

RELAÇÃO DA DOENÇA CELÍACA E FERTILIDADE EM MULHERES RELATIONSHIP OF CELIAC DISEASE AND FERTILITY IN WOMENS

Eveliny Carvalho Stavitzki

Discente de graduação

Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-GO

Aluna de graduação

nutri.evelinycarvalho@gmail.com

Rua T-64, Residencial Casablanca Life, n. 960, apt.201, Setor Bueno, Goiânia-GO.

Ms. Thaisa Borges

Docente Universitário

Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-GO

Docente do curso de Nutrição

thaisaborgesnutricionista@yahoo.com.br

Rua T15, Residencial Belvedere D´Or, n. 1158, apt. 401, Setor Bueno, Goiânia-GO.

Resumo

Introdução: A doença celíaca, reação ao glúten pelo sistema imune, têm sido discutido como fator negativo em fertilidade. **Objetivo:** Analisar a relação entre a doença celíaca e fertilidade em mulheres. **Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática, nas bases de dados Lilacs, PubMed, Scielo e Science Direct, com os descritores **doença celíaca e infertilidade**, “**celiac disease**” and “**infertility**” and “**sterility**”. Foram selecionados 10 artigos originais, entre 2006 a 2019, em inglês e português. **Resultados:** O número de mulheres com diagnóstico da doença celíaca relacionado à dificuldade para engravidar é baixo, não sendo significativo para considerar este fator como indicação para o tratamento. **Conclusão:** Ainda não é clara a relação entre doença celíaca e fertilidade. Percebe-se assim, a necessidade de mais estudos, não sendo os existentes suficientes para elucidação.

Palavras chaves: Doença celíaca, Infertilidade, Fertilidade, Esterilidade

Abstract

Introduction: Celiac disease, a reaction to gluten by the immune system, has been discussed as a negative factor in fertility. **Objective:** To analyze the relationship between celiac disease and fertility in women. **Methods:** This is a systematic review study, in the Lilacs, PubMed, Scielo and Science Direct databases, with the descriptors celiac disease and infertility, “celiac disease” and “infertility” and “sterility”. 10 original articles were selected, between 2006 and 2019, in English and Portuguese. **Results:** The number of women diagnosed with celiac disease related to the difficulty in becoming pregnant is low, not being significant to consider this factor as an indication for treatment. **Conclusion:** The relationship between celiac disease and fertility is still unclear. Thus, the need for further studies is perceived, and the existing ones are not sufficient for elucidation.

Key words: Celiac disease, Infertility, Fertility, Sterility

INTRODUÇÃO

Doença Celíaca (DC) é uma intolerância à ingestão de glúten, também conhecida como enteropatia imuno-imediata⁽¹⁾. O glúten é encontrado no trigo, centeio, cevada, aveia e malte. O glúten é dividido no grupo das gluteninas e prolaminas, essas estão presentes no trigo (glutenina e gliadina), centeio (secalina), cevada (hordeína), avenina (aveia)⁽²⁾. Os sintomas da DC são: náuseas, cólicas abdominais ou diarreia, não sendo fator conclusivo para a doença⁽³⁾.

Os números sobre a doença celíaca no Brasil afetam a prevalência que incide em torno de 2 milhões de pessoas, mas a maioria encontra-se sem diagnóstico. Os estudos amostrais realizados em São Paulo, Ribeirão Preto e Brasília permitem estimar a incidência da doença em 1:214, 1:273 e 1:681. Na Europa a prevalência oscila entre 1:150 e 1:300⁽⁴⁾.

O diagnóstico clínico é feito com exames que investigam os dados clínicos e laboratoriais, após a fase inicial do diagnóstico deve ser feito um teste sorológico com os anticorpos antitransglutaminase (IgA) tecidual ou antiendomísio. Sendo o resultado positivo, é necessária uma investigação mais elaborada com outro exame de biópsia duodenal para que o resultado do diagnóstico seja mais preciso. A importância da ingestão do glúten no período da realização dos exames é essencial, os resultados

falso-negativos podem ocorrer com a restrição de glúten na dieta, é importante que se tenha uma investigação diagnóstica no ato da dieta com glúten ⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

O tratamento até o presente momento para a doença célica se baseia em uma dieta isenta de glúten, essa proposta ajuda a mucosa intestinal a voltar aproximadamente ao normal ou perto do normal, no período entre 2 a 8 semanas. A maioria dos sintomas da intolerância são diminuídos, dependendo do organismo, porém, para alguns pacientes a recuperação pode ser mais lenta ou incompleta⁽²⁾. O diagnóstico da DC após feito deve-se ter cuidado para que não ocorra a ingestão de qualquer alimento com glúten, mesmo que em pequenas quantidades, pois existem alguns produtos industrializados que podem conter em sua composição e/ou não conter a informação em rótulos provocando assim contaminações persistentes⁽⁷⁾.

Há evidências de que a DC acomete principalmente mulheres na idade fértil, estas tem maior frequência de abortos, recém nascidos com baixo peso ao nascer e pequenos para a idade gestacional, além de malformações congênitas em alguns casos, fatores considerados de impacto na saúde pública⁽³⁾. A menopausa precoce e a menarca tardia também se enquadram como causas apontadas em mulheres diagnosticadas com a DC e que possuem vida reprodutiva curta, todo esse vínculo estabelecido entre a doença e diversos efeitos no organismo torna-se preocupante para a saúde dessa população⁽⁸⁾.

A sensibilidade ao glúten pode gerar intercorrências na vida reprodutiva das mulheres, o diagnóstico da DC precoce é essencial para que a queixa de infertilidade seja tratada com baixo custo e em curto prazo⁽⁸⁾. A enteropatia sensível ao glúten pode ser adquirida por qualquer pessoa e em qualquer idade, porém o sexo feminino é predominante, principalmente na idade fértil, o ratio masculino verso feminino é de 3:1⁽¹⁾. A avaliação de mulheres com a DC deve ser periódica. A dieta tem que ser reavaliada e o acompanhamento será com a restrição do glúten de forma contínua. O exame de sorologia deve ser refeito após 6 meses do início do tratamento, para a conferência da melhora do quadro⁽⁶⁾.

As carências nutricionais também são causas fundamentais que devem ser observadas após o diagnóstico da DC e em problemas de fertilidade entre mulheres, quando não tratadas, carências de vitamina B12, vitamina B1, vitamina K e vitamina A, ocasionam outras doenças que comprometem a fertilidade⁽⁷⁾.

É sugerido ⁽⁹⁾ que a recomendação da dieta isenta de glúten é primordial para que se tenha maiores chances de fertilidade em mulheres com a DC já instalada.

O objetivo dessa pesquisa foi analisar a relação entre DC em mulheres adultas e problemas de fertilidade.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sobre a relação entre DC em mulheres adultas e problemas de fertilidade. Para isso foi realizada uma busca nos idiomas português e inglês, nas bases de dados: Lilacs, PubMed, Scielo e Science Direct, no período de 2006 a 2019, que incluíram os seguintes descritores: doença celíaca e infertilidade, “celiac disease” and “infertility” and “sterility”.

Os critérios de inclusão foram: estudos de coorte e caso-controle com mulheres celíacas e problemas de fertilidade.

Os critérios de exclusão envolveram publicações de livros, trabalhos de conclusão de curso, dissertações de mestrado, teses de doutorado e artigos de revisão de literatura.

RESULTADOS

Foram encontrados 5 estudos de coorte e 5 casos- controle, demonstrados em ordem cronológica, conforme Quadro 1. Os estudos analisados nessa revisão bibliográfica foram realizados no Brasil, Iran, Índia, Reino Unido, Romênia, Canadá e Eslovênia, com predomínio nos EUA. A idade dos participantes variou entre 15 à 53 anos, sendo estes sexo feminino ou casais (masculino e feminino).

Quadro 1. Principais características dos estudos selecionados sobre a relação da doença celíaca e fertilidade entre mulheres

Autor (ano)	Local do estudo	População do estudo			Tipo de estudo	Objetivo	Principais resultados ou resultados observados
		nº	S	Idade			
POGACAR et al., 2019	Eslovênia	215 144 Casos DC 71 Controle	F	30 a 53 Anos	Caso Controle	Analisar a associação entre DC e distúrbios reprodutivos no grupo de pacientes celíacos e comparar com grupo controle saudáveis.	<ul style="list-style-type: none"> - A maior porcentagem de mulheres celíacas (27,1%), tiveram dificuldade para conceber o primeiro filho quando comparadas a controle saudáveis (12,7%). - As mulheres celíacas tiveram mais complicações do que as controles saudáveis durante a gravidez, como abortos ou retardo de crescimento intrauterino.
GUNN et al., 2017	Canadá	685	F	18 a 44 anos	Coorte	O objetivo deste estudo foi examinar a prevalência da DC em mulheres canadenses com infertilidade inexplicada versus mulheres com uma causa identificável de infertilidade e avaliar a sensibilidade do kit de teste celíaca Biocard no local de atendimento versus padrão teste sorológico de soro.	<ul style="list-style-type: none"> - Das 685 mulheres abordadas, 1,2% (4/326) com infertilidade inexplicada e 1,1% (4/359) com uma causa de infertilidade identificável descobriram recentemente que tinham DC. -O teste de Biocard revelou os mesmos resultados do teste sorológico padrão de IgA e anti-tTG IgA. -A DC não foi mais comum em mulheres com infertilidade inexplicada do que aquelas com causa identificável de infertilidade. Esses resultados não apoiam a triagem de rotina de mulheres canadenses com infertilidade para DC.

JUNEAU et al., 2017	EUA	730	F	36 a 40 anos	Coorte	Este estudo de coorte prospectivo avalia a prevalência de DC na população infértil submetida a fertilização in vitro. Os pacientes são acompanhados e os resultados de fertilização in vitro são comparados em pacientes que apresentam evidência sorológica de doença e aqueles que não apresentam.	<ul style="list-style-type: none"> - Nesta análise, a prevalência da DC é consistente com a da população em geral (0,7-1,4%) e, portanto, a infertilidade por si só não é uma indicação para o rastreamento. -É importante notar que, mesmo quando os pacientes eram soropositivos, os resultados foram equivalentes. Além disso, quando os pacientes implementaram uma dieta sem glúten, não houve vantagem terapêutica, e esta intervenção não deve ser implementada apenas para impactar os resultados.
CIORA et al., 2014	Romênia	32 Casos DC 44 Controle	F	31,78 a 32,29	Caso Controle	O objetivo deste estudo é avaliar a associação entre DC e anormalidades do ciclo menstrual, transtornos de fertilidade ou complicações associadas à gravidez.	<ul style="list-style-type: none"> -A ocorrência de uma correlação significativa entre DC e transtornos reprodutivos (idade média de menarca, amenorréia, número de gravidez ou complicações durante a gravidez). - A frequência de amenorréia foi maior nos controles do grupo de DC (P = 0,01) . - Idade média de menarca (13,65 anos a 12,63 anos em controles (P = 0,00). -As associações mais fortes foram obtidas entre doença celíaca e complicações durante a gravidez (P = 0,00)
Dhalwani et al., 2014	Reino Unido	2.426.225 com e sem DC diagnosticada	F	25 a 39 anos	Prospectivo	Estudo de base populacional sobre infertilidade e DC em mulheres do Reino Unido.	<ul style="list-style-type: none"> -As taxas específicas por idade de novos problemas de fertilidade registrados clinicamente em 6.506 mulheres com DC foram semelhantes às taxas em mulheres sem DC. -As taxas de infertilidade entre as mulheres sem DC foram semelhantes às das mulheres com DC antes e após o diagnóstico. - No entanto, as taxas foram 41% maiores entre as mulheres com diagnóstico de DC quando tinham 25–29 anos de idade, em comparação com mulheres na mesma faixa etária sem DC.

							-Essas descobertas devem garantir à maioria das mulheres com DC que elas não têm um risco aumentado de problemas de fertilidade.
SULTAN et al., 2014	Inglaterra	363.930	F	15 a 44 anos	Prospectivo	O objetivo foi verificar as complicações na gravidez (hemorragia anteparto e pós-parto, pré-eclâmpsia e tipo de parto) e resultados adversos do parto (parto prematuro, natimorto e baixo peso ao nascer) entre as gestações de mulheres com e sem DC .	-De 363.930 gestações que resultaram em nascidos vivos ou natimortos, 892 (0,25%) ocorreram entre mulheres com DC. -A DC diagnosticada não foi associada a um risco aumentado de complicações na gravidez ou resultados adversos do parto em comparação com mulheres sem DC. -Não encontramos risco aumentado de complicações na gravidez entre aquelas com DC não diagnosticada. Observamos apenas 1% de excesso de risco absoluto de parto prematuro e baixo peso ao nascer entre mães com DC não diagnosticadas -Seja diagnosticada ou não diagnosticada durante a gravidez, a DC não está associada a um grande aumento do risco de complicações na gravidez e resultados adversos do parto. Essas descobertas são reconfortantes para mulheres e médicos.
CHOI et al., 2011	EUA	188	F	25 a 39 anos	Coorte	O objetivo foi a importância da triagem de pacientes inférteis do sexo feminino, particularmente aquelas com infertilidade inexplicada para DC.	- Infertilidade inexplicada estava presente em 51 pacientes (27%) - Não foi demonstrado um aumento da prevalência de DC em nossa população infértil população feminina, podemos detectar um aumento significativo da prevalência (5,9%) de DC não diagnosticada entre mulheres que apresentam infertilidade inexplicada (n = 51) - Entre 4 pacientes com DC 3 foram identificados pelos anticorpos IgG e IgA, enquanto 1 paciente com deficiência seletiva de

							<p>IgA apresentava níveis minimamente elevados de IgG e IgA.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Todos os 4 pacientes foram submetidos a aconselhamento nutricional sobre a dieta sem glúten e foram acompanhados. - Os resultados apoiam a hipótese de que a pode ser um fator de risco potencialmente modificável para infertilidade inexplicada e pode ser uma forte consideração.
KUMAR et al., 2011	Índia	893 104 aborto idiopático recorrente, 104 natimorto inexplicado, 230 infertilidade inexplicada, 150 gestantes restrição crescimento intrauterino idiopático, 305 casos controle.	F	22 a 27 anos	Caso Controle	Investigar a prevalência de achados sorológicos positivos para doença celíaca em mulheres indianas com baixo desempenho reprodutivo.	<p>-A presença de anti gliadina IgA e IgG, antitransglutaminase tecidual IgA por ELISA e anticorpo IgA antiendomísio por microscopia de imunofluorescência indireta.</p> <p>-A soroprevalência da transglutaminase IgA foi de 6,70% no grupo com aborto recorrente, 5,70% no grupo com natimorto, 5,65% no grupo com infertilidade, 9,33% no grupo com restrição de crescimento intrauterino e 1,30% no o grupo de controle.</p> <p>- As taxas de partos prematuros anteriores, bebês com baixo peso ao nascer e cesariana foram maiores em mulheres soropositivas em comparação com indivíduos soronegativos.</p> <p>-Mulheres com baixo desempenho reprodutivo tinham DC subclínica. A sorologia para DC pode ser considerada em casos idiopáticos.</p>

Khoshbaten et al., 2011	Iran	300 100 Infertilidade inexplicada 200 Controle	F e M	29,06 a 29,91	Caso Controle	Determinar a prevalência da DC entre os casais com infertilidade inexplicada	<ul style="list-style-type: none"> - Resultados positivos de tTGA foram detectados em 13 indivíduos inférteis (6,5%, 6 homens e 7 mulheres) e 11 controles (2,8%, 4 homens e 7 mulheres) (P = 0,027). - Os resultados deste estudo mostram que existe uma maior soroprevalência da DC em pacientes com infertilidade em comparação com aqueles com fertilidade normal.
MARTINS et al., 2006	Brasil	600 400 Sem Infertilidade 200 Infertilidade	F	16 a 45 anos	Caso Controle	Verificar a existência de associação entre subfertilidade ou infertilidade e concomitante presença de DC nas mulheres atendidas em ambulatório de hospital geral especializado em reprodução humana.	<ul style="list-style-type: none"> - Os testes antiendomísio no grupo com dificuldade para engravidar resultaram positivos em três pacientes (1,5%). - O diagnóstico de DC foi confirmado por subsequente exame histopatológico da mucosa duodenal. - Todas as pacientes pertencentes ao grupo controle apresentaram testes sorológicos negativos. - Não foi possível calcular a medida de associação uma vez que todas as mulheres do grupo controle obtiveram testes sorológicos negativos.

Conclusão

Na atual revisão, dois estudos demonstraram que a doença celíaca pode ter uma associação para a infertilidade. Apenas um estudo apontou como o principal fator de risco a infertilidade inexplicada sendo como principal causa a ser apontada. Entretanto, para Martins et al. (2006) e Pogacar et al. (2019) não observaram nenhum tipo de associação da doença celíaca tratada ou não tratada.

GUNN et al. (2017) não encontrou predominância de doença celíaca com mulheres que tinham infertilidade inexplicada, comparando com aquelas que tinham causa identificável de infertilidade, achando no estudo 1,1% descobrindo que tinham doença celíaca e como causa identificável.

JUNEAU et al. (2017) avaliou a prevalência da DC em mulheres com infertilidade submetidas a fertilização in vitro. Não houve nenhuma diferença significativa da DC em mulheres que já tinham a infertilidade, a restrição do glúten na dieta não ocasionou nenhuma mudança, sendo alertado que não podemos sempre fazer intervenções para que se gere resultados. Nem sempre teremos conclusões positivas com a ausência do glúten para celíacos. O estudo de CIORA et al. (2014) avaliou a doença celíaca e as anormalidades do ciclo menstrual e foi relatado que durante as complicações da gravidez a associação com a doença celíaca teve mais forte.

Dhalwani et al. (2014) explica em seu estudo que as taxas foram 41% maiores entre as mulheres com diagnóstico de doença celíaca quando tinham entre 25 a 29 anos de idade, em comparação com mulheres na mesma faixa etária sem doença celíaca. Já SULTAN et al. (2014) não associou a DC com aumento de riscos na gravidez, mesmo com a doença já diagnosticada os resultados conclusivos não foram significativos pois apenas 1% de excesso de risco absoluto de parto prematuro e baixo peso ao nascer entre mães com DC não diagnosticadas. KHOSHBATEN et al. (2011) determinou qual era a prevalência da DC entre os casais com infertilidade inexplicada. Os resultados positivos da doença tiveram maior relação de soroprevalência com a infertilidade se comparados com aqueles indicavam normalidade em relação a infertilidade.

Sendo o principal fator indicativo de relação da DC com a fertilidade CHOI et al. (2011) destaca que se tenha somente hipóteses que a doença pode ser um fator de risco potencialmente modificável para infertilidade inexplicada, podendo ser considerada a questão influenciável na falta de fertilidade entre mulheres.

Ainda não é clara a relação entre doença celíaca e fertilidade. Percebe-se assim, a necessidade de mais estudos, não sendo os existentes suficientes para elucidação.

REFERÊNCIAS

- 1 Pedro N, Lopes S, Szantho A, Costa A, Moura J. J. Doença Celíaca – Revisão de Conceitos e Novos Desenvolvimentos. Rev. da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna V.16, n.1, jan./mar.2009.
- 2 MAHAM, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. Krause. Alimentos, nutrição e dietoterapia. 13ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
- 3 Pereira AAV, Silva BS, Errante PR. Aspectos Fisiopatológicos da Doença Celíaca. Revista Unilus Ensino e Pesquisa V.14, n.34, jan./mar.2017.
- 4 Doença Célica – CNS.gov [Internet]. Brasil: Conselho Nacional de Saúde [citada 2013 Maio13]. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2013/05_maio_14_fenacelbra.html
- 5 Gama e Silva TS, Furlanetto TW. Diagnóstico de Doença Celíaca em Adultos. Rev. Assoc. Med. Bras. 2010;56(1):122-6.
- 6 Liu SM, Resende PVG, Bahia M, Penna FJ, Ferreira AR, Liu PMF et al. Doença Celíaca. Rev. Med Minas Gerais. 2014;24(2):38-45.
- 7 Piazza MJ, Urbanetz AA, Carvalho NS, Peixoto APL. Doença Celíaca e Infertilidade. Femina V.39, n.11, nov.2011.
- 8 Martins CLS, Gandolfi L, Tauil PL, Picanço MAR, Araujo MOG, Pratesi R. Doença Celíaca e Infertilidade feminina: associação frequentemente negligenciada. Rev. Bras Ginecol Obstet. 2006;28(10):601-6.
- 9 Ferreira F, Inácio F. Patologia Associada ao trigo: Alergia IgE e não IgE mediada, doença celíaca, hipersensibilidade não celíaca, FODMAP. Rev. Port. Imunoalergologia 2018; 26 (3): 171-187.

