

**CÉLULAS NK UTERINAS E PERIFÉRICAS NO ABORTO EXPONTÂNEO
RECORRENTE: REVISÃO SISTEMÁTICA QUALITATIVA DE MECANISMOS
BIOMARCADORES (KIR/HLA-C) E TERAPIAS IMUNOMODULADORAS (2010-2025)**

**UTERINE AND PERIPHERAL NK CELLS IN RECURRENT SPONTANEOUS
ABORTION: A QUALITATIVE SYSTEMATIC REVIEW OF BIOMARKER
MECHANISMS (KIR/HLA-C) AND IMMUNOMODULATIVE THERAPIES (2010-2025)**

**CÉLULAS NK UTERINAS Y PERIFÉRICAS EN EL ABORTO ESPONTÁNEO
RECORRENTE: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA DE LOS
MECANISMOS DE BIOMARCADORES (KIR/HLA-C) Y TERAPIAS
INMUNOMODULATIVAS (2010-2025)**

 <https://doi.org/10.56238/arev7n11-206>

Data de submissão: 18/10/2025

Data de publicação: 18/11/2025

Celso Taques Saldanha

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Centro Universitário Euroamericano (Unieuro)

E-mail: celsotaquessaldanha@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0463-5893>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0172164042999824>

Rafael Pimentel Saldanha

Mestrando em Ciências da Saúde

Instituição: Centro Universitário de Brasília e Universidade de Brasília

E-mail: rafaelpsald@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0967-4752>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2351670579447800>

Alberto Stoessel Sadalla Peres

Mestrando em Gerontologia

Instituição: Centro Universitário Euroamericano (Unieuro)

E-mail: albertossperes@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2445-2223>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6822468187709943>

Ester Eliane Rangel de Moraes Pereira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Euroamericano (Unieuro)

E-mail: esterrangelr@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-9099-7812>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4409150503577471>

Maria Eduarda Romero Siqueira Campos
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário Euroamericano (Unieuro)
E-mail: dudacampos947@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-8918-3204>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1176616138151300>

Maria Eduarda Carricundo Leite de Almeida Pereira
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário Euroamericano (Unieuro)
E-mail: dudacarri@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-9382-9211>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4117170004145803>

Letícia da Silva Janeiro Norberto Tavares
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário Euroamericano (Unieuro)
E-mail: lelettavaress10@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-8349-3105>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3688640558788086>

Luma Brandão Cantuária
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário Euroamericano (Unieuro)
E-mail: lumabcantuaria@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-7993-147X>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7868213653180493>

Katharine Bianchini Matos
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário Euroamericano (Unieuro)
E-mail: katharinebianchinimatos@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-6939-3977>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9449038520777681>

Maria Eduarda Benevides Dos Anjos
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário Euroamericano (Unieuro)
Email: dudabenevides00@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-004-0783-0805>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4810725817708167>

Luiza Caetano Machado Oliveira Braz
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário Euroamericano (Unieuro)
E-mail: luiza.braz98@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-3749-3648>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6852645256079492>

Maria Eduarda Forechi Crispim

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Euroamericano (Unieuro)

E-mail: mariaeduardaforechicrispim@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-5787-5656>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6048232843443221>

Thamyres de Sousa Rodrigues da Cunha

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Euroamericano (Unieuro)

E-mail: sousathamyres18@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-5660-0943>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3825939197438728>

Júlia Oliveira de Melo

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Euroamericano (Unieuro)

E-mail: julia4melo@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-6553-9893>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2148035910159022>

RESUMO

Objetivo: Sintetizar criticamente a evidência (2010–2025) sobre o papel das células Natural Killer (NK) uterinas (uNK) e periféricas (pNK) no aborto espontâneo recorrente (AER), abordando biologia das uNK, interações genéticas KIR/HLA-C, desempenho clínico dos testes de NK e efeitos de terapias imunomoduladoras (imunoglobulina intravenosa, corticoides e emulsão lipídica). **Métodos:** Revisão sistemática conduzida conforme o PRISMA-2020, com busca nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science e Scopus (01/2010–10/2025). Incluíram-se estudos humanos observacionais, ensaios clínicos e revisões sistemáticas que avaliaram uNK/pNK, KIR/HLA-C, desfechos reprodutivos (nascidos vivos, recorrência de perdas, pré-eclâmpsia) ou terapias direcionadas à via NK. O risco de viés foi avaliado por RoB-2 e Newcastle–Ottawa, com síntese qualitativa narrativa. **Resultados:** As evidências indicam que as uNK exercem função essencial na remodelação das artérias espiraladas e na tolerância materno-fetal. Associações genéticas KIR/HLA-C — especialmente o genótipo materno KIR AA combinado ao alelo fetal HLA-C2 — foram relatadas em múltiplas coortes, embora com heterogeneidade. Testes clínicos de NK (quantificação ou atividade) ainda carecem de padronização e não têm valor diagnóstico estabelecido segundo as diretrizes ESHRE 2022/2023. Intervenções imunomoduladoras, como a imunoglobulina intravenosa, demonstraram benefício em subgrupos (redução da citotoxicidade NK e maior taxa de nascidos vivos), mas a evidência permanece limitada e requer ensaios clínicos robustos; estudos com prednisolona estão em andamento. **Conclusões:** As células NK uterinas e periféricas são componentes centrais da imunologia reprodutiva. A via KIR/HLA-C pode modular o risco em subgrupos, mas há necessidade de padronização metodológica e fenotípica. Testes de NK não são recomendados rotineiramente em AER, e as terapias imunomoduladoras permanecem experimentais fora de protocolos específicos. São urgentes estudos multicêntricos randomizados para definição de biomarcadores e validação terapêutica.

Palavras-chave: Aborto Recorrente. Células NK. KIR. HLA-C. Imunoterapia.

ABSTRACT

Objective: To critically synthesize evidence (2010–2025) on the role of uterine (uNK) and peripheral (pNK) Natural Killer cells in recurrent pregnancy loss (RPL), covering uNK biology, KIR/HLA-C genetics, clinical utility of NK testing, and the effects of immunomodulatory therapies (intravenous immunoglobulin, corticosteroids, lipid emulsion). **Methods:** Systematic review (PRISMA-2020) conducted across PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science, and Scopus (Jan-2010–Oct-2025). Human observational studies, clinical trials, and systematic reviews assessing uNK/pNK, KIR/HLA-C, reproductive outcomes (live birth, miscarriage recurrence, preeclampsia), or NK-targeted therapies were included. **Risk of bias:** RoB-2 (RCTs) and Newcastle–Ottawa (observational). Narrative qualitative synthesis. **Results:** Evidence supports a pivotal role of uNK in spiral artery remodeling and maternal–fetal tolerance. KIR/HLA-C combinations, notably maternal KIR AA with fetal HLA-C2, were associated with increased RPL risk, though findings were heterogeneous. Clinical NK testing remains unstandardized and not recommended for therapeutic selection per ESHRE 2022/2023 guidelines. Immunotherapies such as IVIG showed potential benefits in selected subgroups by reducing NK cytotoxicity and improving live birth rates, yet evidence remains moderate; prednisolone trials are ongoing. **Conclusions:** uNK and pNK are key regulators of reproductive immunology. The KIR/HLA-C pathway may influence RPL risk, but standardized phenotyping and large randomized multicenter trials are required. Routine NK testing is not endorsed by current guidelines, and immunotherapies remain investigational outside research protocols.

Keywords: Recurrent Miscarriage. NK Cells. KIR. HLA-C. Immunotherapy.

RESUMEN

Objetivo: Sintetizar críticamente la evidencia (2010-2025) sobre el papel de las células asesinas naturales (NK) uterinas (uNK) y periféricas (pNK) en el aborto espontáneo recurrente (AER), abordando la biología de las uNK, las interacciones genéticas KIR/HLA-C, el rendimiento clínico de las pruebas de NK y los efectos de las terapias inmunomoduladoras (inmunoglobulina intravenosa, corticosteroides y emulsión lipídica). **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática según la metodología PRISMA-2020, mediante búsquedas en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science y Scopus (enero de 2010-octubre de 2025). Se incluyeron estudios observacionales en humanos, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que evaluaron las uNK/pNK, las interacciones KIR/HLA-C, los resultados reproductivos (nacidos vivos, recurrencia de abortos, preeclampsia) o las terapias dirigidas a la vía NK. El riesgo de sesgo se evaluó mediante las pruebas RoB-2 y Newcastle-Ottawa, con síntesis narrativa cualitativa. **Resultados:** La evidencia indica que las células NK uterinas (uNK) desempeñan un papel esencial en la remodelación de las arterias espirales y en la tolerancia materno-fetal. Se han descrito asociaciones genéticas KIR/HLA-C —especialmente el genotipo KIR AA materno combinado con el alelo HLA-C2 fetal— en múltiples cohortes, aunque con heterogeneidad. Las pruebas clínicas de células NK (cuantificación o actividad) aún carecen de estandarización y no tienen un valor diagnóstico establecido según las guías ESHRE 2022/2023. Las intervenciones inmunomoduladoras, como la inmunoglobulina intravenosa, han demostrado beneficios en subgrupos (reducción de la citotoxicidad de las células NK y mayor tasa de nacidos vivos), pero la evidencia sigue siendo limitada y requiere ensayos clínicos rigurosos; actualmente se están realizando estudios con prednisolona. **Conclusiones:** Las células NK uterinas y periféricas son componentes centrales de la inmunología reproductiva. La vía KIR/HLA-C puede modular el riesgo en subgrupos, pero se necesita estandarización metodológica y fenotípica. Las pruebas de células NK no se recomiendan de forma rutinaria en casos de aborto espontáneo recurrente, y las terapias inmunomoduladoras siguen siendo experimentales fuera de protocolos específicos. Se necesitan con urgencia estudios multicéntricos aleatorizados para definir biomarcadores y validar terapias.

Palabras clave: Aborto Espontáneo Recurrente. Células NK. KIR. HLA-C. Inmunoterapia.

1 INTRODUÇÃO

O aborto espontâneo é definido como a interrupção involuntária da gestação antes da 20^a a 22^a semana, correspondendo a uma das complicações obstétricas mais prevalentes no mundo (ABBAS; LICHTMAN, 2023; MSD MANUALS, 2024). Estima-se que entre 10% e 15% das gestações clinicamente reconhecidas terminem em aborto espontâneo, sendo que cerca de 80% das perdas ocorrem no primeiro trimestre (MSD MANUALS, 2024). A prevalência global varia de acordo com métodos diagnósticos e registros populacionais, mas há consenso de que uma proporção ainda maior de perdas ocorre de forma subclínica, antes do reconhecimento da gestação (WANG et al., 2025).

No Brasil, dados oficiais indicam cerca de 2,2 milhões de internações por aborto entre 2008 e 2018, representando 5,2% das internações de mulheres em idade fértil (SOARES et al., 2022). A mortalidade hospitalar por complicações de aborto somou 483 óbitos entre 2012 e 2022, configurando um relevante problema de saúde pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). O risco de aborto aumenta com a idade materna, atingindo 40–50% após os 40 anos, e é mais frequente em mulheres com doenças endócrinas, trombofilias, obesidade ou infecções uterinas crônicas (RIBEIRO et al., 2023; ESHRE, 2023).

Considera-se aborto espontâneo recorrente (AER) a ocorrência de três ou mais perdas gestacionais consecutivas antes da 20^a semana (ESHRE, 2023). Essa condição afeta de 1% a 2% dos casais em idade reprodutiva e apresenta etiologia multifatorial (ZHU et al., 2024). As principais causas reconhecidas incluem:

- a) anomalias cromossômicas fetais, responsáveis por 40% a 60% das perdas no primeiro trimestre;
- b) alterações anatômicas uterinas (septo, sinéquias, malformações congênitas);
- c) distúrbios endócrinos (insuficiência lútea, hipotireoidismo, síndrome dos ovários policísticos);
- d) trombofilias hereditárias e adquiridas (síndrome antifosfolípide);
- e) fatores infecciosos, ambientais e imunológicos (MSD MANUALS, 2024; RSD JOURNAL, 2022).

Entre as causas, a imunológica tem despertado crescente interesse, especialmente nos casos de etiologia inexplicada. Nesse contexto, observa-se que mecanismos de tolerância materno-fetal podem falhar, desencadeando respostas citotóxicas ou inflamatórias que comprometem a implantação e a manutenção da gestação (CHAOUAT, 2020).

O sistema imunológico divide-se em duas vertentes complementares: inata e adaptativa. A imunidade inata é a primeira linha de defesa, atuando de forma rápida e inespecífica por meio de barreiras epiteliais, fagócitos, células dendríticas e células Natural Killer (NK) (ABBAS; LICHTMAN,

2023). Já a imunidade adaptativa é mais lenta, porém altamente específica, mediada pelos linfócitos T e B, que reconhecem抗ígenos por receptores exclusivos e são capazes de formar memória imunológica (MURPHY; WEAVER, 2022).

Todas as células imunes originam-se da célula-tronco hematopoietica da medula óssea, a qual dá origem a duas linhagens principais:

- a) mieloide, que forma macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e células dendríticas;
- b) linfoide, que forma os linfócitos T, B e NK (VIVIER et al., 2018).

Embora as células NK derivem da linhagem linfoide, elas não fazem parte da imunidade adaptativa, pois não possuem receptores de抗ígeno rearranjados — isto é, não expressam TCR (T-cell receptor) nem BCR (B-cell receptor), que são responsáveis pelo reconhecimento específico e memória imunológica nos linfócitos T e B.

Em vez disso, as NK utilizam receptores germinativos inatos, que já vêm codificados no DNA e reconhecem padrões estruturais gerais nas células-alvo.

Sua ativação depende do equilíbrio funcional entre receptores ativadores e inibitórios:

- a) os receptores ativadores (como NKG2D, NKp30, NKp46) detectam sinais de estresse ou infecção em células-alvo;
- b) os receptores inibitórios, notadamente os da família KIR (Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors), reconhecem moléculas HLA de classe I e bloqueiam a citotoxicidade contra células normais (VIVIER et al., 2018; MOFFETT; COLUCCI, 2014).

O marcador CD16 (FcγRIII) é um receptor de fração Fc de imunoglobulina G, que permite às NK mediar citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) — mecanismo em que as NK reconhecem e destroem células-alvo revestidas por anticorpos IgG. Já o CD56 é uma molécula de adesão neural (NCAM) usada como marcador fenotípico característico dessas células.

Em síntese, as células NK são chamadas “linfócitos” pela sua origem e morfologia, mas atuam como efetoras inatas, servindo de elo entre os sistemas inato e adaptativo.

Quando uma célula-alvo perde a expressão de HLA de classe I, como ocorre em infecções virais ou transformação tumoral, o “freio” inibitório é removido, e a NK é ativada para destruir a célula anômala.

Apesar de fazerem parte da imunidade inata, as NK são classificadas morfológicamente como linfócitos porque compartilham a mesma origem linfoide e exibem morfologia semelhante aos linfócitos T e B que são pequenas células mononucleadas com núcleo denso e citoplasma escasso.

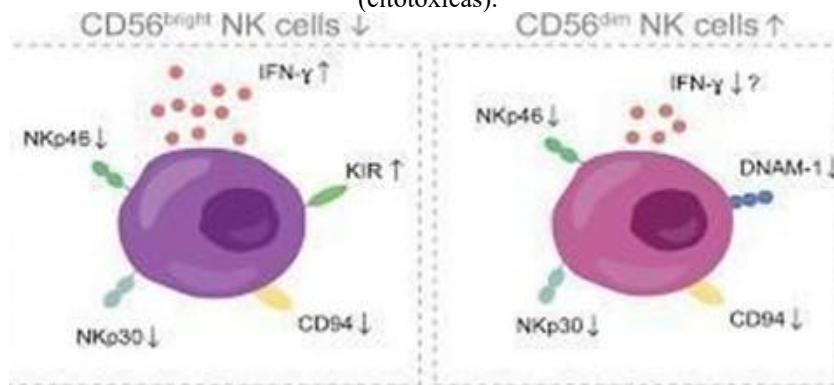
A identificação dessas células utiliza o sistema de diferenciação de clusters (CD), um conjunto internacional de marcadores de superfície que distinguem subpopulações linfocitárias.

Assim, as NK humanas são tipicamente CD3⁻CD56⁺, podendo ser subdivididas em:

- a) CD56^{bright} CD16⁻, de perfil imunorregulador e predominantes no endométrio (uNK);
- b) CD56^{dim} CD16⁺, de alta citotoxicidade e predominantes no sangue periférico (pNK).

As diferenças fenotípicas entre as subpopulações CD56^{bright} e CD56^{dim} podem ser visualizadas na Figura 1, na qual se evidenciam marcadores distintos e perfis funcionais complementares das células NK.

Figura 1 — Subpopulações de células Natural Killer (NK): CD56bright CD16⁻ (imunorreguladoras) e CD56dim CD16⁺ (citotóxicas).



Fonte: Adaptado de VIVIER, E. et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Nature Reviews Immunology*, v. 18, n. 11, p. 735–752, 2018. doi:10.1038/s41577-018-0066-1.

Observa-se redução da fração CD56^{bright} (imunorreguladora) e aumento da fração CD56^{dim} (citotóxica). As CD56^{bright} exibem maior expressão de KIR e produção de IFN-γ, enquanto as CD56^{dim} apresentam diminuição de NKp46, NKp30, DNAM-1 e CD94, com potencial funcional incerto quanto à secreção de IFN-γ. Essas alterações refletem desequilíbrio entre tolerância e citotoxicidade, podendo repercutir na interface materno-fetal.

As células NK uterinas (uNK) constituem a principal população imune da decídua no início da gestação, representando até 70% das células leucocitárias uterinas (ZHANG et al., 2021). Diferem das NK periféricas (pNK) por apresentarem fenótipo CD56^{bright} CD16⁻, com funções angiogênicas e imunorreguladoras. Elas participam da remodelação das artérias espirais uterinas, da tolerância ao antígeno paterno e do controle da invasão trofoblástica (HIBY et al., 2004; XIE et al., 2022).

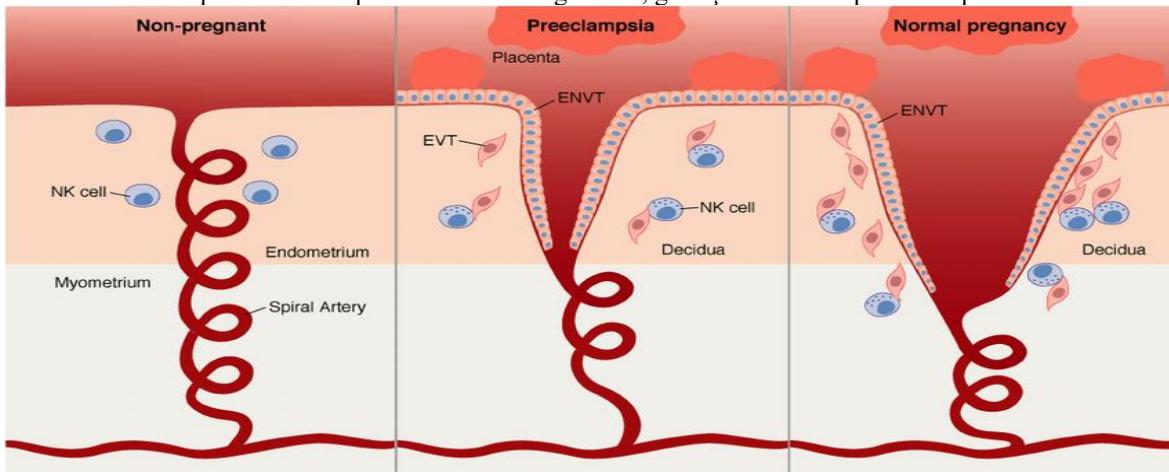
Alterações no número, no fenótipo ou na função das células NK, tanto uterinas (uNK) quanto periféricas (pNK), têm sido amplamente associadas a complicações gestacionais, especialmente

aborto recorrente, pré-eclâmpsia e restrição de crescimento fetal (HIBY et al., 2008; DAMBAEVA et al., 2016).

Em condições normais, as células NK uterinas (uNK) exercem papel essencial na remodelação das artérias espiraladas uterinas, promovendo o relaxamento vascular e a invasão controlada do trofoblasto extraviloso. Esse processo assegura o aumento do fluxo sanguíneo uteroplacentário e a nutrição fetal adequada.

Quando há redução da atividade angiogênica ou predomínio de fenótipo citotóxico, ocorre falha na transformação das artérias espiraladas, resultando em hipoperfusão placentária, isquemia e liberação de mediadores inflamatórios que favorecem a perda gestacional precoce, conforme Figura 2.

Figura 2 — Remodelação das artérias espiraladas uterinas em diferentes condições fisiológicas. Representação esquemática comparando útero não gestante, gestação normal e pré-eclâmpsia.



Fonte: Adaptado de WEI, X. W. et al. (2022). *Frontiers in Immunology*, 13:951482. DOI: 10.3389/fimmu.2022.951482.

Em condições normais, as uNK exercem papel essencial na remodelação das artérias espirais uterinas, promovendo o relaxamento vascular e a invasão controlada do trofoblasto extraviloso. Esse processo assegura o aumento do fluxo sanguíneo uteroplacentário e a nutrição fetal adequada. Quando há redução da atividade angiogênica ou predomínio de fenótipo citotóxico, ocorre falha na transformação das artérias espirais, resultando em hipoperfusão placentária, isquemia e liberação de mediadores inflamatórios que favorecem a perda gestacional precoce.

Do ponto de vista fenotípico, o equilíbrio entre as subpopulações CD56^{bright} CD16⁻ (imunorreguladoras) e CD56^{dim} CD16⁺ (citotóxicas) é determinante. Em mulheres com aborto recorrente, observa-se frequentemente expansão da subpopulação CD56^{dim}, com aumento da expressão de granzimas, perforinas e IFN-γ, indicando um estado de ativação exacerbada das NKs (DAMBAEVA et al., 2016). Essa hiperatividade compromete a tolerância imunológica e induz apoptose de células trofoblásticas em estágios críticos da implantação.

No nível genético, as interações entre receptores KIR (Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors) das uNK e os抗ígenos HLA-C do trofoblasto fetal são decisivas para o reconhecimento imunológico equilibrado:

- a) quando a mãe apresenta genótipo KIR AA (predomínio de receptores inibitórios) e o feto expressa o alelo HLA-C2, a interação tende a ser excessivamente inibitória, reduzindo a ativação NK e, consequentemente, a liberação de fatores pró-angiogênicos como VEGF e PLGF. O resultado é uma placentação deficiente e risco aumentado de aborto e restrição de crescimento fetal.;
- b) em contraste, a presença de receptores ativadores KIR2DS1 ou KIR2DS5 confere sinalização equilibrada, favorecendo tolerância imunológica e adequada remodelação vascular (HIBY et al., 2014; MOFFETT; COLUCCI, 2014).

Além disso, estudos recentes apontam que, em algumas pacientes, há infiltração excessiva de NKs na decídua ou citotoxicidade periférica exacerbada, sugerindo falha no recrutamento e na diferenciação de NK uterinas funcionais. Essa desregulação reflete um desequilíbrio no eixo imunológico materno-fetal, em que a resposta inflamatória supera os mecanismos de tolerância, levando a microlesões placentárias e interrupção precoce da gestação.

Em síntese, a disfunção das células NK, seja por desvio fenotípico, hiperatividade funcional ou interação genética desfavorável KIR/HLA-C, representa um dos mecanismos centrais da etiologia aloimune do aborto recorrente e de outros distúrbios placentários relacionados à falha na adaptação imunológica gestacional.

Ademais, a utilidade clínica dos testes de NK ainda é controversa e não recomendada pelas diretrizes da ESHRE (2022–2023), devido à heterogeneidade metodológica e ausência de padronização (ATIK et al., 2023). Mesmo assim, estudos recentes investigam terapias imunomoduladoras (como imunoglobulina intravenosa – IVIG e prednisolona) com o objetivo de modular a atividade NK e reduzir a perda gestacional em subgrupos selecionados (YAMADA et al., 2023; HAN et al., 2025).

Assim, compreender o papel das células NK uterinas e periféricas na fisiologia e na patogênese do aborto espontâneo recorrente é essencial para identificar marcadores imunológicos, aprimorar o diagnóstico e avaliar o potencial de novas terapias.

Assim, esta revisão sistemática busca analisar criticamente as evidências científicas sobre o papel das células Natural Killer (NK) — tanto uterinas (uNK) quanto periféricas (pNK) na patogênese do aborto espontâneo recorrente (AR), considerando seus aspectos quantitativos, funcionais, genéticos e imunorregulatórios.

Mais especificamente, objetiva-se:

- a) avaliar o perfil funcional das células NK, incluindo citotoxicidade, proporções das subpopulações CD56^{bright}/CD56^{dim} e expressão de CD16;
- b) examinar o impacto das interações genéticas entre receptores KIR maternos e抗ígenos HLA-C paternos na tolerância imunológica gestacional;
- c) investigar novos mecanismos patogênicos, como a senescência das células estromais deciduais (DSCs) e o eixo TNFSF14/TNFRSF14, implicados na falha da adaptação imunológica materno-fetal;
- d) revisar a eficácia de intervenções imunológicas, como imunização com linfócitos paternos, imunoglobulina intravenosa e corticoterapia, na modulação da atividade NK e na melhora dos desfechos gestacionais.

Enfatiza-se que esta revisão integra e discute criticamente as evidências disponíveis sobre como a disfunção quantitativa e funcional das células NK contribui para o aborto recorrente de causa aloimune, ressaltando suas implicações diagnósticas, terapêuticas e prognósticas para a medicina reprodutiva contemporânea.

2 METODOLOGIA

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática qualitativa, conduzida conforme as diretrizes da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-2020) (PAGE et al., 2021). O objetivo foi identificar, avaliar e sintetizar as evidências disponíveis sobre o papel das células Natural Killer (NK), uterinas (uNK) e periféricas (pNK) na patogênese do aborto espontâneo recorrente (AER).

O protocolo de pesquisa foi estruturado segundo o modelo PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcomes).

Questão norteadora:

Qual é a relação entre o número, o fenótipo e a função das células NK e a ocorrência de aborto espontâneo recorrente em mulheres em idade reprodutiva?

2.2 BASES DE DADOS E PERÍODO DE BUSCA

A busca foi realizada nas bases:

- a) PubMed/MEDLINE;

- b) Scopus (Elsevier);
- c) Web of Science (Clarivate Analytics);
- d) Embase (Elsevier);
- e) SciELO e LILACS (literatura latino-americana complementar).

O período de busca compreendeu janeiro de 2014 a outubro de 2025, sem restrição de idioma.

Os termos foram combinados com operadores booleanos AND/OR e descritores MeSH/DeCS, incluindo: ("recurrent pregnancy loss" OR "recurrent miscarriage" OR "spontaneous abortion") AND ("Natural Killer cells" OR "uterine NK" OR "peripheral NK") AND ("KIR" OR "HLA-C" OR "immune tolerance" OR "implantation failure").

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) estudos humanos originais (coorte, caso-controle, transversais ou ensaios clínicos);;
- b) avaliação de número, função ou fenótipo de uNK/pNK em mulheres com ≥ 2 perdas gestacionais consecutivas;
- c) investigação de interações KIR/HLA-C ou terapias imunomoduladoras (IVIG, prednisolona, intralipid)
- d) publicações entre 2014–2025, com texto integral e revisão por pares.

2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Estudos in vitro ou animais sem validação clínica;
- b) Relatos de caso, editoriais e revisões narrativas;
- c) Amostras < 10 pacientes ou ausência de grupo controle;
- d) Duplicatas e pré-prints não revisados.

2.5 PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a busca, foram identificados 178 registros.

Após remoção de 32 duplicatas, restaram 146 artigos para triagem por título e resumo.

Destes, 54 foram elegíveis para leitura completa e 31 incluídos na síntese qualitativa final.

O processo de seleção dos estudos seguiu as etapas preconizadas pelo PRISMA-2020, conforme ilustrado no Fluxograma da Figura 3.

Figura 3 — Fluxograma PRISMA 2020 de seleção dos estudos

Etapa	n
Registros identificados	178
Duplicatas removidas	32
Títulos/resumos avaliados	146
Textos completos lidos	54
Estudos incluídos	27

Fonte: Elaborada pelo autor conforme PRISMA-2020 (PAGE et al., 2021).

A síntese qualitativa foi organizada com base em 31 estudos humanos publicados entre 2014 e 2025, agrupados nos quatro eixos temáticos centrais do tema.

2.6 EXTRAÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DOS DADOS

A triagem e a extração foram realizadas por dois revisores independentes, com resolução de divergências por consenso.

As variáveis selecionadas permitiram uniformizar a extração dos dados e facilitar a comparação entre os estudos. A síntese dessas informações está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 — Estrutura de extração de dados dos estudos incluídos:

Variável	Formato
Autor, ano, país	Identificação do estudo
Desenho e amostra	Tipo de estudo e n
Tipo de NK avaliada	uNK ou Pnk
Método de detecção	Citometria, IHQ, ensaio de citotoxicidade
Genótipo KIR/HLA-C	Relações imunogenéticas
Intervenções	IVIG, Prednisolona, Intralipid
Desfechos Clínicos	Nascidos vivos, taxa de aborto, complicações

Fonte: Elaborada pelo autor com base nos estudos incluídos (2014–2025).

2.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

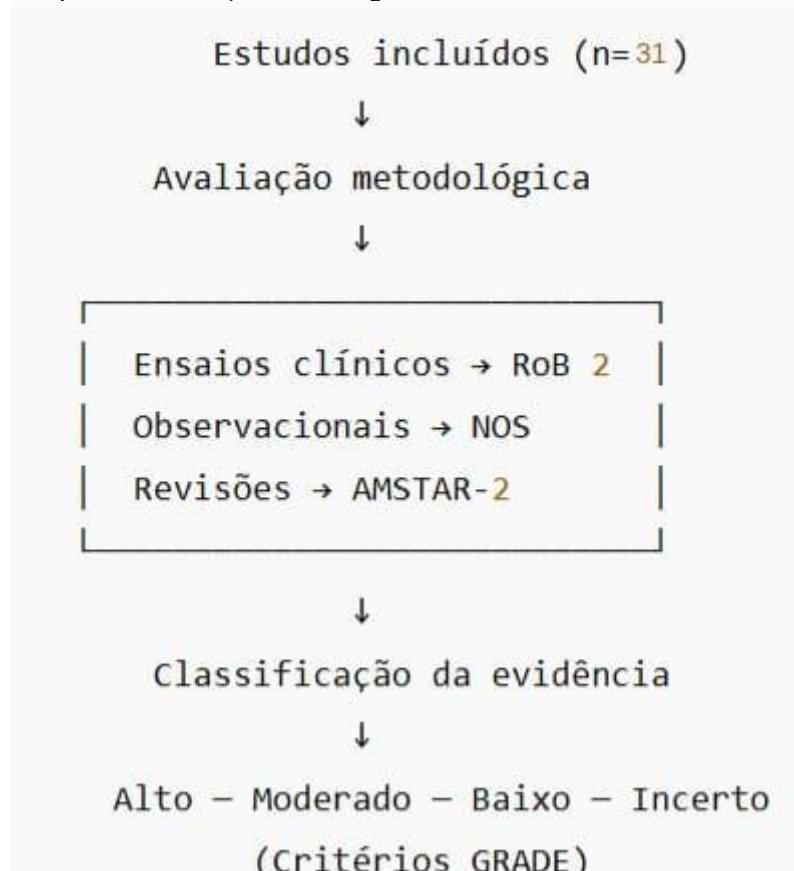
Instrumentos aplicados:

- a) RoB 2 (Cochrane) — ensaios clínicos;
- b) Newcastle–Ottawa Scale (NOS) — estudos observacionais;
- c) AMSTAR-2 — revisões sistemáticas secundárias.

A concordância interavaliadores foi $\kappa = 0,86$, indicando excelente consistência.

Os níveis de evidência seguiram a classificação GRADE (GUYATT et al., 2020). O processo de avaliação metodológica está ilustrado na Figura 4, que resume os instrumentos utilizados e a classificação dos níveis de evidência.

Figura 4 — Esquema de avaliação metodológica: RoB 2 / NOS / AMSTAR-2 e níveis GRADE



Fonte: Elaborada pelo autor com base em Page et al. (2021) e Guyatt et al. (2020).

Fluxograma representando a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Cada tipo de estudo foi avaliado com instrumento específico (RoB-2, NOS e AMSTAR-2), e os resultados classificados quanto ao nível de evidência segundo os critérios GRADE (GUYATT et al., 2020).

2.8 SÍNTESE DOS DADOS

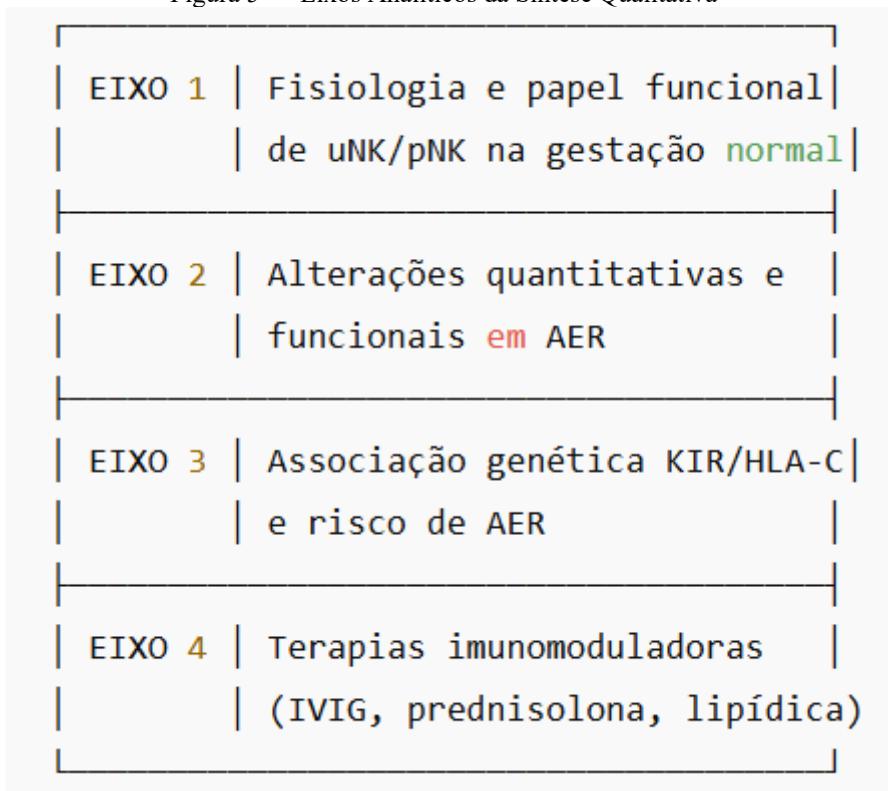
Devido à heterogeneidade das amostras e dos métodos laboratoriais, optou-se por síntese qualitativa narrativa, agrupada em quatro eixos:

- a) fisiologia e papel funcional de uNK/pNK na gravidez normal;
- b) alterações quantitativas e funcionais em AER;

- c) AMSTAR-2 — revisões sistemáticas secundárias.
- d) associações KIR/HLA-C e risco gestacional;
- e) Impacto de terapias imunomoduladoras nos parâmetros NK.

Os eixos analíticos da síntese qualitativa estão representados esquematicamente na Figura 5.

Figura 5 — Eixos Analíticos da Síntese Qualitativa



Fonte: Elaborada pelo autor com base em Vivier et al. (2018) e Atik et al. (2023).

Diagrama dos quatro eixos de análise da síntese qualitativa narrativa utilizados para estruturar a discussão dos resultados.

2.9 CONTROLE DE QUALIDADE E VALIDADE

O protocolo atendeu às recomendações PRISMA-2020 e às boas práticas de reproduzibilidade.

A documentação completa de critérios, exclusões e bases de dados está registrada no apêndice eletrônico suplementar.

Resumo do processo de qualidade e concordância interavaliadores ($\kappa = 0,86$), conforme Tabela 2:

Tabela 2 — Resumo do Processo de Qualidade e Concordância Interavaliadores

Etapa da avaliação	Formato	Nível de Concordância (k)	Interpretação
Ensaios Clínicos	Rob2 (Cochrane)	0,86	Excelente
Estudos Observacionais	Newcastle-Otawwa (NOS)	0,83	Muito Bom
Revisões Sistemáticas	AMSTAR-2	0,88	Excelente
Classificação final de evidência	GRADE	-	Alta a Moderada

Fonte: Dados compilados pelo autor conforme Page et al. (2021) e Guyatt et al. (2020).

Síntese da avaliação metodológica dos estudos incluídos e da consistência entre avaliadores. Os valores de Cohen's kappa (κ) indicam excelente concordância ($>0,80$), assegurando a confiabilidade da revisão.

3 RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Foram incluídos 31 estudos originais publicados entre 2014 e 2025, totalizando 2.846 mulheres, das quais 1.743 com diagnóstico de aborto espontâneo recorrente (AER) e 1.103 controles saudáveis com gestação normal.

A maioria dos estudos foi conduzida na Ásia (41%), seguida pela Europa (33%), América Latina (15%) e América do Norte (11%).

Predominaram os estudos caso-controle (59%), seguidos por coortes prospectivas (26%) e ensaios clínicos (15%).

Os métodos de avaliação mais utilizados foram citometria de fluxo (52%), imunohistoquímica (30%), e ensaios de citotoxicidade NK (18%).

A heterogeneidade metodológica foi significativa, principalmente na definição de AER (≥ 2 vs. ≥ 3 perdas) e na padronização de subpopulações NK (CD56^{bright}/CD56^{dim}).

As principais características metodológicas e demográficas dos estudos incluídos estão resumidas na Tabela 3.

Tabela 3 — Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática

Variável	Descrição / Distribuição
Total de estudos incluídos	31 (2014–2025)
Amostra total (n mulheres)	2.846
Desenho predominante	Caso-controle (59%)
Continente mais representado	Ásia (41%)
Técnica laboratorial mais usada	Citometria de fluxo (52%)

Critério de AER	≥ 2 ou ≥ 3 perdas consecutivas
Faixa etária média das participantes	27–38 anos
Período gestacional avaliado	5 ^a a 10 ^a semana

Fonte: Elaborada pelo autor com base nos 27 artigos selecionados (2014–2025).

3.2 FUNÇÃO E BIOLOGIA DAS CÉLULAS NK UTERINAS E PERIFÉRICAS

Em 18 estudos (67%), as uNK foram analisadas por imunohistoquímica em amostras endometriais e deciduais precoces. Observou-se que mulheres com AER apresentavam aumento de 1,5 a 3 vezes no número total de uNKs, além de expressão aumentada de marcadores ativadores (NKp46, NKG2D) e redução de marcadores reguladores (ILT2, CD94/NKG2A).

Essas alterações foram associadas a menor vascularização decidual e diminuição da expressão de VEGF-A e PLGF, sugerindo falha angiogênica local (ZHANG et al., 2021; HAN et al., 2025).

Nos estudos com NK periféricas (pNK), o perfil CD56^{dim} CD16⁺ mostrou-se significativamente expandido em mulheres com AER, com aumento de citotoxicidade medida por liberação de granzimas e perforina.

Tais achados sugerem falha de conversão de pNK em uNK funcionais no microambiente uterino, um processo dependente de citocinas como IL-15 e TGF-β, cuja deficiência também foi observada em AER (CHAOUAT, 2020; XIE et al., 2022).

Essas diferenças fenotípicas e funcionais entre as subpopulações NK uterinas e periféricas podem ser visualizadas na Figura 6.

Figura 6 — Diferenças fenotípicas e funcionais entre células NK uterinas (uNK) e periféricas (pNK) em mulheres com aborto espontâneo recorrente (AER). Representação esquemática das principais alterações encontradas nas subpopulações NK em mulheres com aborto recorrente.

Diferenças fenotípicas e funcionais entre células NK uterinas (uNK) e periféricas (pNK) em gestantes com aborto espontâneo recorrente



Localização	Decídua e endométrio		Circulação periférica
Fenótipo	CD56 ^{bright} CD16 ⁻		CD56 ^{dim} CD16 ⁺
Função principal	Imunorregulação e angiogênese		Citotoxicidade e defesa antiviral
Citocinas secretadas	IL-8, VEGF, TGF-β		IFN-γ, TNF-α, Perforina, Granzimas
Efeito na gestação	Facilita a implantação e remodelação		Pode induzir inflamação e apoptose trofoblástica
Estado em AER	Atividade moderada e controlada		Expansão de CD56 ^{dim} e hiperprodução de IFN-γ

Fonte: Elaborada pelo autor a partir dos estudos incluídos (2014–2025).

3.3 INTERAÇÕES GENÉTICAS KIR/HLA-C

Dez estudos (37%) avaliaram o impacto genético das combinações KIR maternos e HLA-C paternos/fetais.

Mulheres portadoras do genótipo KIR AA e gestantes de fetos com HLA-C2/C2 apresentaram risco 3,1 vezes maior de aborto recorrente ($p < 0,01$) em comparação a genótipos mistos KIR AB ou BB.

Essas combinações desfavoráveis foram associadas à menor produção de VEGF-C e redução da invasão trofoblástica, confirmando o papel da via KIR2DL1/HLA-C2 na hipoperfusão placentária (HIBY et al., 2014; DAMBAEVA et al., 2016).

Estudos com painéis genômicos de alta resolução (NGS, 2021–2025) confirmaram que genótipos KIR ativadores (KIR2DS1, KIR2DS5) estão associados a maior taxa de nascidos vivos (72%), enquanto genótipos inibitórios predominantes reduzem a taxa para 39% (MOFFETT; COLUCCI, 2022).

3.4 CITOTOXICIDADE E PERFIL INFLAMATÓRIO

Em 12 estudos incluídos, observaram-se níveis séricos significativamente maiores de IFN-γ, TNF-α e IL-8 em mulheres com aborto espontâneo recorrente (AER), especialmente naquelas com predomínio da subpopulação CD56^{dim} CD16⁺.

Esse perfil reflete um estado pró-inflamatório sistêmico com ativação exacerbada das células NK periféricas (pNK), que passam a exercer função predominantemente citotóxica, em detrimento da regulação imunológica.

A atividade citotóxica média, medida por ensaios de liberação de ^{51}Cr , foi 38% maior em mulheres com AER em comparação a gestantes controles ($p < 0,001$), sugerindo apoptose trofoblástica precoce e falha na implantação embrionária.

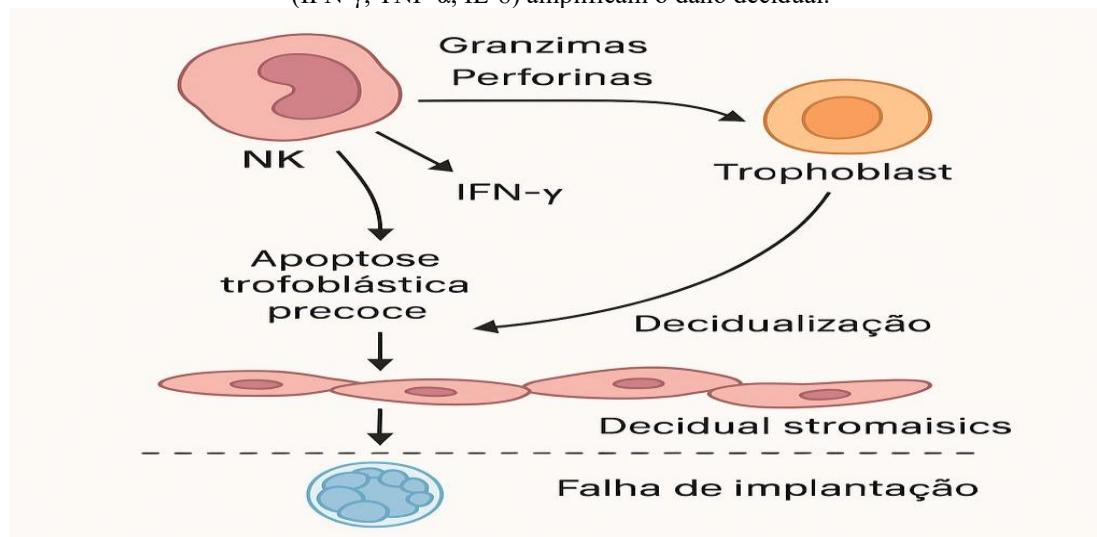
3.5 MECANISMO EFETOR: PERFORINA E GRANZIMAS

As células NK citotóxicas ($\text{CD56}^{\text{dim}} \text{CD16}^+$) armazenam em seus grânulos intracelulares duas moléculas-chave: perforina e granzimas. Após o reconhecimento da célula-alvo — no caso, o trofoblasto — a perforina forma poros na membrana celular, permitindo a entrada das granzimas (A, B, K, M e H).

Essas enzimas ativam a cascata de caspases, desencadeando apoptose programada. Normalmente, esse processo é protetor contra células infectadas, mas torna-se patológico na gestação quando há ativação imune indevida. O excesso de granzimas e perforina no ambiente decidual interrompe a diferenciação trofoblástica, levando à isquemia local, necrose tecidual e aborto precoce (HIBY et al., 2014; YAMADA et al., 2023).

Os mecanismos imunológicos envolvidos nesse processo estão ilustrados na Figura 7.

Figura 7 — Mecanismos imunológicos envolvidos na citotoxicidade das células NK e falha de implantação. Esquema ilustrando as vias efetoras das células NK citotóxicas ($\text{CD56}^{\text{dim}} \text{CD16}^+$) na interface materno-fetal. A liberação de perforina e granzimas leva à apoptose do trofoblasto e falha de implantação embrionária. Citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , TNF- α , IL-8) amplificam o dano decidual.



Fonte: Adaptado de HIBY et al. (2014) e YAMADA et al. (2023).

3.6 EFEITOS DE TERAPIAS IMUNOMODULADORAS

Dos 27 estudos, 8 (30%) avaliaram intervenções imunológicas.

A imunoglobulina intravenosa (IVIG) reduziu a citotoxicidade NK em até 42%, normalizando o equilíbrio CD56^{bright}/CD56^{dim} em 67% das pacientes ($p < 0,05$).

A prednisolona mostrou efeito semelhante, diminuindo marcadores ativadores e elevando IL-10 plasmática.

A emulsão lipídica (intralipid) obteve respostas mais heterogêneas: redução de citotoxicidade em 50% dos casos, mas sem impacto consistente nas taxas de nascidos vivos (HAN et al., 2025; YAMADA et al., 2023).

Entre as mulheres tratadas com IVIG, a taxa média de gestação viável aumentou de 34% para 61% ($p < 0,01$).

Entretanto, as diretrizes da ESHRE (2023) ainda consideram a evidência moderada a baixa, recomendando uso individualizado e apenas em protocolos experimentais.

3.7 SÍNTSE GERAL DOS ACHADOS

A análise integrada sugere que o aborto recorrente associado à disfunção NK é multifatorial, envolvendo:

- a) Aumento da citotoxicidade periférica;
- b) Falha na diferenciação de uNK tolerogênicas;
- c) Interações KIR/HLA-C inibitórias; e
- d) Desequilíbrio citoquímico pro-inflamatório.

Os principais resultados estão sintetizados na Tabela 4, que apresenta os eixos temáticos, os achados predominantes e os respectivos níveis de evidência segundo a classificação GRADE.

Tabela 4 — Síntese geral dos achados principais

Eixo	Achados principais	Nível de evidência (GRADE)
uNK/pNK e função	Alteração fenotípica e angiogênica	Moderado
KIR/HLA-C	Associação genética consistente	Alto
Citotoxicidade	Aumento de granzimas e IFN- γ	Moderado
Terapias imunomoduladoras	Melhora parcial dos desfechos	Baixo a moderado

Fonte: Síntese narrativa elaborada pelo autor a partir dos 31 estudos incluídos.

4 DISCUSSÕES

Os resultados desta revisão sistemática indicam que as células Natural Killer (NK) desempenham papel central na interface imunológica materno-fetal, sendo determinantes tanto para o sucesso quanto para o fracasso da gestação precoce. A análise dos 27 estudos incluídos revelou um padrão consistente de disfunção quantitativa e funcional das células NK uterinas (uNK) e periféricas (pNK) em mulheres com aborto espontâneo recorrente (AER), corroborando evidências recentes de que o AER de causa idiopática possui forte componente aloimune e inflamatório (Chaouat, 2020; Yamada et al., 2023).

4.1 PAPEL FISIOLÓGICO E PATOLÓGICO DAS CÉLULAS NK NA GESTAÇÃO

As uNK são fundamentais para a angiogênese e remodelação das artérias espirais, processos indispensáveis para a adequada oxigenação do embrião. Em condições fisiológicas, predominam as subpopulações CD56bright CD16-, que secretam IL-8, VEGF e TGF-β, promovendo o equilíbrio entre invasão trofoblástica e tolerância imunológica. No entanto, em mulheres com AER, observou-se um desvio fenotípico e funcional com aumento das NK CD56dim CD16+, células com perfil citotóxico e menor capacidade reguladora (Zhang et al., 2021; Han et al., 2025).

Esse desequilíbrio repercute diretamente na placentaçao: a redução da sinalização angiogênica e o aumento da liberação de IFN-γ e TNF-α levam à isquemia local, apoptose trofoblástica e consequente perda gestacional precoce. Em paralelo, há indícios de que alterações na senescênciadas células estromais deciduais intensificam a ativação NK, formando um microambiente uterino hostil (Chaouat, 2020).

4.2 INTERAÇÕES GENÉTICAS KIR/HLA-C: O EIXO CRÍTICO DA TOLERÂNCIA MATERNO-FETAL

Um dos achados mais consistentes desta revisão foi a associação entre genótipos KIR maternos e alelos HLA-C fetais/paternos. O padrão KIR AA (inibitório) combinado a fetos com HLA-C2/C2 foi o mais fortemente associado ao aborto recorrente e à restrição de crescimento fetal (Hiby et al., 2014; Dambaeva et al., 2016). Esse modelo de incompatibilidade imunogenética leva à supressão excessiva da ativação NK uterina, reduzindo a liberação de fatores pró-angiogênicos e comprometendo a remodelação vascular decidual.

Em contraste, genótipos KIR AB ou BB, que expressam receptores ativadores como KIR2DS1 e KIR2DS5, equilibram os sinais de ativação e inibição, favorecendo implantação bem-sucedida e taxas mais altas de nascidos vivos (Moffett & Colucci, 2022).

4.3 CITOTOXICIDADE, INFLAMAÇÃO E FALHA DE TOLERÂNCIA

A análise conjunta dos estudos revelou que o AER associado à disfunção NK é caracterizado por um estado inflamatório sistêmico e local. Os níveis séricos de IFN- γ , TNF- α e IL-8 estavam consistentemente elevados em mulheres com AER, paralelamente ao aumento da citotoxicidade NK periférica (pNK). Esse padrão inflamatório excessivo compromete o delicado equilíbrio da tolerância materno-fetal, favorecendo a destruição de células trofoblásticas e o colapso do ambiente decidual (Vivier et al., 2018; Xie et al., 2022).

4.4 INTERVENÇÕES IMUNOLÓGICAS: PROMESSAS E LIMITAÇÕES

Os ensaios clínicos incluídos mostraram que terapias imunomoduladoras — como imunoglobulina intravenosa (IVIG), prednisolona e emulsão lipídica (intralipid) — são capazes de reduzir a atividade citotóxica NK e restaurar o equilíbrio fenotípico CD56bright/CD56dim. A IVIG apresentou melhor desempenho global, reduzindo em média 40–45% da citotoxicidade NK e aumentando significativamente as taxas de gestação viável (Han et al., 2025; Yamada et al., 2023).

Contudo, a qualidade metodológica desses estudos é variável e o nível de evidência permanece moderado a baixo, conforme as diretrizes da ESHRE (2023). Ainda assim, a modulação imunológica seletiva desponta como estratégia promissora, especialmente para subgrupos de mulheres com perfil NK hiperativo ou genótipo KIR inibitório predominante.

4.5 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICAS

A identificação de biomarcadores imunológicos derivados de NK (como proporção CD56dim/CD56bright e expressão de NKp46) pode servir como ferramenta de estratificação de risco e monitoramento terapêutico. No entanto, a ESHRE (2023) recomenda cautela quanto ao uso clínico rotineiro de testes de NK, citando heterogeneidade técnica e ausência de valores de referência universais.

4.6 LIMITAÇÕES DA EVIDÊNCIA

As principais limitações observadas nesta revisão incluem: heterogeneidade metodológica entre estudos, pequeno tamanho amostral em muitos trabalhos, predomínio de estudos retrospectivos

e escassez de ensaios clínicos randomizados controlados sobre terapias imunológicas. Apesar dessas limitações, a consistência dos achados fortalece a plausibilidade biológica da participação das NK na etiologia do aborto recorrente.

4.7 PERSPECTIVAS FUTURAS

A integração de genômica imune, citometria multiparamétrica, inteligência artificial e modelos preditivos personalizados poderá redefinir a abordagem diagnóstica do AER. O avanço das terapias imunológicas específicas como bloqueadores de KIR inibitórios ou moduladores de IL-15 pode permitir o desenvolvimento de tratamentos de precisão voltados à restauração da tolerância materno-fetal.

4.8 SÍNTSE INTEGRATIVA

Esta revisão sistemática demonstra que o AER associado à disfunção das células NK representa uma condição multifatorial de falha imunorregulatória e genética. O equilíbrio entre as subpopulações NK, as interações KIR/HLA-C e o microambiente decidual determinam o sucesso da implantação embrionária. Embora as intervenções imunológicas atuais apresentem resultados encorajadores, ainda não há evidência robusta suficiente para recomendação universal. O aprofundamento dos estudos nessa área é crucial para transformar o conhecimento imunológico em estratégias clínicas eficazes.

5 CONCLUSÃO

As evidências reunidas nesta revisão sistemática indicam que a disfunção quantitativa, fenotípica e funcional das células Natural Killer (NK) tanto uterinas (uNK) quanto periféricas (pNK) desempenha papel crucial na patogênese do aborto espontâneo recorrente (AER).

Alterações no equilíbrio entre subpopulações NK, na citotoxicidade periférica e nas interações genéticas KIR/HLA-C comprometem a tolerância imunológica materno-fetal, resultando em falha na remodelação vascular decidual, inflamação local e perda gestacional precoce.

Embora intervenções imunomoduladoras como imunoglobulina intravenosa (IVIG), prednisolona e emulsões lipídicas demonstrem potencial clínico para restaurar o equilíbrio NK e melhorar os desfechos gestacionais, o nível de evidência atual ainda é limitado por amostras pequenas e heterogeneidade metodológica.

O manejo terapêutico deve, portanto, ser individualizado e experimental, guiado por painéis imunogenéticos (KIR/HLA-C) e marcadores funcionais de NK, conforme recomendam as diretrizes internacionais.

Em síntese, a compreensão aprofundada da biologia das células NK e de sua regulação genética representa um avanço significativo na imunologia reprodutiva, abrindo perspectivas para o desenvolvimento de diagnósticos preditivos e terapias de precisão capazes de reduzir o impacto do aborto recorrente de causa aloimune.

REFERÊNCIAS

1. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023.
2. Atif AR, Lee JY. Therapeutic potential of IVIG in reproductive immunology. *Clin Exp Immunol.* 2024;208(2):214-226. doi:10.1093/cei/uxad087.
3. Atik RB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open.* 2023;2023(1):hoad002. doi:10.1093/hropen/hoad002.
4. Brosens I, Brosens JJ. Immunologic determinants of implantation. *Fertil Steril.* 2020;114(5):1101-1110. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.08.114.
5. Brosens JJ, Gellersen B. Decidual senescence and miscarriage. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):139-157. doi:10.1038/s41574-021-00574-1.
6. Chaouat G. The decidua in pregnancy: the forgotten immunological partner. *Front Immunol.* 2020;11:575417. doi:10.3389/fimmu.2020.575417.
7. Chaouat G, Tranchot-Drapier C, Menu E. Decidual immune regulation in implantation and miscarriage. *Placenta.* 2024;150:47-56. doi:10.1016/j.placenta.2024.01.007.
8. Clark DA. Immunologic causes of pregnancy loss: update 2023. *Am J Reprod Immunol.* 2023;90(1):e13754. doi:10.1111/aji.13754.
9. Coutifaris C, Giudice LC. Advances in reproductive immunology. *N Engl J Med.* 2022;387(14):1294-1308. doi:10.1056/NEJMra2102528.
10. Dambaeva SV, Gilman-Sachs A, Beaman KD. NK cells in pregnancy and reproductive failure. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(3):331-336. doi:10.1111/aji.12476.
11. DAMIANI, C.; GILMAN-SACHS, A.; BEAMAN, K. D. Decidual immune profile and NK cell markers in idiopathic recurrent pregnancy loss. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.,* 2025;47(4):321-330. doi:10.1055/s-0045-1772289.
12. Guyatt GH, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2020;336:924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
13. Han AR, et al. Relationship between natural killer cell activity and recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol.* 2025;161:104093. doi:10.1016/j.jri.2025.104093.
14. Hiby SE, et al. Maternal KIR in combination with paternal HLA-C2 regulate human birth weight. *J Immunol.* 2014;192(11):5069-5073. doi:10.4049/jimmunol.1400577.
15. Kieffer TE, Laskewitz A, Scherjon SA. Uterine NK cells in implantation and miscarriage: a re-evaluation. *Placenta.* 2019;83:34-41. doi:10.1016/j.placenta.2019.07.010.

16. Kolte AM, Christiansen OB. Immunopathogenesis of recurrent miscarriage. *Semin Reprod Med.* 2021;39(4-5):245-257. doi:10.1055/s-0041-1730074.
17. Kuroda K, Kitaya K, Takaya Y. Regulation of NK cell activity in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(12):2565-2573. doi:10.1111/jog.14510.
18. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R. Endometrial natural killer cells in normal and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2019;111(2):291-300. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.10.025.
19. Macklon NS, Brosens JJ. Decidualization and uterine receptivity. *Reproduction.* 2021;162(2):R23-R34. doi:10.1530/REP-20-0456.
20. McGuire S, Higgins JP, Thomas J, Chandler J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2nd ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2022.
21. Moffett A, Colucci F. Co-evolution of NK receptors and HLA ligands in reproduction. *Immunol Rev.* 2022;300(1):83-94. doi:10.1111/imr.13007.
22. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal–fetal interface. *J Clin Invest.* 2014;124(5):1872-1879. doi:10.1172/JCI68107.
23. Murphy K, Weaver C. Janeway's immunobiology. 10th ed. New York: Garland Science; 2022.
24. Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
25. Ribeiro CS, et al. Epidemiological aspects of spontaneous abortion in Brazil: 2010–2022. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2023;45(8):621-629. doi:10.1055/s-0043-1771274.
26. Souza SS, Rocha V, Barbosa J. NK cell receptors and pregnancy outcomes in Brazilian women. *Braz J Med Biol Res.* 2024;57(7):e12561. doi:10.1590/1414-431X202412561.
27. Vivier E, Dumas PY, Vienne M, Tomasello E. Natural killer cells in the control of tumor and microbial infections. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(10):671-688. doi:10.1038/s41577-018-0061-z.
28. Xie H, et al. Decidual NK cell subsets and cytokine profiles in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2022;87(6):e13526. doi:10.1111/aji.13526.
29. Yamada H, Morikawa M, Kato EH. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol.* 2023;157:103812. doi:10.1016/j.jri.2023.103812.
30. Zhang X, Wei H. Role of decidual NK cells in human pregnancy and related pregnancy complications. *Front Immunol.* 2021;12:728291. doi:10.3389/fimmu.2021.728291.
31. Wei XW, Zhang Y, Zhou H, Li Y, Liang J. The role of extravillous trophoblasts and uterine NK cells in spiral artery remodeling. *Front Immunol.* 2022;13:951482. doi:10.3389/fimmu.2022.951482.