

A doença celíaca como causa de infertilidade feminina: uma revisão sistemática

Celiac disease as a cause of women infertility: a systematic review

Geraldo Antônio Roni Neto¹
 João Alexandre Cardoso Lopes Rêgo¹
 Hilário Parise Júnior¹
 Antônio de Pádua Peppe Neto¹
 Guilherme Mesquita Elias Batista Soares¹
 Marcos de Araújo Nunes Ferreira¹
 Vera Lúcia Angelo Andrade²
 Liubiana Arantes Araújo Regazzoni³

Palavras-chave

Doença celíaca
 Infertilidade
 Prematuridade
 Aborto
 Desnutrição

Keywords

Celiac disease
 Infertility
 Prematurity
 Abortion
 Malnutrition

Resumo

A doença celíaca (DC) apresenta, além de alterações gastrintestinais, manifestações atípicas, como infertilidade. O trabalho objetivou demonstrar a relação entre DC e infertilidade feminina, bem como elucidar a importância de sua triagem, por via sorológica, em mulheres com infertilidade de causa desconhecida. Revisão sistemática de 40 artigos publicados entre 1999 e 2014, por meio de buscas sistemáticas utilizando as bases de dados MEDLINE (via PUBMED), LILACS e SciELO. A prevalência de DC no Brasil foi de um para 681 em grupos presumivelmente saudáveis e 1 para 293 em adultos e crianças sem queixas gastrintestinais. Foi descrito relação entre anticorpos presentes na DC e distúrbios do aparelho reprodutor feminino, determinando supressão de fatores de crescimento, alterações das funções secretoras da placenta, dano trofoblástico e apoptose tecidual. Além disso, a atrofia das vilosidades na DC promove deficiência nutricional, determinando oligomenorreia, metrorragia e dismenorreia. No recém-nascido, observou-se prematuridade, pré-eclâmpsia e indivíduos pequenos para idade gestacional. A grande relevância do diagnóstico se dá pelo fato de o tratamento poder prevenir danos tanto para o feto quanto para a mãe. Existe relação entre DC e infertilidade e a triagem sorológica em mulheres com infertilidade de causa desconhecida está indicada.

Abstract

The celiac disease (DC) presents gastrointestinal alterations, as well as unusual signs such as infertility. The objective of this review is to demonstrate the relation between DC and woman infertility, and show the importance of its screening through serological methods in women with unexplained infertility. Systematic review of 40 published articles between 1999 and 2014, through systematic search using MEDLINE (via PUBMED), LILACS e SciELO databases. The prevalence of DC in Brazil was from one to 681 in healthy groups and from one to 293 in adults and children without gastrointestinal complaints. It was described a relation between antibodies present in DC and women reproductive system disorders, determining suppression of growth factors, alterations in the secretory placenta functions, trophoblastic damage and tissue apoptosis. Besides that, the atrophy of intestinal villus in DC promotes nutritional deficiency, determining oligomenorrhea, metrorrhagia e dysmenorrhea. In newborns, it was observed prematurity, pre-eclampsia and small individuals for gestational age. The biggest relevance of the diagnosis is due to the fact of the treatment to prevent damage for the fetus as well as the mother. There is a relation between DC and infertility so, the serological screening in women with unexplained infertility is recommended.

¹Acadêmico Curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano, *Campus* Belo Horizonte (UNIFENAS-BH) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

²Gastroenterologista Mestre e Doutora em Patologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³Mestre e Doutora em Neuropediatria pela Universidade Federal da Bahia (UFBA)/*Harvard Medical School*. Professora do Curso de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Geraldo Antônio Roni Neto – Alameda do Morro, 85, Torre 07, Apto. 1.602 – Vila da Serra – CEP: 34000-000 – Nova Lima (MG), Brasil – E-mail: geraldo931@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Introdução

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia que cursa com intolerância permanente induzida pelo glúten em indivíduos geneticamente predispostos, causando uma reação inflamatória crônica do intestino delgado, mediada por linfócitos T. Esta representa a síndrome abortiva de origem genética mais prevalente no mundo, acometendo cerca de 1% da população mundial, sendo também mais frequente em mulheres¹⁻⁴. Estima-se que, nos Estados Unidos, a incidência de DC tenha quadruplicado nos últimos 50 anos e duplicado entre os anos 1990 e 2000, na Europa^{5,6}. No Brasil, onde era tida como doença rara, detectou-se, no ano de 2003, uma prevalência que varia entre 1 e 681 em grupos presumivelmente saudáveis e entre 1 e 293 em adultos e crianças sem queixas gastrointestinais⁷.

Clinicamente, apresenta-se com manifestações típicas de síndromes de má absorção; entretanto, tem sido cada vez mais associada a manifestações extraintestinais, dentre elas disfunções do aparelho reprodutor feminino, como: abortos recorrentes, crescimento intrauterino restrito, prematuridade e infertilidade⁸⁻¹⁰.

Diante da suspeita de DC, a abordagem inicial do paciente deve ser feita por meio de exames de rastreio, dentre os quais existem dois principais: teste de pesquisa do anticorpo antiendomíseo IgA e antitransglutaminase IgA. A pesquisa do anticorpo antigliadina IgA e IgG, que também já foi utilizada para rastreio, atualmente, não é mais rotineiramente recomendada, dada a sua baixa sensibilidade e especificidade. A triagem por métodos sorológicos é importante, pois identifica os indivíduos que deverão ou não realizar biópsia intestinal, permitindo, muitas vezes, que o diagnóstico de DC seja feito mesmo em indivíduos assintomáticos^{3,5}.

O anticorpo antiendomíseo da classe IgA, identificado pela técnica de imunofluorescência indireta, apresenta sensibilidade de 86 a 100% e especificidade de 90 a 100%. Por fim, o anticorpo antitransglutaminase da classe IgA, também obtido pelo método imunoenzimático de ELISA, possui sensibilidade de 77 a 100% e especificidade de 91 a 100%, com valores semelhantes entre crianças e adultos^{3,5}.

A sensibilidade dos testes sorológicos, em geral, é diretamente proporcional ao grau de atrofia das vilosidades intestinais, porém um teste sorológico negativo não exclui DC⁹.

O diagnóstico definitivo é feito por endoscopia digestiva alta com biópsia do intestino delgado, sendo preconizada a obtenção de 4 a 6 amostras do duodeno descendente, uma vez que a atrofia das vilosidades ocorre de maneira desigual⁹.

A partir da década de 1970, a relação da DC com infertilidade foi aventada, sendo esta definida como a impossibilidade de conceber após 12 meses de relações sexuais desprotegidas¹¹. Entretanto, a literatura ainda não comprovou o mecanismo fisiopatológico da

DC causando infertilidade. Considerando a natureza estigmatizante da infertilidade e sua influência negativa na autoestima, mostra-se importante um maior entendimento a respeito do assunto¹².

Objetivo

O presente estudo teve como objetivo elucidar a infertilidade como consequência da DC e alertar a respeito da importância da pesquisa de DC em mulheres com infertilidade de causa desconhecida. Além disso, correlacionou-se os efeitos da intolerância ao glúten com prematuridade, aborto, má nutrição fetal e suas consequências na gravidez.

Metodologia

Foi realizada revisão sistemática da literatura, no primeiro semestre de 2015, usando os descritores conforme a base de dados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo estes: *celiac disease and infertility*; *celiac disease and premature*; *celiac disease and abortion*; *celiac disease and malnutrition and pregnancy*. Utilizaram-se três bases de dados, MEDLINE (via PubMed), LILACS e SciELO. Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos 20 anos, estudos feitos em humanos e nos idiomas, português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão, mulheres com infertilidade de outra etiologia, que não DC.

As estratégias de busca e a quantidade de artigos recuperados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, estão descritas no Quadro 1.

Conforme as bases de dados e os descritores citados anteriormente, foram selecionados 32 artigos, a partir dos quais foram incluídos mais 5 presentes nas referências destes. Outros três artigos foram obtidos a partir de sugestão do orientador. Todo esse processo de seleção encontra-se ilustrado na Figura 1.

Discussão

Diversas teorias vêm sendo propostas quanto à relação entre DC e infertilidade e quanto ao mecanismo fisiopatológico envolvido nesse processo. Entretanto, dos 40 artigos selecionados, apenas 16 mencionam possíveis explicações para esses fatos.

A prevalência de infertilidade em mulheres com DC apresentou valores discordantes entre alguns dos autores selecionados. Meloni et al., em estudo transversal realizado em 1999, estimaram que a DC afetaria 8% das mulheres com diagnóstico de infertilidade sem causa definida¹³. Khoshbaten et al. avaliaram um grupo de 100 casais iranianos com infertilidade não esclarecida, observaram alta prevalência de titulações sorológicas (6,5% para o teste

e 2,8% para o controle) para DC, quando comparado a pacientes com fertilidade normal¹⁴.

Tata et al. realizaram estudo com 1.521 mulheres com DC e 7.732 mulheres sem DC, concluindo que as taxas globais de fecundidade dos grupos com a doença é similar à da população em geral¹⁵. Zugna et al. chegaram à mesma conclusão quando realizaram pesquisa com 1.495 mulheres com DC e 51.109 controles¹⁶. Hogen Esch et al., em estudo caso controle, também apresentaram dados semelhantes aos anteriores em estudo com amostra de 1.038 pacientes atendidos em uma clínica de infertilidade e 1.432 controles¹⁷. Os mesmos resultados foram obtidos por Dhalwani et al., em estudo coorte realizado com 2.319.718 mulheres potencialmente férteis que não tinham DC e 6.506 mulheres com a doença¹⁸. Os quatro trabalhos apresentaram amostras numericamente significativas, o que representa

dado favorável ao estudo. Entretanto, houve perda de amostra populacional durante o estudo de Hogen Esch et al. e registro incompleto de dados dos pacientes nos estudos de Tata et al. e Dhalwani et al.

Outra informação relevante foi obtida por Marild et al., identificando relação positiva entre a realização de cesáreas eletivas e o desenvolvimento de DC, deixando sua hipótese de que essa patologia teria relação com a flora bacteriana do recém-nascido, mais consistente¹⁹.

Três estudos se destacam na avaliação da influência dos anticorpos antiendomísio, antigliadina e antitransglutaminase, presentes na DC, sobre a gênese de alterações no aparelho reprodutor feminino. Khashan et al., em um estudo coorte realizado em 2010, mostraram que a presença desses anticorpos determina alterações da dinâmica celular, supressão de fatores de crescimento e alterações de funções secretoras da placenta²⁰. Enquanto isso, Piazza et al. relacionam a presença de anticorpos antitransglutaminase com dano trofoblástico e maior apoptose tecidual, o que condiciona uma dificuldade à implantação trofoblástica e, conseqüentemente, progressão da gestação⁸. Sharshiner et al., em estudo de caso controle, constataram que alguns casos de infertilidade têm etiopatogênese autoimune, principalmente relacionada à síndrome do anticorpo antifosfolípide, que também pode estar presente na DC²¹. Outro estudo, feito por Bourdon et al., tentou usar a citrulina urinária na prevenção de tolerância gastrointestinal, entretanto não obteve sucesso²².

Quadro 1 - Artigos encontrados nas bases de dados selecionadas, a partir da associação entre os descritores

	PubMed	LILACS	SciELO
<i>Celiac disease and infertility</i>	68	4	3
<i>Celiac disease and premature</i>	34	2	1
<i>Celiac disease and abortion</i>	30	2	1
<i>Celiac disease and malnutrition and pregnancy</i>	16	0	0

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; SciELO: Scientific Electronic Library Online.

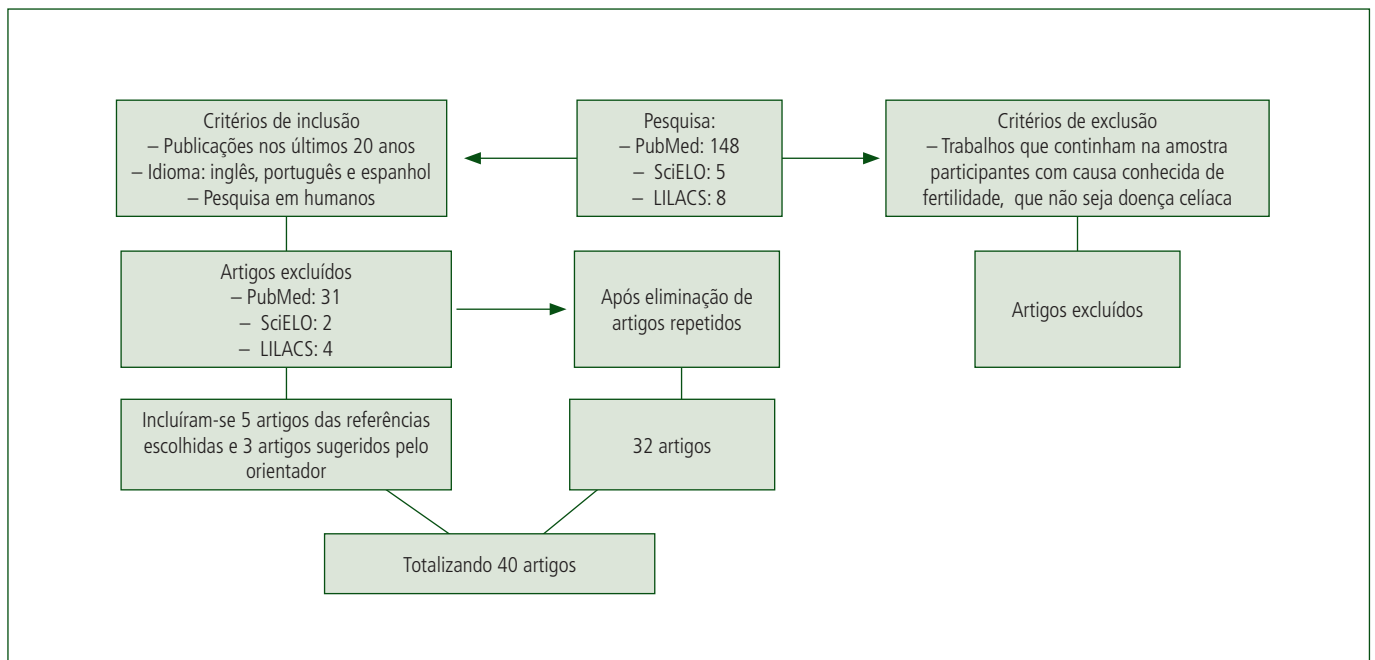


Figura 1 - Fluxograma que demonstra a triagem dos artigos sobre doença celíaca versus infertilidade

Na DC ocorre atrofia das vilosidades intestinais, com consequente desencadeamento de síndrome de má absorção, podendo haver déficit de diversos nutrientes, tais como zinco, magnésio, fósforo e vitamina B12. Martinelli et al., em estudo de caso controle, mostraram associação da deficiência de nutrientes com alterações como: oligomenorreia, dismenorreia, metrorragia e hipomenorreia²³. Na metanálise conduzida por Tersigni et al., observou-se queda na síntese e secreção de hormônio luteinizante e hormônio folículo estimulante, que foi relacionada à má absorção de zinco acarretando em regulação anormal do eixo ovariano, amenorreia secundária, abortos espontâneos e pré-eclâmpsia²⁴. Já Khoshbaten et al. e Pellicano et al. concluíram que o desequilíbrio nutricional, especialmente a má absorção de nutrientes como zinco, selênio, ferro e ácido fólico, pode ser a base dos distúrbios reprodutivos mediada pela DC, principalmente a infertilidade^{14,25}.

No estudo feito por Martinelli et al., realizado em 2000 com 845 gestantes, 12 eram portadoras de DC, constatou-se evolução desfavorável em 7 destas. As principais intercorrências gestacionais foram prematuridade, pré-eclâmpsia e PIG (criança pequena para idade gestacional: inferior a -2 desvios-padrão para média de nascidos vivos)²⁶. Já Kumar et al. avaliaram grupos de pacientes com abortamentos de repetição, natimortos, retardo de crescimento intrauterino e infertilidade sem causa aparente, com base nos títulos de anticorpos IgA-tTG, e também observaram que a DC latente teve 5,43 vezes mais chances de ocorrer no primeiro grupo, 4,61 vezes no segundo, 7,75 vezes no terceiro e 4,51 vezes no quarto grupo, quando comparados com os grupos controles²⁷. Quanto a Sher et al., observou-se que o número médio de crianças nascidas de pacientes com DC, 1,9, foi significativamente menor em comparação com o de pessoas saudáveis, 2,5²⁸.

Khashan et al. também correlacionaram a DC com o peso ao nascer e a ocorrência de parto prematuro. As mães foram divididas em 3 grupos:

1. mães diagnosticadas e tratadas para DC;
2. mães portadoras de DC, porém ainda não diagnosticado no momento da gestação;
3. mães sem DC.

O grupo consistiu de 504.342 partos, com 346 crianças nascidas antes do diagnóstico de DC e 1.105 nascidas após o diagnóstico, levando em consideração que essas mães estavam utilizando dieta livre de glúten. A média de peso foi 3.500 g para mães tratadas, 3.354 g para as mães não tratadas e 3.490 g para os filhos sem a doença. O estudo concluiu que houve diferença nos pacientes com DC não tratada sobre peso ao nascer e sobre a frequência de partos prematuros, em comparação com a população normal, sendo a doença um fator de risco para ambos²⁰.

Além disso, Ciacci et al., em estudo de caso controle, relacionaram a DC com trombofilia e esta com interrupção precoce da gravidez²⁹. Por sua vez, Martinelli et al. observaram a presença de oligomenorreia, hipermenorreia, dismenorreia e metrorragia nas mulheres com DC, sendo que 70% destas não faziam dieta isenta de glúten. Outro aspecto analisado foi a associação entre DC e distúrbios na gestação, sendo quase duas vezes maior o risco de aborto nas mulheres com DC, embora não tenha observado relação estatisticamente significativa. Este estudo também correlacionou o distúrbio da intolerância ao glúten com risco de aborto, hipertensão gestacional, descolamento prematuro da placenta, anemia grave, hipercinesia uterina e crescimento intrauterino restrito²³.

O diagnóstico laboratorial inicia-se com a pesquisa de anticorpos antiendomísio da classe IgA (IgA-EMA), teste laboratorial de maior importância, tendo sensibilidade e especificidade em torno de 97% e que evidencia a presença da transglutaminase tecidual, pelo método de imunofluorescência indireta, segundo Piazza et al., o qual demonstrou que também pode ser feito o teste de anticorpos antigliadina (Ig Aantigliadina), apesar de apresentar uma sensibilidade menor, em torno de 80 a 90%, e sua especificidade ser de 85 a 95%. Por sua vez, os anticorpos Ig Gantigliadina são menos sensíveis, com taxa de 75 a 85%, e sua especificidade é de 75 a 90%⁸.

Dentre os 40 estudos analisados, 14 abordaram o método de diagnóstico definitivo, que é realizado por meio da biópsia jejunal por via endoscópica^{2,3,5,19,25,29-37}, como evidenciado por Martins et al. e Choi et al., em pacientes que apresentaram teste sorológico positivo, tendo sido obtidas de três a quatro amostras de mucosa duodenal. O diagnóstico histopatológico baseou-se na presença de linfócitos intraepiteliais (LIEs), hiperplasia de criptas e atrofia das vilosidades^{30,31}. Os resultados são classificados, de acordo com os critérios de Marsh, em: tipo 0 (normal), tipo 1 (infiltrativo), tipo 2 (hiperplásico) e tipo 3 (destrutivo), como citado por Martins et al.³⁰. Os critérios de Marsh são demonstrados em arquivo anexo (Anexo A).

Muitos estudos concordam que o tratamento mais efetivo para a DC se baseia em uma dieta isenta de glúten, proteína presente em trigo, cevada, aveia e centeio; entretanto, a adesão de forma correta e prolongada a essa dieta é muito difícil^{30-33,38-40}. Martins et al. evidenciaram que a cada três pacientes positivas para DC, duas não conseguiram ou não quiseram seguir a dieta. Esse número se eleva ainda mais se as pacientes forem adolescentes³⁰. Piazza et al. relataram que pequenas quantidades de glúten podem estar presentes em diversos produtos alimentares, mesmo que não derivados de trigo e centeio, funcionando assim como contaminantes permanentes⁸.

Pepper et al. sugerem que para as gestantes com DC, além da dieta livre de glúten, outra medida nutricional seria a suplementação de vitamina B12, visando uma redução de problemas fetais, como déficit de desenvolvimento cerebral e funcionamento cognitivo pós-nascimento. Porém, os mecanismos biológicos envolvidos na profilaxia não foram esclarecidos³².

Os resumos dos artigos selecionados conforme autor, ano, local de publicação, tipo de estudo, amostra, resultados, limitações e equator, dos trabalhos mais relevantes estão compilados no quadro anexo (Anexo B).

Conclusão

A DC representa um possível fator etiopatogênico de infertilidade em mulheres, porém frequentemente negligenciado na prática clínica. A fisiopatologia ainda continua não totalmente esclarecida. Não há dados epidemiológicos que confirmem a prevalência de infertilidade em pacientes com DC em nosso meio. Apesar disso, o rastreio laboratorial em mulheres com

infertilidade inexplicada deveria ser realizado rotineiramente. Observou-se que o tratamento da DC permitiu obter a melhora dos sintomas e suas complicações, inclusive a infertilidade e os danos para o feto.

É importante que os profissionais da saúde se atentem para a DC em mulheres com infertilidade de causa desconhecida, devendo, assim, lançar mão dos exames laboratoriais disponíveis para o rastreio e diagnóstico inicial dessa comorbidade. Dessa forma, pode-se prevenir o estresse emocional provocado nas mulheres que desejam engravidar e as alterações no recém-nascido.

Agradecimentos

Ao doutor Nivaldo Hartung Toppa, pela atenção e disponibilização de imagens obtidas por biópsias realizadas em seu Laboratório Análise Patológica.

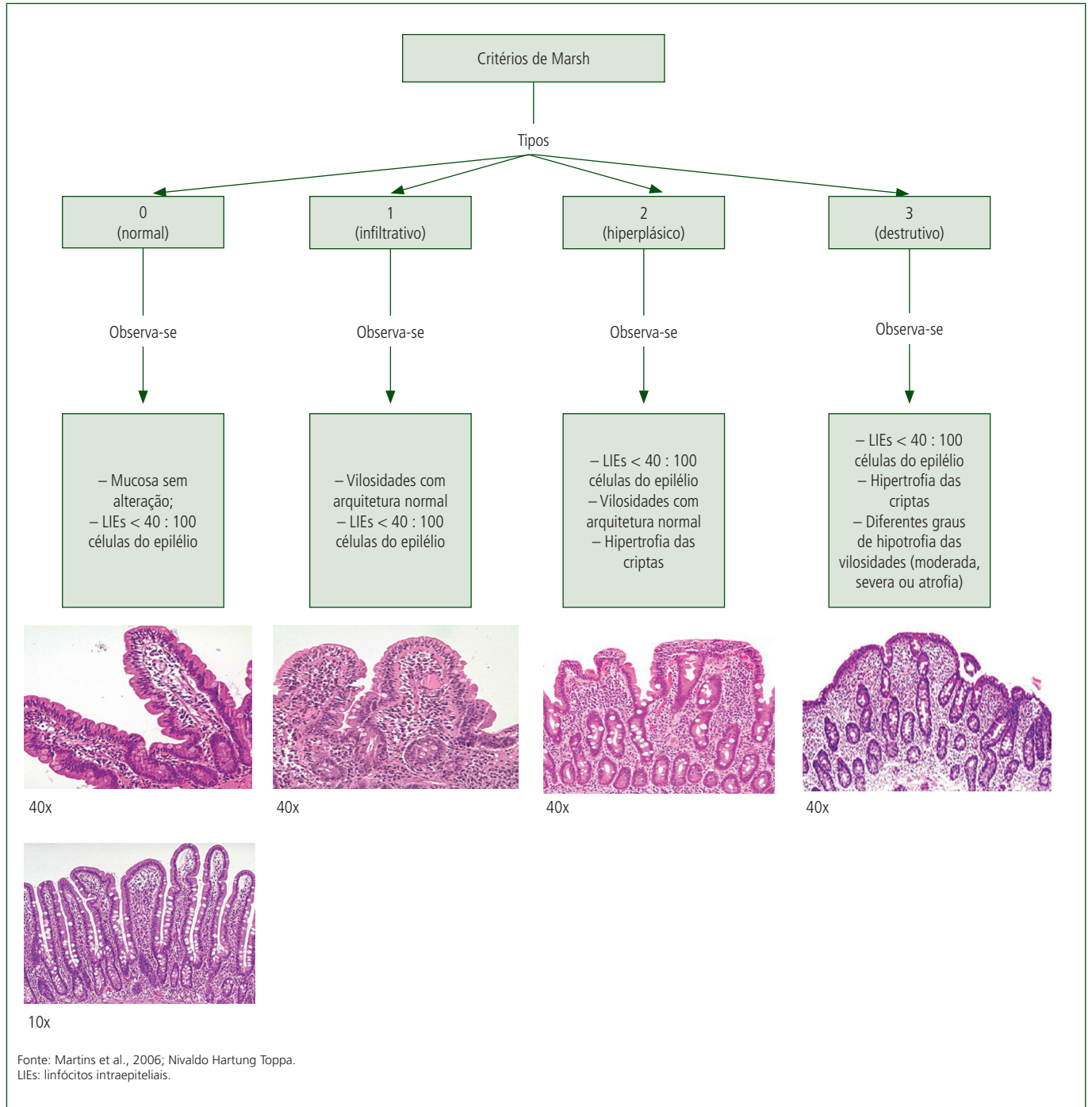
A Kely Aparecida Alves, pelo carinho, pela atenção e pelo imprescindível apoio institucional da UNIFENAS-BH na realização deste trabalho.

Leituras suplementares

- Fortunato F, Mertinelli D, Prato R, Pedalino B. Results from *Ad Hoc* and Routinely Collected Data among Celiac Women with Infertility or Pregnancy Related Disorders: Italy, 2001–2011. *Scientific World Journal*. 2014;2014(2014):1-7.
- Guandalini S, Assiri A. Celiac Disease: A Review. *JAMA Pediatr*. 2014;168(3):272-8.
- Cappellanes CA, Moreira EF, Ferreira, CT, Segal F. Projeto diretrizes: Doença Celíaca. Rio Grande do Sul: SOBED, 2010. [cited 27 Jun 2015]. Available from: <<http://sobed.org.br/wp-content/uploads/2013/10/doencaceliaca.pdf>>
- Khashan AS, Kenny LC, McNamee, Mortensee R, Pedersen MG, McCarthy FP, et al. Undiagnosed coeliac disease in a father does not influence birthweight and preterm birth. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(4):363-9.
- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. Celiac disease guideline. *World Gastroenterology Organization Global Guidelines 2012*. [cited 24 Jun 2015]. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_Celiac%20Disease_long_FINAL.pdf>
- Jackson JE, Rosen M, McLean T, Moro J, Croughan M, Cedars MI. Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2008;89(4):1002-4.
- Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Almeida AL, Bocca AL, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(7):747-50.
- Piazza MJ, Urbanetz AA, Carvalho NS, Peixoto APL. Doença celíaca e infertilidade. *FEMINA*. 2011;39(11):521-5.
- Green PHR. Celiac disease: how many biopsies for diagnosis? *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;67(7):1088-90. [cited 25 Jun 2015]. Available from: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001651070703341X>>
- Soni S, Badawy SZ. Celiac disease its effect on human reproduction: a review. *J Reprod Med*. 2010;55(2):3-8.
- Lasa JS, Zubiaurre I, Sofier LO. Risk Of Infertility In Patients With Celiac Disease: a meta-analysis of observational studies. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(2):144-50.
- Slade P, O'Neill C, Simpson AJ, Lashen H. The relationship between perceived stigma, disclosure patterns, support and distress in new attendees at an infertility clinic. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2309-17.
- Meloni GF, Dessole F, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2759-61.
- Khoshbaten M, Nejad MR, Farzady L, Sharifi N, Hashemi SH, Rostami K. Fertility disorder associated with celiac disease in males and females: fact or fiction?. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(11):1308-12.
- Tata LJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *J Gastro*. 2005;128(4):849-55.
- Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. Celiac disease is not a risk factor for infertility in men. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1709-13.
- HogenEsch CE, Van Rijssen MJL, Ross A, Koning F, Dekker FW, Mearin ML, et al. Screening for unrecognized coeliac disease in subfertile couples. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(12):1423-8.
- Dhalwani NN, West J, Sultan AA, Ban L, Tata LJ. Women With Celiac Disease Present With Fertility Problems No More Than Women in the General Population. *J Gastro*. 2014;147(6):13-4.
- Marild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *J Gastro*. 2012;142(1):39-45.
- Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, et al. The impact of maternal celiac disease on birth weight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2010;25(2):528-34.
- Sharshiner R, Romero ST, Bardsley TR, Branch DW, Silver RM. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2013;100(2):106-08.
- Bourdon A, Rougé C, Ledrand A, Des Robert C, Piloquet H, Vodovar M, et al. Urinary citruline in very low birth weight preterm infants receiving intravenous nutrition. *Br J Nutr*. 2012;108(7):1150-4.
- Martinelli D, Fortunato F, Tafuri S, Germinario CA, Prato R. Reproductive life disorders in Italian celiac women. A case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2010;10(89):1-9.
- Tersigni C, Castellani R, Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):582-93.

25. Pellicano R, Astegiano M, Bruno M, Fagoonee S, Rizzetto M. Women and celiac disease: association with unexplained infertility. *Minerva Med.* 2007;98(3):217-9.
26. Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Tranpanese E, Fasano C, et al. Coeliac disease and un favourable outcome of pregnancy. *BMJ.* 2000;46(3):332-5.
27. Kumar A, Meena M, Begum N, Kumar N, Gupta RK, Aggarwal S, et al. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertil Steril.* 2011;95(3):922-7.
28. Sher KD, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological in coeliac disease: a case control study. *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 412(2):76-7.
29. Ciacci C, Tortora R, Scudiero O, Di Fiore R, Salvatore F, Castaldo G. Early pregnancy loss in celiac women: The role of genetic markers of thrombophilia. *Dig Liver Dis.* 2009;41(10):717-20.
30. Martins CLS, Gandolfi L, Tauij PL, Picanço MAR, Araujo MOG, Pratesi R. Doença celíaca e infertilidade feminina: associação frequentemente negligenciada. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(10):601-6.
31. Choi JM, Lebwohl B, Wang J, Lee SK, Murray JA, Sauer MV, et al. Increased Prevalence of Celiac Disease in Patients with Unexplained in the United States: A Prospective Study. *J Reprod Med.* 2011;56(6):199-203.
32. Pepper MR, Black MM. B12 in fetal development. *Semin Cell Dev Biol.* 2011;22(6):619-23.
33. Raiput R, Chatterjee S. Primary infertility as a are presentation of celiac disease. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2771-5.
34. Soler-Bel J, Veganzones I, Navarro A, Ramos F, Serra-Buxeda E, Ferreres JC. Fatal rickets in the fetus and undiagnosed maternal celiac disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;24(10):678-82.
35. Özgör B, Selimoglu MA, Temel I, Seçkin Y, Kafkaslı A. Prevalence of celiac disease in parents of preterm or low birthweight. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(11):1615-9.
36. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *J Gastro.* 2005;129(2):454-63.
37. Kotze LM. Celiac disease in Brazilian patients: associations, complications and causes of death. Forty years of clinical experience. *Arg Gastroenterol.* 2009;46(4):261-9.
38. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac disease are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2254-61.
39. Carrizo C, Sevrini I. Complicaciones trombóticas y hemorrágicas en el embarazo: forma de representación de la enfermedad celíaca. *Arch Med Interna* 2009;31(4):113-5.
40. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci.* 2008;53(11):2925-8.

Anexo A - Diagnóstico definitivo de DC baseado nos critérios histopatológicos de MARSH^{3,30}.



Anexo B - Resumo dos artigos selecionados conforme autor, ano, local de publicação, tipo de estudo, amostra, resultados, limitações e equator.

Autor/Ano/Local	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Limitações	Equator STROBE
Choi JM, 2012, EUA	Coorte	188 mulheres com idade entre 25 e 39 anos, que se apresentaram ao centro de cuidados de infertilidade primária e secundária com pelo menos 12 meses de duração.	Das 188 mulheres com infertilidade, quatro foram diagnosticadas com DC, prevalência de 2,1%, e 5,9% dentro das com infertilidade sem causa explicável. A prevalência esperada para população geral seria de 1,3%. As quatro pacientes, após introdução de dieta adequada, conseguiram engravidar e gerar crianças saudáveis.	Apesar do grande volume de pacientes no centro de saúde, muitos se mostraram relutantes, além de apresentar amostra limitada de pacientes.	18/22
Koshbaten M, 2011, Iran	Caso controle	100 casais com infertilidade inexplicável e 200 casais sem problemas reprodutivos relacionados.	Resultados positivos de tTGA foram detectados em 13 pacientes com infertilidade (6,5%) e 11 nos pacientes controle (2,8%) (P = 0,027). Deficiência de IgA foi identificada em 14 pacientes inférteis e em 11 do controle.	Apenas 5 dos 24 pacientes com tTGA positivo e quatro dos 25 com deficiência de IgA aceitaram ser submetidos a biopsia duodenal.	18/22
Zugna D 2011, Suécia	Caso controle	38.798 homens, sendo 7.121 homens com doença celíaca, entre 18-54 anos, e 31677 homens controle.	O estudo encontrou uma taxa de fertilidade normal para os pacientes portadores de DC	Homogeneidade étnica da amostra, falta de dados acerca do IMC e do uso de tabaco da amostra	21/22
Kumar A 2011, Índia	Caso controle	893 mulheres (104 com aborto recorrente idiopático, 104 mulheres com natimorto inexplicável, 230 casos de infertilidade inexplicável, 150 mulheres grávidas com restrição de crescimento intrauterino idiopática, 305 controles)	A soroprevalência de Ig Atransglutaminase foi de 6,7% no grupo com aborto recorrente, 5,70% in no grupo com natimorto inexplicável, 5,65% no grupo com infertilidade, 9,33% in no grupo com restrição de crescimento intrauterino, e 1,30% no grupo controle. As taxas de parto prematuro, baixo peso ao nascer, e partos via cesariana, foram maiores em indivíduos soropositivos, quando comparados com soronegativos.	Pacientes restritos ao Hospital LokNayak	18/22
Khashan AS, 2010, Dinamarca	Estudo de coorte	Mães sem DC n = 1.502.891 Mães com DC tratadas = 346 Mães com DC não tratadas = 1105	Mães com DC não tratadas apresentam filhos com peso 100g mais leve que mães tratadas ou que não possuem DC.	Possíveis erros de prontuários na quantificação de idade gestacional, confundindo se o baixo peso ao nascer seria da prematuridade, ou da DC materna.	20/22
Sharshiner R, 2013, Salt Lake City	Caso controle	Casos n = 116 mulheres com abortos recorrentes sem causa aparente. Controle n = 116 mulheres saudáveis sem história de complicação gestacional.	83% dos casos tiveram cerca de 3 vezes mais perdas e 39% de aborto do que o controle	Mulheres com sorologia positiva não realizaram biopsia jejunal. As participantes do estudo não sofreram investigação clínica para outras causas de perda da gravidez.	20/22
Martinelli D, 2010, Foggia	Caso controle	Casos n = 62 com diagnóstico de doença celíaca Controle n = 186, mulheres sem doença celíaca, com idade entre 15 e 49 anos.	Porcentagens mais elevadas de distúrbios do ciclo menstrual e amenorreia foram observados em mulheres com DC	Viés de seleção, pois uma parte da amostra participava de um grupo de pacientes com DC, sendo mais bem informadas sobre o assunto, podendo mascarar alguns resultados, como porcentagem mais elevada de perturbações menstruais e amenorreia em mulheres com DC.	18/22
Martins CLS, 2006, Rio de Janeiro	Caso controle	Grupo de 200 mulheres com DC (caso) e 400 mulheres (controle).	Não foi possível calcular a medida de associação, uma vez que todas as mulheres do grupo controle obtiveram testes sorológicos negativos.	Amostra considerada pequena.	12/22
Ciaci C, 2009, Itália	Caso controle	Casos n = 39 mulheres com um novo diagnóstico de CD com, pelo menos, duas perdas de gravidez dentro dos primeiros 3 meses de gestação. Controle n = 72 mulheres com doença celíaca e com pelo menos uma gravidez normal e sem histórico de perda da gravidez espontânea.	Não houve diferença na lesão de mucosa, menarca, níveis de hemoglobina, ferritina, IMC entre o grupo caso e o controle. Mulheres com perda gestacional precoce tiveram o diagnóstico de DC mais precocemente (grupo caso). Além disso, identificou-se uma relação entre a perda precoce da gravidez em mulheres com DC e a variante 4G do gene PAI-I.	Houve dificuldade em saber as causas de perda da gravidez no grupo controle. Além disso, a população amostral era pequena.	18/22

Continua...

Anexo B - Continuação.

Autor/Ano/Local	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Limitações	Equator STROBE
Fortunato F, 2014, Itália	Transversal	91 mulheres com DC, diagnosticadas por especialistas, com idade entre 15 e 49 anos, residentes em Apulia ou em Basilicata	Há maior prevalência de distúrbios reprodutivos em mulheres com doença celíaca do que na população em geral.	Apenas 47% das mulheres com DC referem ter feito a biópsia do intestino delgado. Além disso, o uso dos prontuários de alta hospitalar como fonte de informação sobre as mulheres com DC hospitalizadas podem sub ou superestimar o número de resultados, uma vez que se baseia em testes de diagnóstico realizados durante a internação ao invés da revisão dos prontuários de mulheres com doença celíaca.	18/22
Hogen Esch CE, 2011, Holanda	Caso controle	1.038 casais que visitaram a clínica de fertilidade do Centro Médico da Universidade de Leiden.	A prevalência de DC não reconhecida em casais subférteis, masculino/feminino foi de 0,48% e não foi significativamente mais frequente em comparação com a população geral.	Não adesão total da amostra inicial durante o estudo	19/22
Slade P, 2007, Inglaterra	Estudo transversal	151 participantes sendo 62 casais (64 homens e 87 mulheres), avaliados no departamento de infertilidade da Universidade de Sheffield.	Mulheres apresentam mais estigmas que os homens e os relatam mais facilmente	Estudo apresentou uma pequena amostra disponível limitando a veracidade da pesquisa.	20/22
Meloni GF, 1999, Itália	Caso controle	Casos: 99 casais foram avaliados no departamento de ginecologia e obstetrícia da Universidade de Sassari. Controle: crianças saudáveis da mesma área.	Prevalência de DC subclínica em mulheres com infertilidade é maior que a população geral da mesma área geográfica. Já a prevalência em homens com problemas de infertilidade foi semelhante a população geral	Necessidade de estudos de triagem em uma área de maior abrangência regional.	18/22
Tata LJ, 2005, Reino unido	Estudo coorte	Representada por 1.521 mulheres com doença celíaca e 7.732 sem a doença.	As taxas globais de fecundidade são as mesmas em mulheres com doença celíaca em comparação com as mulheres da população geral. Entretanto, mulheres com a doença tendem a ter seu bebe em idades mais avançadas.	Foram incluídos no estudo eventos registrados retrospectivamente, de forma que sub-registros podem ter ocorrido. Além disso, alguns pacientes utilizados no estudo tiveram dados não registrados.	20/22
Martinelli P, 2000, Itália	Estudo transversal	845 Mulheres grávidas sem o diagnóstico de DC.	Das 845 mulheres, 12 foram diagnosticadas com DC. Destas, sete apresentaram problemas gestacionais.	Viés do observador decorrentes da presença de variáveis clínicas regionais utilizados na triagem	17/22

DC: doença celíaca.