

Doença celíaca: uma causa oculta de infertilidade e complicações na gestação?

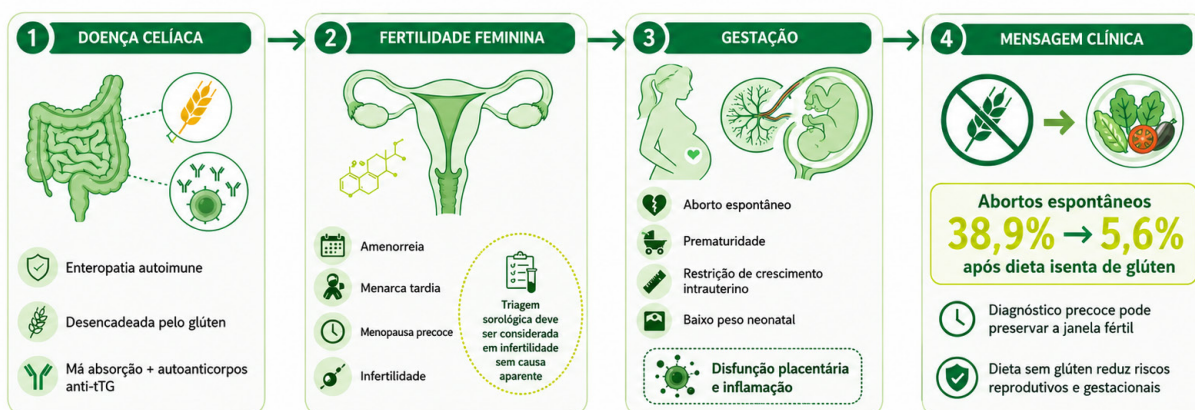
Ana Clara Abdo Lopes^{1*}, Grazielle Malca Sepulveda^{1*}, Nicole Dall'Oglio^{1*}, Daniela Medeiros Milhomem Cardoso^{2*}, Jorge Marcelo Mura Castro^{3*}, Sandra Martin Siqueira Campos^{1*}

RESUMO VISUAL

DOENÇA CELÍACA: UMA CAUSA OCULTA DE INFERTILIDADE E COMPLICAÇÕES NA GESTAÇÃO?

Revisão integrativa | 20 estudos incluídos

BioSCIENCE



A doença celíaca pode ser subdiagnosticada em mulheres em idade fértil. Reconhecer sinais atípicos melhora o cuidado reprodutivo.



doi DOI: https://doi.org/10.55684/2026.84.pt.e00011

Afiliação dos autores:

¹Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil;

²Hospital Estadual Alberto Rassi, Goiânia, GO, Brasil;

³University of Chile, Santiago, Chile.

Contribuição dos autores

Ana Clara Abdo Lopes - Conceituação, Investigação
Grazielle Malca Sepulveda - Conceituação
Nicole Dall'Oglio - Investigação
Daniela Medeiros Milhomem Cardoso - Redação (revisão e edição)
Jorge Marcelo Mura Castro - Redação (revisão e edição)
Sandra Martin Siqueira Campos - Supervisão

Correspondência

Sandra Martin Siqueira Campos
E-mail: sandra.campos@fempar.edu.br

Mensagem central

A doença celíaca é enteropatia autoimune e genética desencadeada pela ingestão de glúten que apresenta impactos significativos no ciclo reprodutivo feminino e na gestação. São encontrados como seus indícios na fertilidade feminina sintomas como amenorreia, menarca tardia, menopausa precoce, e outros devido às irregularidades nos hormônios hipofisários. No período gestacional pode manifestar-se pelo comprometimento do desenvolvimento placentário, risco aumentado de prematuridade, restrição no crescimento intrauterino, baixo peso neonatal e aborto espontâneo. Contudo, a adoção de dieta isenta de glúten pode evitar as manifestações supracitadas.

Perspectiva

A doença celíaca apresenta extensa lista de sintomas e comumente associada somente aos sintomas gastrointestinais. Essa premissa, perante técnica diagnóstica discordante, pode gerar diversas consequências, como a infertilidade feminina, com o risco da perda do período fértil, e o comprometimento da saúde da mãe e do feto durante a gestação. Logo, a partir de maior quantidade de pesquisas e do reconhecimento desses sinais, o diagnóstico e o tratamento de casos atípicos, seriam facilitados, reduzindo ou até mesmo erradicando as adversidades citadas.

Conflito de interesse: Nenhum

Recebido em: 20/02/2026

Data de publicação: 17/04/2026

Financiamento: Nenhum

Aceito em: 31/03/2026

Editor Associado: Selma Maria Bezerra Jerônimo

Disponibilidade de dados: Dados disponíveis junto ao autor correspondente, mediante solicitação fundamentada.

Como citar este artigo

Lopes ACA, Sepulveda GM, Dall'Oglio N, Cardoso DMM, Castro JMM, Campos SMS, Doença celíaca: uma causa oculta de infertilidade e complicações na gestação? BioSCIENCE. 2026;84:e00011. https://doi.org/10.55684/2026.84.pt.e00011

RESUMO

Introdução: A doença celíaca é enteropatia crônica e autoimune a qual se manifesta em indivíduos geneticamente suscetíveis diante a ação de fatores ambientais, em que o principal deles é o glúten. Além de sintomas como diarreia crônica e dor abdominal, a doença também está associada a sintomas extra intestinais, como a infertilidade e impactos gestacionais.

Objetivos: Sintetizar os principais aspectos da doença celíaca e suas implicações na fertilidade feminina e no período gestacional.

Método: Revisão feita com material e análise selecionados a partir de pesquisas nas plataformas virtuais SciELO, Google Acadêmico e PubMed, por meio dos descritores: “doença celíaca”, “período gestacional” e “infertilidade” e seus correspondentes em inglês e espanhol, e no livro Tratado de Gastroenterologia da Graduação à Pós-Graduação (2ª edição).

Resultados: Foram incluídos 24 artigos.

Conclusão: A doença celíaca impacta de forma importante a fertilidade e a gestação; contudo, os efeitos podem ser reduzidos ou até mesmo erradicados com a implementação de dieta isenta de glúten. No entanto, o maior desafio persiste na identificação e no diagnóstico de mulheres celíacas que estão na idade fértil, em virtude da falta de especificidade clínica, variabilidade genética e na extensão dos fatores ambientais que impactam a doença.

PALAVRAS-CHAVE: Doença celíaca. Gravidez. Infertilidade.

INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é enteropatia crônica e autoimune desencadeada pela ingestão de glúten, proteína presente em grãos como trigo, centeio e cevada. A doença se manifesta em indivíduos geneticamente suscetíveis, portadores do haplótipo DQ2 e/ou DQ8 da classe II do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), juntamente com a ação de fatores ambientais. O consumo do glúten implica em uma resposta autoimune que inflama e degrada as vilosidades da mucosa do intestino delgado, gerando a hiperplasia de suas células, e dessa forma, afetando a absorção de nutrientes.¹⁻³

Como resultado da má absorção nutricional e alterações da estrutura histológica, é comum a manifestação de sintomas gastrointestinais como diarreias crônicas, dor e inchaço abdominal, perda ponderal, entre outros.¹⁻³ Contudo, a DC possui amplo espectro de manifestações extraintestinais, muitas vezes negligenciadas no diagnóstico clínico. Dentre elas, destacam-se a infertilidade feminina e as complicações gestacionais, que podem se apresentar como amenorreia, menarca tardia, menopausa precoce, abortos espontâneos recorrentes e restrição de crescimento intrauterino, mesmo em mulheres assintomáticas do ponto de vista digestivo.^{4,5}

A etiologia multifatorial dessas alterações reprodutivas envolve desde deficiências nutricionais causadas pela má absorção até alterações imunológicas mediadas por autoanticorpos que afetam diretamente a função endometrial e placentária.⁴⁻⁶ Além disso, o retardo frequente no diagnóstico e intervenções precoces, podem ultrapassar uma década, favorecendo a perda do período fértil.^{5,6}

Assim, o objetivo desta revisão foi sintetizar os principais aspectos fisiopatológicos, nutricionais e imunológicos da DC e suas implicações na fertilidade feminina e no período gestacional, reforçando a necessidade de maior atenção diagnóstica para casos atípicos da doença.

MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa da literatura, realizada a partir de buscas nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar, além da consulta ao livro Tratado de

Gastroenterologia da Graduação à Pós-Graduação (2ª edição). Foram incluídos artigos publicados entre 2002 e 2024, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram “doença celíaca”, “gravidez” e “infertilidade”, bem como seus correspondentes em inglês e espanhol, empregados de forma isolada ou combinados por meio de operadores booleanos (Tabela 1).

DISCUSSÃO

A fisiopatologia da DC resulta da combinação dos componentes genéticos principais (haplótipos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8), dos fatores ambientais (como a proteína do glúten e de cereais relacionados), e da consequente produção de anticorpos circulantes: a antitransglutaminase tecidual (TG2) e o antiendomíal (EmA).⁷⁻¹³

Fatores genéticos

DC é doença genética de origem multifatorial e poligênica, na qual diferentes genes de suscetibilidade atuam em diversos estágios até o desenvolvimento final da doença.^{7,8,10} Estudos baseados em métodos de genética molecular permitiram a identificação de variantes associadas à predisposição para a DC, incluindo os loci CELIAC2 (5q33), CELIAC3 (2q33), CELIAC4 (19p13).¹¹ e, principalmente, o CELIAC1, localizado na região 6p21 do cromossomo 6.^{8,11-13}

Ademais, assim como ocorre em outras doenças autoimunes, foi estabelecida forte associação entre a DC e o complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC), responsável pela apresentação de antígenos ao sistema imune. Esse componente genético exerce papel fundamental na variabilidade da doença, estimada entre 40% e 50%.⁸ Os principais fatores genéticos do MHC relacionados à DC correspondem aos haplótipos HLA, também localizados na região CELIAC1.

Aproximadamente 90% dos indivíduos com DC são portadores de uma variante específica do HLA-DQ2 (DQA105:01, DQ2.5)¹ enquanto a maioria dos demais apresenta o HLA-DQ8 (DQA103, DQB103:02) ou variantes menos frequentes do HLA-DQ2, como o DQ2.2 (DQA102:01).^{8,12,13}

TABELA 1 — Síntese dos estudos incorporados nesta revisão

Autor(s) e ano	Tipo do estudo	Objetivos	Método	Conclusão
Lindfors et al. ¹ (2019)	Revisão narrativa	Sintetizar os principais aspectos da doença celíaca, incluindo epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e impacto na qualidade de vida.	Revisão ampla da literatura científica sobre doença celíaca, com abordagem integrada de mecanismos imunológicos, genéticos, ambientais, diagnósticos e terapêuticos.	A doença celíaca é enteropatia imunomediada desencadeada pelo glúten em indivíduos geneticamente predispostos, com manifestações intestinais e extraintestinais. O diagnóstico depende da associação entre clínica, sorologia e histologia, sendo a dieta isenta de glúten o tratamento estabelecido.
Lebwohl et al. ² (2018)	Revisão narrativa	Revisar epidemiologia, patogênese, apresentação clínica, diagnóstico, complicações e manejo da doença celíaca.	Revisão crítica da literatura em formato de artigo de atualização clínica publicado no Lancet.	A doença celíaca acomete cerca de 1% da população em muitos países, apresenta incidência crescente e manifestações clínicas variadas. O reconhecimento precoce e a adesão à dieta sem glúten são fundamentais para reduzir complicações.
Fasano e Catassi. ³ (2012)	Revisão clínica	Apresentar abordagem prática para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com doença celíaca.	Revisão clínica baseada em evidências, com discussão de apresentação clínica, sorologia, biópsia intestinal e manejo dietético.	A doença celíaca possui espectro clínico amplo, podendo cursar com sintomas gastrointestinais ou extraintestinais. O diagnóstico exige investigação adequada ainda durante consumo de glúten, e o tratamento consiste em dieta isenta de glúten.
Kotze ⁵ (2004)	Estudo observacional descritivo	Avaliar alterações ginecológicas e obstétricas em pacientes brasileiras com doença celíaca, relacionando-as ao estado nutricional e à adesão à dieta sem glúten.	Análise de pacientes celíacas adultas conforme estado nutricional e avaliação de crianças/adolescentes conforme adesão à dieta isenta de glúten.	Pacientes com doença celíaca apresentaram alterações ginecológicas e obstétricas, como menarca tardia, amenorreia e abortos espontâneos. A gravidade esteve relacionada ao pior estado nutricional e à não adesão à dieta sem glúten.
Di Simone et al. ⁵ (2021)	Revisão narrativa	Atualizar os mecanismos patogênicos que relacionam doença celíaca a falhas reprodutivas, infertilidade e complicações obstétricas.	Revisão de evidências sobre mecanismos imunológicos, inflamatórios, nutricionais e placentários envolvidos na associação entre doença celíaca e falhas reprodutivas.	A doença celíaca pode comprometer a fertilidade e a gestação por mecanismos nutricionais e imunológicos, especialmente pela ação de autoanticorpos anti-transglutaminase tecidual sobre endométrio, trofoblasto e placenta.
Casella et al. ⁶ (2016)	Revisão narrativa	Revisar a contribuição da doença celíaca para alterações ginecológicas e obstétricas.	Revisão da literatura sobre doença celíaca em mulheres em idade fértil, infertilidade, abortamentos, crescimento fetal e desfechos gestacionais.	A doença celíaca apresenta maior prevalência em mulheres durante o período fértil e deve ser investigada em casos de infertilidade, abortamentos recorrentes e desfechos obstétricos desfavoráveis sem causa definida.
Ludvigsson e Murray. ⁷ (2019)	Revisão epidemiológica	Descrever a epidemiologia da doença celíaca, incluindo Descrever a epidemiologia da doença celíaca, incluindo prevalência, incidência, fatores populacionais e distribuição geográfica, prevalência, incidência, fatores populacionais e distribuição geográfica.	Revisão de estudos epidemiológicos sobre doença celíaca em diferentes populações, com análise de variações por idade, sexo, região e métodos diagnósticos.	A doença celíaca é uma condição inflamatória crônica comum do intestino delgado, desencadeada pelo glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis, com prevalência global relevante e variação conforme população e estratégia diagnóstica.
Marinho et al. ⁸ (2016)	Livro-texto	Apresentar fundamentos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos das doenças gastroenterológicas, incluindo doença celíaca.	Capítulo de livro-texto de gastroenterologia voltado à graduação e pós-graduação, com síntese didática de conhecimentos consolidados.	O tratado fornece base conceitual para a compreensão da doença celíaca, incluindo fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico por sorologia e biópsia, e tratamento com dieta isenta de glúten.
Pereira. ⁹ (2020)	Revisão bibliográfica narrativa	Analisar a fisiopatologia da doença celíaca, elucidar seus métodos diagnósticos e destacar a importância da rotulagem adequada dos alimentos.	Revisão narrativa elaborada entre julho e dezembro de 2020, com busca em MEDLINE, Scielo, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e livros, utilizando descritores relacionados à doença celíaca, tratamento, sinais, sintomas e diagnóstico.	A doença celíaca resulta de resposta inflamatória ao glúten em indivíduos geneticamente predispostos, levando à atrofia vilositária e má absorção. O diagnóstico baseia-se na avaliação clínica, marcadores sorológicos e biópsia endoscópica, sendo a dieta isenta de glúten o único tratamento comprovado.
Iversen e Solild. ¹⁰ (2022/2023)	Revisão narrativa	Descrever os mecanismos imunobiológicos e patogênicos da doença celíaca.	Revisão de evidências sobre HLA-DQ2/DQ8, apresentação de peptídeos do glúten, linfócitos T, transglutaminase 2 e autoanticorpos.	A doença celíaca apresenta fisiopatologia bem caracterizada, envolvendo resposta imune ao glúten, predisposição HLA e produção de autoanticorpos contra transglutaminase 2.
Nieto et al. ¹¹ (2020)	Revisão narrativa	Revisar causas, patologia e avaliação nutricional da dieta sem glúten na doença celíaca.	Revisão de literatura sobre fisiopatologia, deficiências nutricionais e composição da dieta sem glúten.	Pacientes celíacos podem apresentar deficiências nutricionais antes e durante a dieta sem glúten, exigindo acompanhamento nutricional adequado.
Caio et al. ¹² (2019)	Revisão narrativa abrangente	Atualizar conhecimentos sobre fisiopatologia, diagnóstico, manifestações clínicas, tratamento e perspectivas terapêuticas da doença celíaca.	Revisão ampla da literatura científica sobre diferentes aspectos da doença celíaca.	A doença celíaca permanece uma condição desafiadora, com fenótipos diversos e necessidade de melhor compreensão de formas potenciais, soronegativas e refratárias.
Gujral et al. ¹³ (2012)	Revisão narrativa	Revisar prevalência, diagnóstico, patogênese e tratamento da doença celíaca.	Revisão de estudos sobre fatores genéticos, ambientais, imunológicos e terapêuticos.	A doença celíaca resulta da interação entre glúten, predisposição genética e resposta imune; sua prevalência é estimada em cerca de 0,5% a 1%, e o tratamento é dieta sem glúten.
Husby et al. ¹⁴ (2020)	Diretriz clínica / guideline	Atualizar as recomendações da ESPGHAN para diagnóstico de doença celíaca em crianças e adolescentes.	Revisão de evidências e consenso de especialistas para critérios diagnósticos, incluindo sorologia, biópsia e abordagem sem biópsia em casos selecionados.	O diagnóstico pediátrico deve utilizar sorologia específica, especialmente anti-TG2 IgA e IgA total; em situações específicas, pode-se diagnosticar sem biópsia conforme critérios estabelecidos.
Rubin e Crowe. ¹⁵ (2020)	Revisão clínica	Apresentar atualização prática sobre diagnóstico, manifestações clínicas e manejo da doença celíaca.	Revisão clínica em formato didático, voltada à prática médica.	O reconhecimento das manifestações intestinais e extraintestinais é essencial para o diagnóstico oportuno e para a instituição da dieta sem glúten.
Oberhuber et al. ¹⁶ (1999)	Revisão histopatológica / proposta de classificação	Revisar achados histológicos da doença celíaca e propor padronização do laudo anatomopatológico.	Revisão das alterações histológicas da doença celíaca com base na classificação de Marsh.	A padronização histopatológica permite classificar lesões da mucosa intestinal, incluindo aumento de linfócitos intraepiteliais, hiperplasia de criptas e atrofia vilositária.
Harris et al. ¹⁷ (2012)	Revisão narrativa	Revisar os aspectos clínicos, endoscópicos e histopatológicos da doença celíaca.	Revisão da literatura sobre manifestações clínicas, diagnóstico endoscópico e alterações histológicas da DC.	O diagnóstico da DC requer integração entre achados clínicos, sorológicos, endoscópicos e histopatológicos para maior precisão diagnóstica.
Skoracka et al. ¹⁸ (2021)	Revisão narrativa	Avaliar a influência da nutrição na fertilidade feminina.	Revisão de estudos sobre fertilidade feminina e fatores nutricionais associados.	Deficiências nutricionais podem comprometer a fertilidade feminina, sendo a adequada ingestão de micronutrientes fundamental para a função reprodutiva.
Freeman. ¹⁹ (2010)	Revisão narrativa	Analisar alterações reprodutivas associadas à doença celíaca.	Revisão da literatura sobre fertilidade, gestação e complicações obstétricas em mulheres celíacas.	A DC não tratada está associada à infertilidade, abortamentos recorrentes e desfechos gestacionais adversos, podendo ser revertidos com dieta sem glúten.
Tonai et al. ²⁰ (2020)	Estudo experimental em animais	Investigar os efeitos da deficiência de ferro na fertilidade feminina.	Modelo experimental em camundongos submetidos à deficiência de ferro, com avaliação do desenvolvimento folicular.	A deficiência de ferro prejudica o desenvolvimento folicular e reduz a fertilidade feminina.
Sóñora et al. ²¹ (2014)	Estudo experimental in vitro	Avaliar o efeito dos anticorpos anti-transglutaminase tecidual em células trofoblásticas humanas.	Cultivo de células trofoblásticas humanas expostas a anticorpos anti-tTG.	Os anticorpos anti-tTG reduzem proliferação e migração trofoblástica e aumentam apoptose, contribuindo para complicações gestacionais na DC.
Butler et al. ²² (2011)	Revisão narrativa	Revisar a relação entre doença celíaca e desfechos gestacionais.	Revisão de estudos observacionais sobre gravidez em mulheres com DC.	Mulheres com DC não diagnosticada apresentam maior risco de aborto espontâneo, prematuridade e restrição de crescimento fetal.
Boers et al. ²³ (2019)	Relato de caso	Descrever a evolução gestacional em paciente com doença celíaca.	Relato clínico e revisão breve da literatura.	O diagnóstico precoce e a adesão à dieta sem glúten contribuem para melhores desfechos maternos e fetais.
Tack et al. ²⁴ (2010)	Revisão narrativa	Revisar epidemiologia, manifestações clínicas e tratamento da doença celíaca.	Revisão abrangente da literatura.	A DC apresenta amplo espectro clínico e o tratamento baseado em dieta isenta de glúten permanece a principal estratégia terapêutica.

Entretanto, apesar dessa associação consistente, a presença isolada desses haplótipos não é suficiente para o desenvolvimento da doença. Embora sejam relativamente comuns na população geral (30% a 40%), apenas cerca de 2% a 5% dos indivíduos portadores desenvolvem DC.⁸ Nesse contexto, genes adicionais relacionados à função epitelial, à integridade da mucosa intestinal e ao metabolismo também participam do desencadeamento da doença.^{7,8}

Fatores ambientais

A proteína do glúten constitui o principal fator ambiental desencadeador e mantenedor das alterações observadas na DC. O glúten está presente no trigo, no centeio e na cevada, sendo composto por dois principais grupos proteicos: as gluteninas e as prolaminas. As prolaminas correspondem a cerca de 50% do conteúdo total do glúten e recebem denominações distintas conforme o cereal de origem, como gliadina no trigo, hordeína na cevada e secalina no centeio. A aveia, embora não contenha glúten em sua composição natural, pode apresentar traços dessa proteína em decorrência da contaminação cruzada durante o cultivo e o processamento, o que pode desencadear reações em alguns pacientes celíacos.^{9,10}

A gliadina, proteína monomérica do glúten, representa o principal agente tóxico envolvido na patogênese da DC e é classificada em quatro frações: alfa (α), beta (β), gama (γ) e ômega (ω). Devido à sua resistência à proteólise, sua digestão é incompleta, resultando na formação de fragmentos menores, como os oligopeptídeos derivados da gliadina. Esses peptídeos são ricos em prolina e glutamina, sendo reconhecidos pelo sistema imune, especialmente na porção alfa-gliadina, o que culmina na ativação de linfócitos T.⁹⁻¹¹

Além do glúten, outros fatores ambientais têm sido implicados no desenvolvimento da DC, incluindo o papel potencialmente protetor do aleitamento materno, a ocorrência de infecções gastrointestinais, o uso de antibióticos e alterações da microbiota intestinal. A disbiose observada em pacientes celíacos caracteriza-se pelo aumento de *Bacteroides* spp. e pela redução de *Bifidobacterium* spp.: incluindo *B. longum*, quando comparada aos indivíduos saudáveis, não parecendo normalizar completamente mesmo após a adoção de dieta isenta de glúten.⁸⁻¹⁰

Imunologia

Na DC ocorre produção de autoanticorpos do tipo IgA dirigidos contra a enzima transglutaminase tecidual (TG2), amplamente expressa em células da mucosa, músculos lisos, endotélio, fibroblastos e no epitélio intestinal. A TG2 exerce papel central ao catalisar reações de transaminação e desaminação, convertendo resíduos de glutamina em ácido glutâmico.¹³ Quando peptídeos parcialmente digeridos do glúten atingem a lâmina própria intestinal, indivíduos geneticamente predispostos desenvolvem resposta imune adaptativa dependente da desaminação de fragmentos de gliadina mediada pela TG2.¹¹ Esse processo aumenta a imunogenicidade da gliadina, facilitando sua ligação

às moléculas HLA-DQ2.² HLA-DQ2.⁵ e HLA-DQ8 em células apresentadoras de antígenos. Os autoanticorpos gerados podem ainda contribuir para manifestações extraintestinais da DC.¹⁰

Paralelamente, estabelece-se resposta imune inata no epitélio intestinal, caracterizada por linfocitose intraepitelial. Os linfócitos intraepiteliais expressam receptores típicos de células natural killer (NK), como NKG2D e CD94/NKG2A, que reconhecem glicoproteínas de superfície induzidas por estresse, incluindo cadeias A e B de moléculas do MHC classe I e HLA-E, expressas nas células epiteliais intestinais. A ativação concomitante das vias imunes adaptativa e inata contribui para o quadro clínico e patogênico da DC.^{11,12}

Os inibidores de tripsina-amilase, que correspondem a cerca de 2% a 4% das proteínas do trigo, também participam da ativação da resposta imune inata. Determinadas frações desses inibidores são capazes de ativar receptores do tipo Toll, como o TLR-4, induzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias por monócitos, macrófagos e células dendríticas, tanto em indivíduos celíacos quanto não celíacos.¹⁰⁻¹³

A ativação de células T específicas na lâmina própria resulta em alterações no número, na distribuição e no estado de ativação dos linfócitos intraepiteliais (LIEs). Esses linfócitos distribuem-se ao longo de todo o epitélio intestinal, com predomínio na região basolateral das células epiteliais. A maioria apresenta fenótipo CD8⁺ $\alpha\beta$ TCR⁺ ou $\gamma\delta$ TCR⁺, com características funcionais semelhantes às células NK, estando envolvida na morte de enterócitos e na remodelação tecidual observada na DC.^{1,7,10-13} Observa-se ainda redistribuição dos LIEs, com aumento de sua densidade nas extremidades das vilosidades.¹⁰⁻¹³

A interleucina-15 (IL-15), superexpressada pelas células epiteliais intestinais de pacientes com DC, exerce papel central na ativação e proliferação desses linfócitos. Além disso, citocinas produzidas por células T da lâmina própria, como IL-2 e IL-21, contribuem adicionalmente para a ativação dos LIEs.¹⁰⁻¹³

As alterações epiteliais também podem ser secundárias à ativação de células T CD4⁺. Além dos LIEs, outros subtipos de linfócitos inatos são particularmente abundantes na infância, destacando-se uma população semelhante aos linfócitos inatos do tipo 1 (ILC1), secretora de interferon- γ (IFN- γ), e uma população de LIEs altamente responsiva à IL-15, considerada precursora das expansões monoclonais observadas na DC refratária tipo 2, condição pré-maligna e resistente à dieta isenta de glúten.¹¹⁻¹³

Diagnóstico

O diagnóstico da DC baseia-se na combinação de achados clínicos, testes sorológicos, biópsia da mucosa intestinal para avaliação morfológica e resposta à dieta isenta de glúten. No entanto, a confirmação diagnóstica pode ser desafiadora devido à possível discordância entre dados clínicos, sorológicos e histológicos.¹²

Em 2020, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica

(ESPGHAN) atualizou suas diretrizes diagnósticas para DC, propondo que, em situações específicas, o diagnóstico possa ser realizado exclusivamente com base em testes sorológicos, dispensando a necessidade de biópsia intestinal.¹²

Diversos marcadores sorológicos foram utilizados ao longo das últimas décadas, sendo atualmente o anticorpo anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG) o teste inicial de escolha. A detecção de anti-tTG do tipo IgA por meio do método ELISA apresenta sensibilidade de aproximadamente 92,5% e especificidade de 98%, constituindo-se no marcador mais eficiente para o diagnóstico da DC, além de ser útil no monitoramento da adesão à dieta isenta de glúten.¹³

Antes da análise sorológica, é essencial a dosagem sérica de imunoglobulina A (IgA) total, pois até 3% dos pacientes celíacos apresentam deficiência seletiva de IgA, o que pode resultar em falsos negativos. Nesses casos, testes alternativos com imunoglobulina G (IgG) devem ser empregados, incluindo os anticorpos anti-endomísio (anti-EMA), anti-tTG e anti-peptídeo deaminado da gliadina (anti-DGP).¹³

A biópsia do intestino delgado, atualmente realizada por endoscopia digestiva alta, permite avaliar as alterações morfológicas características da DC, particularmente nas pregas de Kerckring do duodeno distal e jejuno proximal. Nessas regiões, observam-se espessamento, aumento da granulosidade, congestão e, em alguns casos, atrofia. Adicionalmente, a visibilidade dos vasos sanguíneos está aumentada em aproximadamente 70% dos pacientes celíacos.^{14,15}

A classificação histológica das lesões intestinais segue o sistema de Marsh-Oberhuber (Tabela 2), que categoriza os achados em quatro tipos: Tipo 1 (infiltrativo), Tipo 2 (hiperplásico), Tipo 3 (destrutivo, com subtipos a, b e c) e Tipo 4 (hipoplásico). Lesões do tipo 0 ou 1 requerem investigação adicional antes da confirmação diagnóstica, enquanto lesões dos tipos 2 ou 3 são consideradas compatíveis com o diagnóstico definitivo de DC.¹⁴⁻¹⁶

TABELA 2 — Classificação original de Marsh-Oberhuber onde se pode observar a presença de subcategorias no Tipo III.¹⁶

TIPO	CARACTERÍSTICAS
TIPO 0	Mucosa normal
TIPO I	Aumento do número de LIEs e lesão infiltrativa
TIPO II	Hiperplasia das criptas e aumento no número de LIEs com lesão hiperplásica
TIPO III	Atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas com lesão destrutiva
	III a - Parcial III b - Subtotal III c - Total

Adaptada de Harris et al.¹⁷

Após a introdução de dieta isenta de glúten, a regeneração da mucosa intestinal pode levar de 6 a 24 meses, sendo este tempo variável entre os pacientes.¹⁴

Infertilidade na DC

A infertilidade é definida como a ausência de concepção após período de 12 meses de atividade sexual regular e desprotegida. Estima-se que aproximadamente 15% dos casais ao redor do mundo enfrentem dificuldades para engravidar. Desses, 15%

apresentam causas idiopáticas, 20% têm fatores combinados masculinos e femininos, e 35% apresentam infertilidade exclusivamente feminina. Atualmente, cerca de 80 milhões de mulheres são afetadas pela infertilidade globalmente, representando desafio de saúde que demanda atenção dos profissionais da área.¹⁸

Nesse prisma, a infertilidade feminina é classificada em duas formas clínicas: a primária, quando a mulher nunca gestou, e a secundária, quando a mulher já passou por uma ou mais gestações, independentemente do desfecho – parto ou aborto – mas com dificuldade atual para concepção. Em mulheres com DC não tratada, ambas as formas de infertilidade já foram observadas, apesar da variabilidade entre os estudos acerca do assunto.¹⁸

Segundo uma pesquisa realizada na América do Norte, entre as mulheres inférteis (7,4% a 14%), cerca de 15% apresentavam infertilidade sem causa anatômica ou hormonal definida. Nesses casos, a prevalência da DC foi estimada entre 4% e 8%.⁶

No Brasil, um estudo com 76 mulheres adultas com DC evidenciou alterações ginecológicas significativas em comparação com pacientes com síndrome do intestino irritável (controle): a menarca ocorreu de forma mais tardia ($13,7 \pm 1,5$ anos vs. $12,8 \pm 1,6$ anos; $p < 0,0001$), a amenorreia secundária foi observada em 28% das pacientes com DC, e a taxa de abortos espontâneos foi de 24,4% por gestação — o dobro do grupo controle (11,6%).⁴

Somado a isso, a DC apresenta maior prevalência entre mulheres em idade reprodutiva, podendo manifestar-se com sintomas ginecológicos e obstétricos como amenorreia, menarca tardia, menopausa precoce, abortos espontâneos recorrentes e sangramentos uterinos inexplicáveis.^{5,6,19}

Impacto da má absorção na fertilidade

A má absorção, característica da DC, contribui significativamente para complicações ginecológicas e obstétricas, mesmo em pacientes assintomáticas do ponto de vista nutricional. Nessa linha de cuidado, os nutrientes com maior relevância são: o zinco, o ácido fólico e o ferro.^{5,6,19}

A falta de zinco pode ser responsável por alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HPO), afetando a liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), e, consequentemente, a secreção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH). Está associado à amenorreia secundária, infertilidade, abortos espontâneos, malformações congênitas, restrição de crescimento intrauterino, na prematuridade, gestação pós-termo e morte perinatal.^{5,6}

O ácido fólico é essencial para a proliferação tecidual embrionária, principalmente no desenvolvimento neural. Sua deficiência pode aumentar a apoptose embrionária e estar associada a perdas gestacionais precoces.^{5,6,19,20}

O ferro é fundamental para a organogênese e desenvolvimento folicular normal. A carência desse mineral pode afetar a progressão do folículo secundário ao folículo antral, além de comprometer a vascularização endometrial.²⁰

Além das deficiências nutricionais específicas, o grau global de desnutrição correlaciona-se com a gravidade das alterações ginecológicas. No estudo de Kotze (2004)⁴, pacientes com desnutrição severa apresentaram as maiores taxas de amenorreia secundária (45,5%) e abortos espontâneos (37,2%). Curiosamente, mesmo pacientes eutróficas apresentaram anemia (47,6%), sugerindo que a má absorção intestinal pode ocorrer mesmo na ausência de perda de peso aparente.

Janela fértil encurtada e complicações ginecológicas

Estudos indicam que cerca de 50% das mulheres com DC não tratada e infertilidade secundária sofreram aborto espontâneo ou outras complicações gestacionais. No entanto, a etiologia dessas perdas é identificada em apenas 60% dos casos, dificultando o manejo clínico dos 40% restantes.^{5,6}

A DC pode comprometer o potencial reprodutivo feminino ao reduzir a janela fértil por diversos mecanismos: alta prevalência durante o período reprodutivo, menarca tardia, menopausa precoce, possibilidade de infertilidade como manifestação clínica isolada, além do diagnóstico frequentemente tardio - que pode demorar mais de 10 anos e costuma ser estabelecido entre os 40 e 50 anos de idade.⁶

Diante desses fatores, é fundamental destacar que a DC pode levar à perda do período fértil por combinação de elementos: início tardio da função ovariana, término precoce do ciclo reprodutivo, manifestações ginecológicas isoladas que dificultam a suspeita clínica, e atraso diagnóstico que compromete intervenções em tempo hábil.^{5,6}

Considerando a forte associação entre DC e perdas gestacionais - especialmente em mulheres sem sintomas gastrointestinais - recomenda-se a triagem sorológica para DC em casos de abortamentos de repetição ou amenorreia secundária inexplicada. Essa recomendação é respaldada por evidências brasileiras e internacionais e pode ser decisiva para a reabilitação reprodutiva da paciente.^{5,6,19}

Tratamento

A infertilidade e os distúrbios ginecológico-obstétricos associados à Doença Celíaca podem ser, em muitos casos, revertidos ou atenuados com a adoção de uma dieta isenta de glúten. Embora essa intervenção não resolva todos os quadros, os benefícios são significativos. Estudo brasileiro demonstrou que, após a introdução da dieta, a taxa de abortos espontâneos caiu de 38,9% para 5,6% ($p = 0,045$), reforçando o papel do glúten como fator diretamente envolvido nas perdas gestacionais - mesmo em pacientes sem desnutrição aparente.⁴

Além disso, a correção do estado nutricional é frequentemente necessária, devido à má absorção de micronutrientes essenciais como zinco, ferro, ácido fólico, folato e selênio, que também desempenham papel fundamental na saúde reprodutiva.^{6,19}

Mecanismos imunológicos compartilhados na infertilidade e na gestação

A adequada placentação e o sucesso gestacional dependem de múltiplos eventos biológicos, incluindo o desenvolvimento funcional do trofoblasto e a

neoangiogênese endometrial. Estudos *in vitro* demonstraram que os anticorpos anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG) promovem uma série de alterações que prejudicam a função placentária.⁵

O processo de angiogênese, juntamente com a ação de hormônios esteroides, é fundamental para promover as modificações endometriais que tornam o endométrio receptivo ao blastocisto e iniciam o processo de implantação embrionária. Nesse contexto, evidências demonstram que os anticorpos anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG) exercem papel prejudicial na angiogênese endometrial humana.⁵

Esses autoanticorpos ligam-se diretamente às células endoteliais do endométrio, reduzindo a formação de novos vasos sanguíneos, tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo*. O comprometimento da angiogênese é atribuído à capacidade dos anti-tTG de inibir a ativação da metaloproteinase-2 (MMP-2) da matriz extracelular, desorganizar as fibras do citoesqueleto, modificar as propriedades mecânicas das membranas celulares e inibir a fosforilação intracelular das vias de sinalização FAK (focal adhesion kinase) e ERK (extracellular signal-regulated kinase).⁵

Além disso, os anticorpos anti-tTG são capazes de interagir diretamente com células trofoblásticas humanas de forma dose- e tempo-dependente, promovendo aumento na taxa de apoptose e redução da invasividade do trofoblasto. Esses efeitos são atribuídos à inibição da atividade das metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs), que são essenciais para a remodelação tecidual durante a implantação.⁵

Em estudo experimental, Sónora et al.²¹ avaliaram os efeitos dos anticorpos anti-tTG sobre a linhagem celular Swan-71, derivada de citotrofoblastos humanos. Essa linhagem mimetiza a superfície microvilosa sincicial da placenta, região onde a tTG está fortemente expressa e desempenha papel importante nos processos de regeneração e cicatrização durante o início da implantação. Os resultados demonstraram que os anticorpos anti-tTG reduzem significativamente a proliferação e migração trofoblástica, aumentam a apoptose e interferem na remoção dos corpos apoptóticos, por meio de mecanismos que envolvem a interação entre a tTG e o fator milk fat globulin-EGF.²¹

Esse modelo autoimune de agressão placentária oferece explicação plausível para a ocorrência de infertilidade, perdas gestacionais precoces, restrição de crescimento intrauterino e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional em mulheres com DC não tratada. A fisiopatologia proposta é comparável à observada na síndrome do anticorpo antifosfolípido, também caracterizada por disfunção na interface materno-fetal.^{5,21,22}

Em síntese, a evidência atual apoia a existência de modelo de dano placentário mediado por autoanticorpos anti-tTG, que contribui significativamente para as falhas reprodutivas associadas à DC ativa em pacientes não aderentes à dieta isenta de glúten.^{5,21-23}

A gliadina, principal fração antigênica do glúten, induz resposta inflamatória intestinal na DC, com possíveis repercussões sistêmicas, incluindo no ambiente

uterino. Estudos demonstram que essa proteína ativa linfócitos T periféricos, promovendo secreção de citocinas inflamatórias como interferon- γ (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2), o que pode alterar negativamente a receptividade endometrial.^{2,3,5,10}

A desregulação da expressão de citocinas angiogênicas, pró-inflamatórias e anti-inflamatórias durante a janela de implantação compromete o desenvolvimento endometrial, impactando negativamente a fertilidade e aumentando o risco de perdas gestacionais. Além disso, altos níveis de IL-6 e proteína C reativa (PCR) foram identificados no líquido amniótico e no fluido cervicovaginal, correlacionando-se com parto prematuro espontâneo. Tais achados reforçam o papel da inflamação sistêmica e local como fator relevante na fisiopatologia de falhas reprodutivas associadas à DC.^{5,19}

A gliadina também promove aumento da permeabilidade intestinal por meio da ativação da via CXCR3-MyD88, levando à liberação de zonulina e ao comprometimento da integridade da barreira epitelial intestinal. Essa condição, conhecida como intestino permeável, favorece a translocação de componentes bacterianos, como lipopolissacarídeos, para a circulação sistêmica.^{13,19,22,24} Esses produtos bacterianos, ao atingirem o endométrio, ativam o inflamassoma NALP-3, mecanismo chave da imunidade inata. Essa ativação leva ao processamento das citocinas IL-1 β e IL-18, contribuindo para ambiente uterino inflamatório. Estudos demonstraram hiperexpressão endometrial dessas citocinas em mulheres com aborto espontâneo recorrente idiopático, além de ativação anormal de caspase-1 e ASC, componentes centrais do inflamassoma.^{5,10,17,22}

A hipótese de um eixo intestino-endométrio, mediado por disfunção de barreira intestinal e inflamação endometrial secundária, emerge como explicação para infertilidade e perdas gestacionais em pacientes com DC. Essa inter-relação fisiopatológica abre novas perspectivas para a abordagem de desfechos reprodutivos adversos em mulheres celiacas, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais clássicos.^{5,19,22}

Desfechos gestacionais na DC

Inúmeros estudos revelaram risco aumentado de partos prematuros, restrição no crescimento intrauterino, baixo peso ao nascimento e aborto espontâneo em mulheres diagnosticadas com DC após o parto. Entretanto, as diagnosticadas e usuárias de dieta sem glúten não tiveram grandes riscos na gravidez quando comparadas às mulheres não diagnosticadas.^{6,19,22,23}

Na placenta, a transglutaminase tecidual é expressa em outra superfície da membrana de microvilosidades sinciotrofoblasticas e são acessíveis para os anticorpos maternos. Dessa maneira, os anticorpos anti-tTG podem afetar a sobrevivência do trofoblasto por reduzir a taxa de proliferação e promover a apoptose, impactando no comprometimento do desenvolvimento funcional da placenta.¹⁹

Logo, durante a gravidez, a gestante deve realizar pré-natal multidisciplinar. A dieta sem glúten deve ser aconselhada e os níveis de anti-tTG devem ser monitorados, além da realização regular de exames

ultrassonográficos devido ao risco de limitação do crescimento intrauterino.¹⁹

CONCLUSÃO

Em síntese, a DC exerce impactos relevantes sobre a fertilidade feminina e o curso da gestação, os quais podem ser significativamente reduzidos, e, em muitos casos, prevenidos por meio da adoção precoce de dieta isenta de glúten. Contudo, o principal desafio permanece na identificação e no diagnóstico oportuno de mulheres celiacas em idade fértil, em razão da heterogeneidade clínica, da variabilidade genética e da multiplicidade de fatores ambientais envolvidos na doença.

REFERÊNCIAS

1. Lindfors K, Ciacchi C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):3. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>
2. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70–81. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31796-8)
3. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2419–26. <https://doi.org/10.1056/nejmp1113994>
4. Kotze LMS. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *Clinics*. 2004;59(6):561. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000131720.90598.6a>
5. 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*. 2021;85(4):e13353. <https://doi.org/10.1111/aji.13334>
6. Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L, Bella CD, Crisafulli V, Villanacci V, et al. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016;9(4):241–9.
7. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2019;48(1):1–18. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.004>
8. Marinho JR, Averbach M, Deguti MM, Rodriguez TN. Tratado de Gastroenterologia da Graduação à Pós-graduação, 2ª Edição, Atheneu, 2016. p.717-38.
9. Pereira AC da SR. Fisiopatologia e diagnóstico da doença celíaca. repositoriouniceub. 2020; Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/15048>
10. Iversen R, Sollid LM. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. *Annual Review of Pathology*. 2022;18:47–70. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634>
11. Nieto G, de la Calle I, Ros G, Peñalver Miras R. Enfermedad celíaca: causas, patología y valoración nutricional de la dieta sin gluten. Revisión. *Nutrición Hospitalaria*. 2020;37(5):1043-51; <https://dx.doi.org/10.20960/nh.02913>
12. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a Comprehensive Current Review. *BMC Medicine*. 2019;17(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
13. Gujral N. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(42):6036. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i42.6036> NIETO
14. 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. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019;70(1):1. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002497>
15. Rubin JE, Crowe SE. Celiac Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(1):ITC1. <https://doi.org/10.7326/aitc202001070>
16. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1999;11(10):1185. <https://doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019>
17. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012;76(3):625–40. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.04.473>

18. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Female Fertility and the Nutritional Approach: the Most Essential Aspects. *Advances in Nutrition*. 2021;12(6). <https://doi.org/10.1093/advances/nmab068>
19. Freeman HJ. Reproductive changes associated with celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(46):5810. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i46.5810>
20. Tonai S, Kawabata A, Nakanishi T, Lee JY, Okamoto A, Shimada M, et al. Iron deficiency induces female infertile in order to failure of follicular development in mice. *The Journal of reproduction and development*. 2020;66(5):475–83. <https://doi.org/10.1262/jrd.2020-074>
21. Sónora C, Calo G, Fraccaroli L, Pérez-Leirós C, Hernández A, Ramhorst R. Tissue Transglutaminase on Trophoblast Cells as a Possible Target of Autoantibodies Contributing to Pregnancy Complications in Celiac Patients. *American journal of reproductive immunology*. 2014;72(5):485–95. <https://doi.org/10.1111/ajri.12290>
22. Butler MM, Kenny LC, McCarthy FP. Coeliac disease and pregnancy outcomes. *Obstetric Medicine*. 2011;4(3):95–8. <https://doi.org/10.1258/om.2011.110007>
23. Boers K, Vlasveld T, van der Waart R. Pregnancy and coeliac disease. *BMJ Case Reports*. 2019;12(12):e233226. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-233226>
24. Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Mulder CJJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2010;7(4):204–13. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.23>