ALTERAÇÕES NA IMUNOTOLERÂNCIA MATERNO-FETAL COMO FATOR ASSOCIADO A PERDA GESTACIONAL RECORRENTE.

ALTERATIONS IN MATERNAL-FETAL IMMUNE TOLERANCE AS A FACTOR ASSOCIATED WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS.

1. Júlia Leticia de Morais
1.Juliana Almeida Garcia
2.Orientadora: Profa. Ma. Patrícia Alves
3. Afiliação: 1. Acadêmicas do curso de Biomedicina da Universidade de Sorocaba
2. Professora assistente da Universidade de Sorocaba

RESUMO: A imunotolerância materno-fetal é um processo essencial para o sucesso da gestação, sendo fundamental para a manutenção do equilíbrio entre aceitação do feto e defesa imunológica materna, e sua desregulação está associada à perda gestacional recorrente. O objetivo deste trabalho foi investigar a relação entre alterações na imunotolerância materno-fetal e a ocorrência de perdas gestacionais recorrentes, com foco nos mecanismos celulares e moleculares envolvidos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada por meio de busca na base de dados PubMed, utilizando os descritores "*recurrent pregnancy loss*" AND "*immune*", considerando estudos publicados entre 2021 e 2026, com critérios de inclusão como artigos completos, em humanos e nos idiomas inglês e português, sendo selecionados 15 estudos após análise de títulos e resumos. Os resultados demonstraram que alterações no equilíbrio imunológico, como aumento da atividade citotóxica de células NK, desequilíbrio na polarização de macrófagos e redução de células T regulatórias, contribuem para um ambiente inflamatório desfavorável à gestação. Além disso, essas alterações podem comprometer processos fundamentais como a implantação embrionária e o desenvolvimento placentário. Conclui-se que a desregulação da imunotolerância materno-fetal está diretamente associada à perda gestacional recorrente, sendo essencial compreender esses mecanismos para aprimorar a investigação e abordagem clínica.

Palavras-chave: imunotolerância materno-fetal; perda gestacional recorrente; sistema imunológico; gravidez; implantação embrionária.

ABSTRACT: Maternal-fetal immune tolerance is an essential process for the success of pregnancy, ensuring the balance between fetal acceptance and maternal immune defense, and its dysregulation is associated with recurrent pregnancy loss. This study aimed to investigate the relationship between alterations in maternal-fetal immune tolerance and recurrent pregnancy loss, focusing on the underlying cellular and molecular mechanisms. This is an integrative literature review conducted through a search in the PubMed database using the descriptors “recurrent pregnancy loss” AND “immune”, including studies published between 2021 and 2026, with inclusion criteria such as full-text articles, studies in humans, and publications in English and Portuguese; after screening titles and abstracts, 15 studies were selected. The findings indicated that immune imbalance, including increased cytotoxic activity of natural killer cells, altered macrophage polarization, and reduced regulatory T cells, contributes to a pro-inflammatory environment unfavorable for pregnancy. These alterations may impair essential processes such as embryo implantation and placental development. In conclusion, the dysregulation of maternal-fetal immune tolerance is directly associated with recurrent pregnancy loss, highlighting the importance of understanding these mechanisms to improve clinical investigation and management.
Keywords: maternal-fetal immune tolerance; recurrent pregnancy loss; immune system; pregnancy; embryo implantation.

1 INTRODUÇÃO

A gestação é um fenômeno de paradoxo imunológico, uma vez que possibilita a convivência prolongada e o contato íntimo entre dois organismos com identidades genéticas diferentes. A placenta humana se constitui a partir da decídua (vertente materna derivada do endométrio) e do trofoblasto (vertente fetal), que formam, em conjunto, a interface materno-fetal. Nesse território, o citotrofoblasto extraviloso invade a decídua basal, estabelecendo uma interação direta com o sistema de defesa da mãe, especificamente com macrófagos, linfócitos T $CD4^+/CD8^+$ e células natural killer deciduais.[1]

Ainda que o feto apresente antígenos que poderiam ser vistos como invasores, o trofoblasto não sofre rejeição em uma evolução gestacional normal, o que confirma

a existência de uma regulação imunológica local robusta. Paralelamente, essa fronteira entre mãe e filho preserva a capacidade de combater patógenos, visto que as células NK locais retomam sua função de ataque se encontrarem células infectadas. Assim, o útero se transforma em um nicho imunológico altamente especializado, equilibrando a aceitação do embrião com a vigilância contra infecções.[2]

Com base nesse entendimento, é fundamental detalhar os pilares desse equilíbrio. A tolerância na gravidez é um estado ativo e mutável, que combina uma inflamação sob controle com processos que barram a expulsão do conceito semi-alogênico. O progresso da gravidez depende dessa sintonia fina na interface placentária, e não de um enfraquecimento geral da imunidade materna. Nesse contexto, o trofoblasto extraviloso gerencia as respostas imunes ao expressar HLA-G e secretar citocinas que induzem a um ambiente tolerogênico. Ao mesmo tempo, as células de defesa deciduais assumem um papel predominantemente protetor e secretor, com alta produção de IL-10 e TGF-β, o que modera reações inflamatórias danosas.[3]

Após o estabelecimento do embrião, sobressaem-se os componentes celulares da região. No decorrer do primeiro trimestre, a decídua concentra grandes quantidades de células NK, macrófagos, células dendríticas e linfócitos T. As células NK deciduais são as mais numerosas nesse estágio e agem de forma distinta das presentes no sangue, ajudando na remodelação dos vasos e no controle da invasão do trofoblasto. Macrófagos locais exibem grande versatilidade, auxiliando na organização do tecido e no controle do estresse inflamatório, enquanto subtipos de linfócitos T reguladores garantem a estabilidade entre a defesa e a aceitação.[4]

Para além dos tipos celulares, os mecanismos de suporte dessa homeostase são cruciais. É notável a conversão de macrófagos para o fenótipo M2 (anti-inflamatório e reparador), contrapondo-se ao padrão M1 (agressivo). A reatividade das células NK também é contida pela interação de seus receptores com as moléculas HLA do feto, mitigando sua toxicidade. A presença de citocinas como TGF-β estimula a formação de células T reguladoras, limitando respostas exageradas. Adicionalmente, o metabolismo local, como a síntese de adenosina, colabora para manter as células efetoras em repouso, garantindo a estabilidade gestacional por meio de uma comunicação celular ininterrupta.[5]

Todavia, a quebra dessa harmonia pode acarretar desfechos negativos para a gravidez. Quando a tolerância falha, observam-se mudanças profundas nas

populações celulares e nos sinais químicos da interface. Há um crescimento na agressividade das células NK, escassez de células T reguladoras e um desvio para o perfil inflamatório M1 e Th1/Th17. Esse quadro eleva os níveis de substâncias inflamatórias como TNF-α e IFN-γ, ativando rotas como a do NF-κB. O resultado é uma falha na formação da placenta e na vascularização, o que inviabiliza a continuidade da gestação.[6]

Essa ruptura nos mecanismos de aceitação imunológica é uma das causas centrais da interrupção precoce da gravidez, pois o sucesso da nidação exige uma regulação impecável. Células NK uterinas e macrófagos são vitais para ajustar a profundidade da invasão fetal e a adaptação das artérias. Desajustes nesse sistema geram um clima hostil, com alta citotoxicidade e baixa proteção reguladora. Falhas na comunicação entre os receptores maternos (KIR) e o HLA-C do feto também prejudicam a integração placentária, elevando o risco de perda gestacional recorrente (PGR).[7]

Em quadros de PGR, alterações imunológicas específicas costumam ser detectadas na zona de contato materno-fetal. Os achados frequentes incluem a exacerbação das células NK uterinas, deficiências funcionais nas células T reguladoras e a predominância de macrófagos do tipo M1. Tal desequilíbrio potencializa a inflamação e compromete a estrutura vascular necessária ao feto. Essas modificações servem como indicadores de risco, auxiliando no diagnóstico de mulheres com histórico de abortos sem explicação biológica óbvia.[8]

Estudos focados em pacientes com PGR confirmam que a desregulação da imunotolerância está diretamente ligada à perda do feto. Pesquisas apontam que nessas mulheres há menos células T reguladoras e uma atividade inflamatória e citotóxica muito acima do normal. Nota-se também uma menor expressão de moléculas de "disfarce" do trofoblasto, como HLA-G e HLA-E. Em testes experimentais, a ausência de regulação imune resultou em falhas graves na implantação, provando que o equilíbrio imunológico é o alicerce para evitar a reabsorção fetal e garantir o desenvolvimento saudável.[9]

A importância desta discussão reside no fato de que muitos abortos espontâneos permanecem sem explicação mesmo após exames minuciosos. Uma parcela considerável dos casos de PGR não apresenta falhas genéticas ou hormonais, o que coloca os fatores imunológicos como os principais suspeitos. Compreender a fundo como a mãe tolera o feto é o caminho para descobrir novos

biomarcadores e criar tratamentos que previnam perdas, melhorando significativamente os resultados da medicina reprodutiva.[10]

Este artigo de revisão integrativa tem como objetivo investigar de que forma alterações na imunotolerância materno-fetal estão associadas ao PGR, com foco nos mecanismos celulares e moleculares descritos na literatura científica. A proposta é analisar como o desequilíbrio entre tolerância e inflamação na interface materno fetal pode comprometer a manutenção da gestação. Ao longo dos capítulos seguintes, serão discutidos os principais aspectos fisiológicos, as alterações imunológicas envolvidas e suas implicações clínicas, buscando oferecer uma compreensão organizada e fundamentada sobre o tema.

2 METODOLOGIA

A questão de pesquisa foi estruturada com base na estratégia PECO, ferramenta que auxilia na formulação de perguntas científicas de forma objetiva, considerando:

População estudada (P), exposição de interesse (E), comparação (C) e os desfechos analisados/ Outcomes (O).

Neste contexto, a população foi composta por mulheres gestantes. A exposição considerada foi a presença de falhas nos mecanismos de imunotolerância materno-fetal, enquanto o grupo comparativo incluiu gestantes com mecanismos imunológicos adequados. O desfecho analisado correspondeu à ocorrência de abortamento espontâneo. A partir desses elementos, estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa: "Qual é a associação entre alterações na imunotolerância materno-fetal e a ocorrência de perda gestacional recorrente?"

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida a partir de estudos publicados nos anos de 2021 a 2026. A busca pelos artigos foi realizada na base de dados da Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), utilizando os descritores “recurrent pregnancy loss” AND “immune”.

Após a estratégia inicial de busca, foram aplicados critérios de refinamento para delimitação do estudo, incluindo: período de publicação, disponibilidade de texto completo gratuito, idiomas inglês e português, estudos realizados em seres humanos e população feminina. Foram excluídos estudos de revisão, publicações duplicadas,

artigos indisponíveis em acesso completo e aqueles que não abordavam diretamente o tema.

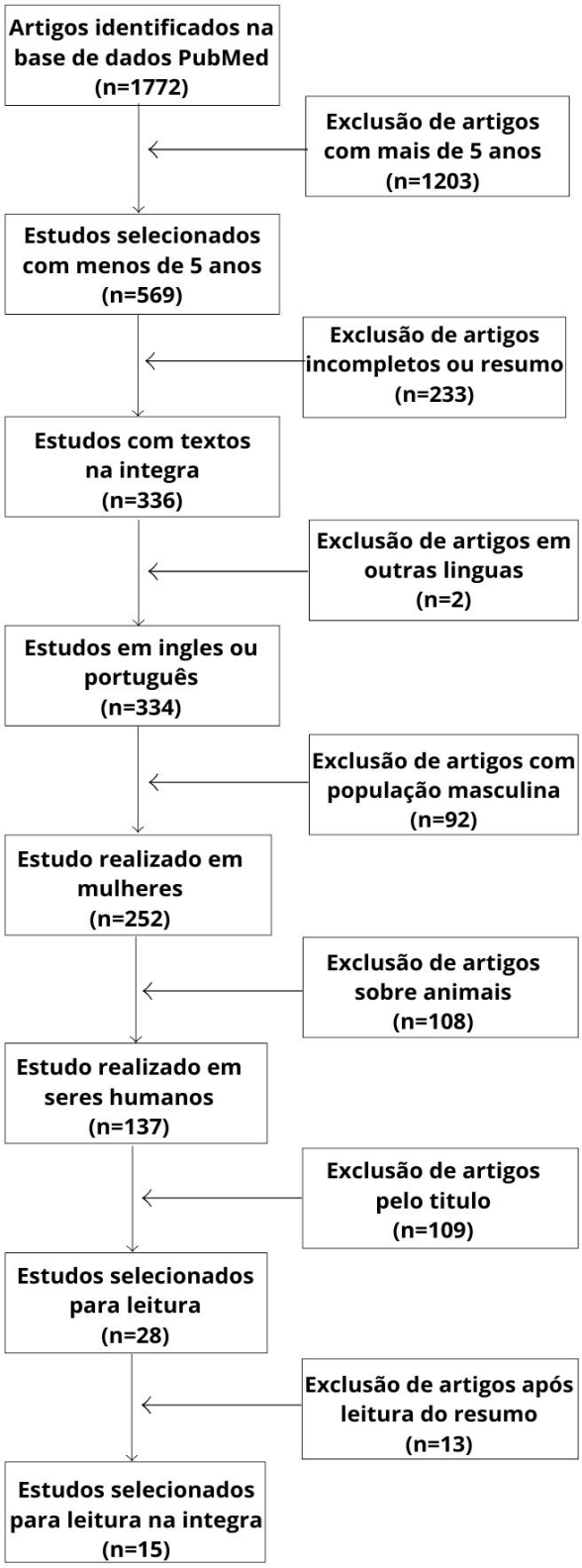
Na etapa seguinte, realizou-se a leitura dos títulos, sendo descartados os trabalhos que não apresentavam relação direta com o objetivo da pesquisa ou que não abordavam as alterações da imunotolerância materno-fetal. E na etapa final, realizou-se a avaliação detalhada dos resumos dos estudos previamente selecionados, com a finalidade de confirmar o atendimento aos critérios estabelecidos. Com base nessa análise, definiu-se o conjunto de artigos que compuseram a amostra final desta revisão integrativa.

3 RESULTADOS

Com base na metodologia adotada, foram reunidas informações relevantes dos artigos selecionados para a construção do presente estudo. Para a análise dos dados, consideraram-se o ano de publicação, o delineamento metodológico das pesquisas, as alterações descritas nos mecanismos de imunotolerância materno-fetal, as características imunológicas observadas em gestantes com abortamento espontâneo e a relação entre desregulação do sistema imune e perda gestacional

A escolha dos artigos ocorreu inicialmente a partir da leitura dos títulos, levando em consideração a correspondência com a temática proposta. Após essa etapa, os estudos que demonstraram alinhamento com o objetivo da pesquisa foram selecionados para avaliação dos resumos, totalizando 28 publicações. A leitura completa dos abstracts possibilitou a aplicação dos critérios de inclusão previamente definidos, resultando em 15 artigos incluídos na amostra final. Os dados obtidos foram organizados e apresentados de forma sistematizada, sendo demonstrados na figura 1 que ilustra o processo de seleção dos estudos e no quadro 1 que reúne as principais informações dos artigos analisados.

FIGURA 1. Fluxograma de artigos selecionados



Fonte: Elaboração própria.

QUADRO 1. Síntese dos artigos selecionados

Ref.	Objetivos	Tipos de estudo	Resultados	Considerações finais
11	Comparar a densidade de subtipos de células NK endometriais entre mulheres com falha reprodutiva (PGR e falha de implantação) e mulheres férteis, além de avaliar seu valor diagnóstico.	Estudo observacional comparativo com análise de biópsia endometrial utilizando imunohistoquímica multiplex.	Foi observado aumento da densidade de células NK, principalmente dos subtipos NK2 e NK4, em mulheres com falha reprodutiva.	Os resultados sugerem que determinados subtipos de células NK podem contribuir para um ambiente inflamatório associado à falha reprodutiva.
12	Investigar os mecanismos moleculares envolvidos na comunicação entre macrófagos, células estromais deciduais e trofoblastos na PGR.	Estudo experimental com análise de bioinformática, machine learning e validação laboratorial.	Foram identificados diversos genes diferencialmente expressos e biomarcadores relacionados à comunicação celular no ambiente materno-fetal.	s moleculares da PGR e indica possíveis biomarcadore diagnósticos.
13	Avaliar a distribuição de células imunes endometriais, especialmente células NK, e sua relação com os genótipos KIR em mulheres com PGR.	Estudo observacional prospectivo de coorte, em que participantes são acompanhados ao longo do tempo para analisar relações entre fatores e desfechos.	Foi identificado aumento de células NK com perfil citotóxico no endométrio das pacientes, sem associação significativa com os genótipos KIR.	O aumento de células NK citotóxicas no endométrio não é suficiente, isoladamente, para explicar a ocorrência de PGR.
14	Investigar o papel de macrófagos deciduais CCR1+ na interface materno-fetal e sua relação com PGR inexplicados.	Estudo experimental com análise de sequenciamento de célula única e experimentos funcionais em amostras clínicas.	Foi identificada redução de macrófagos CCR1+ na decídua de pacientes com PGR, além de alteração em funções imunossupressoras e na migração celular.	A diminuição desses macrófagos pode comprometer a tolerância imunológica e a migração trofoblástica, contribuindo para abortos recorrentes.

15	Analisar o perfil de células imunológicas no sangue periférico e no tecido decidual de mulheres com PGR.	Estudo observacional com análise por citometria de fluxo.	Observou-se aumento de células T, células NKT-like e células B no sangue periférico, além de alterações em diferentes subpopulações celulares na decídua.	As alterações no perfil imunológico podem estar associadas à fisiopatologia da PGR.
16	Avaliar a expressão de receptores de células NK e sua possível associação com PGR.	Estudo observacional com análise por citometria de fluxo em células do sangue periférico.	Não foram observadas diferenças na frequência de células NK, porém houve aumento da expressão dos receptores LILRB1 e TACTILE em pacientes.	Esses receptores podem estar associados à PGR e servir como potenciais marcadores para estudos futuros.
17	Comparar o perfil imunológico do sangue periférico e do sangue menstrual de mulheres com PGR e mulheres saudáveis.	Estudo exploratório caso-controle com análise imunológica por citometria de fluxo e aprendizado de máquina.	Diferentes combinações de subpopulações de células imunes foram capazes de classificar corretamente mulheres com PGR e controles.	O perfil imunológico do sangue menstrual pode representar uma ferramenta não invasiva para avaliação da saúde reprodutiva.
18	Investigar o papel de CD39 e CD73 nas células NK deciduais e na interação com trofoblastos em PGR, usando amostras clínicas e modelos celulares.	Estudo experimental com amostras clínicas e modelos celulares.	Foi observada redução de células CD39+ e CD73+, associada ao aumento da citotoxicidade de células NK e redução da invasão trofoblástica.	Alterações nesta via imunorregulatória podem contribuir para o desenvolvimento de PGR.
19	Avaliar a expressão da proteína HMGB1 e sua relação com processos inflamatórios e piroptose em pacientes com PGR.	Estudo experimental com amostras humanas e modelo animal.	Observou-se aumento da expressão de HMGB1 e de proteínas relacionadas à piroptose, além da ativação da via inflamatória NF-κB.	A ativação dessas vias inflamatórias pode contribuir para o processo de aborto recorrente, sendo possível alvo terapêutico.
20	Investigar o papel do gene EZH2 na regulação imunológica de trofoblastos e	Estudo experimental com análise de tecido viloso e modelos celulares.	Foi observada redução da expressão de EZH2 em pacientes com PGR associada à polarização	A diminuição de EZH2 pode alterar a regulação imunológica na interface materno-fetal, contribuindo para PGR.

	sua influência na polarização de macrófagos.		de macrófagos para o perfil inflamatório M1.	
21	Investigar o perfil transcriptômico das células T regulatórias endometriais e sua relação com PGR.	Estudo experimental com análise transcriptômica de células T regulatórias endometriais.	Foram identificadas alterações na expressão gênica de células T regulatórias no endométrio de mulheres com PGR.	Alterações nas células T regulatórias podem indicar desregulação imunológica no endométrio durante o período de implantação.
22	Avaliar o papel das células T γδ no sangue periférico e na decídua de pacientes com PGR.	Estudo observacional com análise por citometria de fluxo e imunohistoquímica.	Pacientes apresentaram maior ativação, citotoxicidade e potencial inflamatório das células T γδ.	A ativação dessas células pode contribuir para o ambiente inflamatório associado ao PGR.
23	Caracterizar o perfil de múltiplas subpopulações de células imunes no sangue periférico de mulheres com PGR.	Estudo observacional com citometria de fluxo multiparamétrica.	Foram observadas alterações em diferentes subpopulações de células T, NK e células γδ em pacientes com PGR.	O perfil imunológico periférico pode auxiliar na identificação de alterações imunológicas associadas à doença.
24	Investigar o papel da proteína NR2F2 em células T CD4+ deciduais na regulação da tolerância imunológica materno-fetal.	Estudo experimental com análise molecular e funcional de células imunes.	Pacientes com PGR apresentaram menor expressão de NR2F2 e alteração na diferenciação de células Th2.	A redução de NR2F2 pode comprometer a tolerância imunológica necessária para manutenção da gravidez.
25	Avaliar a associação entre o perfil imunológico endometrial e a taxa de nascidos vivos em pacientes com PGR.	Estudo observacional retrospectivo.	A identificação e tratamento de desregulações imunológicas endometriais foi associada a maior taxa de nascidos vivos.	A análise do perfil imunológico uterino pode contribuir para estratégias terapêuticas personalizadas em PGR.

Fonte: Elaboração própria.

3.1 PERDA GESTACIONAL RECORRENTE E IMUNOTOLERÂNCIA MATERNO-FETAL

A PGR, é considerada uma condição relevante na medicina reprodutiva. De maneira ampla, é caracterizado pela presença de duas ou mais interrupções consecutivas da gravidez antes da metade da gestação, aproximadamente entre 20 e 24 semanas. Estima-se que essa condição atinja entre 1% e 3% das mulheres em idade reprodutiva, e apesar dos avanços nas investigações clínicas, cerca de metade dos casos permanece sem uma causa definida, sendo classificados como perda gestacional recorrente inexplicada. Observa-se que alterações relacionadas ao sistema imunológico estão envolvidas de maneira significativa aos casos de PGR inexplicada, podendo estar associadas a mais de 60% desses incidentes. No entanto, os mecanismos biológicos responsáveis por esse processo ainda não são totalmente esclarecidos.[14]

O desenvolvimento adequado da gestação depende da manutenção de um equilíbrio entre tolerância imunológica ao feto e a capacidade de defesa do organismo materno. Esse equilíbrio é estabelecido principalmente na interface materno-fetal, onde diferentes células e mediadores imunológicos atuam de forma coordenada para permitir a implantação embrionária e a evolução da gestação. Alterações nesses mecanismos podem comprometer essa regulação e favorecer o surgimento de complicações gestacionais[20]. Nesse contexto, estudos apontam que alterações na atividade de células natural killer[18], macrófagos deciduais[14] e diferentes subpopulações de linfócitos T[21] podem estar associadas ao desenvolvimento da PGR.

3.2 PAPEL DAS CÉLULAS NATURAL KILLER NA PERDA GESTACIONAL RECORRENTE

As células natural killer (NK) são um tipo de células linfoides do sistema imune inato capazes de destruir células tumorais ou infectadas por virus[18], que podem ser classificadas em duas principais populações: as células NK uterinas (uNK) e as células NK presentes no sangue periférico (pbNK). As uNK caracterizam-se pela elevada expressão do marcador CD56 e ausência de CD16 (CD56^bright $CD16^{-}$), sendo amplamente encontradas no ambiente uterino e desempenhando papel importante no estabelecimento e na manutenção da gestação. Em contrapartida, as pbNK apresentam menor expressão de CD56 e expressão de CD16 em sua superfície

(CD56^dim $CD16^{+}$), sendo mais abundantes na circulação sanguínea e associadas principalmente a funções citotóxicas.[13]

Embora as funções exatas das células NK endometriais durante a preparação do endométrio para a implantação embrionária ainda não sejam completamente compreendidas, sabe-se que, durante a fase secretora do ciclo menstrual, essas células são estimuladas pela interleucina-15 (IL-15) produzida pelas células estromais, adquirindo fenótipos e funções semelhantes aos das células NK deciduais (dNK). Nesse contexto, podem contribuir para a remodelação vascular por meio da produção de citocinas pró-angiogênicas, além de modular a resposta inflamatória através da liberação de citocinas pró e anti-inflamatórias e regular a invasão trofoblástica por meio da secreção de quimiocinas e de interações ligante-receptor.[11]

No ambiente endometrial as células NK representam uma das principais populações imunológicas presentes no endométrio durante o período de implantação embrionária. Diferentemente das células NK circulantes, as NK uterinas exercem funções predominantemente regulatórias no ambiente gestacional, participando da remodelação das artérias espirais, da modulação da invasão trofoblástica e da manutenção do equilíbrio imunológico na interface materno-fetal. Essas células contribuem para a formação de um microambiente favorável ao desenvolvimento embrionário por meio da secreção de citocinas e fatores pró-angiogênicos.[11] [18]

Alterações na quantidade e na atividade funcional dessas células têm sido associadas à perda gestacional recorrente. Em análise de mulheres com histórico de falha reprodutiva, observou-se aumento da densidade de células NK endometriais, especialmente em subpopulações com maior atividade citotóxica, como os perfis NK2 e NK4, sugerindo que o desequilíbrio dessas subpopulações pode comprometer a manutenção da gestação.[11]

Além disso, modificações em vias moleculares responsáveis pela regulação da função dessas células também foram identificadas. Alterações no metabolismo ATP-adenosina, mediado pelas moléculas CD39 e CD73, podem levar ao aumento da citotoxicidade das células NK deciduais e ao comprometimento da invasão e proliferação trofoblástica, processos essenciais para a implantação embrionária e formação placentária.[18]

Observou-se que mulheres com perdas gestacionais recorrentes podem apresentar aumento de células NK citotóxicas no endométrio. Entretanto, esse achado isolado não parece explicar completamente a condição, uma vez que outras

populações celulares importantes para a tolerância imunológica, como as células T regulatórias, frequentemente não apresentam alterações significativas.[13]

Outro aspecto relevante envolve a expressão de receptores reguladores na superfície das células NK. Embora muitos receptores clássicos não apresentem diferenças significativas entre pacientes e controles, foi identificado um aumento na expressão dos receptores Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor B1 (LILRB1) e TACTILE (CD96) em mulheres com perda gestacional recorrente, sugerindo possíveis alterações na regulação da resposta imunológica materna.[16]

Além disso, fatores imunológicos sistêmicos, como infecções virais prévias, podem influenciar o repertório dessas células e modificar a expressão de determinados receptores, o que pode impactar a dinâmica da resposta imune durante a gestação.[16]

3.3 PAPEL DOS MACRÓFAGOS NA INTERFACE MATERNO-FETAL

No início da gestação, os macrófagos deciduais representam uma grande parte das células do sistema imunológico presentes na interface materno-fetal. Essas células são originadas de monócitos provenientes da circulação materna, que migram para o tecido decidual, onde passam pela maturação e começam a desempenhar funções especificas nesse ambiente[12]. Durante o primeiro trimestre gestacional, os macrófagos correspondem a uma parcela significativa das células imunológicas na decídua, contribuindo para a manutenção do equilíbrio imunológico necessário para o desenvolvimento da gestação. [12]

Entre suas funções, podem-se destacar a regulação da resposta inflamatória, a remoção de células apoptóticas e a participação na remodelação do tecido uterino, processos fundamentais para a implantação embrionária e formação inicial da placenta[12]. Os macrófagos também interagem com diferentes tipos celulares presentes no ambiente uterino, como as células estromais deciduais e as células trofoblásticas, que formam a camada externa do embrião e participam da implantação no endométrio e da formação da placenta.[20]

A eficácia dessas células também depende da sua capacidade de assumir diferentes perfis funcionais. De modo geral, os macrófagos apresentam características mais inflamatórias ou mais regulatórias, necessitando de um equilíbrio entre essas funções ao longo da gestação.[12]

Em gestações consideradas de baixo risco, observa-se uma predominância de macrófagos com perfil regulador, que contribuem para a produção de mediadores anti-inflamatórios e ajudam a manter a tolerância imunológica do organismo materno em relação ao embrião[12]. Esse equilíbrio é essencial para evitar respostas inflamatórias excessivas que poderiam prejudicar o desenvolvimento embrionário ou interferir na formação da placenta. Quando esse equilíbrio é alterado, pode desencadear um aumento da atividade inflamatória local, situação que tem sido associada à perda gestacional recorrente.[20]

Entre os mecanismos relacionados a essas alterações, pode-se destacar a redução de uma subpopulação específica de macrófagos deciduais que expressa o receptor CCR1, um receptor envolvido no reconhecimento de quimiocinas e no recrutamento de células imunológicas para determinados tecidos. Esses macrófagos apresentam características imunorregulatórias importantes e contribuem para a modulação da resposta inflamatória na interface materno-fetal. Além disso, participam da interação entre o sistema imunológico materno e o trofoblasto, influenciando processos como a migração e a invasão dessas células no endométrio, etapas essenciais para o desenvolvimento adequado da placenta. A redução dessa população celular em mulheres com perda gestacional recorrente pode comprometer esses mecanismos e interferir no estabelecimento de um ambiente uterino favorável à manutenção da gestação.[14]

Outro ponto importante envolve a comunicação entre macrófagos deciduais, células estromais deciduais e células trofoblásticas por meio da liberação de citocinas e quimiocinas. As citocinas são proteínas que atuam na comunicação entre células do sistema imunológico, enquanto as quimiocinas participam principalmente do recrutamento e da migração dessas células para determinados tecidos[12]. Alterações na produção desses mediadores podem modificar a sinalização celular na interface materno-fetal e favorecer o estabelecimento de um ambiente inflamatório no endométrio[12]. Nesse cenário, ocorre-se a ativação de vias inflamatórias relacionadas aos receptores do tipo Toll e ao fator de transcrição NF-kB, responsável por regular a expressão de diversos genes envolvidos na resposta inflamatória. A ativação excessiva dessas vias pode intensificar processos inflamatórios locais e contribuir para alterações no microambiente uterino associadas à perda gestacional recorrente.[19]

Além dos processos inflamatórios, alterações em mecanismos epigenéticos também têm sido relacionadas às mudanças observadas na interface materno-fetal. Entre esses mecanismos destaca-se a redução dos níveis do gene EZH2 em células trofoblásticas. Esse gene participa da regulação epigenética da expressão gênica, influenciando diferentes processos celulares e imunológicos. Quando sua atividade é reduzida, pode ocorrer alteração na produção de citocinas e outros mediadores liberados pelas células trofoblásticas, o que interfere na comunicação com os macrófagos deciduais e consequentemente favorece um perfil mais inflamatório dessas células, modificando o microambiente imunológico uterino e interferindo na implantação embrionária e na manutenção da gestação.[20]

3.4 ALTERAÇÕES NO PERFIL IMUNOLÓGICO SISTÊMICO

Além das alterações observadas no ambiente uterino, a perda gestacional recorrente também pode estar relacionada a mudanças no perfil imunológico sistêmico[15]. Avaliações do sistema imune em sangue periférico apontam diferenças na composição e na proporção de inúmeras populações celulares quando comparadas a mulheres sem histórico de complicações reprodutivas[13]. Essas alterações indicam um desequilíbrio imunológico materno, que modifica as células responsáveis pela ativação e regulação do sistema imune, desencadeando uma interferência nos mecanismos da tolerância materno-fetal durante a gestação.[17]

Entre as alterações descritas, destaca-se o aumento de células de defesa no sangue periférico, como linfócitos T, células B e células NKT-like[15]. O aumento dessas células indica uma maior ativação do sistema imune, oque favorece um estado inflamatório contínuo. Esse cenário favorece a produção de substâncias inflamatórias e intensifica a atividade de células com potencial citotóxico, dificultando os processos imunológicos envolvidos na manutenção da gestação.

Análises mais detalhadas revelaram alterações em diferentes grupos de células imunológicas, como células T, células NK e linfócitos γδ[23]. Essas mudanças não envolvem apenas à quantidade dessas células, mas também podem envolver alterações em sua atividade e função. Além disso, abordagens mais recentes baseadas em métodos computacionais e inteligência artificial permitiram identificar combinações específicas de células imunológicas capazes de diferenciar mulheres com histórico de perdas gestacionais recorrentes daquelas sem complicações reprodutivas[17]. A identificação desses perfis imunológicos ajuda a esclarecer os

mecanismos envolvidos na perda gestacional recorrente, abrindo caminho para diagnósticos clínicos mais precisos.

3.5 PAPEL DAS SUBPOPULAÇÕES DE LINFÓCITOS T

Os linfócitos T desempenham papel fundamental na regulação da resposta imune gestacional, atuando diretamente no estabelecimento e na preservação da tolerância imunológica gestacional. Na interface materno-fetal estão presentes diferentes subpopulações dessas células, incluindo células efetoras com perfil inflamatório, como Th1 e Th17, e células com função reguladora, como os linfócitos T regulatórios (Treg). Para que a gestação evolua sem intercorrências, é indispensável que haja um equilíbrio entre esses grupos, capacitando o sistema imunológico materno a proteger o organismo contra agentes infecciosos sem comprometer o desenvolvimento do feto[21]. Nesse contexto, os linfócitos Treg exercem um papel central na modulação imunológica, contribuindo para a manutenção de um ambiente mais tolerante durante a gestação[20]. Durante a gravidez ocorre ainda um aumento dessas células no endométrio e em outros tecidos maternos, refletindo adaptações do sistema imunológico à presença do embrião em desenvolvimento.[21]

Essas células apresentam elevada expressão de moléculas reguladoras e produzem citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF-β, capazes de reduzir a ativação de células T efetoras e limitar respostas inflamatórias que poderiam ser prejudiciais ao embrião[22]. Além disso, os linfócitos T regulatórios também participam da regulação de outras células do sistema imune, como células NK, células dendríticas e macrófagos, garantindo a estabilidade imunológica necessária para o desenvolvimento da gestação.[21]

Por outro lado, qualquer alteração no número ou no funcionamento dessas células T têm sido relacionadas a diferentes complicações gestacionais, incluindo a perda gestacional recorrente. Se as células Treg falham ou diminuem, podem comprometer os mecanismos de tolerância imunológica, favorecendo respostas inflamatórias direcionadas contra antígenos fetais[24]. Nesse contexto, observa-se uma quebra de equilíbrio entre as células de defesa regulatórias e inflamatórias, afetando sobretudo a proporção entre Treg e Th17. Essa desregulação eleva a produção de citocinas inflamatórias, como IL-17, TNF-α e IFN-γ[22]. Esse ambiente inflamatório no útero atrapalha diretamente a fixação do embrião e a formação de uma placenta saudável. Além disso, alterações na interação entre células imunológicas maternas e

células trofoblásticas podem prejudicar os mecanismos fundamentais de tolerância imunológica, favorecendo condições associadas à perda gestacional recorrente.[24]

3.6 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

A descoberta de falhas no sistema de defesa ligadas ao aborto de repetição abriu novas portas para investigar e tratar essas pacientes. De uns anos para cá, analisar o perfil imunológico do endométrio virou uma estratégia chave para entender como o corpo da mãe reage na hora que o embrião tenta se fixar. Geralmente, esse exame é feito no meio da fase lútea, que é quando o útero está mais pronto para receber o bebê. Com esse mapeamento, dá para sacar quais padrões de resposta imune estão por trás das falhas de implantação ou da interrupção da gravidez logo no início.[25]

O que esses exames mostram é que boa parte das mulheres com perdas sucessivas tem algum desequilíbrio nas defesas do útero. Isso pode ser tanto um sistema imune "acelerado" demais quanto um que não reage o suficiente — os dois extremos atrapalham o contato entre o embrião e o tecido materno. Para a gestação vingar, é preciso uma inflamação controlada, onde as células de defesa ajudem o trofoblasto a invadir o útero e a reformar os vasos sanguíneos. Se a inflamação passa do ponto ou se os mecanismos de controle falham, o equilíbrio quebra e a gravidez dificilmente se sustenta.[25]

Sabendo onde está o erro, o foco passa a ser o uso de estratégias para devolver a harmonia ao endométrio. Uma dessas saídas é a imunomodulação, que tenta "acalmar" aquela ativação inflamatória exagerada. O objetivo aqui é diminuir a agressividade de certas células e ajustar a produção de sinais químicos (citocinas), criando um ambiente mais receptivo no útero.

Em alguns casos, essas terapias só são iniciadas após testes de sensibilidade, garantindo que o tratamento faça sentido para aquela paciente específica[25]. Outro caminho muito usado é o estímulo local no endométrio, como uma biópsia ou o "scratching". Esse pequeno trauma provoca uma inflamação boa e controlada, que acaba liberando fatores de crescimento e mediadores que ajudam o embrião a grudar. A ideia é que isso reorganize o ambiente interno, deixando o útero mais amigável para os próximos ciclos.[25]

Além disso, alguns médicos prescrevem o hormônio Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG) justamente no período da implantação. Esse hormônio, que o embrião

já produz naturalmente, também atua como um regulador do sistema imune no útero, influenciando as células de defesa a aceitarem melhor o feto. Usar o hCG de forma terapêutica serve para reforçar os sinais biológicos que dizem ao corpo da mãe que a gravidez deve seguir em frente.[25]

O ponto alto de tudo isso é poder personalizar o tratamento. Olhar de perto o perfil imunológico de cada mulher permite identificar exatamente o que está fora do lugar, permitindo que a escolha da terapia seja certeira para aquele caso. Corrigir esses desvios tem trazido resultados reais, com mais mulheres conseguindo levar a gestação até o fim. Isso prova que não dá para ignorar a imunidade do útero no consultório e que o segredo para evitar novas perdas pode estar justamente em tratamentos feitos sob medida para equilibrar esse ambiente.[25]

4 DISCUSSÃO

Essa pesquisa teve como objetivo analisar a relação entre alterações na imunotolerância materno-fetal e a PGR. Com base nos estudos analisados observa-se que o sistema imunológico desempenha um papel fundamental nesse processo, especialmente quando ocorre um desequilíbrio entre os mecanismos de tolerância e as respostas inflamatórias na interface materno-fetal. [26]

Entre os principais resultados analisados, destaca-se a atuação das células natural killer uterinas. Alterações na sua atividade, principalmente o aumento da citotoxicidade, podem contribuir para um ambiente menos favorável à manutenção da gestação, embora evidenciem também que essas células não são exclusivamente prejudiciais, podendo exercer funções importantes no desenvolvimento gestacional, dependendo do seu estado de ativação e do contexto imunológico. [27]

Outro ponto relevante envolve os macrófagos deciduais. Mudanças no equilíbrio entre perfis inflamatórios e reguladores podem comprometer a comunicação entre o sistema imune materno e o trofoblasto, que é um processo essencial para o desenvolvimento adequado da gestação. Esse desiquilíbrio pode impactar diretamente processos como a invasão trofoblástica e a formação da circulação uteroplacentária. [28]

Em relação aos linfócitos T, observa-se com frequência a redução das células T regulatórias, acompanhada pelo aumento de perfis pró-inflamatórios, como as células Th17. Esse ambiente favorece a liberação de citocinas inflamatórias, o que

pode interferir negativamente em etapas fundamentais da gestação, como a implantação embrionária e a manutenção de um ambiente imunológico adequado.[26]

Apesar dessas evidências, é importante entender que a perda gestacional recorrente não pode ser explicada por um único fator. Alterações isoladas, como o aumento da atividade das células NK, não são suficientes para justificar a ocorrência da PGR, ja que essa condição pode ser influenciada por diversos fatores.

Além disso, muitos dos dados disponíveis ainda são considerados iniciais, principalmente quando se trata de biomarcadores e novas abordagens diagnósticas. A variedade de metodologia entre os estudos e os critérios utilizados, podem dificultar a comparação direta dos resultados.

De forma geral, as evidências indicam que a PGR está associada a um desequilíbrio imunológico complexo, capaz de afetar processos essenciais para a manutenção da gestação, como a invasão do trofoblasto e a remodelação vascular.

Nesse contexto, destaca-se a atuação do biomédico, especialmente dentro de uma abordagem multidisciplinar. A Biomedicina contribui tanto para o diagnóstico quanto para a investigação das alterações envolvidas, por meio da análise de parâmetros imunológicos, hormonais e moleculares. Essa identificação precoce pode auxiliar na abordagem clínica e, consequentemente, na melhora do prognóstico gestacional[26]. Além disso, conforme as normas profissionais, o biomédico atua diretamente em análises clínicas e diagnóstico laboratorial, sendo parte importante no processo investigativo dessas condições.[29]

Entretanto, apesar dos avanços no assunto, ainda existem lacunas importantes, principalmente em relação à padronização de marcadores imunológicos e à aplicação desses achados na prática clínica. Por isso, é importante que os resultados sejam interpretados levando em consideração os limites das evidências disponíveis.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que a imunotolerância materno-fetal é essencial para o sucesso da gestação, pois garante o equilíbrio entre a aceitação do feto e a resposta imunológica materna. Quando ocorre a desregulação desse sistema, há um predomínio de respostas inflamatórias e alterações no funcionamento das células imunológicas, o

que pode comprometer processos importantes como a implantação embrionária e o desenvolvimento da placenta.

Nesse contexto, a perda gestacional recorrente está associada a um desequilíbrio imunológico complexo, envolvendo diferentes componentes do sistema imune que atuam de forma integrada. Dessa forma, compreender esses mecanismos é fundamental para melhorar a investigação dos casos e contribuir para abordagens mais direcionadas na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Le Bouteiller P, Bensussan A. Up-and-down immunity of pregnancy in humans. F1000Res. 2017 Jul 25;6:1216. doi: 10.12688/f1000research.11690.1. PMID: 28781765; PMCID: PMC5531158.
2. Jin F, Liu W, Cheng G, et al. *The function of decidua natural killer cells in physiology and pathology of pregnancy.* American Journal of Reproductive Immunology. 2023;90(3):e13755.
3. Wang J, Han T, Zhu X. Role of maternal-fetal immune tolerance in the establishment and maintenance of pregnancy. Chin Med J (Engl). 2024 Jun 20;137(12):1399-1406. doi: 10.1097/CM9.0000000000003114. Epub 2024 May 9. PMID: 38724467; PMCID: PMC11188918.
4. Yang F, Zheng Q and Jin L (2019) Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface. Front. Immunol. 10:2317. doi: 10.3389/fimmu.2019.02317
5. Guan D, Chen Z, Zhang Y, Sun W, Li L, Huang X. Dual Role of Natural Killer Cells in Early Pregnancy: Immunopathological Implications and Therapeutic Potential in Recurrent Spontaneous Abortion and Recurrent Implantation Failure. Cell Prolif. 2025 Sep;58(9):e70037. doi: 10.1111/cpr.70037. Epub 2025 May 5. PMID: 40325291; PMCID: PMC12414646.
6. 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 Nov

19;60(11):1896. doi: 10.3390/medicina60111896. PMID: 39597081; PMCID: PMC11596804.

7. Alecsandru D, Klimczak AM, Garcia Velasco JA, Pirtea P, Franasiak JM. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2021 Mar;115(3):561-566. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.017. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33610320.
8. Akbari S, Shahsavar F, Karami R, Yari F, Anbari K, Ahmadi SAY. Recurrent Spontaneous Abortion (RSA) and Maternal KIR Genes: A Comprehensive Meta-Analysis. JBRA Assist Reprod. 2020 May 1;24(2):197-213. doi: 10.5935/1518-0557.20190067. PMID: 32049474; PMCID: PMC7169921.
9. Luo F, Yue J, Li L, Mei J, Liu X, Huang Y. Narrative review of the relationship between the maternal-fetal interface immune tolerance and the onset of preeclampsia. Ann Transl Med. 2022 Jun;10(12):713. doi: 10.21037/atm-22-2287. PMID: 35845477; PMCID: PMC9279811.
10. Moustakli E, Potiris A, Zikopoulos A, Drakaki E, Arkoulis I, Skentou C, Tsakiridis I, Dagklis T, Drakakis P, Stavros S. Immunological Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Mechanisms, Controversies, and Emerging Therapies. Biology (Basel). 2025 Jul 17;14(7):877. doi: 10.3390/biology14070877. PMID: 40723434; PMCID: PMC12292111.
11. Chen L, Yang WJ, Chen X, Li JJX, Xu Q, Chen J, Wang CC, Chung JPW, Li M, Li TC, Zhang T. Measurement of four novel endometrial NK cell subsets by multiplex staining in women with reproductive failure: A comparison with fertile controls. J Reprod Immunol. 2025 Jun;169:104525. doi: 10.1016/j.jri.2025.104525. Epub 2025 Mar 28. PMID: 40186942.
12. Zhao X, Jiang Y, Luo S, Zhao Y, Zhao H. Intercellular communication involving macrophages at the maternal-fetal interface may be a pivotal mechanism of URSA: a novel discovery from transcriptomic data. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 May 17;14:973930. doi: 10.3389/fendo.2023.973930. PMID: 37265689; PMCID: PMC10231036.
13. Cuadrado-Torroglosa I, Pacheco A, Barrio A, Garrido N, Aparicio P, Pellicer N, García-Velasco JA, Alecsandru D. Increased cytotoxic natural killer cells in the endometrium alone cannot be considered the immunological cause of recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2023 Jul;120(1):101-110. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.024. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36828055.

14. Sang Y, Li Y, Xu L, Chen J, Li D, Du M. Dysfunction of CCR1^{+} decidual macrophages is a potential risk factor in the occurrence of unexplained recurrent pregnancy loss. Front Immunol. 2022 Dec 2;13:1045532. doi: 10.3389/fimmu.2022.1045532. PMID: 36532057; PMCID: PMC9755158.
15. Qin D, Xu H, Chen Z, Deng X, Jiang S, Zhang X, Bao S. The peripheral and decidual immune cell profiles in women with recurrent pregnancy loss. Front Immunol. 2022 Sep 13;13:994240. doi: 10.3389/fimmu.2022.994240. PMID: 36177021; PMCID: PMC9513186.
16. Habets DHJ, Schlütter A, van Kuijk SMJ, Spaanderman MEA, Al-Nasiry S, Wieten L. Natural killer cell profiles in recurrent pregnancy loss: Increased expression and positive associations with TACTILE and LILRB1. Am J Reprod Immunol. 2022 Nov;88(5):e13612. doi: 10.1111/aji.13612. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36004818; PMCID: PMC9787570.
17. Benner M, Feyaerts D, Lopez-Rincon A, van der Heijden OWH, van der Hoorn ML, Joosten I, Ferwerda G, van der Molen RG. A combination of immune cell types identified through ensemble machine learning strategy detects altered profile in recurrent pregnancy loss: a pilot study. F S Sci. 2022 May;3(2):166-173. doi: 10.1016/j.xfss.2022.02.002. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35560014.
18. Zhu J, Song G, Zhou X, Han TL, Yu X, Chen H, Mansell T, Novakovic B, Baker PN, Cannon RD, Saffery R, Chen C, Zhang H. CD39/CD73 Dysregulation of Adenosine Metabolism Increases Decidual Natural Killer Cell Cytotoxicity: Implications in Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion. Front Immunol. 2022 Feb 10;13:813218. doi: 10.3389/fimmu.2022.813218. PMID: 35222389; PMCID: PMC8866181.
19. Zhu D, Zou H, Liu J, Wang J, Ma C, Yin J, Peng X, Li D, Yang Y, Ren Y, Zhang Z, Zhou P, Wang X, Cao Y, Xu X. Inhibition of HMGB1 Ameliorates the Maternal-Fetal Interface Destruction in Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion by Suppressing Pyroptosis Activation. Front Immunol. 2021 Dec 23;12:782792. doi: 10.3389/fimmu.2021.782792. PMID: 35003098; PMCID: PMC8732860.
20. Shang Y, Wu S, Li S, Qin X, Chen J, Ding J, Yang J. Downregulation of EZH2 in Trophoblasts Induces Decidual M1 Macrophage Polarization: a Potential Cause of Recurrent Spontaneous Abortion. Reprod Sci. 2022

Oct;29(10):2820-2828. doi: 10.1007/s43032-021-00790-1. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34820775; PMCID: PMC9537223.

21. Granne I, Shen M, Rodriguez-Caro H, Chadha G, O'Donnell E, Brosens JJ, Quenby S, Child T, Southcombe JH. Characterisation of peri-implantation endometrial Treg and identification of an altered phenotype in recurrent pregnancy loss. Mucosal Immunol. 2022 Jan;15(1):120-129. doi: 10.1038/s41385-021-00451-1. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34552206; PMCID: PMC8732268.
22. Yu L, Zhang Y, Xiong J, Liu J, Zha Y, Kang Q, Zhi P, Wang Q, Wang H, Zeng W, Huang Y. Activated γδ T Cells With Higher CD107a Expression and Inflammatory Potential During Early Pregnancy in Patients With Recurrent Spontaneous Abortion. Front Immunol. 2021 Aug 17;12:724662. doi: 10.3389/fimmu.2021.724662. PMID: 34484234; PMCID: PMC8416064.
23. Liu H, Lin XX, Huang XB, Huang DH, Song S, Chen YJ, Tang J, Tao D, Yin ZN, Mor G, Liao AH. Systemic Characterization of Novel Immune Cell Phenotypes in Recurrent Pregnancy Loss. Front Immunol. 2021 May 28;12:657552. doi: 10.3389/fimmu.2021.657552. Erratum in: Front Immunol. 2021 Jun 23;12:722805. doi: 10.3389/fimmu.2021.722805. PMID: 34122414; PMCID: PMC8195235.
24. Lin Y, Zhang D, Li Y, Li Y, Li B, Du M. Decidual NR2F2-Expressing $CD4^+$ T Cells Promote TH2 Transcriptional Program During Early Pregnancy. Front Immunol. 2021 May 18;12:670777. doi: 10.3389/fimmu.2021.670777. PMID: 34084171; PMCID: PMC8168462.
25. Cheloufi M, Kazhalawi A, Pinton A, Rahmati M, Chevrier L, Prat-Ellenberg L, Michel AS, Dray G, Mekinian A, Kayem G, Lédée N. The Endometrial Immune Profiling May Positively Affect the Management of Recurrent Pregnancy Loss. Front Immunol. 2021 Mar 24;12:656701. doi: 10.3389/fimmu.2021.656701. PMID: 33841443; PMCID: PMC8024694.
26. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658–1667.
27. Wang J, et al. Role of maternal–fetal immune tolerance in pregnancy complications. *Chin Med J*. 2024;137(5):561–568.

28. Uța C, et al. Alloimmune causes of recurrent pregnancy loss: an updated review. *Medicina*. 2024;60(2):1–15.
29. Conselho Federal de Biomedicina (CFBM). Resolução nº 227, de 7 de maio de 2013. Dispõe sobre as atribuições do biomédico. Brasília: CFBM; 2013.