




A Participação das Células NK Uterinas na Tolerância Imunológica Materno-Fetal e nas Perdas Gestacionais Recorrentes

The Role of Uterine Natural Killer Cells in Maternal–Fetal Immune Tolerance and Recurrent Pregnancy Loss

El Papel de las Células NK Uterinas en la Tolerancia Inmunológica Materno-Fetal y en las Pérdidas Gestacionales Recurrentes

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.20466059>

Luise D'Avila Lopes

Graduanda em Medicina

Universidade Anhanguera-UNIDERP, Campo Grande, Brasil

e-mail: luisedavila2503@gmail.com

- **Tipo de Estudo:** Revisão integrativa da Literatura
- **Recebido:** 02/05/2026
- **Aceito:** 19/05/2026
- **Publicado:** 30/05/2026



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), and a [LOCKSS](https://www.lockss.org/) system.

RESUMO

As perdas gestacionais recorrentes representam um importante desafio na medicina reprodutiva, afetando significativamente a saúde física e emocional das mulheres e dos casais. Entre os diversos mecanismos envolvidos em sua etiopatogênese, destaca-se a participação das células Natural Killer uterinas (uNK), que exercem funções essenciais na tolerância imunológica materno-fetal e no desenvolvimento gestacional. O presente estudo teve como objetivo analisar a participação das células uNK na manutenção da gravidez e sua possível associação com as perdas gestacionais recorrentes. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada por meio da consulta a bases de dados científicas nacionais e internacionais. Inicialmente foram identificados 55 estudos potencialmente relevantes, dos quais 9 atenderam aos critérios de elegibilidade e compuseram a amostra final da revisão. Os estudos analisados demonstraram que as células uNK participam ativamente da



implantação embrionária, remodelamento das artérias espiraladas, angiogênese, placentação e crescimento fetal, além de exercerem papel central na modulação da resposta imunológica materna. Alterações quantitativas e funcionais dessas células foram frequentemente associadas às perdas gestacionais recorrentes, incluindo aumento da citotoxicidade, produção inadequada de citocinas inflamatórias e comprometimento da invasão trofoblástica. Apesar dessas associações, ainda existem controvérsias quanto ao seu valor como biomarcadores diagnósticos e alvos terapêuticos. Conclui-se que as células uNK constituem importantes reguladoras da tolerância imunológica materno-fetal e podem contribuir para a ocorrência de perdas gestacionais recorrentes quando apresentam alterações funcionais. Entretanto, são necessários estudos adicionais para consolidar sua aplicabilidade clínica e terapêutica.

Palavras-chave: Células Natural Killer Uterinas; Tolerância Imunológica Materno-Fetal; Perdas Gestacionais Recorrentes; Imunologia Reprodutiva; Implantação Embrionária.

ABSTRACT

Recurrent pregnancy loss represents a major challenge in reproductive medicine, significantly affecting the physical and emotional health of women and couples. Among the mechanisms involved in its pathogenesis, uterine Natural Killer (uNK) cells have gained increasing attention due to their essential role in maternal-fetal immune tolerance and pregnancy maintenance. This study aimed to analyze the participation of uNK cells in normal pregnancy and their association with recurrent pregnancy loss. An integrative literature review was conducted using national and international scientific databases. A total of 55 potentially relevant studies were identified, of which 9 met the eligibility criteria and were included in the final analysis. The selected studies demonstrated that uNK cells actively participate in embryo implantation, spiral artery remodeling, angiogenesis, placentation, and fetal growth, while also playing a central role in the modulation of maternal immune responses. Quantitative and functional alterations in these cells were frequently associated with recurrent pregnancy loss, including increased cytotoxic activity, dysregulated cytokine production, and impaired trophoblast invasion. Despite these findings, significant controversies remain regarding their use as diagnostic biomarkers and therapeutic targets. It is concluded that uNK cells are essential regulators of maternal-fetal immune tolerance and may contribute to recurrent pregnancy loss when their physiological functions are disrupted. Further studies are required to establish their clinical and therapeutic applicability.

Keywords: Uterine Natural Killer Cells; Maternal-Fetal Immune Tolerance; Recurrent Pregnancy Loss; Reproductive Immunology; Embryo Implantation.



RESUMEN

Las pérdidas gestacionales recurrentes constituyen un importante desafío en la medicina reproductiva, afectando significativamente la salud física y emocional de las mujeres y las parejas. Entre los mecanismos implicados en su fisiopatología, destacan las células Natural Killer uterinas (uNK), que desempeñan funciones esenciales en la tolerancia inmunológica materno-fetal y en el mantenimiento del embarazo. El presente estudio tuvo como objetivo analizar la participación de las células uNK en la gestación normal y su posible asociación con las pérdidas gestacionales recurrentes. Se realizó una revisión integradora de la literatura mediante consultas en bases de datos científicas nacionales e internacionales. Inicialmente se identificaron 55 estudios potencialmente relevantes, de los cuales 9 cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión final. Los estudios analizados demostraron que las células uNK participan activamente en la implantación embrionaria, remodelación de las arterias espirales, angiogénesis, placentación y crecimiento fetal, además de desempeñar un papel central en la modulación de la respuesta inmunológica materna. Las alteraciones cuantitativas y funcionales de estas células se asociaron frecuentemente con pérdidas gestacionales recurrentes, incluyendo aumento de la citotoxicidad, producción inadecuada de citocinas inflamatorias y alteraciones en la invasión trofoblástica. A pesar de estas asociaciones, aún existen controversias respecto a su utilidad como biomarcadores diagnósticos y objetivos terapéuticos. Se concluye que las células uNK son reguladoras fundamentales de la tolerancia inmunológica materno-fetal y pueden contribuir a la aparición de pérdidas gestacionales recurrentes cuando presentan disfunciones. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales para consolidar su aplicabilidad clínica y terapéutica.

Palabras clave: *Células Natural Killer Uterinas; Tolerancia Inmunológica Materno-Fetal; Pérdidas Gestacionales Recurrentes; Inmunología Reproductiva; Implantación Embrionaria.*

1. INTRODUÇÃO

A gestação representa um fenômeno imunológico singular, caracterizado pela coexistência de tecidos geneticamente distintos no organismo materno. Apesar de o feto expressar antígenos de origem paterna potencialmente reconhecidos como estranhos pelo sistema imunológico materno, mecanismos complexos de tolerância imunológica são capazes de garantir o desenvolvimento gestacional adequado. Nesse contexto, a interface materno-fetal constitui um ambiente altamente especializado, no qual ocorre uma interação dinâmica entre células imunológicas, células trofoblásticas e mediadores inflamatórios responsáveis pela manutenção da gravidez.(1)

Entre os componentes imunológicos envolvidos nesse processo, destacam-se as células Natural Killer uterinas (uNK), que representam a população leucocitária predominante na decídua durante o primeiro trimestre gestacional. Diferentemente das células NK periféricas, conhecidas por sua



atividade citotóxica, as células uNK desempenham funções regulatórias fundamentais para o sucesso gestacional, incluindo remodelamento das artérias espiraladas uterinas, promoção da angiogênese placentária, regulação da invasão trofoblástica e secreção de citocinas e fatores de crescimento essenciais para o estabelecimento da tolerância imunológica materno-fetal.(2)

Nos últimos anos, evidências crescentes têm demonstrado que alterações quantitativas ou funcionais das células uNK podem estar associadas a desfechos obstétricos adversos, especialmente às perdas gestacionais recorrentes. Essa condição, definida pela ocorrência de duas ou mais perdas consecutivas da gestação, afeta significativamente a saúde física e emocional das mulheres e permanece sem causa definida em parcela considerável dos casos. Estudos recentes sugerem que desequilíbrios imunológicos envolvendo as células NK uterinas podem comprometer a adequada implantação embrionária, a vascularização placentária e os mecanismos de tolerância imunológica necessários para a manutenção da gravidez.(3)

Além disso, avanços na imunologia reprodutiva têm permitido melhor compreensão das interações entre receptores das células NK uterinas e moléculas do complexo principal de histocompatibilidade expressas pelo trofoblasto, particularmente os sistemas KIR (Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors) e HLA-C (Human Leukocyte Antigen-C). Alterações nessas interações vêm sendo apontadas como potenciais fatores de risco para falhas reprodutivas, perdas gestacionais recorrentes e outras complicações obstétricas associadas à placentação inadequada.(4)

Diante da crescente produção científica sobre o tema, torna-se relevante reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis acerca do papel das células NK uterinas na tolerância imunológica materno-fetal e sua participação na fisiopatologia das perdas gestacionais recorrentes.

Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura para analisar as evidências científicas relacionadas à atuação das células NK uterinas na manutenção da tolerância imunológica durante a gestação e sua associação com a ocorrência de perdas gestacionais recorrentes.

2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura desenvolvida com o propósito de reunir evidências científicas acerca da participação das células Natural Killer uterinas (uNK) nos mecanismos de tolerância imunológica materno-fetal e sua possível associação com perdas gestacionais recorrentes.



A estratégia de busca contemplou publicações indexadas nas principais bases de dados biomédicas, incluindo PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase e Web of Science. Foram empregados descritores relacionados ao tema, tais como “uterine natural killer cells”, “maternal-fetal tolerance”, “immune regulation”, “recurrent pregnancy loss”, “recurrent miscarriage” e “reproductive immunology”, associados por operadores booleanos de acordo com as especificidades de cada base consultada.

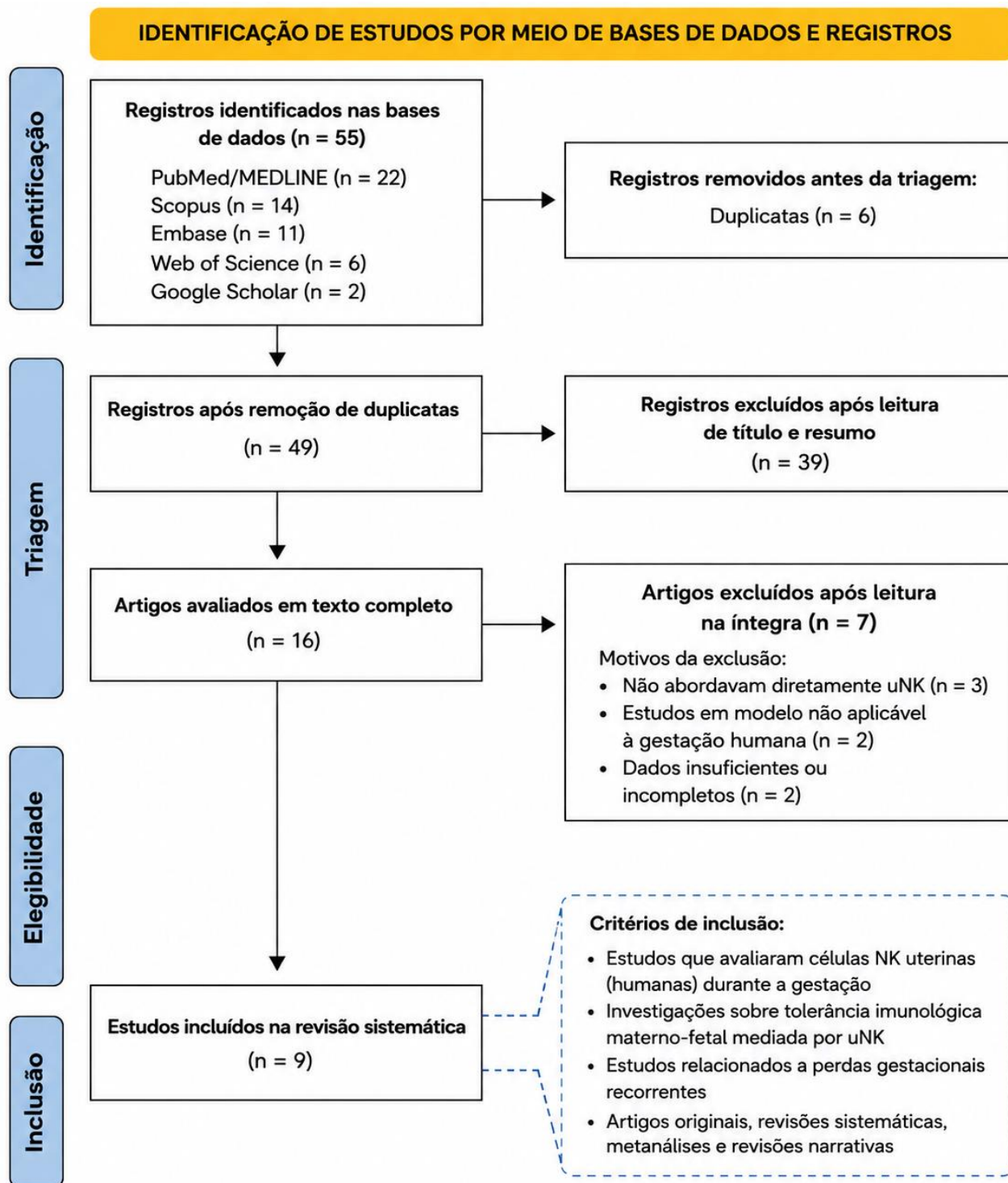
A etapa inicial resultou na identificação de 55 publicações potencialmente elegíveis. Posteriormente, foi realizada uma triagem baseada na análise dos títulos e resumos, visando selecionar estudos com aderência ao objetivo proposto. Os trabalhos considerados relevantes seguiram para avaliação integral do conteúdo.

Foram considerados elegíveis estudos que investigaram a atuação das células NK uterinas durante a gestação, seus mecanismos de interação com o trofoblasto, a regulação da resposta imunológica na interface materno-fetal ou sua participação em casos de perdas gestacionais recorrentes. Publicações sem relação direta com o ambiente imunológico uterino, estudos experimentais sem aplicabilidade ao contexto gestacional humano e artigos com informações insuficientes para extração dos dados foram excluídos.

Após a aplicação dos critérios de seleção e elegibilidade, nove estudos compuseram a amostra final da revisão. As informações extraídas incluíram delineamento metodológico, características da população estudada, mecanismos imunológicos avaliados, principais biomarcadores investigados e desfechos relacionados à manutenção ou interrupção da gestação.

A organização e síntese dos dados seguiram as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), permitindo a apresentação estruturada do processo de seleção dos estudos e a análise crítica das evidências disponíveis sobre o papel das células NK uterinas na imunologia da reprodução humana (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre células NK uterinas, tolerância imunológica materno-fetal e perdas gestacionais recorrentes.



Fluxograma elaborado de acordo com as recomendações do PRISMA 2020.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos selecionados demonstram que as células Natural Killer uterinas (uNK) desempenham papel essencial na regulação imunológica da interface materno-fetal, sendo fundamentais para o sucesso da implantação embrionária, remodelamento das artérias espiraladas, desenvolvimento placentário e manutenção da tolerância imunológica durante a gestação. Diferentemente das células NK circulantes, as uNK apresentam perfil predominantemente regulador e secretor, produzindo citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento que favorecem a invasão trofoblástica e o adequado estabelecimento da circulação útero-placentária.

Entretanto, alterações quantitativas, funcionais ou fenotípicas dessas células têm sido frequentemente associadas a desfechos reprodutivos desfavoráveis, incluindo perdas gestacionais recorrentes, falhas de implantação e outras complicações obstétricas. Embora exista consenso quanto à importância fisiológica das uNK na gravidez, ainda persistem controvérsias sobre o valor diagnóstico de sua quantificação e sobre a efetividade de terapias imunomoduladoras direcionadas a essas células.(5)

Os principais resultados dos estudos incluídos nesta revisão estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características metodológicas, principais achados e conclusões dos estudos incluídos sobre a participação das células Natural Killer uterinas (uNK) na tolerância imunológica materno-fetal e nas perdas gestacionais recorrentes.

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Achados	Conclusões
Sfakianoudis et al. (2021) (6)	Avaliar a participação das células uNK na falha de implantação recorrente e nas perdas gestacionais recorrentes.	Alguns estudos demonstraram aumento do número e da atividade citotóxica das células uNK em pacientes com perdas gestacionais recorrentes e falhas de implantação, embora existam resultados conflitantes na literatura.	Ainda não há evidências suficientes para estabelecer relação causal definitiva entre alterações das uNK e os desfechos reprodutivos adversos, sendo necessários estudos adicionais.
Zhang e Wei (2021) (7)	Revisar o papel das células NK decíduais na gestação normal e em complicações obstétricas.	As células dNK representam a população leucocitária predominante no primeiro trimestre e participam da invasão trofoblástica, angiogênese e remodelamento vascular uterino.	Alterações funcionais das células dNK estão associadas a aborto recorrente, pré-eclâmpsia, falha de implantação e outras complicações gestacionais.
Wang et al. (2021) (8)	Revisar a biologia do microambiente uterino e das células NK uterinas.	As células uNK participam ativamente da remodelação das artérias espiraladas, do desenvolvimento placentário e do crescimento fetal.	A interação entre o microambiente uterino e as células uNK é fundamental para a manutenção da homeostase gestacional e para o sucesso da gravidez.



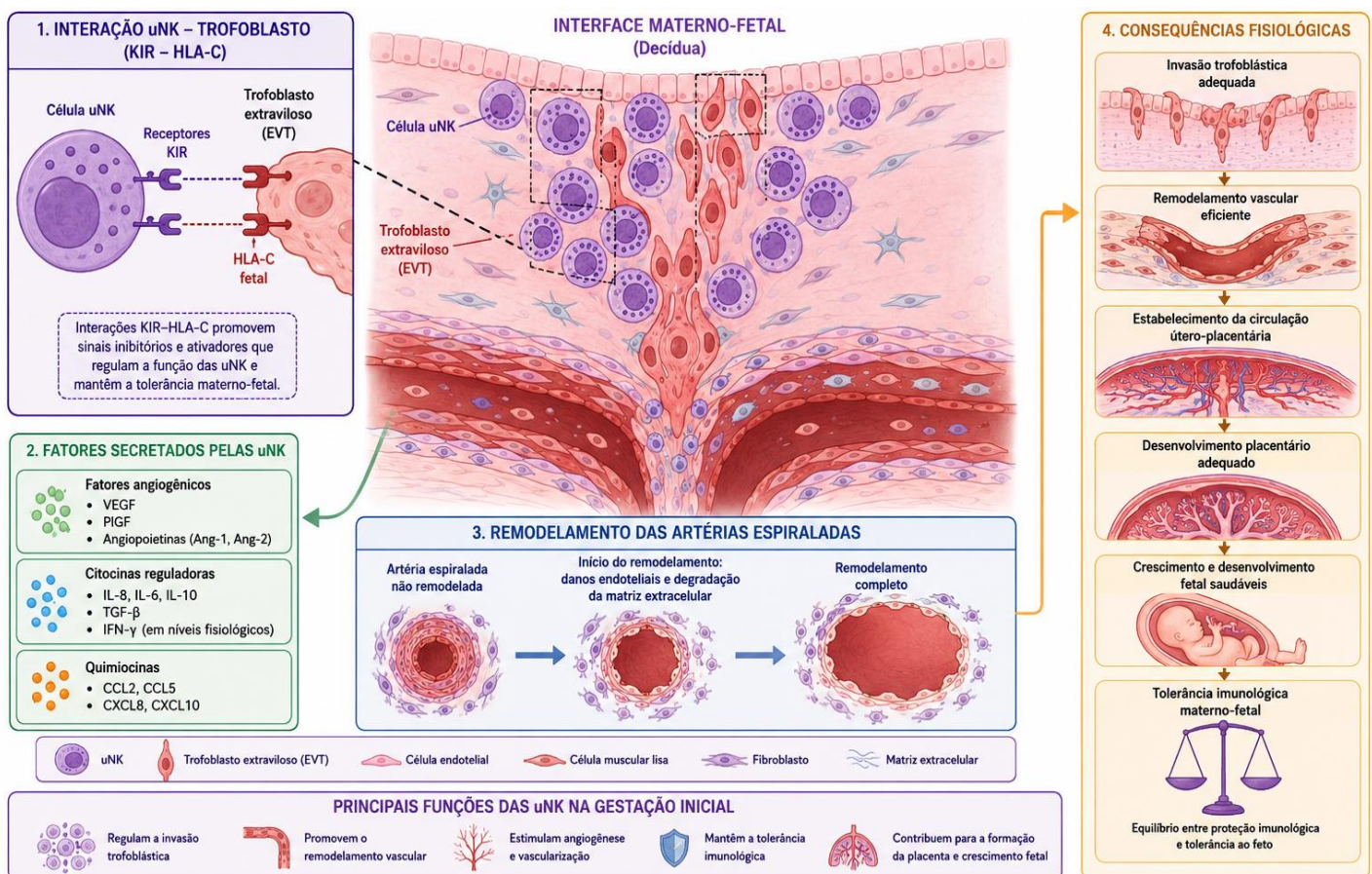
Luu et al. (2022) (9)	Revisar os mecanismos imunopatológicos mediados por células NK em perdas gestacionais recorrentes.	Alterações quantitativas e funcionais das células NK foram associadas à invasão trofoblástica inadequada, remodelamento vascular deficiente e falhas na manutenção da gestação.	A desregulação imunológica das células NK pode representar importante mecanismo fisiopatológico nas perdas gestacionais recorrentes.
Depierreux et al. (2022) (10)	Investigar a influência da educação imunológica das células uNK pelo MHC materno sobre o crescimento fetal.	A interação entre receptores NK e moléculas MHC maternas mostrou-se essencial para o adequado desenvolvimento placentário e crescimento fetal em modelos experimentais.	A educação imunológica das células uNK pelo MHC materno constitui mecanismo fundamental para o sucesso gestacional.
Homayouni, Dehghan e Sherkat (2023) (11)	Revisar a participação das células NK nos abortamentos recorrentes.	Pacientes com abortamento recorrente apresentaram aumento da citotoxicidade das células NK, maior produção de IFN- γ e desequilíbrio entre subpopulações celulares.	Alterações fenotípicas e funcionais das células NK podem contribuir diretamente para o desenvolvimento de perdas gestacionais recorrentes.
Béquet et al. (2023) (12)	Revisar o papel das células uNK nas perdas gestacionais recorrentes e discutir possíveis tratamentos.	As células uNK desempenham papel central na implantação embrionária e manutenção da gestação, porém os mecanismos envolvidos ainda não estão completamente esclarecidos.	Ensaio clínico robustos são necessários para validar intervenções terapêuticas direcionadas às células uNK.
Zhou et al. (2024) (13)	Revisar os mecanismos de imunorregulação mediados pelas células uNK e sua participação em complicações gestacionais.	As células uNK promovem tolerância imunológica por meio da produção de citocinas, fatores de crescimento e interações KIR-HLA-C. Alterações nesses mecanismos foram associadas à perda gestacional recorrente e pré-eclâmpsia.	As vias imunológicas mediadas pelas células uNK representam potenciais alvos para estratégias terapêuticas futuras em medicina reprodutiva.
Lapides et al. (2025) (14)	Avaliar a distribuição histológica e o padrão de agrupamento das células uNK em pacientes com falha de implantação recorrente e perdas gestacionais recorrentes.	Observou-se associação entre maior número de células uNK e formação de agrupamentos celulares (clusters) em pacientes acometidas.	A organização espacial das células uNK pode representar novo marcador de investigação para infertilidade e perdas gestacionais recorrentes, embora sua aplicação clínica ainda necessite validação.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Os achados evidenciam que as células Natural Killer uterinas (uNK) constituem um dos principais componentes imunológicos responsáveis pelo estabelecimento e manutenção da gestação. Diferentemente da concepção clássica de que o sucesso gestacional depende exclusivamente da supressão da resposta imune materna, os estudos analisados demonstram que a gravidez representa um processo altamente regulado, no qual mecanismos imunológicos ativos são indispensáveis para garantir a implantação embrionária, o desenvolvimento placentário e o crescimento fetal adequados.

Wang *et al.* (2021), Zhang e Wei (2021) e Depierreux *et al.* (2022) reforçam que as células uNK participam do remodelamento das artérias espiraladas uterinas, processo fundamental para o estabelecimento da circulação útero-placentária. Durante o início da gestação, essas células produzem fatores angiogênicos, quimiocinas e citocinas capazes de promover a invasão do trofoblasto e a transformação vascular para suprir as demandas metabólicas do conceito em desenvolvimento. Dessa forma, as uNK atuam como mediadoras da adaptação fisiológica materna à gravidez, contribuindo para a formação de um ambiente uterino adequado à sobrevivência fetal (Figura 2).

Figura 2. Papel das células Natural Killer uterinas (uNK) na interface materno-fetal durante o início da gestação.



Legenda. As células uNK interagem com células trofoblásticas extravilosas por meio de receptores KIR e moléculas HLA-C, promovendo a secreção de fatores angiogênicos, citocinas e quimiocinas que participam do remodelamento das artérias espiraladas, da invasão trofoblástica controlada e do estabelecimento da circulação útero-placentária. Esses mecanismos são fundamentais para a manutenção da tolerância imunológica materno-fetal, o adequado desenvolvimento placentário e o crescimento fetal.



Outro aspecto relevante observado nos estudos refere-se ao papel das células uNK na manutenção da tolerância imunológica materno-fetal. Embora o feto apresente material genético paterno potencialmente reconhecido como estranho pelo sistema imunológico materno, mecanismos regulatórios específicos impedem a rejeição imunológica da unidade fetoplacentária. Nesse cenário, as interações entre os receptores KIR (Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors) presentes nas células uNK e as moléculas HLA-C expressas pelo trofoblasto fetal surgem como um dos principais mecanismos responsáveis pelo equilíbrio imunológico da gestação. Conforme destacado por Zhou *et al.* (2024) e Depierreux *et al.* (2022), alterações nessas interações podem comprometer a tolerância imunológica, favorecer respostas inflamatórias inadequadas e contribuir para o desenvolvimento de perdas gestacionais recorrentes.

Os resultados também sugerem que alterações quantitativas e funcionais das células uNK podem estar associadas a desfechos reprodutivos desfavoráveis. Estudos como os de Sfakianoudis *et al.* (2021), Luu *et al.* (2022) e Homayouni *et al.* (2023) relataram que pacientes com histórico de perdas gestacionais recorrentes frequentemente apresentam aumento da atividade citotóxica das células NK, maior produção de citocinas pró-inflamatórias, especialmente interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), além de alterações na proporção entre diferentes subpopulações celulares. Essas modificações podem resultar em invasão trofoblástica inadequada, remodelamento vascular insuficiente e comprometimento da placentação, fatores frequentemente associados ao insucesso gestacional.

Entretanto, apesar da associação observada entre alterações das células uNK e perdas gestacionais recorrentes, a literatura ainda apresenta importantes controvérsias. Sfakianoudis *et al.* (2021) e Béquet *et al.* (2023) destacam que os resultados permanecem inconsistentes entre diferentes estudos, não existindo consenso acerca dos valores de referência para quantificação das células uNK nem sobre quais alterações funcionais possuem efetiva relevância clínica. Essas divergências podem ser explicadas por diferenças metodológicas relacionadas à coleta das amostras endometriais, ao período do ciclo menstrual em que a avaliação é realizada, às técnicas laboratoriais empregadas e à própria heterogeneidade dos critérios diagnósticos utilizados para definir perdas gestacionais recorrentes.

Outro aspecto que merece destaque é a crescente compreensão de que não apenas o número absoluto de células uNK, mas também sua distribuição espacial e organização tecidual podem exercer



influência sobre os desfechos reprodutivos. Nesse sentido, o estudo de Lapidés *et al.* (2025) demonstrou associação entre elevadas contagens de células uNK e a formação de agrupamentos celulares (clusters) no endométrio de pacientes com falha de implantação recorrente e perdas gestacionais recorrentes. Esses achados sugerem que características estruturais da população celular podem representar novos marcadores de risco reprodutivo, ampliando as perspectivas diagnósticas futuras da imunologia reprodutiva.

Além das implicações fisiopatológicas, os estudos analisados levantam discussões importantes sobre possíveis abordagens terapêuticas direcionadas às células uNK. Diversas estratégias imunomoduladoras, incluindo glicocorticoides, imunoglobulina intravenosa, intralipídios e outras terapias imunológicas, têm sido propostas para pacientes com suspeita de alterações imunológicas associadas às perdas gestacionais recorrentes. Contudo, as evidências atuais ainda são insuficientes para recomendar seu uso rotineiro. A ausência de protocolos padronizados, a escassez de ensaios clínicos controlados e a limitada compreensão dos mecanismos envolvidos dificultam a incorporação dessas intervenções à prática clínica baseada em evidências.(15)

Os avanços recentes da imunologia molecular e das tecnologias de análise celular também têm contribuído para uma compreensão mais aprofundada da heterogeneidade funcional das células uNK. Estudos recentes demonstram a existência de múltiplas subpopulações celulares com perfis específicos de secreção de citocinas, expressão gênica e interação com células trofoblásticas. Essa diversidade funcional sugere que futuras abordagens diagnósticas e terapêuticas poderão ser direcionadas não apenas à quantidade total de células uNK, mas principalmente às características funcionais de subgrupos celulares específicos, favorecendo estratégias de medicina personalizada na reprodução humana.(16)

De forma geral, as evidências reunidas nesta revisão sustentam a importância das células uNK como elementos centrais da tolerância imunológica materno-fetal e do adequado desenvolvimento gestacional. Embora alterações quantitativas e funcionais dessas células estejam frequentemente associadas às perdas gestacionais recorrentes, ainda não existe consenso suficiente para sua utilização como biomarcadores clínicos definitivos. Dessa forma, novas pesquisas com metodologias padronizadas, maior poder amostral e acompanhamento longitudinal são necessárias para esclarecer o real papel das células uNK na fisiopatologia das perdas gestacionais recorrentes e para definir seu potencial como alvo terapêutico na medicina reprodutiva contemporânea.



4. CONCLUSÕES

As evidências analisadas nesta revisão demonstram que as células Natural Killer uterinas (uNK) desempenham papel fundamental na tolerância imunológica materno-fetal, contribuindo para processos essenciais da gestação, como implantação embrionária, remodelamento das artérias espiraladas, desenvolvimento placentário e crescimento fetal. Diferentemente das células NK periféricas, as uNK apresentam perfil predominantemente regulador, promovendo um ambiente imunológico favorável à manutenção da gravidez por meio da secreção de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento.

Os estudos incluídos indicam que alterações quantitativas e funcionais dessas células podem estar associadas às perdas gestacionais recorrentes, falhas de implantação e outras complicações obstétricas. Entre os principais mecanismos descritos destacam-se o aumento da citotoxicidade celular, desequilíbrios na produção de citocinas pró-inflamatórias e alterações nas interações entre receptores KIR maternos e moléculas HLA-C fetais, comprometendo a adequada comunicação imunológica na interface materno-fetal.

Entretanto, apesar dos avanços observados na compreensão da imunologia reprodutiva, ainda não existe consenso quanto à utilização das células uNK como biomarcadores diagnósticos ou alvos terapêuticos na prática clínica. As divergências metodológicas entre os estudos, a heterogeneidade dos critérios diagnósticos e a ausência de protocolos padronizados limitam a aplicação dos conhecimentos atualmente disponíveis.

Dessa forma, conclui-se que as células uNK representam componentes centrais da fisiologia gestacional e possuem participação relevante na fisiopatologia das perdas gestacionais recorrentes. Contudo, estudos futuros com metodologias padronizadas, maior rigor científico e acompanhamento longitudinal são necessários para consolidar seu papel clínico e possibilitar o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas e individualizadas na medicina reprodutiva.



REFERENCIAS

1. Kinder JM, Stelzer IA, Arck PC, Way SS. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):483-494. doi:10.1038/nri.2017.38.
2. Xie M, Li Y, Meng YZ, Xu P, Yang YG, Dong S, He J, Hu Z. Uterine Natural Killer Cells: A Rising Star in Human Pregnancy Regulation. *Front Immunol.* 2022;13:918550. doi:10.3389/fimmu.2022.918550.
3. Uța C, Tîrziu A, Zimbru EL, Zimbru RI, Georgescu M, Haidar L, Panaitescu C. Alloimmune Causes of Recurrent Pregnancy Loss: Cellular Mechanisms and Overview of Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(11):1896. doi:10.3390/medicina60111896.
4. Díaz-Peña R, de Los Santos MJ, Lucia A, Castro-Santos P. Understanding the role of killer cell immunoglobulin-like receptors in pregnancy complications. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(5):827-835. doi:10.1007/s10815-019-01426-9.
5. Lapedes L, Varga I, Csöbönyeiová M, Klein M, Pavlíková L, Visnyaiová K, Babál P, Mikušová R. The Neglected Uterine NK Cells/Hamperl Cells/Endometrial Stromal Granular Cell, or K Cells: A Narrative Review from History through Histology and to Medical Education. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12693. doi:10.3390/ijms241612693.
6. Sfakianoudis K, Rapani A, Grigoriadis S, Pantou A, Maziotis E, Kokkini G, Tsirligkani C, Bolaris S, Nikolettos K, Chronopoulou M, Pantos K, Simopoulou M. The Role of Uterine Natural Killer Cells on Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: From Pathophysiology to Treatment. *Biomedicines.* 2021;9(10):1425. doi:10.3390/biomedicines9101425.
7. Béquet YLBN, Lashley EELO, Goddijn M, van der Hoorn MP. The role of uterine natural killer cells in recurrent pregnancy loss and possible treatment options. *Fertil Steril.* 2023;120(5):945-947. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.08.949.
8. Depierreux DM, Kieckbusch J, Shreeve N, Hawkes DA, Marsh B, Belloch R, Sharkey A, Colucci F. Beyond Maternal Tolerance: Education of Uterine Natural Killer Cells by Maternal MHC Drives Fetal Growth. *Front Immunol.* 2022;13:808227. doi:10.3389/fimmu.2022.808227.
9. Homayouni V, Dehghan F, Sherkat R. The Role of NK Cells in Recurrent Miscarriage (Abortion). In: *Natural Killer Cells - Lessons and Challenges.* London: IntechOpen; 2023. doi:10.5772/intechopen.109572.
10. Zhang X, Wei H. Role of Decidual Natural Killer Cells in Human Pregnancy and Related Pregnancy Complications. *Front Immunol.* 2021;12:728291. doi:10.3389/fimmu.2021.728291.
11. Luu T, AlSubki L, Wolf K, Thees A, Ganieva U, Dambaeva S, Beaman K, Kwak-Kim J. Natural killer cell-mediated immunopathology in recurrent pregnancy losses. *Explor Immunol.* 2022;2:693-722. doi:10.37349/ei.2022.00077.



12. Lapides L, Klein M, Varga I, Voller J, Babal P. Clustering of Uterine Natural Killer Cells Around Uterine Glands in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss: An Immunohistochemical Study. *Int J Mol Sci.* 2025;26(20):10109. doi:10.3390/ijms262010109.
13. Wang F, Qualls AE, Marques-Fernandez L, Colucci F. Biology and pathology of the uterine microenvironment and its natural killer cells. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(9):2101-2113. doi:10.1038/s41423-021-00739-z.
14. Zhou J, Yan P, Ma W, Li J. Cytokine modulation and immunoregulation of uterine NK cells in pregnancy disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2025;79:1-15. doi:10.1016/j.cytogfr.2024.11.007.
15. Møller IB, Vomstein K, Krog MC, Lathi RB, Nielsen HS. The evidence-practice gap in immunotherapy for recurrent pregnancy loss: a critical narrative review of current treatments. *F S Rev.* 2025;6(2):100099.
16. Zhang Y, Yang L, Yang D, Cai S, Wang Y, Wang L, Li Y, Li L, Yin T, Diao L. Understanding the heterogeneity of natural killer cells at the maternal-fetal interface: implications for pregnancy health and disease. *Mol Hum Reprod.* 2024;30(11):gaae040. doi:10.1093/molehr/gaae040.