



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS



ANA PAULA DE SOUZA LOBO MACHADO

PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM
MULHERES COM INFERTILIDADE

Salvador
2010

ANA PAULA DE SOUZA LOBO MACHADO

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM
MULHERES COM INFERTILIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Rodrigues Silva

Salvador
2010

M149 Machado, Ana Paula de Souza Lobo.
Prevalência de doença celíaca em mulheres com infertilidade/
Ana Paula de Souza Lobo Machado. – Salvador, 2010
73 f.

Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

Orientador: Luciana Rodrigues Silva

1. Doenças celíaca. 2. Infertilidade feminina. 3. Autoanticorpos
I. Ana Paula de Souza Lobo Machado. II. Título.

CDU.: 616.345

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Aos treze dias do mês de dezembro de dois mil e dez, reuniu-se em sessão pública o Colegiado do Programa de Pós- Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas com a finalidade de apreciar a Defesa de Dissertação da Pós-graduanda **Ana Paula de Souza Lobo Machado**, através da Comissão Julgadora composta pelos Professores **Luis Fernando Adan**, **Luciana Rodrigues Silva** e **Maria Conceição de Oliveira Costa**. O título da Dissertação apresentado foi **PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM MULHERES COM INFERTILIDADE**. Ao final dos trabalhos os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Prof. Dr. Luis Fernando Adan aprovada e disting.
Profª. Dra. Luciana Rodrigues Silva aprovada com distinção
Profª. Dra. Maria Conceição de Oliveira Costa aprovada e disting.

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma lavrou-se a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada por todos.

Salvador, 13 de dezembro de 2010.

Prof. Dr. Luis F Adan
Profª. Dra. Luciana
Profª. Dra. Maria Conceição de Oliveira Costa

Dedico este trabalho aos meus pais, porque busco sempre ser, ao menos, um pouco do amor com o qual preencheram minha vida.

E à minha família, pela compreensão aos momentos em que estive ausente e pelo porto seguro que me proporcionam sempre.

AGRADECIMENTOS:

À Profa. Dra. Luciana Rodrigues Silva, Profa. Titular de Pediatria do Departamento de Pediatria da UFBA, Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas e Chefe do Serviço de Pediatria do Complexo CPPHO-HUPES, minha tão especial orientadora, exemplo de mestre e competência, sempre ética, paciente, atenciosa e, sobretudo, amiga.

Ao Prof. Dr. Roberto Paulo Correia de Araújo, Coordenador da Pós-graduação, pelo incentivo, confiança e estímulo ao conhecimento científico.

Às Dras. Bela Zausner e Joentina de Oliveira Araújo, por todo o apoio e acolhida na Clínica Gênese e por terem tornado possível a realização deste trabalho.

Ao amigo Gildásio da Conceição Oliveira, bioquímico-chefe do Laboratório APAE-Salvador, pelo apoio e contribuição valiosa na realização dos exames.

Ao Prof. Dr. Luiz Antônio Rodrigues de Freitas, médico patologista da Fiocruz-Bahia, pelo exemplo de solidariedade e contribuição inestimável na realização das biópsias.

Ao Dr. Daniel Rui Diniz-Santos, médico e Doutor em Medicina e Saúde - UFBA, pela orientação e apoio.

À Dra. Simone Maria Garcez de Melo, médica gastroenterologista e Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia/SOBED, pelo apoio e paciência na realização das endoscopias com retirada dos vários fragmentos de biópsia.

À Juliana de Oliveira, aluna de iniciação científica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, sempre prestativa e dedicada.

Às funcionárias da Clínica Gênese: Marilene Batista, Fabíola Belo, Rafaela Sturm e Katiane Nunes, pelo convívio harmonioso e apoio na procura dos prontuários, sempre dispostas a ajudar.

Às funcionárias do laboratório da Clínica Gênese, Patrícia Costa e Andréia Porto pela colaboração na execução deste trabalho.

Às pacientes que, participando do estudo, tão generosamente contribuíram e possibilitaram a execução deste projeto.

Muito obrigada.

*“Não importa onde você parou...
em que momento da vida você cansou...
o que importa é que sempre é possível e necessário “Recomeçar”.*
*Recomeçar é dar uma nova chance a si mesmo...
é renovar as esperanças na vida e o mais importante...
acreditar em você de novo...
Sofreu muito nesse período? Foi aprendizado.
Chorou muito? Foi limpeza da alma.
Ficou com raiva das pessoas? Foi para perdoá-las um dia.
Tem tanta gente esperando apenas um sorriso seu para “chegar” perto de você.
Recomeçar...
hoje é um bom dia para começar novos desafios.
Onde você que chegar?
Ir alto... sonhe alto...
queira o melhor do melhor...
pensando assim trazemos pra nós aquilo que desejamos...
Se pensarmos pequeno coisas pequenas teremos
Já se desejarmos fortemente o melhor e principalmente lutarmos pelo melhor, o
melhor vai se instalar em nossa vida.
“Porque sou do tamanho daquilo que vejo, e não do tamanho da minha altura.”*

Carlos Drummond de Andrade - Recomeçar

Machado, A. S. L. **Prevalência de doença celíaca em mulheres com infertilidade.** 2010. 73f. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010.

RESUMO

Introdução: Sintomas relacionados ao aparelho reprodutor feminino em pacientes com doença celíaca têm sido descritos na literatura, apesar de suas causas ainda não estarem completamente elucidadas. Parece haver um aumento da prevalência da doença em mulheres com queixa de infertilidade, sobretudo naquelas com infertilidade sem causa aparente. **Objetivos:** Determinar a prevalência de doença celíaca em um grupo de mulheres com história de infertilidade. **Métodos:** Estudo transversal, no qual foram incluídas 170 mulheres com queixa de infertilidade, admitidas em uma clínica de reprodução humana assistida em Salvador, Bahia, no período de setembro/2009 a julho/2010. A triagem para doença celíaca foi realizada através da dosagem sérica dos anticorpos IgA antitransglutaminase e IgA antiendomísio. Dosagem sérica de IgA total foi realizada para afastar a possibilidade de testes falso-negativos. Nos casos positivos para a sorologia, as pacientes responderam a um questionário de sintomas relacionados à doença celíaca. Realizou-se ainda, nestas pacientes, a identificação do HLA DQ2 e do HLA DQ8, dosagem de ácido fólico, vitamina B12 e ferritina no soro e foi indicada a realização de biópsia intestinal. Foram consideradas portadoras de doença celíaca, as pacientes com sorologia positiva e biópsia intestinal com presença de atrofia vilositária e portadoras de doença celíaca latente, aquelas com sorologia positiva, porém sem atrofia vilositária. **Resultados:** A prevalência de doença celíaca comprovada por biópsia no grupo de estudo foi 1,2% (2/170) [IC 95%: 0,1–4,2%], entretanto uma das pacientes com sorologia positiva não foi submetida à biópsia intestinal. Seis pacientes apresentaram anticorpo IgA antitransglutaminase positivo e destas, três foram positivas para o anticorpo IgA antiendomísio. Considerando-se, também, a doença celíaca latente, foi estimada prevalência de doença celíaca de 2,9% [IC 95%: 1,0–6,7%] e no subgrupo de infertilidade sem causa aparente de 10,3% (3/29) [IC 95%: 2,2–27,4%]. Todas as pacientes com sorologia positiva apresentaram ao menos um alelo HLA-DQ2. Nenhuma delas referiu diarreia. Constipação, flatulência e dor abdominal foram os sintomas gastrointestinais mais frequentemente relatados. Deficiência de vitamina B12 foi detectada em uma paciente com diagnóstico de doença celíaca e doença autoimune da tireoide foi encontrada em duas pacientes com sorologia positiva. **Conclusões:** A prevalência de doença celíaca em mulheres com queixa de infertilidade é elevada, particularmente entre aquelas sem causa aparente após avaliação, considerando-se justificável a realização de triagem sorológica para doença celíaca neste grupo de pacientes. Má nutrição e má absorção de ferro, ácido fólico e vitamina B12 não parecem ser a causa da infertilidade em mulheres com doença celíaca. Sintomatologia gastrointestinal atípica é frequente em mulheres celíacas com infertilidade. Entretanto, há necessidade de estudos com maior tamanho amostral para confirmar a associação entre doença celíaca e infertilidade feminina e definir o papel da triagem sorológica para doença celíaca nas mulheres que serão submetidas a técnicas de reprodução humana assistida.

Palavras-Chave: Doença celíaca, infertilidade feminina, autoanticorpos.

Machado, A. S. L. **Prevalence of celiac disease in women with infertility.** 2010. 73f. Dissertation (Masters in Interactive Processes of Organ and Systems) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010.

ABSTRACT

Background: Symptoms related to the female reproductive tract in patients with celiac disease have been reported in the literature, although its causes are not yet fully understood. There seems to be an increased prevalence of disease in women complaining of infertility, especially those with unexplained infertility. **Objectives:** To determine the prevalence of celiac disease in a group of women with a history of infertility. **Methods:** Cross-sectional study, which included 170 women complaining of infertility, admitted in an assisted reproduction clinic in Salvador, Bahia, Brazil, from September/2009 to July/2010. Screening for celiac disease was performed by serum levels of anti-transglutaminase IgA and IgA endomysial antibodies. Serum dosage of total IgA was also performed to rule out the possibility of false-negative tests. In cases positive for serology, patients answered a questionnaire about symptoms related to celiac disease. The identification of HLA DQ2 and HLA DQ8, dosage of folic acid, vitamin B12 and serum ferritin and indication for intestinal biopsy were still performed for these patients. They were considered to have celiac disease, patients with positive serology and intestinal biopsy with presence of villous atrophy and patients with latent celiac disease, those with positive serology but no villous atrophy. **Results:** The prevalence of celiac disease confirmed by biopsy in the study group was 1,2% (2 / 170) [95% CI: 0,1 to 4,2%], however one of the seropositive patients did not undergo intestinal biopsy. Six patients had IgA antibody anti-transglutaminase positive and of these, three were positive for IgA endomysial antibody. Considering also the latent celiac disease was estimated prevalence of celiac disease of 2,9% [95% CI: 1,0 to 6,7%] and in the subgroup of unexplained infertility 10,3% (3 / 29) [95% CI: 2,2 to 27,4%]. All seropositive patients had at least one HLA-DQ2. None reported diarrhea. Constipation, bloating and abdominal pain were the most frequently reported gastrointestinal symptoms. Vitamin B12 deficiency was detected in a patient with celiac disease and autoimmune thyroid disease was found in two patients with positive serology. **Conclusions:** The prevalence of celiac disease in women complaining of infertility is high, particularly among those without apparent cause after evaluation, and considering justifiable the implementation of serological screening for celiac disease in this group of patients. Poor nutrition and poor absorption of iron, folic acid and vitamin B12 do not appear to be the cause of infertility in women with celiac disease. Atypical gastrointestinal symptoms are frequent in women celiac with infertility. However, we need studies with larger sample sizes to confirm the association between celiac disease and female infertility and to define the role of serological screening for celiac disease in women who are subjected to techniques of assisted human reproduction.

Keywords: Celiac disease, female infertility, autoantibodies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Patogênese da doença celíaca incluindo as alterações imunológicas relacionadas com a lesão intestinal.....	19
Figura 2. Possíveis papéis da enzima transglutaminase e dos autoanticorpos na patogênese da atrofia da mucosa intestinal na doença celíaca	20
Gráfico 1. Idade das pacientes estudadas com infertilidade (n=170).....	41
Gráfico 2. Idade das pacientes estudadas com infertilidade comparada à idade das pacientes da mesma amostra com infertilidade e diagnóstico sorológico de doença celíaca	41
Gráfico 3. Tempo de duração da infertilidade no momento de inclusão das pacientes no estudo (n=170).....	42
Gráfico 4. Tempo de duração da infertilidade no momento de inclusão das pacientes no estudo, segmentado por paciente estudada com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca (n=6).....	43
Gráfico 5. Frequência do número de tentativas de técnica de reprodução humana assistida a que correspondia o tratamento corrente considerando-se as pacientes estudadas com infertilidade (n=170).....	45
Gráfico 6. Frequência do número de tentativas de técnica de reprodução humana assistida a que correspondia o tratamento corrente considerando-se as pacientes estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca (n=6)	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Doenças autoimunes associadas com prevalência elevada de doença celíaca.	22
Tabela 2. Condições clínicas associadas a risco elevado de doença celíaca	23
Tabela 3. Classificação histológica das alterações da mucosa intestinal na doença celíaca (Marsh modificada por Oberhuber)	27
Tabela 4. Estudos de prevalência de doença celíaca em mulheres com infertilidade	30
Tabela 5. Estudos de prevalência de doença celíaca em mulheres com infertilidade sem causa aparente (ISCA)	31
Tabela 6. Classificação da condição nutricional de acordo com o índice de massa corpórea (Kg/m ²)	35
Tabela 7. Frequência dos testes sorológicos positivos para doença celíaca nas mulheres estudadas com infertilidade	39
Tabela 8. Características das mulheres estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca	40
Tabela 9. Frequência das principais causas para a indicação de técnica de reprodução humana assistida nas pacientes estudadas com infertilidade	43
Tabela 10. Soroprevalência de doença celíaca, na amostra de pacientes estudadas, segmentada por causa de infertilidade	44
Tabela 11. Análise descritiva de variáveis demográficas e relacionadas ao diagnóstico de infertilidade das pacientes estudadas (n=170)	46
Tabela 12. Análise descritiva de variáveis demográficas e relacionadas ao diagnóstico de infertilidade nas pacientes estudadas com sorologia positiva para doença celíaca (n=6)	46
Tabela 13. Comparação entre as variáveis demográficas e relacionadas ao diagnóstico de infertilidade das pacientes estudadas, separadas por diagnóstico (n=170)	47
Tabela 14. Avaliação do estado nutricional das pacientes estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca, em Salvador, Bahia, considerando-se o índice de massa corpórea (Kg/m ²)	47
Tabela 15. Percentual de mulheres estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca que apresentaram sintomas gastrointestinais ou manifestações extraintestinais associados à doença celíaca, segmentado por sintoma referido	48
Tabela 16. Características genéticas da pesquisa de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 nas pacientes estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca	49

Tabela 17. Características das dosagens séricas de ferritina, ácido fólico e vitamina B12 das pacientes estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca	49
Tabela 18. Características histológicas das biópsias de mucosa intestinal das pacientes estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca.....	50
Tabela 19. Características das mulheres estudadas com infertilidade e diagnóstico de doença celíaca confirmado por biópsia	51
Tabela 20. Evolução dos marcadores sorológicos no seguimento da paciente categorizada como Caso 4 entre as pacientes estudadas com infertilidade e diagnóstico de doença celíaca.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAE	Anticorpo antiendomísio
AAG	Anticorpo antigliadina
AAT	Anticorpo antitireoidiano
Anti-TGt	Anticorpo antitransglutaminase tecidual
Anti-TPO	Anticorpo antiperoxidase tireoideana
CD25+	Linfócito T CD25+
CD4+	Linfócito T CD4+
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CPPHO	Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira
DC	Doença celíaca
dL	Decilitro
ELISA	“Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay” (teste imunoenzimático)
FSH	“Follicle-Stimulating Hormone” (Hormônio Folículo Estimulante)
HLA	“Human Leukocyte Antigen” (Antígeno Leucocitário Humano)
HLA DQ2	Antígeno Leucocitário Humano de Classe II DQ2
HLA DQ8	Antígeno Leucocitário Humano de Classe II DQ8
HLA DR	Antígeno Leucocitário Humano de Classe II DR
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
ICAM-1	“Inter-Cellular Adhesion Molecule 1” (Molécula de Adesão Intercelular 1)
ICS	Instituto de Ciências da Saúde
IgA	Imunoglobulina de isótipo A
IgG	Imunoglobulina de isótipo G
IMC	Índice de massa corpórea
ISCA	Infertilidade sem causa aparente
LH	“Luteinizing Hormone” (Hormônio Luteinizante)
LIE	Linfócito intraepitelial
m ²	Metro ao quadrado
mg	Miligramas
MHC	“Major Histocompatibility Complex” (Complexo de Hiscompatibilidade Principal)
mL	Mililitro

MMP-1	“Matrix Metalloproteinase -1” (Metaloproteinase de Matriz 1)
MMP-3	“Matrix Metalloproteinase -3” (Metaloproteinase de Matriz 3)
ng	Nanogramas
PCR	“Polymerase Chain Reaction” (Reação de Polimerase em Cadeia)
pg	Picogramas
Kg	Quilograma
T3	Hormônio triiodotironina
T4	Hormônio tiroxina
TCR	“T cell receptor” (Receptor de células T)
TGFβ 1	“Transforming growth factor beta 1” (Fator de transformação de crescimento β1)
TGt	Transglutaminase tecidual
TH1	Linfócito T-helper 1
TH2	Linfócito T-helper 2
TNFα	“Tumor necrosis factor – alpha” (Fator de necrose tumoral alfa)
TSH	“Thyroid-stimulating hormone” (Hormônio estimulador da tireoide)
U	Unidades Internacionais
UFBA	Universidade Federal da Bahia
WHO	“World Health Organization” (Organização Mundial de Saúde)

SUMÁRIO

I INTRODUÇÃO	17
I.1 DISFUNÇÕES DO APARELHO REPRODUTOR FEMININO ASSOCIADAS À DOENÇA CELÍACA	27
II OBJETIVOS	32
II.1 PRINCIPAL:	32
II.2 SECUNDÁRIOS:	32
III CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS	33
III.1 DESENHO DO ESTUDO.....	33
III.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	33
III.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	33
III.4 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DA INFERTILIDADE	33
III.5 COLETA DE DADOS CLÍNICOS.....	34
III.6 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO, ANÁLISES LABORATORIAIS E HISTOLÓGICAS	35
III.7 ANÁLISE DOS DADOS	37
III.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	38
IV RESULTADOS	39
IV.1 CARACTERÍSTICAS DOS ACHADOS LABORATORIAIS:	39
IV.2 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA:.....	40
IV.2.1 Faixa etária	40
IV.2.2 Idade da menarca	42
IV.2.3 Tempo de infertilidade	42
IV.2.4 Principal causa para a infertilidade	43
IV.2.5 Número dos procedimentos (técnica de reprodução humana assistida) realizados:	44
IV.3 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA:	45
IV.4 DESCRIÇÃO DAS PACIENTES COM DOENÇA CELÍACA:	46
IV.5 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DAS PACIENTES COM SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA CELÍACA.	47
IV. 6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS RELACIONADAS À DOENÇA CELÍACA NAS PACIENTES COM SOROLOGIA POSITIVA	48
IV. 7. ACHADOS GENÉTICOS DAS MULHERES COM INFERTILIDADE E SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA CELÍACA.	48

IV.8 ASPECTOS LABORATORIAIS DA PESQUISA DE DEFICIÊNCIAS ESPECÍFICAS DE NUTRIENTES NAS MULHERES COM INFERTILIDADE E SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA CELÍACA.	49
IV.9 ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS DAS MULHERES COM INFERTILIDADE E SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA CELÍACA E PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA NA AMOSTRA.	50
IV.10 DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DAS MULHERES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA.	50
IV.11 PARTICULARIDADES DOS RESULTADOS DA QUARTA PACIENTE COM SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA CELÍACA.	51
V DISCUSSÃO	53
VI CONCLUSÕES:	60
REFERÊNCIAS	61
ANEXOS	70
ANEXO A – FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS - CONEP	70
ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	71
ANEXO C – QUESTIONÁRIO	72

I. INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma doença inflamatória crônica do intestino delgado, imunomediada, que ocorre em indivíduos geneticamente susceptíveis, após ingestão de proteínas ricas em prolina e glutamina, prolaminas encontradas no trigo (gliadina e glutenina), centeio (secalina) e cevada (hordeína) e que são amplamente intituladas “glúten” (STEPNIAK e KONING, 2006; KAGNOFF, 2007). As sequências peptídicas ricas em glutamina parecem ser responsáveis pela toxicidade do trigo, centeio e cevada na doença celíaca (FRASER e CICLITIRA, 2001).

Essas moléculas, mediante uma combinação de fatores genéticos e ambientais promovem a ativação de mecanismos imunológicos, induzindo uma resposta inflamatória no intestino delgado, resultando em vários graus de lesão com atrofia vilositária, hipertrofia das criptas e infiltrado de linfócitos intraepiteliais (LIE) no epitélio jejunal (ALAE DINI e GREEN, 2005; BAPTISTA, 2006; KOTZE, 2006; NOBRE, SILVA e PINA CABRAL, 2007).

A susceptibilidade para a doença celíaca é geneticamente determinada pela presença de alelos específicos de genes do antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês Human Leukocyte Antigen) da classe II, do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, do inglês Major Histocompatibility Complex), que atuam provavelmente com um padrão de interação multiplicativa de risco com os genes não-HLA (BEVAN et al., 1999; HOULSTON e FORD, 1996; SOLLID, 2002). A doença celíaca apresenta uma forte associação com o sistema HLA, com aproximadamente 90-95% dos pacientes celíacos expressando a molécula de classe II, DQ2 (alelos DQA1*0501 e DQB1*0201) e os restantes apresentando, na sua maioria, o haplótipo DQ8 (alelos DQA1*0301 e DQB1*0302 (SOLLID, 1989). Entretanto, estima-se que os genes do complexo de antígenos leucocitários humanos contribuam para apenas cerca de 40% do componente hereditário que promove essa resposta imune anormal ao glúten, sendo os genes não associados ao sistema HLA os determinantes mais fortes de susceptibilidade para a doença celíaca (SOLLID, 1998; UTIYAMA, REASON e KOTZE, 2004; BRAKEN et al., 2008). Desta forma, a presença dos haplótipos HLA-DQ2 ou DQ8 é fator necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento da doença celíaca.

Nos indivíduos geneticamente susceptíveis, os peptídeos do glúten parcialmente digeridos pelas enzimas do suco gástrico e pancreático e do lúmen intestinal atravessam a barreira epitelial da mucosa, por mecanismos ainda não completamente determinados,

presumivelmente após alterações nas junções intercelulares e aumento da permeabilidade intestinal e chegam à lâmina própria onde são expostos à transglutaminase 2, também denominada transglutaminase tecidual (TGt). A TGt é uma enzima intracelular encontrada em diferentes tipos de células. Nos portadores de doença celíaca, a TGt tem sido detectada em todas as camadas da parede do intestino, com predomínio de expressão na submucosa. Normalmente intracelular, a TGt é liberada das células durante processo inflamatório ou lesão celular. Esta enzima modifica especificamente os peptídios do glúten, convertendo os resíduos de glutamina em ácido glutâmico por desaminação (GRIFFIN, CASADIO e BERGAMIN, 2002). As moléculas de ácido glutâmico então formadas são carregadas negativamente e, desta forma, ligam-se com maior afinidade às moléculas de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 das células apresentadoras de antígenos. A mucosa intestinal de pacientes com doença celíaca apresenta uma população de células T CD4+ que reconhecem, através do receptor TCR, tais complexos de peptídeos ligados ao HLA. A partir deste reconhecimento ocorrem a ativação e uma intensa resposta proliferativa dos clones específicos de linfócitos T CD4+, com consequente secreção de citocinas pró-inflamatórias e indução de resposta imune do tipo TH1 e/ou TH2. As citocinas da resposta TH1 (primariamente o fator de necrose tumoral alfa – TNF α) induzem os fibroblastos intestinais à liberação de metaloproteinases da matriz da mucosa (MMP-1 e MMP-3). Estas metaloproteinases degradam o colágeno fibrilar, as glicoproteínas e os proteoglicanos promovendo lesão da matriz extracelular, e exercem papel central na determinação do processo de atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas. Por outro lado, a resposta imune do tipo TH2 promove a maturação e a expansão de plasmócitos que produzem imunoglobulinas da classe IgA e IgG contra os peptídeos do glúten, a TGt e contra os complexos gliadina-TGt. Os linfócitos B também atuam como células apresentadoras de antígenos, expondo os peptídios de glúten desaminados aos linfócitos T específicos, fato que desencadeia a ativação e a expansão clonal dos linfócitos B com liberação de imunoglobulinas específicas (ALAEDINI e GREEN, 2005; KAGNOFF, 2007).

Na Figura 1 observa-se o resumo sobre a patogênese da doença celíaca incluindo as alterações imunológicas relacionadas com a lesão intestinal.

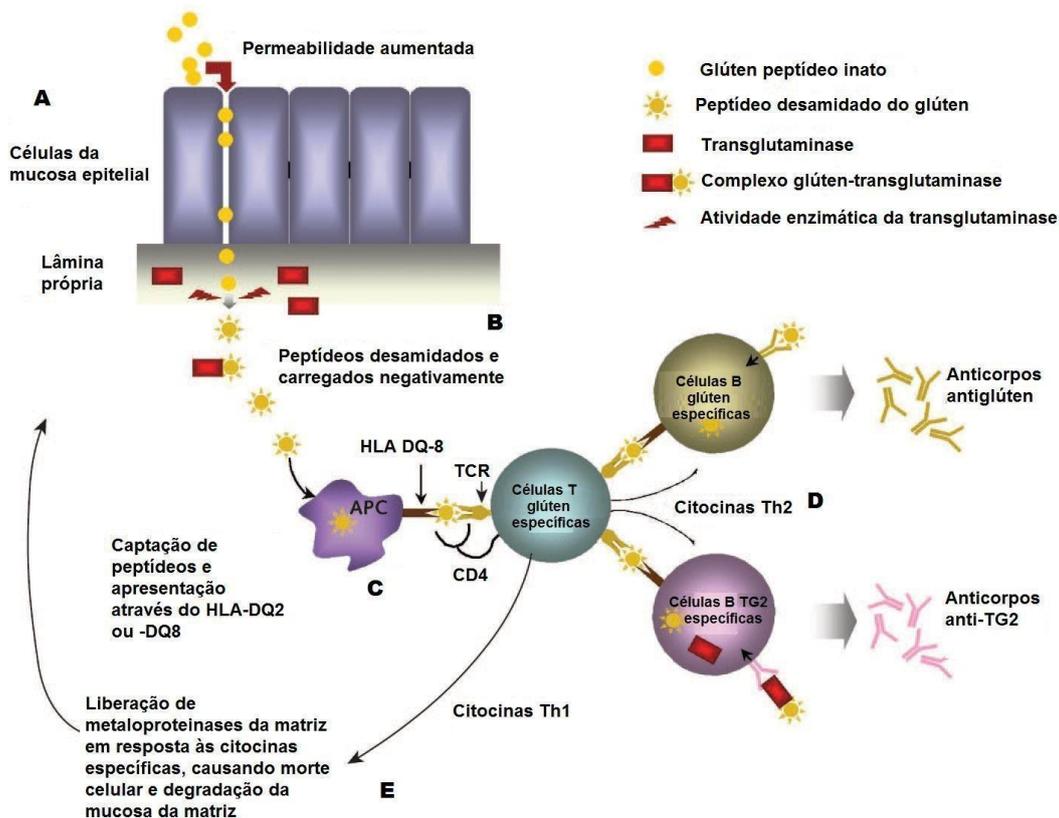


Figura 1. Patogênese da doença celíaca incluindo as alterações imunológicas relacionadas com a lesão intestinal

Figura traduzida de: ALAEDINI e GREEN. Ann. Intem. Med. 2005;142:289-298.

O papel dos autoanticorpos na patogênese da doença celíaca ainda não está completamente esclarecido. Griffin, Casadio e Bergamin (2002) sugeriram que os autoanticorpos produzidos contra o complexo gliadina-transglutaminase na doença celíaca podem afetar as funções celulares da enzima transglutaminase, que atua na adesão e sobrevivência celular, assim como na estabilização da matriz e ativação do fator de transformação de crescimento $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) – eventos importantes no processo de desenvolvimento normal e diferenciação da mucosa intestinal e também requeridos no processo de reparo do intestino. De forma que, por toxicidade direta à mucosa intestinal através de alterações nas funções da enzima transglutaminase, os anticorpos contra a transglutaminase na doença celíaca contribuem para a atrofia da mucosa intestinal e uma variedade de manifestações clínicas da doença (Figura 2).

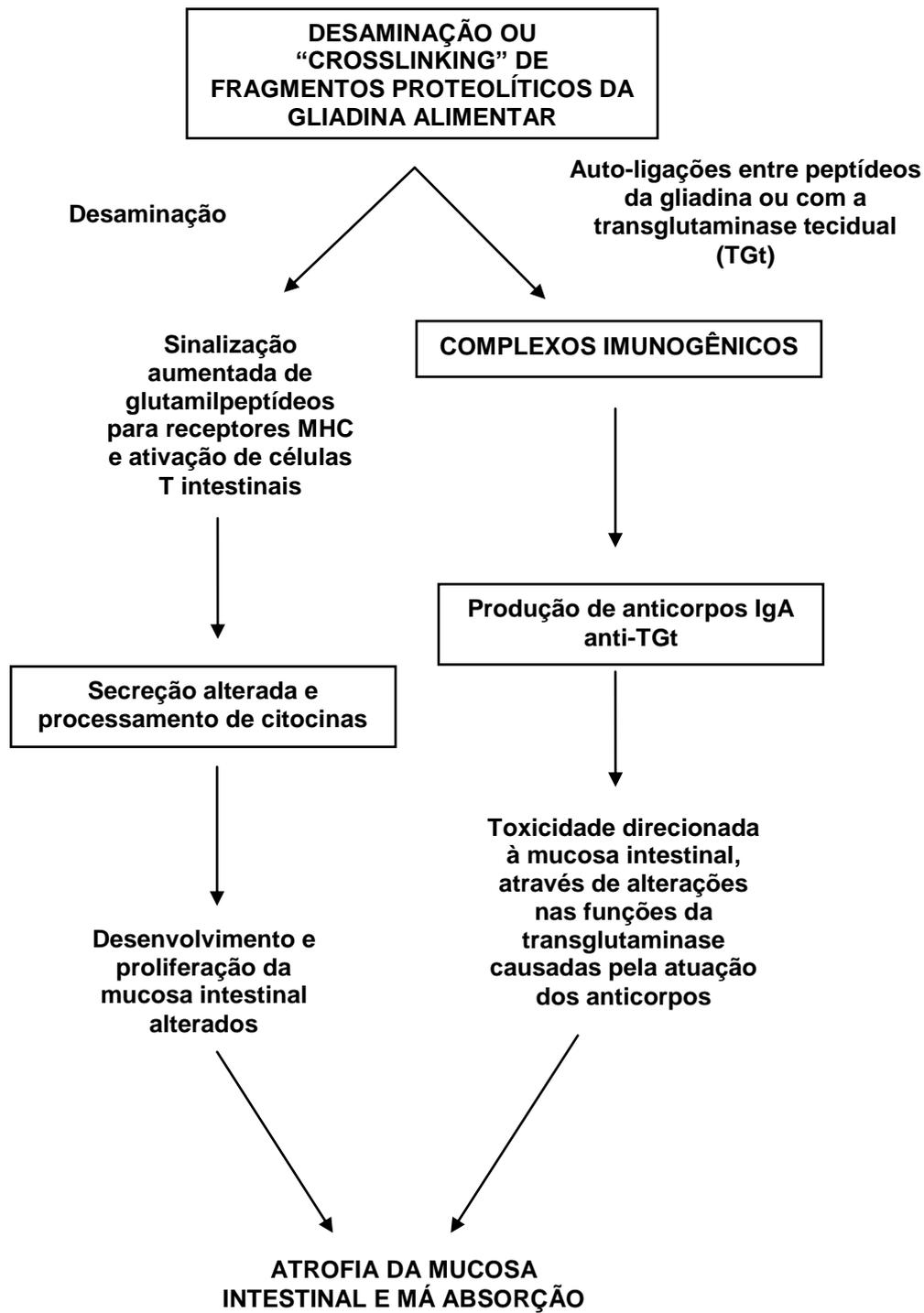


Figura 2. Possíveis papéis da enzima transglutaminase e dos autoanticorpos na patogênese da atrofia da mucosa intestinal na doença celíaca

Figura traduzida de: GRIFFIN, CASADIO e BERGAMIN. *Biochem. J.* 2002;368:377-396.

Estes autoanticorpos são produzidos localmente na mucosa intestinal, onde ficam depositados abaixo da membrana basal epitelial bem como ao redor dos vasos sanguíneos da

mucosa. São encontrados na mucosa intestinal e no soro de pacientes celíacos durante o consumo de glúten, com desaparecimento gradual, entretanto mais rapidamente do soro, quando instituída a dieta isenta de glúten (CAPUTO et al., 2009). Os depósitos de IgA contra a transglutaminase extracelular também já foram encontrados no fígado, rins, gânglios linfáticos e músculos, indicando que a transglutaminase de vários outros tecidos também pode ser acessível aos autoanticorpos derivados do intestino (KORPONAY-SZABÓ et al., 2004). Recentemente, Caputo e colaboradores (2009), demonstraram que estes autoanticorpos são funcionais, capazes de inibir a diferenciação e/ou induzir a proliferação celular do epitélio intestinal, aumentar a permeabilidade epitelial e ativar monócitos. Myrsky e outros (2008) também demonstraram, *in vitro*, que os autoanticorpos contra a transglutaminase 2 inibem a angiogênese, provavelmente promovendo a desorganização da vascularização da mucosa intestinal encontrada em pacientes celíacos não tratados.

Anteriormente considerada uma doença rara da infância, a partir da identificação dos autoantígenos envolvidos na doença celíaca e da utilização de marcadores sorológicos de altas sensibilidade e especificidade em estudos epidemiológicos, houve mudanças no entendimento desta condição, tanto no que se refere ao conhecimento da história natural da doença como no reconhecimento de sua elevada prevalência, possivelmente acometendo 1,0% da população geral (FASANO et al., 2003; SHAHBAZKHANI et al., 2003; MAKI et al., 2003; TOMMASINI et al., 2004; BINGLEY et al., 2004; CATASSI et al., 2007). No Brasil, estudos recentes de rastreamento em doadores de sangue demonstraram elevada prevalência desta doença, variando de 1:474, em Brasília a 1:214, em São Paulo (PRATESI et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2007).

A heterogeneidade do quadro clínico da doença celíaca é condizente com a sua patogênese que envolve interações entre fatores ambientais, genéticos e imunológicos. E é neste contexto que, em pacientes celíacos não tratados, a apresentação clínica é amplamente variável. A atual classificação clínica da doença celíaca inclui: a forma clássica – pacientes com sorologia positiva, alterações histológicas características e sinais e sintomas típicos de síndrome de má absorção; a forma silenciosa – indivíduos assintomáticos com sorologia positiva e alterações histológicas características da doença; a forma latente – indivíduos assintomáticos com sorologia positiva e mucosa intestinal normal; a forma atípica – pacientes com sorologia positiva, alterações histológicas características e nos quais a doença se manifesta através de sinais e sintomas gastrointestinais atípicos ou relacionados a outros órgãos e sistemas; e a doença celíaca refratária – pacientes com sorologia positiva, alterações histológicas

características e quadro persistente de má absorção que não responde ao tratamento (FERGUSON, ARRANZ e O'MMAHONY, 1993; COLLIN et al., 2002; WESTERBERG et al., 2006; SÁNCHEZ et al., 2008; GAMA E SILVA e FURLANETTO, 2010).

Cada vez mais, tem-se demonstrado que as manifestações atípicas da doença celíaca correspondem à forma clínica mais frequente de apresentação desta patologia. Em uma análise retrospectiva, Makharia e colaboradores (2007) estudando 45 pacientes com diagnóstico de doença celíaca na idade adulta, com média de idade ao diagnóstico de 28,7 anos, demonstraram que mais da metade destes pacientes apresentava manifestações atípicas da doença celíaca. Em outro estudo, baseado em respostas a questionários e que incluiu 2681 adultos celíacos, membros da associação celíaca canadense, os autores demonstraram que antes do diagnóstico de doença celíaca 68% dos pacientes apresentavam anemia, 32% constipação e 26% aftas recorrentes, como condição clínica associada à doença (CRANNEY et al., 2007).

Comumente, a doença celíaca também está associada a outras doenças autoimunes (FASANO, 2006). Dentre estas, estudos prospectivos encontraram aumento da prevalência de doença celíaca em pacientes com doenças autoimunes da tireoide, diabetes mellitus tipo 1, doenças autoimunes do fígado, doença de Addison e doença inflamatória intestinal (Tabela 1).

Tabela 1. Doenças autoimunes associadas com prevalência elevada de doença celíaca.

Patologia	Prevalência de doença celíaca
Diabetes mellitus tipo 1	NOT et al. (2001): 5,7% MAHMUD et al. (2005): 7,0%
Doença autoimune da tireoide	SATEGNA-GUIDETTI et al. (1998): 3,3% MELONI et al. (2001): 4,4% MAINARD et al. (2002): 2,0%
Cirrose biliar primária	KINGHAM e PARKER (1998): 6,0% DICKEY et al. (1997): 7,0%
Doença de Crohn	TURSI et al. (2005): 18,5%

A patogênese da coexistência de doença celíaca com outras patologias autoimunes ainda não está esclarecida, mas reações cruzadas de autoanticorpos e mimetismo molecular de

antígenos associados à expressão em comum de moléculas HLA da classe II estão possivelmente envolvidos (KUMAR, RAJADHYAKSHA e WORTSMAN, 2001; CH'NG, JONES e KINGHAM, 2007).

Diante do quadro clínico amplamente variável, sem o rastreamento sorológico acurado, inicialmente a doença celíaca era subestimada. A descoberta da transglutaminase tecidual como o principal autoantígeno do tecido endomysial possibilitou a introdução do método imunoenzimático ou ELISA (do inglês, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), com altas sensibilidade e especificidade, para a pesquisa de anticorpos antitransglutaminase tecidual presentes na doença celíaca não tratada (DIETERICH et al., 1997, 1998). Desta forma, com a identificação de novos marcadores sorológicos, mais sensíveis e específicos, é possível reconhecer, através de estudos de rastreamento populacional, um grande número de portadores da doença celíaca nas diversas faixas etárias, com esta patologia exibindo uma prevalência muito mais elevada.

A determinação dos marcadores sorológicos da doença celíaca compreende testes não invasivos e de fácil realização. Eles estão indicados para: a pesquisa inicial dos casos suspeitos, determinando os pacientes que deverão ser submetidos à biópsia intestinal; o rastreamento dos parentes de 1º grau de pacientes celíacos, entre os quais há descrição de elevada prevalência da doença (STERN et al., 1980; HOGBERG et al., 2003; GARDNER, MUTTON e WALKER-SMITH., 2008; CASTRO-NUNES et al., 2010); e as populações de risco, que compreendem os indivíduos com patologias associadas à doença celíaca (BARKER e LIU, 2008; FREEMAN, 2009). Estas patologias correspondem a possíveis complicações da doença celíaca não tratada (Tabela 2) ou ainda a doenças que compartilham mecanismos patogênicos e/ou bases genéticas com a doença celíaca. Nelas, a prevalência da doença celíaca supera em diversas vezes a prevalência encontrada na população geral.

Tabela 2. Condições clínicas associadas a risco elevado de doença celíaca

Dermatite herpetiforme	Anemia ferropriva refratária a tratamento
Baixa estatura	Esteatose hepática não-alcoólica
Osteoporose ou osteopenia	Hipertransaminasemia crônica inexplicada
Doenças neurológicas	Doenças malignas do intestino – linfomas
Infertilidade	
Síndrome de Down e síndrome de Turner	

Ademais, os testes sorológicos têm sido ainda utilizados para monitorizar a adesão e a resposta à dieta isenta de glúten, que é a única terapêutica efetiva para a doença celíaca até o momento (PÉREZ et al., 2005; DIPPER et al., 2009).

Os testes sorológicos para a doença celíaca podem ser divididos em dois grupos, baseados nos seus antígenos alvo:

- Testes para anticorpo contra a gliadina.
- Testes para anticorpos contra o tecido endomísial: pesquisa do anticorpo antiendomísio (AAE) e do anticorpo antitransglutaminase tecidual (ac. anti-TGt ou AATGt).

ANTICORPOS ANTIGLIADINA

Os anticorpos antigliadina (AAG) foram os primeiros marcadores sorológicos descritos na doença celíaca e são dirigidos contra a fração antigênica da proteína gliadina, presente no trigo, e de proteínas análogas, que são absorvidas pela mucosa intestinal. A gliadina purificada é facilmente disponível e utilizada como antígeno para a detecção de anticorpos antigliadina no soro, que são predominantemente das classes IgA e IgG, sendo detectados por meio da técnica imunoenzimática. São testes de fácil execução e baixo custo, porém possuem sensibilidade (50-60%) e especificidade (60-70%) reduzidas para o diagnóstico da doença celíaca e falta a padronização entre os laboratórios (KOTZE, 2006). Níveis elevados destes anticorpos podem também ser encontrados em pacientes com outras doenças gastrointestinais, doenças autoimunes e em indivíduos normais (BARBIERI e ROMALDINI, 1999).

Os testes sorológicos para pesquisa dos anticorpos antigliadina não são mais rotineiramente recomendados por suas baixas sensibilidade e especificidade (BAUDON et al., 2004).

ANTICORPOS ANTIENDOMÍSIO

Os anticorpos antiendomísio (AAE) são anticorpos primariamente da classe IgA dirigidos contra o endomísio, tecido conjuntivo que se encontra ao redor da musculatura lisa, correlacionando-se positivamente com a gravidade da lesão da mucosa intestinal (MARINÉ et

al., 2009). Os AAE são detectados por imunofluorescência indireta em cordão umbilical ou cortes de tecido congelado de esôfago de macaco, produzindo um padrão de coloração característico (VOLTA et al., 1995). É um método observador-dependente e requer profissional experiente para a realização. O teste para o anticorpo IgA antiendomísio é moderadamente sensível (70-100%) e altamente específico para a DC não tratada (96-100%), com maior sensibilidade do teste quando realizado com esôfago de macaco e maior especificidade quando realizado com cordão umbilical (LEWIS e SCOTT, 2006). Em um estudo recente, Tamure e outros (2007) correlacionando a histologia e a sorologia em pacientes celíacos, evidenciaram que os níveis de AAE tiveram boa correlação com a atrofia vilositária total (sensibilidade de 92%), porém a sensibilidade do teste foi reduzida em presença de atrofia vilositária parcial ou subtotal. Grodzinsky e colaboradores (2008) por sua vez, demonstraram que 11 de 19 crianças com AAE positivos e ausência de lesão da mucosa jejunal na biópsia inicial evoluíram, em um período de 2 a 7 anos, com enteropatia do intestino delgado, sugerindo que os AAE foram um fator preditor precoce de doença celíaca nestas crianças.

O resultado do teste é descrito simplesmente como positivo ou negativo, uma vez que até títulos baixos do IgA AAE no soro são específicos para doença celíaca, sendo o título definido como a mais alta diluição com imunofluorescência presente (BARBIERI e ROMALDINI, 1999).

Na prática, a identificação dos AAE é trabalhosa e de custo relativamente elevado, o que limita o seu uso nos programas de triagem em larga escala. O teste apresenta limitações inerentes aos de qualquer teste cujo resultado depende do escore subjetivo do examinador. A determinação dos AAE pode também ser influenciada pela presença simultânea dos anticorpos contra músculo liso.

ANTICORPOS ANTITRANSGLUTAMINASE

A partir da identificação da transglutaminase como o principal autoantígeno da doença celíaca e do desenvolvimento de testes imunoenzimáticos para a pesquisa de anticorpos antitransglutaminase tecidual (anti-TGt), tem-se demonstrado que os anticorpos anti-TGt são altamente sensíveis (95-100%) e específicos (90-100%) para o diagnóstico da DC (ZINTZARAS e GERMENIS, 2006). Entretanto, assim como o AAE da classe IgA, a sensibilidade do exame parece correlacionar-se positivamente com a gravidade da lesão da

mucosa intestinal, sendo menos sensíveis em presença de graus menores de anormalidade da mucosa (EMAMI et al., 2008).

Atualmente, os testes pelo método ELISA para a pesquisa do anticorpo anti-TGt da classe IgA estão amplamente disponíveis e são mais fáceis de realizar, menos operador-dependentes e mais baratos que a imunofluorescência utilizada para a detecção do antiendomísio IgA. A precisão diagnóstica dos imunoenaios para o IgA anti-TGt tem sido ampliada pelo uso de TGt humana, em substituição aos preparados não humanos usados anteriormente (TESEI et al., 2003).

Observa-se, então, que os anticorpos IgA antitransglutaminase e antiendomísio são os marcadores com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de doença celíaca, permitindo triar os pacientes que deverão ser submetidos à biópsia intestinal (KAUKINEN et al., 2010). O anticorpo IgA antitransglutaminase representa o teste sorológico de maior sensibilidade e o IgA antiendomísio o de maior especificidade (CARROCCIO et al., 2002). Alguns autores têm demonstrado, ainda, que a combinação destes testes resulta em aumento da sensibilidade e especificidade (100% e 99%, respectivamente), sendo esta combinação o método escolhido para o presente estudo (MAKI et al., 2003; RUSSO, CHARTRAND e SEIDMAN, 1999).

No entanto, já foi demonstrado que a prevalência de deficiência de IgA em pacientes celíacos chega à 2,6%, o que significa um risco para deficiência de IgA nos pacientes celíacos 10 a 16 vezes maior que o da população geral (CATALDO et al., 1998). Diante disso, tem-se recomendado a realização de dosagem sérica de IgA nos pacientes que serão submetidos à triagem sorológica para a doença celíaca, a fim de se afastar a possibilidade de pesquisas negativas de antitransglutaminase e antiendomísio da classe IgA devido à presença de deficiência desta imunoglobulina (ALAEDINI e GREEN, 2006). Os anticorpos anti-TGt e AAE da classe IgG também estão disponíveis. Contudo, estas dosagens das classes IgG dos autoanticorpos para doença celíaca estariam justificadas apenas nos pacientes com deficiência seletiva de IgA (CATALDO et al., 2000; VILLALTA et al., 2007). Nestes pacientes, Kumar e outros (2002) demonstraram que tanto o anticorpo antiendomísio, quanto o anticorpo antitransglutaminase e o antigliadina, todos da classe IgG, foram úteis na investigação para a doença celíaca.

No entanto, até o momento, em todos os casos de sorologia positiva, apenas a biópsia do intestino delgado, avaliada conforme os critérios propostos por Marsh (1992), e posteriormente modificados por Oberhuber, Granditsch e Vogelsang (1999), demonstrando a

presença de atrofia das vilosidades intestinais associada ao infiltrado inflamatório (Marsh-Oberhuber III), é considerada padrão-ouro para o diagnóstico definitivo da doença celíaca. Este foi o método de avaliação das biópsias utilizado neste estudo (Tabela 3).

Tabela 3. Classificação histológica das alterações da mucosa intestinal na doença celíaca (Marsh modificada por Oberhuber)

Estágio	Características histológicas
Estágio 0	Fragmento sem alterações histológicas com menos de 40 LIE/100 enterócitos contados
Estágio I	Arquitetura da mucosa apresenta-se normal com aumento do infiltrado de LIE
Estágio II	Lesão hiperplásica; caracterizado por hiperplasia de criptas e aumento do número de LIE
Estágio III	IIIa – atrofia vilosa parcial IIIb – atrofia vilosa subtotal IIIc – atrofia vilosa total
Estágio IV	Lesão hipoplásica atrófica; mucosa plana com altura normal das criptas e ausência de inflamação significativa com contagem normal de LIE

I. 1. DISFUNÇÕES DO APARELHO REPRODUTOR FEMININO ASSOCIADAS À DOENÇA CELÍACA

Em mulheres celíacas não tratadas, a associação entre doença celíaca e disfunção do aparelho reprodutor – como menarca tardia, abortos recorrentes e infertilidade sem causa aparente (ISCA) – tem sido apontada por vários autores (FERGUSON, HOLMES e COOKE, 1982; MOLTENI, BARDELLA e BIANCHI, 1990; KOTZE, 2004; PELLICANO et al., 2007), além de maior ocorrência de recém-nascidos com baixo peso ao nascer e natimortos nas mulheres celíacas que conseguem conceber (CIACCI et al., 1996; SHEINER, PELEG e LEVY, 2006; SALVATORE et al., 2007; KHASHAN et al., 2009; MARTINELLI et al., 2010). Sher e Mayberry (1996) estudando a associação entre doença celíaca e infertilidade

feminina, demonstraram que, entre as pacientes com infertilidade e doença celíaca, 15% das gestações terminaram em abortamento contra 6% das gestações no grupo controle de mulheres sem problemas reprodutivos. Martinelli e outros (2000) estudando 845 grávidas identificaram doze pacientes com sorologia positiva para a doença celíaca. Em sete destas doze pacientes (58,3%), ocorreram eventos adversos na gestação. Cinco delas tiveram bebês pequenos para a idade gestacional (41%), três evoluíram para parto prematuro (25%) e quatro tinham história de abortos recorrentes (33,3%). Por outro lado, em um estudo com tamanho amostral maior, incluindo 51 mulheres grávidas com sorologia positiva para doença celíaca (anticorpo IgA antitransglutaminase) e 4997 gestantes com sorologia negativa para esta patologia, não foi observado aumento do risco de abortamento, parto prematuro, baixo peso ao nascer ou crescimento intrauterino retardado entre as mulheres grávidas soropositivas para a doença celíaca quando comparadas aos controles (GRECO et al., 2004).

O mecanismo pelo qual a doença celíaca causa estas alterações ainda não foi totalmente elucidado. Fatores como má nutrição, deficiência de ferro, folato, vitamina B12, vitamina K e zinco têm sido aventados (STAZI e MONTOVANI, 2000a; BONA, MARINELLO e ODERDA, 2002; HALFDANARSON, LITZOW e MURRAY, 2007). Entretanto, a má absorção ou má nutrição não tem sido um achado consistente em mulheres celíacas com infertilidade, sugerindo uma interação entre deficiências nutricionais específicas, desequilíbrios endócrinos e distúrbios imunológicos. De fato, a doença celíaca é uma desordem sistêmica autoimune associada à produção de autoanticorpos contra a onipresente transglutaminase tissular humana, principal autoantígeno da doença celíaca. Uma possibilidade para a causa de infertilidade em mulheres celíacas não tratadas e que tem sido cada vez mais pesquisada é a presença dos autoanticorpos. Recentemente, Anjum e colaboradores (2009) demonstraram que a presença de anticorpos IgA contra a transglutaminase presente no soro materno, pode promover a inibição da atividade da transglutaminase presente na superfície placentária, sugerindo que esta seria uma provável causa de comprometimento da função placentária em mulheres celíacas grávidas, responsável por crescimento intrauterino retardado, ou reconhecimento imune do concepto pelo organismo materno levando ao aborto. Em um estudo *in vitro*, ainda mais recente, Di Simone e outros (2010), estudando células trofoblásticas primárias humanas, isoladas de tecido placentário e expostas a anticorpos IgG anti-transglutaminase obtidos do soro de pacientes celíacas não tratadas, demonstraram que as células trofoblásticas foram agressivamente comprometidas, o que pode representar o mecanismo principal pelo qual a

implantação do embrião e o seguimento da gestação podem estar prejudicados nas gestantes celíacas não tratadas.

A prevalência aumentada de doença celíaca entre mulheres com infertilidade foi documentada por Collin e outros (1996), que encontraram doença celíaca em quatro de 150 mulheres com esta queixa, perfazendo uma prevalência de doença celíaca na amostra estudada de 2,7%. Sendo que todas as pacientes diagnosticadas com a doença foram do subgrupo de infertilidade sem causa aparente, com prevalência de DC neste subgrupo de 4,1% (4:98). Neste estudo nenhuma das 150 mulheres do grupo controle apresentou doença celíaca.

Meloni e colaboradores (1999) demonstraram uma prevalência de doença celíaca silenciosa em mulheres com infertilidade três vezes maior do que na população feminina da mesma área (3,03% X 1,06%) e no subgrupo de infertilidade sem causa aparente, a prevalência detectada foi de 8 %.

Shamaly e outros (2004), estudando 192 mulheres árabes com infertilidade sem causa aparente, diagnosticaram doença celíaca em cinco destas mulheres, com prevalência de 2,6% e nenhuma das 210 pacientes do grupo controle apresentou marcadores sorológicos para a doença.

No estudo de Cranney e colaboradores (2007), de 1939 mulheres celíacas que responderam a questionários sobre sua saúde reprodutiva, 14,5% delas relataram dificuldades para engravidar, 4,7% informaram ter sido submetidas a tratamento para infertilidade e 35% tinham história de dois ou mais abortos. Entretanto, não há dados no estudo se tais fatos ocorreram anteriormente ou após o diagnóstico de doença celíaca e/ou se estas pacientes estavam ou não em dieta isenta de glúten.

Em um estudo singular, Tiboni e outros (2006) avaliando um grupo de 200 mulheres com queixa de infertilidade e submetidas a técnicas de reprodução humana assistida, encontraram prevalência de doença celíaca de 2,5% contra 1,0% no grupo controle, composto de mulheres saudáveis sem problemas reprodutivos. Entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa, podendo refletir tamanho insuficiente da amostra.

No Brasil, apenas um estudo identificou a prevalência de doença celíaca entre mulheres com dificuldade para engravidar (3:200, 1,5%), sendo que nenhum caso da doença foi identificado nos controles e em todas as pacientes diagnosticadas com doença celíaca a sintomatologia era atípica, com poucos sintomas gastrointestinais (MARTINS et al., 2006). Há de se ressaltar que, até o momento, esse foi o único estudo realizado no Brasil que

analisou a ocorrência de doença celíaca em mulheres com queixa de infertilidade, porém nenhuma investigação prévia para determinar a causa da infertilidade havia sido realizada até a inclusão das pacientes no estudo. Na Bahia, onde a grande miscigenação promove variabilidade genética, em contraste com a população europeia onde a maior parte dos estudos foi realizada, não havia nenhum estudo semelhante publicado até então. Na Tabela 4 estão dispostos os estudos mais relevantes na área.

Tabela 4. Estudos de prevalência de doença celíaca em mulheres com infertilidade

Autor	N° de pacientes do estudo	Sorologia realizada	N° de pacientes positivos	Prevalência
COLLIN et al., 1996	150	IgA anti-reticulina e anti-gliadina	4	2,7%
MELONI et al., 1999	99	IgA e IgG anti-gliadina e IgA AAE	3	3,03%
SHAMALY et al., 2004	192	IgA, IgA AAE e IgA anti-TGt	5	2,65%
TIBONI et al., 2006	200	IgA AAE e IgA anti-TGt	5	2,5%
MARTINS et al., 2006	200	IgA AAE e IgA	3	1,5%

Por outro lado, um grande e recente estudo de coorte histórica no Reino Unido, englobando 1521 mulheres com doença celíaca e 7732 sem doença celíaca, encontrou que mulheres com doença celíaca tinham fertilidade similar a dos controles, embora tenham apresentado propensão a gravidez mais tardia (TATA et al., 2005). Contudo, o trabalho apresenta o viés dos dados colhidos em prontuário. Jackson e outros (2008), em um estudo prospectivo, incluindo 121 mulheres com infertilidade sem causa aparente encontraram apenas uma com anticorpo IgA AAE positivo, com percentual de testes positivos de 0,8%, e que, até o momento da publicação do estudo, ainda não havia sido submetida à biópsia intestinal.

Apesar da associação de doença celíaca e infertilidade feminina ainda ser controversa, as mulheres inférteis sem causa aparente têm sido sugeridas como grupo de risco para doença celíaca e, a despeito de todo o avanço para o diagnóstico, a dificuldade para conceber permanece inexplicada em cerca de 15% dos casais inférteis que poderiam ser submetidos a testes sorológicos para doença celíaca (ZARGAR et al., 1997; RAZZAK e WAIS, 2002).

Neste grupo de mulheres, estudos têm demonstrado a melhora na saúde reprodutiva daquelas que recebem o diagnóstico de doença celíaca e nas quais o tratamento é instituído, ou seja – dieta isenta de glúten, com evidências de que após o tratamento, a fertilidade nestas mulheres é comparada à da população saudável (ELIAKIM e SHERER, 2001; BRADLEY e ROSEN, 2004). Na Tabela 5 estão os estudos de prevalência de doença celíaca em mulheres com infertilidade sem causa aparente.

Tabela 5. Estudos de prevalência de doença celíaca em mulheres com infertilidade sem causa aparente (ISCA)

Autor	N° de pacientes com ISCA	Sorologia realizada	N° de pacientes positivos	Prevalência
COLLIN et al., 1996	98	IgA anti-reticulina e anti-gliadina	4	4,1%
KOLHO et al., 1999	47	IgA AAE	1	2,1%
MELONI et al., 1999	25	IgA e IgG anti-gliadina e IgA AAE	2	8,0%

Cabe ainda ressaltar, que este estudo foi idealizado com base nos seguintes questionamentos: Existe uma associação real entre doença celíaca e infertilidade feminina? Mulheres inférteis com doença celíaca têm concomitante deficiência de nutrientes importantes para a saúde reprodutiva? Existe possibilidade de evolução desfavorável nas técnicas de reprodução humana assistida nas mulheres inférteis com doença celíaca não tratada? As respostas para essas questões, a serem obtidas em novos estudos, permitirão melhor definição do papel da triagem sorológica para doença celíaca nas mulheres com infertilidade.

II. OBJETIVOS

II. 1. PRINCIPAL:

Determinar a prevalência de doença celíaca em mulheres com infertilidade admitidas em uma clínica de reprodução humana assistida em Salvador, Bahia.

II. 2. SECUNDÁRIOS:

Determinar a prevalência de doença celíaca no subgrupo de mulheres com infertilidade sem causa aparente.

Pesquisar a presença de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 entre as pacientes com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca.

Registrar a ocorrência de sintomas típicos e atípicos relacionados à doença celíaca nas pacientes com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca.

Avaliar o estado nutricional das pacientes com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca.

Determinar a prevalência de deficiência de ácido fólico, vitamina B12 e baixo nível sérico de ferritina nas pacientes com sorologia positiva para doença celíaca.

III. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

III. 1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, de corte transversal, envolvendo uma amostra de conveniência composta por 170 mulheres com história de infertilidade, acompanhadas pela equipe da Clínica de Reprodução Humana Assistida – Gênese, em Salvador, Bahia, e sequencialmente incluídas no estudo no período entre setembro de 2009 e julho de 2010.

III. 2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Mulheres com queixa de dificuldade para engravidar por período igual ou maior que um ano.
- Termo de consentimento informado assinado pela paciente.

III. 3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Mulher com história prévia de ligadura tubária e/ou cônjuge com história prévia de vasectomia.

III. 4. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DA INFERTILIDADE

A investigação geral para a(s) causa(s) da infertilidade em todas as pacientes foi realizada com base em protocolo da Clínica Gênese. A avaliação endócrina incluiu dosagem de FSH, LH, estradiol, prolactina, progesterona, androstenediona, testosterona, TSH, T4 livre e T3, AAT e anti-TPO. A presença de ovulação foi determinada pela mensuração de LH e

progesterona no meio da fase lútea. Avaliação inicial da cavidade uterina e anexos foi realizada por ultrassonografia endovaginal. A investigação da permeabilidade das trompas de Falópio foi investigada por histerossalpingografia. Histeroscopia e laparoscopia foram requeridas em casos específicos. Para a pesquisa de fatores cervicais, todas as pacientes foram submetidas à colposcopia, colpocitologia, pesquisa de microflora vaginal e culturas para *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma hominis* e o teste pós-coital foi realizado após ovulação, em alguns casos. Todos os homens foram submetidos a espermograma cuja análise foi realizada de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000), avaliando-se volume seminal, concentração do espermatozoide, motilidade e morfologia.

As pacientes incluídas no estudo foram distribuídas em subgrupos, de acordo com a principal causa da infertilidade, da seguinte forma: – fator tubário: mulheres com obstrução tubária parcial ou bilateral, sem considerar a causa da obstrução; – fator cérvico-uterino: mulheres com má formação congênita, tumor do cérvix ou útero, infecção cervical, cirurgias cervical e/ou uterina ou sinéquias uterinas, capazes de impedir a gestação devido ao volume, localização ou sintomatologia; – disfunção ovulatória: mulheres com diagnóstico de anovulação ou oligoovulação, qualquer que fosse o distúrbio hormonal envolvido; – fator masculino: mulheres cujo cônjuge apresentava azoospermia (ausência completa de espermatozoides na ejaculação após centrifugação), oligoespermia (baixa concentração de espermatozoides, abaixo de 20milhões/mL, podendo ser discreta, moderada ou grave), astenozoospermia (menos de 50% dos espermatozoides com motilidade normal ou menos de 25% na categoria A= progressão linear rápida) e/ou teratozoospermia (menos que 30% dos espermatozóides com formato normal); – causas mistas: mulheres que apresentavam qualquer fator relacionado à causa da infertilidade e cujo cônjuge manifestava qualquer das alterações exemplificadas no subgrupo de fator masculino; – endometriose: mulheres com o diagnóstico da doença; – infertilidade sem causa aparente: mulheres nas quais, após investigação incluindo o cônjuge, não se demonstrou fator relacionado à causa da infertilidade.

III. 5. COLETA DE DADOS CLÍNICOS

Após a consulta inicial com um dos médicos especialistas da Clínica Gênese, as pacientes que preenchiam os critérios de inclusão eram esclarecidas sobre os objetivos e

métodos do estudo e convidadas a participar. Aquelas que aceitaram participar do estudo foram solicitadas a assinar o termo de consentimento informado, formalizando sua participação.

A avaliação do estado nutricional das pacientes baseou-se na classificação de acordo com o índice de massa corporal, segundo a Organização Mundial da Saúde, em: baixo peso – inferior a 18,5; estado nutricional adequado ou eutrofia – de 18,5 a 24,9; sobrepeso – de 25,0 a 29,9; obeso $\geq 30,0$ Kg/m² (WHO, 1995) (Tabela 6).

Tabela 6. Classificação da condição nutricional de acordo com o índice de massa corpórea (Kg/m²)

Condição nutricional	IMC
Baixo peso	<18,5 Kg/m ²
Eutrofia	18,5-24,9 Kg/m ²
Sobrepeso	25-29,9 Kg/m ²
Obesidade	≥ 30 Kg/m ²

IMC: índice de massa corpórea

Após realização e resultado dos testes sorológicos, as pacientes com sorologia positiva para doença celíaca responderam a um questionário sobre sinais e sintomas relacionados com a doença celíaca.

III. 6. COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO, ANÁLISES LABORATORIAIS E HISTOLÓGICAS

Todas as pacientes incluídas no estudo foram submetidas à coleta de sangue através de punção venosa periférica que, na maioria das vezes, foi realizada no momento em que as pacientes colhiam amostra de sangue para os exames solicitados pelo médico especialista. O rastreamento de casos positivos foi realizado utilizando-se a pesquisa de anticorpos antiendomísio da classe IgA pelo método de imunofluorescência indireta, considerando-se valores de referência para exame negativo título inferior a 1:5 e a dosagem do anticorpo

antitransglutaminase tissular da classe IgA, realizada pelo método imunoenzimático ou de ELISA, conforme as especificações do fabricante e cujos resultados foram obtidos com base na densidade óptica por intermédio da leitura de placa de ELISA a 450 nm. De acordo com as normas do fabricante, o anticorpo antitransglutaminase tissular humana IgA foi considerado negativo quando abaixo de 7,0 U/mL, indeterminado entre 7,0 U/mL e 10,0 U/mL e positivo quando superior a 10,0 U/mL.

Uma vez que a deficiência de IgA é uma condição associada à doença celíaca, para excluir a possibilidade de falso-negativo na dosagem sérica de IgA AAE ou IgA antitransglutaminase, foi realizada a dosagem sérica de IgA total pelo método de imunoturbimetria, considerando-se a deficiência de imunoglobulina A, neste estudo, valor menor que 7,0 mg/dL. Nestas pacientes foi então realizada a pesquisa do anticorpo antiendomísio da classe IgG, pelo método de imunofluorescência indireta.

Após os resultados dos testes sorológicos, as pacientes com sorologia positiva para doença celíaca responderam a um questionário a respeito da fertilidade incluindo: idade da menarca, tempo de duração da infertilidade, número de gestações anteriores, número de partos, peso do recém-nascido ao nascimento, número de abortos espontâneos, irregularidade menstrual. Ainda no questionário, as pacientes informaram a presença ou ausência e a frequência de sintomas típicos e atípicos de doença celíaca, incluindo: constipação, diarreia, distensão abdominal, azia, dor abdominal recorrente, náuseas, vômitos, flatulência, aftas recorrentes, fadiga, artralgia, anemia. Elas responderam, também, se eram portadoras de diabetes mellitus tipo 1 ou doença da tireoide e foram novamente solicitadas à coleta de sangue para realização da pesquisa de HLA DQ2 e HLA DQ8, pelo método de PCR (Reação de Polimerase em Cadeia) alelo específico e das dosagens de ferritina, ácido fólico e vitamina B12, por eletroquimioluminescência sendo considerados como valores normais dosagens entre 11,0 e 306,8 ng/mL, 3,5 e 17,24 ng/mL e 180,0 e 914,0 pg/mL, respectivamente.

As pacientes com sorologia positiva foram ainda esclarecidas sobre a necessidade atual da confirmação do diagnóstico de doença celíaca pela pesquisa de alterações histológicas características na biópsia intestinal e convidadas a realizar endoscopia digestiva alta com biópsia de cinco fragmentos de duodeno distal. O procedimento foi executado por uma única endoscopista em todas as pacientes que consentiram a realização do exame. Os fragmentos de mucosa duodenal foram fixados em papel filtro e formol a 10,0% e encaminhados para o serviço de anatomia patológica da Fiocruz – Salvador, onde as amostras foram processadas e avaliadas por um único patologista com larga experiência. A biópsia de

intestino delgado foi considerada padrão-ouro para a confirmação do diagnóstico de DC, utilizando-se o critério de Marsh (1992) modificado por Oberhuber, Granditsch e Vogelsang (1999) para análise dos fragmentos: tipo 0 – fragmento sem alterações histológicas e, portanto, considerado normal; tipo I – padrão infiltrativo, em que a arquitetura da mucosa apresenta-se normal com aumento do infiltrado dos linfócitos intraepiteliais >30-40 LIE/100 enterócitos contados; tipo II – lesão hiperplásica, caracterizada por alargamento das criptas e aumento do número de LIE; tipo IIIa – atrofia vilositária leve; tipo IIIb – atrofia vilositária subtotal; tipo IIIc – atrofia vilositária total. Marsh também estabeleceu o tipo IV como sendo uma lesão hipoplásica caracterizada por atrofia total com hipoplasia críptica. Foram consideradas portadoras de doença celíaca aquelas com sorologia positiva e biópsia de intestino delgado classificadas histologicamente como atrofia vilositária – padrão Tipo IIIa, IIIb, IIIc ou IV– que tradicionalmente caracteriza a alteração histológica da DC, e portadoras de doença celíaca latente aquelas com sorologia positiva e ausência de atrofia vilositária à biópsia duodenal.

III. 7. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram processados e analisados utilizando a versão 16 do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA, Release 16.0.2, 2008). Na análise descritiva as variáveis categóricas são apresentadas através de frequências absoluta e relativa, enquanto as variáveis contínuas através de medidas de tendência central (média e mediana), separatrizes (interquartis) e de dispersão (desvio padrão e valores máximo e mínimo). Comparações entre variáveis foram realizadas utilizando o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Proporções foram calculadas para estimativa das prevalências e os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) são exatos e foram determinados utilizando o teste de Fisher. As análises são bilaterais (bicaudais) e adotaram $p \leq 0,05$ como estatisticamente significativo.

III. 8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) e todas as pacientes incluídas no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

IV. RESULTADOS

IV. 1. CARACTERÍSTICAS DOS ACHADOS LABORATORIAIS:

Das 170 mulheres com infertilidade estudadas, seis apresentaram anticorpo IgA antitransglutaminase positivo e destas, três foram também positivas para o anticorpo IgA antiendomísio. De acordo com o total de testes positivos, a soroprevalência de doença celíaca na amostra foi 3,5% (Intervalo de Confiança de 95% [IC 95%]: 1,3-7,5%). A Tabela 7 apresenta a frequência dos testes sorológicos positivos encontrada na população estudada e a Tabela 8 mostra as características das mulheres com infertilidade que apresentaram sorologia positiva para doença celíaca.

Tabela 7. Frequência dos testes sorológicos positivos para doença celíaca nas mulheres estudadas com infertilidade

Resultados	Frequência absoluta
Mulheres triadas	170
Testes para IgA TGt positivos	6
Testes para IgA AAE positivos	3
Testes para IgA TGt + AAE positivos	3
Total de testes positivos	6

IgA TGt = anticorpo IgA antitransglutaminase; IgA AAE = anticorpo IgA antiendomísio

Tabela 8. Características das mulheres estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca

Variáveis	Casos					
	1	2	3	4	5	6
Idade (anos)	27	34	36	39	32	44
Anos de infertilidade	1	8	1	14	5	5
Idade da menarca (anos)	11	13	12	16	12	13
Indicação para TRA	Fator masculino	Causas mistas	Causas mistas	ISCA	ISCA	ISCA
IgA TGt	20,77	29,61	34,79	20,88	79,0	211,0
IgA AAE	-	-	-	1:40	1:80	1:20
Nº de filhos	0	0	0	0	1	0
Nº do procedimento corrente	3	3	3	1	1	9
Resultado TRA	Sem gestação	Sem gestação	Sem gestação	Gestação	Sem gestação	Sem gestação

TRA = técnica de reprodução assistida; N = número; IgA TGt = anticorpo IgA antitransglutaminase; IgA AAE = anticorpo IgA antiendomísio; ISCA = infertilidade sem causa aparente

Em uma paciente da amostra a dosagem sérica de IgA total estava abaixo de 7,0mg/dL, considerado ponto de corte neste estudo para o diagnóstico de deficiência de IgA, sendo que o valor encontrado foi 1,8mg/dL. De acordo com o total de pacientes com valor de IgA menor que 7mg/dL, a prevalência de deficiência de imunoglobulina A na população estudada foi 0,59% (1/170) [IC 95%: 0,01–3,23%]. Nesta paciente, foi realizada a pesquisa de anticorpo antiendomísio da classe IgG, com resultado negativo.

IV. 2. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA:

IV. 2. 1. Faixa etária

A média de idade das pacientes avaliadas foi de 35 ± 5 anos. A idade mínima foi 19 anos e a máxima 47 anos. O Gráfico 1 representa a idade das mulheres com infertilidade que participaram do estudo.

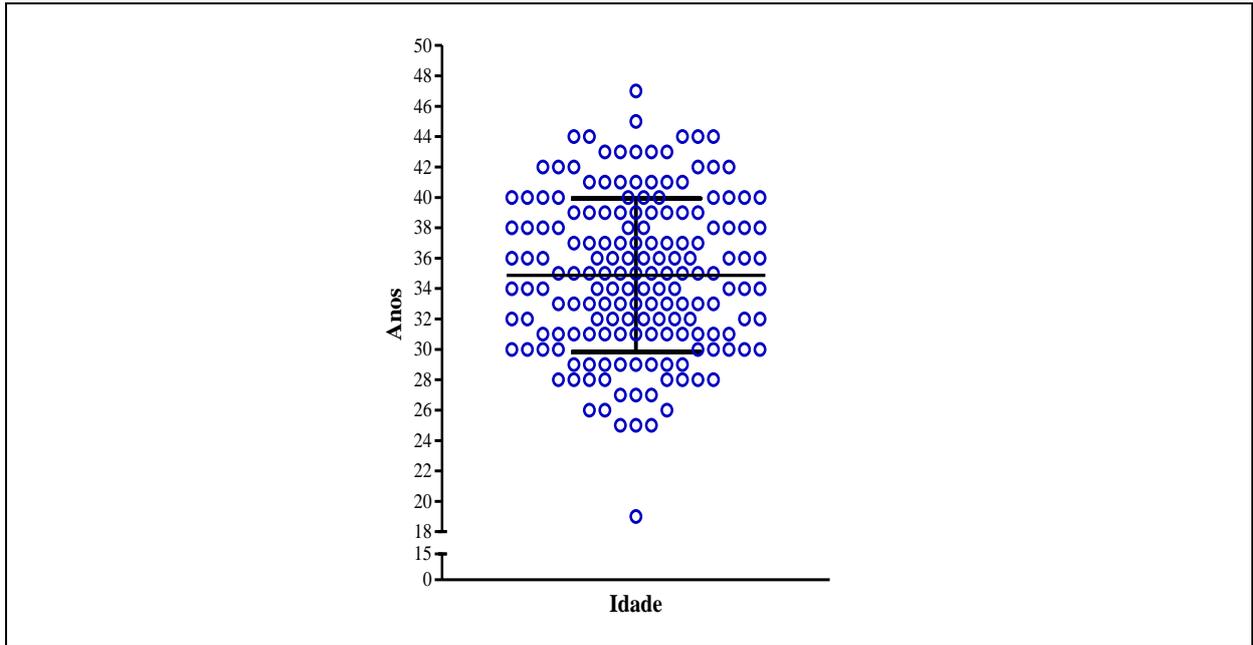


Gráfico 1. Idade das pacientes estudadas com infertilidade (n=170)

No grupo de pacientes com sorologia positiva, a média de idade foi de 35 ± 6 anos. Sendo a idade mínima 27 anos e a máxima 44 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade das mulheres com sorologia negativa e das pacientes com sorologia positiva para doença celíaca ($p=0,85$).

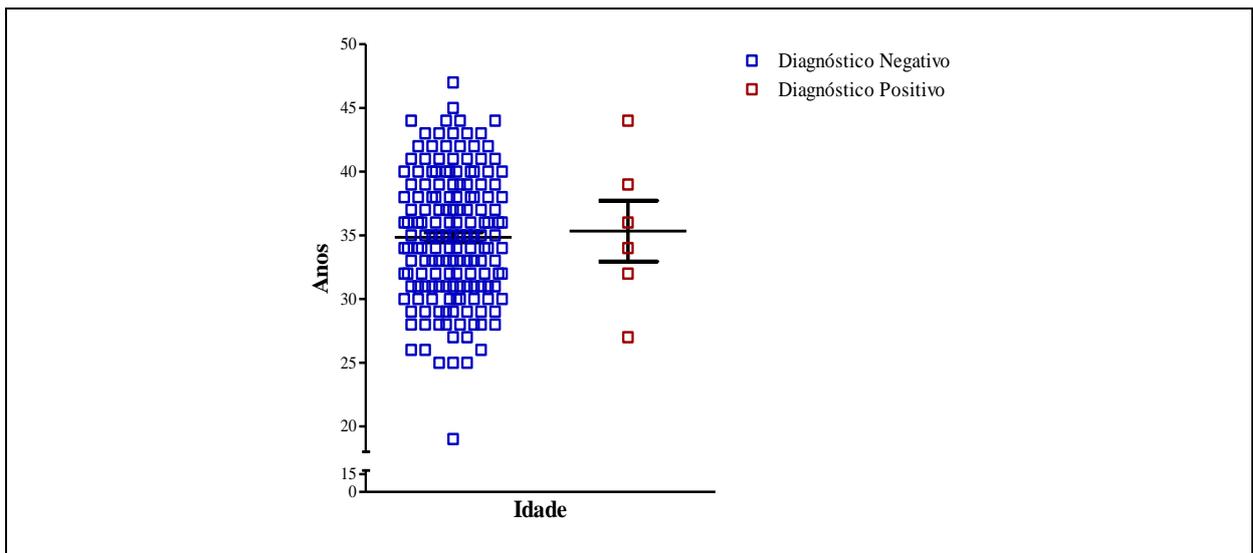


Gráfico 2. Idade das pacientes estudadas com infertilidade comparada à idade das pacientes da mesma amostra com infertilidade e diagnóstico sorológico de doença celíaca

IV. 2. 2. Idade da menarca

Quanto à idade em que ocorreu a menarca, nas mulheres que participaram do estudo a média foi de 13 ± 2 anos. A mesma média de idade e desvio padrão foi encontrada nas pacientes com sorologia positiva para doença celíaca.

IV. 2. 3. Tempo de infertilidade

Considerando-se o período em que as mulheres estudadas estavam expostas ao risco de e/ou tentando engravidar até o momento da consulta, definido como tempo de infertilidade, a média de duração deste período foi de 5 ± 4 anos.

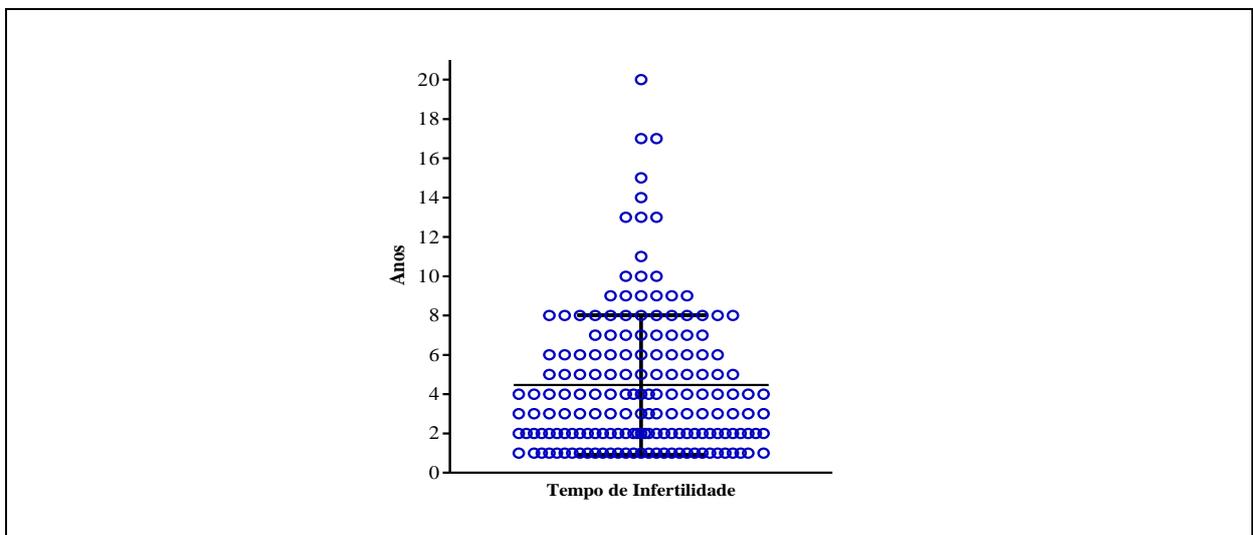


Gráfico 3. Tempo de duração da infertilidade no momento de inclusão das pacientes no estudo (n=170)

Nas pacientes com sorologia positiva para doença celíaca a média do tempo de infertilidade foi de 6 ± 5 anos. O Gráfico 4 demonstra o tempo de infertilidade segmentado por paciente com diagnóstico positivo para doença celíaca comparado ao tempo de infertilidade das pacientes com diagnóstico negativo para esta patologia, considerando-se a sorologia.

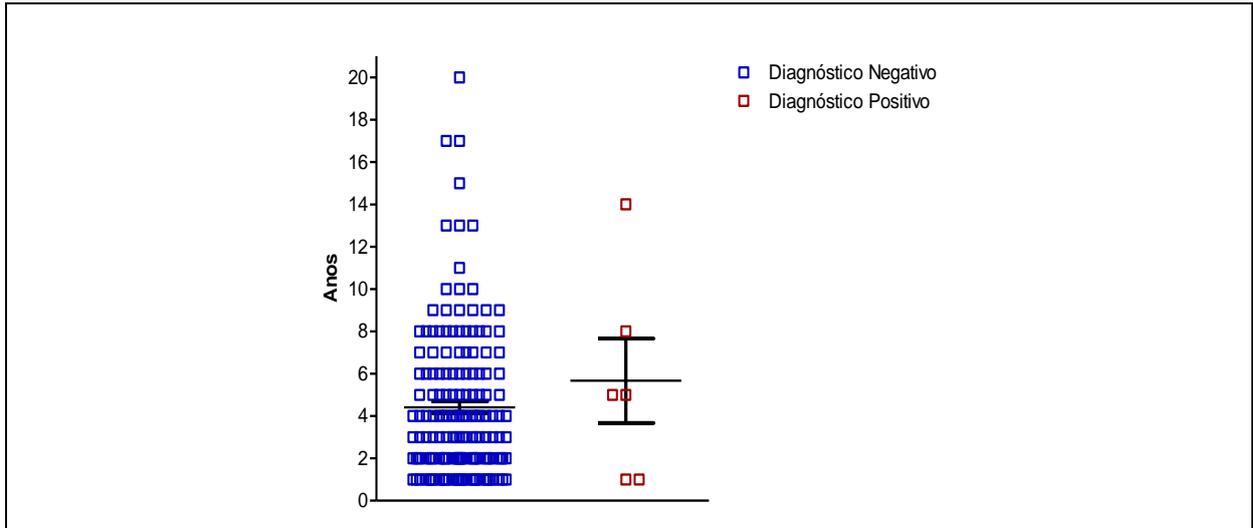


Gráfico 4. Tempo de duração da infertilidade no momento de inclusão das pacientes no estudo, segmentado por paciente estudada com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca (n=6)

IV. 2. 4. Principal causa para a infertilidade

As principais causas prévias para a infertilidade e para a indicação de técnica de reprodução humana assistida e a frequência com que se apresentaram na população estudada estão apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9. Frequência das principais causas para a indicação de técnica de reprodução humana assistida nas pacientes estudadas com infertilidade

Causas/Fatores	Frequência	
	N	(%)
Causas mistas	39	22,9
Disfunção ovulatória	19	11,2
Endometriose	33	19,4
Fator tubário	12	7,1
Infertilidade sem causa aparente	29	17,1
Fatores masculinos	38	22,4
Total	170	100,0%

N = número de pacientes

Considerando-se as causas da infertilidade, das seis mulheres com sorologia positiva para doença celíaca, três estavam no subgrupo de infertilidade sem causa aparente, uma no subgrupo de fator masculino como causa principal e duas no subgrupo de infertilidade devido à combinação de fatores masculino e feminino. De acordo com o total de testes positivos em cada subgrupo, a soroprevalência de doença celíaca estimada no subgrupo de mulheres com infertilidade sem causa aparente foi 10,3% ([IC 95%]: 2,2-27,4%).

Tabela 10. Soroprevalência de doença celíaca na amostra de pacientes estudadas segmentada por causa de infertilidade

Causa da Infertilidade	Doença celíaca		Prevalência (IC 95%)
	Sim	Não	
Causas mistas	2	38	5,3% (0,6 – 17,8%)
Disfunção ovulatória	0	19	-
Endometriose	0	33	-
Fator tubário	0	12	-
Infertilidade sem causa aparente	3	26	10,3% (2,2 – 27,4%)
Fatores masculinos	1	36	2,8% (0,1 – 14,5%)
Total	6	164	3,5% (1,3 – 7,5%)

IC = intervalo de confiança

IV. 2. 5. Número dos procedimentos (técnica de reprodução humana assistida) realizados:

Para 41,8% das mulheres do estudo, o ciclo corrente de tratamento representou a primeira tentativa de técnica de reprodução humana assistida. Pacientes referindo duas, três ou mais que três tentativas de técnica de reprodução humana assistida, corresponderam a 21,8%, 18,2% e 18,2% da amostra total do estudo, respectivamente. Já entre as pacientes com sorologia positiva para doença celíaca, em 66,7% (4/6) o ciclo atual de tratamento representou a terceira ou mais tentativas de técnica de reprodução humana assistida (p=0,38).

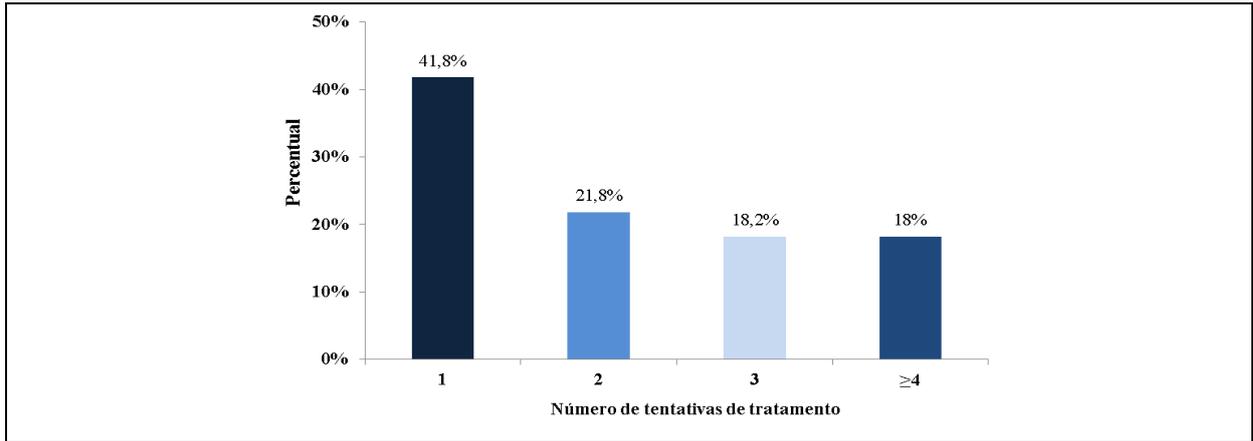


Gráfico 5. Frequência do número de tentativas de técnica de reprodução humana assistida a que correspondia o tratamento corrente considerando-se as pacientes estudadas com infertilidade (n=170)

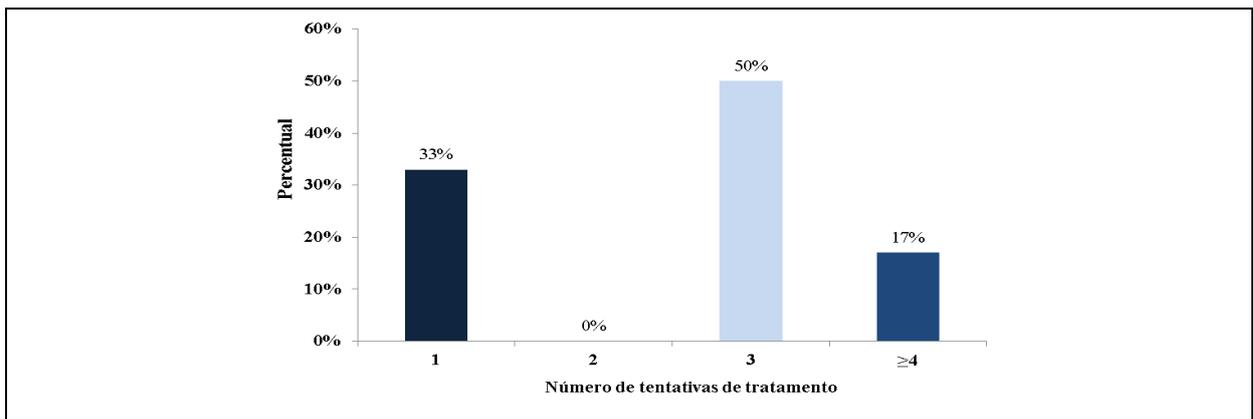


Gráfico 6. Frequência do número de tentativas de técnica de reprodução humana assistida a que correspondia o tratamento corrente considerando-se as pacientes estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca (n=6)

IV. 3. DESCRIÇÃO DA AMOSTRA:

A Tabela 11 apresenta o resumo da análise descritiva de variáveis demográficas e relacionadas à população total da amostra (mulheres com infertilidade).

Tabela 11. Análise descritiva de variáveis demográficas e relacionadas ao diagnóstico de infertilidade das pacientes estudadas (n=170)

Variáveis	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade da paciente (anos)	35	5	35	19	47
Idade do companheiro (anos)	39	8	37	18	65
Idade que ocorreu a menarca (anos)	13	2	13	9	17
Tempo de infertilidade (anos)	5	4	4	1	20
N do procedimento corrente	2	2	2	1	16

DP = desvio-padrão; N = número;

IV. 4. DESCRIÇÃO DAS PACIENTES COM DOENÇA CELÍACA:

A Tabela 12 apresenta o resumo da análise descritiva de variáveis demográficas e relacionadas ao diagnóstico de infertilidade nas pacientes com sorologia positiva para doença celíaca.

Tabela 12. Análise descritiva de variáveis demográficas e relacionadas ao diagnóstico de infertilidade nas pacientes estudadas com sorologia positiva para doença celíaca (n=6)

Variáveis	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade da paciente (anos)	35	6	35	27	44
Idade que ocorreu a menarca (anos)	13	2	13	11	16
Tempo de infertilidade (anos)	6	5	5	1	14
N do procedimento corrente	3	3	3	1	9

DP = desvio-padrão; N = número

A Tabela 13 apresenta a comparação entre as variáveis demográficas avaliadas no estudo entre as mulheres com sorologia positiva e as mulheres com sorologia negativa para doença celíaca.

Tabela 13. Comparação entre as variáveis demográficas e relacionadas ao diagnóstico de infertilidade das pacientes estudadas separadas por diagnóstico (n=170)

Variáveis*	Diagnóstico de Doença Celíaca		p-valor
	Sim (n=6)	Não (n=164)	
Idade da paciente (anos)	35 (31 – 40)	35 (31 – 38)	0,85
Idade da menarca (anos)	13 (12 – 14)	13 (11 – 14)	0,97
Tempo da infertilidade (anos)	5 (1 – 10)	4 (2 – 6)	0,70
N do procedimento corrente	3 (1 – 5)	2 (1 – 3)	0,38

*Valores apresentados são mediana (quartil 1 – quartil 3)

N = número

IV. 5. AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DAS PACIENTES COM SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA CELÍACA.

Em relação ao estado nutricional, considerando-se o índice da massa corpórea, nenhuma das mulheres com sorologia positiva para doença celíaca apresentou baixo peso. Sendo que 66,7% (4/6) apresentavam estado nutricional adequado (eutrofia), e os restantes apresentavam sobrepeso ou obesidade.

Tabela 14. Avaliação do estado nutricional das pacientes estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca, em Salvador, Bahia, considerando-se o índice de massa corpórea (Kg/m²)

Casos	IMC	Estado nutricional
1	24,6	Eutrofia
2	28,1	Sobrepeso
3	20,3	Eutrofia
4	23,7	Eutrofia
5	30,5	Obesidade
6	21,2	Eutrofia

IMC: índice de massa corpórea

IV. 6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS RELACIONADAS À DOENÇA CELÍACA NAS PACIENTES COM SOROLOGIA POSITIVA

Com relação às manifestações clínicas relacionadas à doença celíaca, de acordo com as informações obtidas no questionário aplicado às pacientes com sorologia positiva, esses dados estão apresentados na Tabela 15. Diarreia não foi relatada por nenhuma das pacientes. Uma das pacientes referiu abortos de repetição e investigação para baixa estatura na infância (Caso 3).

Tabela 15. Percentual de mulheres estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca que apresentaram sintomas gastrointestinais ou manifestações extraintestinais associados à doença celíaca, segmentado por sintoma referido

Sintomas	Nº (%)
Constipação	4 (66,7%)
Distensão abdominal	3 (50,0%)
Perda de peso sem causa aparente	3 (50,0%)
Flatulência	3 (50,0%)
Dor abdominal	1 (16,7%)
Aftas recorrentes	3 (50,0%)
Artralgia	2 (33,3%)
Fadiga frequente	2 (33,3%)
Abortos recorrentes	1 (16,7%)
Tireoidite	2 (33,3%)

IV. 7. ACHADOS GENÉTICOS DAS MULHERES COM INFERTILIDADE E SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA CELÍACA.

Todas as seis pacientes com sorologia positiva para a doença celíaca apresentaram pelo menos um alelo HLA-DQ2 (DQA*0501 e DQB*0201). Nenhuma das pacientes apresentou HLA-DQ8 (DQA* 0501). A Tabela 16 apresenta os alelos encontrados na

pesquisa de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 pelo método de PCR nas pacientes com sorologia positiva para doença celíaca.

Tabela 16. Características genéticas da pesquisa de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 nas pacientes estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca

Histologia	Paciente					
	1	2	3	4	5	6
Alelos encontrados	DQA*0501 e DQB*0201	DQA*0501	DQA*0501 e DQB*0201	DQA*0501 e DQB*0201	DQA*0501 e DQB*0201	DQA*0501 e DQB*0201

IV. 8. ASPECTOS LABORATORIAIS DA PESQUISA DE DEFICIÊNCIAS

ESPECÍFICAS DE NUTRIENTES NAS MULHERES COM INFERTILIDADE E SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA CELÍACA.

As dosagens séricas de ferritina e ácido fólico estavam dentro dos limites de referência para a normalidade em todas as pacientes com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca. A dosagem de vitamina B12 foi inferior aos limites normais de referência em apenas uma paciente. Esta paciente corresponde ao caso 4, que engravidou após técnica de reprodução humana assistida.

Tabela 17. Características das dosagens séricas de ferritina, ácido fólico e vitamina B12 das pacientes estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca

Nutrientes	Dosagens séricas					
	1	2	3	4	5	6
Ferritina (ng/mL)	127,2	32,9	42,7	26,0	65,1	41,8
Ácido fólico (ng/mL)	10,72	16,14	14,22	>20,0	>20,0	19,7
Vitamina B12 (pg/mL)	462,6	357,5	464,9	122,0	459,1	653,0

Valores de referência: Ferritina (ng/mL): 11,0-306,8; Ácido fólico (ng/mL): 3,5-17,24; Vitamina B12 (pg/mL): 180,0-914,0

IV. 9. ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS DAS MULHERES COM INFERTILIDADE E SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA CELÍACA E PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA NA AMOSTRA.

Das seis pacientes com sorologia positiva para doença celíaca, cinco foram submetidas à endoscopia digestiva alta com biópsia de cinco fragmentos da porção mais distal do duodeno. Uma paciente não concordou em realizar o exame. Destas cinco pacientes que realizaram o procedimento, 60% (3/5) apresentaram biópsia normal (Marsh 0) e 40% (2/5) apresentaram atrofia vilositária (Marsh IIIb). A prevalência de doença celíaca comprovada por biópsia no grupo de estudo foi 1,2% (2/170) [IC 95%: 0,1–4,2%] e considerando-se, também, a doença celíaca latente, a prevalência foi 2,9% [IC 95%: 1,0-6,7%].

Tabela 18. Características histológicas das biópsias de mucosa intestinal das pacientes estudadas com infertilidade e sorologia positiva para doença celíaca

Histologia	Paciente					
	1	2	3	4	5	6
Mucosa de duodeno distal	Marsh 0	Marsh 0	NR	Marsh IIIb	Marsh 0	Marsh IIIb

NR = não realizou

IV. 10. DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DAS MULHERES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA.

A Tabela 19 descreve as características das mulheres com infertilidade que tiveram o diagnóstico de doença celíaca confirmado por biópsia intestinal com achados histológicos de atrofia vilositária.

Tabela 19. Características das mulheres estudadas com infertilidade e diagnóstico de doença celíaca confirmado por biópsia

Variáveis	Casos	
	4	6
Idade (anos)	39	44
Tempo da infertilidade (anos)	14	5
Idade da menarca (anos)	16	13
N do procedimento corrente	1	9
Resultado TRA	Gestação	Sem gestação
Histologia	Marsh IIIb	Marsh IIIb

N = número

IV. 11. PARTICULARIDADES DOS RESULTADOS DA QUARTA PACIENTE COM SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA CELÍACA

Após a realização da coleta de sangue para a primeira pesquisa dos anticorpos antiendomísio e antitransglutaminase e enquanto aguardava os resultados, essa paciente foi submetida à fertilização *in vitro* e engravidou (feto único), não sendo possível realizar a biópsia intestinal. Uma segunda pesquisa de IgA antitransglutaminase foi realizada no final do terceiro trimestre de gestação e foi negativa. Entretanto, a paciente estava em dieta isenta de glúten. Três meses após o parto, em uso de dieta normal, a paciente foi submetida à nova coleta do anticorpo antitransglutaminase e à biópsia intestinal por endoscopia digestiva alta. O resultado do anticorpo antitransglutaminase foi 10 vezes maior que a primeira dosagem realizada (20,88/211,0) e a biópsia evidenciou atrofia vilositária com padrão de Marsh tipo IIIb.

A Tabela 20 apresenta os resultados da sorologia para a doença celíaca realizada durante o seguimento da paciente categorizada como Caso 4.

Tabela 20. Evolução dos marcadores sorológicos no seguimento da paciente categorizada como Caso 4 entre as pacientes estudadas com infertilidade e diagnóstico de doença celíaca

DATA	IgA anti TGt	IgA AAE
01/10/2009 Antes da FIV	20,88	1:40
21/06/2010 Na gestação	<2,0	Negativo
15/09/2010 Três meses após o parto	211,0	Não realizado

FIV- Fertilização in vitro; IgA anti TGt - anticorpo antitransglutaminase da classe IgA; IgA AAE – anticorpo antiendomísio da classe IgA

V. DISCUSSÃO

Neste estudo, a prevalência de doença celíaca comprovada por biópsia nas mulheres com infertilidade foi 1,2% (2/170) [Intervalo de confiança 95% = 0,1 - 4,2%]. Porém, incluindo-se também as pacientes com diagnóstico de doença celíaca latente, chega-se à prevalência de 2,9% (5/170) [IC 95%:1,0-6,7%], podendo chegar até 3,5% [IC 95%: 0,1 – 4,2%] se for incluída a paciente com sorologia e tipagem HLA-DQ2 positivas e na qual não foi realizada a biópsia duodenal. Estes dados enfatizam a necessidade de se lembrar da possibilidade de doença celíaca na investigação de pacientes com infertilidade.

O valor de prevalência de DC comprovada por biópsia, neste estudo, é semelhante ao encontrado por Martins e colaboradores (2006), que observaram entre 200 pacientes brasileiras com dificuldade para engravidar, dois casos com lesões Marsh III e um caso com lesões Marsh II, determinando uma prevalência de DC de 1,5% [IC 95%: 0–3,2%]. Entretanto, no atual estudo foi incluída, também, a pesquisa dos alelos HLA-DQ2 e DQ8, que conferem susceptibilidade genética para a doença celíaca, sendo que todas as cinco pacientes com sorologia positiva e que foram submetidas à biópsia intestinal apresentaram ao menos um alelo HLA-DQ2. Estes achados fortalecem a inclusão das pacientes com sorologia positiva, porém biópsia sem alterações características, na forma clínica de doença celíaca latente, de acordo com a classificação atualmente aceita (ROSTOM, MURRAY e KAGNOFF, 2006). Assim sendo, a prevalência de doença celíaca neste estudo foi superior à encontrada por Martins e colaboradores (2006) e semelhante à descrita por Collin e outros (1996) e Tiboni e colaboradores (2006), que estudaram mulheres europeias com infertilidade, e por Shamaly e outros (2004), realizado em Israel.

Entretanto, apesar das altas sensibilidade e especificidade dos marcadores sorológicos utilizados neste estudo, a maioria das pacientes que apresentaram sorologia positiva para a DC, não apresentou alterações histológicas compatíveis com o diagnóstico da doença (3/5; 60,0%). Então, como explicar esses dados? Associado ao fato de que todas elas apresentaram susceptibilidade genética para a doença celíaca, possivelmente estas pacientes desenvolverão as alterações histológicas do duodeno em algum momento de suas vidas. De fato, já foi demonstrado na literatura que pacientes com sorologia positiva para doença celíaca e ausência de atrofia vilositária podem evoluir para as lesões intestinais características da doença. Iltanen

e outros (1999) acompanhando nove crianças com diagnóstico sorológico de doença celíaca e ausência de atrofia vilositária na biópsia inicial, demonstraram que elas apresentaram mucosa intestinal plana característica na segunda biópsia, realizada entre 0,8-4,5 anos após a primeira.

Uma outra possibilidade para explicar a ausência de lesão histológica diagnóstica da doença celíaca em pacientes com testes sorológicos positivos é o caráter intermitente das lesões na mucosa intestinal, com lesões salteadas interpostas por áreas de mucosa normal, de forma que áreas de mucosa com atrofia de vilosidades podem não ter sido biopsiadas. Recentemente, Bonamico e outros (2008) estudando 665 crianças celíacas não tratadas, que foram submetidas à biópsia de um fragmento de bulbo duodenal e quatro de duodeno distal, demonstraram que em 16 delas as lesões características da doença na mucosa intestinal estavam presentes somente no bulbo. No entanto, Pais e colaboradores (2008) no mesmo ano, publicaram um estudo onde avaliaram, retrospectivamente, 247 pacientes que foram submetidos a múltiplas biópsias da mucosa intestinal e concluíram que a retirada de quatro fragmentos de duodeno distal permitia a comprovação do diagnóstico de doença celíaca em 100,0% dos casos. No estudo em questão, foram retirados cinco fragmentos da porção mais distal do duodeno de todas as pacientes submetidas à biópsia intestinal. Ressalta-se, aqui, que em uma das pacientes com diagnóstico de doença celíaca comprovada por biópsia, o aspecto macroscópico do duodeno à endoscopia era completamente normal. Este achado, aliado às manifestações gastrointestinais atípicas da doença celíaca, corrobora a indicação de biópsia em todo paciente com sintomatologia gastrointestinal inespecífica que será submetido à endoscopia digestiva alta para investigação diagnóstica.

Por outro lado, a fim de diferenciar os pacientes com doença celíaca e ausência de atrofia vilositária de pacientes com testes sorológicos falso-positivos, alguns autores têm descrito possíveis marcadores histológicos da doença, que podem ser encontrados mesmo na ausência de lesão histológica do tipo Marsh III. Jarvinen e colaboradores (2004) demonstraram que pacientes com doença celíaca latente e ausência de vilosidades atróficas apresentaram, no topo das vilosidades, contagem significativamente maior de linfócitos intraepiteliais gama-delta e CD3+ do que a dos pacientes controles não celíacos. Em outro estudo, Paparo e outros (2005) avaliando pacientes com anticorpo IgA antiendomísio positivo e biópsia jejunal normal, encontraram marcadores imunohistoquímicos de ativação da resposta imune no epitélio, lâmina própria e criptas destes pacientes que apresentaram aumento na contagem de linfócitos intraepiteliais CD3+ e gama-delta, bem como aumento da

contagem de células expressando CD25+, ICAM-1 e HLA-DR. A não inclusão destes testes no presente estudo representou uma das suas limitações.

Considerando-se a principal causa para a infertilidade, que justificou a indicação de reprodução humana assistida nas pacientes incluídas neste estudo, os achados foram parcialmente semelhantes aos encontrados por Meloni e colaboradores (1999) que utilizaram protocolo similar de investigação para a causa da infertilidade nas mulheres incluídas no estudo e demonstraram fator tubário em 8,1%; disfunção ovulatória em 12,1%; infertilidade sem causa aparente em 25,2% e fator masculino em 47,5%. Já no estudo de Tiboni e outros (2006), que também utilizou protocolo parecido de investigação para a principal causa da infertilidade em mulheres com indicação de técnica de reprodução humana assistida, o fator tubário correspondeu a 23%; a disfunção ovulatória a 5%; a endometriose a 3%; os fatores masculinos a 26,5%; infertilidade sem causa aparente a 26,5%; e as causas mistas a 16% dos casos. Essas diferenças no percentual de pacientes em cada grupo podem ter ocorrido porque a definição final da causa principal da infertilidade nas pacientes estudadas dependeu diretamente da avaliação e interpretação do médico especialista em reprodução humana assistida que as acompanhava.

Particularmente relevante foi a prevalência de DC encontrada no subgrupo de mulheres com infertilidade sem causa aparente. Neste subgrupo, a prevalência de doença celíaca foi superior à encontrada por diversos autores e que, até então, variava de 0,8 à 8,0% (COLLIN et al., 1996; KOLHO et al., 1999; MELONI et al., 1999). Há de se ressaltar que fizeram parte deste subgrupo as duas pacientes com diagnóstico de DC comprovado por biópsia e que, mesmo que não incluíssemos a terceira paciente com diagnóstico de doença celíaca latente, teríamos uma prevalência de DC neste subgrupo de 7,7%, ainda bastante elevada.

No atual estudo, a média de idade das pacientes com infertilidade e DC foi mais alta que a encontrada por muitos autores. Uma possível relação entre idade e fertilidade de mulheres celíacas foi proposta por Tata e colaboradores (2005). Estes autores observaram que mulheres celíacas, quando comparadas com mulheres não celíacas, tinham taxas de fertilidade mais baixas quando mais jovens e taxas de fertilidade mais altas quando mais velhas. Entretanto, este aumento da fertilidade relativa de mulheres celíacas com o aumento da idade pareceu sofrer influência da dieta isenta de glúten. No atual estudo, todas as mulheres inférteis portadoras de doença celíaca comprovada por biópsia ou doença celíaca latente receberam este diagnóstico a partir da investigação realizada pela pesquisa e não estavam em uso de

dieta isenta de glúten. De forma que, sobretudo naquelas com ISCA, a instituição da dieta isenta de glúten a partir do diagnóstico mais precoce, talvez pudesse propiciar a concepção em fases mais jovens da vida.

Com relação à média de idade da menarca, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de mulheres com sorologia negativa para doença celíaca e as mulheres com sorologia positiva. Apesar de estudos sugerindo que a idade da menarca em pacientes celíacas é maior quando comparada com a de pacientes não celíacas, este achado ainda é controverso (SFERLAZZAS et al., 2008).

No presente estudo, a média de duração do tempo de infertilidade das pacientes com sorologia positiva, até o momento de inclusão na pesquisa, foi maior do que a média de duração da infertilidade entre as pacientes com sorologia negativa para a doença celíaca. Contudo, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quanto ao tempo de duração da infertilidade entre os dois grupos ($p=0,17$). Apesar de não ter sido encontrada relevância estatística entre o tempo de duração da infertilidade nestas pacientes, vale ressaltar que entre as duas pacientes com diagnóstico de doença celíaca confirmado por biópsia, uma estava tentando engravidar há 14 anos e a outra há cinco anos, sendo que esta última já havia sido submetida a nove procedimentos com técnicas de reprodução humana assistida sem sucesso e, em nenhum momento, elas haviam sido submetidas à investigação para doença celíaca ou ao seu tratamento, o que poderia reduzir o tempo de infertilidade.

Quanto ao número de tentativas de reprodução humana assistida a que as pacientes já haviam sido submetidas, o tratamento atual correspondeu à primeira tentativa de procedimento na maioria das pacientes deste estudo que não tinham sorologia positiva para a doença. Já entre as pacientes com marcadores sorológicos positivos, a maioria estava na terceira ou mais tentativa de tratamento. Estes dados poderiam sugerir que as pacientes com doença celíaca não tratada têm maior risco de insucesso das técnicas de reprodução humana assistida no tratamento para a infertilidade. No estudo de Tiboni e outros (2006), das cinco pacientes com diagnóstico de doença celíaca e que foram submetidas a técnicas de reprodução humana assistida, apenas uma paciente conseguiu engravidar após o procedimento, porém evoluiu para abortamento com seis semanas de gestação. Entretanto, são necessárias mais pesquisas e acompanhamento das pacientes por tempo mais prolongado para inferir uma provável associação entre doença celíaca não tratada e maior risco de insucesso nas técnicas de reprodução humana assistida. Porém, enfatiza-se aqui, sobretudo, o custo gasto na investigação e tratamento de mulheres com infertilidade e que poderia ser diminuído, caso se

incluísse, de modo sistemático, a pesquisa para a doença celíaca nos protocolos de investigação das causas de infertilidade, como parte dos exames iniciais. No entanto, esta medida ainda não é consensual.

Nenhuma das pacientes inférteis com sorologia positiva, no estudo, referiu quadro clínico de má absorção intestinal, característico de DC clássica. Ao contrário, a constipação foi o sintoma mais frequentemente referido. Esses dados são compatíveis com a assertiva de que as formas atípicas da DC são as mais frequentes e fortalece o alerta de que a DC não se restringe ao âmbito da gastroenterologia e que, para o seu diagnóstico, é necessário o conhecimento de suas manifestações atípicas e das condições associadas a esta patologia.

Estes dados são semelhantes aos encontrados por Martins e colaboradores (2006) que também encontraram sintomatologia atípica como manifestação clínica associada à doença celíaca em todas as pacientes inférteis com diagnóstico da patologia. A sintomatologia gastrointestinal atípica associada à doença celíaca também foi encontrada por Shamaly e outros (2004) que observaram constipação, vômitos e dor abdominal como sintomas referidos pelas pacientes com diagnóstico de doença celíaca.

Nenhuma das pacientes do estudo, com sorologia positiva para doença celíaca, apresentou baixo peso, deficiência de ácido fólico ou nível sérico baixo de ferritina. Apenas uma paciente com diagnóstico de doença celíaca apresentou deficiência de vitamina B12. Entretanto, uma limitação do estudo refere-se a esta paciente, categorizada como caso 4. Ela engravidou após técnica de fertilização *in vitro* e só retornou para a realização da pesquisa de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 e dosagem sérica de vitamina B12, ácido fólico e ferritina ao final do terceiro trimestre de gestação. Na semana seguinte à coleta de sangue, a paciente deu à luz a um bebê saudável, a termo e com bom peso ao nascimento. De forma que a deficiência de vitamina B12 nesta paciente não parece ter interferido no desenvolvimento neurológico da criança e não comprometeu a evolução da gestação. Por outro lado, a paciente fez uso de ácido fólico durante o primeiro trimestre de gestação, o que impossibilita a real avaliação de deficiência desta vitamina na amostra estudada.

Quanto ao seguimento das pacientes com sorologia positiva, a paciente referida como caso 4, engravidou após ser submetida à técnica de fertilização *in vitro*, época em que aguardava resultado dos testes sorológicos para doença celíaca. Por razões éticas e de acordo com a solicitação da médica especialista em reprodução humana que acompanhava esta paciente, ela não realizou biópsia intestinal por endoscopia digestiva alta durante a gestação. No entanto, ao ser incluída no estudo, não somente ela, como todas as pacientes recebiam

informações e eram esclarecidas sobre a doença celíaca. A partir da confirmação de sua gravidez, a paciente resolveu iniciar, por conta própria, dieta isenta de glúten que foi confirmada pela negatificação dos anticorpos antitransglutaminase IgA e antiendomísio IgA durante a gestação.

Após o parto, a paciente foi orientada a reintroduzir o glúten na dieta, a fim de que, posteriormente, fosse possível a realização da biópsia intestinal para confirmação da doença celíaca. Três meses após a reintrodução da dieta foi realizada nova pesquisa de IgA antitransglutaminase que, desta vez, foi dez vezes maior do que a primeira dosagem realizada (20,88 x 211,0U/mL). A paciente foi, então, submetida à biópsia intestinal que evidenciou atrofia vilositária do tipo padrão Marsh-Oberhuber IIIb, sendo orientado acompanhamento com gastroenterologista e reintrodução da dieta isenta de glúten.

Diante desta paciente, questionamentos éticos e inquietantes surgiram. Sem a confirmação do diagnóstico de DC por biópsia, como indicar a dieta isenta de glúten? Mas, havendo a suspeita de ela ser portadora de DC e na impossibilidade de confirmar o diagnóstico, quais os riscos para a gestação se não fosse instituída a dieta isenta de glúten? Será que ela abortaria?

É importante ressaltar, que as lesões histológicas evidenciadas após a gestação poderiam estar presentes durante a gravidez, mesmo em face da negatificação da sorologia. Esta possibilidade já foi documentada na literatura. Wahab e outros (2002) acompanhando 158 pacientes com doença celíaca, demonstraram que apenas 65% dos pacientes apresentavam remissão das lesões histológicas durante um período de dois anos após a introdução de dieta isenta de glúten e que a recuperação histológica da mucosa intestinal após cinco anos de tratamento ainda era incompleta ou estava ausente em cerca de 10,1% dos pacientes. Outro fato que corrobora esta possibilidade é a deficiência de vitamina B12 que foi demonstrada nesta paciente e que poderia estar relacionada à má absorção deste micronutriente por lesão da mucosa intestinal. Diante da possibilidade de que as alterações histológicas estivessem ainda presentes durante a gestação, apesar da dieta isenta de glúten, pode-se inferir que, mais provavelmente, a negatificação dos autoanticorpos possa estar relacionada à boa evolução da gestação nesta paciente.

Por telefone, foram obtidas informações sobre o seguimento das outras pacientes. A terceira paciente com sorologia positiva e que não realizou a biópsia intestinal engravidou após nova tentativa de fertilização *in vitro* e, até o momento, a gestação evoluiu sem intercorrências com a paciente mantendo dieta normal. A quinta paciente com sorologia

positiva para doença celíaca (IgA anti-TGt e IgA AAE positivos) e que já tinha um filho de 10 anos de idade após gravidez sem intercorrências, apresentou gestação espontânea, porém evoluiu para abortamento com seis semanas de gestação. A sexta paciente, com diagnóstico confirmado de doença celíaca, iniciou dieta isenta de glúten recentemente e continua sem engravidar.

Diante do exposto, parece justificável a realização da triagem sorológica para a doença celíaca em mulheres com história de infertilidade e, em particular, naquelas com ISCA. Há de se ressaltar, que o custo dos testes sorológicos são, em muito, bem menores do que a maioria dos exames realizados na investigação, muitas vezes inicial, do casal infértil. Além disso, já está bem documentada a prevalência aumentada de DC nas mulheres com infertilidade sem causa aparente o que, neste estudo, também ficou demonstrado. Sobretudo, estas mulheres podem se beneficiar a curto e longo prazo com o diagnóstico da doença e a instituição do seu tratamento, evitando várias complicações. Há de se considerar ainda, que a dieta livre de glúten pode ter um impacto muito menor para estas pacientes quando comparada ao desgaste emocional a que estão submetidas durante a investigação muitas vezes demorada, incluindo procedimentos por vezes invasivos, e à frustração das falhas terapêuticas. Por fim, enfatiza-se a necessidade de informar os profissionais de saúde que assistem estas pacientes, sobre as possibilidades de apresentações atípicas da doença celíaca.

VI. CONCLUSÕES:

A partir dos objetivos propostos e dos resultados encontrados conclui-se:

1. Mulheres com queixa de infertilidade podem ter doença celíaca não diagnosticada, particularmente aquelas sem causa aparente para a infertilidade após avaliação.
2. Considerando-se, também, a doença celíaca latente, a prevalência de doença celíaca em mulheres com infertilidade é elevada e ainda maior no subgrupo de mulheres com infertilidade sem causa aparente.
3. A má nutrição e a má absorção de ferro, ácido fólico e vitamina B12 não parecem ser a causa da infertilidade em mulheres com doença celíaca.
4. A sintomatologia atípica relacionada à doença celíaca é comum em mulheres com infertilidade e doença celíaca.
5. Considera-se necessária a inclusão da sorologia para doença celíaca, de modo sistemático, como triagem para esta doença em mulheres inférteis, sobretudo no subgrupo de mulheres com infertilidade sem causa aparente.

REFERÊNCIAS

- ALAEDANI, A.; GREEN, P. Narrative Review: Celiac Disease: understanding a complex autoimmune disorder. **Ann. Intem. Med.**, v. 142, p. 289-298, 2005.
- ANJUM, N.; BAKER, P. N.; ROBINSON, N. J.; APLIN, J. D. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placent tissue transglutaminase activity. **Reprod. Biol. an Endocr.**, v. 7, p. 16-22 , 2009.
- BAPTISTA, M. L. Celiac disease: a contemporary view. **Pediatria**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 262-71, 2006.
- BARBIERI, D.; ROMALDINI, C. C. Anticorpos séricos na doença celíaca. **Arq. Gastroenterol.**, v. 36, n. 4, p. 258-264, 1999.
- BARKER, J. M.; LIU, E. Celiac Disease: pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions. **Adv. Pediatr.**, v. 55, p. 349-365, 2008.
- BAUDON, J. J.; JOHANET, C.; ABSALON, Y. B.; MORGANT, G.; CABROL, S.; MOUGENOT, J. Diagnosing celiac disease. Arch. **Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 158, p. 584-588, 2004.
- BEVAN, S. et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. **J. Med. Genet.**, v. 36, p. 687-690, 1999.
- BINGLEY, P.J. et al. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. **B.M.J.**, v. 328, p. 322-3, 2004.
- BONA, G.; MARINELLO, D.; ODERDA, G. Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease. **Horm. Res.**, v. 57, n. 2, p. 63-65, 2002.
- BONAMICO, M. et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nut.**, v. 47, n. 5, p. 618-622, 2008.
- BRACKEN, S.; BYRNE, G.; KELLY, J.; JACKSON, J.; FEIGHERY, C. Altered gene expression in highly purified enterocytes from patients active celiac disease. **B.M.C. Genomics**, v. 9, p. 377-391, 2008.
- BRADLEY, R.; ROSEN, M. P. Subfertility and gastrointestinal disease: “unexplained” is often undiagnosed. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 59, n. 2, p. 108-117, 2004.
- CAPUTO, I.; BARONE, M. V.; MARTUCCIELLO, S.; LEPRETTI, M.; ESPOSITO, C. Tissue transglutaminase in celiac disease: role of autoantibodies. **Amino. Acids.**, v. 36, p. 693-699, 2009.

- CARROCCIO, A.; VITALE, G.; DI PRIMA, L.; CHIFARI, N.; NAPOLI, S.; LA RUSSA, C.; GULOTTA, G.; AVERNA, M. R.; MONTALTO, G.; MANSUETO, S.; NOTARBARTOLO, A. Comparison of Anti-Transglutaminase ELISAs and an Anti-Endomysial Antibody Assay in the Diagnosis of Celiac Disease: a prospective study . Clinical Chemistry, v. 48, p. 1546-1550, 2002.
- CASTRO-ANTUNES, M. M.; MAGALHÃES, R.; NOBRE, J. M. M.; SILVA, B. P.; SILVA, G. A. P. Celiac disease in first-degree relatives of patients. **J. Pediatr.**, v. 86, n. 4, p. 331-336, 2010.
- CATALDO, F.; MARINO, V.; VENTURA, A.; BOTTARO, G.; CORAZZA, G. R. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin a deficiency in coeliac disease: a Italian multicentre study. **Gut**, v. 42, p. 362-365, 1998.
- CATALDO, F. et al. IgG1 antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. **Gut**, v. 47, p. 366-369, 2000.
- CATASSI, C. et al. Detection of celiac disease in primary care: a multicentre case-finding study in North America. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 120, p. 1-7, 2007.
- CH'NG, C. L.; JONES, M. K.; KINGHAM, J. G. C. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. **Clinical Medicine & Research**, v. 5, n. 3, p. 184-192, 2007.
- CIACCI C, CIRILLO M, AURIEMMA G, DI DATO G, SABBATINI F, MAZZACCA G. Celiac disease and pregnancy outcome. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 91, n. 4, p. 718-722, 1996.
- COLLIN, P.; VILSKA, S.; HEINONEN, P. K.; HÄLLSTRÖM, O.; PIKKARAINEN, P. Infertility and coeliac disease. **Gut**, v. 39, n. 3, p. 382-384, 1996.
- COLLIN, P.; KAUKINEN, K.; VALIMAKI, M.; SALMI, J. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. **Endocrine Reviews**, v. 23, n. 4, p. 464-483, 2002.
- COLLIN P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? **Gastroenterology**, v. 128, p.104-108, 2005.
- CRANNEY, A. et al. The canadian celiac health survey. **Dig. Dis. Sci.**, v. 52, p.1087-1095, 2007.
- DICKEY, W.; MCMILLAN, S. A.; CALLENDER, M. E. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. **J. Clin. Gastroenterol.**, v. 25, n. 1, p. 328-9, 1997.
- DIETERICH, W. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigens of celiac disease. **Nat. Med.**, v. 7, p. 797-801, 1997.
- DIETERICH, W.; Laag, E.; SCHÖPPER, H.; VOLTA, U.; FERGUSON, A.; GILLET, H.; RIECKEN, E. O.; SCHUPPAN, D. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. **Gastroenterology**, v. 115, n. 6, p. 1317-1321, 1998.
- DIPPER, C. R.; MAITRA, S.; THOMAS, R.; LAMB, C. A.; MCLEAN-TOOKEAP, A. P. C.; WARD, R.; SMITH, D.; SPICKETT, G.; MANSFIELD, J. C. Anti-tissue transglutaminase

antibodies in the follow-up of adult coeliac disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 30, n. 3, p. 236-44, 2009.

DI SIMONE, N. et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 105, p. 2254-2261, 2010.

ELIAKIM, R.; SHERER, D. M. Celiac disease: fertility and pregnancy. **Gynecol. Obstet. Invest.**, v. 51, n. 1, p. 3-7, 2001.

EMAMI, M. H. et al. Diagnostic accuracy of IgA anti-tissue transglutaminase in patients suspected of having celiac disease in Iran. **J. Gastrointest. Liver Dis.**, v. 17, n. 2, p. 141-6, 2008.

FASANO, A.; BERTI, I.; GERARDUZZI, T. et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. **Arch. Intern. Med.**, v. 163, p. 286-92, 2003.

FASANO A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. **Curr. Opin. Gastroenterol.**, v. 22, p. 674-679, 2006.

FERGUSON, R.; HOLMES, G. K.; COOKE, W. T. Coeliac disease, fertility, and pregnancy. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 17, n. 1, p. 65-68, 1982.

FERGUSON, A.; ARRANZ, E.; O'MMAHONY, S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease- active, silent, latent, potential. **Gut**, v. 34, p. 150-151, 1993.

FRASER, J. S.; CICLITIRA, P. J. Pathogenesis of coeliac disease: implications for treatment. **World J. Gastroenterol.**, v. 7, n. 6, p. 772-776, 2001.

FREEMAN, H J. Adult celiac disease and its malignant complications. **Gut and Liver**, v. 3, p. 237-246, 2009.

GAMA E SILVA, T. S.; FURLANETTO, T. W. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 56, n. 1, p. 122-126, 2010.

GARDNER, A. J.; MUTTON, K. J.; WALKER-SMITH, J. A. A family study of coeliac disease. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 9, n. 1, p. 18-24, 1973.

GRECO, L. et al. Undiagnosed coeliac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. **Gut**, v. 53, n. 1, p.149-151, 2004.

GRIFFIN, M.; CASADIO, R.; BERGAMIN, C. M. Transglutaminases: nature's biological glues. **J. Biochem.**, v. 368, p. 377-396, 2002.

GRODZINSKY, E. et al. IgA endomysium antibodies an early predictor for celiac disease in children without villous atrophy. **Acta Paediatr.**, v. 97, n. 7, p. 972-976, 2008.

HALFDANARSON, T. R.; LITZOW, M. R.; MURRAY, J. A. Hematologic manifestations of celiac disease. **Blood**, v. 109, p. 412-421, 2007.

HÖGBERG, L.; FÄLTH-MAGNUSSON, K.; GRODZINSKY, E.; STENHAMMAR, L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 38, n. 1, p. 61-65, 2003.

HOULSTON, R. S.; FORD, D. Genetics of coeliac disease. **Q. J. Med.**, v. 89, p. 737-743, 1996.

ILTANEN, S.; HOLM, K.; ASHORN, M.; RUUSKA, T.; LAIPPALA, P.; MAKI, M. Changing jejunal gamma-delta T cell receptor (TCR)-bearing intraepithelial lymphocyte density in CD. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 117, p. 51-55, 1999.

JACKSON, J. E.; ROSEN, M.; MCLEAN, T.; MORO, J.; CROUGHAN, M.; CEDARS, M. I. Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility. **Fertility & Sterility**, v. 89, n. 4, p. 1002-1004, 2008.

JARVINEN, T.; COLLIN, P.; RASMUSSEN, M.; KYRÖNPALO, S.; MÄKI, M.; PARTANEN, J. et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 39, p. 428-33, 2004.

KAGNOFF M. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. **The J. Clin. Invest.**, v. 117, p. 41-49, 2007.

KAUKINEN, K.; LINDFORS, K.; COLLIN, P.; KOSKINEN, O.; MÄKI, M. Coeliac disease – a diagnostic and therapeutic challenge. **Clin. Chem. Lab. Med.**, v.48, n. 9, p. 1205-1216, 2010.

KINGHAM, J. G. C.; PARKER, D. R. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. **Gut**, v. 42, p. 120-122, 1998.

KHASHAN, A. S.; HENRIKSEN, T. B.; MORFENSEN, P. B.; MCNAMEE, R.; MCCARTHY, F. P.; PEDERSEN, M. G.; KENNY, L. C. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a danish population-based cohort study. **Hum. Reprod.**, v. 25, n. 2, p. 528-534, 2010.

KORPONAY-SZABÓ, I. R.; HALTTUNEN, T.; SZALAI, Z.; LAURILA, K.; KIRÁLY, R.; KOVÁCS, J. B.; FÉBUS, L.; MÄKI, M. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. **Gut**, v. 53, p. 641–648, 2004.

KOLHO, K. L. et al. Screening for coeliac disease in women with a history of recurrent miscarriage or infertility. **British Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 106, p. 171-173, 1999.

KOTZE, L. M. S. Gynecology and obstetric findings related to nutritional status and adherence to gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 38, n. 7, p. 567-574, 2004.

KOTZE, L. M. S. Doença Celíaca. **J. Bras. Gastroenterol.**, Rio de Janeiro; v. 6, n. 1, p. 23-34, , 2006.

KUMAR, V.; RAJADHYAKSHA, M.; WORTSMAN, J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 8, n. 4, p. 678-685, 2001.

KUMAR, V., JARZABEK-CHORZELSKA, M.; SULEJ, J.; KARNEWSKA, K.; FARREL, T.; JABLONSKA, S. Celiac disease and immunoglobulin a deficiency. How effective are the serological methods of diagnosis? **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 9, n. 6, p. 1295-1300, 2002.

LEWIS, N. R.; SCOTT, B. B. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose celiac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 24, p. 47-54, 2006.

MAHMUD, F. H.; MURRAY, J. A.; KUDVA, Y. C.; ZINSMEISTER, A. R.;
DIERKHISING, R. A.; LAHR, B. D.; DYCK, P. J.; KYLE, R. A.; EL-YOUSSEF, M.;
BURGART, L. J.; VAN DYKE, C. T.; BROGAN, D. L. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening, and clinical features. Mayo Clin. Proc., v. 80, n. 11, p. 1429-34, 2005.

MAKHARIA, G. et al. Celiac disease: variations of presentations in adults. **Indian J. Gastroenterol.**, v. 26, p. 162-166, 2007.

MAKI, M. et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 2517-2524, 2003.

MAINARDI, E.; MONTANELLI, A.; DOTTI, M.; NANO, R.; MOSCATO, G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet? **J. Clin. Gastroenterol.**, v. 35, p. 245-248, 2002.

MARINÉ, M.; FERNANDÉZ-BANARES, F.; ALSINA, M. et al. Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population. **World J. Gastroenterol.**, v. 15, n. 11, p. 1331-1338, 2009.

MARSH, M. N. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“celiac sprue”). **Gastroenterology**, v. 102, p. 330-354, 1992.

MARTINELLI, P. et al. Coeliac disease and unfavorable outcome of pregnancy. **Gut**, v. 46, n. 3, p. 332-335, 2000.

MARTINELLI, D.; FORTUNATO, F.; TAFURI, S.; GERMINARIO, C. A.; PRATO, R. Reproductive life disorders in celiac women. A case-control study. **Bio. Med. Central Gastroenterology**, v. 10, p. 89, 2010.

MARTINS, C. L. S.; GANDOLFI, L.; TAUILL, P. L.; PICANÇO, M. A. R.; ARAUJO, M. O. G.; PRATESI, R. Celiac disease and female infertility: a frequently neglected association. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 28, n. 10, p. 601-606, 2006.

MELONI, G. F.; DESSOLE, S.; VARGIU, N.; TOMASI, P. A.; MUSUMECI, S. The prevalence of coeliac disease in infertility. **Hum. Reprod.**, v. 14, n. 11, p. 2759-61, 1999.

MELONI, G. F.; TOMASI, P. A.; BERTONCELLI, A.; FANCIULLI, G.; DELITALA, G.; MELONI, T. Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 24, p.298-302, 2001.

MOLTENI, N.; BARDELLA, M. T.; BIANCHI, P. A. J. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. **Clin. Gastroenterol.**, v. 12, n. 1, p. 37-9, 1990.

MYRSKY, E.; KAUKINEN, K.; SYRJÄNEN, M.; KORPONAY-SZABÓ, I. R.; MÄKI, M.; LINDFORS, K. Coeliac disease-specific autoantibodies targeted against transglutaminase 2 disturb angiogenesis. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 152, p.111-119, 2008.

NOBRE, S. R.; SILVA, T.; PINA CABRAL, J. E. Doença celíaca revisitada. **J. Port. Gastroenterol.**, v. 14, p.184-193, 2007.

NOT, T. et al. Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type I diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 44, p. 151–155, 2001.

OBERHUBER, G.; GRANDITSCH, G.; VOGELSANG, H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 11, p. 1185-1194, 1999.

OLIVEIRA, R. P. et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 19, n. 1, p. 43-49, 2007.

PAIS, W. P.; DUERKSEN, D. R.; PETTIGREW, N. M.; BERNSTEIN, C. N. How many biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? **Gastrointest. Endosc.**, v. 67, n. 7, p. 1082-1087, 2008.

PAPARO, F. et al. Clinical, HLA, and immunohistochemical features of children with positive serum antiendomysium antibodies and architecturally normal small intestinal mucosa. **AM. J. Gastroenterol.**, v. 100, p. 2294-2298, 2005.

PELLICANO, R.; ASTEGIANO, M.; BRUNO, M.; FAGOONEE, S.; RIZETTO, M. Women and celiac disease; association with unexplained infertility. **Minerva Medica**, v. 98, n. 3, p. 217-219, 2007.

PÉREZ, M. I. V. et al. Marcadores serológicos y genéticos em El diagnóstico y seguimiento de La enfermedad celíaca. **Anales de Pediatría**, v. 62, n. 5, p. 412-9, 2005.

PRATESI, R. et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 38, p. 747-50, 2003.

RAZZAK, A. H.; WAIS, S. A. The infertile couple: a cohort study in Duhak, Iraq. **East Mediterr. Health J.**, v. 8, n. 2-3, p. 234-8, 2002.

ROSTOM, A.; MURRAY, J.; KAGNOFF, M. American gastroenterological association institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. **Gastroenterology**, v. 131, p. 1981-2002, 2006.

ROWE, P. J.; COMHAIRE, F. H.; HARGREAVE, T. B.; MAHMOUD, A. M. World Health Organization (WHO) for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile men. **Cambridge University Press**, p.1-86, 2000.

RUSSO, P. A.; CHARTRAND, L. J.; SEIDMAN, E. Comparative analysis of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease. **Pediatrics**, v. 104(1 pt1), p. 75-78, 1999.

SALVATORE, S. et al. Prevalence of undiagnosed celiac disease in the parents of preterm and/or small for gestational age infants. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 102, p. 168-173, 2007.

SÁNCHEZ, D. et al. Anti-reticulin immunoglobulin A (IgA) antibodies in refractory celiac disease. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 153, p. 351-359, 2008.

SATEGNA-GUIDETTI, C.; BRUNO, M.; MAZZA, E.; CARLINO, A.; PREDEBON, S.; TAGLIABUE, M.; BROSSA, C. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease [see comment]. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 10, p. 927-931, 1998.

SFERLAZZAS, C. ET AL. Menarcheal age in celiac disease may not be delayed and may be irrespective of age at diagnosis and dietary management. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 31, n. 5, p. 432-435, 2008.

SHAHBAZKHANI, B. et al. High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 15, p. 475-8, 2003.

SHAMALY, H.; MAHAMEED, A.; SHARONY, A.; SHAMIR, R. Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker? **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v. 83, n. 12, p. 1184-8, 2004.

SHEINER, E.; PELEG, R.; LEVY, A. Pregnancy outcome of patientes with know Celiac disease. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 129, n. 1, p. 41-45, 2006.

SHER, K. S.; MAYBERRY, J. F. Female fertility, obstetric and gynaecological history in celiac disease: a case control study. **Acta Paediatr.**, v. 412, p. 76-7, 1996. Suplemento.

SOLLID, L. M.; MARKUSSEN, G.; EK, J.; GJERDE, H.; VARTDAL, F.; THORSBY, E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ a/β Heterodimer. **J. Exp. Med.**, v. 169, p. 345-350, 1989.

- SOLLID, L. M. Genetics of the immune response to gluten in celiac disease. **Dig. Dis.** v. 16, n. 6, p. 345-7, 1998.
- SOLLID, L. M. Coeliac Disease: Dissecting a Complex Inflammatory Disorder. **Nature Reviews Immunology**, v. 2, p. 647-655, 2002.
- STAZI, A. V.; MANTOVANI, A. Celiac disease: risk factors for women in reproductive age. **Minerva Ginecol.**, v. 52, n. 5, p. 189-96, 2000.
- STAZI, A.V.; MANTOVANI, A. A risk factor for female fertility and pregnancy: celiac disease. **Gynecological Endocrinology**, v. 14, n. 6, p. 454-463, 2000.
- STEPNIAK, D.; KONING, F. Celiac disease - sandwiched between innate and adaptative immunity. **Hum. Immunol.**, v. 67, n. 6, p. 460-8, 2006.
- STERN, M.; BENDER, S. W.; GRUTTNER, R.; ROSSELT, H. G.; STROBEL, S. T. Serum antibodies against gliadin and reticulin in a family study of coeliac disease. **Eur. J. Pediatr.** v. 135, p. 31-36, 1980.
- TAMURE, S.; SAMPELEAN, D.; NEGREAN, V.; ALEXESCU, T. Serological and histological correlations in celiac disease. **Rom. J. Intern. Med.**, v. 45, n. 3, p. 263-8, 2007.
- TATA, L. J.; CARD, T. R.; LOGAN, R. F.; HUBBARD, R. B.; SMITH, C. J.; WEST, J. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. **Gastroenterology**, v. 128, n. 4, p. 849-55, 2005.
- TESEI, N. et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect celiac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 17, p. 1415-1423, 2003.
- TIBONI, G. M.; DEVITA, M. G.; FARICELLI, R.; GIAMPIETRO, F.; LIBERATI, M. Serological testing for celiac disease in women undergoing assisted reproduction techniques. **Hum. Reprod.**, v. 21, n. 2, p. 376-9, 2006.
- TOMMASINI, A. et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. **Arch. Dis. Child.**, v. 89, p. 512-515, 2004.
- TURSI, A.; GIORGETTI, G. M.; BRANDIMARTE, G.; ELISEI W. High Prevalence of celiac disease among patients affected by crohn's disease. **Inflamm. Bowel Dis.**, v. 11, p. 662-666, 2005.
- UTYAMA, S. R. R.; REASON, I. J. T. M.; KOTZE, L. M. S. Aspectos genéticos e imunopatogênicos da doença celíaca: visão atual. **Arq. Gastroenterol.**, v. 41, n. 2, p. 121-128, 2004.
- VOLTA, U. et al. IGA class anti-endomysial antibodies on human umbilical Cord tissue for celiac disease screening. Save both money and monkeys. **Dis. Dis. Sci.**, v. 40, p. 902-5, 1995.

VILLALTA, D. et al. Diagnostic accuracy of anti-tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease patients with selective IgA deficiency. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v.1109, p.212-220, 2007.

ZARGAR, A. H.; WANI, A. I.; MASOODI, S. R.; LAWAY, B. A.; SALAHUDDIN, M. Epidemiologic and etiologic aspects of primary infertility in the Kashmir region of India. **Fertil. Steril.**, v. 68, n. 4, p. 637-43, 1997.

ZINTZARAS, E.; GERMENIS, A. E. Performance of antibodies against tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease: meta-analysis. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 13, n. 2, p. 187-192, 2006.

WAHAB, P. J.; MEIJE, J. W. R.; MULDER, C. J. J. Histologic Follow-up of People With Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 118, p. 459-463, 2002.

WESTERBERG, D. P.; GILL, J. M.; DAVE, B.; DIPRINZIO, M. J.; QUISEL, A.; FOY, A. New strategies for diagnosis and management of celiac disease. **Journal of the American Osteopathic Association**, v. 106, n. 3, p. 145-51, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: **WHO**, 1995. (Technical report series, n °.854).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen–Cervical Mucus Interaction. 4.ed. Cambridge University Press, Cambridge: **WHO**, 2000.

ANEXOS

ANEXO A – FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
- CONEP

Planos de Saúde - Servidor Page 1 of 2

 **MINISTÉRIO DA SAÚDE**
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS FR - 261080

Projeto de Pesquisa
PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM MULHERES COM INFERTILIDADE IDIOPÁTICA ADMITIDAS EM UMA CLÍNICA DE REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA

Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Diag	Grupo Grupo III	Nível Diagnóstico
Área(s) Temática(s) Especial(is)	Fase Não se Aplica	

Unidades
Infertilidade idiopática, doença celíaca, mulheres

Sujeitos na Pesquisa

Nº de Sujeitos no Centro 150	Total Brasil 150	Nº de Sujeitos Total 150	Grupos Especiais	
Placebo NÃO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO

Pesquisador Responsável

Pesquisador Responsável Ana Paula de Souza Lobo Machado	CPF 885.752.785-49	Identidade 0583371132
Área de Especialização GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA	Maior Titulação MÉDICA	Nacionalidade BRASILEIRA
Endereço ALAMEDA DOS JASMINS Nº200 EDF. PALAZZO CIDADE	Bairro CANDEAL	Cidade SALVADOR - BA
Código Postal 40296-200	Telefone (71) 33545178	Fax
		Email analobomachado@uol.com.br

Termo de Compromisso
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. *Ana Paula S. Lobo Machado*
Data: 21/05/2009 Assinatura

Instituição Onde Será Realizado

Nome Bela Zausner Clínica de Reprodução Humana S/C Ltda	CNPJ 73.667.362/0001-04	Nacional/Internacional Nacional
Unidade/Orgão rede privada	Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO
Endereço Alameda das Algarvas nº102	Bairro Caminho das Árvores	Cidade Salvador - BA
Código Postal 41820-500	Telefone 71 3358-1112	Fax 71 3351-7550
		Email

Termo de Compromisso
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.
Nome: Bela Zausner Assinatura: *Bela Zausner*
Data: 21/05/2009 Assinatura: CREMEB 3768

Vinculada

Nome Universidade Federal da Bahia - Instituto de Ciências da Saúde	CNPJ -	Nacional/Internacional Nacional
Unidade/Orgão ICS/UFBA	Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO
Endereço Rua Augusto Viana s/n	Bairro	Cidade - BA
Código Postal 40112-90	Telefone (371) 32476269	Fax
		Email

Termo de Compromisso
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares.
Nome: Roberto Meyer Assinatura: *Roberto Meyer*

Prof. Dr. Roberto Meyer -
Vice - Diretor
Instituto de Ciências da Saúde
UFBA 20/5/2009

http://portal.saude.gov.br/sisnep/pesquisador/folha_rosto.cfm?vcod=261080

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**Universidade Federal da Bahia**

Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos
Diretoria Adjunta de Ensino, Pesquisa e Extensão (DAEPE)

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Rua Augusto Viana, s/n – Canela. Salvador – Bahia. Cep – 40.110-060

Tel.: (71) 3283-8140 FAX: (71) 3283-8141

E-mail: cep.hupes@gmail.com

**FORMULÁRIO DE APROVAÇÃO
PROTOCOLO CEP – 023/2009**

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) avaliou o Projeto descrito abaixo:

Projeto de Pesquisa: Prevalência de doença celíaca em mulheres com infertilidade idiopática admitidas em uma clínica de reprodução humana assistida.

Pesquisador Responsável: Ana Paula de Sousa Lobo Machado.

Data do Parecer: 24.11.2009

Parecer: Projeto Aprovado

Atenciosamente,


ROBERTO BADARÓ, MD PHD
Coordenador CEP
CHUPES

Resolução CNS 196/96 item IX.2 letra c

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e final de seu projeto de pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

ANEXO C – QUESTIONÁRIO

PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM MULHERES COM INFERTILIDADE			
FICHA INDIVIDUAL DE PACIENTES			
1) DADOS GERAIS		Código: _____	
Nome: _____		Prontuário: _____	
Nome do Cônjuge :		Telefone: _____	
Idade: _____ anos			
Procedência _____			
Peso: _____ Kg Altura: _____ m			
IMC: _____ Kg/m ² () Desnutrição () Eutrofia () Sobrepeso () Obesidade			
2) INVESTIGAÇÃO DA INFERTILIDADE			
Data do diagnóstico (mês/ano): _____			
Data do casamento (dia/mês/ano): _____			
Há quanto tempo tentando engravidar: _____			
Protocolo para infertilidade:			
Exame	Data / Resultado		
Hemograma			
Glicemia			
AST/ALT			
Progesterona			
FSH			
LH			
Prolactina			
Androstenediona			
Estradiol			
Testosterona			
Anti-TPO			
AAT			
TSH			
T4 livre			
Exames de imagem			
Histerosalpingografia () sim () não Resultado:			
Histeroscopia () sim () não Resultado:			
Laparoscopia () sim () não Resultado:			
Outros testes:			
Teste pós-coital () sim () não Resultado:			
Espermograma do cônjuge () normal () alterado			

3) ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS E CORRELATOS		
Paciente		
Sim	Não	
		Constipação
		Diarreia
		Distensão abdominal
		Azia / Dispepsia
		Dor abdominal recorrente () Leve () Moderada () Forte
		Náuseas/vômitos
		Artralgia ou artrite
		Flatulência
		Aftas recorrentes
		Fadiga frequente
		Diabetes Mellitus tipo I
		Dermatite Herpetiforme
		Idade da menarca: anos
		Irregularidade menstrual
		Partos Caso sim, quantos? () último há quanto tempo? () ano(s) Peso/Estatura ao nascer do(s) RN(s):
		Abortos espontâneos
		Perda de peso sem causa aparente
		Osteoporose
4) INVESTIGAÇÃO SUBSEQUENTE		
RESULTADO		POSITIVO
		SIM NÃO
Dosagem IgA	Título:	
IgA antiendomísio	Título:	
IgA anti-tTG	Título:	
IGA antitransglutaminase	Título:	
HLA DQ2		
HLA DQ8		
Se tem indicação, aceitou realizar biópsia intestinal? () Sim () Não		
Achados da biópsia:		
Hipertrofia/alongamento das criptas		
Apagamento/atrofia das vilosidades () Leve () Moderada () Total		
Aumento de linfócitos intra-epiteliais		
Outros exames:		
RESULTADO		DEFICIÊNCIA
		SIM NÃO
Ferritina:		
Vitamina B12 :		
Ácido fólico		