

PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES INFÉRTEIS

PREVALENCE OF CELIAC DISEASE IN INFERTILE PATIENTS

Carlos H. B. Moritz¹; Nicolas Souza-Mendes^{1*}, Maria Cristina Gonçalves de Souza^{2,3, #}.

* Todos os autores declaram que o segundo autor teve igual contribuição na escrita do artigo e desenvolvimento da pesquisa

¹Academico do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC. Av.Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 - Criciúma-SC.

²Professora do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC. Av.Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 - Criciúma-SC.

³Professora do curso de Nutrição da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC. Av.Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 - Criciúma-SC.

#Autor correspondente

Maria Cristina Gonçalves de Souza,
Curso de Nutrição da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.
Av.Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 - Criciúma-SC
E-mail: mcnutri7@hotmail.com

Financiamento: Não foram utilizadas fontes de financiamento nesse trabalho
Não há conflitos de interesse

RESUMO

Introdução: A infertilidade, doença definida pela incapacidade de conseguir uma gravidez clínica após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares desprotegidas é uma doença reprodutiva comum, 9% a 18% dos casais em todo o mundo têm dificuldade em conceber. A doença celíaca, uma importante enteropatia deve ser investigada em casos de infertilidade inexplicada, uma vez que, mais de 50% das mulheres com doença celíaca não tratada referem uma experiência de aborto ou um desfecho não favorável da gravidez. Atualmente, a adesão estrita à dieta sem glúten é o único tratamento recomendado, o qual não tem sucesso em todos os pacientes. Este estudo pretende verificar a prevalência de doença celíaca em pacientes inférteis em uma clínica particular de Criciúma/SC. **Método:** Trata-se de um estudo observacional, analítico transversal, com análise de dados secundários. A análise foi realizada através de prontuários de todas as pacientes portadoras de infertilidade e que investigaram Doença Celíaca, no período de janeiro de 2019 até julho de 2021, totalizando um número de 81 prontuários. **Resultados:** A prevalência de doença celíaca em mulheres inférteis foi de 18,5%, ou seja, 15 pacientes da amostra tiveram diagnóstico de doença celíaca. **Conclusões:** A doença celíaca é um fator de risco potencialmente modificável em pacientes com infertilidade inexplicada e deve ser questionada e pesquisada pela comunidade médica.

Palavras chaves: infertilidade, glúten, celíaca, reprodução

Keywords: infertility, gluten, celiac, reproduction

INTRODUÇÃO

A reprodução é um dos propósitos humanos naturalmente desejados e é indispensável para a continuidade de cada sociedade (1). No entanto, devido a infertilidade, doença reprodutiva comum, 9% a 18% dos casais em todo o mundo têm dificuldade em conceber (2).

A infertilidade é uma doença do sistema reprodutor definida pela incapacidade de conseguir uma gravidez clínica após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares não protegidas (3). A capacidade de reprodução é um aspecto importante em qualquer casamento, portanto, a infertilidade pode exercer impacto negativo no bem-estar físico, financeiro, social e emocional dos casais afetados (4).

A infertilidade pode ser classificada como primária - quando o casal nunca teve filhos e pode estar relacionada a problemas genéticos, endocrinológicos e imunológicos - e secundária, quando ocorre em casais que já tiveram filhos, podendo estar frequentemente associada a infecções sexualmente transmitidas (IST), exposição a substâncias tóxicas, práticas socioculturais, casamento entre parentes e mutilação genital (5). Após descartar alterações anatômicas, desordens endócrinas, doenças infecciosas a doença celíaca deve ser investigada. Mais de 50% das mulheres com doença celíaca não tratada referem uma experiência de aborto ou um desfecho não favorável da gravidez (6). Em 2005 um estudo transversal italiano realizado por Tiboni et al. que avaliou mulheres inférteis por fatores desconhecidos chegou a porcentagem de 2,5% positivas para doença celíaca (7).

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia imunomediada induzida pelo glúten da dieta em pessoas geneticamente suscetíveis (8). O glúten é uma molécula complexa encontrada em diferentes grãos, como trigo, centeio e cevada (9). A prevalência de DC com base em resultados de testes sorológicos é de 1,4% e com base em resultados de biópsia é de 0,7%. A prevalência da doença celíaca varia com o sexo, idade e localização (10).

A DC representa uma doença inflamatória crônica que afeta o intestino delgado, levando à atrofia das vilosidades intestinais, resultando em desnutrição, deficiências de minerais, vitaminas e sintomas gastrointestinais, como náuseas, abdômen distendido, diarreia e perda de peso (11). A Infertilidade na DC não tratada pode estar relacionada à fatores hormonais e nutricionais relacionados,

como deficiências de selênio, zinco, ferro e folato (12).

O diagnóstico da DC em adultos é baseado em testes sorológicos em combinação com a avaliação histopatológica de amostras de biópsia do intestino delgado (13). Atualmente, a adesão estrita à dieta sem glúten é o único tratamento recomendado, o qual não tem sucesso em todos os pacientes (14). Em 1970 foi descrita a primeira associação entre a adesão da dieta sem glúten e a fertilidade, quando 3 pacientes celíacas não tratadas se tornaram férteis após adotarem a dieta sem glúten (15). Nenhuma alternativa farmacológica disponível ou em investigação parece ser capaz de substituir a dieta sem glúten ao longo da vida (16).

A presente pesquisa, possui relevância tanto intelectual – ao agregar conhecimentos acerca do tema abrangido – quanto na prática, com o objetivo de oferecer uma discussão à comunidade médica sobre a investigação da concomitância de doença celíaca e infertilidade na prática clínica. Portanto, a importância do seguinte trabalho se dá ao disponibilizar novos dados epidemiológicos abordando a relação de doença celíaca em mulheres portadoras de infertilidade, e que sofrem com suas consequências. Este trabalho abre espaço para estudos seguintes sobre o tema citado em uma escala populacional maior e tem como objetivo verificar a prevalência de doença celíaca em pacientes inférteis em uma clínica particular de Criciúma/SC.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, analítico transversal, com análise de dados secundários. As informações foram coletadas em uma clínica privada de ginecologia localizada no município de Criciúma, cujo serviço é referência em toda a região sul de Santa Catarina por meio de questionário elaborado pelos autores responsáveis por este estudo. A análise foi realizada através de prontuários de todas as pacientes portadoras de infertilidade e que realizaram investigaram Doença Celíaca, no período de janeiro de 2019 até julho de 2021, totalizando um número de 81 prontuários. Foram incluídas neste estudo todos os prontuários de pacientes em idade fértil que possuem infertilidade confirmada e que foram testadas para doença celíaca no período do estudo, e excluídos os prontuários dos pacientes que não apresentem informações consideradas

essenciais para o estudo conforme necessidades exigidas no instrumento de coleta.

Este estudo, respeitando a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) sob o parecer número 4.560.444, CAAE número 43331721.9.0000.0119. A privacidade das pacientes e dos prontuários foram respeitadas a partir da assinatura do Termo de Confidencialidade pelos pesquisadores.

Os dados coletados foram analisados com auxílio do software IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21.0. As variáveis quantitativas foram expressas por meio de média e desvio padrão e mediana (amplitude interquartil). As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequência e porcentagem.

Os testes estatísticos foram realizados com nível de significância $\alpha = 0,05$ e, portanto, confiança de 95%. A investigação da existência da associação entre variáveis qualitativas foi realizada por meio da aplicação do teste Qui-quadrado de Pearson.

RESULTADOS

A tabela 1 ilustra o perfil clínico e epidemiológico dos 81 prontuários das pacientes com infertilidade confirmada e investigadas para doença celíaca. Quando analisadas sobre a presença de DC, das 81 pacientes pesquisadas, 15 apresentaram doença celíaca (tabela 2) confirmada por biópsia, totalizando 18,5%. Em relação ao perfil epidemiológico das mulheres avaliadas, a idade média encontrada na investigação foi de $32,16 \pm 5,04$ anos. Entre as pacientes deste estudo, foi constatada a presença de infertilidade secundária em 32 (39,5%), sendo a média 1 parto prévio. Complementarmente, 49 pacientes (60,5%) apresentaram infertilidade primária (nulíparas).

Tabela 1. Perfil clínico e epidemiológico do estudo

	Média $\pm$ DP, Mediana (AIQ), n (%) n = 81
Idade (anos)	$32,16 \pm 5,04$
Número de partos	1,00 (0,00 – 1,00)
Presença de infertilidade	
Primária	49 (60,5)
Secundária	32 (39,5)
Sintomas intestinais	
Somente presença de dor pélvica	15 (18,5)
Somente alteração de trânsito intestinal	13 (16,0)
Somente distensão abdominal	4 (4,9)
Dor pélvica e alteração do trânsito intestinal	9 (11,1)
Dor pélvica e distensão abdominal	4 (4,9)
Distensão abdominal e alteração de trânsito intestinal	4 (4,9)
Dor pélvica, distensão abdominal e alteração de trânsito intestinal	2 (2,5)
Não apresenta	30 (37,0)
Sintomas Extra intestinais	11 (13,6)

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

Em relação a sintomatologia das mulheres pesquisadas, 30 pacientes dentre as pesquisadas, não haviam apresentado nenhum sintoma até o presente momento; portanto, foram classificadas como assintomáticas para sintomas intestinais (37%). Por outro lado, 51 mulheres (63%) apresentavam alguma sintomatologia intestinal relevante para a pesquisa. Neste grupo sintomático encontrou-se 15 pacientes somente com dor pélvica (18,5%), 13 pacientes somente com alteração no trânsito intestinal (16%) e 9 pacientes com dor pélvica mais alteração do trânsito intestinal (11,1%). Abaixo do percentil 5, constatarem-se outras combinações de sintomas: somente distensão abdominal (4,9%), dor pélvica e distensão abdominal (4,9%), distensão abdominal e alteração de trânsito intestinal (4,9%) e dor pélvica, distensão abdominal mais alteração do trânsito intestinal (2,5%). A parte das assintomáticas para sintomas intestinais e das com sintomas intestinais, 11 pacientes apresentaram-se com sintomas extra intestinais (13,6), os quais não foram categorizados no presente estudo.

Tabela 2 - Perfil diagnóstico para doença celíaca

	Média Mediana (%) n = 81	± (AIQ),	DP, n
Biópsia duodenal realizada com alteração para Doença Celíaca (n = 56)	15 (26,8)		
Presença de marcador genético para DC (n = 63)			
Positivo para HLA DQ2	20 (31,7)		
Positivo para HLA DQ8	5 (7,9)		
Positivo para ambas	10 (15,9)		
Negativo para ambas	28 (44,4)		
Presença de Doença Celíaca	15 (18,5)		

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021

A respeito da pesquisa diagnóstica da DC, 63 pacientes foram investigadas com marcadores genéticos para doença celíaca, dentre as quais 20 positivaram para o gene HLA DQ2 (31,7%), 5 positivaram para o gene HLA DQ8

(7,9%), 10 positivaram para ambos os genes HLA DQ2 e HLA DQ8 simultaneamente (15,9%) e 28 negativas para os marcadores (44,4%).

Dentre as 63 pacientes que realizaram exame para algum marcador genético, as 35 que positivaram para um, ou ambos marcadores (55,5%) foram encaminhadas para biópsia e as outras 18 pacientes fizeram diretamente este exame, sem investigar os marcadores genéticos, além disso, 3 pacientes com ambos marcadores negativos optaram por realizar a biópsia, totalizando 56 pacientes que realizaram endoscopia com biópsia. Das biopsiadas, 15 tiveram laudo positivo, firmando diagnóstico para DC (26,8%) e as outras 41 tiveram a doença negada através deste exame (73,2%). Sobre a realização dos testes diagnósticos e a confirmação desta patologia, observou-se que entre as 15 pacientes positivadas para doença celíaca, 8 seguiram as duas etapas diagnósticas realizando os testes de marcadores genéticos inicialmente e firmaram o diagnóstico, posteriormente, com biópsia. Em contraparte, 7 das 15 mulheres com DC tiveram sua confirmação diagnóstica apenas com biópsia.

Tabela 3. Correlação entre presença ou não de doença celíaca e sintomas intestinais

	Presença de doença celíaca, n (%)		Valor - p [†]
	Sim n = 15	Não n = 66	
Sintomas intestinais			
Sim	12 (80,0)	39 (59,1)	0,130
Não	3 (20,0)	27 (40,9)	

[†] Valor obtido após aplicação do teste Qui-quadrado de Pearson;

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

A tabela 3 avalia uma ligação entre a sintomatologia intestinal e a presença de DC; entretanto, não foi observada correlação estatisticamente significativa entre as variáveis (p=0,130).

DISCUSSÃO

A possível ligação entre infertilidade inexplicada e doença celíaca tem sido objeto de uma série de investigações desde 1970 quando foi descrito a relação entre as patologias por Morris et al. (15). Como parte disso, este estudo centrou-se em 81 prontuários de mulheres inférteis submetidas à investigação de doença celíaca por meio de marcadores genéticos e histológicos, obtendo dados epidemiológicos e evidenciando um perfil de pacientes inférteis no sul de Santa Catarina.

Os resultados obtidos revelaram uma amostra de prontuários com idade média entre as pacientes inférteis de $32,16 \pm 5,04$ anos, assemelhando-se, portanto, ao estudo prospectivo norte americano realizado em 2011, que avaliou uma maior prevalência de doença celíaca em 51 pacientes com infertilidade inexplicada e verificou uma faixa etária de $33,08 \pm 0,2$ (17). De outra parte, um estudo brasileiro de Machado et al. (18) realizado em 2013 que analisou a prevalência de doença celíaca em mulheres com infertilidade, demonstrou uma média de idade superior, de 35 ± 6 anos, entre as 170 pacientes avaliadas.

Em relação ao perfil étnico, observou-se que, durante a pesquisa de prontuários, foi evidenciado um alto número de casos de DC relacionados a famílias de origem italiana, uma das colonizadoras da macrorregião do sul de Santa Catarina, inclusive entre pacientes com consanguinidade. Desta forma, é possível fazer um paralelo com o estudo multicêntrico italiano que evidenciou que a DC é uma das doenças crônicas mais prevalentes na Itália ao avaliar mais de 17 mil pessoas (19) e com o estudo retrospectivo brasileiro que evidenciou a influência étnica italiana na colonização do oeste paranaense, região com alta predominância de italianos, e consequentemente, alta prevalência de DC (20). Entretanto, no presente estudo, diferentemente do italiano, não levou-se em consideração a variável étnica para desfecho de resultados.

Sobre a classificação de infertilidade entre as pacientes investigadas para doença celíaca, 49 pacientes se apresentaram com infertilidade primária, ao passo que 32 tem diagnóstico de infertilidade secundária. Não foram encontrados estudos disponíveis que diferenciasssem a prevalência entre os tipos de infertilidade e a doença celíaca. Entretanto, Singh (21), em 2016 corrobora

com o fato de que infertilidade inexplicada aumenta as chances de mulheres terem doença celíaca em 6 vezes.

Embora haja uma infinidade de sintomas relacionados a doença celíaca possíveis de observação durante o estudo, nas pacientes com infertilidade investigadas para DC, 37% apresentaram-se como assintomáticas para sintomas intestinais, ou seja, a presença de infertilidade foi o único parâmetro observado no seu quadro clínico. Em contrapartida 63% apresentaram sintomas, como dor pélvica, alteração de trânsito intestinal e distensão abdominal. Dessa maneira ambas as prevalências corroboram em parte com Martinelli et al. (22) em seu estudo de caso controle, e com Catassi et al. (23) em um estudo multicêntrico, que relatam associação de sintomas clássicos como dor abdominal, inchaço abdominal e alterações intestinais na maioria das pacientes. Destaca-se também, que a dor pélvica, sintoma encontrado em 30 pacientes, relaciona-se além da DC, com a endometriose. Segundo Stephansson et al., 2011, a endometriose parece estar ligada com a DC devido a fatores etiológicos e inflamatórios (24). Além disso, a endometriose é um importante diagnóstico diferencial como causa de infertilidade inexplicada, sendo cerca de 50% das mulheres com endometriose, inférteis. (25)

Mesmo não sendo avaliado de forma categórica, foram observados também a presença de sintomas extra intestinais em 11 pacientes, o que é validado pelo estudo de Nardecchia et al., 2019, (11) que ressalta as diversas mudanças no quadro clínico da doença celíaca desde a década de 80. Dentre eles, o mais prevalente foi a cefaleia, o que é também relatado por Losurdo et al. no artigo de revisão italiano de 2018 (26) que descreve, além da cefaleia, outros sintomas “vagos”, incluindo fadiga, dor muscular e articular e mente confusa.

Objetivando atingir o diagnóstico de doença celíaca, a maioria das pacientes do presente estudo seguiram um raciocínio clínico com investigação de tipagem de antígenos leucocitários humanos (HLA-DQ2 e HLA-DQ8), usando-o como teste de exclusão na doença celíaca devido ao alto valor preditivo negativo deste, como conclui Cecilio e Bonatto (20), no estudo brasileiro de 2015, onde 98,4% dos pacientes celíacos tinham o alelo HLA presente.

Posteriormente, a endoscopia com biópsia, teste padrão ouro para confirmação do diagnóstico de DC foi realizada nas mulheres que expressaram um dos dois antígenos positivos, ou a concomitância dos dois genes. Dada a natureza invasiva e os custos da biópsia endoscópica, observou-se um padrão nas pacientes avaliadas, que utilizaram do teste sorológico como investigação inicial para DC, quando essas possuíam plano de saúde. Por outro lado, as 18 pacientes que procederam a investigação através de recursos particulares, optaram por realizar apenas o teste padrão ouro, endoscopia com biópsia.

Embora os dois testes combinados citados nesse estudo sejam efetivos para o diagnóstico de DC, atualizações científicas divergem entre a necessidade de um ou de outro. A análise genética para HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 não são mais critérios exigidos nas diretrizes revisadas da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição, atualizadas em 2020 (27). Por outro lado, a necessidade da realização de biópsia através do exame de endoscopia, considerada por muitas diretrizes como padrão ouro para a detecção de doença celíaca, não se faz mais necessária conforme o jornal *Gastroenterology* no início de 2021, o qual afirma que, em caso de comprovação por meio dos testes que detectam genes HLA e na vigência de uma dieta livre de glúten efetiva, estas são suficientes para firmar diagnóstico de doença celíaca sem a necessidade da realização de biópsia intestinal (28).

Em 2008, Jackson et al. (29) publicou um estudo de corte norte americano, realizado na Califórnia e chegou a uma prevalência inferior a 6% ao rastrear doença celíaca em mulheres com infertilidade inexplicada. Já o estudo realizado por Meloni et al. (30), em 1999, no norte da Sardenha, demonstrou que a taxa de DC foi aproximadamente três vezes maior em mulheres inférteis do que na população em geral, principalmente em pacientes com diagnóstico de infertilidade inexplicada, chegando a um valor de 8% dos casos. Não está claro por que o presente estudo demonstrou resultados muito superiores quando comparado com os estudos anteriormente apresentados, chegando a uma prevalência de 18,5% de pacientes celíacas entre as inférteis investigadas. Supõe-se que a diferença obtida em nossos resultados em comparação com as literaturas está associada a diferenças geográficas, étnicas e econômicas entre as amostras estudadas.

Como corrobora Moris et al. (15) em 1970 ao afirmar pela primeira vez a associação entre doença celíaca e infertilidade e seu tratamento, durante nosso estudo, fora observado uma paciente que contemplava um quadro de infertilidade inexplicada com 12 fertilizações in vitro mal sucedidas, e após diagnóstico de DC e adesão a dieta sem glúten, obteve uma gravidez bem-sucedida na primeira tentativa após início do tratamento. O caso testifica o estudo de Moris, onde o autor afirma que 3 pacientes inférteis e celíacas não tratadas se tornaram férteis após adotarem a dieta sem glúten.

CONCLUSÃO

A partir da análise dos nossos resultados, concluímos que há uma prevalência alta de doença celíaca em pacientes com infertilidade inexplicada na macrorregião do sul de Santa Catarina. Percebe-se que há uma importante associação entre as duas patologias, e que a DC é um fator de risco potencialmente modificável para infertilidade inexplicada e deve ser indagada e se confirmada, tratada com uma dieta livre de glúten. Portanto, caso a infertilidade não esteja associada a suas principais causas, deve-se estabelecer uma rotina de investigação sobre a presença de doença celíaca como diagnóstico de exclusão, sendo essa um importante variável, e que muitas vezes é negligenciada e pouco discutida na comunidade médica. Por ter uma amostra limitada, ao analisar prontuários de somente uma clínica, os resultados podem não ser generalizáveis para outras populações. No entanto este estudo deve preceder futuras pesquisas com amostras maiores, aprofundando esta discussão em nossa região e ampliando o debate para outros centros, buscando estabelecer com precisão a relação entre a doença celíaca e a infertilidade.

AGRADECIMENTOS

A Universidade do Extremo Sul Catarinense, seus professores, direção e administração que não mediram esforços quanto ao auxílio acadêmico e cortesia ao compartilhar conhecimentos e experiências.

Aos nossos pais, irmãos e amigos pelo amor, incentivo e seu apoio.

A nossa orientadora, pelo conhecimento e tempo disponibilizado.

A clínica, e sua equipe, pela estrutura e tempo cedidos para realização deste trabalho.

E a todos que direta e indiretamente fizeram parte da nossa evolução como acadêmicos e humanos durante esta jornada, nosso singelo agradecimento.

REFERÊNCIAS

1. PARSANEZHAD, Ebrahim. Epidemiology and Etiology of Infertility in Iran, Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Women'S Health Issues & Care**, [S.L.], v. 02, n. 06, p. 1-6, 2013. OMICS Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.4172/2325-9795.1000121>.
2. AGHAJANOVA, Lusine; HOFFMAN, Jacquelyn; MOK-LIN, Evelyn; HERNDON, Christopher N. Obstetrics and Gynecology Residency and Fertility Needs. **Reproductive Sciences**, [S.L.], v. 24, n. 3, p. 428-434, 27 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1177/1933719116657193>.
3. ZEGERS-HOCHSCHILD, F.; ADAMSON, G.D.; MOUZON, J. de; ISHIHARA, O.; MANSOUR, R.; NYGREN, K.; SULLIVAN, E.; POEL, S. van Der. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. **Human Reproduction**, [S.L.], v. 24, n. 11, p. 2683-2687, 4 out. 2009. Oxford University Press. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep343>.
4. MUSA, Sarah; OSMAN, Sherif. Risk profile of Qatari women treated for infertility in a tertiary hospital: a case-control study. **Fertility Research and Practice**, [S.L.], v. 6, n. 1, 27 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40738-020-00080-5>.
5. MUMTAZ, Zubia; SHAHID, Umber; LEVAY, Adrienne. Understanding the impact of gendered roles on the experiences of infertility amongst men and women in Punjab. **Reproductive Health**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 356-356, 15 jan. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4755-10-3>.
6. GASBARRINI, Antonio; TORRE, Elena Sanz; TRIVELLINI, Carmen; CAROLIS, Sara de; CARUSO, Alessandro; GASBARRINI, Giovanni. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. **The Lancet**, [S.L.], v. 356, n. 9227, p. 399-400, jul. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02535-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02535-6).
7. TIBONI, Gian Mario; VITA, Maria Grazia de; FARICELLI, Raffaella; GIAMPIETRO, Franca; LIBERATI, Marco. Serological testing for celiac disease in women undergoing assisted reproduction techniques. **Human Reproduction**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 376-379, 19 set. 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei314>.
8. FASANO, Alessio; CATASSI, Carlo. Celiac Disease. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 367, n. 25, p. 2419-2426, 20 dez. 2012.

Massachusetts Medical Society.
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp1113994>.

9. LEBWOHL, Benjamin; SANDERS, David s; GREEN, Peter H R. Celiac disease. **The Lancet**, [S.L.], v. 391, n. 10115, p. 70-81, jan. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31796-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31796-8).
10. SINGH, Prashant; ARORA, Ananya; STRAND, Tor A.; LEFFLER, Daniel A.; CATASSI, Carlo; GREEN, Peter H.; KELLY, Ciaran P.; AHUJA, Vineet; MAKHARIA, Govind K.. Global Prevalence of Celiac Disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, [S.L.], v. 16, n. 6, p. 823-836, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>.
11. NARDECCHIA, Silvia; AURICCHIO, Renata; DISCEPOLO, Valentina; TRONCONE, Riccardo. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: clinical features and mechanisms. **Frontiers in Pediatrics**, [s.l.], v. 7, p. 56-65, 5 mar. 2019. Frontiers Media SA. DOI: 10.3389/fped.2019.00056.
12. PIECZYŃSKA, Joanna. Do celiac disease and non - celiac gluten sensitivity have the same effects on reproductive disorders? **Nutrition**, [S.L.], v. 48, p. 18-23, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2017.11.022>.
13. KOWALSKI, Karol; MULAK, Agata; JASIŃSKA, Maria; PARADOWSKI, Leszek. Diagnostic challenges in celiac disease. **Advances In Clinical And Experimental Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 729-737, 27 jun. 2017. Wroclaw Medical University. <http://dx.doi.org/10.17219/acem/62452>.
14. CICHEWICZ, Allie B.; MEARNS, Elizabeth S.; TAYLOR, Alik; BOULANGER, Talia; GERBER, Michele; LEFFLER, Daniel A.; DRAHOS, Jennifer; SANDERS, David S.; CRAIG, Kelly J. Thomas; LEBWOHL, Benjamin. Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease. **Digestive Diseases And Sciences**, [S.L.], v. 64, n. 8, p. 2095-2106, 1 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-05528-3>.
15. MORRIS, Johns; ADJUKIEWICZ, A.B.; READ, A.e.. COELIAC INFERTILITY: an indication for dietary gluten restriction? **The Lancet**, [S.L.], v. 295, n. 7640, p. 213-214, jan. 1970. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)90572-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(70)90572-6).
16. LUDVIGSSON, Jonas F; CIACCI, Carolina; GREEN, Peter Hr; KAUKINEN, Katri; KORPONAY-SZABO, Ilma R; KURPPA, Kalle; A MURRAY, Joseph; LUNDIN, Knut Erik Aslaksen; MAKI, Markku J; POPP, Alina. Outcome measures in coeliac disease trials: the tampere

- recommendations. **Gut**, [S.L.], v. 67, n. 8, p. 1410-1424, 13 fev. 2018. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314853>.
17. CHOI, Janet M.; LEBWOHL, Benjamin; WANG, Jeffrey; LEE, Susie K.; MURRAY, Joseph A.; SAUER, Mark V.; GREEN, Peter H. R.. Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States. **The Journal Of Reproductive Medicine**, New York, p. 199-203, maio 2011.
 18. MACHADO, Ana Paula de Souza Lobo; SILVA, Luciana Rodrigues; ZAUSNER, Bela; OLIVEIRA, Joventina de Araújo; DINIZ, Daniel Rui; OLIVEIRA, Juliana de. Undiagnosed celiac disease in women with infertility. **The Journal Of Reproductive Medicine**, Salvador, p. 61-67, fev. 2013.
 19. CATASSI, C; FABIANI, E; RÄTSCH, Im; COPPA, Gv; GIORGI, PI; PIERDOMENICO, R; ALESSANDRINI, S; IWANEJKO, G; DOMENICI, R; MEI, E. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. **Acta Paediatrica**, [S.L.], v. 85, n. 412, p. 29-35, maio 1996. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14244.x>.
 20. CECILIO, Lucila Arantes; BONATTO, Mauro W.. THE PREVALENCE OF HLA DQ2 AND DQ8 IN PATIENTS WITH CELIAC DISEASE, IN FAMILY AND IN GENERAL POPULATION. **Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 183-185, set. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-67202015000300009>.
 21. SINGH, Prashant; ARORA, Shubhangi; LAL, Suman; STRAND, Tor A.; MAKHARIA, Govind K.. Celiac Disease in Women With Infertility. **Journal Of Clinical Gastroenterology**, [S.L.], v. 50, n. 1, p. 33-39, jan. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mcg.0000000000000285>.
 22. MARTINELLI, Domenico; FORTUNATO, Francesca; TAFURI, Silvio; A GERMINARIO, Cinzia; PRATO, Rosa. Reproductive life disorders in Italian celiac women. A case-control study. **Bmc Gastroenterology**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 89, 6 ago. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230x-10-89>.
 23. CATASSI, Carlo *et al.* Detection of Celiac Disease in Primary Care: a multicenter case-finding study in north america. **The American Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 102, n. 7, p. 1454-1460, jul. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01173.x>.

24. STEPHANSSON, O.; FALCONER, H.; LUDVIGSSON, J. F.. Risk of endometriosis in 11 000 women with celiac disease. **Human Reproduction**, [S.L.], v. 26, n. 10, p. 2896-2901, 12 ago. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der263>.
25. HOLOCH, Kristin J.; LESSEY, Bruce A.. Endometriosis and Infertility. **Clinical Obstetrics & Gynecology**, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 429-438, jun. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/grf.0b013e3181db7d71>.
26. LOSURDO, Giuseppe; PRINCIPI, Mariabeatrice; IANNONE, Andrea; AMORUSO, Annacinzia; IERARDI, Enzo; LEO, Alfredo di; BARONE, Michele. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: an expanding paradigm. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 24, n. 14, p. 1521-1530, 14 abr. 2018. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i14.1521>.
27. HUSBY, Steffen; KOLETZKO, Sibylle; KORPONAY-SZABÓ, Ilma; KURPPA, Kalle; MEARIN, Maria Luisa; RIBES-KONINCKX, Carmen; SHAMIR, Raanan; TRONCONE, Riccardo; AURICCHIO, Renata; CASTILLEJO, Gemma. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. **Journal Of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, [S.L.], v. 70, n. 1, p. 141-156, jan. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000002497>.
28. LEBWOHL, Benjamin; RUBIO-TAPIA, Alberto. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 160, n. 1, p. 63-75, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>.
29. JACKSON, Jennifer E.; ROSEN, Mitchell; MCLEAN, Tracey; MORO, Jacqueline; CROUGHAN, Mary; CEDARS, Marcelle I.. Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility. **Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 89, n. 4, p. 1002-1004, abr. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.053>.
30. MELONI, G.F.; DESSOLE, S.; VARGIU, N.; TOMASI, P.A.; MUSUMECI, S.. The prevalence of coeliac disease in infertility. **Human Reproduction**, [S.L.], v. 14, n. 11, p. 2759-2761, nov. 1999. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/14.11.2759>.