar os resultados reprodutivos nesse grupo de pacientes, quando submetidas às TRA. A eficácia e segurança dessas intervenções não foram bem definidas. Como existem diversas estratégias para essa condição, seria difícil se manter atualizado sobre todas elas. Assim, uma revisão sistematizada se justifica para compilar essas evidências para uso clínico, de pacientes e de pesquisadores do assunto.

Objetivos

2. Objetivos

A presente revisão tem por objetivo identificar, avaliar e sintetizar as evidências atuais sobre as intervenções aplicadas para melhorar as taxas de implantação em pacientes com FRI submetidas às TRA, avaliando sua segurança e eficácia.

Métodos

3. Métodos

3.1. Critérios para inclusão de estudos na revisão

3.1.1. Tipos de estudos

Estudos randomizados controlados (ERC), publicados ou não, foram considerados elegíveis para publicação. Estudos não randomizados foram excluídos (ex: estudos com evidências de inadequação na geração da sequência de randomização, como dias alternados, número de registro das pacientes), uma vez que esse tipo de estudo implica em um alto risco de viés de seleção. Estudos do tipo *cross-over* seriam incluídos, caso fosse possível obter os dados referentes apenas à sua primeira fase. Não foram impostas limitações de idioma, data ou status de publicação.

3.1.2. Tipos de participantes

Todos os estudos deveriam incluir pacientes com FRI, que estivessem se submetendo a uma nova tentativa de tratamento pelas TRA. Como existem várias definições de FRI, optamos por considerar elegíveis os estudos que incluíram pacientes com pelo menos duas falhas prévias de implantação.

3.1.3. Tipos de intervenção

Qualquer intervenção realizada com o objetivo de melhorar os resultados reprodutivos de pacientes com falhas repetidas de implantação e submetidas a um novo ciclo de reprodução assistida foi considerada elegível. A intervenção poderia ser comparada a nenhum tratamento, placebo ou outra intervenção para o mesmo fim.

3.1.4. Desfechos avaliados

Desfechos primários:

<u>Eficácia:</u>

- Taxa de nascido vivo por mulher randomizada.

Eventos adversos:

- Taxa de gestação múltipla por mulher randomizada e por gestação clínica.

Desfechos secundários

Eficácia

- Taxa de gestação clínica por mulher randomizada.

Eventos adversos

- Taxa de abortamento por mulher randomizada;
- Incidência de síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO) por mulher randomizada;
- Taxa de malformações congênitas por mulher randomizada e por gestação clínica.

A taxa de implantação não foi avaliada na metanálise quantitativa, uma vez que o denominador (embriões transferidos) não é randomizado. Entretanto, as taxas de implantação foram reportadas na Tabela de Características dos Estudos incluídos.

3.2. Estratégias de busca para identificação dos estudos

As estratégias de busca foram desenvolvidas em conjunto com a coordenadora de busca de estudos da *Cochrane Gynaecology and Fertility (CGF)*.

3.2.1. Buscas eletrônicas

As buscas eletrônicas foram realizadas em setembro de 2013 e atualizadas pela última vez em fevereiro de 2018. Procuramos por ensaios clínicos randomizados nas seguintes bases de dados:

- *The Cochrane Gynaecology and Fertility Group (CGF) Specialised Register of Controlled Trials*, PROCITE *platform*;
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*; via *Cochrane Register of Studies Online* (*CRSO Web platform*);

- MEDLINE Ovid;
- Embase Ovid;
- PsycINFO Ovid;
- CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*);
- LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Information database*).

Também foram pesquisados protocolos de estudos e estudos em andamento nas seguintes bases de registros de estudos clínicos:

- ClinicalTrials.gov (http://clinicaltrials.gov);
- ISRCTN registry (http://www.isrctn.com/);
- The WHO International Clinical Trials Registry Platform (http://apps.who.int/trialsearch/).

A busca por literatura cinzenta foi realizada no *Open Grey* (http:// www.opengrey.eu/).

A busca por revisões semelhantes à atual foi realizada no *Cochrane Library for Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE).

As estratégias de busca estão detalhadas no **Anexo 1**.

3.2.2. Outras fontes de busca

As listas referências bibliográficas de cada um dos estudos incluídos e revisões relacionadas ao tema foram revisadas pelos autores em busca de outros estudos potencialmente elegíveis.

3.3. Extração e análise de dados

A extração e a análise dos dados foram realizadas de acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [53].

3.3.1. Seleção dos estudos

Após a busca eletrônica, os títulos e os resumos dos estudos encontrados foram revisados independentemente por três autores (DMT, MWPB e RMM), que checaram as duplicatas e observaram os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Discordâncias foram resolvidas em discussão com um terceiro autor e orientador do presente trabalho (WPM).

Três dos autores (DMT, MWPB e RMM), independentemente, avaliaram a elegibilidade de cada um desses estudos. Novamente, discordâncias foram resolvidas em discussão com um terceiro autor (CON).

Em caso de dúvidas em relação à elegibilidade, os autores dos trabalhos foram contatados por *e-mail* para esclarecimento dessas questões.

Não foram impostas restrições de idioma, data ou status de publicação.

O fluxograma da seleção dos estudos está representado na Figura 1**.**

3.3.2. Extração de dados

Os dados foram extraídos dos estudos considerados elegíveis de acordo com um formulário de extração de dados criado e testado pelos autores.

Estudos que foram publicados mais de uma vez foram identificados e apenas o principal artigo que reportava os resultados do estudo foram incluídos; os detalhes adicionais foram extraídos dos artigos “secundários”. Para isso, os autores foram contatados por *e-mail,* sempre que necessário.

Dois autores (DMT e MWPB) independentemente extraíram os dados e eventuais discordâncias foram resolvidas em discussão com um terceiro autor (CON).

3.3.3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Dois autores (DMT e MWPB) avaliaram, independentemente, os seguintes riscos de viés de cada um dos estudos:

- Viés de seleção: ocultar adequadamente a geração da sequência de randomização e alocação;
- Viés de execução: mascaramento dos participantes e profissionais envolvidos no estudo;
- Viés de detecção: mascaramento dos envolvidos na interpretação dos resultados;
- Viés de perda de seguimento: dados incompletos sobre os resultados, referentes a pacientes que perderam seguimento ao longo do estudo;
- Viés de descrição: apresentação seletiva dos resultados;
- Outras fontes potenciais de viés: diferença no número de embriões transferidos, na idade das participantes ou em co-intervenções.

Para análise do risco de viés, foi utilizado o *Cochrane Collaboration's criteria for judging risk of bias* [54]; os estudos incluídos foram divididos em risco "baixo", "alto" ou "incerto" de viés.

3.3.4. Medidas de efeito das intervenções

Para dados dicotômicos, o número de eventos no grupo controle e no grupo de intervenção de cada estudo foi usado para calcular o risco relativo de Mantel-Haenszel (RR).

Optamos pelo uso de RR em preferência ao *odds ratio* (OR), uma vez que o último é de difícil compreensão e aplicação na prática. A interpretação errônea do OR como semelhante ao RR tende a superestimar o efeito da intervenção, especialmente se os eventos são comuns; preocupa-se que essa interpretação inadequada ocorra com certa frequência em estudos individuais e revisões sistematizadas [54].

Porém, se observássemos uma prevalência <1%, o OR de Peto seria usado, uma vez que esse método é mais eficaz e proporciona um intervalo de confiança mais adequado nessas

situações [54]. Além disso, o valor de OR nesses casos é bastante semelhante ao RR, evitando interpretações inadequadas.

A precisão das estimativas encontradas foi avaliada com um intervalo de confiança (IC) de 95%.

Foram considerados clinicamente relevantes quaisquer achados com significância estatística. Nessas situações, também calcularemos o *number needed to treat* (NNT) e o *number needed to harm* (NNH).

3.3.5. Unidades de análise

As análises principais foram reportadas como *"por mulher randomizada".* Entretanto, o número de gravidezes clínicas foi utilizado como denominador para os desfechos de abortos, gravidezes múltiplas e malformações congênitas, uma vez que esses eventos são obrigatoriamente relacionados à ocorrência de gravidez. Os dados que não permitiram esse tipo de análise, como os reportados "*por ciclo"*, não foram submetidos à metanálise. Nascimentos vivos de gestações gemelares foram contados como um único evento.

3.3.6. Lidando com dados faltantes

Os resultados foram analisados segundo o princípio de *intention-to-treat* (ITT) e, para tanto, tentamos obter os dados faltantes através de contato com os autores dos estudos. Nas situações em que esses dados não puderam ser obtidos, assumimos que os eventos "gestação clínica" e "síndrome de hiperestímulo ovariano" não ocorreram nas participantes com desfechos não relatados.

3.3.7. Avaliação de heterogeneidade

Para que os resultados possam ter importância clínica, avaliamos se as características clínicas e metodológicas dos estudos incluídos eram suficientemente semelhantes para que eles fossem submetidos a metanálise. A heterogeneidade estatística foi avaliada através do I^2.

3.3.8. Avaliação do viés de publicação

Em virtude da dificuldade de se detectar e corrigir a presença de viés de publicação, visamos minimizar o seu potencial impacto através de uma busca detalhada e apropriada por estudos elegíveis, estando atentos à possibilidade de dados duplicados. Quando dez ou mais estudos foram incluídos em uma análise, usamos um gráfico de funil para avaliar a possibilidade do efeito de estudos pequenos: uma tendência de que as estimativas de efeito da intervenção pareçam mais benéficas em estudos pequenos.

3.4. Síntese dos dados

Para os estudos suficientemente semelhantes, os dados foram combinados em metanálise, utilizando o modelo de efeitos aleatórios para todas as comparações incluídas. A opção pela utilização do modelo de efeitos aleatórios se deu pelo fato de que o intervalo de confiança (IC 95%) é mais conservador na presença de heterogeneidade e também ao fato que a assunção de mesmo efeito entre todos os estudo, pressuposto para poder se utilizar o modelo de efeito fixo, não é válida para grande parte das intervenções, uma vez que muitas podem ser aplicadas por diferentes técnicas. Quando não há heterogeneidade estatística, os resultados são similares aos produzidos pelo modelo de efeito fixo.

Os dados dos estudos incluídos foram combinados comparando, conforme apropriado:

- Intervenção A x intervenção B;
- Intervenção A x placebo ou nenhuma intervenção;

Todas as intervenções para melhorar os resultados de pacientes com FRI que foram identificadas nas buscas foram submetidas às comparações.

3.5. Análise de subgrupo e avaliação de heterogeneidade

Nos casos em que heterogeneidade importante fosse observada ($I^2 > 50\%$), os dados seriam checados, para confirmar que foram corretamente extraídos. A partir disso, buscaríamos as possíveis explicações através da análise de sensibilidade e procederíamos a análise de

subgrupos, conforme planejada. Qualquer heterogeneidade estatística identificada foi levada em consideração na interpretação dos resultados, principalmente se houvesse mudança da direção do efeito daquela intervenção. As análises de subgrupo planejadas seriam baseadas no número de falhas prévias: duas ou três *versus* quatro ou mais falhas; porém, não foi possível realizá-las por falta desses dados reportados separadamente.

3.6. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade para os desfechos primários foi realizada para determinar se as conclusões são, de fato, robustas ou secundárias a decisões arbitrárias envolvendo a elegibilidade dos estudos e análises. Essa avaliação determina se as conclusões do presente estudo seriam diferentes se:

- Os critérios de elegibilidade se restringissem aos estudos sem alto risco de viés;
- Um modelo de efeito fixo fosse aplicado para calcular a estimativa de efeito;
- A medida de estimativa de efeito utilizada fosse *odds ratio*, ao invés de *risk ratio.*

3.6.1. Qualidade das evidências: tabela de resumo dos resultados

A “Tabela de resumo dos resultados” foi construída através do GRADEpro software (GRADEpro 3.6). A tabela avalia a qualidade geral das evidências relativas aos desfechos principais da presente revisão, utilizando os seguintes critérios do GRADE:

- Limitações dos estudos (ex.: risco de viés);
- Consistência do efeito;
- Imprecisão;
- Efeito indireto;
- Viés de publicação.

Os julgamentos da qualidade das evidências (alta, moderada, baixa ou muito baixa) foram justificados, documentados e incorporados na reportagem de resultados de cada desfecho avaliado.

Resultados

4. Resultados

4.1. Descrição dos estudos

As características detalhadas dos estudos incluídos estão apresentadas na **Tabela 4 .**

4.2. Resultados da busca

As buscas eletrônicas identificaram 1850 registros, excluindo-se as duplicatas; 199 registros foram identificados através da análise das referências bibliográficas de estudos incluídos ou revisões semelhantes. Desses, 325 foram considerados elegíveis após análise de títulos e resumo e foram analisados em seu texto completo. Sessenta e dois estudos (de 72 registros) preencheram os critérios de inclusão; 213 foram excluídos; 28 estão aguardando classificação. O fluxograma do estudo está representado na Figura 1.

4.3. Estudos incluídos

Sessenta e dois estudos randomizados foram incluídos na presente revisão (**Figura 1**). Os estudos foram conduzidos em 20 países diferentes: Irã [32, 55-61]; Itália [62-68]; Israel [69-75]; Bélgica [76]; Brasil [14, 77-79]; Taiwan [80]; Turquia [81, 82]; Egito [83-85]; China [86-89]; República Tcheca [90], Coréia do Sul [91, 92]; Tunísia [93]; Grécia [94], França [28], Jordânia [95], Espanha [33] [96]; Marrocos [97]; Rússia [98] Emirados Árabes Unidos [99]; Índia [100]; Estados Unidos [101]; e Reino Unido [47]. Seis eram multicêntricos, conduzidos na Austrália, Bélgica, França, Israel, Espanha, Suécia e Reino Unido [47]; Bélgica e Egito [102]; Suíça, Alemanha, França e Espanha [103]; Alemanha e Itália [104]; Egito e Arábia Saudita [105]; Austrália e Nova Zelândia [106]; e Reino Unido, Bélgica, Itália e República Tcheca [107].

Ao todo, os estudos analisados incluíram 9308 pacientes com falhas repetidas de implantação, submetidas a 26 diferentes intervenções para melhora dos resultados reprodutivos. Para a metanálise quantitativa, foi possível extrair dados referentes a 8461 paciente, submetidas a 24 intervenções.

Diferentes definições de FRI foram utilizadas. Entretanto, todas elas correspondiam aos critérios de elegibilidade do presente estudo, definido como 2 ou mais falhas prévias.

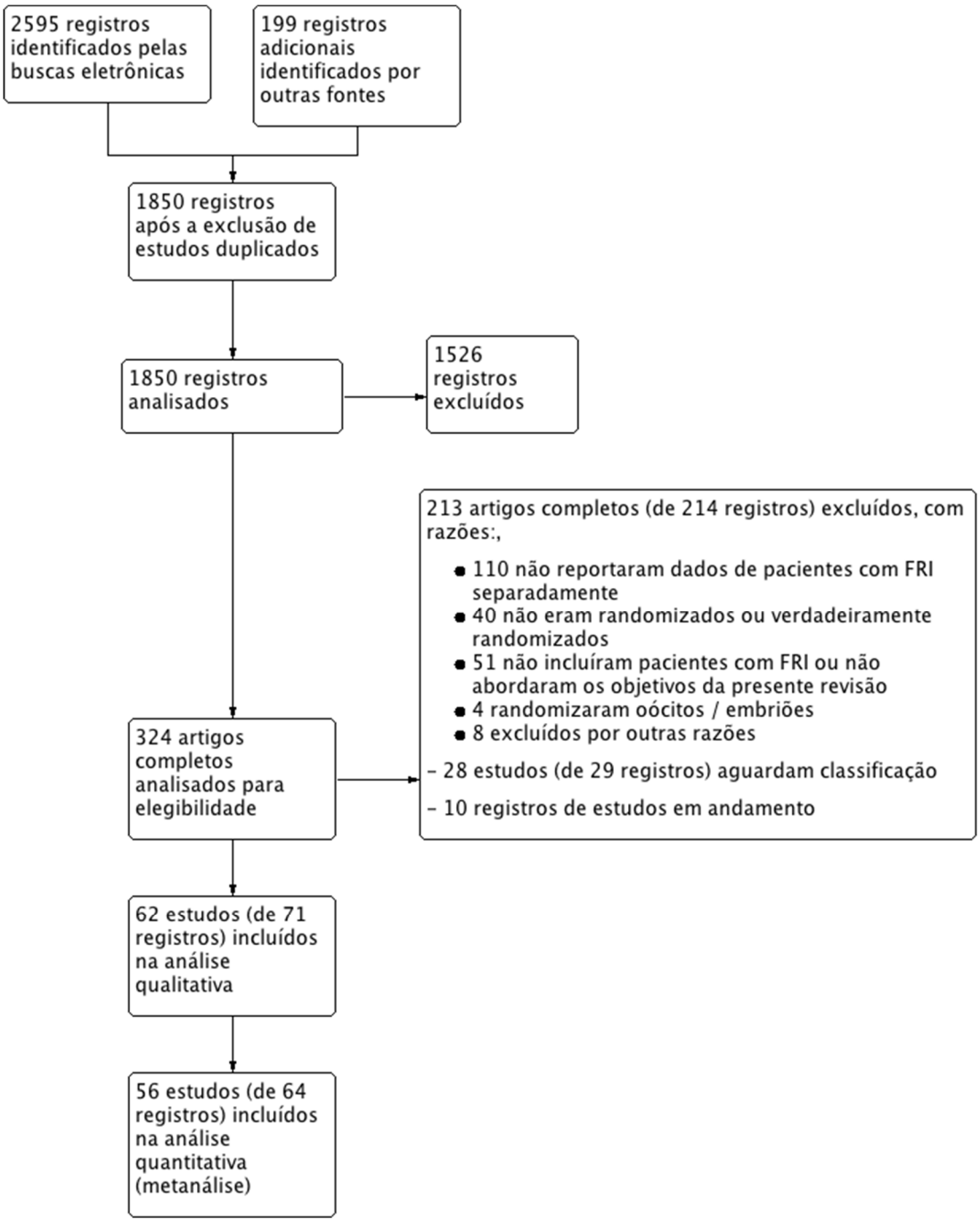

Figura 1. Fluxograma do estudo

4.4. Intervenções

- 1 estudo comparou Acupuntura vs Procedimento Simulado vs Nenhuma intervenção [14];
- 7 estudos compararam *Assisted Hatching* vs nenhuma intervenção [63, 74, 75, 79, 80, 84, 90];
- 2 estudos compararam Transferência de Blastocisto vs Transferência em Clivagem [72, 73];
- 2 estudos compararam Ácido Hialurônico vs *Serum substitute* como meio de cultura embrionária [70, 71];
- 8 estudos compararam Injúria Endometrial vs Procedimento Simulado Intrauterino, histeroscopia ou nenhuma intervenção [58-60, 69, 78, 102, 108, 109];
- 5 estudos compararam Histeroscopia vs nenhuma intervenção [55, 81, 89, 107, 110];
- 9 estudos compararam G-CSF vs nenhuma intervenção [56, 57, 61, 66-68, 77, 92, 98];
- 1 estudo comparou Heparina vs Aspirina [65];
- 2 estudos compararam Heparina vs nenhuma intervenção [82, 95];
- 3 estudos compararam Alta magnificação (IMSI) vs ICSI convencional [63, 93, 101];
- 1 estudo comparou Imunossupressor + antibiótico vs nenhuma intervenção [103];
- 1 estudo comparou Adesivos de nitroglicerina vs nenhuma intervenção [28];
- 1 estudo comparou agonista de GnRh na fase lútea vs nenhuma intervenção [32];
- 2 estudos compararam PGT-A vs nenhuma intervenção [76, 96]
- 1 estudo comparou LIF vs nenhuma intervenção [47];
- 2 estudos compararam Transferência Sequencial vs Transferência única em clivagem [86, 111];
- 1 estudo comparou FSH urinário + recombinante vs FSH recombinante para estimulação ovariana [104];

- 1 estudo comparou FSH urinário vs FSH recombinante para estimulação ovariana [104];
- 2 estudos compararam Infusão de emulsão lipídica vs nenhuma intervenção [83, 112];
- 1 estudo comparou hcG Intrauterino vs Procedimento Intrauterino [87];
- 1 estudo comparou Transferência de Embriões Congelados (TEC) vs Transferência a fresco [85];
- 2 estudos compararam PBMC intrauterino vs nenhuma intervenção [88, 97];
- 1 estudo comparou Medicina Chinesa vs nenhuma intervenção [89];
- 1 estudo comparou GH para o preparo endometrial vs preparo endometrial convencional [33];

4.5. Desfechos reportados

- 31 estudos reportaram nascidos vivos;
- 55 estudos reportaram gestação clínica;
- 30 estudos reportaram abortamento;
- 13 estudos reportaram gestações múltiplas;
- 4 estudos reportaram malformações congênitas;
- 1 estudo reportou síndrome de hiperestímulo ovariano.

4.6. Estudos excluídos

Duzentos e treze estudos foram excluídos, pelos seguintes motivos:

- 40 eram não randomizados ou pseudo-randomizados;
- 110 não reportavam resultados de pacientes com 2 ou mais falhas separadamente dos resultados de outros grupos de paciente e não foi possível obter esses dados através de contato com os autores;

- 51 estudos não incluíram pacientes com FRI ou não avaliaram as questões de interesse à presente revisão;
- 2 estudos reportaram dados apenas de transferência de embriões congelados;
- 4 estudos randomizaram oócitos ou embriões;
- 6 estudos foram excluídos por outras razões;

4.7. Estudos aguardando classificação

Vinte e oito estudos aguardam classificação, pelos seguintes motivos:

- Não foi possível ter certeza se eram verdadeiramente randomizados [113-117];
- Os critérios de inclusão das pacientes não eram claros, deixando dúvidas sobre a inclusão de pacientes com 2 ou mais falhas [118, 119];
- Não foi possível extrair os dados apenas de pacientes com 2 ou mais falhas prévias [120-128];
- Não reportaram dados sobre os desfechos avaliados na metanálise [129-132];
- Estudos registrados em plataformas de ensaios clínicos, com a informação de que já haviam sido finalizados. Porém, nenhum dado - publicado ou fornecido pelos autores - pode ser obtido [NCT00894946; NCT01340560; NCT01636505; NCT01673399; NCT01679561; NCT01916798; NCT02107521; NCT02305420]

Em todas as situações acima descritas, os autores dos estudos foram contatados por email, para esclarecimento das dúvidas, mas nenhuma resposta foi obtida até o fim do presente estudo.

4.8. Estudos em andamento

Ao término do presente trabalho, dez estudos estavam registrados em plataformas de ensaios clínicos e, segundo os registros, ainda se encontravam em andamento. De acordo com os registros, eles possivelmente preenchem os critérios de inclusão e poderão ser futuramente incluídos em uma atualização da presente metanálise.

São eles (identificados pelos respectivos números de registro):

- *Clinical Trials Registry – Índia:* CTRI/2013/12/004206;
- *ISRCTN Registry:* ISRCTN24605402; ISRCTN63112626;
- *Clinical Trials.gov:* NCT01107002; NCT01214772; NCT01649752; NCT01798862; NCT01924104; NCT02149277; NCT02306395.

4.9. Risco de viés dos estudos incluídos

4.9.1. Alocação

Trinta e seis (dos sessenta e dois) estudos foram classificados como de baixo risco de viés de seleção relacionado à geração da sequência de randomização, pois utilizaram-se de randomização gerada por computador ou tabela de números randomizados. Os outros 26 estudos não descrevem os métodos de randomização e, portanto, foram classificados como de risco incerto de viés.

Dezessete estudos foram classificados como de baixo risco de viés de seleção relacionado à ocultação de alocação, por se valerem de envelopes opacos para esse fim. Apenas um estudo foi considerado de alto risco de viés, uma vez que as tabelas contendo a sequência de alocação não era oculta aos médicos envolvidos na pesquisa [76, 101]; os demais 44 estudos não descreveram a ocultação de alocação e foram julgados como de risco incerto de viés.

4.9.2. Mascaramento

O mascaramento dos participantes e pesquisadores não foi considerado como fonte potencial de viés no presente estudo, uma vez que é improvável que os desfechos avaliados (nascidos vivos, gestação clínica, aborto e malformações congênitas) sejam por ele influenciados. Dessa maneira, todos os estudos foram considerados como de baixo risco de viés.

4.9.3. Perda de seguimento

Dois estudos foram julgados como de alto risco de viés de perda de seguimento, uma vez que houve perda desigual entre os grupos de intervenção e controle [76, 101]. Doze estudos foram considerados como de risco incerto de viés, por não apresentarem detalhes sobre o número de pacientes incluídas e analisadas [58, 63, 67, 68, 70, 73, 91, 92, 97, 102, 103]. Os demais 48 estudos reportaram os desfechos de todas as pacientes randomizadas e foram classificados como de baixo risco de viés de perda de seguimento.

4.9.4. Reportagem seletiva

Todos os estudos foram classificados como de baixo risco de viés, pois a reportagem seletiva de dados não foi suspeitada. Embora a grande maioria não tenha reportado o número de malformações fetais, consideramos que esses estudos podem não ter sido desenhados para a avaliação desses desfechos, uma vez que sua avaliação demanda um maior tempo de observação.

4.9.5. Outras fontes de viés

Vinte e três estudos foram considerados como de alto risco de outros vieses: 20 por terem sido publicados apenas como resumos em anais de congressos [55, 58, 63-65, 67, 68, 73, 77, 83-86,

92-94, 97, 98, 112, 133]; um por apresentar diferenças entre o protocolo publicado e o estudo realizado e pela possibilidade de um erro sistemático, devido à intervenção realizada como controle [69]; um estudo foi publicado apenas como resumo e também apresentou possível erro sistemático, devido à intervenção realizada como controle [102]; por último, um estudo apresentou número desigual e desbalanceado de pacientes nos grupos de intervenção e controle, devido à interrupção precoce do estudo [72]. O resumo do risco de viés dos estudos está apresentando na **Figura 2**.

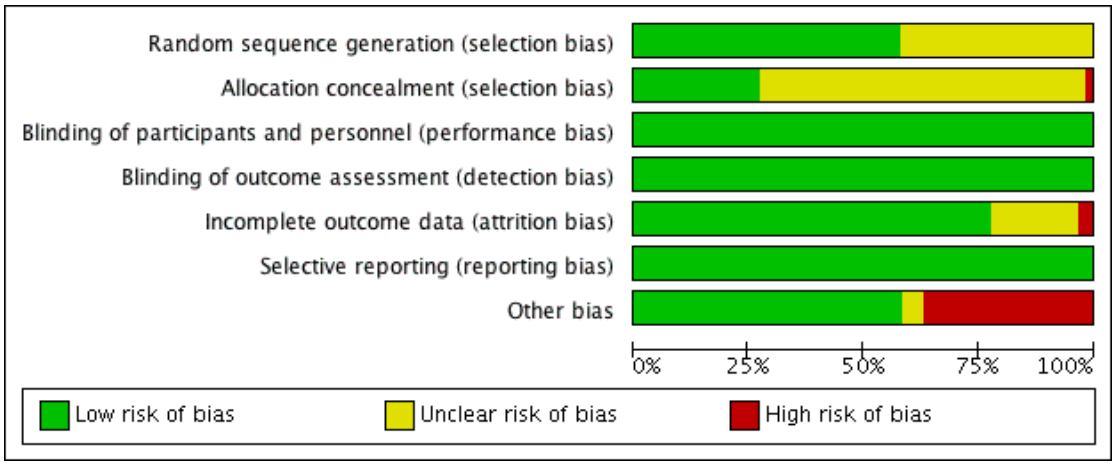

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos

4.10. Efeitos das intervenções

4.10.1. Desfecho Primário (eficácia): Nascidos Vivos

- Ácido Hialurônico vs *Serum substitute*: Apenas 2 estudos foram incluídos nessa comparação. O grupo que recebeu ácido hialurônico obteve um aumento na taxa de nascidos vivos, (RR 7,39; IC 95% 3,26 - 16.78; 288 participantes; 2 estudos; I^2 = 0%). O NNT calculado foi de 4 (IC 95% 2-11). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por grande imprecisão, devido ao número muito pequeno de

eventos em cada um dos grupos e um nível devido às limitações dos estudos incluídos: ambos de risco incerto de viés de seleção. Ver Figura 3.

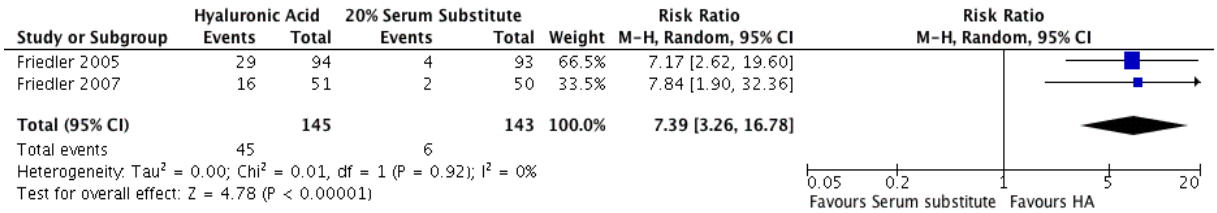

Figura 3. Forest Plot – Ácido Hialurônico vs *Serum substitute:* Nascidos Vivos

- Injúria Endometrial vs Procedimento Simulado Intrauterino, histeroscopia ou nenhuma intervenção: o grupo submetido a injúria endometrial apresentou um maior número de nascidos vivos em comparação aos outros dois grupos (RR 1,46; IC 95% 1,01 - 2,10; 888 participantes; 6 estudos; I^2 = 46%). O NNT calculado foi 8 (IC 95% 3 – não estimável). A evidência é de **baixa qualidade**, rebaixada um nível por imprecisão, (amplo IC e pequeno número de eventos) e um nível por inconsistência. Apesar de 4 dos 6 estudos terem sido classificados como de risco incerto ou alto de viés, a estimativa de efeito benéfico se manteria inalterada após a exclusão desses estudos; por essa razão, optamos por não rebaixar a evidência devido às limitações dos estudos incluídos. Ver **Figura 4**.

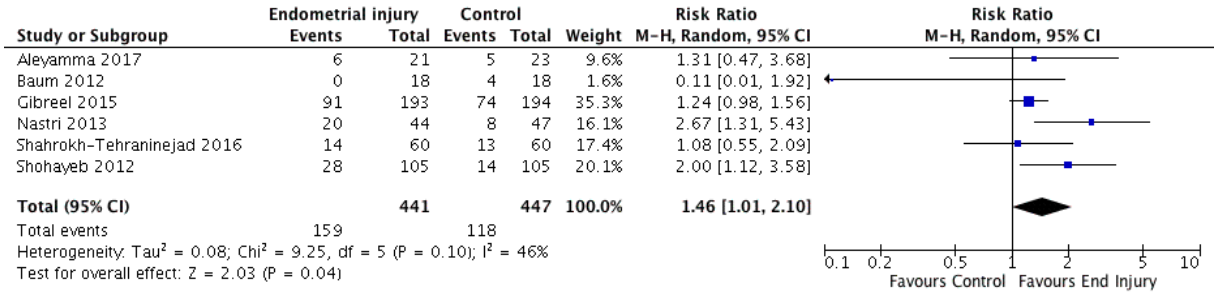

Figura 4. Forest Plot – Injúria Endometrial vs Procedimento Simulado Intrauterino, histeroscopia ou nenhuma intervenção: Nascidos Vivos

- Histeroscopia vs nenhuma intervenção: o grupo submetido a histeroscopia apresentou uma maior taxa de nascidos vivos em comparação ao grupo de não intervenção (RR 1,47; IC 95% 1,07 - 2,00; 1901 participantes; 4 estudos; I^2 = 74%). O NNT calculado foi 11 (IC95% 5 - 100). A evidência é de **baixa qualidade**, rebaixada um nível por inconsistência (I^2 = 74%) e um nível devido às limitações dos estudos incluídos: 3 de 4 estudos foram considerados de risco incerto ou alto de viés. A análise de sensibilidade, considerando apenas estudos de baixo risco de viés, teria mudado a estimativa de efeito, mostrando não haver efeito da realização de histeroscopia antes do início do tratamento. Ver **Figura 5** e **Figura 6**.

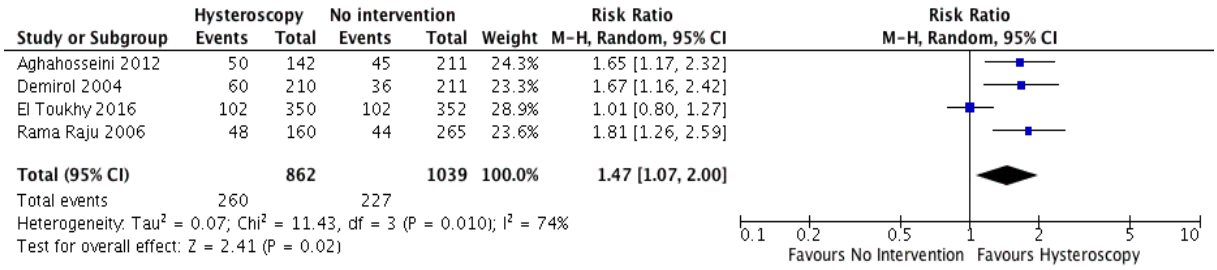

Figura 5. Forest Plot – Histeroscopia vs nenhuma intervenção: Nascidos Vivos

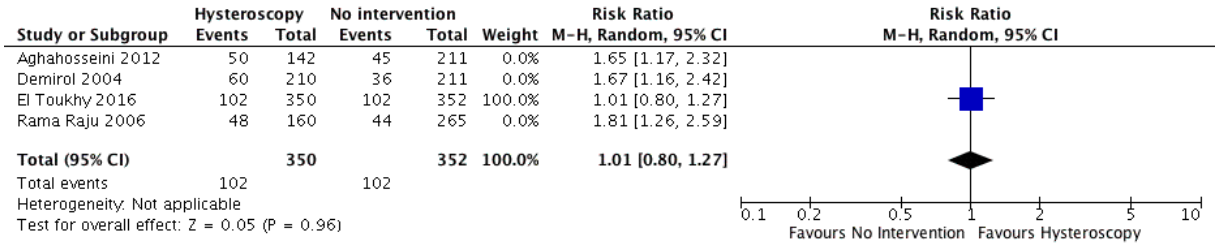

Figura 6. Forest Plot – Histeroscopia vs nenhuma intervenção: Nascidos Vivos – Análise de Sensibilidade

- Heparina vs Aspirina: o grupo que recebeu heparina obteve uma maior taxa de nascidos vivos em comparação ao grupo que recebeu aspirina (RR 2,56; IC 95% 1,17 - 5,58; 126 participantes; 1 estudo; I^2 = 0%). O NNT calculado foi 5 (IC 95% 2 - 50). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por imprecisão (número muito baixo de eventos); e um nível devido às limitações dos estudos incluídos, considerados de alto risco de viés. Ver **Figura 7**.

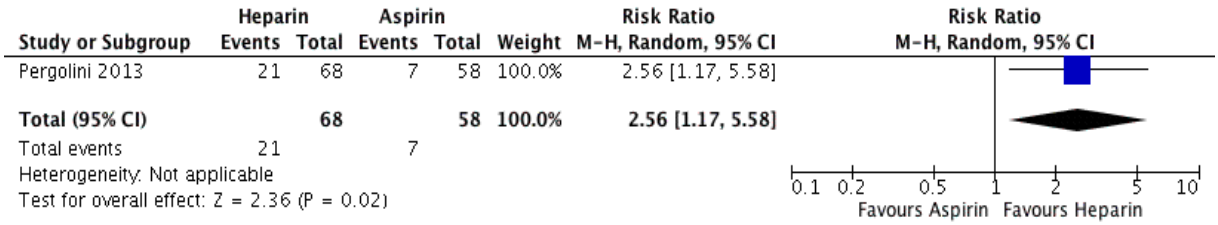

Figura 7. Forest Plot – Heparina vs Aspirina: Nascidos Vivos

- Fator inibidor da leucemia (LIF) vs nenhuma intervenção: o grupo que recebeu LIF obteve menor taxa de nascidos vivos em comparação ao grupo que não recebeu intervenção (RR 0,36; IC 95% 0,20 - 0,65; 149 participantes; 1 estudo; I^2 = 0%). O NNTH calculado foi 3 (IC 95% 3 - 7). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por imprecisão (número muito baixo de eventos); e um nível devido às limitações do estudo incluído, considerados de risco incerto de viés de seleção. Ver **Figura 8**.

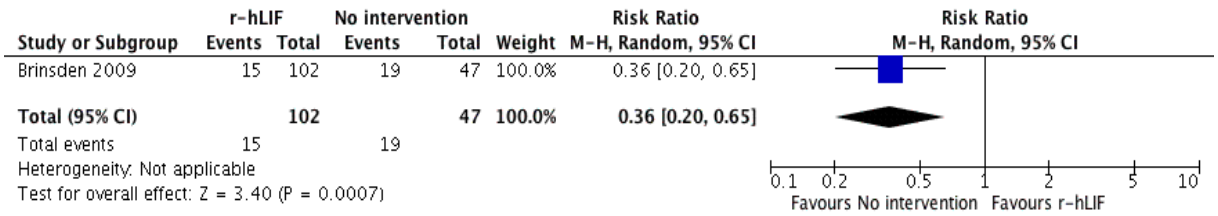

Figura 8. Forest Plot – Fator inibidor da leucemia (LIF) vs nenhuma intervenção: Nascidos Vivos

- FSH urinário + recombinante vs FSH recombinante para estimulação ovariana: a administração de FSH urinário + recombinante obteve maiores taxas de nascidos vivos em relação à administração exclusiva de FSH recombinante (RR 2,33; IC 95% 1,21 - 4,47; 130 participantes; 1 estudo; I^2 = 0%). O NNT calculado foi 5 (IC 95% 2 -33). A evidência é de **baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por imprecisão (número muito baixo de eventos). Ver **Figura 9**.

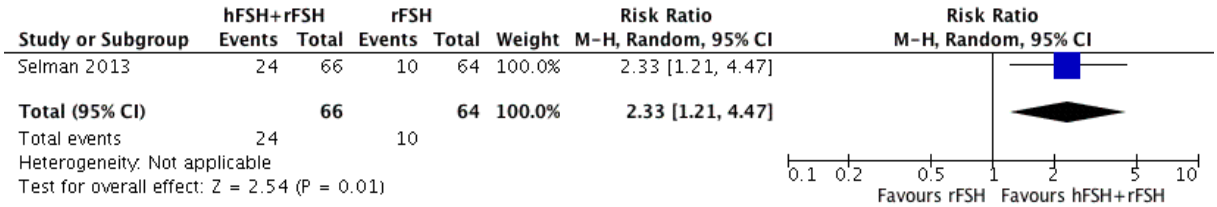

Figura 9. Forest Plot – FSH urinário + recombinante vs FSH recombinante para estimulação ovariana: Nascidos Vivos

- Emulsão lipídica vs nenhuma intervenção: o grupo que recebeu emulsão lipídica apresentou uma maior taxa de nascidos vivos em comparação ao grupo que não recebeu intervenção (RR 2,13; IC 95% 1,35 - 3,37; 300 participantes; 2 estudos; I^2 = 1%). O NNT calculado foi 6 (IC 95% 3 - 25). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada um nível por imprecisão (número baixo de eventos); e dois níveis devido às limitações dos estudos incluídos, considerados de alto risco de viés. Ver **Figura 10**.

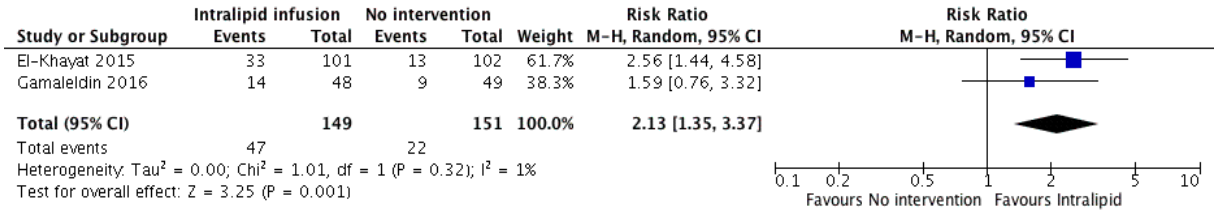

Figura 10. Forest Plot – Emulsão lipídica vs nenhuma intervenção: Nascidos Vivos

- Transferência de Embriões Congelados (TEC) vs Transferência a fresco: o grupo submetido a TEC obteve uma maior taxa de nascidos vivos do que o grupo submetido a TE a fresco (RR 2,20; IC 95% 1,40 - 3,45; 200 participantes; 1 estudo; I^2 = 0%). O NNT calculado foi 4 (IC 95% 2 - 13). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada um nível por imprecisão (número baixo de eventos); e dois níveis devido às limitações dos estudos incluídos, considerados de alto risco de viés. Ver **Figura 11**.

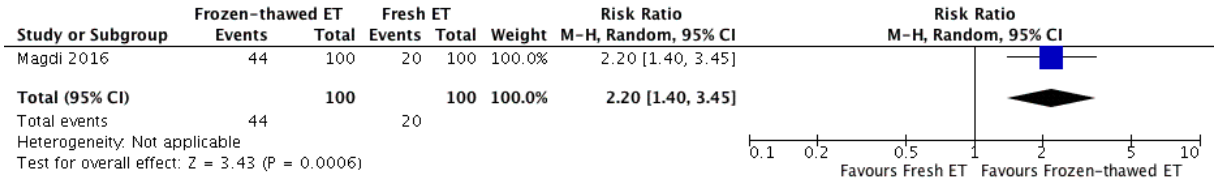

Figura 11. Forest Plot – Transferência de Embriões Congelados (TEC) vs Transferência a fresco: Nascidos Vivos

- PBMC Intrauterino vs nenhuma intervenção: a administração de PBMC mostrou-se benéfica para o desfecho nascidos vivos, em comparação ao grupo que não recebeu nenhuma intervenção (RR 2,13; IC 95% 1,23 - 3,70; 212 participantes; 1 estudo; I^2 = 0). O NNT calculado foi 6 (IC 95% 2 - 33). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por imprecisão (número muito baixo de eventos); e um nível devido às limitações do estudo incluído, considerados de risco incerto de viés de seleção. Ver **Figura 12**.

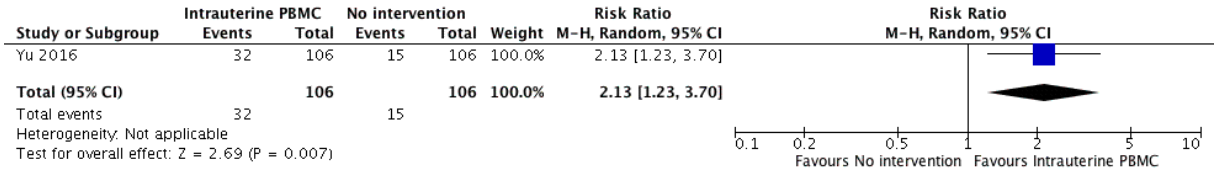

Figura 12. Forest Plot – PBMC Intrauterino vs nenhuma intervenção: Nascidos Vivos

- GH para o preparo endometrial vs preparo endometrial convencional: o grupo que recebeu GH obteve uma maior taxa de nascidos vivos em comparação ao grupo que realizou preparo endometrial convencional (RR 3,00; IC 95% 1,35 - 6,65; 70 participantes; 1 estudo; I^2 = 0%). O NNT calculado foi 2 (IC 95% 1 - 20). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por imprecisão (número muito baixo de eventos); e um nível devido às limitações do estudo incluído, considerado de risco incerto de viés de seleção. Ver **Figura 13**.

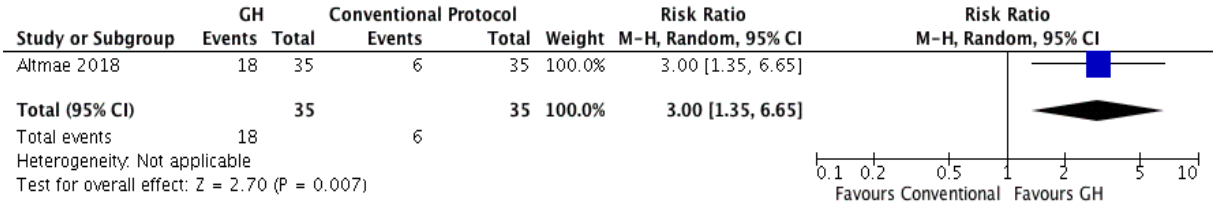

Figura 13. Forest Plot – GH para o preparo endometrial vs preparo endometrial convencional: Nascidos Vivos

4.10.2. Desfecho Primário (eventos adversos): Gestação Múltipla

Gestação múltipla foi avaliada em 10 das 24 comparações. Nenhuma delas mostrou evidência significativa de efeito benéfico ou maléfico.

4.10.3. Desfecho Secundário (eficácia): Gestação clínica

- Acupuntura vs Procedimento Simulado vs Nenhuma intervenção: as pacientes submetidas a acupuntura obtiveram maiores taxas de gestação clínica quando comparadas às pacientes que não foram submetidas ao procedimento (RR 4,00; IC 95% 1,51 - 10,58; 84 participantes; 1 estudo; I^2 = 0%). O NNT calculado foi 5 (IC 95% 2 - 25). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada três níveis por imprecisão (número muito baixo de eventos). Ver **Figura 14**.

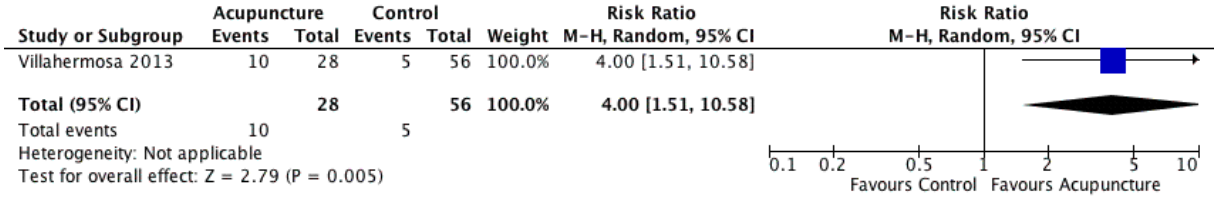

Figura 14. Forest Plot – Acupuntura vs Procedimento Simulado ou nenhuma intervenção: Gestação clínica

- *Assisted hatching* vs nenhuma intervenção: o procedimento de *assisted hatching* relacionou-se a uma maior taxa de gestação clínica, em comparação ao grupo que não recebeu a intervenção (RR 1,42; IC 95% 1,07 - 1,88; 1014 participantes; 7 estudos; I^2 = 31%). O NNT calculado foi 13 (IC 95% 6 - 100). A evidência é de **baixa qualidade**, rebaixada um nível por imprecisão (IC largo, incluindo mínimo benefício e grande efeito); e um nível por limitações nos estudos incluídos (6/7 estudos foram julgados como de risco incerto de viés de seleção). Ver **Figura 15**.

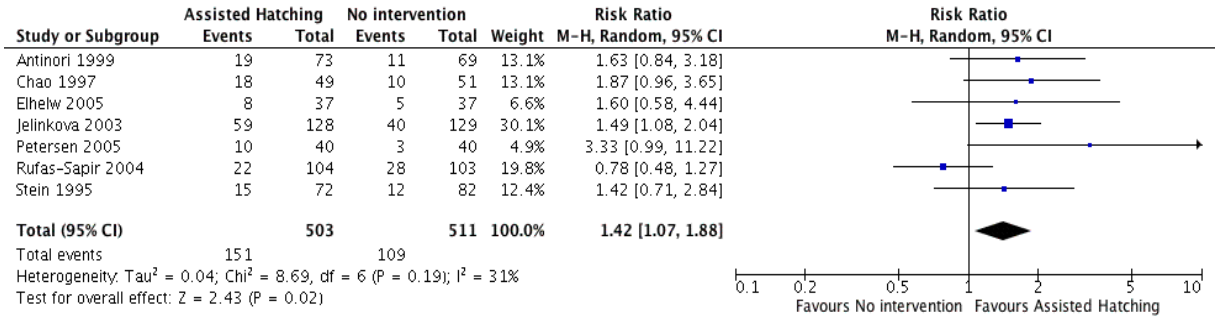

Figura 15. Forest Plot – *Assisted hatching* vs nenhuma intervenção: Gestação clínica

- Ácido Hialurônico vs *Serum substitute*: O grupo que recebeu ácido hialurônico obteve uma maior taxa de gestação clínica em comparação ao grupo que recebeu *serum substitute*, (RR 2,99; IC95% 1,91 - 4,67; 288 participantes; 2 estudos; I^2 = 0%). O NNT calculado foi de 4 (IC 95% 3 - 9). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por grande imprecisão, devido ao número muito pequeno de eventos em cada

um dos grupos e um nível devido às limitações dos estudos incluídos: ambos de risco incerto de viés de seleção. Ver **Figura 16**.

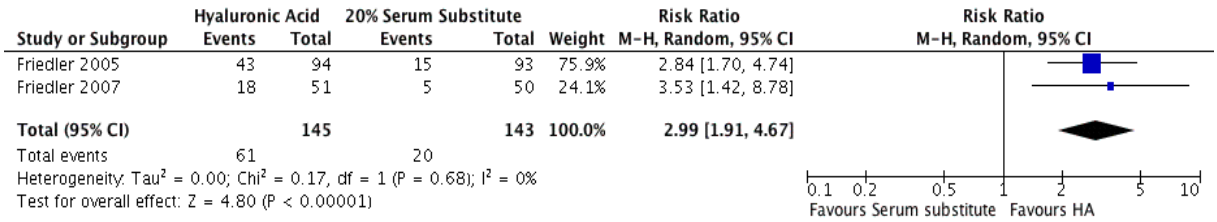

Figura 16. Forest Plot – Ácido Hialurônico vs *Serum substitute*: Gestação clínica

- Injúria Endometrial vs Procedimento Simulado Intrauterino, histeroscopia ou nenhuma intervenção: o procedimento de injúria endometrial se mostrou benéfico para o desfecho de gestação clínica, em relação ao procedimento simulado ou a nenhuma intervenção (RR 1,35; IC 95% 1,03 – 1,76; 1163 participantes; 8 estudos; I^2 = 46%). O NNT calculado foi 10 (IC 95% 5 – não estimável). A evidência é de **baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por imprecisão (número baixo de eventos e amplo IC, incluindo efeito desprezível e grande efeito). Ver **Figura 17**.

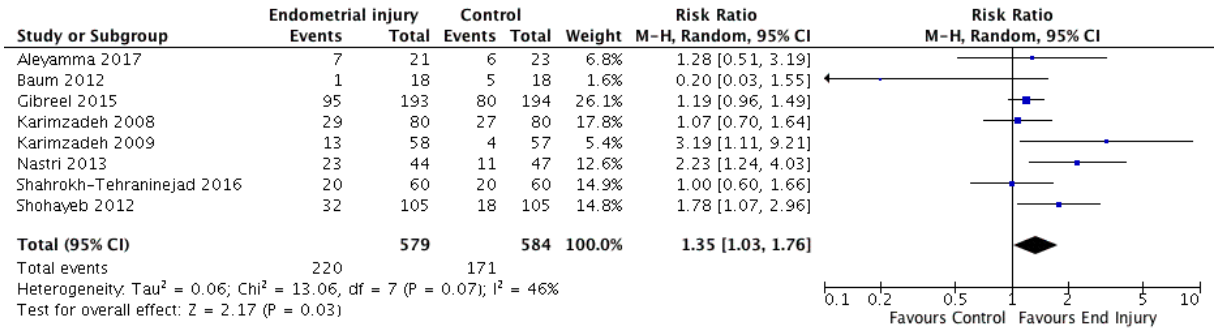

Figura 17. Forest Plot – Injúria Endometrial vs Procedimento Simulado Intrauterino, histeroscopia ou nenhuma intervenção: Gestação clínica

- Histeroscopia vs nenhuma intervenção: o grupo submetido a histeroscopia apresentou uma maior taxa de gestação clínica em comparação ao grupo de não intervenção (RR

1,53; IC 95% CI 1,17 – 2,01; 2013 participantes; 5 estudos; I^2 = 74%). O NNT calculado foi 8 (IC 95% CI 4 - 25). A evidência é de **baixa qualidade**, rebaixada um nível devido às limitações dos estudos incluídos (4 de 5 estudos foram julgados como de risco incerto de viés de seleção); e um nível por inconsistência: um estudo grande e bem desenhado mostra não haver efeito de se realizar histeroscopia, enquanto os outros 3 estudos menores mostram benefício. A análise de sensibilidade, considerando apenas estudos de baixo risco de viés, teria mudado a estimativa de efeito, mostrando não haver efeito da realização de histeroscopia antes do início do tratamento. Ver **Figura 18** e **Figura 19**.

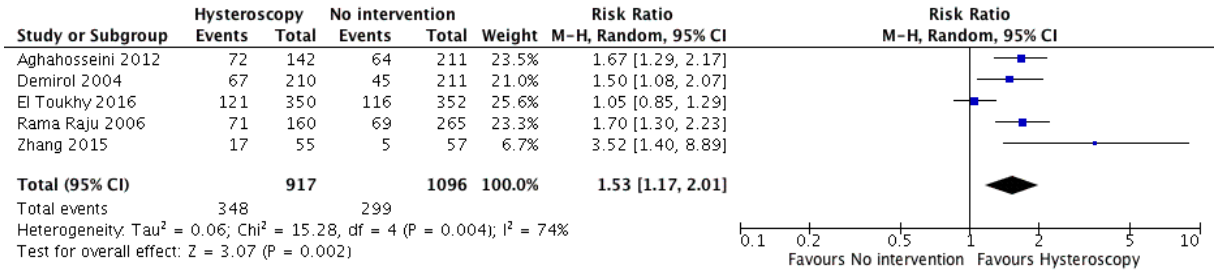

Figura 18. Forest Plot – Histeroscopia vs nenhuma intervenção: Gestação clínica

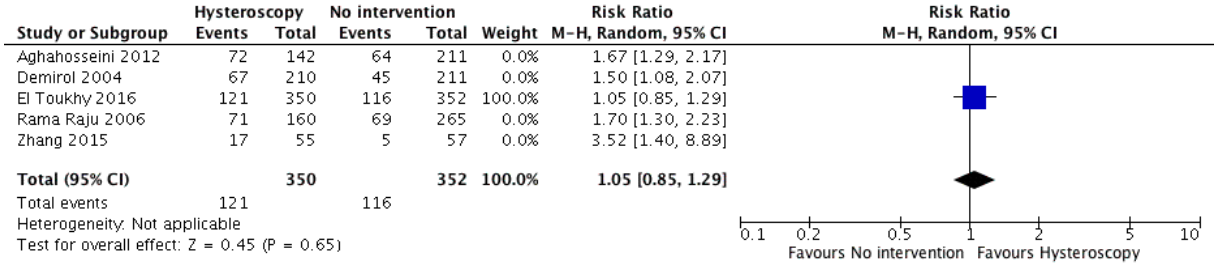

Figura 19. Forest Plot – Histeroscopia vs nenhuma intervenção: Gestação clínica – Análise de Sensibilidade

- Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) vs nenhuma intervenção: a administração de G-CSF mostrou efeito benéfico sobre o desfecho gestação clínica, em

comparação ao grupo que não recebeu intervenção (RR 2,01; IC 95% 1,57 – 2,56; 772 participantes; 9 estudos; I2 = 0%). O NNT calculado foi 6 (IC 95% 4 - 10). A evidência é de muito baixa qualidade, rebaixada um nível por imprecisão (baixo número de eventos); e um nível devido às limitações dos estudos incluídos (5/9 estudos foram julgados como de alto risco de viés). A análise do gráfico de funil mostrou uma distribuição assimétrica, sugerindo um efeito de estudos pequenos. Por essa razão, suspeitamos fortemente de viés de publicação. Ver **Figura 20** e **Figura 21**.

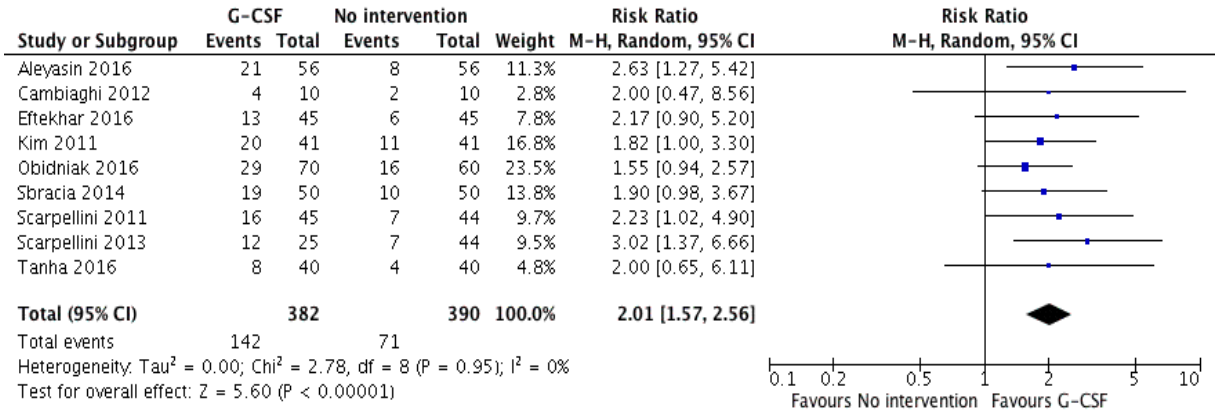

Figura 20. Forest Plot – Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) vs nenhuma intervenção: Gestação clínica

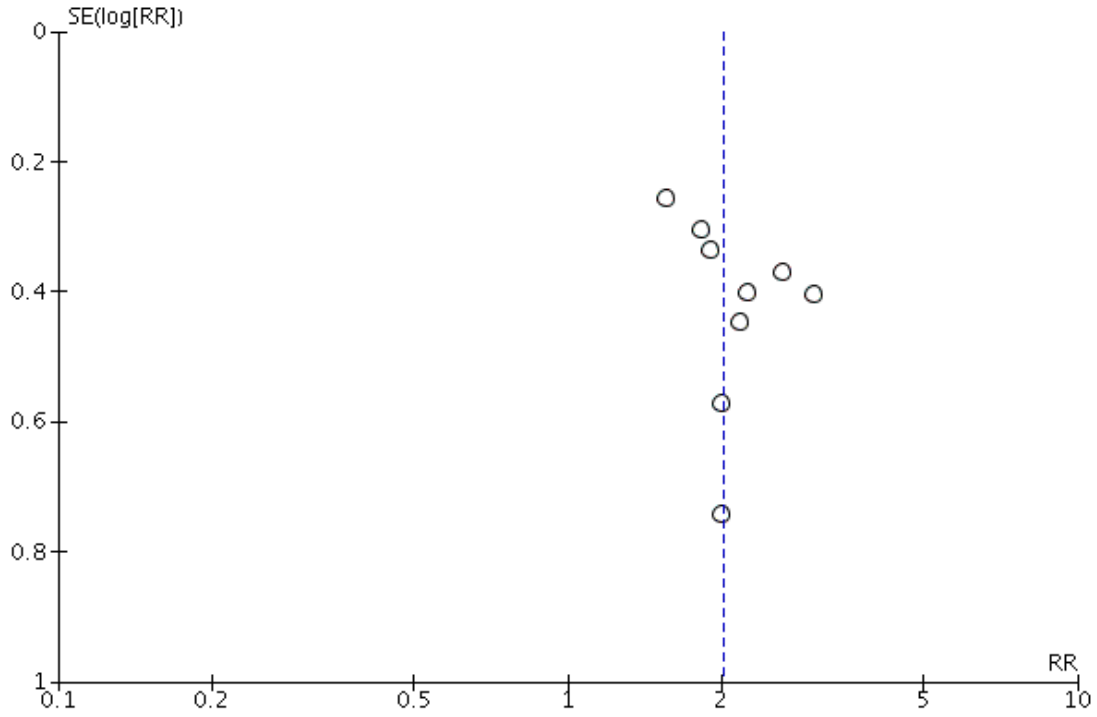

Figura 21. Gráfico de Funil – Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) vs nenhuma intervenção: Gestação clínica

- Fator inibidor da leucemia (LIF) vs nenhuma intervenção: o grupo que recebeu LIF obteve menor taxa de nascidos vivos em comparação ao grupo que não recebeu intervenção (RR 0,52; IC 95% 0,29 – 0,92; 149 participantes; 1 estudo; I^2 = 0%). O NNTH calculado foi 5 (IC 95% 4 - 33). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por imprecisão (número muito baixo de eventos); e um nível devido às limitações do estudo incluído, considerados de risco incerto de viés de seleção. Ver **Figura 22**.

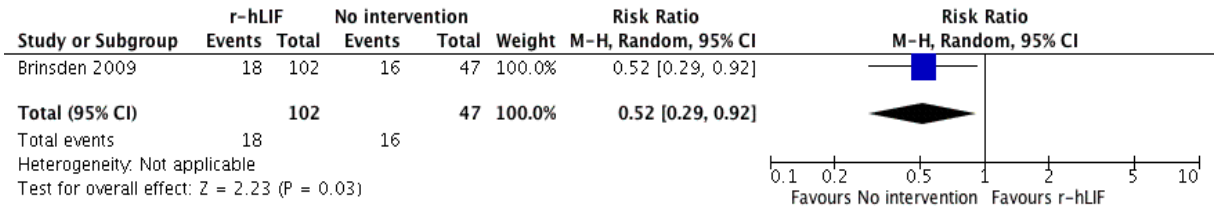

Figura 22. Forest Plot – Fator inibidor da leucemia (LIF) vs nenhuma intervenção: Gestação clínica

- Transferência Sequencial vs Transferência única em clivagem: o grupo submetido a transferência sequencial obteve maiores taxas de gestação clínica em comparação ao grupo de transferência única em clivagem (RR 1,89; IC 95% 1,23 - 2.89; 214 participantes; 2 estudos; I^2 = 0%). O NNT calculado foi 6 (IC 95% 3 - 25). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por imprecisão (número muito baixo de eventos); e um nível devido às limitações dos estudos incluídos (1/2 considerado de alto de viés). Ver **Figura 23**.

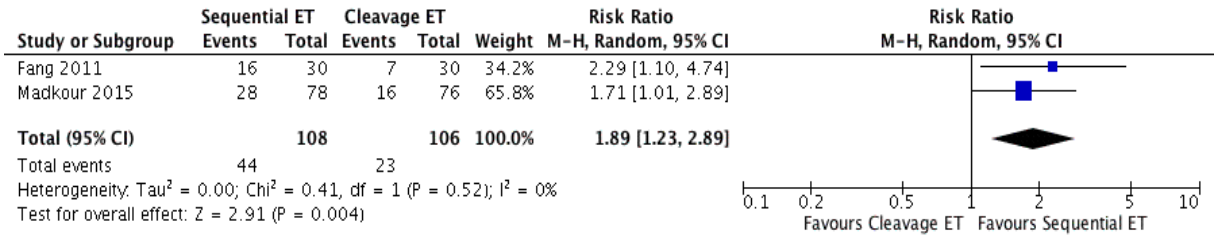

Figura 23. Forest Plot – Transferência Sequencial vs Transferência única em clivagem: Gestação clínica

- FSH urinário + recombinante vs FSH recombinante para estimulação ovariana: o grupo que recebeu FSH urinário + recombinante durante a estimulação ovariana apresentou maiores taxas de gestação clínica em relação ao grupo que usou apenas FSH recombinante (RR 1,04; IC 95% 0,50 – 2,19; 131 participantes; 1 estudo; I^2 = 0%). O NNT calculado foi 5 (IC 95% 2 - 25). A evidência é de **baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por imprecisão (número muito baixo de eventos). Ver **Figura 24**.

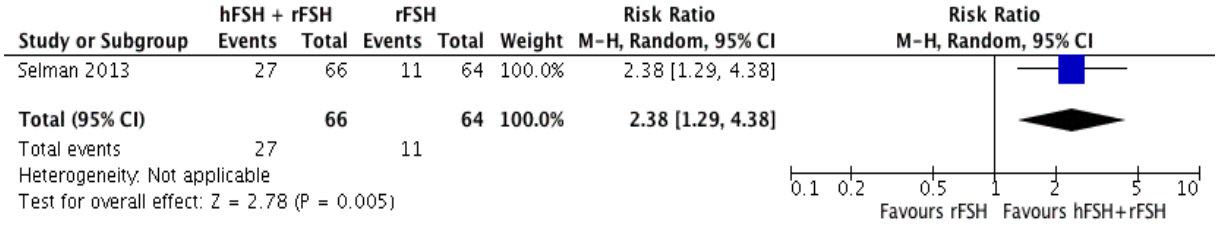

Figura 24. Forest Plot – FSH urinário + recombinante vs FSH recombinante para estimulação ovariana: Gestação clínica

- Emulsão lipídica vs nenhuma intervenção: o grupo que recebeu emulsão lipídica obteve maiores taxas de gestação clínica, em comparação ao grupo que não recebeu intervenção (RR 1,90; IC 95% 1,21 - 2.98; 300 participantes; 2 estudos; I^2 = 22%). O NNT calculado foi de 8 (IC 95% 4 - 34). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada um nível por imprecisão (número baixo de eventos); e dois níveis devido às limitações dos estudos incluídos (um dos estudos é de risco incerto de viés de seleção e ambos foram considerados como de alto risco para outros vieses). Ver **Figura 25**.

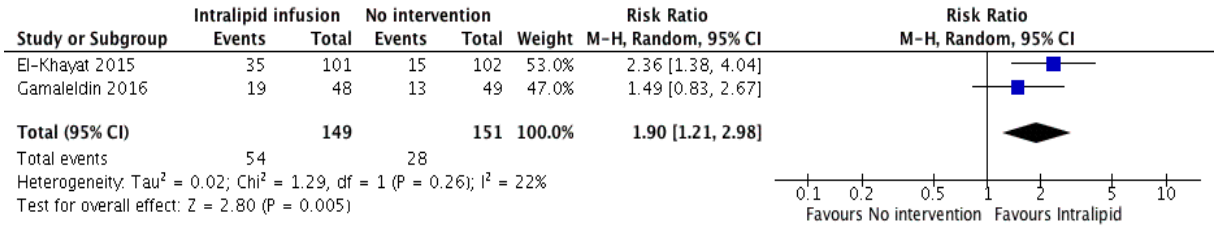

Figura 25. Forest Plot – Emulsão lipídica vs nenhuma intervenção: Gestação clínica

- Transferência de Embriões Congelados (TEC) vs Transferência a fresco: o grupo submetido a TEC obteve uma maior taxa de gestação clínica do que o grupo submetido a TE a fresco (RR 1,86; IC 95% 1,29 – 2,68; 200 participantes; 1 estudo; I^2 = 0%). O NNT calculado foi 5 (IC 95% 3 - 13). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada um nível por imprecisão (número baixo de eventos); e dois níveis devido às limitações do

estudo incluído, considerado de risco incerto de viés de seleção e de alto risco para outros vieses). Ver **Figura 26** .

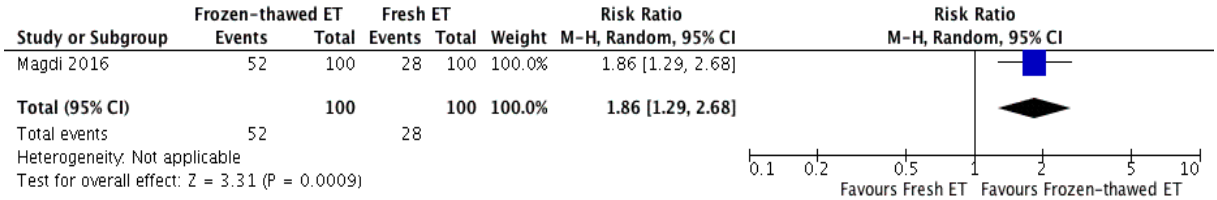

Figura 26. Forest Plot – Transferência de Embriões Congelados vs Transferência a fresco: Gestação clínica

- PBMC intrauterino vs nenhuma intervenção: a administração de PBMC mostrou-se benéfica para o desfecho nascidos vivos (RR 1,97, IC 95% 1,42 – 2,75; 310 participantes; 2 estudos; I^2 = 0%). O NNT calculado foi 5 (IC 95% 3 - 12). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada um nível por imprecisão (número baixo de eventos); e dois níveis devido às limitações dos estudos incluídos (ambos de risco incerto de viés de seleção). Ver **Figura 27**.

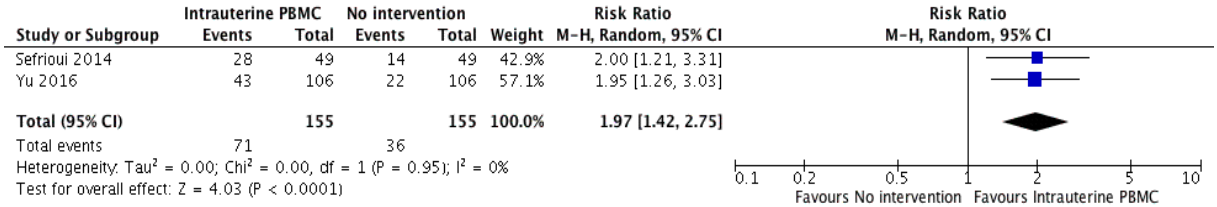

Figura 27. Forest Plot – PBMC intrauterino vs nenhuma intervenção: Gestação clínica

- Medicina Chinesa vs nenhuma intervenção: o uso de medicações da Medicina tradicional Chinesa durante o tratamento foi associado a uma maior taxa de gestação clínica, em relação ao grupo que não recebeu a intervenção (RR 3,46; IC 95% 1,37 – 8,74; 113 participantes; 1 estudo; I^2 = 0%). O NNT calculado foi 6 (IC 95% 2 - 50). A

evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por imprecisão (número muito baixo de eventos); e dois níveis devido às limitações do estudo incluído, de risco incerto de viés de seleção. Ver **Figura 28**.

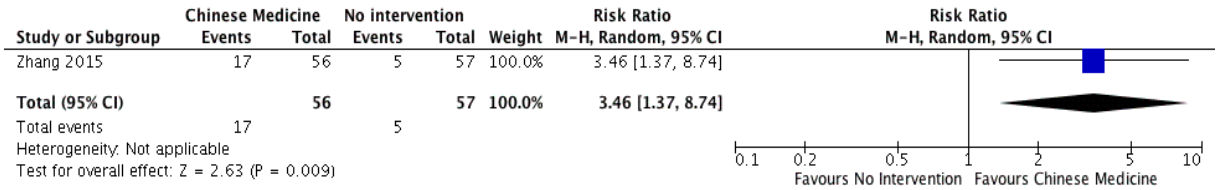

Figura 28. Forest Plot – Medicina Chinesa vs nenhuma intervenção: Gestação clínica

- GH para o preparo endometrial vs preparo endometrial convencional: o grupo que recebeu GH obteve uma maior taxa de gestação clínica, comparado ao grupo que recebeu preparo endometrial convencional (RR 3,00; IC 95% 1,35 – 6,65; 70 participantes; 1 estudo; I^2 = 0%). O NNT calculado foi 4 (IC 95% 2 - 25). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por imprecisão (número muito baixo de eventos); e um nível devido às limitações do estudo incluído, considerado de risco incerto de viés de seleção. Ver **Figura 29**.

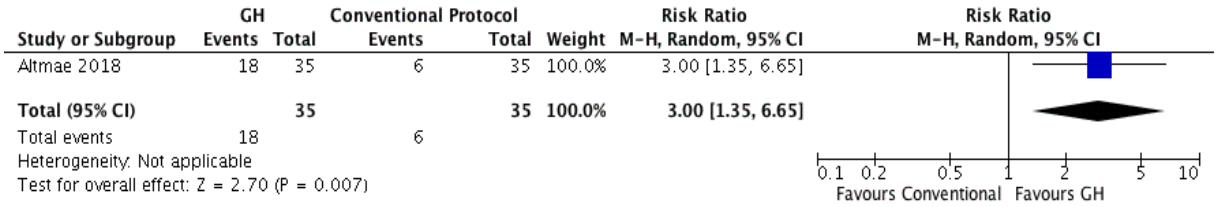

Figura 29. Forest Plot – GH para o preparo endometrial vs preparo endometrial convencional: Gestação clínica

4.10.4. Desfecho Secundário (eventos adversos): Abortamento

- Ácido Hialurônico vs *Serum substitute*: O grupo que recebeu ácido hialurônico obteve uma menor taxa de abortamento em comparação ao grupo que recebeu *serum substitute* (RR 0,41; IC 95% 0,25 – 0,67; 81 participantes; 2 estudos; I^2 = 0%). O NNT calculado foi de 2 (IC 95% 1 - 4). A evidência é de **muito baixa qualidade**, rebaixada dois níveis por grande imprecisão, devido ao número muito pequeno de eventos em cada um dos grupos e um nível devido às limitações dos estudos incluídos: ambos de risco incerto de viés de seleção. Ver **Figura 30**.

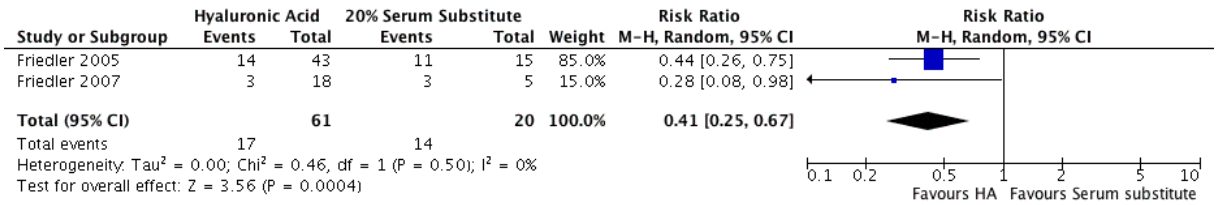

Figura 30. Forest Plot: Ácido Hialurônico vs *Serum substitute*: abortamento

4.10.5. Desfecho Secundário (eventos adversos): Malformações Congênitas

O risco de malformações congênitas foi avaliado em 4 das 24 comparações. Nenhuma delas mostrou evidência significativa de efeito benéfico ou maléfico.

4.10.6. Desfecho Secundário (eventos adversos): Síndrome de hiperestímulo ovariano

O risco de síndrome do hiperestímulo ovariano foi avaliado em penas em uma das 24 comparações e não houve evidência significativa de efeito benéfico ou maléfico.

Tabela 1 . Resumo dos Achados: Nascidos Vivos

População estudada: casais com falhas repetidas de implantação, submetidos a reprodução assistida						
Comparação	**Riscos comparativos (IC 95%)**			**Efeito relativo (IC 95%)**	**Número de participantes (nº de estudos)**	**Qualidade da evidência (GRADE)**
	Risco presumido	**Risco correspondente**				
	Intervenção	**Controle**	**NNT**			
Nascidos Vivos						
Ácido Hialurônico vs *Serum substitute* como meio de cultura embrionária	**4%**	**30%** (13% a 67%)	**4** (2 a 12)	**RR 7,39** (3,26 a 16,78)	**288**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**
Injúria Endometrial vs Procedimento Simulado Intrauterino, histeroscopia ou nenhuma intervenção	**26%**	**38%** (26% a 55%)	**9** (4 a NE)	**RR 1,46** (1,01 a 2,10)	**888**	⊕⊕⊖⊖ **Baixa**
Histeroscopia vs Nenhuma Intervenção	**21%**	**30%** (22% a 42%)	**11** (5 a 100)	**RR 1,47** (1,07 a 2,00)	**1901**	⊕⊕⊖⊖ **Baixa**
Heparina vs Aspirina	**12%**	**30%** (14% a 67%)	**6** (2 a 50)	**RR 2,56** (1,17 a 5,58)	**126**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**
LIF vs Nenhuma intervenção	**40%**	**14%** (8% a 26%)	**3** (3 a 7)	**RR 0,36** (0,20 a 0,65)	**149**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**
FSH urinário + recombinante vs FSH recombinante para estimulação ovariana	**15%**	**34%** (18% a 67%)	**6** (2 a 34)	**RR 2,33** (1,21 a 4,47)	**130**	⊕⊕⊖⊖ **Baixa**
Emulsão lipídica vs Nenhuma intervenção	**14%**	**29%** (18% a 47%)	**7** (3 a 25)	**RR 2,13** (1,35 a 3,37)	**300**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**
Transferência de Embriões Congelados vs Transferência a fresco	**20%**	**44%** (28% a 69%)	5 (2 a 13)	**RR 2,20** (1,40 a 3,45)	**200**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**

Continuação - Tabela 1 – Resumo dos Achados: Nascidos Vivos

Comparação	Riscos comparativos (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (nº de estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco presumido	Risco correspondente				
	Intervenção	Controle	NNT			
PBMC intrauterino vs Nenhuma intervenção	**14%**	**29%** (17% a 51%)	**7** (3 a 34)	**RR 2,13** (1,23 a 3,70)	**212**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**
GH para o preparo endometrial vs Preparo Endometrial Convencional	**17%**	**51%** (22% a 113%)	**2** (1 a 20)	**RR 3,00** (1,35 a 6,65)	**70**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**

A mediana do risco do grupo controle foi usada como base para o cálculo do Risco presumido. O risco correspondente (e o IC 95%) foi baseado no risco presumido do grupo controle e no **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

IC: intervalo de confiança; **RR**: risco relativo; **NNT**: *number needed to treat*.

Graus de evidência segundo o GRADE Working Group
Alta qualidade: É improvável que futuras pesquisas mudem a estimativa de efeito da intervenção.
Moderada qualidade: É provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa de efeito e é possível que haja mudança na estimativa.
Baixa qualidade: É muito provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa de efeito e é provável que haja mudança na estimativa.
Muito baixa qualidade: estamos muito incertos a respeito da estimativa.

Tabela 2 . Resumo dos Achados: Gravidez Clínica

População estudada: casais com falhas repetidas de implantação, submetidos a reprodução assistida						
Comparação	**Riscos comparativos (IC 95%)**			**Efeito relativo (IC 95%)**	**Número de participantes (nº de estudos)**	**Qualidade da evidência (GRADE)**
	Risco presumido	**Risco correspondente**				
	Intervenção	**Controle**	**NNT**			
Gravidez Clínica						
Acupuntura vs Procedimento simulado ou Nenhuma intervenção	**8%**	**32%** (12% a 84%)	5 (2 a 25)	**RR 4,00** (1,51 a 10,58)	**84**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**
Assisted hatching vs Nenhuma intervenção	**21%**	**29%** (22% a 39%)	**13** (6 a 100)	**RR 1,42** (1,07 a 1,88)	**1014**	⊕⊕⊖⊖ **Baixa**
Ácido Hialurônico vs *Serum substitute* como meio de cultura embrionária	**13%**	**38%** (24% a 60%)	**4** (3 a 9)	**RR 2,99** (1,91 a 4,67)	**288**	⊕⊕⊖⊖ **Baixa**
Injúria Endometrial vs Procedimento Simulado Intrauterino, histeroscopia ou nenhuma intervenção	**29%**	**39%** (29% a 51%)	**10** (5 a NE)	**RR 1,35** (1,03 a 1,76)	**1163**	⊕⊕⊖⊖ **Baixa**
Histeroscopia vs Nenhuma intervenção	**27%**	**41%** (31% a 54%)	**8** (4 a 25)	**RR 1,53** (1,17 a 2,01)	**2013**	⊕⊕⊖⊖ **Baixa**
G-CSF vs Nenhuma intervenção	**18%**	**36%** (28% a 46%)	**6** (4 a 10)	**RR 2,01** (1,57 a 2,56)	**772**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**
LIF vs Nenhuma intervenção	34%	**17%** (9 a 31)	5 (4 a 33)	**RR 0,52**, (0,29 a 0,92)	214	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**
Transferência Sequencial vs Transferência única em clivagem	**21%**	**39%** (25 a 60%)	**6** (3 a 25)	**RR 1,89** (1,23 a 2,89)	**214**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**

Continuação - Tabela 2 – Resumo dos Achados: Gravidez Clínica

Comparação	Riscos comparativos (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (nº de estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco presumido	Risco correspondente				
	Intervenção	Controle	NNT			
FSH urinário + recombinante vs FSH recombinante para estimulação ovariana	**17%**	**40%** (21% a 74%)	**5** (2 a 25)	**RR 2,38** (1,29 a 4,38)	**130**	⊕⊕⊖⊖ **Baixa**
Intralipid vs Nenhuma intervenção	**16%**	**30%** (19% a 47%)	**8** (4 a 34)	**RR 1,90** (1,21 a 2,98)	**300**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**
Transferência de Embriões Congelados vs Transferência a fresco	**28%**	**52%** (36% a 75%)	**5** (3 a 13)	**RR 1,86** (1,29 a 2,68)	**200**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**
PBMC Intrauterino vs Nenhuma intervenção	**23%**	**45%** (32 a 63%)	**5** (3 a 12)	**RR 1,97** (1,42 a 2,75)	**310**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**
Medicina Chinesa vs Nenhuma intervenção	**8%**	**27%** (10 a 69%)	**6** (2 a 50)	**RR 3,46** (1,37 a 8,74)	**113**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**
GH para o preparo endometrial vs Preparo Endometrial Convencional	**14%**	**42%** (18% a 93%)	**4** (2 a 25)	**RR 3,00** (1,35 a 6,65)	**70**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**

A mediana do risco do grupo controle foi usada como base para o cálculo do Risco presumido. O risco correspondente (e o IC 95%) foi baseado no risco presumido do grupo controle e no **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

IC: intervalo de confiança; **RR**: risco relativo; **NNT**: *number needed to treat*.

Graus de evidência segundo o GRADE Working Group
Alta qualidade: É improvável que futuras pesquisas mudem a estimativa de efeito da intervenção.
Moderada qualidade: É provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa de efeito e é possível que haja mudança na estimativa.
Baixa qualidade: É muito provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa de efeito e é provável que haja mudança na estimativa.
Muito baixa qualidade: estamos muito incertos a respeito da estimativa.

Tabela 3 . Resumo dos Achados: Desfechos de Segurança

Comparação	Riscos comparativos (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (nº de estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco presumido	Risco correspondente				
	Intervenção	Controle	NNT			
Abortamento						
Ácido Hialurônico vs *Serum substitute* como meio de cultura embrionária	**70%**	**28%** (17 a 46%)	**3** (2 a 5)	**RR 0,41** (0,25 a 0,67)	**81**	⊕⊖⊖⊖ **Muito Baixa**
Gestação Múltipla						
Nenhuma das intervenções estudadas mostrou evidência de benefício ou prejuízo em relação a este desfecho.						
Síndrome de Hiperestímulo Ovariano						
Nenhuma das intervenções estudadas mostrou evidência de benefício ou prejuízo em relação a este desfecho.						
Malformações Congênitas						
Nenhuma das intervenções estudadas mostrou evidência de benefício ou prejuízo em relação a este desfecho.						

A mediana do risco do grupo controle foi usada como base para o cálculo do Risco presumido. O risco correspondente (e o IC 95%) foi baseado no risco presumido do grupo controle e no **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

IC: intervalo de confiança; **RR**: risco relativo; **NNT**: *number needed to treat*.

Graus de evidência segundo o GRADE Working Group
Alta qualidade: É improvável que futuras pesquisas mudem a estimativa de efeito da intervenção.
Moderada qualidade: É provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa de efeito e é possível que haja mudança na estimativa.
Baixa qualidade: É muito provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa de efeito e é provável que haja mudança na estimativa.
Muito baixa qualidade: estamos muito incertos a respeito da estimativa.

Tabela 4 . Características dos Estudos Incluídos

	Estudo	País	Período	Método de alocação	Ocultação de Alocação	Pacientes	Participantes Intervenção / Controle	Observações
Acupuntura vs Procedimento Simulado vs Nenhuma intervenção	**Villahermosa 2013 [14]**	Brasil	Abr/2009 – Out/2011	Sequência gerada por computador	Envelopes opacos	• ≥2 falhas prévias • idade <38 anos • Sem fator uterino	28 / 56	Risco de viés: Baixo Taxa de implantação: não reportada
Assisted hatching vs nenhuma intervenção	**Antinori 1999 [63]**	Itália	NR	NR	NR	• ≥ 6 falhas prévias	73 / 69	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: não reportada
	Chao 1997 [80]	Taiwan	Jul/1993 – Fev/1996	Sequência gerada por computador	NR	• ≥ 2 falhas prévias • taxas de fertilização e clivagem normais • ao menos 2 embriões para TE / TEC	49 / 51	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: 10,9% vs 3,7% (TE); 6,5% vs 8,8% (TEC); P = 0.611.
	Elhelw 2005 [84]	Egito	NR	NR	NR	• ≥ 2 falhas prévias • pacientes submetidas a TEC	37 / 37	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 11,5% vs 6,9%; P = 0,29
	Jelinkova 2003 [90]	República Tcheca	NR	NR	NR	• ≥ 2 falhas prévias • ao menos 2 blastocistos para TE	128 / 129	Risco de viés: incerto Taxa de implantação: 27,5% vs 15,7%; P = 0.0006
	Petersen 2005 [79]	Brasil	Jan/2002 – Jul/2003	Tabela	Códigos de identificação usados durante o estudo	• ≥ 2 falhas prévias	40 / 40	Risco de viés: baixo Taxa de implantação: 10,9% vs 2,6%; P = 0,02.
	Rufas-Sapir 2004 [74]	Israel	NR	NR	NR	• ≥ 3 falhas prévias • cavidade uterina normal • ciclos ovulatórios • ao menos 3 embriões para TE	104 / 103	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: não reportada
	Stein 1995 [75]	Israel	NR	NR	NR	• ≥ 3 falhas prévias	72 / 82	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: não reportada

	Estudo	País	Período	Método de alocação	Ocultação de Alocação	Pacientes	Participantes Intervenção / Controle	Observações
Transferência de Blastocisto vs Transferência em Clivagem	**Levitas 2004 [72]**	Israel	NR	Sequência gerada por computador	NR	• ≥ 3 falhas prévias • <37 anos • Fator tubáreo ou masculino • Cavidade uterina normal	23/ 31	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 25% vs 7%; P = <0,007
	Levran 1999 [73]	Israel	NR	NR	NR	• ≥ 4 falhas prévias	80 / 84	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: não reportada
Ácido Hialurônico vs Serum substitute	**Friedler 2005 [70]**	Israel	NR	NR	NR	• ≥ 4 falhas prévias • idade <43 anos	94 / 93	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 14,9% vs 3,9%; P = <0,001
	Friedler 2007 [71]	Israel	Jun/2005 – Out/2006	Sequência gerada por computador	NR	• ≥ 4 falhas prévias • idade <43 anos	51 / 50	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: 16,3% vs 4,8%; P = 0,002
Injúria Endometrial vs Procedimento Simulado Intrauterino, histeroscopia ou nenhuma intervenção	**Aleyamma 2017 [109]**	Índia	Abr/2008 – Abr/2015	Sequência gerada por computador	Envelopes opacos	• história de falhas prévias • idade ≤ 38 anos • IMC ≤ 29kg/m2 • FSH < 10 mIU/ml	21 / 23	Risco de viés: Baixo Taxa de implantação: não reportada Dados de pacientes com ≥2 falhas prévias foram informados após contato com o autor.
	Baum 2012 [69]	Israel	Jul/2006 – Jun/2009	Tabela de números randomizados	NR	• ≥ 3 falhas prévias • idade de 18-41 anos	18 / 18	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 2,08% vs 11,11%; P = 0,1
	Gibreel 2015 [102]	Bélgica e Egito	2010 – 2014	Sequência gerada por computador	Envelopes opacos	• história de falhas prévias • idade <40 anos	193 / 194	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: % vs ; P = 0,00 Dados de pacientes com ≥2 falhas prévias foram informados após contato com o autor.
	Karimzadeh 2008 [59]	Irã	NR	NR	NR	• ≥ 2 falhas prévias	80 / 80	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: % vs ; P = 0,00

Continuação – Tabela 4 – Característica dos Estudos Incluídos

	Estudo	País	Período	Método de alocação	Ocultação de Alocação	Pacientes	Participantes Intervenção / Controle	Observações
	Karimzadeh 2009 [59]	Irã	NR	Sorteio de números aleatórios	NR	• 2 a 6 falhas prévias, com transferência de pelo menos 10 embriões de boa qualidade • idade de 20 a 40 anos	58 / 57	Risco de viés: Baixo Taxa de implantação: 10,9% vs 3,4%; P = 0,039
	Nastri 2013 [78]	Brasil	Jun/2010 – Mar/2012	Sequência gerada por computador	Envelopes opacos	• ≥ 2 falhas prévias • idade <38 anos	44 / 47	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: não reportada
	Shahrokh-Tehraninejad 2016 [60]	Irã	Jan/2013 – Dez/2014	Sorteio de números aleatórios	NR	• idade <40 anos • Endométrio >7mm • Ao menos 4 embriões para TE • Útero normal na histerossalpingografia, ultrassonografia e histeroscopia	60 / 60	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: não reportada
	Shohayeb 2012 [108]	Egito e Arábia Saudita	NR	Tabela de números randomizados	Envelopes opacos	• ≥ 2 falhas prévias • idade <39 anos • Endométrio <5mm no D4 do ciclo	105 / 105	Risco de viés: Baixo Taxa de implantação: 12% vs 7%; P = 0,015
Histeroscopia vs nenhuma intervenção	**Aghahosseini 2012 [55]**	Irã	NR	NR	NR	• ≥ 2 falhas prévias • idade < 38 anos • IMC ≤ 35kg/m2 • Histerossalpingografia normal	142 / 211	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: não reportada
	Demirol 2004 [81]	Turquia	Mai/2000 – Fev/2003	Sequência gerada por computador	NR	• ≥ 2 falhas prévias • Histerossalpingografia normal	210 / 211	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: não reportada
	El-Toukhy 2016 [107]	Reino Unido, Bélgica, Itália, República Tcheca	NR	Sequência gerada por computador	Presente, sem detalhes sobre o modo de ocultação	• 2-4 falhas prévias • idade <38 anos • Útero normal à ultrassonografia	350 / 352	Risco de viés: Baixo Taxa de implantação: 29% vs 30%; P = NR

Continuação – Tabela 4 – Característica dos Estudos Incluídos

	Estudo	País	Período	Método de alocação	Ocultação de Alocação	Pacientes	Participantes Intervenção / Controle	Observações
	Rama Raju 2006 [110]	Índia	Jan/2002 – Fev/2005	Sequência gerada por computador	NR	• ≥ 2 falhas prévias • Útero normal à histerossalpingografia	160 / 165	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: não reportada
	Zhang 2015 [89]	China	Ago/2009 – Mar/2012	Sequência gerada por computador	NR	• ≥ 3 falhas prévias • presença de embriões de alta qualidade criopreservados • deficiência nas funções esplênica e renal (segundo parâmetros da Medicina Chinesa)	55 (HSC) / 56 (MedChinesa)/ 57 (controle)	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: 16,51% vs 5,77%; P = 0,05 Estudo também incluído na comparação *"Medicina Chinesa vs Nenhuma intervenção"*.
G-CSF vs nenhuma intervenção	**Aleyasin 2016 [56]**	Irã	Mar/2015 – Jan/2016	Sequência gerada por computador	Envelopes opacos	• história de falhas prévias • idade <40 anos • ausência de doenças sistêmicas	56 / 56	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 18,0% vs 7,2%; P = NR
	Cambiaghi 2012 [77]	Brasil	Nov/2011 – mar/2012	Sequência gerada por computador	NR	• ≥ 2 falhas prévias • idade <40 anos • FSH normal	10 / 10	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 19% vs 10%; P = NR
	Eftekhar 2016 [57]	Irã	Out/2014 – Fev/2015	Sequência gerada por computador	NR	• ≥ 2 falhas prévias • idade de 20-40 anos	45 / 45	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: 16,67% vs 5,08%; P = 0,01
	Kim 2011 [92]	Coréia do Sul	NR	NR	NR	• ≥ 3 falhas prévias • idade de 29-40 anos • ausência de trombofilias e anomalias da cavidade uterina	41 / 41	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 22,1% vs 9,1%; P = 0,04
	Obidniak 2016 [98]	Rússia	NR	NR	NR	• ≥ 2 falhas prévias, com ≥ 8 embriões transferidos • idade de 32-40 anos • presença de blastocistos vitrificados	70 / 60	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 31,2% vs 38,6%; P = NR

Continuação – Tabela 4 – Característica dos Estudos Incluídos

	Estudo	País	Período	Método de alocação	Ocultação de Alocação	Pacientes	Participantes Intervenção / Controle	Observações
	Sbracia 2014 [66]	Itália	Mar/2012 – Jan/2014	NR	NR	• ≥ 3 falhas prévias, com ≥ 8 embriões transferidos • idade < 40 anos	50 / 50	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 24,2% vs 11,2%; P = 0,0154
	Scarpellini 2011 [67]	Itália	Jan/2008 – Dez/2010	NR	NR	• ≥ 3 falhas prévias, com ≥ 7 embriões transferidos • idade < 39 anos • sem doenças sistêmicas	45 / 44	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: não reportada
	Scarpellini 2013 [68]	Itália	Out/2012 – Jan/2013	NR	NR	• ≥ 3 falhas prévias • < 40 anos • sem doenças sistêmicas	25 / 44	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: não reportada
	Tanha 2016 [61]	Irã	Dez/2011 – Jan/2014	Sequência gerada por computador	Cartões de randomização controlados por uma enfermeira cega ao estudo	• ≥ 3 falhas prévias • idade < 40 anos	40 / 40	Risco de viés: Baixo Taxa de implantação: 12,3% vs 6,1%; P = 0,04
Heparina vs Aspirina	**Pergolini 2013 [65]**	Itália	Set/2010 – Set/2012	NR	NR	• ≥ 2falhas prévias • idade 31-42 anos • ausência de trombofilias	68 / 58	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 22,2% vs 10%; P = 0,0136
Heparina vs Nenhuma intervenção	**Qublan 2008 [95]**	Jordânia	Out/2004 – Mar/2006	Tabela de números randomizados	NR	• ≥ 3 falhas prévias • idade 19-35 anos • FSH ≤10 IU/l • IMC 19-29kg/m^2 • Endométrio de 8-14mm	42 / 41	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: 19,8% vs 6,1%; P = 0,001

Continuação – Tabela 4 – Característica dos Estudos Incluídos

	Estudo	País	Período	Método de alocação	Ocultação de Alocação	Pacientes	Participantes Intervenção / Controle	Observações
	Urman 2009 [82]	Turquia	Jan/2006 – Mai/2008	Sequência gerada por computador	Envelopes opacos	• ≥ 2 falhas prévias • idade <38 anos • cavidade uterina normal • cariótipo normal • ausência de doenças sistêmicas	75 / 75	Risco de viés: Baixo Taxa de implantação: 24,5% vs,19,8%; P = 0,33
IMSI vs ICSI	**Antinori 2008 [62]**	Itália	NR	NR	Envelopes opacos	• ≥ 2 falhas prévias • diagnóstico de fator masculino • ausência de fator feminino	77 / 62	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: 23,0% vs,16,6%; P = NR
	Chech 2013 [101]	EUA	NR	NR	NR	• ≥ 3 falhas prévias • idade ≤39 anos • fragmentação de DNA espermático >30%	22 / 16	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 14,8% vs,17,6%; P = 1,0
	Mahmoud 2011 [93]	Tunísia	Abr/2009 – Nov/2010	NR	NR	• ≥ 3 falhas prévias • idade <37 anos • diagnóstico de fator masculino	21 / 9	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: NR
Imunossupressor + antibiótico vs nenhuma intervenção	**Primi 2004 [103]**	Suíça, Alemanha, França e Espanha	Jan/1997 – Dez/1999	Sequência gerada por computador	Envelopes opacos	• ≥ 2 falhas prévias • idade 20-45 anos • FSH e PRL normais • Cavidade uterina normal	73 / 67	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: 5,7% vs,6,1%; P = 1,0
Adesivos de Nitroglicerina vs nenhuma intervenção	**Ohl 2002 [28]**	França	NR	Randomização em blocos	NR	• ≥ 2 falhas prévias	70 / 68	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: 10,6% vs,11,6%; P = NR

Continuação – Tabela 4 – Característica dos Estudos Incluídos

	Estudo	País	Período	Método de alocação	Ocultação de Alocação	Pacientes	Participantes Intervenção / Controle	Observações
GnRH na fase lútea vs nenhuma intervenção	**Zafardoust 2015 [32]**	Irã	Fev/2013 – Jan/2014	Sequência gerada por computador	NR	• ≥ 2 falhas prévias • idade <42 anos • FSH <12mUI/ml • TSH e PRL normais	43 / 40	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: 27,9% vs,10%; P = 0,03
PGT-A vs nenhuma intervenção	**Blockeel 2008 [76]**	Bélgica	Mar/2001 – Dez/2007	Sequência gerada por computador	Não houve	• ≥ 3 falhas prévias • idade <37 anos • cariótipo normal	95 / 105	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 21,4% vs,25,3%; P = 0,55
	Rubio 2013 [96]	Espanha	2004-2011	Sequência gerada por computador	NR	• ≥ 3 falhas prévias • idade <40 anos • FSH <10mUI/ml • CFA ≥ 8 • Sem doenças sistêmicas	48 / 43	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: 36,6% vs,21,4%; P = 0,0634
LIF vs nenhuma intervenção	**Brinsden 2009 [47]**	Austrália, Bélgica, França, Israel, Espanha, Suécia e Reino Unido	Abr/2003 – Abr/2004	NR	NR	• ≥ 2 falhas prévias • idade 21-37 anos • IMC 20-30 kg/m^2 • FSH <10mUI/ml • Sem fator masculino	102 / 47	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: 10,3% vs,23,8%; P = 0,07
Transferência Sequencial vs Transferência única em clivagem	**Fang 2011 [86]**	China	NR	NR	NR	• ≥ 3 falhas prévias • >2 embriões no D3	30 / 30	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 19,8% vs,7,9%; P = 0,02
	Madkour 2015 [111]	Emirados Árabes Unidos	Abr/2008 – Mar/2011	Sequência gerada por computador	Controlada por uma enfermeira	• ≥ 3 falhas prévias • Idade ≤40 anos • Cariótipo normal • Pelo menos 5 oócitos fertilizados • Ausência de trombofilia ou hidrossalpinge	78 / 76	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: 17,1% vs,10,5%; P = <0,001

Continuação – Tabela 4 – Característica dos Estudos Incluídos

	Estudo	País	Período	Método de alocação	Ocultação de Alocação	Pacientes	Participantes Intervenção / Controle	Observações
FSH urinário + recombinante vs FSH recombinante	**Selman 2013 [104]**	Alemanha e Itália	Jan/2010 – Dez/2011	Sequência gerada por computador	Envelopes opacos	• 3-5 falhas prévias • 28-39 anos • presença de fator tubáreo, masculino ou ESCA • dosagens hormonais normais • cavidade uterina normal	66 (FSHu+r)/ 67(FSHu) / 64 (FSHr)	Risco de viés: Baixo Taxa de implantação: 20,7% vs,9,2% (FSH urinário) vs 8,3% (FSH recombinante); P = NR
FSH urinário vs FSH recombinante								
Emulsão lipídica vs nenhuma intervenção	**El-Khayat 2015 [83]**	Egito	NR	Sequência gerada por computador	Envelopes opacos	• 2-6 falhas prévias	101 / 102	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 13% vs,5%; P = 0,001
	Gamaleldin 2016 [112]	Inglaterra	Out/2012 – Set/2014	NR	NR	• ≥ 3 falhas prévias • Idade ≤37 anos	48 / 49	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: não reportada
hcG Intrauterino vs Procedimento Intrauterino	**Huang 2016 [87]**	China	Jan-Dez/2015	Sequência gerada por computador	NR	• ≥ 2 falhas prévias • Idade <38 anos • IMC 18-24 kg/m^2 • Ao menos 2 embriões criopreservados	65 / 100	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: não reportada
TEC vs Transferência a fresco	**Magdi 2016 [85]**	Egito	Fev/2012 – Ago/2015	Sequência gerada por computador	NR	• ≥ 3 falhas prévias • Idade <40 anos	100 / 100	Risco de viés: Alto Taxa de implantação: 44,33% vs 17%; P = 0,001
PBMC vs nenhuma intervenção	**Sefrioui 2014 [97]**	Marrocos	NR	NR	NR	• ≥ 2 falhas prévias	49 / 49	Risco de viés: Taxa de implantação: 34% vs 14%; P NR
	Yu 2014 [88]	China	Set/2013 – Mai/2014	NR	NR	• ≥ 3 falhas prévias • Idade <35 anos • FSH <15mIU/ml	106 / 106	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: 23,66% vs 11,43%; P <0,05

Continuação – Tabela 4 – Característica dos Estudos Incluídos

	Estudo	País	Período	Método de alocação	Ocultação de Alocação	Pacientes	Participantes Intervenção / Controle	Observações
GH para o preparo endometrial vs preparo endometrial convencional	**Altmae 2018 [33]**	Espanha	2010-2017	NR	NR	• ≥ 2 falhas prévias • pacientes em vigência de tratamento com óvulos de doadoras	35 / 35	Risco de viés: Incerto Taxa de implantação: não reportada

Continuação – Tabela 4 – Característica dos Estudos Incluídos

Discussão

5. Discussão

5.1. Síntese dos principais resultados

A presente análise identificou um grande número de intervenções e comparações. Porém, a grande maioria embasou-se em estudos pequenos. As intervenções identificadas e suas estimativas de efeito foram agrupadas de acordo com a qualidade da evidência.

Não há nenhuma evidência de alta ou moderada qualidade de que alguma das estratégias seja realmente eficaz para a melhora dos desfechos reprodutivos de pacientes com história de falhas de implantação.

5.1.1. Evidências de alta e moderada qualidade

Não identificamos evidência de alta ou de moderada qualidade mostrando benefício, prejuízo ou falta de efeito das intervenções estudadas para mulheres com RFI.

5.1.2. Evidências de baixa qualidade

- *Assisted hatching*: *assisted hatching* se mostrou superior à não realização do procedimento. Sua utilização associou-se a um aumento na taxa de gestação clínica. Não houve evidência de efeito benéfico ou deletério nas taxas de nascidos vivos, abortamento e gravidez múltipla.
- Injúria endometrial: injúria endometrial, realizada no ciclo precedente à estimulação ovariana, se mostrou superior à realização de procedimentos simulados, histeroscopia ou nenhuma intervenção. A sua utilização se mostrou associada ao aumento das taxas de nascidos vivos e gestação clínica. Não houve evidência de efeito benéfico ou deletério nas taxas de abortamento e gravidez múltipla.
- Histeroscopia: a histeroscopia, realizada no ciclo que precede a estimulação ovariana, se mostrou superior à não realização do procedimento. Apesar do aparente benefício sobre as taxas de nascidos vivos e gestação clínica, quatro dos cinco estudos incluídos

são pequenos e potencialmente apresentam erros sistemáticos, traduzidos como risco de viés. O outro estudo incluído na comparação [107] foi maior, metodologicamente bem desenhado e de baixo risco de viés; esse estudo mostrou não haver benefício ou prejuízo quando da utilização de histeroscopia sobre as taxas de nascidos vivos, gestação clínica e abortamento. Por essas razões, a realização de histeroscopia previamente ao ciclo de RA é uma estratégia potencialmente inefetiva. Não houve evidência de efeito benéfico ou deletério nas taxas de abortamento ou gravidez múltipla.

- FSH urinário + recombinante: o uso de FSH urinário + recombinante durante a estimulação ovariana se mostrou superior ao uso de FSH recombinante isoladamente. A intervenção se associou a um aumento nas taxas de nascidos vivos e gestação clínica. Não houve evidência de efeito benéfico ou deletério na taxa de abortamento; não houve evidências relativas a gravidez múltipla e malformações congênitas.
- hCG intrauterino: o uso de hCG intrauterino não mostrou efeito benéfico ou deletério nas taxas de gestação clínica e abortamento, quando comparado com procedimento intrauterino simulado. Porém as estimativas são muito imprecisas, devido a um amplo IC, que inclui prejuízo, ausência de efeito e benefício e, por essas razão, mais evidências são necessárias. Não houve evidências relativas a nascidos vivos, SHO, gravidez múltipla e malformações congênitas.

5.1.3. Evidências de muito baixa qualidade ou sem evidências

Para todas as outras intervenções estudadas, a evidência foi de muito baixa qualidade ou não foram encontrados ECRs que as tivessem avaliado. Dessa maneira, não foi possível tecer conclusões sobre a efetividade das mesmas.

5.2. Completude geral e aplicabilidade da evidência

Os objetivos dessa revisão foram avaliados pelos estudos incluídos. Foram identificadas 31 estratégias diferentes que seriam potencialmente úteis em pacientes com falhas de implantação. Dessas, 24 foram avaliadas por pelo menos um estudo randomizado. As outras sete intervenções foram identificadas, mas não foi encontrado nenhum estudo randomizado que as tivesse avaliado.

Existem diversas limitações que influenciaram a qualidade das evidências produzidas pela metanálise. A maioria das intervenções foi avaliada por estudos pequenos e de baixo poder de detecção estatística. Adicionalmente, as intervenções foram combinadas em diversas comparações entre si. Por último, as várias definições de FRI adotadas pelos estudos também dificultam a interpretação dos achados.

Por essas razões, os achados da presente metanálise não nos permitem estabelecer conclusões robustas e nos deixa bastante incerto em relação ao real efeito de cada uma dessas intervenções nos resultados reprodutivos de pacientes com falhas de implantação.

Sendo assim, os achados do presente estudo não são suficientes para recomendar o uso de nenhuma dessas estratégias na prática clínica.

5.3. Qualidade das evidências

Todas as evidências foram consideradas de baixa ou muito baixa qualidade (ver **Tabela 1 Tabela 2 Tabela 3** . Na maioria das vezes, elas foram rebaixadas por imprecisão, uma vez que derivaram de estudos pequenos; e por limitações dos estudos incluídos, frequentemente avaliados como de risco para viés de seleção. Em uma das análises, também houve forte suspeita de viés de publicação (ver **Figura 20** e **Figura 21**).

5.4. Possíveis fontes de viés no presente estudo

A ausência de uma definição universalmente aceita de FRI pode ser considerada como potencial fonte de viés do presente estudo. As diferentes definições utilizadas fazem com que os estudos incluídos, bem como as pacientes por eles analisadas, tenham características muito diversas. Dessa maneira, os achados da presente metanálise sofrem com a heterogeneidade da população incluída e, por essa razão, não nos permitem tecer conclusões robustas sobre o tema.

5.5. Concordâncias e discordâncias de outros estudos ou revisões

Nenhuma outra revisão ou metanálise estudou simultaneamente todas as intervenções propostas para pacientes com falhas de implantação. Muitas revisões avaliaram alguma das intervenções acima, sem necessariamente se restringir à população com FRI. Além disso, a maioria dessas revisões permitia a inclusão de estudos não randomizados, o que aumenta a imprecisão dos achados e, por isso, não são comparáveis aos achados do presente estudo.

Uma revisão recente abordou de maneira bastante interessante o tema de falha de implantação, questionando extensivamente a sua definição. Os autores questionam a real existência dessa condição como uma entidade patológica, através da utilização de um modelo matemático que questiona se a ocorrência de 2 ou mais falhas pode ser considerada anormal. Embora os autores dessa revisão [134] não tenham avaliado nenhuma das intervenções descritas para esse grupo de pacientes, os achados estão em acordo com o da presente metanálise de que nenhuma das intervenções propostas, muitas vezes de alto custo, são justificáveis para as pacientes que não engravidaram após duas transferências embrionárias.

Outros estudos também questionam a real necessidade de se estabelecer um diagnóstico após duas falhas. Considerando-se uma taxa de sucesso de 30% por ciclo, tem-se uma taxa cumulativa de gravidez em dois ciclos de 46%. Portanto, mais da metade das pacientes seria classificada como portadora da condição de “falha de implantação”. Entretanto, não se tem

nenhuma evidência de que pacientes que já se submeteram a duas transferências tenham menor taxa de sucesso nas tentativas seguintes [135, 136]. Dessa forma, podemos especular que a falha em engravidar após dois ciclos não seja, de fato, um problema inerente à paciente e, em concordância com outros estudos, a taxa de falsos positivos quando se fala em FRI seja extremamente alta com as definições mais comumente utilizadas [134]. E este fato faz ainda menos sentido em mulheres com 41 anos ou mais, principalmente aquelas com baixa reserva ovariana: a chance de sucesso no tratamento é normalmente < 5% [135] e mais de 90% das mulheres com estas condições terão duas transferências sem conseguir ter um filho.

Portanto, ao considerar a abordagem da condição de falha de implantação como uma questão de probabilidades, associado ao fato de que nenhuma das estratégias atuais se mostram realmente eficazes para superar essa condição, talvez o mais sensato fosse permitir às pacientes que se submetessem a um número maior de ciclos, de forma a aumentar a taxa cumulativa de gravidez. Analisando sob essa ótica, as reais expectativas do casal e dos profissionais envolvidos deveriam ser ajustadas antes do início do tratamento, evitando as altas taxas de desistência após dois ou três ciclos [137].

Acreditamos que o diagnóstico de falha de implantação é, ainda, apenas um nome dado a um grupo para o qual existem várias intervenções propostas, mas de benefício ainda duvidoso. Talvez, o diagnóstico de FRI deveria se restringir àquelas pacientes em que se identificasse uma menor probabilidade de implantação em um ciclo subsequente, quando comparadas a mulheres da mesma idade. Dessa maneira, poderíamos passar a buscar estratégias específicas para a correção dessa condição, sem simplesmente agrupar todas essas mulheres de maneira tão heterogêna e com critérios tão questionáveis.

Conclusão

6. Conclusões

6.1. Implicações para a prática clínica

Evidências de estudos randomizados não sustentam o uso de nenhuma intervenção específica com o objetivo de melhorar os resultados reprodutivos de pacientes submetidas a reprodução assistida após duas ou mais falhas prévias. Todas as evidências são de baixa ou muito baixa qualidade, o que nos traz incerteza em relação aos seus reais efeitos na prática clínica. Deve-se ressaltar que os gastos, riscos e desconfortos adicionais com essas intervenções não parecem ser justificáveis, uma vez que seus reais benefícios ainda carecem de comprovação.

6.2. Implicações para pesquisa

Mais estudos são necessários para a avaliação do efeito das intervenções destinadas a melhorar os desfechos reprodutivos de pacientes com falhas de implantação. Seria extremamente importante que futuras pesquisas fossem adequadamente desenhadas, visando minimizar o risco de viés, avaliando um maior número de pacientes e por um período maior de tempo, o que permitiria conclusões mais precisas em relação ao seu real efeito sobre os desfechos favoráveis.

A criação de critérios universalmente aceitos para definir falha de implantação seria ainda mais importante. Apenas com estudos adequados e concordantes na definição do problema é que seria possível avaliar e testar adequadamente qualquer intervenção clínica para esse grupo de pacientes.

Anexo 1: Estratégias de Busca

7. Estratégias de Busca

7.1. CGF

Keywords CONTAINS "IVF" or "in vitro fertilization" or "in-vitro fertilisation" or "ICSI" or "intracytoplasmic sperm injection" or "Embryo" or "in-vitro fertilization" or "Embryo Transfer" or "ET" or "Blastocyst" or "implantation" or "ART" or "subfertility" or "subfertility-Female" or "artificial insemination" or "intrauterine insemination" or "IUI" or Title CONTAINS "IVF" or "in vitro fertilization" or "in-vitro fertilisation" or "ICSI" or "intracytoplasmic sperm injection" or "Embryo" or "in-vitro fertilization" or "Embryo Transfer" or "ET" or "Blastocyst" or "implantation" or "ART" or "subfertility" or "subfertility-Female" or "IUI" or "artificial insemination" or "intrauterine insemination"

AND

Keywords CONTAINS "failed implantation" or "implantation failure" or "recurrent implantation failure" or "endometrial biopsy" or "endometrial injury" or "repeated implantation failure" or "IVF failure" or Title CONTAINS "failed implantation" or "implantation failure" or "recurrent implantation failure" or "endometrial biopsy" or "endometrial injury" or "repeated implantation failure" or "IVF failure" (236 hits)

7.2. CENTRAL

#1MESH DESCRIPTOR Embryo Transfer EXPLODE ALL TREES 984

#2MESH DESCRIPTOR Fertilization in Vitro EXPLODE ALL TREES 1893

#3MESH DESCRIPTOR Sperm Injections, Intracytoplasmic EXPLODE ALL TREES 491

#4(embryo* adj2 transfer*):TI,AB,KY 2536

#5(vitro fertili?ation):TI,AB,KY 2211

#6ivf:TI,AB,KY 3620

#7icsi:TI,AB,KY 1676

#8(intracytoplasmic sperm injection*):TI,AB,KY 1358

#9(blastocyst* adj2 transfer*):TI,AB,KY 264

#10MESH DESCRIPTOR Reproductive Techniques, Assisted EXPLODE ALL TREES 2892

#11(assisted reproduct*):TI,AB,KY 855

#12(artificial insemination):TI,AB,KY 182

#13MESH DESCRIPTOR Insemination, Artificial EXPLODE ALL TREES 347

#14IUI:TI,AB,KY 566

#15(intrauterine insemination*):TI,AB,KY 734

#16(ovulation induc*):TI,AB,KY 1974

#17(ovar* adj2 stimulat*):TI,AB,KY 1412

#18superovulat*:TI,AB,KY 179

#19(ovarian hyperstimulation):TI,AB,KY 978\

#20COH:TI,AB,KY 253#21infertil*:TI,AB,KY 4650

#22subfertil*:TI,AB,KY 606

#23(ovar* adj2 induction):TI,AB,KY 184

#24#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 9551

#25RIF:TI,AB,KY 216

#26(fail* adj5 cycle*):TI,AB,KY 188

#27(fail* adj5 ivf):TI,AB,KY 140

#28(poor implant*):TI,AB,KY 6

#29(recurrent adj5 fail*):TI,AB,KY 310

#30(repeat* adj5 fail*):TI,AB,KY 217

#31(implant* adj5 fail*):TI,AB,KY 1248#32(recurrent adj5 implant*):TI,AB,KY 88

#33(history adj5 fail*):TI,AB,KY 394

#34(fail* adj5 conceive):TI,AB,KY 54

#35(fail* adj5 conception):TI,AB,KY 9

#36(previous adj5 fail*):TI,AB,KY 620

#37(unsuccessful adj5 ivf):TI,AB,KY 2

#38(unsuccessful adj5 in vitro fertili?ation):TI,AB,KY 7

#39(unsuccessful adj5 cycle*):TI,AB,KY 20

#40(fail* adj5 in vitro fertili?ation):TI,AB,KY 43

#41(endometri* adj5 injur*):TI,AB,KY 76

#42(endometri* adj5 biops*):TI,AB,KY 611

#43(endometri* adj5 scratch*):TI,AB,KY 47

#44(assisted hatching):TI,AB,KY 146

#45#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 3686

7.1. MEDLINE

1 exp embryo transfer/ or exp fertilization in vitro/ or exp sperm injections, intracytoplasmic/ (37568)

2 embryo transfer$.tw. (10331)

3 vitro fertili?ation.tw. (20537)

4 ivf-et.tw. (2119)

5 ivf.tw. (20716)

6 icsi.tw. (7210)

7 intracytoplasmic sperm injection$.tw. (6261)

8 (blastocyst adj2 transfer$).tw. (821)

9 exp reproductive techniques, assisted/ or exp insemination, artificial/ or exp ovulation induction/ (62148)

10 assisted reproduct$.tw. (12473)

11 artificial insemination.tw. (5929)

12 iui.tw. (1530)

13 intrauterine insemination$.tw. (2218)

14 ovulation induc$.tw. (3861)

15 (ovari$ adj2 stimulat$).tw. (6143)

16 superovulat$.tw. (3217)

17 ovarian hyperstimulation.tw. (4619)

18 COH.tw. (1505)

19 infertil$.tw. (53008)

20 subfertil$.tw. (4489)

21 (ovari$ adj2 induction).tw. (268)

22 or/1-21 (122050)

23 RIF.tw. (3610)

24 (fail$ adj5 cycle$).tw. (2850)

25 (fail$ adj5 ivf).tw. (1078)

26 poor implant$.tw. (100)

27 (recurrent adj5 fail$).tw. (3581)

28 (repeat$ adj5 fail$).tw. (3487)

29 (implant$ adj5 fail$).tw. (11527)

30 (recurrent adj5 implant$).tw. (967)

31 (history adj5 fail$).tw. (4014)

32 (fail$ adj5 conceive).tw. (591)

33 (fail$ adj5 conception).tw. (210)

34 (previous adj5 fail$).tw. (7974)

35 (unsuccessful adj5 ivf).tw. (163)

36 (unsuccessful adj5 in vitro fertili?ation).tw. (69)

37 (unsuccessful adj5 cycle$).tw. (165)

38 (fail$ adj5 in vitro fertili?ation).tw. (611)

39 (endometrial adj5 injur$).tw. (114)

40 (endometrium adj5 injur$).tw. (48)

41 (endometrial adj5 biops$).tw. (3986)

42 (endometrium adj5 biops$).tw. (437)

43 (endometri$ adj2 scratch$).tw. (42)

44 assisted hatching.tw. (323)

45 or/23-44 (41605)

46 randomized controlled trial.pt. (454273)

47 controlled clinical trial.pt. (92178)

48 randomized.ab. (403817)

49 placebo.tw. (191743)

50 clinical trials as topic.sh. (182669)

51 randomly.ab. (285621)

52 trial.ti. (178408)

53 (crossover or cross-over or cross over).tw. (75394)

54 or/46-53 (1161744)

55 (animals not (humans and animals)).sh. (4396188)

56 54 not 55 (1068709)

57 22 and 45 and 56 (566)

58 (2017* or 2018*).ed,dp. (2044855)

59 57 and 58 (59)

7.2. Embase

1 exp embryo transfer/ or exp fertilization in vitro/ or exp intracytoplasmic sperm injection/ (58894)

2 embryo$ transfer$.tw. (18037)

3 in vitro fertili?ation.tw. (26494)

4 icsi.tw. (13894)

5 intracytoplasmic sperm injection$.tw. (8322)

6 (blastocyst adj2 transfer$).tw. (1921)

7 ivf.tw. (34835)

8 exp infertility therapy/ or exp artificial insemination/ or exp intrauterine insemination/ or exp ovulation induction/ (86448)

9 assisted reproduct$.tw. (19034)

10 artificial insemination.tw. (5594)

11 iui.tw.(2816)

12 intrauterine insemination$.tw. (3313)

13 ovulation induc$.tw. (5211)

14 (ovari$ adj2 stimulat$).tw. (9598)

15 superovulat$.tw. (3540)

16 ovarian hyperstimulation.tw. (6743)

17 coh.tw. (2122)

18 infertil$.tw. (73038)

19 subfertil$.tw. (6124)

20 (ovari$ adj2 induction).tw. (331)

21 or/1-20 (167433)

22 RIF.tw. (4754)

23 (fail$ adj5 cycle$).tw. (3820)

24 (recurrent adj5 fail$).tw. (5684)

25 (recurrent adj5 implant$).tw. (1679)

26 (implant$ adj5 fail$).tw. (15625)

27 (repeat$ adj5 fail$).tw. (5151)

28 (history adj5 fail$).tw. (7053)

29 (previous adj5 fail$).tw. (12405)

30 (fail$ adj5 conceive).tw. (726)

31 (fail$ adj5 conception).tw. (252)

32 (unsuccessful adj5 cycle$).tw. (306)

33 (unsuccessful adj5 ivf).tw. (318)

34 (unsuccessful adj5 in vitro fertili?ation).tw. (109)

35 (fail$ adj5 in vitro fertili?ation).tw. (772)

36 (endometrial adj5 injur$).tw. (217)

37 (endometrium adj5 injur$).tw. (89)

38 (endometrial adj5 biops$).tw. (5628)

39 (endometri$ adj2 scratch$).tw. (107)

40 (endometrium adj5 biops$).tw. (573)

41 (fail$ adj5 ivf).tw. (2032)

42 or/22-41 (58982)

43 21 and 42 (7230)

44 Clinical Trial/ (962783)

45 Randomized Controlled Trial/ (485322)

46 exp randomization/ (77219)

47 Single Blind Procedure/ (30431)

48 Double Blind Procedure/ (143745)

49 Crossover Procedure/ (54244)

50 Placebo/ (305944)

51 Randomi?ed controlled trial$.tw. (174771)

52 Rct.tw. (27287)

53 random allocation.tw. (1746)

54 randomly allocated.tw. (28903)

55 allocated randomly.tw. (2288)

56 (allocated adj2 random).tw. (791)

57 Single blind$.tw. (20305)

58 Double blind$.tw. (178954)

59 ((treble or triple) adj blind$).tw. (749)

60 placebo$.tw. (262502)

61 prospective study/ (424687)

62 or/44-61 (1858047)

63 case study/ (52084)

64 case report.tw. (345711)

65 abstract report/ or letter/ (1019676)

66 or/63-65 (1409154)

67 62 not 66 (1810881)

68 43 and 67 (1267)

69 (2017* or 2018*).dd,dp,dc. (2076455)

70 68 and 69 (246)

7.3. PsycINFO

1 exp reproductive technology/ (1690)

2 in vitro fertili?ation.tw. (687)

3 ivf-et.tw. (17)

4 (ivf or et).tw. (126383)

5 icsi.tw. (68)

6 intracytoplasmic sperm injection$.tw. (52)

7 (blastocyst adj2 transfer$).tw. (4)

8 assisted reproduct$.tw. (844)

9 artificial insemination.tw. (246)

10 iui.tw. (33)

11 intrauterine insemination$.tw. (24)

12 ovulation induc$.tw. (28)

13 (ovari$ adj2 stimulat$).tw. (56)

14 ovarian hyperstimulation.tw. (11)

15 COH.tw. (104)

16 superovulat$.tw. (6)

17 infertil$.tw. (3209)

18 subfertil$.tw. (82)

19 (ovari$ adj2 induction).tw. (7)

20 or/1-19 (130763)

21 RIF.tw. (196)

22 (fail$ adj5 cycle$).tw. (157)

23 (fail$ adj5 ivf).tw. (34)

24 (recurrent adj5 fail$).tw. (101)

25 (implant or implantation or implanting).tw. (6405)

26 (fail$ adj5 conceive).tw. (34)

27 (fail$ adj5 conception).tw. (56)

28 (unsuccessful adj5 ivf).tw. (12)

29 (unsuccessful adj5 in vitro fertili?ation).tw. (10)

30 (fail$ adj5 in vitro fertili?ation).tw. (24)

31 (endometrial adj5 injur$).tw. (1)

32 (endometrium adj5 injur$).tw. (0)

33 (endometrial adj5 biops$).tw. (16)

34 (endometrium adj5 biops$).tw. (3)

35 or/21-34 (7008)

36 20 and 35 (359)

37 random.tw. (52255)

38 control.tw. (403304)

39 double-blind.tw. (21288)

40 clinical trials/ (10813)

41 placebo/ (5068)

42 exp Treatment/ (707005)

43 or/37-42 (1098931)

44 36 and 43 (206)

45 limit 44 to yr="2017 -Current" (13)

7.4. CINAHL

#	Query	Results

S58	S45 AND S57	85
S57	S46 OR S47 OR S48 OR S49 OR S50 OR S51 OR S52 OR S53 OR S54 OR S55 OR S56	1,209,073
S56	TX allocat* random*	8,289
S55	(MH "Quantitative Studies")	18,692
S54	(MH "Placebos")	10,680
S53	TX placebo*	49,911
S52	TX random* allocat*	8,289
S51	(MH "Random Assignment")	45,803
S50	TX randomi* control* trial*	143,871
S49	TX ((singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*)) or TX ((doubl* n1 blind*) or (doubl* n1 mask*)) or TX ((tripl* n1 blind*) or (tripl* n1 mask*)) or TX ((trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*))	938,843
S48	TX clinic* n1 trial*	220,952
S47	PT Clinical trial	85,807
S46	(MH "Clinical Trials+")	235,376
S45	S26 AND S44	225
S44	S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43	6,672
S43	TX (endometrium N5 biops*)	22
S42	TX (endometrial N5 biops*)	382
S41	TX(endometrium N5 injur*)	21
S40	TX (endometrial N5 injur*)	17

S39 TX (unsuccessful N5 cycle*)	9
S38 TX (unsuccessful n5 in vitro fertili?ation)	8
S37 TX (unsuccessful N5 ivf)	17
S36 TX (previous N5 fail*)	1,378
S35 TX (fail* N5 conception)	26
S34 TX (fail* N5 conceive)	42
S33 TX (history N5 fail*)	1,060
S32 TX (recurrent N5 implant*)	192
S31 TX (implant N5 fail*)	2,116
S30 TX (repeat* N5 fail*)	609
S29 TX (recurrent N5 fail*)	584
S28 TX (fail* N5 ivf)	83
S27 TX (fail* N5 cycle*)	459
S26 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25	11,543
S25 TX intra-uterine insemination	15
S24 TX coitus	2,071
S23 (MM "Coitus")	916
S22 TX natural cycle*	183
S21 TX expectant management	675
S20 TX timed intercourse	29
S19 TX (ovari* N2 induction)	18

S18 TX COH	158
S17 TX ovarian hyperstimulation	463
S16 TX superovulat*	32
S15 TX ovulation induc*	749
S14 TX intrauterine insemination	223
S13 TX IUI	156
S12 TX artificial insemination	534
S11 TX assisted reproduct*	2,076
S10 (MM "Insemination, Artificial")	277
S9 (MM "Reproduction Techniques+")	5,134
S8 TX intracytoplasmic sperm injection*	401
S7 TX embryo* N3 transfer*	1,199
S6 TX ovar* N3 hyperstimulat*	467
S5 TX ovari* N3 stimulat*	429
S4 TX IVF or TX ICSI	2,241
S3 (MM "Fertilization in Vitro")	1,904
S2 TX vitro fertilization	4,004
S1 TX vitro fertilisation	4,004

7.5. LILACS

((repeated) OR (recurrent) OR (previous)) AND (implantation) AND ((IVF) OR (ICSI) OR (embryo))

7.6. ClinicalTrials.gov

((repeated) OR (recurrent) OR (previous)) AND (implantation) AND ((IVF) OR (ICSI) OR (embryo))

7.7. ISRCTN Registry

((repeated) OR (recurrent) OR (previous)) AND (implantation) AND ((IVF) OR (ICSI) OR (embryo))

7.8. WHO International Clinical Trials Registry Platform

implantation AND failure AND embryo

7.9. Open Grey

((repeated) OR (recurrent) OR (previous)) AND (implantation) AND ((IVF) OR (ICSI) OR (embryo))

Referências Bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

1. Zegers-Hochschild, F., et al., *The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017.* Hum Reprod, 2017. **32**(9): p. 1786-1801.
2. Macklon, N.S., J.P. Geraedts, and B.C. Fauser, *Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss.* Hum Reprod Update, 2002. **8**(4): p. 333-43.
3. Jungheim, E.S., et al., *Embryo transfer practices in the United States: a survey of clinics registered with the Society for Assisted Reproductive Technology.* Fertil Steril, 2010. **94**(4): p. 1432-6.
4. Teh, W.T., J. McBain, and P. Rogers, *What is the contribution of embryo-endometrial asynchrony to implantation failure?* J Assist Reprod Genet, 2016. **33**(11): p. 1419-1430.
5. Ponnampalam, A.P., et al., *Molecular classification of human endometrial cycle stages by transcriptional profiling.* Mol Hum Reprod, 2004. **10**(12): p. 879-93.
6. Das, M. and H.E. Holzer, *Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors.* Fertil Steril, 2012. **97**(5): p. 1021-7.
7. Laufer, N. and A. Simon, *Recurrent implantation failure: current update and clinical approach to an ongoing challenge.* Fertil Steril, 2012. **97**(5): p. 1019-20.
8. Tan, B.K., et al., *Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK.* BJOG, 2005. **112**(6): p. 773-80.
9. Martins, W.P., et al., *Assisted hatching of human embryos: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Hum Reprod Update, 2011. **17**(4): p. 438-53.
10. Nastri, C.O., et al., *Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques.* Cochrane Database Syst Rev, 2012(7): p. CD009517.
11. Bosteels, J., et al., *Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities.* Cochrane Database Syst Rev, 2015(2): p. CD009461.
12. Bozdag, G., et al., *What is the role of office hysteroscopy in women with failed IVF cycles?* Reprod Biomed Online, 2008. **17**(3): p. 410-5.
13. Cao, H., et al., *Hysteroscopy after repeated implantation failure of assisted reproductive technology: A meta-analysis.* J Obstet Gynaecol Res, 2018. **44**(3): p. 365-373.
14. di Villahermosa, D.I.M., et al., *Influence of acupuncture on the outcomes of in vitro fertilisation when embryo implantation has failed: a prospective randomised controlled clinical trial.* Acupuncture in Medicine, 2013. **31**(2): p. 157-61.
15. Yoshioka, S., et al., *Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells promotes implantation rates in patients with repeated failure of IVF-embryo transfer.* Hum Reprod, 2006. **21**(12): p. 3290-4.
16. Winger, E.E., et al., *Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF.* Am J Reprod Immunol, 2009. **61**(2): p. 113-20.
17. Benschop, L., et al., *Immune therapies for women with history of failed implantation undergoing IVF treatment [Protocol].* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012(1).

18. Clark, D.A., *Anti-TNFalpha therapy in immune-mediated subfertility: state of the art.* J Reprod Immunol, 2010. **85**(1): p. 15-24.

19. Brinsden, P.R., et al., *Does recombinant human leukaemia inhibitory factor improve implantation in women with recurrent failure of assisted reproduction treatment?* Human Reproduction, 2003. **18**(Suppl 1): p. 18.

20. Carp, H.J., et al., *Effect of paternal leukocyte immunization on implantation after biochemical pregnancies and repeated failure of embryo transfer.* Am J Reprod Immunol, 1994. **31**(2-3): p. 112-5.

21. Kuhn, U., et al., *[Immunization with partner lymphocytes: improvement of pregnancy rate in sterility patients].* Z Geburtshilfe Perinatol, 1993. **197**(5): p. 209-14.

22. Gleicher, N., et al., *A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies.* Hum Reprod, 2013. **28**(1): p. 172-7.

23. Simon, A. and N. Laufer, *Repeated implantation failure: clinical approach.* Fertil Steril, 2012. **97**(5): p. 1039-43.

24. Roussev, R.G., et al., *Duration of intralipid's suppressive effect on NK cell's functional activity.* Am J Reprod Immunol, 2008. **60**(3): p. 258-63.

25. Shreeve, N. and K. Sadek, *Intralipid therapy for recurrent implantation failure: new hope or false dawn?* J Reprod Immunol, 2012. **93**(1): p. 38-40.

26. Boomsma, C.M., S.D. Keay, and N.S. Macklon, *Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. **6**: p. 6.

27. Akhtar, M.A., et al., *Heparin for assisted reproduction.* Cochrane Database Syst Rev, 2013(8): p. CD009452.

28. Ohl, J., et al., *Nitric oxide donors for patients undergoing IVF A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* Human Reproduction, 2002. **17**(10): p. 2615-2620.

29. Kyrou, D., et al., *Increased live birth rates with GnRH agonist addition for luteal support in ICSI/IVF cycles: a systematic review and meta-analysis.* Hum Reprod Update, 2011. **17**(6): p. 734-40.

30. Oliveira, J.B., et al., *Administration of single-dose GnRH agonist in the luteal phase in ICSI cycles: a meta-analysis.* Reprod Biol Endocrinol, 2010. **8**: p. 107.

31. van der Linden, M., et al., *Luteal phase support for assisted reproduction cycles.* Cochrane Database Syst Rev, 2011(10): p. CD009154.

32. Zafardoust, S., et al., *Effect of Administration of Single Dose GnRH Agonist in Luteal Phase on Outcome of ICSI-ET Cycles in Women with Previous History of IVF/ICSI Failure: A Randomized Controlled Trial.* Journal of Reproduction & Infertility, 2015. **16**(2): p. 96-101.

33. Altmae, S., et al., *Effect of Growth Hormone on Uterine Receptivity in Women With Repeated Implantation Failure in an Oocyte Donation Program: A Randomized Controlled Trial.* J Endocr Soc, 2018. **2**(1): p. 96-105.

34. Eyheremendy, V., et al., *Beneficial effect of autologous endometrial cell coculture in patients with repeated implantation failure.* Fertil Steril, 2010. **93**(3): p. 769-73.

35. Glujovsky, D., et al., *Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology.* Cochrane Database Syst Rev, 2016(6): p. CD002118.

36. Teixeira, D.M., et al., *Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction.* Cochrane Database Syst Rev, 2013(7): p. CD010167.

37. Mastenbroek, S., et al., *Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs.* Hum Reprod Update, 2011. **17**(4): p. 454-66.

38. Twisk, M., et al., *Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection.* Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD005291.

39. Roque, M., et al., *Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis.* Fertil Steril, 2013. **99**(1): p. 156-62.

40. Wong, K.M., et al., *Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction.* Cochrane Database Syst Rev, 2017. **3**: p. CD011184.

41. Bontekoe, S., et al., *Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(2): p. CD007421.

42. Machtinger, R., et al., *Sequential transfer of day 3 embryos and blastocysts after previous IVF failures despite adequate ovarian response.* Reprod Biomed Online, 2006. **13**(3): p. 376-9.

43. Osman, A., et al., *The effect of intrauterine HCG injection on IVF outcome: a systematic review and meta-analysis.* Reprod Biomed Online, 2016. **33**(3): p. 350-9.

44. Potdar, N., T. Gelbaya, and L.G. Nardo, *Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis.* Reprod Biomed Online, 2012. **25**(6): p. 561-71.

45. Nandi, A., et al., *Acupuncture in IVF: A review of current literature.* J Obstet Gynaecol, 2014. **34**(7): p. 555-61.

46. Clark, D.A., C.B. Coulam, and R.B. Stricker, *Is intravenous immunoglobulins (IVIG) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF).* J Assist Reprod Genet, 2006. **23**(1): p. 1-13.

47. Brinsden, P.R., et al., *Recombinant human leukemia inhibitory factor does not improve implantation and pregnancy outcomes after assisted reproductive techniques in women with recurrent unexplained implantation failure.* Fertil Steril, 2009. **91**(4 Suppl): p. 1445-7.

48. Chen, J.R., et al., *Leukemia inhibitory factor can substitute for nidatory estrogen and is essential to inducing a receptive uterus for implantation but is not essential for subsequent embryogenesis.* Endocrinology, 2000. **141**(12): p. 4365-72.

49. Siristatidis, C.S., et al., *Aspirin for in vitro fertilisation.* Cochrane Database Syst Rev, 2016. **11**: p. CD004832.

50. Carney, S.K., et al., *Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI).* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. CD001894.

51. Feichtinger, W., et al., *The use of fibrin sealant for embryo transfer: development and clinical studies.* Hum Reprod, 1992. **7**(6): p. 890-3.

52. Loutradi, K.E., et al., *Does hyaluronan improve embryo implantation?* Curr Opin Obstet Gynecol, 2008. **20**(3): p. 305-7.

53. Higgins, J.P.T. and S.e. Green, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].* . The Cochrane Collaboration 2011.

54. Higgins, J. and S. Green, *(editors) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. 2011, The Cochrane Collaboration, 2011.

55. Aghahosseini, M., et al., *Hysteroscopy prior to assisted reproductive technique in women with recurrent implantation failure improves pregnancy likelihood.* Fertility and sterility, 2012. **98 Suppl 1**(3): p. S4 Abstract no:O-13.

56. Aleyasin, A., et al., *Granulocyte colony-stimulating factor in repeated IVF failure, a randomized trial.* Reproduction, 2016. **151**(6): p. 637-642.

57. Eftekhar, M., et al., *Efficacy of intrauterine infusion of granulocyte colony stimulating factor on patients with history of implantation failure: A randomized control trial.* International Journal of Reproductive BioMedicine, 2016. **14**(11): p. 687-690.

58. Karim Zadeh Meybodi, M., M. Ayazi, and N. Tabibnejad, *Effect of endometrium local injury on pregnancy outcome in patients with IVF/ICSI.* Hum Reprod, 2008. **23**(suppl 1): p. i126.

59. Karimzadeh, M.A., M. Ayazi Rozbahani, and N. Tabibnejad, *Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilisation/intra cytoplasmic sperm injection: a randomised clinical trial.* Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2009. **49**(6): p. 677-80.

60. Shahrokh-Tehraninejad, E., et al., *A randomized trial to evaluate the effect of local endometrial injury on the clinical pregnancy rate of frozen embryo transfer cycles in patients with repeated implantation failure.* Journal of Family and Reproductive Health, 2016. **10**(3): p. 108-114.

61. Tanha, F., et al., *The role of G-CSF in recurrent implantation failure e a randomized double blind placebo control trial.* Placenta, 2016. **45**: p. 116.

62. Antinori, M., et al., *Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection: a prospective randomized trial.* Reprod Biomed Online, 2008. **16**(6): p. 835-41.

63. Antinori, S., et al., *Laser assisted hatching at the extremes of the IVF spectrum: first cycle and after 6 cycles. A randomized prospective trial.* . Fertility and Sterility 1999. **72**(3 (Suppl 1)): p. S111.

64. Colicchia, A., et al., *Role of heparin in embryo implantation in women without thrombophilia: a pilot study.* Human Reproduction, 2011. **26 Suppl 1**: p. i157 Abstract no: P-090.

65. Pergolini, I., et al., *Low molecular weight heparin versus cardioaspirin in embryo implantation in women undergoing ICSI without inherited trombophilia: a randomized pilot study.* Human Reproduction, 2013. **28 suppl 1**: p. i12-i14 O-029.

66. Sbracia, M., et al., *Use of GM-CSF supplemented IVF medium in patients with recurrent implantation failure: a controlled trial.* Human Reproduction, 2014. **29 suppl 1**: p. i176 Abstract no: P-143.

67. Scarpellini, F. and M. Sbracia, *The use of G-CSF for implantation failure in IVF: a clinical trial.* Fertil Steril, 2011. **96 Suppl**(3): p. S93 O-317.

68. Scarpellini, F. and M. Sbracia, *G-CSF treatment in the implantation failure with a fixed dose of 60mcg/day: Preliminary data of a controlled trial.* Human reproduction, 2013. **28**(7).

69. Baum, M., et al., *Does local injury to the endometrium before IVF cycle really affect treatment outcome? Results of a randomized placebo controlled trial.* Gynecological Endocrinology, 2012. **28**(12): p. 933-936.

70. Friedler, S., et al., *Efficacy of hyaluronan-enriched embryo transfer medium in patients with repeated IVF-ET failures.* Hum Reprod, 2005. **20**(suppl 1): p. i159.

71. Friedler, S., et al., *A randomized clinical trial comparing recombinant hyaluronan/recombinant albumin versus human tubal fluid for cleavage stage embryo transfer in patients with multiple IVF-embryo transfer failure.* Hum Reprod, 2007. **22**(9): p. 2444-8.

72. Levitas, E., et al., *Blastocyst-stage embryo transfer in patients who failed to conceive in three or more day 2-3 embryo transfer cycles: a prospective, randomized study.* Fertility and sterility, 2004. **81**(3): p. 567-71.

73. Levran, D., et al., *The Management of Patients With Repeated Implantation Failure: A Randomized Prospective Trial.* Fertil Steril, 1999. **72**(3 Suppl 1): p. S30.

74. Rufas-Sapir, O., et al., *Is assisted hatching beneficial in patients with recurrent implantation failures?* Clin Exp Obstet Gynecol, 2004. **31**(2): p. 110-2.

75. Stein, A., et al., *Assited hatching by partial zona dissection of human pre-embryos in patients with recurrent implantation failure after in vitro fertilization.* Fertil Steril, 1995. **63**: p. 838-841.

76. Blockeel, C., et al., *Prospectively randomized controlled trial of PGS in IVF/ICSI patients with poor implantation.* Reproductive BioMedicine Online, 2008. **17**(6): p. 848-854.

77. Cambiaghi, A.S. and R.B.F. Leao, *Granulocyte-colony stimulation factor (G-CSF) may improve pregnancy rate in patients with repeated implantation failures.* Fertil Steril, 2012. **98**(3 Suppl): p. S186-S187.

78. Nastri, C.O., et al., *Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: a randomized controlled trial.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **42**(4): p. 375-82.

79. Petersen, C.G., et al., *Implantation failures: success of assisted hatching with quarter-laser zona thinning.* Reprod Biomed Online, 2005. **10**(2): p. 224-9.

80. Chao, K.H., et al., *Assisted hatching increases the implantation and pregnancy rate of in vitro fertilization (IVF)-embryo transfer (ET), but not that of IVF-tubal ET in patients with repeated IVF failures.* Fertil Steril, 1997. **67**(5): p. 904-8.

81. Demirol, A. and T. Gurgan, *Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure.* Reproductive Biomedicine Online, 2004. **8**(5): p. 590-4.

82. Urman, B., et al., *Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial.* Hum Reprod, 2009. **24**(7): p. 1640-7.

83. El-khayata, W. and M. El Sadek, *Intralipid for repeated implantation failure (RIF): a randomized controlled trial.* Fertility and Sterility, 2015. **104 Suppl**(3): p. e26.

84. Elhelw, B., M.M. El Sadek, and K.M. Al Nomrosy, *Laser assisted hatching may enhance implantation implantation and pregnancy rates on cryopreserved-thawed embryos in patients with repeated implantation failures. A prospective randomised study.* Human Reproduction, 2005. **20**(Suppl 1): p. i157.

85. Magdi Y, Darwish E, and A.E. M, *Freeze-all policy improves clinical outcome in patients with recurrent implantation failure: A randomized controlled trial.* Human Reproduction, 2016. **31 Supp**(1): p. i265.

86. Fang, C., R. Huang, and X. Liang, *Sequential transfer improves the pregnancy rate in patients with repeated in vitro fertilization - Embryo transfer failures.* Fertil Steril, 2011. **96**(3 suppl): p. S97.

87. Huang, P., L. Wei, and X. Li, *A study of intrauterine infusion of human chorionic gonadotropin (hCG) before frozen-thawed embryo transfer after two or more implantation failures.* Gynecological Endocrinology, 2017. **33**(1): p. 67-69.

88. Yu, N., et al., *Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) activated by HCG improves the implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure: a prospective randomized study.* American Journal of Reproductive Immunology, 2016. **76**(3): p. 212-216.

89. Zhang, X.L., et al., *Clinical observations of sequential therapy with Chinese medicine and hysteroscopic mechanical stimulation of the endometrium in infertile patients with repeated implantation failure undergoing frozen-thawed embryo transfer.* Chinese Journal of Integrative Medicine, 2015. **21**(4): p. 249-53.

90. Jelinkova, L., et al., *Improved implantation rate after chemical removal of the zona pellucida.* Fertil Steril, 2003. **79**(6): p. 1299-303.

91. Kim, C.H., et al., *Administration of oxytocin antagonist improves the implantation rates in patients with repeated failure of IVF/ICSI treatment.* Hum Reprod, 2008. **23**(suppl 1): p. i124.

92. Kim, C.H., et al., *Effect of granulocyte colony-stimulating factor on pregnancy outcome following IVF/ICSI in patients with repeated implantation failure.* Hum Reprod, 2011. **26**(Suppl 1): p. i244.

93. Mahmoud, K., et al., *How and in which indication the IMSI could improve outcomes? .* Human Reproduction, 2011. **26**(Suppl 1): p. I181.

94. Makrigiannakis, A., *New approaches in treating recurrent implantation failures.* Reproductive BioMedicine Online, 2011. **22 Suppl 2**: p. S105.

95. Qublan, H., et al., *Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial.* Human Fertility, 2008. **11**(4): p. 246-253.

96. Rubio, C., et al., *Preimplantation genetic screening using fluorescence in situ hybridization in patients with repetitive implantation failure and advanced maternal age: Two randomized trials.* Fertility and Sterility, 2013. **99 (5)**: p. 1400-1407.

97. Sefrioui, O., et al., *Immunotherapy of patients with repeated implantation failures in randomized controlled design and its impact on luteal progesterone synthesis.* Human Reproduction, 2014. **29 suppl 1**: p. i127 Abstract no: P-032.

98. Obidniak, D., et al., *Effect of colony stimulating growth factor on outcome of frozen thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure.* Fertility and Sterility, 2016. **106**(3): p. e134-e135.

99. Ismail Madkour, W.A., et al., *Does sequential embryo transfer improve pregnancy rate in patients with repeated implantation failure? A randomized control study.* Middle East Fertility Society Journal, 2015. **20**(4): p. 255-261.

100. Deepika, K., et al., *Follicular phase endometrial stimulation (FES) in the transfer cycle in RIF cases: a Randomised control trial.* Human Reproduction, 2016. **31 Supp1**: p. i266 Abstract no: P-320.

101. Check, J.H., et al., *Isolating sperm by selecting those with normal nuclear morphology prior to intracytoplasmic sperm injection (ICSI) does not provide better pregnancy rates compared to conventional ICSI in women with repeated conception failure with in vitro fertilization.* Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology, 2013. **40**(1): p. 15-7.

102. Gibreel, A., et al., *Endometrial scratching for women with previous IVF failure undergoing IVF treatment.* Human Reproduction, 2015. **30 Suppl 1**: p. i97 Abstract no: O-223.

103. Primi, M.P., et al., *A European multicentre prospective randomized study to assess the use of assisted hatching with a diode laser and the benefit of an immunosuppressive/antibiotic treatment in different patient populations.* Hum Reprod, 2004. **19**(10): p. 2325-33.

104. Selman, H., et al., *Simultaneous administration of human acidic and recombinant less acidic follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation improves oocyte and embryo quality, and clinical outcome in patients with repeated IVF failures.* European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2013. **17**(13): p. 1814-9.

105. A., S. and E.-K. W., *Does a single endometrial biopsy regimen (S-EBR)improve ICSI outcome in patients with repeated implantation failure? A randomised controlled trial.* . Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012. **164**(2): p. 176-9.

106. Stern, C., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies.* Fertility and sterility, 2003. **80**(2): p. 376-83.

107. El-Toukhy, T., et al., *Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial.* Lancet, 2016. **387**(10038): p. 2614-21.

108. Shohayeb, A. and W. El-Khayat, *Does a single endometrial biopsy regimen (S-EBR) improve ICSI outcome in patients with repeated implantation failure? A randomised controlled trial.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012. **164**(2): p. 176-9.

109. Tk, A., et al., *Local endometrial injury in women with failed IVF undergoing a repeat cycle: A randomized controlled trial.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017. **214**: p. 109-114.

110. Rama Raju, G.A., et al., *Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome.* Arch Gynecol Obstet, 2006. **274**(3): p. 160-4.

111. Madkour, W., et al., *Does sequential embryo transfer improve pregnancy rate in patients with repeated implantation failure? A randomized control study.* Middle East Fertility Society Journal, 2015. **20**(4): p. 255-61.

112. Gamaleldin, I., et al., *Intralipid in women with recurrent implantation failure in IVF/ICSI cycles. A double blinded randomised controlled trial.* Human Reproduction, 2016. **31 Supp1**: p. i284-i285 Abstract no: P-362.

113. Benkhalifa, M., et al., *Autologous embryo-cumulus cells co-culture and blastocyst transfer in repeated implantation failures: a collaborative prospective randomized study.* Zygote, 2012. **20**(2): p. 173-80.

114. Gurgan, T., A. Demirol, and T. Aksu, *The effect of treatment of intrauterine pathologies on pregnancy rates in patients with recurrent IVF - embryo transfer failures.* Hum Reprod, 2002. **17**(suppl 1): p. 68-69.

115. Gurgan, T., et al., *Effect of Embryo Fragment Removal of Day 3 Embryos in Recurrent Implantation Failure.* Fertil Steril, 2005. **84**(Suppl 1): p. S284.

116. Obidniak, D.G., A.; Feoktistov, A,.; Niauri, D. , *Randomized controlled trial evaluating efficacy of autologous platelet-rich plasma therapy for patients with recurrent implantation failure*

. Fertil Steril, 2017. **108**(Suppl 1): p. e370.

117. Safdarian, L., et al., *Therapeutic effects of heparin on repeated implantation failures in IVF cycles; a randomized clinical trial [Farsi].* Journal of Reproduction & Infertility, 2008. **9**(3): p. 246-55.

118. Bhat, V.V., et al., *Outcome of intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer in patients with previous IVF/ICSI failure: A randomized study.* J South Asian Fed Ob Gynecol, 2014. **6**(1): p. 15-17.

119. Funabiki, M.T., S.; Karita, M.; et al *Technique with intrauterine fiberscope and curettage of the endometrium (IFCE) improves the pregnancy rate for infertile patients with repeated embryo implantation failures-a randomized controlled trial.* Human Reproduction, 2017. **32**(Suppl 1): p. i335.

120. Donadio, N., et al., *Aplicação de dispositivo intra-uterino liberador de levonorgestrel, previamente a ciclos de fertilização in vitro, nas portadoras de adenomiose*

Application of a levonorgestrel-releasing intrauterine device prior to in vitro fertilization cycles in women with adenomyosis. Rev Bras Ginecol Obstet, 2006. **28**(8): p. 473-478.

121. Gonzalez-Ortega, C., et al., *Impact of laser-assisted hatching (quarter technique) in poor prognosis patients.* Ginecologia y Obstetricia de Mexico, 2015. **83**(11): p. 670-9.

122. Inal, Z.H.O., H. Gorkemli, and H.A. Inal, *The effect of local injury to the endometrium for implantation and pregnancy rates in ICSI -ET cycles with implantation failure: A randomised controlled study.* Eur J Gen Med, 2012. **9**(4): p. 223-9.

123. Lambers, M.J., et al., *Low-dose aspirin in non-tubal IVF patients with previous failed conception: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial.* Fertil Steril, 2009. **92**(3): p. 923-9.

124. Narvekar, S., et al., *Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF: A randomized controlled pilot study.* Journal of Human Reproductive Sciences, 2010. **3**(1): p. 15-9.

125. Siam, E.M., *Office microlaparoscopic intrafallopian transfer of day one zygote versus day three embryo transfer after previous failed ICSI trials.* Afr J Reprod Health, 2011. **15**(2): p. 153-61.

126. Singh, N., et al., *Does endometrial injury enhances implantation in recurrent in-vitro fertilization failures? A prospective randomized control study from tertiary care center.* Journal of Human Reproductive Sciences, 2015. **8**(4): p. 218-23.

127. Tei, C., et al., *Effect of danazol on the pregnancy rate in patients with unsuccessful in vitro fertilization-embryo transfer.* The Journal of reproductive medicine, 1998. **43**(6): p. 541-6.

128. Tucker, M.J., et al., *Assisted hatching with or without bovine oviductal epithelial cell co-culture for poor prognosis in-vitro fertilization patients.* Hum Reprod, 1994. **9**(8): p. 1528-31.

129. Dutta, I., *A randomized study showing the outcome of intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer in patients with previous IVF/ICSI failure.* Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2017. **43**(Suppl 1): p. 170-1.

130. Hamdi, K., et al., *The Role of Heparin in Embryo Implantation in Women with Recurrent Implantation Failure in the Cycles of Assisted Reproductive Techniques (Without History of Thrombophilia).* Journal of Family & Reproductive Health, 2015. **9**(2): p. 59-64.

131. Tormene, D., et al., *Effect of prophylaxis with LMWH on implantation in women undergoing assisted reproductive procedures (IVF or ICSI): An interim report of a prospective randomized study.* Journal of thrombosis and haemostasis, 2013. **11**(869).

132. Yu, S., Y.P. Kuang, and C. Qi, *Effects of Yupei Qisun Sequential Method of Chinese medicine on correlated indices of repeated implantation failure patients in the fresh cycle.* Chinese Journal of Integrated Traditional & Western Medicine, 2012. **32**(6): p. 763-5.

133. Hui, G., *Interval double transfer undergoing frozen-thawed transfer cycle improves treatment success in patients with over twice consecutive IVF failures.* Human Reproduction, 2016. **31 Supp1**: p. i262 Abstract no: P-310.

134. Somigliana, E., et al., *Repeated implantation failure at the crossroad between statistics, clinics and over-diagnosis.* Reprod Biomed Online, 2018. **36**(1): p. 32-38.

135. Bodri, D., et al., *Cumulative success rates following mild IVF in unselected infertile patients: a 3-year, single-centre cohort study.* Reprod Biomed Online, 2014. **28**(5): p. 572-81.

136. Pelinck, M.J., et al., *Cumulative pregnancy rates after a maximum of nine cycles of modified natural cycle IVF and analysis of patient drop-out: a cohort study.* Hum Reprod, 2007. **22**(9): p. 2463-70.

137. Gameiro, S., et al., *Why we should talk about compliance with assisted reproductive technologies (ART): a systematic review and meta-analysis of ART compliance rates.* Hum Reprod Update, 2013. **19**(2): p. 124-35.