

FATORES IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS A FALHA RECURRENTE DE IMPLANTAÇÃO (FRI)

IMMUNOLOGICAL FACTORS ASSOCIATED WITH RECURRENT IMPLANTATION FAILURE (RIF)

¹NUNES, Ana Beatriz Silva; ²GATTI, Luciano Lobo; ³SILVA, Douglas Fernandes.

^{1a3} Curso de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de
Ourinhos – Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

RESUMO

INTRODUÇÃO: A falha recorrente de implantação (FRI) representa um desafio significativo na medicina reprodutiva, com fatores imunológicos desempenhando papel crucial na receptividade endometrial e no sucesso da gestação. **MATERIAL E MÉTODOS:** Este estudo consistiu em uma revisão narrativa da literatura, com busca nas bases PubMed e SciELO entre fevereiro e maio de 2025, incluindo artigos científicos em inglês e português que abordam os principais fatores imunológicos associados à FRI, como células NK, células T reguladoras, citocinas e autoanticorpos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A análise destacou que alterações na atividade das células NK uterinas e periféricas, disfunções das células T reguladoras, desequilíbrios no perfil de citocinas pró e anti-inflamatórias, bem como a presença de autoanticorpos, comprometem o ambiente uterino e prejudicam a implantação embrionária. Além disso, a interação genética entre receptores KIR maternos e antígenos HLA-C embrionários influenciam a resposta imunológica local, impactando diretamente o sucesso reprodutivo. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A compreensão integrada dos fatores imunológicos associados à FRI é fundamental para aprimorar o diagnóstico e as estratégias terapêuticas individualizadas. A atuação multidisciplinar e o avanço nas pesquisas são essenciais para melhorar o prognóstico de mulheres com falha recorrente de implantação.

Palavras-chave: falha recorrente de implantação; imunologia reprodutiva, células NK; células T reguladoras; autoanticorpos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Recurrent implantation failure (RIF) represents a significant challenge in reproductive medicine, with immunological factors playing a crucial role in endometrial receptivity and pregnancy success. **MATERIALS AND METHODS:** This study consisted of a narrative review of the literature, searching PubMed and SciELO between February and May 2025, including scientific articles in English and Portuguese that address the main immunological factors associated with RIF, such as NK cells, regulatory T cells, cytokines, and autoantibodies. **RESULTS AND DISCUSSION:** The analysis highlighted alterations in uterine and peripheral NK cell activity, regulatory T cell dysfunction, imbalances in the pro- and anti-inflammatory cytokine profile, and the presence of autoantibodies compromise the uterine environment and impair embryo implantation. Furthermore, the genetic interaction between maternal KIR receptors and embryonic HLA-C antigens influences the local immune response, directly impacting reproductive success. **FINAL CONSIDERATIONS:** A comprehensive understanding of the immunological factors associated with RIF is essential to improve diagnosis and individualized therapeutic strategies. Multidisciplinary approaches and advances in research are essential to improve the prognosis of women with recurrent implantation failure.

Keywords: recurrent implantation failure; reproductive immunology; nk cells; regulatory t cells; autoantibodies.

INTRODUÇÃO

Ao longo da evolução dos estudos em imunologia reprodutiva, inúmeros debates abordaram o papel do sistema imunológico materno na aceitação do embrião, classificado como semiallogênico. Um marco relevante nesse campo foi estabelecido pelos trabalhos de Sir Peter Medawar, considerado um dos pioneiros da imunologia reprodutiva, que investigou os mecanismos pelos quais o sistema

imunológico materno mantém a tolerância ao embrião. Medawar formulou o denominado “paradoxo da gravidez”, questionando como a gestação é possível, considerando que o embrião expressa antígenos paternos. Para responder a essa questão, propôs três hipóteses clássicas: imunoprivilégio uterino, imaturidade imunológica fetal e supressão imunológica materna. Embora posteriormente revisadas e, em parte, contestadas, tais hipóteses permanecem como referências para as discussões contemporâneas sobre os mecanismos de tolerância materno-fetal na imunologia reprodutiva (Rendell; Bath; Brennan, 2020).

O sistema imunológico constitui uma rede complexa com impacto significativo sobre o desenvolvimento embrionário, cujas células atuam como elementos-chave para esclarecer falhas no processo de implantação. Entre os principais protagonistas destacam-se as células natural killer uterinas (uNK), as células T reguladoras (Tregs), as citocinas, os autoanticorpos e os mecanismos de tolerância materno-fetal. Avanços recentes em imunologia reprodutiva têm aprofundado o conhecimento sobre a relação entre esses componentes e a falha recorrente de implantação (FRI), evidenciando a estreita interdependência imunológica entre mãe e feto (Makrigiannakis *et al.*, 2011).

Segundo Coughlan *et al.* (2014), a definição de FRI considera fatores como idade materna, número de ciclos concluídos e quantidade de embriões transferidos. Para esses autores, a FRI caracteriza-se pela ausência de gestação clínica após quatro transferências de embriões de alta qualidade, frescos ou congelados, em mulheres com idade inferior a 40 anos (Coughlan *et al.*, 2014). No contexto da imunologia reprodutiva, a fase de implantação é um dos períodos mais críticos. Nesse momento, o trofoblasto interage com o endométrio e desencadeia diversas respostas do sistema imunológico materno, envolvendo principalmente linfócitos inatos, células NK e células T reguladoras. Esses elementos desempenham funções essenciais na tolerância imunológica e no desenvolvimento placentário, atuando na remodelação dos vasos uterinos, na regulação da diferenciação celular e no equilíbrio da resposta imune materna, de modo a favorecer a aceitação do embrião e evitar sua rejeição (Ma; Gao; Li, 2023).

Este estudo justifica-se pela relevância clínica da falha recorrente de implantação (FRI), condição que compromete o sucesso da reprodução assistida e apresenta forte relação com alterações imunológicas maternas. Evidências indicam que disfunções em células do sistema imune, interações materno-fetais e fatores genéticos podem interferir na aceitação e no desenvolvimento embrionário. Assim, este trabalho teve como objetivo analisar, por meio de revisão de literatura, os

principais fatores imunológicos associados à FRI, descrevendo os perfis imunológicos mais frequentemente envolvidos e discutindo sua influência nos resultados da fertilização in vitro.

METODOLOGIA

Este estudo consistiu em uma revisão narrativa da literatura, elaborada com o propósito de reunir, analisar e sintetizar o conhecimento disponível sobre os fatores imunológicos associados à falha recorrente de implantação (FRI). As buscas bibliográficas foram realizadas nas bases de dados PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), entre os meses de fevereiro e maio de 2025. As palavras-chave utilizadas incluíram: “Células NK”, “Células Tregs”, “falha recorrente de implantação”, “citocinas” e “autoanticorpos”, associadas a outros termos relevantes como “sistema imunológico”, “fertilização in vitro”, “receptores KIR” e “reprodução assistida”, visando ampliar a abrangência da pesquisa e aprofundar a compreensão do tema.

Neste trabalho foram incluídos artigos publicados em inglês e português, provenientes de revistas científicas e instituições reconhecidas, que apresentassem relação direta com o objeto de estudo. Trabalhos considerados não pertinentes à temática foram excluídos da análise.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A medicina reprodutiva apresenta avanços significativos, com melhorias observadas na cultura de embriões, nos protocolos de estimulação ovariana e nos métodos de triagem embrionária antes da transferência. Apesar desses progressos, os desafios relacionados à falha de implantação na fertilização in vitro (FIV) permanecem (Amjadi *et al.*, 2020). Nesse contexto, investigações sobre a influência do sistema imunológico na falha recorrente de implantação (FRI) têm ampliado a compreensão dessa condição nos ciclos de FIV. Embora diversos estudos busquem elucidar os mecanismos imunológicos envolvidos, ainda não existe consenso definitivo sobre sua atuação na FRI (Franasiak; Scott, 2017; Hashimoto *et al.*, 2017).

Pesquisas recentes indicam que células NK uterinas (uNK), células T reguladoras (Tregs), citocinas e autoanticorpos podem desempenhar papel relevante na ocorrência da FRI. Evidências apontam que a hiperatividade das células uNK no endométrio, a desregulação das células Tregs, o desequilíbrio na produção de citocinas e a presença de autoanticorpos constituem fatores

potencialmente críticos para o insucesso implantacional (Ebrahimi *et al.*, 2024). A atuação do biomédico é fundamental no estudo e manejo da falha recorrente de implantação (FRI), especialmente na investigação dos fatores imunológicos envolvidos. Por meio de técnicas laboratoriais avançadas, o biomédico contribui para a análise precisa de células imunes, citocinas, autoanticorpos e marcadores genéticos, fornecendo dados essenciais para o diagnóstico e monitoramento dessa condição. A formação do biomédico permite a individualização das estratégias terapêuticas, auxiliando equipes multidisciplinares a otimizar o tratamento e aumentar as chances de sucesso reprodutivo. Dessa forma, o profissional desempenha papel crucial na integração entre a pesquisa científica e a prática clínica na medicina reprodutiva.

CÉLULAS NATURAL KILLER (NK): FUNÇÃO E ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS NA IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA

As células Natural Killer (NK) são linfócitos efetores cuja função varia de acordo com o tecido em que se encontram. As NK periféricas (pNK), presentes no sangue, atuam como uma das primeiras linhas de defesa contra patógenos, especialmente vírus, e contra células tumorais. Já as NK uterinas (uNK), ou decíduais, localizam-se no endométrio e são caracterizadas por marcadores como CD45+, CD16+, CD9+ e CD56+. Essas células integram o grupo dos linfócitos inatos (ILCs), desprovidos de receptores específicos para antígenos. Sua função exata ainda é alvo de debate, mas há evidências de que participam da regulação do desenvolvimento placentário em conjunto com células do trofoblasto e células decíduais (Moffett; Shreeve, 2015).

As uNK situam-se próximas às células trofoblásticas invasoras da decídua materna e, na fase lútea e no início da gestação, predominam no endométrio. Nessa etapa, exercem papel imunomodulador essencial para a implantação embrionária, crescimento embriofetal, invasão trofoblástica e remodelação vascular. Essa regulação precisa ser equilibrada para garantir o desenvolvimento placentário adequado (Lapides *et al.*, 2022). Em gestações normais, as uNK apresentam baixa citotoxicidade e secretam citocinas e fatores de crescimento que favorecem a gestação. A ativação controlada dessas células, e não sua inibição, é considerada fundamental para o sucesso gestacional (Wasilewska *et al.*, 2023).

No contexto da imunologia reprodutiva, as uNK destacam-se na interface materno-fetal, com investigações voltadas especialmente para abortos de repetição e falha recorrente de implantação (FRI). Tang, Alfrevic e Quenby (2011), em revisão

sistemática, avaliaram mulheres com histórico de perdas gestacionais ou infertilidade, analisando a quantidade e a atividade de pNK e uNK. Concluíram que, apesar de associações pontuais, não há evidências consistentes de que níveis alterados ou citotoxicidade dessas células possam prever de forma confiável os desfechos reprodutivos. A heterogeneidade metodológica, a ausência de padronização de valores de referência e o pequeno tamanho amostral limitam a aplicabilidade clínica desses achados, sendo necessárias padronizações e estudos com maior representatividade (Tang; Alfirevic; Quenby, 2011).

Em contraposição, revisão sistemática e meta-análise de Von Woon *et al.*

(2022) indicaram que mulheres com abortos recorrentes ou FRI apresentam níveis significativamente mais elevados de uNK endometriais em comparação àquelas sem histórico de falhas reprodutivas. Alterações quantitativas e funcionais dessas células, incluindo mudanças na expressão de receptores inibitórios, produção de citocinas e fatores angiogênicos, podem criar um ambiente uterino desfavorável à implantação. Além disso, a contagem de pNK não reflete de forma confiável o estado imunológico uterino (Von Woon *et al.*, 2022).

Fatores genéticos também influenciam o papel das uNK na implantação, especialmente as combinações entre receptores de células NK (KIR) maternos e antígenos leucocitários humanos HLA-C embrionários. Essa interação modula a ativação ou inibição das uNK, impactando a resposta imunológica local e a adaptação endometrial. O trofoblasto extraviloso expressa HLA-C, altamente polimórfico e herdado do pai, além dos MHC não clássicos HLA-E e HLA-G. Existem dois grupos principais de HLA-C (C1 e C2), diferenciados por variações estruturais que afetam sua interação com os KIRs (King *et al.*, 2000).

Os KIRs podem apresentar haplótipos inibitórios (A) ou ativadores (B). O epítipo C1 liga-se preferencialmente ao receptor KIR2DL2/3, com fraca ação inibitória, enquanto o epítipo C2 interage com KIR2DL1 (inibitório) ou KIR2DS1 (ativador) (Moffett *et al.*, 2016). Alecsandru *et al.* (2014) observaram menor taxa de nascidos vivos em mulheres com genótipo KIR AA submetidas a ciclos de FIV (Alecsandru *et al.*, 2014). Moffett *et al.* (2016) também relataram que a combinação de KIR AA materno com HLA-C2 paterno no trofoblasto pode bloquear a atividade das uNK, prejudicando a implantação (Moffett *et al.*, 2016). As combinações possíveis foram evidenciadas na figura 1.

Figura 1 – Relação entre HLA-C paterno, KIR materno e risco gestacional

HLA-C (PATERNO)	KIR (MULHER)	RISCOS PARA A GRAVIDEZ
C1C1 C2C2 ou C1C2	AA, AB ou BB AB ou BB	Sem 😊
C2C2 ou C1C2	AA	Aumentado 😞

Fonte: IPGO (2023).

CÉLULAS T REGULADORAS (TREGS) E SUA RELEVÂNCIA NA IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA

As células T reguladoras (Tregs), definidas por marcadores CD4+ e CD25+, desempenham papel crucial na implantação embrionária ao garantir um ambiente imunológico materno tolerante ao embrião, que carrega antígenos paternos (Aluvihare *et al.*, 2004). As Tregs podem ser naturais, derivadas do timo, ou induzidas no útero em resposta a sinais locais, como o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), essenciais para a tolerância materno- fetal (Sasaki *et al.*, 2004). Durante a gestação, Tregs migram do sangue periférico para o útero, modulando a resposta imune materna e suprimindo linfócitos efetores que poderiam comprometer o embrião (Aluvihare *et al.*, 2004; Tilburgs *et al.*, 2008).

A expressão da proteína de transcrição FOXP3 é fundamental para a função das Tregs e sua acumulação no útero durante a janela receptiva é regulada por fatores hormonais, especialmente progesterona, que promove a proliferação e sobrevivência dessas células, além de estimular a diferenciação de células T naíve em Tregs (Green *et al.*, 2023; Teles *et al.*, 2013). Embora o papel do estrogênio ainda necessite de maiores investigações, sabe-se que a expansão de Tregs FOXP3+ durante a gestação é essencial para a tolerância imunológica e prevenção de complicações reprodutivas (Rowe *et al.*, 2011; Zhao; Zeng; Liu, 2007).

Estudos indicam que a exposição ao fluido seminal eleva a população de Tregs FOXP3+ no endométrio, favorecendo um microambiente tolerogênico para a implantação (Guerin *et al.*, 2011). Por outro lado, a diminuição da expressão de FOXP3 está associada a disfunções imunológicas maternas e perfis inflamatórios que podem contribuir para infertilidade e falha de implantação (Chen *et al.*, 2012; Lu; Barbi; Pan,

2017; Moldenhauer *et al.*, 2024).

Intervenções terapêuticas demonstram potencial na modulação das Tregs. A gonadotrofina coriônica humana (hCG) promove a diferenciação e recrutamento das Tregs, aumentando a expressão de TGF- β e do receptor CCR4, essenciais para a função supressora dessas células e para a receptividade endometrial (Diao *et al.*, 2017). Estudos em modelos murinos revelam que a administração de rifampicina restabelece níveis de Tregs. FOXP3+, elevando taxas de implantação e nascidos vivos, evidenciando uma abordagem promissora para tratar falhas implantacionais e infertilidade inexplicada (Royster *et al.*, 2019). Esses achados indicam que a modulação das células Tregs representa uma estratégia terapêutica promissora para superar a falha recorrente de implantação e avançar na imunologia reprodutiva.

EQUILÍBRIO DE CITOCINAS: IMPACTO NO MICROAMBIENTE ENDOMETRIAL

As citocinas são proteínas reguladoras fundamentais na mediação das respostas imunológicas, produzidas principalmente por macrófagos e linfócitos T (Th, CD3+, CD4+). Elas controlam a secreção de outras citocinas e anticorpos, comunicando-se com as células por meio de receptores de alta afinidade que modulam a duração e intensidade das respostas imunes, estimulando ou inibindo a proliferação, diferenciação e ativação celular (Tonet; Nóbrega, 2008; Nenonen *et al.*, 2024). As citocinas apresentam ações pró e anti-inflamatórias, divididas em dois grupos principais: as produzidas por células Th1, que sintetizam IL-2, fator de necrose tumoral gama (TNF- γ) e interferon gama (IFN- γ), atuando na imunidade celular e inflamação dependente de fagócitos; e as do grupo Th2, que promovem a imunidade humoral contra antígenos extracelulares e inibem a ação fagocitária (Mosmann; Coffman, 1989).

A imunidade Th1 é crucial nos estágios iniciais da gestação, promovendo inflamação, angiogênese e regulação tecidual para facilitar a invasão trofoblástica durante a implantação placentária. Após a implantação, ocorre predomínio da imunidade Th2, que inibe a resposta Th1, protegendo o feto semi- alogênico e promovendo um microambiente tolerante. A desregulação desse equilíbrio está associada a complicações gestacionais, como perdas recorrentes (Yang *et al.*, 2020).

Na imunologia reprodutiva, as citocinas e a dinâmica Th1/Th2 são essenciais para o sucesso da implantação, especialmente em pacientes com falha de implantação na fertilização in vitro (FIV). Os estudos de Gavrilovic *et al.* (2022) demonstraram que mulheres com maiores concentrações de IL-6 no fluido folicular apresentaram menor fragmentação embrionária e maior taxa de gravidez,

evidenciando o papel das citocinas no equilíbrio imunológico reprodutivo (Gavrilovic *et al.*, 2022).

Já os autores Guo *et al.* (2022) compararam o perfil de citocinas em mulheres com falha de implantação e aquelas com sucesso na FIV, revelando aumento das citocinas pró-inflamatórias, como IL-2, e diminuição das anti- inflamatórias IL-4 e IL-10 nas pacientes com falha. A relação Th1/Th2 estava elevada, indicando um ambiente imunológico desfavorável para a implantação. Ainda, fatores independentes como idade materna, espessura endometrial e marcadores como IL-10 e G-CSF apresentaram relevância estatística (Guo *et al.*, 2022). Portanto, compreender a atuação das citocinas e o equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 é fundamental para entender a imunidade gestacional e garantir o sucesso da implantação embrionária, requerendo avaliação criteriosa diante de possíveis intercorrências na gestação.

OS AUTOANTICORPOS E SUA CONTRIBUIÇÃO NA IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA

A presença de autoanticorpos em mulheres com dificuldades reprodutivas está associada a alterações na tolerância imunológica, interferindo nos processos de implantação embrionária e manutenção da gestação. Esses anticorpos, característicos de doenças autoimunes, podem surgir por lesões teciduais, respostas imunes a patógenos ou falhas na tolerância imunológica, essencial para evitar ataques do sistema imune às próprias células (Naparstek; Plotz, 1993). A detecção de autoanticorpos em mulheres com falha de implantação na fertilização in vitro (FIV) é comum, mesmo na ausência de sintomas autoimunes, e indica resposta imune desequilibrada que compromete o desenvolvimento embrionário (Geva *et al.*, 1994, 1995). Autoanticorpos específicos, como antitireoidianos e antiovarianos, influenciam negativamente a receptividade endometrial e função ovariana, reduzindo as taxas de gravidez (Geva *et al.*, 1996).

Birkenfeld *et al.* (1994) identificaram que 32% das mulheres com falha em ciclos de transferência embrionária apresentaram autoanticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico e antinuclear (ANA), enquanto a terapia com aspirina e prednisona elevou a taxa de gravidez para 46,6% (Birkenfeld *et al.*, 1994). Anticorpos contra β -2-glicoproteína I estão correlacionados a falhas na implantação e abortos recorrentes (Stern *et al.*, 1998). Anticorpos antifosfolípidios, presentes em até 22% das pacientes com falha pós- transferência, associam-se a prejuízos na vascularização placentária e restrição do crescimento intrauterino

(Birdsall *et al.*, 1996; Coulam *et al.*, 1997; Khizroeva *et al.*, 2020; Papadimitriou *et al.*, 2022).

Os anticorpos antireoidianos são mais prevalentes em mulheres inférteis e estão relacionados a maiores taxas de falha de implantação, abortos e partos prematuros, mesmo com função tireoidiana normal (Huang *et al.*, 2024). Em pacientes positivas para esses anticorpos, observam-se taxas inferiores de fertilização e embriões viáveis após injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (Alikhan Fawz Alaa, 2021).

Os anticorpos antinucleares (ANA) também contribuem para falhas implantacionais, atuando diretamente nos gametas e embriões, interferindo na maturação do oócito e qualidade embrionária. Sua presença está associada a aumento de abortos recorrentes e redução das taxas de gravidez clínica em ciclos de FIV (Li *et al.*, 2015; Ying *et al.*, 2013).

Outros autoanticorpos, como anti-espermatozoides, anti-endométrio e anti-hCG, interferem em etapas críticas da reprodução, incluindo capacitação espermática, receptividade endometrial e manutenção da gestação (Berestoviy *et al.*, 2021; Shen *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A falha recorrente de implantação (FRI), como afirmado pela literatura, permanece como um desafio significativo na medicina reprodutiva, com os fatores imunológicos desempenhando papel central. Alterações na atividade das células natural killer (NK), na função e quantidade das células T reguladoras (Tregs), no equilíbrio das citocinas pró e anti-inflamatórias, bem como a presença de autoanticorpos, comprometem a receptividade endometrial e o desenvolvimento embrionário, reduzindo significativamente as chances de gestação bem-sucedida. A interação entre imunidade e genética, especialmente as combinações dos receptores KIR maternos com os antígenos HLA-C embrionários, influencia diretamente a adaptação imunológica local e a produção de autoanticorpos, mesmo na ausência de doenças autoimunes evidentes, favorecendo a criação de um microambiente uterino desfavorável à implantação. Apesar dos avanços técnicos e do conhecimento crescente na imunologia reprodutiva, ainda não há padronização diagnóstica para esses fatores. Nesse

cenário, o biomédico exerce papel fundamental na investigação, interpretação e monitoramento de marcadores imunológicos, contribuindo para a personalização das

abordagens terapêuticas. Portanto, o avanço das pesquisas aliado à atuação integrada de equipes multidisciplinares é imprescindível para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas eficazes, capazes de melhorar o prognóstico reprodutivo em mulheres com FRI.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à UNIFIO pela oportunidade de aprendizado.

REFERÊNCIAS

- ALECSANDRU, D. *et al.* Maternal KIR haplotype influences live birth rate after double embryo transfer in IVF cycles in patients with recurrent miscarriages and implantation failure. **Human Reproduction**, [s. l.], v. 29, n. 12, p. 2637–2643, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316448/>. Acesso em: 15 maio 2025.
- ALIKHAN FAWZ ALAA, A.-T. A. M. B. A. Hassan. The Relationship between Antithyroid Antibody and Pregnancy Outcome in Invitro Fertilization and Embryo Transfer. **Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology**, [s. l.], 2021. Disponível em: <http://medicopublication.com/index.php/ijfmt/article/view/13559>. Acesso em: 21 abr. 2025.
- ALUVIHARE, V. R.; KALLIKOURDIS, M.; BETZ, A. G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. **Nature Immunology**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 266–271, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14758358/>. Acesso em: 20 abr. 2025.
- AMJADI, F. *et al.* The uterine immunological changes may be responsible for repeated implantation failure. **Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 138, p. 103080, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32120158/>. Acesso em: 19 abr. 2025.
- BERESTOVIY, V. O. *et al.* AN OVERVIEW OF AUTOIMMUNITY IN IMPLANTATION FAILURE: A LITERATURE REVIEW. **Wiadomości Lekarskie**, [s. l.], v. 74, n. 3, p. 777–783, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33843653/>. Acesso em: 21 abr. 2025.
- BIRDSALL, M. A. *et al.* Antiphospholipid antibodies in women having in-vitro fertilization. **Human Reproduction**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 1185–1189, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8671420/>. Acesso em: 20 abr. 2025.

BIRKENFELD, A. *et al.* Incidence of Autoimmune Antibodies in Failed Embryo Transfer Cycles. **American Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 31, n. 2–3, p. 65–68, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8049026/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

CHEN, S. *et al.* Expression of the T regulatory cell transcription factor FoxP3 in peri-implantation phase endometrium in infertile women with endometriosis. **Reproductive Biology and Endocrinology**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 34, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22541024/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

COUGHLAN, C. *et al.* Recurrent implantation failure: definition and management. **Reproductive BioMedicine Online**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 14–38, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24269084/>. Acesso em: 8 fev. 2025.

COULAM, C. B. *et al.* Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, [s. l.], v. 14, n. 10, p. 603–608, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9447463/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

DIAO, L.-H. *et al.* Human chorionic gonadotropin potentially affects pregnancy outcome in women with recurrent implantation failure by regulating the homing preference of regulatory T cells. **American Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 77, n. 3, p. e12618, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28044377/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

EBRAHIMI, F. *et al.* Innate and adaptive immune dysregulation in women with recurrent implantation failure. **Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 164, p. 104262, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38823361/>. Acesso em: 19 abr. 2025.

FRANASIAK, J. M.; SCOTT, R. T. Contribution of immunology to implantation failure of euploid embryos. **Fertility and Sterility**, [s. l.], v. 107, n. 6, p. 1279–1283, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28501368/>. Acesso em: 19 abr. 2025.

GAVRILOVIC, A. Z. S. *et al.* IL-6 of follicular fluid and outcome of in vitro fertilization. **Medicine**, [s. l.], v. 101, n. 29, p. e29624, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35866786/>. Acesso em: 17 abr. 2025.

GEVA, E. *et al.* Autoimmune disorders: another possible cause for in-vitro fertilization and embryo transfer failure. **Human Reproduction**, [s. l.], v. 10, n. 10, p. 2560–2563, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8567770/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

GEVA, E. *et al.* Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in in vitro fertilization. **Fertility and Sterility**, [s. l.], v. 62, n. 4, p. 802–806, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7926091/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

GEVA, E. *et al.* Immunology: Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in-vitro fertilization--embryo transfer programme. **Human Reproduction**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 1627–1631, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8921105/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

GREEN, E. S. *et al.* Regulatory T cells are paramount effectors in progesterone regulation of embryo implantation and fetal growth. **JCI Insight**, [s. l.], v. 8, n. 11, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37191999/>. Acesso em: 8 mar. 2025.

GUERIN, L. R. *et al.* Seminal Fluid Regulates Accumulation of FOXP3+ Regulatory T Cells in the Preimplantation Mouse Uterus Through Expanding the FOXP3+ Cell Pool and CCL19-Mediated Recruitment1. **Biology of Reproduction**, [s. l.], v. 85, n. 2, p. 397–408, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21389340/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

GUO, L. *et al.* Alterations of Cytokine Profiles in Patients With Recurrent Implantation Failure. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 13, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35898466/>. Acesso em: 17 abr. 2025.

HASHIMOTO, T. *et al.* Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: A retrospective, two-centers study. **Reproductive Medicine and Biology**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 290–296, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259480/>. Acesso em: 19 abr. 2025.

HUANG, Y. *et al.* Prevalence of thyroid autoantibody positivity in women with infertility: a systematic review and meta-analysis. **BMC Women's Health**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 630, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39604908/>. Acesso em: 16 maio 2025.

IPGO. **Imunologia da Fertilidade**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://ipgo.com.br/imunologia-da-fertilidade/>. Acesso em: 15 abr. 2025.

KHIZROEVA, J. *et al.* In vitro fertilization outcomes in women with antiphospholipid antibodies circulation. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [s. l.], v. 33, n. 12, p. 1988–1993, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30309273/>. Acesso em: 22 abr. 2025.

KING, A. *et al.* HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94 / NKG2 receptors on decidual NK cells. **European Journal of Immunology**, [s. l.], v. 30, n. 6, p. 1623–1631, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10898498/>. Acesso em: 19 abr. 2025.

LAPIDES, L. *et al.* Uterine Natural Killer Cells in the Context of Implantation: Immunohistochemical Analysis of Endometrial Samples from Women with Habitual Abortion and Recurrent Implantation Failure. **Physiological Research**,

[s. l.], v. 71, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36592445/>. Acesso em: 24 fev. 2025.

LI, Y. *et al.* Investigation of the impact of antinuclear antibody on the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 54, n. 6, p. 742–748, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700996/>. Acesso em: 22 abr. 2025.

LU, L.; BARBI, J.; PAN, F. The regulation of immune tolerance by FOXP3. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 703–717, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28757603/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

MA J; GAO W; LI D. **Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36686483/>. Acesso em: 8 maio 2025.

MAKRIGIANNAKIS, A. *et al.* Recent advances in understanding immunology of reproductive failure. **Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 90, n. 1, p. 96–104, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21683452/>. Acesso em: 19 abr. 2025.

MOFFETT, A. *et al.* Variation of maternal KIR and fetal HLA-C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention. **Reproductive BioMedicine Online**, [s. l.], v. 33, n. 6, p. 763–769, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27751789/>. Acesso em: 19 abr. 2025.

MOFFETT, A.; SHREEVE, N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. **Human Reproduction**, [s. l.], v. 30, n. 7, p. 1519–1525, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25954039/>. Acesso em: 24 fev. 2025.

MOLDENHAUER, L. M. *et al.* A disrupted FOXP3 transcriptional signature underpins systemic regulatory T cell insufficiency in early pregnancy failure. **iScience**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 108994, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38327801/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

MOSMANN, T. R.; COFFMAN, R. L. TH1 and TH2 Cells: Different Patterns of Lymphokine Secretion Lead to Different Functional Properties. **Annual Review of Immunology**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 145–173, 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2523712/>. Acesso em: 17 abr. 2025.

NAPARSTEK, Y.; PLOTZ, P. H. The Role of Autoantibodies in Autoimmune Disease. **Annual Review of Immunology**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 79–104, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8476578/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

NENONEN, H. *et al.* Recurrent implantation failure and inflammatory markers in serum and follicle fluid of women undergoing assisted reproduction. **Journal of**

Reproductive Immunology, [s. l.], v. 162, p. 104209, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38310681/>. Acesso em: 17 abr. 2025.

PAPADIMITRIOU, E. *et al.* Presence of antiphospholipid antibodies is associated with increased implantation failure following in vitro fertilization technique and embryo transfer: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 17, n. 7, p. e0260759, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35895635/>. Acesso em: 22 abr. 2025.

RENDELL, V.; BATH, N. M.; BRENNAN, T. V. Medawar's Paradox and Immune Mechanisms of Fetomaternal Tolerance. **OBM Transplantation**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 1–26, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32582882/>. Acesso em: 19 abr. 2025.

ROWE, J. H. *et al.* Foxp3+ Regulatory T Cell Expansion Required for Sustaining Pregnancy Compromises Host Defense against Prenatal Bacterial Pathogens. **Cell Host & Microbe**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 54–64, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21767812/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

ROYSTER, G. D. *et al.* Rapamycin Corrects T Regulatory Cell Depletion and Improves Embryo Implantation and Live Birth Rates in a Murine Model. **Reproductive Sciences**, [s. l.], v. 26, n. 12, p. 1545–1556, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30782087/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

SASAKI, Y. *et al.* Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. **Molecular Human Reproduction**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 347–353, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14997000/>. Acesso em: 20 abr. 2025.

SHEN, H.-H. *et al.* Role of Autoantibodies in Infertility, Miscarriage, and Assisted Reproductive Technology Outcomes. **Reproductive and Developmental Medicine**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 161–173, 2021. Disponível em: <https://mednexus.org/>. Acesso em: 22 abr. 2025.

STERN, C. *et al.* Antibodies to $\beta 2$ glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. **Fertility and Sterility**, [s. l.], v. 70, n. 5, p. 938–944, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9806580/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

TANG, A. W.; ALFIREVIC, Z.; QUENBY, S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review. **Human Reproduction**, [s. l.], v. 26, n. 8, p. 1971–1980, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21613313/>. Acesso em: 19 abr. 2025.

TELES, A. *et al.* Control of Uterine Microenvironment by Foxp3+ Cells Facilitates Embryo Implantation. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 4, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23801995/>. Acesso em: 20 abr. 2025.

TILBURGS, T. *et al.* Evidence for a Selective Migration of Fetus-Specific CD4⁺CD25^{bright} Regulatory T Cells from the Peripheral Blood to the Decidua in Human Pregnancy. **The Journal of Immunology**, [s. l.], v. 180, n. 8, p. 5737–5745, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18390759/>. Acesso em: 20 abr. 2025.

TONET, A. C.; NÓBREGA, O. de T. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 259–273, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbagg/a/hYKx9yM6KfDR7ygsFLJPtsR/>. Acesso em: 17 abr. 2025.

VON WOON, E. *et al.* Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 548–582, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35265977/>. Acesso em: 25 fev. 2025.

WASILEWSKA, A. *et al.* Immunological Aspects of Infertility—The Role of KIR Receptors and HLA-C Antigen. **Cells**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 59, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/1/59>.

YANG, J. *et al.* Interleukin 6 in follicular fluid reduces embryo fragmentation and improves the clinical pregnancy rate. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, [s. l.], v. 37, n. 5, p. 1171–1176, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32189182/>. Acesso em: 17 abr. 2025.

YING, Y. *et al.* A Further Exploration of the Impact of Antinuclear Antibodies on *In Vitro* Fertilization-Embryo Transfer Outcome. **American Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 70, n. 3, p. 221–229, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23480310/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

ZHAO, J.; ZENG, Y.; LIU, Y. Fetal alloantigen is responsible for the expansion of the CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell pool during pregnancy. **Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 75, n. 2, p. 71–81, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17686527/>. Acesso em: 21 abr. 2025.