

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

Clara Mariana Leme de Andrade

**SAÚDE FÉRTIL NA MULHER CELÍACA E A INFLUÊNCIA DA DIETA ISENTA DE
GLÚTEN: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

RECIFE - PE

2023

CLARA MARIANA LEME DE ANDRADE

**SAÚDE FÉRTIL NA MULHER CELÍACA E A INFLUÊNCIA DA DIETA ISENTA DE
GLÚTEN: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Nutrição de Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção de grau de Nutricionista.

Área de concentração: Nutrição Clínica

Orientador(a): Rebecca Peixoto Paes Silva

RECIFE - PE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Andrade, Clara Mariana Leme de.

Saúde fértil na mulher celíaca e a influência da dieta isenta de glúten: uma
revisão integrativa / Clara Mariana Leme de Andrade. - Recife, 2023.
41p., tab.

Orientador(a): Rebecca Peixoto Paes Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Nutrição - Bacharelado, 2023.

1. Doença Celíaca. 2. Infertilidade. 3. Dieta sem glúten. I. Silva, Rebecca
Peixoto Paes. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

CLARA MARIANA LEME DE ANDRADE

**SAÚDE FÉRTIL NA MULHER CELÍACA E A INFLUÊNCIA DA DIETA ISENTA DE
GLÚTEN: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Nutrição de Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção de grau de Nutricionista.

Área de concentração: Nutrição Clínica

Aprovado em: 12/09/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Rebecca Peixoto Paes Silva (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Alcides da Silva Diniz (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Ilma Kruze Grande de Arruda (Examinador Interno)
Universidade Estadual de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Vale ressaltar que a ordem não condiz necessariamente com o grau de importância.

Agradeço a Deus, por sempre cuidar de mim e das pessoas que me são queridas.

Agradeço a Lívia, minha melhor amiga, que me ajudou a me reerguer no curso e me apoiou nos momentos bons e ruins.

Agradeço a Bia, minha irmã, que sempre arruma tempo pra me ajudar e me mima até mais do que eu mereço.

Agradeço a Victor, meu namorado, que tem uma paciência de ouro comigo, me incentiva e é sempre muito amoroso.

Agradeço a Charlotte, meu nenê pet, carinhosamente apelidada de cadela de apoio emocional, simplesmente por ser uma existência perfeita.

E, por fim, agradeço a minha mãe. Que ela saiba que o resto da minha vida inteira compensando ela, não vai ser o suficiente para retribuir o tanto que ela fez por mim, mas ainda sim eu vou me esforçar porque o que vale é a intenção e a minha intenção é dar tudo o que ela merece.

RESUMO

A doença celíaca (DC) é uma condição autoimune que provoca lesões na mucosa do intestino delgado, prejudicando a absorção de nutrientes, ao entrar em contato com a fração protéica do glúten. A forma atípica da doença consiste em sintomas extra gastrointestinais inespecíficos, dentre eles, problemas de fertilidade. Tem alta prevalência no público feminino e pode afetar na saúde fértil no âmbito clínico e social. O tratamento da doença é feito mediante adesão à dieta sem glúten, que pode melhorar os sintomas a partir de 4 semanas. O objetivo da presente revisão integrativa foi avaliar a influência da doença celíaca na fertilidade feminina e os benefícios da adesão à dieta isenta de glúten (DSG) na prevenção e controle desses distúrbios. A revisão foi realizada através de uma busca na literatura nas bases de dados Web of Science e PubMed, com trabalhos publicados nos últimos 10 anos, sendo selecionado 23 estudos. Dos 23, cinco foram casos-controle, oito estudos de coorte, três transversais e sete relatos de casos. Foram encontrados estudos que abordaram a doença celíaca relacionada com infertilidade, problemas gestacionais e nos bebês, irregularidade menstrual, menarca tardia, amenorréia primária/secundária, reserva ovariana, problemas com relações sociais no âmbito de namoro, prazer e vida sexual. Conclui-se que a DC é uma hipótese diagnóstica que pode ser considerada em casos de distúrbios da saúde fértil, pois existe um embasamento teórico que sustenta a relação entre eles, assim como sobre a efetividade da DSG nos casos atípicos envolvendo a saúde fértil. No entanto, a realização de mais estudos longitudinais é necessária para compilar evidências dessa potencial relação.

Palavras-chave: Doença Celíaca. Infertilidade. Dieta sem glúten.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is an autoimmune condition that causes damage to the mucosa of the small intestine, impairing the absorption of nutrients when it comes into contact with the protein fraction of gluten. The atypical form of the disease consists of non-specific extra-gastrointestinal symptoms, including fertility problems. It has a high prevalence among women and can affect reproductive health in a clinical and social context. The disease is treated by following a gluten-free diet, which can improve symptoms after 4 weeks. The objective of this integrative review was to evaluate the influence of celiac disease on female fertility and the benefits of adhering to the gluten-free diet (GFD) in preventing and controlling these disorders. The review was carried out through a literature search in the Web of Science and PubMed databases, with works published in the last 10 years, 23 studies being selected. Of the 23, five were case-controls, eight were cohort studies, three were cross-sectional and seven were case reports. Studies were found that addressed celiac disease related to infertility, gestational and baby problems, menstrual irregularity, late menarche, primary/secondary amenorrhea, ovarian reserve, problems with social relationships in the context of dating, pleasure and sexual life. It is concluded that CD is a diagnostic hypothesis that can be considered in cases of fertile health disorders, as there is a theoretical basis that supports the relationship between them, as well as the effectiveness of DSG in atypical cases involving fertile health. However, further longitudinal studies are needed to compile evidence of this potential relationship.

Keywords: Celiac Disease. Infertility. Gluten free diet.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 JUSTIFICATIVA	10
3 REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1 Doença celíaca	11
3.2 Doença celíaca na saúde da mulher	13
3.3 Doença celíaca na fertilidade feminina	15
4 OBJETIVO	17
5 METODOLOGIA	17
6 RESULTADOS	18
7 DISCUSSÃO	28
8 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC), também conhecida como espru celíaco/não tropical, é uma condição autoimune de caráter crônico, de etiologia multifatorial, que provoca lesões na mucosa do intestino delgado ao entrar em contato com a fração protéica do glúten. Essa fração protéica pode ser encontrada em alimentos que contenham trigo, centeio, cevada, malte e aveia (Brasil, 2009; Soni e Badawy, 2010; WGO, 2016). Sua classificação no CID 10 é K90.0 e suas formas de apresentação são a clássica/típica, não clássica/atípica e, assintomática/silenciosa. Sua forma típica engloba sintomas gastrointestinais e consequências mais pontuais da desnutrição decorrente da atrofia das vilosidades. Já na sua forma atípica, os pacientes apresentam sintomas extraintestinais inespecíficos. Seu padrão ouro para diagnóstico é a biópsia do duodeno (Brasil, 2009; WGO, 2016). O tratamento é uma dieta sem glúten (DSG), que pode melhorar as manifestações clínicas a partir de 4 semanas (Theethira e Dennis, 2015; Tarar *et al.*, 2021).

Essa doença tem alta prevalência no público feminino (Pereira; Da Silva; Errante, 2017). Parte dessa estatística pode estar relacionada ao fato de que as mulheres fazem mais uso do serviço de saúde, e/ou também porque as manifestações gastrointestinais são mais pronunciadas em mulheres, ambos os fatos levando a uma maior busca pela origem de um problema (Jacobsson *et al.*, 2012). Além das dificuldades nos aspectos sociais da aceitação da doença e mudança de hábito alimentar, a DC tem sido relacionada com o surgimento de várias doenças, como depressão, transtornos alimentares, fibromialgia, osteoporose, constipação, anemia hipocrômica e outras (Ciacci *et al.*, 1995; Rose e Howard, 2013; Rubio-Tapia *et al.*, 2017; Rodríguez-Almagro *et al.*, 2019).

A DC afeta a fertilidade feminina em vários aspectos, destacando a menarca tardia, irregularidade menstrual, amenorréia, infertilidade, abortos espontâneos de repetição, insatisfação sexual e menopausa precoce (Cardoso *et al.*, 2005; Brasil, 2009; Souto *et al.*, 2021). A mulher celíaca possui um tempo de vida fértil menor, pois sua menarca costuma ser tardia e sua menopausa mais precoce. Além disso, ainda se está em busca de um consenso sobre a utilização do exame de triagem para a doença celíaca em casos de infertilidade inexplicável, devido ao fato da possível relação entre elas (Peterson e Grossman, 2016).

É possível encontrar estudos relacionando-a com irregularidades menstruais, a exemplos de casos de amenorréia secundária. Além da dificuldade de conceber, mulheres relatam abortos espontâneos, problemas gestacionais (como retardo de crescimento uterino), descolamento prematuro da placenta e internamentos neonatais (Peterson e Grossman, 2016). Mas, independente de como a DC afeta os sistemas envolvidos na saúde fértil, atualmente a DSG é o tratamento para DC, e deve ser feito por toda a vida, pois a doença não tem cura (WGO, 2016). Sendo assim, os estudos buscam avaliar não apenas como a DC afeta a saúde fértil feminina, mas também como a DSG pode reverter os quadros desse distúrbio orgânico.

2 JUSTIFICATIVA

Há diversos relatos na literatura apontando a DC como causa de distúrbios na saúde fértil das mulheres, ainda que clinicamente não seja tão cogitada como hipótese diagnóstica. Como a doença afeta o corpo de forma extraintestinal, o seu tratamento (a DSG) possivelmente reverteria os casos. Portanto, este trabalho visa abordar quais os vários impactos da doença celíaca na saúde fértil, e se a dieta sem glúten sendo a atual forma de tratamento pode reverter os quadros atípicos e melhorar a qualidade de vida das mulheres.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doença celíaca

A DC é uma doença autoimune, ativada através da ingestão do glúten, resultando em um processo inflamatório que leva à atrofia das vilosidades intestinais e consequente má absorção. (Brasil, 2009). Sua etiologia é multifatorial, possuindo associações entre genética, ambiente e sistema imune (Soni e Badawy, 2010). Apresenta uma prevalência mundial de 1%, e no Brasil corresponde a uma proporção de 1,66:1000, resultante em aproximadamente 300 mil portadores da doença, e de maior incidência nas regiões Sul e Sudeste do país. Por ter um fator genético envolvido, familiares de 1º grau têm maior propensão de desenvolver a doença, chegando a ser 10-20 vezes mais frequente, em relação à população sem a predisposição. Sua manifestação clínica é mais comum na infância, porém, pode se manifestar na vida adulta também. (WGO, 2016; Pereira; Da Silva; Errante, 2017).

Quanto à sintomatologia aparente, existe a classificação da forma típica ou clássica e atípica ou não clássica. Na forma clássica, o paciente pode apresentar diarreia crônica, distensão abdominal, perda de peso, atrofia da musculatura – bem visível na parte glútea, falta de apetite, vômitos e anemia. Sem tratamento adequado, pode levar à desidratação na diarreia e desnutrição grave. Na forma atípica, as manifestações intestinais não são o foco, e as demais podem ser isoladas ou em conjunto, como a baixa estatura, constipação, hipoplasia do esmalte dentário, neuropatia, depressão, fadiga, infertilidade inexplicada, abortos espontâneos, osteoporose, deficiência de B9 e/ou B12 (Brasil, 2009; WGO, 2016).

A DC possui alguns desafios para o seu diagnóstico, visto que os aspectos clínicos podem variar durante a vida do paciente, e alguns sintomas, por não serem tão específicos, podem ser atribuídos a outros possíveis diagnósticos. Além disso, as manifestações podem ser atípicas ou até serem assintomáticas (WGO, 2016). O padrão ouro para o diagnóstico é a biópsia do intestino delgado, com no mínimo 4 fragmentos da porção mais distal do duodeno, e é obrigatória para a conclusão. Em casos de suspeita para a doença, é viável estabelecer a “Regra 4 de 5”, que consiste em positivar 4 de 5 critérios para prosseguir com a biópsia, sendo eles: sintomas clássicos, positividade de anticorpos, presença de alelos HLA-DQ2 e/ou

HLA-DQ8, danos intestinais e resposta clínica à dieta sem glúten (Brasil, 2009; Tarar *et al.*, 2021).

Por ser uma doença ativada pelo consumo do glúten, seu tratamento se baseia na dieta isenta dele. A dieta deve excluir alimentos que contenham trigo, centeio, cevada e malte por toda a vida, e, a depender da tolerância, até mesmo a aveia. A depender do grau de dano nas vilosidades intestinais, o paciente pode ficar temporariamente intolerante à lactose e sacarose, pois o teor de dissacaridases pode estar comprometido (Pereira; Da Silva; Errante, 2017). O paciente deve ser acompanhado pelo nutricionista, para melhor entendimento das restrições e da importância, tendo em vista que a não adesão está associada ao aumento de doenças cardiovasculares e outras malignidades (Tarar *et al.*, 2021; Campos *et al.*, 2022).

Apesar de conter glúten, a aveia é tolerada pela maioria, e por isso é incluída na dieta sem glúten para os pacientes com DC. Essa tolerância deve ser avaliada individualmente, pois o consumo regular da aveia em pacientes reagentes a esse alimento pode tornar persistente a inflamação e atrofia das vilosidades (Soni e Badawy, 2010). Arentz-Hansen *et al.* (2004) conduziram um estudo em que 9 pacientes adultos com DC consumiram aveia em quantidades e períodos pré-determinados, dos quais 4 apresentaram sintomas clínicos, e, dentre eles, 3 apresentaram inflamação intestinal. É ressaltado que a aveia passou por um controle de qualidade na linha de produção, para evitar contaminação cruzada que viesse a desencadear sintomas.

Alguns fatores que podem causar uma não adesão à dieta são o impacto na vida social, ansiedade devido à rigidez da dieta, custos altos, dificuldade de comer fora de casa, contaminação cruzada, pequena presença de glúten em medicamentos (Tarar *et al.*, 2021; Königová *et al.*, 2023). A adesão completa à dieta sem glúten pode apresentar melhora dos sintomas dentro de 4 semanas, podendo desaparecer ao curso de 6 meses, uma vez instituída a DSG. Após 6 meses, os anticorpos relativos à doença têm uma diminuição significativa. As alterações histológicas podem demorar mais que isso para se reverterem, então é recomendado que a biópsia seja refeita a partir de 1 ano de tratamento dietético para confirmar a cicatrização (Theethira e Dennis, 2015; Tarar *et al.*, 2021).

3.2 Doença celíaca na saúde da mulher

A DC é mais frequente em mulheres, numa proporção de 3:1 em relação aos homens (Pereira; Da Silva; Errante, 2017). Estudos indicam que o impacto negativo da DC nos quesitos sociais e de qualidade de vida também afeta mais o público feminino, que apresenta maior incidência de ansiedade e depressão, associados a prejuízo nas interações sociais decorrente da necessidade de aderir a uma dieta rigorosa (Rose e Howard, 2013; Rodríguez-Almagro *et al.*, 2019). Os pacientes também podem ter perda de confiança social, e um sentimento de luto pela impossibilidade de manter os hábitos alimentares com glúten. Apesar do impacto imediato, participar de uma comunidade celíaca permite que essas pacientes estabeleçam novos laços sociais, aumentando a aceitação emocional do diagnóstico (Rose e Howard, 2013).

As mulheres fazem mais uso dos serviços de saúde, seja no âmbito de prevenção ou de tratamento. Sintomas gastrointestinais da DC, como constipação, dores abdominais e indigestão, são mais pronunciados nas mulheres (Jacobsoon *et al.*, 2012). Os sintomas atípicos podem aparecer em conjunto, abrindo mais possibilidades de diagnósticos errôneos, tendo em vista que a DC é uma doença com menor visibilidade. Em um caso descrito por Teng (2008), a paciente apresentou fadiga, alterações neuropsiquiátricas, anemia ferropriva e diarreia com sangue. Sendo assim, o uso de estratégias de eliminação de diagnósticos, como o exame de sangue para descartar algumas doenças, se faz necessário (Rose e Howard, 2013). Algumas das doenças e sintomas associados à DC e predominante em mulheres são náusea, vômito, constipação, mal-estar, fadiga, depressão, anemia hipocrômica, dispepsia, osteoporose e fibromialgia (Ciacci *et al.*, 1995; Rubio-Tapia *et al.*, 2017).

A osteoporose tem maior incidência em mulheres, principalmente após a menopausa, e é uma complicação musculoesquelética que pode aparecer em até 20% dos casos de doença celíaca. As costelas, coluna lombar e pelve são regiões com maiores reclamações de dor e sensibilidade, e, apesar das dores, as fraturas são incomuns. A densidade mineral óssea pode ter sido prejudicada nesses pacientes devido ao prejuízo na absorção de cálcio (Hepburn e Kaye, 2001). Um exemplo dessa associação entre osteoporose e DC pode ser observada em Laadhar

et al., (2007) em que dentre 134 mulheres celíacas, 99 delas eram osteoporóticas. Sendo assim, a investigação para DC se faz necessária quando o tratamento convencional para osteoporose não surte efeito (González *et al.*, 2002). Em longo prazo, a densidade mineral óssea de pacientes com a DC pode ser recuperada com a dieta sem glúten, mas pode não ser completa em pacientes que já estão em menopausa, já que a causa também se torna hormonal pela etapa do ciclo vital (Kemppainen *et al.*, 1999; Bai *et al.*, 2008).

A fibromialgia (FM) é uma condição que afeta cerca de 2% da população, principalmente mulheres, e seu quadro clínico consiste em dor difusa crônica, com duração acima de 3 meses, podendo estar associada à fadiga, distúrbios do sono, disfunção cognitiva e DC (Costa, 2008; (Rodrigo *et al.*,2013). É uma condição de alta prevalência na DC, com uma proporção de 1 a cada 3 pacientes (Nisihara *et al.*, 2016). A FM tem impacto negativo na vida sexual feminina, indicado por menor frequência de relações sexuais e maior em depressão (Yilmaz *et al.*, 2012). Ainda no quesito da saúde fértil, as mulheres com FM apresentam outros distúrbios sexuais e reprodutivos, tais como síndrome pré-menstrual, disfunção sexual e dismenorréia, que associados às anormalidades reprodutivas que podem surgir na mulher celíaca, pioram ainda mais a qualidade da saúde fértil (García-Leiva *et al.*, 2015). Pacientes com DC e FM, ao aderirem a uma dieta sem glúten a longo prazo, podem ter melhora simultânea dos sintomas (Rodrigo *et al.*, 2013).

Os transtornos alimentares (TA's) são distúrbios da saúde mental, nos quais são adotados comportamentos alimentares anormais, podendo ou não estar associados a alteração na percepção da imagem corporal (Abber e Murray, 2023, p. 2790-2792). Mais de 70 milhões de pessoas no mundo possuem algum tipo de TA, sendo a Anorexia e Bulimia mais incidente dentre os adolescentes e o público feminino (BRASIL, 2022). Doenças como a DC, que precisam de uma dieta rigorosa para seu controle, estão associadas a um aumento de (TA's e podem ser intensificadas quando associadas a outras condições de sofrimento psicológico (Satherley; Howard; Higgs, 2016, p. 260-267). Uma grande preocupação dos pacientes com altas pontuações para TA's é a respeito da consequência da dieta sem glúten na imagem corporal, resultando em ciclos de compulsão (associada ao

luto dos antigos hábitos alimentares) e/ou restrição (associada ao medo do ganho de peso) (Satherley; Howard; Higgs, 2017, p. 724-736).

3.3 Doença celíaca na fertilidade feminina

A influência que a DC pode exercer na fertilidade feminina, se dá pelo fato de que dentre as manifestações atípicas podemos ter alterações ginecológicas e obstétricas, como: atraso puberal, períodos menstruais irregulares, amenorréia, infertilidade, abortos espontâneos recorrentes, parto prematuro, retardo de crescimento uterino e, menopausa precoce. (Cardoso *et al.*, 2005; Brasil, 2009; Souto *et al.*, 2021). Também há indícios de que o período da amamentação se torna mais curto em pacientes celíacas não tratadas. Sendo assim, para mulheres que apresentam problemas menstruais e reprodutivos, é viável considerar a triagem para doença celíaca (Soni e Badawy, 2010).

Amenorréia é a ausência de menstruação em alguma etapa da vida da mulher, e é denominada como primária quando não há fluxo menstrual até os 16 anos. A menarca pode ser considerada tardia quando ocorre até os 14-15 anos (acima da mediana). A amenorréia primária pode estar relacionada com o mau funcionamento do eixo hipotálamo-hipofisário, que pode estar relacionado com uma desnutrição. A desnutrição é uma condição comum da DC, sendo assim, existem estudos que relacionam essas condições. Pacientes com amenorréia primária, perda de peso significativa, falha no desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e quantidades baixas de hormônios FSH/LH, podem ser candidatas a investigação da DC. Com meses de adesão a uma dieta sem glúten, essas pacientes podem atingir a menarca. Devido ao diagnóstico e tratamento tardios, esse desenvolvimento dos caracteres sexuais pode ser afetado (Pradhan *et al.*, 2007; Soni e Badawy, 2010).

A gravidez e/ou o puerpério podem desencadear ou reativar a DC. Esse evento pode estar relacionado com o contato materno aos antígenos fetais, como também com a alteração dos hormônios sexuais femininos. Nesses casos, as pacientes podem apresentar manifestações relacionadas à doença celíaca, tais como diarreia, menarca tardia, raquitismo, dentre outros, durante um certo período da vida, e passar anos sem quaisquer sintomas, caracterizando um período “latente”. Após isso, podendo até passar por mais de uma gestação sem

manifestações, alguma delas pode reativar DC, gerando quadros de diarreia e outros problemas absortivos, que podem afetar o binômio mãe-feto. Após meses de dieta sem glúten, a gestante pode ficar assintomática e com anticorpos normalizados (Cardoso *et al.*, 2005). Além da menarca tardia, o ciclo menstrual dessas pacientes pode ser desregulado. Nesses casos, a dieta também atua regulando o ciclo, e cessando episódios de amenorréia (Bykova *et al.*, 2011).

Existem estudos focados no efeito da dieta sem glúten no âmbito da fertilidade das pacientes com DC. Na história ginecológica das pacientes, pode ser observado que paciente celíacas que não aderiram à dieta tiveram menarca mais tardia, menopausa precoce, maiores índices de abortos, restrição de crescimento uterino e amenorréia. Pacientes que aderiram à dieta, além de ter a restauração da mucosa intestinal, podem diminuir em mais de 5 vezes a incidência de aborto (em comparação a não adesão), além de melhorar o suporte nutricional fetal. A comparação dos antecedentes ginecológicos e obstétricos entre pacientes celíacas que faziam uso da dieta em longo prazo e pacientes não celíacas podem possuir resultados semelhantes (Ogborn, 1975; Smecuol *et al.*, 1996; Elakim e Sherer, 2001).

A DC também pode afetar no quesito comportamento sexual. Em Ciacci *et al.* (1998) foi avaliado o comportamento sexual em pacientes celíacos, sem distinção de sexo, antes e após o tratamento da DSG. Em comparação com o controle, os pacientes celíacos antes da dieta possuíam diferenças insignificantes dos índices de comportamento sexual. Porém, após um ano de tratamento, apresentaram maiores valores nos índices de comportamento sexual, com uma diferença significativa na frequência das relações e satisfação com a vida sexual. Já a DC causando a infertilidade primária, caracterizada como a tentativa sexualmente ativa e falha de conceber no período de no mínimo um ano, pode ser revertida também com uso da dieta, com achados de no mínimo 2 meses de adesão e posterior sucesso ao conceber (Rajput e Chatterjee, 2010; Nenna *et al.*, 2011).

4 OBJETIVO

Avaliar a influência da doença celíaca na fertilidade feminina e os benefícios da adesão à dieta isenta de glúten.

5 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, estruturada com artigos científicos sobre a relação da saúde fértil feminina, doença celíaca, e dieta isenta de glúten, com a premissa das seguintes perguntas condutoras: “As mulheres com doença celíaca apresentam alterações na fertilidade?” e “A adesão de uma dieta sem glúten apresenta melhoria na fertilidade?”.

A pesquisa literária foi feita na base de dados Web of Science e Pubmed, usando o operador booleano AND, com as seguintes combinações de descritores:

1º Celiac disease AND fertility AND gluten free diet	2º Celiac disease AND infertility AND gluten free diet
3º Celiac disease AND menarche AND gluten free diet	4º Celiac disease AND amenorrhea AND gluten free diet
5º Celiac disease AND menstruation AND gluten free diet	6º Celiac disease AND sexual behavior AND gluten free diet
7º Celiac disease AND ovarian reserve AND gluten free diet	8º Celiac disease AND fetal growth retardation AND gluten free diet

Quadro 1. Descritores e seus operadores booleanos utilizados para busca dos resultados.

Quanto ao tempo, os estudos selecionados foram publicados nos últimos 10 anos. Foram excluídos realizados em animais, estudos duplicados, e estudos de revisão. Aplicando os critérios, à medida que as combinações foram pesquisadas, os títulos dos trabalhos resultantes foram anotados e contabilizados para verificar as repetições que surgiram e excluir os duplicados da contagem.

6 RESULTADOS

O total de resultados, com o filtro de tempo de 2013-2023 já aplicado, somando os trabalhos em ambas as bases de dados foram de 107. Após a exclusão de trabalhos repetidos e revisões, restaram os 23 selecionados.

Base de dados	Encontrados (2013-2023)	Excluído por serem revisões	Excluído por serem repetições	Incluídos
Web of Science	57	24	14	19
PubMed	50	14	32	4
TOTAL	107	38	46	23

Quadro 2. Quantidade de trabalhos encontrados e selecionados nas bases de dados.

Dos 23 artigos incluídos no estudo, cinco foram casos-controle, oito estudos de coorte, três transversais e sete relatos de casos. Foram encontrados estudos que abordaram a DC e a DSG relacionadas com: Infertilidade, problemas gestacionais, problemas na prole, irregularidade menstrual, menarca tardia, amenorréia primária/secundária, reserva ovariana, problemas com relações sociais no âmbito de namoro, prazer e vida sexual. Os principais resultados dos estudos estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Características e resultados dos estudos selecionados

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Conclusão	
1	Chreitah et al., 2022	Relato de caso	Adolescente do sexo feminino de 17 anos e 6 meses.	A paciente chegou ao ambulatório de endocrinologia com amenorréia primária, e estágio máximo (5) de Tanner. Sem histórico familiar de atraso puberal. Teve resultado positivo para anticorpos anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG) IgA e para biópsia intestinal que confirmaram a DC. Foi indicada a dieta sem glúten (DSG) e quatro meses após, em sua reavaliação, a paciente ganhou peso e teve sua menarca com 17 anos e 10 meses.	O achado da biópsia intestinal para DC, associado a resolução do quadro de amenorréia primária com o tratamento por DSG, sugere a DC como causa da amenorréia primária e a que a DSG tenha papel efetivo mesmo no quadro extra gastrointestinal.
2	Keleş et al., 2022	Estudo de coorte retrospectivo	Gestantes com DC que deram à luz entre 2017 e 2022 em um hospital turco. O grupo de estudo foi composto por 30 gestantes com DC (das quais 9 não faziam DSG e 21 faziam) e 90 saudáveis como controle.	A idade materna foi maior em gestantes com DC (30,3±4,9 anos) em relação ao controle (28±4,6 anos). Não houve diferenças entre os grupos em gravidez, paridade, abortos e tratamento de fertilidade. O grupo DC teve maior incidência de placenta prévia (4 = 13,3%, sendo o controle 0) e gravidez múltipla (4 = 13,3%, sendo o controle 2 = 2,2%). O nascimento de prematuros foi mais comum no grupo DC (11 = 36,7%, sendo o controle 3 = 3,3%). Os bebês das gestantes com DC também tinham peso mais baixo (2740g ± 764 vs. 3224g ± 547), e tinham mais necessidade de cuidados intensivos neonatais (9 = 26,5% vs. 9= 9,8%). A DSG melhorou a qualidade da gestação e nascimentos, entretanto, a taxa de parto prematuro permaneceu mais alta (5 = 23,8%) em relação ao controle (3 = 3,3%).	O estudo sugere que a DC aumenta o risco de algumas complicações neonatais, assim como que a DSG reduz as complicações gestacionais e neonatais.
3	Lebovits et al., 2022	Estudo transversal	538 Adultos (>18 anos) com DC comprovada por biópsia.	Os participantes responderam a 4 questionários: Um questionário de atitudes/comportamentos de namoro específico para DC, um questionário de ansiedade social (SAQ), um instrumento de qualidade de vida específico para DC (CD-QOL) e uma escala de atitudes e comportamentos alimentares de DC (CD-FAB). A maioria dos participantes (86,8%) eram mulheres, e estavam na faixa de 23-35 anos. 44,3% relataram que namoraram com outra pessoa com DC, e 68,4% relataram que a doença teve um impacto maior/moderado na vida amorosa (mais relatado entre as mulheres e em aqueles com pontuação mais baixa no CD-QOL). Além disso, durante os encontros, 39,3% dos pacientes se sentiram desconfortáveis explicar aos garçons suas precauções alimentares, 28,2% se envolveram em comportamentos alimentares de risco, 7,5% consumiram glúten intencionalmente, e 39% (principalmente as mulheres) hesitaram em beijar seus parceiros por causa da DC.	Os pacientes com DC, principalmente mulheres, afirmam que a DC afetou em aspectos sociais de relacionamento afetivo.

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Conclusão	
4	Mumtaz et al., 2022	Relato de caso	Paciente de 30 anos do sexo feminino.	Foi atendida em um ambulatório com uma perda de peso inexplicável progressiva não intencional de 10 kg nos últimos meses, além de amenorréia, falta de ar, fadiga devido ao esforço e anemia multietiológica (folato e ferritina baixos). A paciente positivou para DC com altos níveis de anti-tTG IgA e IgG. Foi indicado o tratamento com DSG, além de suplementos multivitamínicos. Após 3 meses de DSG, ganhou mais peso, e após um ano o ciclo menstrual foi restaurado. O relato não informa quanto tempo de amenorréia a paciente ficou.	A resolução do quadro de amenorréia secundária com DSG após o diagnóstico da DC sugere a DC como causa dessa manifestação.
5	Romano et al., 2022	Estudo transversal observacional	284 pacientes, sendo 170 mulheres e 114 homens com DC.	A função sexual feminina foi avaliada pelo questionário Female Sexual Function Index. As variáveis clínico-demográficas foram registradas para também serem avaliadas como preditoras da disfunção sexual. No grupo das mulheres com DC, 85 (50%) pontuaram de forma compatível com disfunção sexual: 43 com baixo desejo, 79 com distúrbios de excitação, 66 com distúrbios de lubrificação e 84 com incapacidade de chegar ao orgasmo. Além disso, 161 das 170 relataram desconforto sexual durante a relação. Quanto aos parâmetros clínico-demográficos, tanto o IMC quanto o diagnóstico precoce influenciaram na disfunção sexual.	A DC está possivelmente relacionada com episódios de disfunção sexual.
6	Costa e Sanmarful, 2021	Relato de caso	Paciente de 15 anos, sexo feminino em consulta pediátrica.	Uma paciente se apresentou com amenorréia primária, e com história familiar de menarca tardia (15 anos) da mãe. Suas características sexuais secundárias estavam no M3P2 no escore de Tanner (pouco menor que o adequado para idade). Exames positivaram para anti-tTG IgA, HLA-DR5-DQ5 e HLA-DR7-DQ2 (genótipo associado à predisposição para DC), e na biópsia intestinal. Após 10 meses de DSG, tem sua menarca. Com 16 anos, a paciente segue fazendo a DSG, com menstruação irregular, mas sem amenorréia. Seu peso e altura aumentaram, juntamente com a normalização do estágio de Tanner (M4P5).	O diagnóstico da DC, a resolução da amenorréia primária e a melhoria no estágio de Tanner após adesão a DSG sugerem que a DC possa ter relação causal e que a DSG seja efetiva nesses casos.

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Conclusão
7 Alecsandru et al., 2020	Estudo de coorte retrospectivo	690 mulheres com história inexplicável de aborto recorrente e/ou falha recorrente de implantação no período de setembro de 2016 a dezembro de 2017.	Foram feitos testes para anticorpos anti-tTG IgA e IgG, IgA/IgG anti-peptídeo de glúten deamidado (DGP), e IgG anti-gliadina. Resultados positivos para anti-tTG IgA e IgG foram de 1% da amostra, e 4% da amostra positivaram para anticorpos menos específicos. A DC foi sugerida em 10 mulheres soropositivas e 3 soronegativas (totalizando 1,9% da amostra). Das 13 mulheres, 5 não fizeram mais fertilização in vitro (FIV), 5 sem DSG fizeram 19 ciclos FIV, 3 com DSG fizeram 2 ciclos, e as 5 que estavam sem DSG começaram a DSG e fizeram mais 8 ciclos, totalizando 19 ciclos sem DSG e 10 em com DSG. O grupo controle foi composto por 49 mulheres sem DC, que passaram por 180 ciclos de FIV. O grupo sem DSG tiveram taxas de: 0% de nascidos vivos, 100% de abortos espontâneos e 16% de gravidez. O grupo com DSG tiveram taxas de: 60% de nascidos vivos, 14% de abortos espontâneos e 70% de gravidez. O grupo controle tivera taxas de: 24% de nascidos vivos, 36% de abortos espontâneos e 37% de gravidez. Em comparação com os controles, a taxa de nascidos vivos das mulheres com possível DC e sem DSG era significativamente mais baixa (P= 0,015), enquanto a mesma taxa para mulheres com possível DC e com DSG foi significativamente maior (P= 0,020).	As mulheres com DC positiva pelos testes sorológicos tiveram mais falhas de aborto e implantação na FIV em relação ao controle e mulheres com DC e em DSG. A taxa de nascidos vivos de mulheres com DC em DSG foram melhores em relação ao controle. Os achados sugerem a DC como causa de infertilidade, e a eficácia da DSG em melhoria do quadro.
8 Bayrak et al., 2020	Estudo de caso-controle	228 pacientes celiacas e 135 saudáveis.	Foi levado em consideração: altura, peso, estágio de Tanner, idade da menarca, adesão à DSG, anti tTG- IgA, gonadotrofinas hipofisárias, hormônios gonadais, prolactina e micronutrientes (folato, vitamina B12, vitamina D, ferritina, ferro e capacidade de ligação de ferro (CLF)). O estágio de Tanner foi significativamente mais avançado (controle estágio 5= 39,8% e DC estágio 5= 21,3%) e a idade da menarca foi significativamente menor no grupo controle (controle idade= 12,15±0,97, DC idade= 13,13±1,01). Após 1 ano de avaliação dos pacientes com DC, a adesão da DSG foi melhor (de 69,6% para 83,8%), com melhores níveis de tTG-IgA (de 135.59±73.88 para 71.53±69.40), de IMC (score Z de -1,27±1,19 para -1,04±1,32) e melhoria no estágio de Tanner (de 2.67±1.42 para 3.11±1.34). A adesão da DSG, saturação da transferrina, CLF, LH, e status da vitamina D e B12 estão positivamente correlacionados ao estágio de Tanner.	A DC pode estar relacionada com o atraso no estágio de Tanner, assim como a adesão a DSG nesses casos favoreceu o retorno do desenvolvimento para estágios adequados para a idade.

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Conclusão
9 Comba et al., 2020	Estudo multicêntrico de caso-controle	45 adolescentes do sexo feminino, sendo 21 celíacas e 24 controles, avaliadas de janeiro de 2017 até maio de 2018. Como critérios de exclusão, tinham: uso de contraceptivos hormonais, menarca atrasada, puberdade precoce, puberdade atrasada ou atraso no desenvolvimento de características sexuais secundárias devido a outro distúrbio sexual.	Nos dias 2-5 do ciclo menstrual, foram medidos FSH, LH, estradiol, prolactina e hormônio antimulleriano (HAM) para determinar a contagem de folículos antrais e volume ovariano. Não houve diferença significativa entre as pacientes DC e os controles em relação à idade da menarca, porém, a idade média da menarca nas pacientes com DC foi maior (12.9 ± 1.4) que as do controle (12.4 ± 1.2).	Não houve diferença significativa no volume dos ovários de ambos os lados, nem na contagem de folículos antrais e de ovários em entre os grupos. Também não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos níveis de HAM, FSH, LH e estradiol. Sugere-se que a DC não afete a reserva ovariana.
10 Boers; Vlasveld; Van der Waart, 2019	Relato de caso	Paciente de 37 anos, grávida.	1ª gestação sem problema. Tem histórico na 2ª gestação de trombocitose materna, insuficiência placentária, e morte fetal intrauterina. Já sendo acompanhada pelos autores, na 3ª teve sangramentos vaginais no primeiro trimestre de uma das gravidezes devido a hematoma retroplacentário, e teve aborto espontâneo. Exames descobriram hemoglobina e Ferro baixos, ferritina no limite inferior, e anti tTG-IgA alto. Encontraram DC Marsh 3B e iniciaram DSG, que resultou em normalização dos níveis de Ferro, ferritina, hemoglobina, contagem de trombócitos e anti-tTG. Posteriormente (sem detalhamento de tempo), a paciente conseguiu engravidar e seguiu com uma gestação sem intercorrências e um filho saudável.	O quadro com complicações gestacionais antes do diagnóstico da DC e tratamento com DSG, associado à gestação saudável pós DSG, sugere a DC como causa e a efetividade do tratamento dietético.

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Conclusão
11 Elliott et al., 2019	Estudo de coorte retrospectivo de base populacional.	Mulheres que deram à luz entre 1999 e 2014, encontradas através dos dados do Healthcare Cost and Utilization Project-Nationwide Inpatient Sample dos EUA.	As mulheres com DC tendiam a ser mais velhas (<25 anos: 16,91% com DC e 34,61% sem DC, enquanto ≥25 anos: 65,39% com DC e 83,09% com DC) e apresentavam mais comorbidades pré-existent, principalmente outras doenças autoimunes. Dentre os desfechos maternos, as mulheres com DC (em comparação a mulheres sem DC) tem mais riscos de: placenta prévia (1,09% vs. 0,65%), trombozes venosas profundas pós-parto (1,16% vs. 0,32%), necessidade de transfusões pós-parto (1,45% vs. 0,89%), e de maior risco de internação hospitalar pós-parto (com duração acima de 3 dias) (5,48% vs. 2,97%).	O estudo observou que mulheres com DC apresentavam mais complicações gestacionais e pós parto em relação a mulheres sem DC, sugerindo uma relação entre a doença e as complicações.
12 Zingone et al., 2019	Estudo de coorte	178 pacientes com DC em dieta sem glúten e 173 voluntários saudáveis. Os critérios de inclusão da coorte do estudo foram os seguintes: DSG de pelo menos um ano, consentimento informado por escrito, idade de 18 a 60 anos e ausência de doença psiquiátrica grave.	Os participantes preencheram a Escala de Prazer Snaith-Hamilton (SHAPS). Eles também foram questionados se o diagnóstico de CeD mudou sua vida (pior/igual/melhor) e como é sua adesão à dieta numa escala de 0-10. A idade média dos pacientes com DC era de 37 ± 9,7 anos e eram compostos por 75,3% de mulheres, enquanto os controles tinham idade média de 36,1 ± 10,8 anos, sendo 66,5% mulheres. Na pontuação da escala SHAPS, os pacientes pontuaram em média 0,99 ± 1,3, enquanto os controles marcaram 0,7 ± 1,2. 17 (9,5%) pacientes e 14 (8,1%) controles apresentaram anedonia (pontuação ≥3). Não foi encontrada correlação entre a presença de anedonia e o tempo de DSG em anos, nem com a adesão à dieta e a idade do teste. 19 pacientes (10,7%) e 15 (8,7%) controles relataram não sentir prazer em contatos físicos. 9 (5,06%) pacientes e 6 (3,5%) controles relataram não sentir atração por outra pessoa. 65 (36,52%) pacientes relataram piora de vida após o diagnóstico de DC.	A satisfação com a vida (sentimentos hedonistas e de anedonia) e os problemas sexuais entre pacientes em DSG e controle foram semelhantes. Como não havia um grupo com DC e sem DSG, não é possível avaliar se a DC não tem relação, ou se a DSG melhorou esses parâmetros a ponto de não se distinguir do controle.

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Conclusão
13	Cakmak et al., 2018	Estudo caso-controle	<p>Foram coletadas amostras de sangue venoso de ambos os grupos nos dias 2 a 4 do ciclo menstrual, e foram medidos FSH, LH, estradiol, prolactina e AMH. No mesmo dia as CFAs e os volumes ovarianos foram medidos. Não houve diferença estatística semelhantes entre as pacientes e o grupo controle em relação a idade média, IMC e número mediano de gravidez/paridade/abortos/filhos vivos. No grupo DC, a duração da doença variou de 1 a 19 anos, com média de 4 anos. Não houve diferenças significativas nos parâmetros de FSH, LH, estradiol, prolactina, volumes ovarianos de ambos os lados e CFAs também de ambos os lados. Porém o nível de HAM foi estatisticamente menor no grupo DC (1184.5 pg/mL vs. 1619.5 pg/mL). Os baixos níveis de HAM encontrados nas pacientes com DC não tinha correlação significativa com a classificação de Marsh, porém, tinha relação significativamente alta com a duração da DC ($p < 0,001$).</p>	<p>Foi observada uma diminuição da reserva ovariana através do parâmetro de medição do HAM nas pacientes com DC, e que a diminuição era inversamente proporcional ao tempo da DC.</p>
14	Gunn; Murphy; Greenblatt, 2018	Estudo de coorte prospectivo	<p>Mulheres de 18-44 anos registradas com infertilidade no período de 2010-2012 em uma clínica de Toronto. Elas foram divididas em grupos, sendo as mulheres com infertilidade inexplicável para o "caso", e mulheres com infertilidade de causa secundária conhecida para o controle.</p> <p>Para os diagnósticos foram feitos o questionário celíaco, testes de anti tTG IgA e teste BioCard celíaco. O teste BioCard apresentou os mesmos resultados que o anti tTG IgA: Que de 685 mulheres abordadas, 1,2% (4 de 326) com infertilidade inexplicável e 1,1% (4 de 359) com causa identificável de infertilidade tiveram DC.</p>	<p>Sendo assim, a DC teve uma prevalência semelhante nos casos de infertilidade inexplicável e nos casos de causa identificável, não apoiando o teste de DC na triagem de infertilidade.</p>

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Conclusão
15 Grode et al., 2018	Estudo de coorte retrospectivo	6.319 mulheres celiacas e 63.166 mulheres sem DC, que estiveram envolvidas em eventos reprodutivos e que puderam ser identificadas através de registros nacionais de saúde dinamarqueses entre 1977 e 2016.	Comparando mulheres com DC já diagnosticada e sem DC, as chances de gravidez, nascidos vivos, risco de natimortos, gravidez ectópica e aborto foram as mesmas. Porém, antes do diagnóstico, as mulheres celiacas tinham risco considerado excessivo de 11 abortos extra e de 1,62 natimortos extras a cada 1000 gestações, além de menos gestações em comparação com não celiacas.	A semelhança dos resultados dos eventos reprodutivos entre mulheres com DC tratadas por DSG e mulheres sem DC sugere a eficácia da DSG nos casos de infertilidade possivelmente provocados pela DC.
16 Juneau et al., 2018	Estudo de coorte prospectivo	Mulheres de 18 a 45 anos participando de fertilização in vitro em um único centro de infertilidade, no período de janeiro de 2016 a março de 2017.	Para triagem da DC foram feitos testes sorológicos de anti tTG IgA e IgA endomisial (AEM). Os demais dados foram obtidos da clínica. 18 (1,8%) pacientes foram positivos para os 2 anticorpos presentes na DC, e 10 (1%) para um dos dois, totalizando 28 pacientes (2,8%). 84 (8,5%) pacientes relataram fazer dieta sem glúten. O número de oócitos maduros recuperados, taxas de fertilização e de blastulação foram equivalentes em soronegativos e soropositivos. A triagem sérica para doença celíaca em pacientes submetidos à FIV não identificou uma população significativamente maior de pacientes com doença celíaca do que na população em geral. Além disso, a dieta com baixo teor de glúten não foi associada com melhoria nos resultados.	A prevalência da DC nos casos de infertilidade na FIV não foi distante da prevalência da população geral. Sendo assim, a triagem pra DC não é recomendada para pacientes com infertilidade.
17 Krums et al., 2018	Relato de caso	Paciente do sexo feminino de 23 anos.	Paciente internada com sintoma gastrointestinal (fezes amolecidas abundantes até 7 vezes ao dia), história ginecológica com início tardio da menstruação e irregularidade. Teve um filho com defeito cardíaco congênito e outro prematuro. Foi diagnosticada com DC (por exame de anti-tTG IgA e biópsia em Marsh 3c), osteoporose e hiperparatireoidismo secundário (provenientes da DC), além de outras doenças. Após a DSG (período de tempo não descrito), as fezes voltaram ao normal, teve diminuição da fraqueza, melhora do apetite e ganho de peso. O relato não descreve as melhorias com a DSG a respeito da irregularidade menstrual, osteoporose e hiperparatireoidismo secundário.	O relato não avaliou a melhoria de irregularidade menstrual nem de distúrbios reprodutivos após DSG, mas sugere que ambos possam ter relação com a DC.

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Conclusão
18 Creo et al., 2017	Relato de caso	Paciente com inicialmente 7 anos, mas o caso se estende até 15 anos.	Paciente de 7 anos com DS com história de perda de peso. Devido a DG, tinha descontrole nos níveis de tireóide, controlados com remédios. Aos 8 anos teve ganho de peso. Aos 10 anos fez triagem para DC devido ao fato que pacientes com DS tem mais risco de ter DC, que deu positivo, mas adiaram a biópsia até surgirem mais sintomas (e não fez DSG). Menarca aos 12 com períodos regulares, mas aos 13 anos começou a menstruar bimestralmente, que tentou regular com anticoncepcional, sem sucesso. Depois de 4 meses desenvolveu sintomas gastrointestinais e fizeram biópsia, que deu positiva. 6 meses após o início da dieta sem glúten, ela não apresentou mais sangramento de escape após 24 horas de intervalo entre as doses de anticoncepcional. Aos 15 anos fez uma transição completa para dieta sem glúten e o exame de anticorpos TTG deu negativo. Além disso, o anticoncepcional foi descontinuado e a menstruação seguiu normal por 3 anos.	Com a DSG, a paciente conseguiu descontinuar o anticoncepcional usado para irregularidades menstruais, sugerindo que a causa era proveniente da DC e a eficácia da DSG.
19 Caserta et al., 2014	Relato de caso	Mulher caucasiana de 34 anos com infertilidade primária.	Na história clínica da paciente, é relatada menarca aos 13 anos com ciclos irregulares, dismenorréia (cólica), disquezia (dificuldade ou dor ao defecar), dor pélvica crônica, menometrorragia (sangramentos prolongados, irregulares e excessivos), e sintomas gastrointestinais. Descobriu e tratou a endometriose, mas descobriu uma anemia hipocrômica microcítica e seguiu com infertilidade persistente. Positivou para anti-tTg IgA e biópsia. Fez uma reavaliação 3 meses após o início da dieta, onde foi constatada uma melhora de IgA tTG, e melhora dos sintomas celíacos. 6 meses depois conseguiu conceber espontaneamente, não teve complicações na gestação e o bebê nasceu saudável.	A DC é reportada como possível causa da infertilidade, pois a paciente continuou infértil após tratar a endometriose, mas concebeu após DSG.
20 Ehsani-ardakani et al., 2014.	Estudo caso-controle	50 mulheres com DC e 70 mulheres não celíacas, pareadas por idade entre 18-45 anos, as integrantes de ambos os grupos com ou sem SUDI.	A infertilidade foi relatada em 4% das mulheres celíacas, e em 2,9% dos controles. Em relação a história pregressa de aborto, 6% dos pacientes e 8,6% dos controles relataram ter tido pelo menos um aborto. 24% (12) das mulheres celíacas relataram SUDI em comparação a 10% (7) do controle, considerado um valor significativo (p=0,038). A análise de regressão logística indicou que o risco de SUDI é 2,84 vezes mais alto em mulheres celíacas. Após 3-4 meses de DSG, 10 de 12 (83,3%) mulheres celíacas com SUDI não relataram mais episódios.	O estudo observou uma correlação significativa entre DC e SUDI, sugerindo a DC como causa da mesma. Além disso, a DSG se mostrou eficaz no SUDI possivelmente causado por DC, ao reduzir/cessar os episódios.

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Conclusão
21 Fortunato et al., 2014	Estudo transversal com uma variável longitudinal (frequência de internamento)	1º grupo: Amostra conveniente de 91 mulheres celíacas para avaliar os distúrbios reprodutivos da DC. 2º Grupo: mulheres com DC que já foram hospitalizadas por infertilidade para avaliar a frequência de internamentos.	As mulheres do 1º grupo foram abordadas em lojas de produtos alimentares para celíacos, e em uma conferência da Associação Italiana de Doença Celíaca. Para avaliar os distúrbios reprodutivos, o 1º grupo respondeu um questionário padronizado. A idade média da menarca foi de $13 \pm 1,5$ anos. 61,5% (56 de 91) relataram pelo menos um distúrbio no ciclo menstrual, e 66% (37 de 56) não estavam em DSG quando ocorreram os sintomas. 98,9% (90 de 91) estavam em DSG em uma média de $8,1 \pm 7,6$ anos, e delas, 52,2% (47 de 90) tiveram uma ou mais gestações, totalizando 99 gestações. 70,2% (33 de 47) relataram problemas durante a gravidez. Em relação às 99 gestações, em 44,4% (44) foram relatadas hemorragia no início da gravidez, 31,3% (31) anemia grave, e 4% (4) déficit de crescimento uterino. Distúrbios na gravidez foram mais frequentes nas gestações ocorridas durante a não adesão da DSG, ocorrendo em 70,7% das gestações (70 das 99). Já no 2º grupo, foi observado que entre 2001 e 2011, a proporção de hospitalização por infertilidade entre mulheres celíacas foi maior do que entre não celíacas (1,2% vs. 0,2%).	Foram observados distúrbios reprodutivos em mais da metade de pacientes com DC, das quais mais da metade não estavam em DSG quando ocorriam. Sendo a DC a possível causa dos distúrbios, a adesão da DSG poderia reduzir as manifestações. A presença de infertilidade foi maior em pacientes com DC, sugerindo uma relação.
22 Čedíková et al., 2013	Estudo de caso-controle	442 pacientes do sexo feminino inférteis, com idade entre 23 e 47 anos, e 86 pacientes controles férteis com idade entre 22 a 38 anos.	Para os testes de DC foram usados o teste ELISA para verificar a presença/ausência de anticorpos contra gliadina IgG/IgA e anti tTG IgG/IgA. Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e os pacientes com fertilidade diminuída, estes com maior frequência de valores positivos no teste de anti tTG IgA ($P= 0,0096$). Além disso, 11 pacientes com anti tTG IgA significativamente positivo conseguiram conceber sob DSG.	A maior prevalência de DC em pacientes com problemas de fertilidade sugere uma relação.
23 Machado et al., 2013	Estudo transversal	170 mulheres brasileiras inférteis. Como critério de inclusão, as mulheres deveriam ter histórico de infertilidade acima de 1 ano.	Para triagem da DC foram feitos testes de anti tTG IgA, de alelo HLA-DQ2 e biópsia quando sorológico positivo. Quando achada a atrofia das vilosidades, eram consideradas celíacas. As com sorologia e HLA positivos, mas sem atrofia eram consideradas com DC latente. A prevalência de DC diagnosticada foi de 3,5% (6 de 170), sendo 1,2% (2 de 170) positivo para os testes, 1,7% (3 de 170) como DC latente, e 0,6% (1 de 170) que era positiva para 2 testes, mas se recusou a fazer a biópsia.	Os achados do estudo sugerem que casos de infertilidade estejam relacionados a DC. Mais estudos são necessários para visualizar a triagem sorológica como exame de rotina para infertilidade. Vale ressaltar que quando o estudo foi feito, não haviam dados mais consolidados de prevalência da DC na população geral para comparativo.

7 DISCUSSÃO

Duas das manifestações atípicas da DC são a infertilidade e sangramentos irregulares inexplicáveis. Ainda que a infertilidade esteja registrada como manifestação da DC, ainda se estuda o nível da prevalência. Gunn; Murphy; Greenblatt, (2018) realizaram um estudo de coorte prospectivo, onde foi observada uma prevalência semelhante nos casos de infertilidade inexplicável (1,2%) e nos casos de causa identificável (1,1%), sugerindo que não seria justificável a triagem para a doença como rotina nesses casos. O estudo transversal de Machado *et al.* (2013) encontrou uma prevalência de 3,5% de DC nos casos de infertilidade, e que dentro das limitações do estudo, esses achados sugerem a triagem para DC. Os autores acreditam que seu estudo pode atuar como um estudo inicial para embasar e justificar a implementação da triagem sorológica em mulheres com infertilidade.

Ehnsani-Ardakani *et al.* (2014), ao realizarem um estudo de caso controle, investigaram sangramentos irregulares e verificaram um maior risco de sangramento uterino disfuncional inexplicável (SUDI) em mulheres celíacas. Tal condição afeta os parâmetros menstruais, seja em frequência, duração e/ou volume, e a depender da causa do SUDI, pode também estar relacionada com infertilidade. No relato de caso de Caserta *et al.* (2014), uma paciente tinha DC e endometriose, ambas doenças com essas duas manifestações inespecíficas (infertilidade e sangramentos irregulares). Apesar de a endometriose ser um quadro que pode causar infertilidade, no relato é evidenciado que a DC é a possível causa, pois a paciente tratou a endometriose, persistiu com a infertilidade, e só conseguiu conceber após o tratamento da DC.

A amenorréia secundária é a ausência de menstruação por 3 meses em casos com ciclo regular, ou a partir de 6 meses em ciclos irregulares. A amenorréia secundária como condição de irregularidade no sangramento e casos de anemia também podem se manifestar na DC, como no relato de caso de Mumtaz *et al.* (2022), onde a paciente tinha DC, amenorréia secundária e anemia hipocrômica microcítica. A anemia pode ser proveniente do prejuízo na absorção que a DC causa. O estudo reafirma uma possível necessidade de triagem de DC para casos de associações com deficiências nutricionais e menstruais.

A DC também pode estar relacionada com complicações na gestação. Em Fortunato *et al.* (2014) e Elliott *et al.* (2019) foram encontrados vários tipos de distúrbios gestacionais nas gestantes com DC, como hemorragias durante a gravidez, déficit de crescimento uterino, entre outras. Ambos sugerem que o teste para DC seja levado em consideração como diagnóstico diferencial para mulheres com distúrbios férteis. Keleş *et al.* (2022) apontam a placenta prévia como achado mais comum nas mães com DC dentre as complicações gestacionais, além de ser observada uma maior incidência parto prematuro, baixo peso ao nascer e maior necessidade de cuidados intensivos neonatais. O aporte insuficiente de nutrientes para o bebê pode levar ao baixo peso ao nascer e um prejuízo em seu desenvolvimento geral, levando a essa maior necessidade de cuidados pós-parto. Esse aporte insuficiente na DC pode se dar pela absorção prejudicada da gestante, consequentemente não conseguindo nutrientes suficiente para ambos.

No estudo de coorte conduzido por Grode *et al.* (2018) as mulheres com DC diagnosticada e tratadas apresentaram as mesmas chances de terem sido expostas ao risco de uma gravidez que terminasse em um nascido vivo, e de ter desfechos adversos na gravidez, comparadas a mulheres sem DC. Os autores ressaltam a importância do diagnóstico precoce da DC nesses casos, e que as mulheres sob essas condições devem ser questionadas e testadas sobre a DC.

Pacientes com problemas para conceber tendem a procurar clínicas FIV. Čedíková *et al.* (2013) investigaram a relação entre a prevalência da DC em episódios de abortos espontâneos e falhas na FIV, onde encontraram uma alta prevalência. Como contraponto, Juneau *et al.* (2018) não encontrou uma maior prevalência de DC nos episódios de falha na FIV em relação à população em geral, discordando da necessidade da triagem de DC em pacientes inférteis que buscam a FIV.

Estudos sugerem que a reserva ovariana pode ser afetada pela DC. Em pesquisa realizada por Comba *et al.* (2020) não foram encontradas diferenças significativas na reserva ovariana das pacientes com DC em relação ao controle, sugerindo a ausência da relação. Por outro lado, nos achados de Cakmak *et al.* (2018), foram encontrados baixos níveis de HAM (preditor de reserva ovariana) no

grupo com DC, e que eram inversamente proporcionais ao tempo de duração da doença, sugerindo uma relação em potencial.

Amenorréia primária é a ausência da menstruação após os 14 anos e sem o desenvolvimento das características sexuais, ou após os 16, mas com o desenvolvimento. A amenorréia primária, a idade da menarca, e o mau desenvolvimento do estágio de Tanner (nível de maturação sexual) possivelmente podem ser afetados pela DC. Bayrak *et al.* (2020) observaram que a menarca foi mais tardia no grupo com DC e o estágio de Tanner era predominante estágio I, assim como no controle era mais predominante o estágio 5. A idade da menarca era menor no grupo controle.

O relato de caso de Costa e Sanmarful (2021) aborda uma paciente com DC apresentando amenorréia primária e estágio de Tanner um pouco menor que o adequado para a idade, inferindo uma relação da amenorréia com estágio de Tanner atrasado. Esses dois estudos afirmam que apresentações ginecológicas como atraso no estágio de Tanner, menarca tardia ou amenorreia devem levar à investigação de DC. Já no relato abordado por Chreitah *et al.* (2022), a paciente com 17 anos e 6 meses ainda não havia tido sua menarca, mas seu estágio de Tanner estava normal. Nesse último caso, a paciente conseguiu desenvolver o estágio de Tanner mesmo com amenorréia, que possivelmente estava relacionada com a DC, tendo em vista que o tratamento dietético foi efetivo. Sendo assim, infere que a DC não afetou o desenvolvimento sexual, discordando dos dois anteriores, confirma uma maior necessidade de estudo da relação entre eles.

Existem também relatos da DC em sua forma típica, atípica, e relacionadas com outras doenças. No relato de caso de Krums *et al.* (2018), a paciente tinha sintomas gastrointestinais, irregularidades menstruais, problemas gestacionais, osteoporose e hiperparatireoidismo secundário. O relato não descreve as melhorias com a DSG a respeito da irregularidade menstrual, osteoporose e hiperparatireoidismo secundário. Nesse caso as duas últimas foram secundárias a DC. No relato de Creo *et al.* (2017), a paciente tinha DC, Síndrome de Down (SD) e Doença de Graves (DG). Quanto à DC, a paciente tinha sintomas gastrointestinais e irregularidades menstruais (que tentou normalizar com anticoncepcional).

Além dos aspectos da sintomatologia clínica, os quesitos sociais e sentimentais da vida sexual (e conseqüentemente da fertilidade) também podem ser afetados pela DC. Em estudo realizado por Zingone *et al.* (2019) foi encontrado que os sentimentos hedonistas (prazer) /anedonia (desprazer) e o quesito sexual foram semelhantes entre pacientes em DSG e controle. Já no estudo de Romano *et al.* (2022) metade das mulheres com DC apresentaram disfunção sexual. Por fim, no estudo de Lebovits *et al.* (2022) mais da metade dos pacientes relatou que a DC teve um impacto moderado-grande em sua vida amorosa, desde episódios de constrangimento até realizarem comportamento de risco alimentar.

A DSG é o tratamento para a DC. Nos casos de amenorréia primária, as pacientes conseguem atingir a menarca com meses de dieta. Em Chreitah *et al.* (2022), a paciente atingiu após 4 meses de dieta, enquanto em Costa e Sanmarful (2021), a paciente teve sua menarca após 10 meses de DSG. Alguns estudos relacionam a adesão à DSG com a melhoria no desenvolvimento do estágio de Tanner, como observado em Costa e Sanmarful (2021), e também no estudo de Bayrak *et al.* (2020), onde este também aponta melhorias nos níveis de anti tTG-IgA e de IMC dos pacientes, afirmando a importância da adesão precoce à DSG para reverter prejuízos de desenvolvimento enquanto ainda na fase de crescimento.

Quanto aos casos de distúrbios de sangramento, Ehsani-Ardakani *et al.* (2014) observaram que em 83,3% das mulheres com SUDI, os episódios pararam de ocorrer após 3-4 meses de dieta sem glúten. Creo *et al.* (2017) e Mumtaz *et al.* (2022) também abordaram irregularidades menstruais nas pacientes, que foram resolvidos com 3 e 6 meses de DSG, respectivamente. Observando os efeitos antes da DSG, Fortunato *et al.* (2014) encontrou que nas pacientes com DC e distúrbios no ciclo menstrual, mais da metade (66%) não estavam em DSG quando ocorriam os sintomas. Ao associar este achado com que afirmam melhoria ou resolução de distúrbios menstruais após adesão a DSG, é possível reafirmar o efeito benéfico da DSG nesses casos.

A DSG também trata a infertilidade em mulheres com DC. Em Čedíková *et al.* (2013), Caserta *et al.* (2014), Boers; Vlasveld; Van Der Waart (2019), mulheres anteriormente com quadros de infertilidade persistente, conseguiram conceber. Sobre problemas gestacionais e nos bebês, Keleş *et al.* (2022), Alecsandru *et al.*

(2020), Grode *et al*,(2018) e Fortunato *et al*,(2014) abordam melhorias nas taxas de nascidos vivos, de peso ao nascer, de partos prematuros, e diminuição da frequência de problemas gestacionais.

8 CONCLUSÃO

Os sintomas incomuns da DC que foram abordados mais frequentemente e com maior concordância entre os estudos em relação à saúde fértil foram a menarca tardia, amenorréia, abortos espontâneos, retardo de crescimento uterino e infertilidade. Já os casos de comportamento sexual prejudicado e de reserva ovariana precisam de mais estudos para uma melhor consolidação e compreensão.

Sobre a necessidade da triagem para DC nos casos de distúrbios da fertilidade, a maioria dos estudos sugerem que o rastreamento seja incluído nos exames em busca da causa destas condições, isso porque a precocidade no diagnóstico e tratamento pode evitar danos maiores. Em relação à dieta, os estudos concordam sobre a efetividade da DSG, tendo em vista que a mesma demonstrou redução ou até cessou as condições clínicas atípicas provenientes da DC.

Sendo assim, a DC é uma hipótese diagnóstica que pode ser considerada em casos de distúrbios da saúde fértil, pois existe um embasamento teórico que sustenta a relação entre eles, assim como sobre a efetividade da DSG nos casos atípicos envolvendo a saúde fértil. No entanto, a realização de mais estudos longitudinais é necessária para criar evidências robustas que sinalizem para essa relação.

REFERÊNCIAS

ABBER, S. R.; MURRAY, H. B. Does Gluten Avoidance in Patients with Celiac Disease Increase the Risk of Developing Eating Disorders?. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 68, ed. 7, p. 2790-2792, 2023.

ALECSANDRU, D.; LÓPEZ-PALACIOS, N.; CASTAÑO, M.; APARICIO, P.; GARCIA-VELASCO, J. A.; NÚÑEZ, C. Exploring undiagnosed celiac disease in women with recurrent reproductive failure: The gluten-free diet could improve reproductive outcomes. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 83, ed. 2, p. 1-8, 2020.

ARENTZ-HANSEN, H.; FLECKENSTEIN, B.; MOLBERG, O.; SCOTT, H.; KONING, F.; JUNG, G.; ROEPSTORFF, P.; LUNDIN, K. E. A.; SOLID, L. M. The molecular basis for oat intolerance in patients with Celiac disease. **PLOS Medicine**, v.1, ed.1, p. 84-92, 2004.

BAI, J. C.; GONZÁLEZ, D.; MAUTALEN, C.; MAZURE, R.; PEDREIRA, D.; VAZQUEZ, H.; SMECUOL, E.; SICCARDI, A.; CATALDI, M.; NIVELONI, S.; BOERR, L. A.; MAURÍÑO, E. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 11, ed. 1, p. 157-164, 2008.

BAYRAK, N. A.; VOLKAN, B.; HALILOGLU, B.; KARA, S. S.; CAYIR, A. The effect of celiac disease and gluten-free diet on pubertal development: a two-center study. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 33, ed. 3, p. 409-415, 2020.

BOERS, K.; VLASVELD, T.; VAN DER WAART, R. Pregnancy and coeliac disease. **BMJ Case Reports**, v. 12, ed. 12, p. 1-3, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Mais de 70 milhões de pessoas no mundo possuem algum distúrbio alimentar, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/mais-de-70-milhoes-de-pessoas-no-mundo-possuem-algum-disturbio-alimentar#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20Associação,bulimia%2C%20compulsão%20alimentar%20e%20outros>. Acesso em: 16 de Julho de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca. Portaria MS/SAS Nº 307, de 17 de Setembro de 2009.

BYKOVA, S. V.; SABEL'NIKOVA, E. A., PARFENOV, A. I.; GUDKOVA, R. B.; KRUMS, L. M.; CHIKUNOVA, B. Z. Reproductive disorders in women with celiac disease. Effect of the etiotropic therapy. **Ekspierimental'naija i Klinicheskaija gastroenterologijja**, ed..3, p. 12-18, 2011.

CAKMAK, E.; KARAKUS, S.; DEMIRPENCE, O.; COSKUN, B. D. Ovarian Reserve Assessment in Celiac Patients of Reproductive Age. **Medical Science Monitor**, v. 24, p. 1152-1157, 2018.

CAMPOS, L. M.; FERRI, A. L. C.; JUNIOR, E. M. A. P.; CHUEIRE, A. F. W. Sintomas e Diagnóstico da Doença Celíaca: Uma revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. 2, 2022.

CARDOSO, H.; TEIXEIRA, A. V.; MACHADO, A. S.; VALE, A. M. H.; LA CRUZ, D.; VELOSO, F. T. Doença Celíaca manifestada no puerpério. **Jornal Português de Gastroenterologia**, v. 13, p. 47-50, 2005.

CASERTA, D.; MATTEUCCI, E.; RALLI, E.; BORDI, G.; MOSCARINI, M. Celiac disease and endometriosis: an insidious and worrisome association hard to diagnose: a case report. **Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology**, v. 41, ed.3, p. 346-348, 2014.

CEDÍKOVA, M.; ULČOVÁ-GALLOVÁ, Z.; BIBKOVÁ, K.; MIČANOVÁ, Z. The incidence of latent asymptomatic celiac disease in women with decreased fertility. **Česká gynekologie**, v. 78, ed. 3, p. 247-251, 2013.

CHREITAH, A.; NOUR, I.; MAHFOUD, E.; OMAR, A.; ZEINA, A.; ARIA, M.; IBRAHIM, M. Primary amenorrhea in a 17-year and 6-month old girl due to celiac disease: A case report. **Annals of Medicine & Surgery**, v. 84, p. 1-3, 2022

CIACCI, C.; DE ROSA, A.; DE MICHELE, G.; SAVINO, G.; SQUILLANTE, A.; IOVINO, P.; SABBATINI, F.; MAZZACCA, A. Sexual behaviour in untreated and

treated coeliac patients. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v.10, ed. 8, p. 649-651, 1998.

CIACCI, C.; CIRILLO, M.; SOLLAZZO, R.; SAVINO, G.; SABBATINI, F.; MAZZACA, G. Gender and Clinical Presentation in Adult Celiac Disease. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 30, ed. 11, p. 1077-1081, 1995.

COMBA, C.; COMBA, A.; YILMAZ, H.; ERDOGAN, S. V.; DEMIR, O. Celiac disease does not influence markers of ovarian reserve in adolescent girls. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 305, ed. 5, p. 1263-1269, 2020.

COSTA, C. M. C. Fibromialgia na mulher. Campanha de combate à dor na mulher – **SBED (Sociedade Brasileira para Estudo da Dor)**, 2008. Disponível em: https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2019/01/fibromialgia_na_mulher.pdf. Acesso em 16 de Julho de 2023.

COSTA, S. T. B.; SANMARFUL, I. S. Primary amenorrhoea as a manifestation of coeliac disease. **BMJ Case Reports**, v. 14, ed. 1, p. 1-3, 2021.

CREO, A. L.; CANDELA, N.; LEE, M. M.; FELDMAN, P. M. An Unusual Manifestation of Celiac Disease in an Adolescent With Down Syndrome and Graves Disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 65, ed. 1, p. 20-22, 2017.

EHSANI-ARDAKANI, M. J.; FALLAHIAN, M.; ROSTAMI, K.; ROSTAMI-NEJAD, M.; LOFTI, S.; MOHAGHEGH-SHALMANI, H.; DABIRI, R.; NOROUZINIA, M.; AZIZPOUR-SHOABI, F.; ZALI, M. R. Celiac disease and dysfunctional uterine bleeding; the efficiency of gluten free diet. **Bratislava Medical Journal**, v. 115, ed. 1, p. 19-21, 2014.

ELLIOTT, B.; CZUZOJ-SHULMAN, N.; SPENCE, A. R.; MISHKIN, D. S.; ABENHAIM, H. A. Effect of celiac disease on maternal and neonatal outcomes of pregnancy. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 34, ed. 13, p. 2117-2123, 2019.

ELIAKIM, R.; SHERER, D. M. Celiac disease: Fertility and Pregnancy. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, v. 51, ed. 1, p. 3-7, 2001.

FORTUNATO, F.; MARTINELLI, 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. **The Scientific World Journal**, v. 2014, p. 1-7, 2014.

GARCÍA-LEIVA, J. M.; CARRASCO, J. L. O.; SLIM, M.; CALANDRE, E. P. Celiac symptoms in patients with fibromyalgia: a cross-sectional study. **Rheumatology International**, v. 35, p. 561-567, 2015.

GHADIR, M.; IRANIKHAH, A.; JANDAGHI, M.; JOUKAR, F.; SEDIGH-RAHIMABADI, M.; MANSOUR-GHANAIE, F. Unexplained infertility as primary presentation of celiac disease, a case report and literature review. **Iranian Journal of Reproductive Medicine**, v.9, ed.2, p. 135-140, 2011.

GONZÁLEZ, D.; SUGAI, E.; GOMEZ, J. C.; OLIVERI, M. B.; ACOTTO, C. G.; VEJA, E.; BAGUR, A.; MAZURE, R.; MAURIÑO, E.; BAI, J. C.; MAUTALEN, C. Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal osteoporotic women?. **Calcified tissue international**, v. 71, p. 141-144, 2002.

GRODE, L.; BECH, B. H.; PLANA-RIPOLL, O.; BLIDDAL, M.; AGERHOLM, I. E.; HUMAIDAN, P.; RAMLAU-HANSEN, C. H. Reproductive life in women with celiac disease; a nationwide, population-based matched cohort study. **Human Reproduction**, v. 33, ed. 8, p. 1538-1547, 2018.

GUNN, B.; MURPHY, K. E.; GREENBLATT, E. M. Unexplained Infertility and Undiagnosed Celiac Disease: Study of a Multiethnic Canadian Population. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 40, ed. 3, p. 293-298, 2018.

HEPBURN, A. L.; KAYE, S. A. Oligoarthritis in an elderly woman with diarrhoea and weight loss. **Postgraduate Medical Journal**, v. 77, ed. 909, p. 475-477, 2001.

JACOBSSON, L. R.; HALLERT, C.; MILBERG, A.; FRIEDRICHSEN, M. Coeliac disease – women's experiences in everyday life. **Journal of Clinical Nursing**, v. 21, ed. 23-14, p. 3442-3450, 2012.

JUNEAU, C. R.; FRANASIAK, J. M.; GOODMAN, L. R.; MARIN, D.; SCOTT, K.; MORIN, S. J.; NEAL, S. A.; JUNEAU, J. E.; SCOTT, R. T. Celiac disease is not more

prevalent in patients undergoing in vitro fertilization and does not affect reproductive outcomes with or without treatment: a large prospective cohort study. **Fertility and Sterility**, v. 110, ed. 3, p. 437-442, 2018.

KELEŞ, A.; DAGDEVİREN, G.; CELİK, O. Y.; ÖZGEN, G.; İSKENDER, C.; ÇELEN, S. The effect of Celiac Disease on Pregnancy Outcome. **SDU Medical Faculty Journal**, v. 29, ed. 3, p. 292-298, 2022.

KEMPPAINEN, T.; KRÖGER, H.; JANATUINEN, E.; ARNALA, I.; LAMBERG-ALLARDT, C.; KÄRKKÄINEN, M.; KOSMA, V. M.; JULKUNEN, R.; JURVELIN, J.; ALHAVA, E.; UUSITUPA, M. Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study. **BONE**, v. 25, ed. 3, p. 355-360, 1999.

KÖNIGOVÁ, M. P.; VŇUKOVÁ, M. S.; ŘEHOŘKOVÁ, P.; ANDERS, M.; PTÁČEK, R. The effectiveness of gluten-free dietary interventions: A systematic review. **Frontiers in Psychology**, v. 14, p. 2, 2023.

KRUMS, L. M.; BYKOVA, S. V.; SABELNIKOVA, E. A.; AMINOVA, T. V.; POLEVA, N. I.; GUDKOV, R. B.; TURAEVA, M. B.; PARFENOV, A. I. Reproductive disorders, osteoporosis and secondary hyperparathyroidism with celiac disease. **Therapeutic archive journal**, v. 90, ed. 10, p. 89-93, 2018.

LAADHAR, L.; MASMOUDI, S.; BAHLOUS, A.; ZITOUNI, M.; SAHLI, H.; KALLELSELLAMI, M.; MAKDOULI, A.; ABDELMOULA, L.; SELLAMI, S.; MAKNI, S. Is screening for celiac disease in osteoporotic post-menopausal women necessary?. **Joint Bone Spine**, v. 74, ed. 5, p. 510-511, 2007.

LEBOVITS, J.; LEE, A. R.; CIACCIO, E. J.; WOLF, R. L.; DAVIES, R. H.; CERINO, C.; LEBWOHL, B.; GREEN, P. H. R. Impact of Celiac Disease on Dating. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 67, ed. 11, p. 5158-5167, 2022.

MACHADO, A. P. D. L.; SILVA, L. R.; ZAUSNER, B.; OLIVEIRA, J. D.; DINIZ, D. R.; DE OLIVEIRA, J. Undiagnosed Celiac Disease in Women with Infertility. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 58, ed. 1-2, p. 61-66, 2013.

MUMTAZ, A.; KHAN, Q. A.; ASIM, N.; BAQI, A.; IRAM, S.; MAJEED, A.; TAHIR, M. J.; ISLAM, M. S.; YOUSAF, Z. Diagnostic dilemma of celiac disease presenting with

weight loss and secondary amenorrhea: A case report. **Medicine**, v. 101, ed. 42, p. 1-3, 2022.

NENNA, E.; MENNINI, M.; PETRARCA, L.; BONAMICO, M. Immediate effect on fertility of a gluten-free diet in women with untreated coeliac disease. **GUT**, v. 60, ed. 7, p. 1023-1024, 2011.

NISIHARA, R.; MARQUES, A. P.; MEI, A.; SKARE, T. Celiac disease and fibromyalgia: Is there an association?. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 108, n. 2, p. 107-108, 2016

OGBORN, A.D.R. Pregnancy in patients with coeliac disease. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v.82, p.293-296, 1975.

PEREIRA, A. A. V.; DA SILVA, B. S.; ERRANTE, P. R. Aspectos fisiopatológicos da doença celíaca. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 14, n. 34, p. 142-155, 2017.

PETERSON, M.; GROSSMAN, S. Managing Celiac Disease for Women: Implications for the Primary Care Provider. **Gastroenterology Nursing**, v. 39, ed. 3, p. 186-194, 2016.

PRADHAN, M.; KUMAR, M.; SINGH, R.; DHINGRA, S. Celiac disease as a rare cause of primary amenorrhea: a case report. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 52, ed. 5, p. 453-455, 2007.

RAJPUT, R.; CHATTERJEE, S. Primary infertility as a rare presentation of celiac disease. **Fertility and Sterility**, v. 94, ed. 7, 2010.

RODRIGO, L.; BLANCO, I.; BOBES, J.; SERRES, F. J. Clinical impact of a gluten-free diet on health-related quality of life in seven fibromyalgia syndrome patients with associated celiac disease. **BMC Gastroenterology**, v. 13, p. 1-8, 2013.

RODRÍGUEZ-ALMAGRO, J.; RODRÍGUEZ-ALMAGRO, D.; SOLANO-RUIZ, M.; SILES-GONZÁLEZ, J.; HERNÁNDEZ-MARTINEZ, A. The Nutritional and Social Contexts of Celiac Disease in Women: A Qualitative Study. **The Journal of Nursing Research**, v. 27, n. 2, p. 1-6, 2019.

ROMANO, L.; PELLEGRINO, R.; SCIORIO, C.; BARONE, B.; GRAVINA, A. G.; SANTONASTASO, A.; MUCHERINO, C.; ASTRETTO, S.; NAPOLITANO, L.; AVETA, A.; PANDOLFO, S. D.; LOIZZO, D.; DEL GIUDICE, F.; FERRO, M.; IMBIMBO, C.; ROMANO, M.; CROCETTO, F. Erectile and sexual dysfunction in male and female patients with celiac disease: A cross-sectional observational study. **Andrology**, v1 10, ed. 5, p. 910-918, 2022.

ROSE, C.; HOWARD, R. Living with coeliac disease: A grounded theory study. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 27, ed. 1, p. 30-40, 2013.

RUBIO-TAPIA, A.; JANSSON-KNOVELL, C. L.; RAHIM, M. W.; SEE, J. A.; MURRAY, J. A. Influence of Gender on the Clinical Presentation and Associated Diseases in Adults with Celiac Disease. **Gaceta Medica de México**, v. 152, p. 38-46, 2017.

SATHERLEY, R. M.; HOWARD, R.; HIGGS, S. Disordered eating patterns in coeliac disease: a framework analysis. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 30, ed. 6, p. 724-736, 2017.

SATHERLEY, R. M.; HOWARD, R.; HIGGS, S. The prevalence and predictors of disordered eating in women with coeliac disease. **Appetite**, v. 107, p. 260-267, 2016.

SMECUOL, E.; MAURINO, E.; VAZQUEZ, H.; PEDREIRA, S.; NIVELONI, S.; MAZURE, R.; BOERR, L.; BAI, J. C. Gynaecological and obstetric ic disorders in coeliac disease: Frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 8, ed. 1, p. 63-37, 1996.

SONI, S; BADAWEY, S. Z. A. Celiac disease and its effect on human reproduction: A review. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 55, ed. 1-2, p. 3-8, 2010.

SOUTO, L. A.; TEIXEIRA, L. N.; BÍLIO, I. C. A.; FREIRE, M. Q.; BRAGA, V. F. F.; LACERDA, A. G. S.; TOKARSKI, L. C.; MASCARENHAS, F. A. N. A doença celíaca como fator de risco na fertilidade da mulher. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.2, p. 7333-7337, 2021.

TARAR, Z. I.; ZAFAR, M. U.; FAROOQ, U.; BASAR, O.; TAHAN, V.; DAGLILAR, E. The Progression of Celiac Disease, Diagnostic Modalities, and Treatment Options. **Journal of Investigate Medicine High Impact Case Reports**, v. 9, p. 1-8, 2021.

TENG, K. A. A young woman with fatigue. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 75, ed. 3, p. 215-219, 2008.

THEETHIRA, G. T.; DENNIS, M. Celiac Disease and the Gluten-Free Diet: Consequences and Recommendations for Improvement. **Digestive Diseases**, v. 33, n. 2, p. 175-182, 2015.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION (WGO). Celiac Disease. **WGO Global Guidelines**, p. 4, 13-14, 2016.

YILMAZ, H.; YILMAZ, S. D.; POLAT, H. A. D.; SALII, A.; ERKIN, G.; UGURLU, H. The Effects of Fibromyalgia Syndrome on Female Sexuality: A Controlled Study. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 9, ed. 3, p. 779-785, 2012.

ZINGONE, F.; SINISCALCHI, M.; CARPINELLI, L.; IOVINO, P.; ZINGONE, L.; CIACCI, C. The Celiac Disease Patients' Ability to Experience Pleasure. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2019, p. 1-5, 2019.