



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

LARA ROCHA BULHÕES

**DOENÇA CELÍACA E ABORTOS RECORRENTES: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2023

LARA ROCHA BULHÕES

**DOENÇA CELÍACA E ABORTOS RECORRENTES: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano da graduação.

Orientadora: Ana Paula de Souza Lobo Machado

SALVADOR

2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família por me proporcionar a oportunidade de me dedicar aos meus estudos e acreditar na minha entrega à minha futura profissão. Sem o suporte de vocês, eu não poderia estar trilhando essa trajetória hoje. Obrigada pelo incentivo.

À minha orientadora Dra. Ana Paula Lobo pelo cuidado e apreço pela qualidade do trabalho e minha tutora, Carolina Feitosa, que me acompanhou e guiou durante toda construção do projeto. Serei eternamente grata as duas por toda ajuda e paciência.

Aos meus primos e amigos por me apoiarem na realização do trabalho, sugerindo correções e fornecendo suporte nos momentos desafiadores. Vocês foram essenciais para que essa trajetória fosse mais leve e menos solitária. Obrigada por sempre estarem comigo.

À Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública por me fornecer a oportunidade de realizar esse projeto e aos professores dessa instituição por todos os ensinamentos.

Por fim, ao meu parceiro que sempre confiou na minha capacidade, expressando constantemente essa certeza. Graças à sua motivação, consegui manter-me dedicada a esse projeto, mesmo nos momentos mais difíceis. Que eu possa ser seu refúgio, assim como você é e sempre foi o meu. Muito obrigada.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença Celíaca (DC) consiste em uma enteropatia imunomediada devido à uma intolerância permanente ao glúten em indivíduos geneticamente predispostos. Essa patologia se manifesta classicamente com sintomas gastrointestinais. Entretanto, também pode se apresentar com manifestações atípicas. Tendo em vista a apresentação clínica variada, alguns estudos buscaram avaliar se haveria uma relação entre DC e abortos recorrentes. O mecanismo que leva a doença celíaca a causar problemas reprodutivos ainda não está completamente esclarecido, mas a mesma já foi anteriormente relacionada a disfunções do aparelho reprodutor feminino como menarca tardia, menopausa precoce e infertilidade. **OBJETIVO:** Analisar as evidências científicas sobre a associação de doença celíaca e abortos recorrentes em mulheres celíacas não tratadas. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que seguiu as recomendações do protocolo PRISMA e utilizou como base de dados o PubMed, SciELO, LILACS e Embase. Foram incluídos artigos originais do tipo transversal, coorte e caso-controle, publicados entre 2011-2021, que abordassem a relação entre Doença Celíaca e abortos recorrentes (AR), tendo como público-alvo mulheres em idade fértil. **RESULTADOS:** Dos 33 artigos encontrados inicialmente, 5 foram incluídos na presente Revisão Sistemática, sendo que os mesmos foram submetidos a avaliação de qualidade metodológica de acordo com o checklist STROBE, com todos atingindo pontuação superior a 70%. Os estudos variaram quanto ao método diagnóstico utilizado, de forma que todos testaram sua amostra para o anticorpo antitransglutaminase IgA, e 80% realizaram ainda sorologia para anticorpo anti gliadina deaminada IgA e/ou anticorpo antiendomísio IgA. Biópsia intestinal para confirmação do diagnóstico de DC foi realizada em apenas um dos estudos, que ainda assim não incluiu a amostra total de participantes. Das pesquisas, 80% não encontraram diferença estatística na dosagem sorológica de sua amostra quando comparada com o grupo controle e/ou a média de prevalência da DC na população em geral. **CONCLUSÃO:** A partir da análise dos artigos revisados, não foi possível identificar uma associação entre Doença Celíaca e abortos recorrentes. Nesse contexto, é válido destacar a necessidade de novas pesquisas, com métodos diagnósticos mais padronizados, voltadas para esse tema, de forma que os métodos investigativos sejam os mesmos entre os estudos.

Palavras-chave: Doença celíaca. Aborto Habitual. Aborto Recidivante. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

BACKGROUND: Celiac Disease (CD) is an immune-mediated enteropathy characterized by a permanent intolerance to gluten in genetically predisposed individuals. While this condition typically presents with gastrointestinal symptoms, it can also manifest with atypical manifestations. Given the diverse clinical presentation, some studies have sought to investigate the potential association between CD and recurrent pregnancy loss. Although the exact mechanism by which celiac disease may potentially contribute to reproductive issues is not fully elucidated, previous research has suggested links to dysfunction of the female reproductive system, including delayed menarche, early menopause, and infertility. **OBJECTIVES:** To conduct a systematic analysis of the scientific evidence concerning the potential association between celiac disease and recurrent pregnancy loss in women with untreated celiac disease. **METHODS:** This systematic review adhered to the PRISMA protocol and utilized PubMed, SciELO, LILACS, and Embase as databases. It included original articles of cross-sectional, cohort, and case-control study designs, published between 2011-2021, that investigated the association between Celiac Disease and recurrent pregnancy loss (RPL) in women of childbearing age. **RESULTS:** Initially, 33 articles were identified, out of which 5 were included in the current systematic review. These 5 articles underwent methodological quality evaluation using the STROBE checklist, and all of them scored above 70%. The studies varied in the diagnostic method used, so that all tested their sample for IgA antitransglutaminase antibody, and 80% performed a combination of this testing and serology for IgA deaminated antigliadin antibody and/or IgA endomysial antibody. In only one of the studies, an intestinal biopsy was performed for the diagnosis of CD, but even then it did not encompass the entire sample of participants. Of the studies, 80% found no statistical difference in the serological dosage of their sample when compared with the control group and/or the mean prevalence of CD in the general population. **CONCLUSIONS:** No association between Celiac Disease and recurrent pregnancy loss could be identified based on the analysis of the reviewed articles. In this context, it is important to emphasize the need for further research with standardized diagnostic methods focused on this topic, in order to ensure consistency in investigative approaches across studies.

Keywords: Celiac Disease. Recurrent Miscarriage. Recurrent Pregnancy Loss. Systematic Review.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVOS	8
2.1	Geral	8
2.2	Específicos	8
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	9
3.1	Definição da Doença Celíaca	9
3.2	Manifestações clínicas	9
3.3	Diagnóstico.....	10
3.4	Relação com abortos recorrentes	11
4	MÉTODOS.....	13
4.1	Desenho de estudo	13
4.2	Bases de dados	13
4.3	Estratégias de busca	13
4.4	Crítérios de inclusão e exclusão.....	14
4.5	Seleção dos artigos	14
4.6	Extração dos dados	14
4.7	Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados.....	14
4.8	Análises dos dados.....	15
4.9	Aspectos éticos, protocolo e registro	15
5	RESULTADOS	16
5.1	Características gerais dos estudos	17
5.2	Características populacionais gerais dos estudos	18
5.3	Diagnóstico de doença celíaca	20
5.4	Limitações relatadas pelos estudos.....	22
6	DISCUSSÃO	24
7	CONCLUSÃO.....	27
	REFERÊNCIAS	28
	ANEXOS.....	31

1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) consiste em uma intolerância crônica ao glúten, imunomediada, levando à atrofia das vilosidades intestinais em pessoas geneticamente predispostas¹. Estima-se que esteja presente em cerca de 1,4% da população mundial, levando em conta testes sorológicos, e em 0,7% desta população, baseando-se no diagnóstico histológico por biópsia intestinal². No Brasil, estudos de rastreamento detectaram prevalência de DC variando entre 1 a cada 681 e 1 a cada 293 indivíduos. Entretanto, ainda são necessários estudos de rastreio com maior tamanho amostral e diversidade populacional para determinar valores mais exatos de prevalência da DC na população brasileira³.

Classicamente, essa afecção se manifesta por diarreia, distensão abdominal e desnutrição progressiva. Contudo, a DC também possui manifestações extraintestinais diversas, sendo algumas delas: anemia ferropriva refratária ao tratamento, osteoporose, baixa estatura, artralgia, bem como dor abdominal recorrente³. Além disso, nas últimas décadas, diversos estudos buscaram descobrir se há uma relação entre DC e disfunções do aparelho reprodutor feminino, como infertilidade sem causa aparente e abortos recorrentes.

A relação entre doença celíaca e desfechos reprodutivos adversos ainda é alvo de divergência na literatura atual. Apesar de alguns estudos apontarem que não parece haver uma relação significativa entre estas condições, outros autores evidenciaram que não só mulheres com DC não tratada têm risco mais elevado de desenvolver complicações reprodutivas, como também mulheres com problemas reprodutivos têm um risco maior de possuírem DC não diagnosticada, quando comparadas a outras saudáveis⁴⁻⁸.

Neste contexto, o mecanismo que leva a doença celíaca a causar problemas reprodutivos ainda não está completamente elucidado. Porém, com base na literatura atual, podem-se citar como possíveis causas para os distúrbios reprodutivos em mulheres celíacas não tratadas: período fértil mais curto, devido a menarca tardia e menopausa precoce; e deficiências nutricionais associadas a má-absorção intestinal, causada pela atrofia vilositária característica desta patologia. Dentre os nutrientes que podem estar deficientes, o zinco tem sido apontado como essencial para a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovários e sua deficiência

também já foi relacionada a amenorreia secundária, infertilidade, abortos espontâneos e má-formação congênita⁸.

Desta forma, os abortos recorrentes se destacam em relação às outras patologias obstétricas por afetarem cerca de 5% das mulheres em idade fértil que tentam engravidar⁹. Ademais, essas tentativas de concepção sem sucesso afetam psicologicamente não só a mulher, como toda a família que está envolvida nas expectativas em torno da gestação. De forma ilustrativa, um estudo publicado no periódico médico *Fertility and Sterility* mostrou que a prevalência de depressão em mulheres com infertilidade aumenta significativamente após dois a três anos deste diagnóstico e da ausência da concepção¹⁰.

Dada a relevância do tema, tanto para a saúde pública quanto relativa aos aspectos biopsicossociais das mulheres que sofrem de abortamentos recorrentes, surge a necessidade de buscar as causas deste distúrbio. É nesse contexto que a DC não tratada entra como potencial causa de abortamentos recorrentes e diversos estudos^{5-7,11-13} emergem para tentar estabelecer essa relação. Não obstante, por se tratar de um tema tão divergente, ainda não há um consenso da comunidade científica sobre o assunto. Assim, torna-se evidente a necessidade de sistematizar os estudos já realizados, em busca de elencar seus pontos em comum e divergentes, avaliando-os criticamente e reunindo-os numa análise estatística. Destarte, torna-se também possível avaliar se há indicação de realizar *screening* para doença celíaca em mulheres com abortos recorrentes, bem como relacionar o efeito da dieta isenta de glúten na diminuição da prevalência de abortos recorrentes em mulheres celíacas tratadas.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar as evidências científicas sobre a associação de doença celíaca e abortos recorrentes em mulheres celíacas não tratadas.

2.2 Específicos

- Avaliar a necessidade de realizar *screening* para doença celíaca em mulheres com abortos recorrentes sem causa definida.
- Relacionar o efeito da dieta isenta de glúten na diminuição da frequência de abortos recorrentes em mulheres celíacas tratadas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Definição da Doença Celíaca

A doença celíaca (DC), também chamada de espru celíaco, enteropatia sensível ao glúten ou espru não tropical, é uma patologia multiorgânica autoimune crônica, onde o indivíduo apresenta uma resposta inflamatória, na mucosa do intestino, à fração proteica solúvel em álcool do glúten presente no trigo, e às gliadinas e prolaminas, moléculas similares presentes na cevada e centeio^{1,14,15}. A enzima transglutaminase tecidual, presente nessa mucosa, atua transformando o glúten em ácido glutâmico, que possui afinidade pelas moléculas de HLA-DQ2 e DQ8 presentes na superfície das células apresentadoras de antígeno, desencadeando uma cascata de alterações na resposta imune em indivíduos suscetíveis. A inflamação local causada pela enteropatia mediada por linfócitos T gera uma atrofia das vilosidades intestinais devido à liberação de γ -interferon pelas células DQ2 ou DQ8 CD4T, localizadas na lâmina própria, e consequente má absorção de macronutrientes (como carboidratos, gorduras e proteínas) e micronutrientes (vitaminas e minerais)¹⁴⁻¹⁶. A predisposição genética é um fator relevante no contexto da DC, tendo sido mapeada para o antígeno leucocitário humano (HLA) na região D do cromossomo 6, associada aos heterodímeros HLA-DQ2 e HLA-DQ8¹⁵.

3.2 Manifestações clínicas

Atualmente, três formas de apresentação clínica da DC são reconhecidas, sendo elas: clássica ou típica, não clássica ou atípica e assintomática ou silenciosa. A forma clássica tem como característica a apresentação de manifestações gastrointestinais como diarreia crônica, distensão abdominal e perda de peso. Já na forma atípica os sintomas digestivos podem ou não integrar o quadro, mas ocupam um segundo plano. Desse modo, é na manifestação não clássica que os abortos recorrentes podem estar presentes, assim como outras afecções extraintestinais como a anemia ferropriva refratária ao tratamento, atraso puberal, irregularidade do ciclo menstrual, esterilidade, manifestações psiquiátricas, dentre outros. Por fim, na forma assintomática ou silenciosa o indivíduo apresenta alterações sorológicas e histológicas compatíveis com a DC, mas não possui manifestações clínicas^{16,17}.

3.3 Diagnóstico

A portaria Nº 307 do MS/SAS, de 17 de Setembro de 2009¹⁶, posiciona as mulheres com histórico de abortamentos no grupo de indivíduos de risco para DC onde, por se esperar uma prevalência maior desta patologia quando comparadas à população geral, deve-se pesquisar a presença da doença. Até o momento, o diagnóstico é feito através de endoscopia digestiva alta (EDA) na qual é realizada a biópsia de pelo menos quatro fragmentos da porção mais distal do duodeno, para exame histopatológico, visando a busca das alterações da mucosa intestinal características desta patologia. Entretanto, apesar da biópsia ser considerada padrão-ouro para o diagnóstico, por se tratar de um exame invasivo é recomendado que os indivíduos com suspeita para DC realizem primeiramente testes sorológicos para triagem, dentre eles: anticorpo antigliadina deaminada IgA, anticorpo antiendomísio IgA e anticorpo antitransglutaminase IgA. Esse terceiro possui uma maior acessibilidade, sensibilidade e especificidade, motivo pelo qual tem-se destacado como marcador sorológico de escolha na pesquisa inicial da DC. Ademais, é preciso ressaltar que a deficiência de imunoglobulina A (IgA) é responsável por resultados falsos negativos dos testes sorológicos antiendomísio e antitransglutaminase da classe IgA, razão que leva a necessidade de realizar a dosagem simultânea desses testes e da IgA sérica total^{1,16}.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca¹⁶ afirma que os marcadores sorológicos não substituem a biópsia para fins diagnósticos, devendo o exame histopatológico ser recomendado inclusive para indivíduos com testes negativos, mas que façam parte do grupo de risco e/ou apresentem sinais e sintomas condizentes com a doença. Em contrapartida, a *European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* publicou um artigo¹⁸, no ano de 2020 afirmando que o diagnóstico da DC pode ser realizado sem a necessidade de biópsia em crianças, desde que todos os seguintes critérios estejam preenchidos: sintomas sugestivos de DC (particularmente má absorção); níveis séricos ≥ 10 vezes o limite da normalidade (ULN) dos anticorpos IgA antitransglutaminase (TGA-IgA); presença de anticorpos antiendomísio (EMA-IgA) em uma segunda amostra sanguínea e/ou positividade do antígeno leucocitário humano (HLA) de risco para DC, alelos DQ2 e/ou DQ8. Ainda segundo os autores, a não realização das biópsias duodenais deve ser somente levada em consideração caso os pacientes/pais

compreendessem estes critérios diagnósticos e estivessem comprometidos com a utilização de uma dieta isenta de glúten, sendo o diagnóstico e o seguimento do paciente realizados por um Gastropediatra ou pediatra com extenso conhecimento em DC. Entretanto, tal artigo teve como público-alvo o subgrupo dos pacientes pediátricos, o que desencadeia questionamentos ao se tratar da população adulta.

3.4 Relação com abortos recorrentes

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) define os abortos recorrentes (AR) como três ou mais perdas gestacionais espontâneas sucessivas antes da vigésima semana de gestação¹⁹. Entretanto, recentemente a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) atualizou a sua definição de AR para: perda espontânea de duas ou mais gestações clinicamente reconhecidas (gestação confirmada por imagem ultrassonográfica ou por estudo anatomopatológico)²⁰. Já a *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) declarou que o diagnóstico de AR pode ser considerado após a perda de duas ou mais gestações²¹.

A primeira associação entre doença celíaca e desordens reprodutivas foi descrita por Morris et al, em 1970, onde três pacientes celíacas com infertilidade foram capazes de engravidar após restringir sua dieta para o glúten²². Desde então, a fisiopatologia por trás dessa associação vem sendo estudada, tendo diversos mecanismos sido levantados. O primeiro deles decorreria de uma disfunção nutricional gerada pela má- absorção intestinal. Nesse sentido, uma deficiência de ácido fólico, vitamina B12, vitaminas lipossolúveis, ferro e zinco são potenciais desencadeadores do quadro⁸. O ácido fólico possui relevante importância na gestação, sendo responsável por auxiliar no fechamento do tubo neural do feto, sendo inclusive recomendada sua suplementação para todas as mulheres em idade fértil que desejem engravidar, pelo menos 1 mês antes da concepção até 12 semanas de gestação. De maneira semelhante, é feita a suplementação de ferro utilizando sulfato ferroso, principalmente na segunda metade da gestação, em virtude da necessidade de aumento da massa eritrocitária e desenvolvimento fetal²³.

Outro mecanismo que parece estar envolvido na relação entre abortos recorrentes e doença celíaca é a produção de citocinas, pela resposta imune alterada no intestino delgado que ocorre em mulheres celíacas não tratadas e que ganham a corrente

sanguínea, levando a uma inflamação uterina. A produção descontrolada de citocinas pró e anti-inflamatórias afeta o desenvolvimento endometrial pela expressão inadequada de diversos marcadores, levando a um remodelamento impróprio do mesmo e tornando-o não receptivo a nidação e desenvolvimento fetal²⁴. Em adição a isso, tratando-se de uma doença autoimune, a produção de anticorpos antitransglutaminase na DC acarreta uma disfunção placentária por se ligarem a células citotrofoblásticas, reduzindo, assim, a invasão trofoblástica na decídua materna. Por fim, os anticorpos antitransglutaminase também se mostraram responsáveis por impedir a angiogênese do endométrio através da inibição de metaloproteinases de matriz (MMP-2).

4 METÓDOS

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que seguiu as recomendações do protocolo PRISMA²⁵ (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

4.2 Bases de dados

Foram analisados artigos originais publicados nas plataformas de periódicos acadêmicos: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), SciELO (<https://scielo.org/pt>), LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/>) e Embase (<https://www.embase.com/landing>). O PubMed é uma base de dados online gratuita desenvolvida e mantida pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) desde 1996, e que contém mais 33 milhões de citações e resumos de literatura biomédica. Quanto ao SciELO, trata-se de uma biblioteca científica virtual lançada em 1998, resultante de um projeto de pesquisa da Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo (FAPESP) em parceria com o Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme), sendo também apoiada, desde 2002, pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Já o LILACS é uma biblioteca virtual em saúde gratuita referência em saúde dos países da América Latina e Caribe coordenada pela BIREME/OPAS/OMS. Por fim, o Embase é uma base de dados paga que possui convênio com algumas instituições, tendo sido fundado em 1974 e provido pela editora Elsevier.

4.3 Estratégias de busca

Foi utilizada a seguinte combinação de descritores, validados no portal Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subject Headings* (DeCS/MeSH), e operadores booleanos para a busca dos artigos: ("Celiac Disease" OR "Gluten Enteropathy" OR "Gluten-Sensitive Enteropathy" OR "Nontropical Sprue" OR "Celiac Sprue") AND ("habitual abortion" OR "recurrent miscarriage" OR "recurrent abortion" OR "recurrent pregnancy loss"). Ademais, foi adicionada uma restrição na busca para que os termos citados estejam no título e/ou resumo do artigo e que estes tenham sido publicados nos últimos 10 anos (2011-2021).

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos originais do tipo transversais, coorte e caso-controle, em inglês, português ou espanhol, publicados nos últimos 10 anos (2011-2021), de acordo com os seguintes critérios:

1. Estudos que abordem a relação entre Doença Celíaca e abortos recorrentes.
2. Estudos que tenham como público-alvo mulheres em idade fértil.

Foram excluídos pesquisas qualitativas, relatos de caso, revisão sistemática ou de literatura, editoriais, pesquisas sem resultados e resumos para congresso.

4.5 Seleção dos artigos

A seleção dos estudos ocorreu entre Agosto e Outubro de 2022. A busca e seleção dos artigos foi realizada por dois avaliadores, sendo um deles responsável pela parte da pesquisa e seleção e o outro ficou a cargo de checar as decisões. Caso houvesse divergência entre os revisores, uma terceira pessoa participaria do processo. Os artigos encontrados nas plataformas de busca foram organizados em planilha Excel e passaram pelo primeiro processo de seleção a partir da leitura do título e resumo. Após esse momento inicial, os estudos selecionados foram lidos na íntegra e excluídos caso não estivessem de acordo aos critérios pré-estabelecidos.

4.6 Extração dos dados

Foi feita uma análise descritiva das pesquisas e extração manual dos seguintes dados: autores, ano de publicação, país, desenho do estudo, tamanho amostral, período de realização da pesquisa, idade das participantes (em anos), número de abortos, idade gestacional, resultados da pesquisa e suas limitações.

Os dados extraídos foram catalogados em planilha do Excel e analisados nos resultados da pesquisa.

4.7 Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados

Após selecionados, os artigos foram submetidos a uma análise de qualidade utilizando o checklist fundamentado pelo *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE). Os artigos poderiam pontuar zero, um ou meio ponto para cada critério presente no checklist, totalizando uma

nota entre 0 e 22 para cada estudo avaliado. As pesquisas que pontuassem menos que 15 pontos ($\cong 70\%$) seriam excluídas.

4.8 Análises dos dados

Os artigos foram analisados e comparados de forma descritiva e qualitativa.

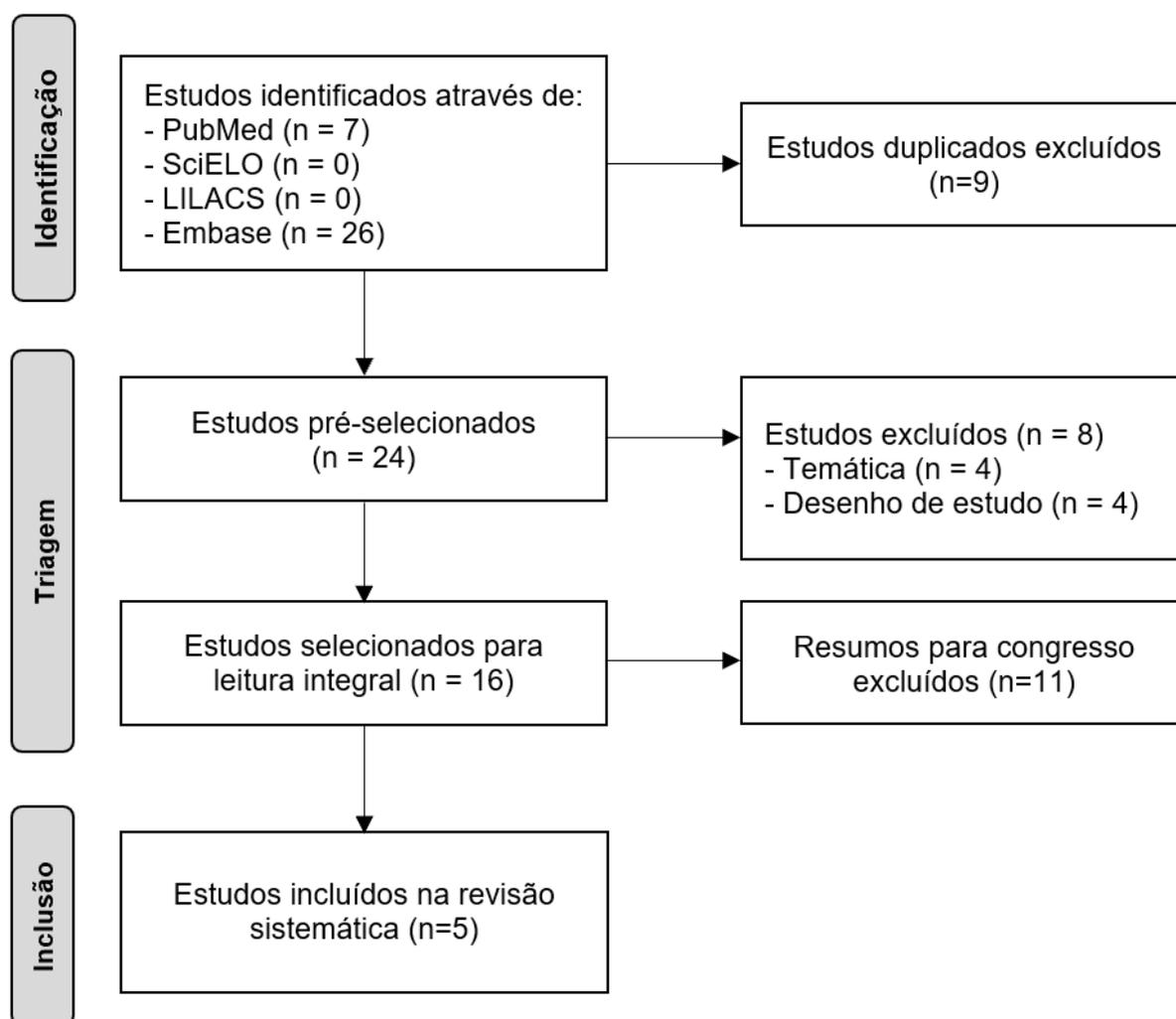
4.9 Aspectos éticos, protocolo e registro

Por se tratar de uma pesquisa de caráter secundário, não foi necessária a submissão ao Conselho de Ética e Pesquisa. A presente revisão sistemática foi registrada na plataforma PROSPERO²⁶ (número do registro: CRD42022353595).

5 RESULTADOS

A partir da busca realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Embase, foram identificados inicialmente 33 artigos. Em seguida, os trabalhos duplicados foram removidos, restando 24 estudos para triagem. Desses, 8 foram excluídos após a leitura do título e resumo por não se enquadrarem nos critérios de inclusão. Por fim, 16 estudos foram submetidos a leitura integral, sendo que 11 foram removidos por não cumprir os critérios pré-estabelecidos, permanecendo, portanto, 5 artigos na revisão sistemática. O fluxograma PRISMA²⁵ (FIGURA 1), demonstrado abaixo, detalha o processo de seleção dos artigos.

FIGURA 1 – Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: PRISMA²⁵ adaptado

Os artigos integrantes dessa revisão foram submetidos ao checklist STROBE para avaliar sua qualidade metodológica (FIGURA 2), atingindo pontuação superior a 70%.

FIGURA 2 – Checklist STROBE

Itens do checklist STROBE		Kutteh et al ⁵	Sarikaya et al ²⁷	Sharshiner et al ⁶	Alecsandru et al ⁷	Ashok Kumar et al ⁴
	1		Amarelo	Verde	Verde	Amarelo
2		Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
3		Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
4		Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde
5		Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde
6		Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
7		Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde
8		Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
9		Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho
10		Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde
11		Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
12		Verde	Amarelo	Verde	Amarelo	Verde
13		Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde
14		Verde	Verde	Verde	Amarelo	Verde
15		Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
16		Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
17		Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
18		Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho
19		Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho
20		Verde	Verde	Verde	Verde	Amarelo
21		Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho
22		Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho
Total		18,5	16,5	19,5	18	16,5

Legenda: verde = 1 ponto; amarelo = 0,5 pontos; vermelho = 0 pontos

Fonte: próprio autor

5.1 Características gerais dos estudos

Os artigos identificados nessa revisão sistemática variaram, quanto ao seu país de origem, entre os continentes americano, europeu e asiático. O estudo mais antigo foi publicado em 2011 e os mais atuais em 2019, sendo que cada trabalho declarou um diferente desenho de estudo. Entretanto, é possível perceber, pela metodologia dos mesmos, que 80% dos artigos foram caso-controle. Ademais, o período de realização da pesquisa variou de 11 meses a 4 anos de duração, sendo que um dos artigos⁶ não forneceu essa informação. Quanto ao tamanho amostral, o número de

participantes variou entre 86 e 808 pacientes, dos quais as proporções entre casos e controles divergiram. O total de mulheres com abortos recorrentes analisadas para doença celíaca foi 1.663, e a soma dos pacientes controle examinados (referente aos estudos que utilizaram esse desenho) foi 562 (TABELA 1).

TABELA 1 – Características gerais dos artigos

Autores	Ano de publicação	País	Desenho de estudo	Período de realização da pesquisa	Tamanho amostral
Kutteh et al ⁵	2019	EUA	Estudo prospectivo	2009 a 2013	N = 808 AR (n = 708) C (n = 100)
Alecsandru et al ⁷	2019	Espanha	Estudo retrospectivo	Setembro de 2016 a Dezembro de 2017	N = 690
Sarikaya et al ²⁷	2017	Turquia	Caso-controle aninhado a transversal	Fevereiro de 2015 a Janeiro de 2016	N = 86 AR (n = 45) C (n = 41)
Sharshiner et al ⁶	2013	EUA	Caso-controle	NR	N = 232 AR (n = 116) C (n = 116)
Kumar et al ⁴	2011	Índia	Transversal*	Agosto de 2006 a Julho de 2009	N = 409 AR (n = 104) C (n = 305)

Legenda: AR = mulheres com abortos recorrentes; C = grupo controle; NR = não reportado

Nota: *a partir da metodologia explicitada no artigo foi possível inferir que se trata de um estudo caso-controle

Fonte: próprio autor

5.2 Características populacionais gerais dos estudos

A tabela 2, retratada abaixo, demonstra as características gerais das pacientes que integraram os estudos selecionados para essa revisão. Todos os autores consideraram como abortos recorrentes duas ou mais perdas gestacionais, sendo que 60% dos estudos especificaram que essa perda deveria ser antes de 20 semanas de gestação^{4,6,27}. Além disso, todos os artigos afirmaram que os abortos deveriam não ser explicados por outras causas e/ou que a amostra realizou uma triagem para possíveis causas já reconhecidas de abortos recorrentes. Apenas um dos autores trouxe como critério de inclusão mulheres com falha recorrente de implantação embrionária através de reprodução assistida⁷. Por fim, três dos artigos excluíram mulheres com manifestações clinicamente reconhecidas de DC^{4,6,27}, um trouxe como critério a exclusão de pacientes com diagnóstico prévio da doença⁵ e o

último permitiu a participação de pacientes com doença celíaca previamente diagnosticada, desde que não estivessem seguindo uma dieta livre de glúten.

Um dos autores não informou a idade das participantes, número de abortos e idade gestacional no momento da perda no seu grupo amostral⁷, enquanto outro não reportou os dois últimos critérios⁴. Nos estudos que trouxeram esse dado, a média de idade das pacientes se mostrou uniforme entre os casos e os controles, sendo que no grupo com abortos recorrentes a mesma variou entre 26,47 e 33 anos e no grupo controle divergiu entre 27,75 e 34 anos. Quanto ao número de abortos, a média do número de perdas foi similar nos estudos que a declararam. Por último, a idade gestacional no momento da perda foi relatada de forma diferente em cada estudo, uma vez que 40% dos artigos forneceram esse dado de forma inespecífica (maior, menor ou igual a determinadas semanas de gestação)^{6,27}, 20% dos estudos utilizaram média/intervalo para prover essa informação⁵ e 40% dos estudos não reportaram esse aspecto^{4,7}.

TABELA 2 – Características da população dos estudos

Autores/ Ano	Idade (Média/ Intervalo)	Nº de abortos	Idade gestacional na perda	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Kutteh et al ⁵ 2019	33 ± 5,8 (AR); 34 ± 6,8 (C)	3,0 ± 0,8	8,2 ± 2,6 semanas	Mulheres com dois ou mais abortos documentados clinicamente que realizaram uma triagem completa para possíveis causas de abortos recorrentes	Diagnóstico prévio de DC
Alecsandru et al ⁷ 2019	NR	NR	NR	Histórico de abortos recorrentes (>2 perdas inexplicadas) e/ou falha recorrente de implantação (>2 ciclos falhos de reprodução assistida com >4 embriões de boa qualidade transferidos)	Mulheres com diagnóstico de DC seguindo uma dieta livre de glúten estrita

TABELA 2 – Características da população dos estudos (continuação)

Autores/ Ano	Idade (Média/ Intervalo)	Nº de abortos	Idade gestacional na perda	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Sarikaya et al ²⁷ 2017	28,0 (20,0-45,0) (AR); 31,0 (21,0-41,0) (C)	3,0 (0,0-12,0)	<12 semanas	Mulheres com duas ou mais perdas gestacionais antes de 20 semanas de gestação	Mulheres com causas reconhecidas de abortos recorrentes e/ou manifestações clínicas de DC
Sharshiner et al ⁶ 2013	30,16 ± 4,43 (AR); 30,12 ± 4,52 (C)	3,72 (2–13)	≥10 semanas (30,17%); <10 semanas (44,83%)	Mulheres com duas ou mais perdas gestacionais inexplicadas consecutivas antes de 20 semanas de gestação e com não mais que um nascido vivo	Mulheres com teste indicando uma potencial etiologia para os abortos recorrentes e/ou manifestações clínicas de DC
Kumar et al ⁴ 2011	26,47 ± 3,80 (AR); 27,75 ± 4,48 (C)	NR	NR	Mulheres com duas ou mais perdas gestacionais clinicamente reconhecidas antes de 20 semanas de gestação.	Sintomas gastrointestinais clássicos de DC, somente um aborto espontâneo e/ou causa reconhecida de abortos

Legenda: AR = mulheres com abortos recorrentes; C = grupo controle; NR = não reportado

Fonte: próprio autor

5.3 Diagnóstico de doença celíaca

Os estudos selecionados utilizaram diferentes tipos de sorologias a fim de diagnosticar doença celíaca na amostra. Os autores da presente revisão optaram por selecionar as sorologias para anticorpo antitransglutaminase IgA (TGA-IgA), anticorpo antiendomísio IgA (EMA-IgA) e anticorpo antigliadina deaminada IgA (AAG-IgA) como método comparativo entre os estudos, visto que, como discutido anteriormente, esses são os testes sorológicos de primeira linha no processo de investigação da doença.

O TGA-IgA foi o único exame realizado por todas as pesquisas, sendo que três dos quatro artigos, que utilizaram o desenho de caso-controle não encontraram diferença estatística para essa sorologia entre as pacientes com abortos recorrentes e o grupo controle ($p > 0,05$)^{5,6,27}, enquanto o último artigo encontrou uma prevalência maior de

doença celíaca no grupo estudado ($p = 0,007$)⁴. Em relação ao estudo retrospectivo, o mesmo reportou que apenas 1% de sua amostra inicial obteve resultados positivos nesse teste.⁷ Somente um dos artigos informou numericamente, quando positivo, os níveis desse anticorpo encontrado nas pacientes⁶.

Três (60%) dos artigos utilizaram o EMA-IgA em sua pesquisa, de forma que um deles não encontrou diferença estatística significativa entre os grupos caso e controle⁵, outro declarou somente que uma paciente obteve teste positivo⁶ e o último artigo informou resultados superiores do anticorpo no grupo com AR ($p = 0,03$)⁴. Quanto ao AAG-IgA, o mesmo também foi realizado em 60% das pesquisas obtendo resultados similares ao EMA-IgA: um dos estudos não encontrou diferença estatística significativa entre os casos e os controles⁵, outro declarou resultados positivos em 0,87% da amostra inicial⁷ e o último reportou uma prevalência maior do anticorpo no grupo de mulheres com abortos recorrentes quando comparadas aos controles $p = 0,02$)⁴. Nesse contexto, é relevante ressaltar que um dos artigos informou que a sorologia para o anticorpo antigliadina deaminada IgA foi realizada em somente uma parcela da amostra inicial (o mesmo que apresentou resultados positivos em 0,87% da população)⁷. Ademais, é válido informar que todos os resultados que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos foram encontrados pelo mesmo estudo⁴. Ainda em relação as triagens sorológicas, somente um dos estudos declarou ter avaliado a dosagem de imunoglobulina A sérica total, de modo que nenhuma das pacientes apresentou deficiência da mesma.⁷

Apenas um dos estudos realizou biópsia intestinal em sua amostra, sendo que, nessa pesquisa, somente uma fração do grupo inicial realizou o exame e esse se mostrou positivo em 0,43% das pacientes quando comparado a toda a amostra. Além disso, esse mesmo artigo foi o único a analisar o impacto de uma dieta isenta de glúten nas pacientes celíacas com abortos recorrentes, tendo realizado essa análise em apenas uma parcela de sua amostra (1,88%). Nesse contexto, esse estudo reportou que, após a remoção do glúten na dieta das pacientes avaliadas, houve um aumento no número de gestações ($p = 0,006$) e nascidos vivos ($p = 0,0012$)⁷.

Por fim, foi possível observar que 80% dos artigos reportaram que não é possível estabelecer uma relação entre abortos recorrentes e doença celíaca.

TABELA 3 – Resultados declarados pelos estudos

Autores/Ano	TGA-IgA	EMA-IgA	AAG-IgA	Biópsia
Kutteh et al ⁵ 2019	Sem diferença estatística entre os casos e os controles (p = 1,00)	Sem diferença estatística entre os casos e os controles (p = 0,6)	Sem diferença estatística entre os casos e os controles (p = 1,00)	NR
Alecsandru et al ⁷ 2019	Positivo em 1% da amostra inicial	NR	Positivo em 0,87% da amostra inicial*	Positiva em 0,43% da amostra inicial*
Sarikaya et al ²⁷ 2017	Sem diferença estatística entre os casos e os controles (p = 0,344)	NR	NR	NR
Sharshiner et al ⁶ 2013	Sem diferença estatística entre os casos e os controles (p = 0,16)	Uma paciente obteve teste positivo**	NR	NR
Kumar et al ⁴ 2011	Superior no grupo com AR (p = 0,007)	Superior no grupo com AR (p = 0,03)	Superior no grupo com AR (p = 0,02)	NR

Legenda: TGA-IgA = anticorpo antitransglutaminase IgA; EMA-IgA = anticorpo antiendomísio IgA; AAG-IgA = anticorpo anti gliadina deaminada IgA; NR = não reportado

Notas: *Somente uma parcela da amostra inicial realizou o teste **O estudo não reportou a qual porcentagem da amostra inicial esse resultado corresponderia

Fonte: próprio autor

5.4 Limitações relatadas pelos estudos

Em quatro dos artigos, os autores explicitaram as limitações de seus estudos, sendo que a não realização da biópsia intestinal em toda a amostra foi um tópico em comum descrito por todos eles (TABELA 4).

TABELA 4 – Limitações declaradas pelos estudos

Autores/Ano	Limitações
Kutteh et al ⁵ 2019	Não foi realizado biópsia intestinal; Os pacientes ou controles com anticorpos positivos para DC não foram monitorados durante o curso do estudo para o desenvolvimento de DC sintomática.
Alecsandru et al ⁷ 2019	Não foi realizado biópsia intestinal em todas as pacientes; Não foi possível determinar uma prevalência precisa de DC no estudo; Não houve grupo controle para comparar a prevalência de DC.
Sarikaya et al ²⁷ 2017	Não foi realizado biópsia intestinal.
Sharshiner et al ⁶ 2013	Não foi realizado biópsia intestinal; Nem todas as pacientes fizeram uma avaliação completa para as possíveis causas de AR; Foi utilizada uma amostra de conveniência; Uma amostra maior poderia demonstrar resultados diferentes.

TABELA 4 – Limitações declaradas pelos estudos (continuação)

Autores/ Ano	Limitações
Kumar et al ⁴ 2011	NR

Legenda: NR = não reportado

Fonte: próprio autor

6 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática objetivou analisar a relação entre abortos recorrentes e doença celíaca a partir de artigos originais do tipo transversais, coorte e caso-controle. Nesse contexto, foram selecionados cinco estudos, totalizando uma amostra de 1.663 mulheres de diferentes países. Após a análise dos dados encontrados, não foi possível estabelecer uma relação entre abortos recorrentes e doença celíaca visto que somente um⁴ dos cinco artigos obteve resultados positivos em sua pesquisa. Além disso, não foi possível relacionar o efeito da dieta isenta de glúten na diminuição da frequência de abortos recorrentes em mulheres celíacas tratadas, pois somente um artigo⁷ realizou essa análise em sua pesquisa e a mesma foi feita em uma parcela muito reduzida da amostra total (1,88%).

Um estudo de 1999, realizado por Kolho, K.²⁸ encontrou resultados semelhantes aos dessa revisão. Em sua pesquisa, somente uma pessoa em um grupo de 63 mulheres com abortos recorrentes foi diagnosticada com doença celíaca, resultado irrelevante estatisticamente quando comparado ao do grupo controle, em que a DC também foi encontrada em uma mulher em um grupo de 51 pacientes saudáveis. Em consonância a isso, a *World Gastroenterology Organisation* (WGO) publicou em 2016 seu *guideline* global sobre DC, onde trouxe as condições associadas a um alto risco para intolerância ao glúten e que devem ser investigadas mesmo em indivíduos sem sintomas. Dentre estas condições, não houve menção às mulheres com abortos recorrentes e nem a outras desordens reprodutivas¹.

Em contrapartida, uma meta-análise²⁹ publicada em 2014 na revista *Human Reproduction Update*, encontrou resultados divergentes. Esse estudo objetivava analisar a associação entre DC e diversas desordens reprodutivas, sendo uma delas os abortos recorrentes. Assim, foram revisados 24 artigos, dentre os quais somente 8 abordavam a relação entre DC e AR, de forma que seis eram de caso-controle e dois de coorte. É válido ressaltar, que não foi avaliada a qualidade metodológica dos artigos individualmente e o viés de publicação foi avaliado através de um gráfico de funil. Nesse sentido, ao analisar os artigos de caso-controle, esse estudo encontrou uma prevalência maior de DC em mulheres com AR quando comparada aos controles (OR = 5.82 - 95% CI 2.30– 14.74). Contudo, tal relação não foi encontrada nas coortes presentes no mesmo trabalho. Uma das hipóteses para a divergência de resultados encontrados por essa presente Revisão Sistemática e a meta-análise

previamente citada consiste no recorte temporal da segunda, visto que a meta-análise utilizou desde o início do registro das plataformas de busca até o ano de 2012 como limite, diferentemente desta revisão sistemática que analisou artigos mais recentes (2011-2021). Ademais, a meta-análise não avaliou a qualidade metodológica dos artigos incluídos, o que pode ter prejudicado sua análise. Por fim, a pesquisa também não descreveu quais foram os métodos diagnósticos utilizados para investigar DC, logo, não foi possível analisar o risco de resultados falsos-positivos na amostra.

Ainda de encontro aos achados dessa revisão, a *American Gastroenterological Association* (AGA) publicou em 2006 um documento que colocava as pacientes com distúrbios reprodutivos, como os abortos recorrentes, como grupo de alto risco para doença celíaca. Contudo, apesar da divergência na literatura quanto a associação entre esses dois fatores, é possível constatar que a maior parte das pesquisas que encontraram resultados positivos para essa associação foram realizadas em anos anteriores aos colhidos por essa revisão, o que pode impactar de alguma forma em seus resultados.

Os artigos analisados nessa revisão trouxeram algumas limitações importantes em suas pesquisas. Como trazido anteriormente na revisão de literatura, o diagnóstico de doença celíaca tem como padrão-ouro o exame histopatológico da porção distal do duodeno através de biópsias realizadas por EDA^{1,16}. Tendo isso em vista, somente um dos artigos realizou biópsia em sua amostra, sendo que essa foi feita em apenas uma parcela da mesma⁷. Além disso, é sabido que a triagem inicial para DC deve consistir na dosagem de anticorpo antigliadina deaminada IgA, anticorpo antiendomísio IgA e anticorpo antitransglutaminase IgA^{1,16}. Entretanto, os estudos variaram quanto aos testes sorológicos utilizados, sendo que somente 40% das pesquisas^{4,5} realizaram os três testes em sua amostra. Tais fatos demonstram uma heterogeneidade na forma em que o fenômeno foi mensurado, o que pode, por consequência, interferir nos resultados encontrados por esse trabalho.

Ainda no aspecto diagnóstico, apenas um dos estudos⁶ informou numericamente o nível sérico de anticorpos IgA antitransglutaminase (TGA-IgA), fato que pode ter prejudicado a análise visto que existem pesquisas que afirmam que níveis séricos ≥ 10 vezes o limite da normalidade (ULN) desse anticorpo, associado à outros fatores, é capaz de fechar o diagnóstico para Doença Celíaca¹⁸. Portanto, a falta

dessa informação e de uma investigação nos estudos voltada para isso podem ter acarretado resultados falsos negativos. Por fim, é necessário ressaltar que a deficiência de imunoglobulina A (IgA) é responsável por resultados falsos negativos dos testes sorológicos antiendomísio e antitransglutaminase da classe IgA, motivo pelo qual deve-se realizar a dosagem simultânea da IgA sérica total juntamente aos testes. Entretanto, apenas um⁷ dos estudos analisados declarou ter executado essa dosagem.

De acordo com nosso conhecimento, essa presente revisão é a primeira a estudar unicamente a relação entre doença celíaca e abortos recorrentes. Nesse contexto, é válido frisar como limitação desse estudo a quantidade escassa de artigos encontrados sobre o tema a partir do método de seleção utilizado. Ademais, este trabalho pode não representar o estado da arte sobre o tema em sua totalidade, visto que, é possível que existam outros estudos em plataformas de busca diferentes das utilizadas e/ou em idiomas para além do inglês, português e espanhol.

7 CONCLUSÃO

A partir da análise dos dados contidos nos artigos selecionados para essa revisão sistemática pôde-se concluir que não é possível estabelecer uma associação entre doença celíaca e abortos recorrentes em mulheres celíacas não tratadas.

Desse modo, não haveria um embasamento científico para justificar a realização de *screening* para doença celíaca em mulheres com abortos recorrentes sem causa definida. Entretanto, é imprescindível destacar que os estudos não realizaram biópsia (padrão-ouro para diagnóstico) em suas amostras, o que indica a necessidade de novas pesquisas com métodos diagnósticos mais padronizados para que se possa verificar a existência de uma associação entre os dois fatores estudados.

Ademais, não foi possível concluir se uma dieta isenta de glúten reduziria a frequência de abortos recorrentes em mulheres celíacas tratadas, visto que os dados coletados a esse respeito foram insuficientes.

Em conclusão, dada a importância do tema para saúde reprodutiva feminina, é fundamental que sejam realizadas mais pesquisas buscando uma associação entre Doença Celíaca a abortos recorrentes para que se possam obter resultados mais precisos acerca do tema.

REFERÊNCIAS

1. Julio C. Bai, Carolina Ciacci, Gino Roberto Corazza, Michael Fried, Carolina Olano, Mohammad Rostami-Nejad, Andrea González, Peter Green, Javier Gutierrez-Achury, Michael Schultz, Elena Verdú, Kassem Barada, Peter Gibson, Sibylle Koletzko, Thierry Coton, AL. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac disease. 2016.
2. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;16(6):823-836.e2.
3. Martins CLDS, Gandolfi L, Tauil PL, Picanço MDAR, De Araujo MOG, Pratesi R. Doença celíaca e infertilidade feminina: Associação freqüentemente negligenciada. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2006;28(10):601–6.
4. Kumar A, Meena M, Begum N, Kumar N, Gupta RK, Aggarwal S, et al. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertil Steril [Internet]*. 2011;95(3):922–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.005>
5. Kutteh MA, Abiad M, Norman GL, Kutteh WH. Comparison of celiac disease markers in women with early recurrent pregnancy loss and normal controls. *Am J Reprod Immunol*. 2019;82(1):1–6.
6. Sharshiner R, Romero ST, Bardsley TR, Branch DW, Silver RM. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol [Internet]*. 2013;100(2):104–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2013.09.006>
7. Alecsandru D, López-Palacios N, Castaño M, Aparicio P, García-Velasco JA, Núñez C. Exploring undiagnosed celiac disease in women with recurrent reproductive failure: The gluten-free diet could improve reproductive outcomes. *Am J Reprod Immunol*. 2019;83(2):1–8.
8. Di Simone N, Gratta M, Castellani R, D'Ippolito S, Specchia M, Scambia G, et al. Celiac disease and reproductive failures: An update on pathogenic mechanisms. *Am J Reprod Immunol*. 2020;85(4):1–6.
9. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1):132–45.
10. Domar AD, Broome A, Zuttermeister PC, Seibel M, Friedman R. The prevalence and predictability of depression in infertile women. *Fertil Steril [Internet]*. 1992;58(6):1158–63. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55562-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55562-9)
11. Joske RA, Martin JD. Coeliac Disease Presenting As Recurrent Abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1971;78:754–8.
12. Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C, De Carolis S, Caruso A, Gasbarrini G. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet*. 2000;356(9227):399–400.
13. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W. Effect of gluten-free diet on

- pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci.* 2008;53(11):2925–8.
14. Liu SM, Valladares P, Resende G, Bahia M, Ferreira AR, Menezes P, et al. Doença celíaca. *Rev Médica Minas Gerais.* 2014;24(Supl 2):38–45.
 15. Goldman L. *Goldman-Cecil Medicina.* Grupo GEN, editor. Vol. 25°. 2018.
 16. Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca. PORTARIA Nº 1149 Brasil; 2015.
 17. Nascimento KO, Barbosa MIMJ, Takeiti CY. Doença Celíaca: Sintomas, Diagnóstico e Tratamento Nutricional. *Saúde em Rev.* 2012;12(30):53–63.
 18. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–56.
 19. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Aborto recorrente e progestagênios. *Série Orientações e Recom.* 2017;2:1–26.
 20. Committee P, Society A. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril [Internet].* 2020;113(3):533–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.025>
 21. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Recurrent Pregnancy Loss. *Early Pregnancy Guidel Dev Gr.* 2017;2(1):1–154.
 22. Read AE, John S. Coeliac Infertility: an indication for dietary gluten restriction? *Lancet.* 1970;295:213–4.
 23. Fernandes C, de Sá M, editors. *Tratado de Obstetrícia FEBRASGO.* 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda.; 2019.
 24. Banerjee P, Jana SK, Pasricha P, Ghosh S, Chakravarty B, Chaudhury K. Proinflammatory cytokines induced altered expression of cyclooxygenase-2 gene results in unreceptive endometrium in women with idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. *Fertil Steril [Internet].* 2013;99(1):179-187.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.034>
 25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372.
 26. National Institute for Health Research. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews [Internet]. [cited 2022 May 22]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>
 27. Sarikaya E, Tokmak A, Aksoy RT, Pekcan MK, Alisik M, Alkan A. The Association Between Serological Markers of Celiac Disease and Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss. *Fetal Pediatr Pathol [Internet].* 2017;36(5):373–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/15513815.2017.1346018>
 28. Kolho KL, Tiitinen A, Tulppala M, Unkila-Kallio L, Savilahti E. Screening for coeliac disease in women with a history of recurrent miscarriage or infertility.

- BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 1999;106(2):171–3.
29. Tersigni C, Castellani R, De waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: Meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):582–93.

ANEXOS

ANEXO A – Checklist STROBE

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.