



Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo de revisão

Dieta isenta de glúten e risco de desfechos gestacionais desfavoráveis em mulheres com doença celíaca: revisão sistemática



Fernando Augusto Montanha Teixeira^{a,*}, Fernanda Oliveira de Andrade Lopes^a
e Ana Paula de Souza Lobo Machado^b

^a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil

^b Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 11 de novembro de 2016

Aceito em 22 de janeiro de 2017

On-line em 15 de março de 2017

Palavras-chave:

Doença celíaca

Dieta livre de glúten

Resultado da gravidez

Revisão sistemática

R E S U M O

Objetivo: Revisar os dados já publicados sobre a associação entre doença celíaca materna e desfechos gestacionais desfavoráveis (nascimento de recém-nascidos com baixo peso, prematuros e pequenos para idade gestacional) e sua relação com a dieta isenta em glúten. **Fontes dos dados:** Revisão sistemática feita nas bases de dados do PubMed e da Biblioteca Virtual em Saúde. Incluídos estudos de coorte que compararam a incidência de desfechos gestacionais desfavoráveis em mulheres com doença celíaca tratadas e não tratadas com dieta isenta em glúten. A validade interna dos estudos foi avaliada pelos critérios Strobe.

Síntese dos dados: Doença celíaca materna não tratada esteve associada ao nascimento de recém-nascidos de baixo peso, prematuros e pequenos para a idade gestacional. Quando tratada, o risco desses desfechos se aproximou do encontrado na população sem doença celíaca.

Conclusões: Doença celíaca materna não tratada esteve associada a desfechos gestacionais desfavoráveis. A dieta isenta em glúten parece aproximar o risco desses desfechos ao encontrado em mulheres saudáveis.

© 2017 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Gluten-free diet and unfavourable pregnancy outcomes in women with celiac disease: systematic review

A B S T R A C T

Aim: To review the published data on the association between maternal celiac disease and adverse pregnancy outcomes and its relationship to gluten-free diet.

Keywords:

Celiac disease

Gluten-free diet

* Autor para correspondência.

E-mail: fernandoamteixeira@hotmail.com (F.A. Teixeira).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2017.01.002>

1413-2087/© 2017 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pregnancy outcome
Systematic review

Sources: A systematic review of Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS, IBECs, MEDLINE, SciELO, and Cochrane) and PubMed databases was performed. Cohort studies that compared the incidence of adverse pregnancy outcomes in women with treated and untreated celiac disease were included in the analysis. STROBE criteria was used to assess the internal validity of the studies.

Summary of the findings: Maternal untreated celiac disease was associated with premature births, low birthweight and small for gestational age. When celiac disease was treated, the risk of these outcomes was similar that found in people without celiac disease.

Conclusions: Untreated maternal celiac disease was associated with adverse pregnancy outcomes. Treatment with gluten-free diet reduced significantly the risk of these outcomes, making the rate similar to that observed on women without celiac disease.

© 2017 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia autoimune que ocorre em resposta a uma intolerância permanente ao glúten em pessoas geneticamente predispostas.¹ O glúten corresponde à principal fração proteica presente no trigo, no centeio e na cevada.² Os principais componentes tóxicos do glúten correspondem a uma família de proteínas denominadas gliadinas.^{3,4} Essas proteínas não são digeridas pelas proteases presentes no trato gastrointestinal humano e por isso permanecem no lúmen intestinal após a ingestão do glúten. Em condições em que ocorre aumento da permeabilidade intestinal, ainda não completamente elucidadas, esses peptídeos atravessam a barreira epitelial e desencadeiam, nos indivíduos susceptíveis, reações inflamatórias mediadas pelo sistema imune inato e adaptativo.¹ Tal processo inflamatório envolve a liberação de mediadores que resulta em hiperplasia das criptas, infiltração de linfócitos intraepiteliais e atrofia das vilosidades intestinais.^{1,4} Essas alterações são responsáveis pela síndrome da má absorção, característica da forma clássica ou típica da doença celíaca, que inclui: perda de peso, desnutrição, distensão abdominal, diarreia e esteatorreia.⁵ Entretanto, essa não é a forma de apresentação mais comum da DC. A heterogeneidade do quadro clínico é condizente com sua patogênese multifatorial, de forma que em pacientes celíacos não tratados a apresentação clínica é amplamente variável. Podem ser observadas manifestações sistêmicas como anemia, osteoporose, alterações neurológicas e neoplasias.⁶ O tratamento da DC consiste na remoção do glúten da dieta.^{2,6}

A doença celíaca materna tem sido bastante associada a desfechos desfavoráveis na gravidez. São frequentes as referências literárias a desfechos como: abortamentos, natimortos ou nascimento de recém-nascidos com baixo peso ao nascer, pequenos para a idade gestacional ou prematuros.⁷⁻¹⁰ A patogênese envolvida nesses desfechos ainda não está bem estabelecida, mas parece estar relacionada a deficiências nutricionais e mecanismos autoimunes. A nutrição fetal insuficiente é fator decisivo, já foi sido demonstrado que mulheres com doença celíaca não diagnosticada apresentam peso placentário menor do que mulheres não expostas à doença.^{11,12} A anemia é frequentemente observada em mulheres com doença celíaca e sua presença durante o primeiro trimestre da gravidez é preditora independente de prematuridade e de

baixo peso ao nascer. Apesar de frequentemente a anemia em pacientes com doença celíaca estar associada a deficiência de vitamina B12, ferro ou ácido fólico,¹¹⁻¹⁶ nem sempre a deficiência desses micronutrientes tem sido observada nas gestantes celíacas. Isso sugere que não estejam envolvidos apenas fatores nutricionais no risco aumentado para desfechos gestacionais desfavoráveis a que essas mulheres estão expostas.

Considerando-se a autoimunidade na patogênese da DC, estudos prévios demonstraram que a transglutaminase tecidual (TG2) é amplamente expressa no tecido placentário¹⁷. A invasão trofoblástica é pré-requisito fundamental para implantação do embrião e sucesso da gestação. Os autoanticorpos maternos podem se ligar à transglutaminase presente em células trofoblásticas e afetar negativamente o potencial dessas células para invadir a placenta.¹⁷ Além disso, parece que a maior concentração de gliadina nos trofoblastos extravilosos promove uma maior expressão de FAS-L (*Fas Ligand*), que, por sua vez, leva a um aumento da apoptose dessas células, provavelmente contribui para complicações relacionadas à disfunção do tecido placentário.¹⁸

A dieta isenta em glúten parece aproximar o risco desses desfechos gestacionais desfavoráveis aos encontrados na população geral, entretanto ainda são poucos os estudos que avaliam essa associação. E, ainda, o conhecimento acerca do tema pode despertar os profissionais que assistem as mulheres em idade reprodutiva e as gestantes para a possibilidade e detecção da doença celíaca, principalmente nas mulheres com queixa de infertilidade e naquelas com histórico de complicações em gestações anteriores.

Este estudo teve por objetivo revisar os dados já publicados sobre a associação entre doença celíaca materna e desfechos gestacionais desfavoráveis (nascimento de recém-nascidos com baixo peso, prematuros e pequenos para a idade gestacional) e sua relação com a dieta isenta de glúten.

Metodologia

Foi feita uma revisão sistemática da literatura disponível nas bases de dados do PubMed e da Biblioteca Virtual em Saúde (Lilacs, Ibecs, Medline, SciELO, Biblioteca Cochrane), com variadas combinações de descritores retirados do MeSH (*Medical Subject Heading*) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Os

termos usados foram “Celiac Disease”, “Diet, Gluten-free”, “Gliadin”, “Premature Birth”, “Infant, Small for Gestational Age”, “Infant, Low Birth Weight” e “Pregnancy Outcome”. Os idiomas inglês e português foram ativados como limites de busca. O ano de publicação não foi ativado como limite, portanto todos os anos disponíveis foram incluídos na busca.

Foram incluídos estudos de coorte que analisaram a incidência de desfechos gestacionais selecionados (recém-nascidos com baixo peso, prematuros e pequenos para a idade gestacional) em mulheres com doença celíaca não tratadas e mulheres com doença celíaca tratadas com dieta isenta em glúten. Para avaliar a comparabilidade dos resultados obtidos apenas foram selecionados estudos que usaram as mesmas definições para os desfechos avaliados.

Como sugerido pelos estudos incluídos nesta revisão sistemática,⁷⁻¹⁰ recém-nascido de baixo peso foi definido como peso ao nascer abaixo de 2.500 g. Recém-nascidos com peso ao nascer abaixo do percentil 10 segundo a idade gestacional foram definidos como pequenos para idade gestacional e recém-nascidos com idade gestacional menor do que 37 semanas foram classificados como prematuros.

Todos os artigos selecionados foram avaliados pelos critérios do Strobe (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*),¹⁹ em que cada critério recebeu uma pontuação de 0 a 1, uma nota de 0 a 22 para cada artigo avaliado. Foram selecionados para o presente estudo aqueles com nota ≥ 18 ($> 80\%$).

Resultados

As buscas feitas nas bases de dados resultaram em 119 artigos, dos quais 48 (40,34%) foram obtidos na base de dados bibliográficos PubMed e 71 (59,66%) nas bases de dados inclusas na Biblioteca Virtual em Saúde. Dos 119 artigos, 47 foram excluídos por se encontrarem duplicados nas diferentes bases de dados, o resultado foram 72 estudos.

Por meio da leitura do título e do resumo dos artigos foi possível excluir mais 53 artigos que não se relacionavam ao tema ou não atendiam aos critérios de inclusão, restaram 19 artigos para serem lidos na íntegra. Desses, 14 foram excluídos por não incluírem subgrupos de mulheres celíacas não tratadas e tratadas com dieta isenta de glúten. Os cinco artigos restantes foram submetidos a avaliação de qualidade pelos critérios do Strobe. A [figura 1](#) demonstra de forma esquematizada o processo de busca.

Após análise de qualidade, observou-se que quatro (80%) estudos foram classificados como adequados ([tabela 1](#)). Apenas um estudo (20%), dentre os selecionados para avaliação

Tabela 1 – Pontuação de qualidade dos artigos selecionados a partir dos critérios do Strobe

Referência	Pontos
Nørgård et al. ¹⁷	20
Ludvigsson et al. ¹⁸	20
Khashan et al. ¹⁹	21
Sultan et al. ²⁰	22

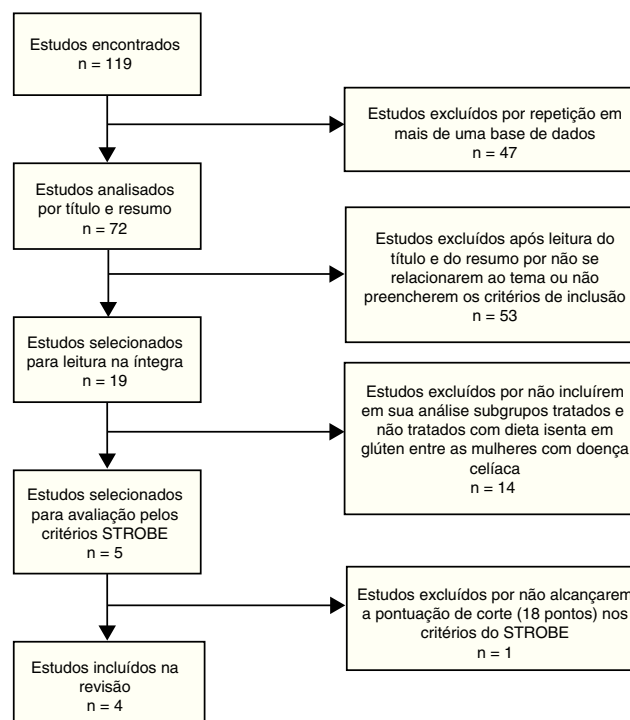


Figura 1 – Fluxograma de busca.

Tabela 2 – Pontuação de qualidade dos artigos excluídos a partir dos critérios do Strobe

Referência	Pontos
Greco et al. ²¹	16

pelos critérios do Strobe, não alcançou a pontuação de corte de 18 pontos ([tabela 2](#)).

Todos os estudos selecionados foram desenvolvidos no continente europeu a partir de fontes de dados secundárias. Suas características podem ser observadas na [tabela 3](#).

Nørgård et al. (1999) usaram o registro nacional dinamarquês de pacientes para identificar todas as altas hospitalares entre 1977 e 1992 que incluíam o diagnóstico de doença celíaca. Através dessa busca foram identificadas 550 mulheres com diagnóstico de doença celíaca, das quais 127 conceberam 211 recém-nascidos de partos simples nesse período. As mulheres que apresentaram parto gemelar não foram incluídas na análise. Para cada recém-nascido de mães celíacas foram selecionados seis controles por meio do registro médico dinamarquês de nascimentos. Os seguintes desfechos foram avaliados: baixo peso ao nascer, prematuridade, restrição ao crescimento intrauterino, natimorto e mortalidade perinatal. Mulheres que no momento do parto já apresentavam um registro prévio com o diagnóstico de doença celíaca foram consideradas tratadas para doença celíaca. Mulheres em que o diagnóstico de doença celíaca foi registrado após o parto foram consideradas não tratadas. Nesse estudo os autores observaram que doença celíaca materna não tratada esteve relacionada a maior risco de recém-nascidos com baixo peso ao nascer, fato não obser-

Tabela 3 – Características gerais dos estudos selecionados

Estudo	País	Ano do estudo	Periódico	Desenho de estudo	Amostra (partos)	Faixa etária materna (anos)
Sultan et al. (2014)	Inglaterra	1997-2012	American Journal of Gastroenterology	Coorte	363.930	15-44
Khashan et al. (2009)	Dinamarca	1979-2004	Human Reproduction	Coorte	1.504.342	NI
Ludvigsson et al. (2005)	Suécia	1973-2001	Gastroenterology	Coorte	2.824.883	15-44
Nørgård et al. (1999)	Dinamarca	1977-1992	American Journal of Gastroenterology	Coorte	1.471	NI
NI, não informado.						

vado em mulheres com doença celíaca tratada. O tratamento pareceu não alterar o desfecho de prematuridade.

O estudo feito por Ludvigsson et al. (2005) usou o registro nacional sueco de internações para identificar todas as altas hospitalares com diagnóstico de doença celíaca entre 1964 e 2001. Foram identificadas 2.078 mulheres com diagnóstico de doença celíaca, das quais 929 não tinham o diagnóstico no momento do parto e 1.149 já tinham diagnóstico prévio. Foi investigado o risco de desfechos desfavoráveis (baixo peso ao nascer, muito baixo peso ao nascer, prematuridade, prematuridade extrema, escore Apgar < 7, parto cesáreo e restrição ao crescimento intrauterino) entre os partos de mulheres com doença celíaca tratada, doença celíaca não tratada e das demais mulheres sem doença celíaca que conceberam no período. Os autores demonstraram que mulheres celíacas não tratadas apresentaram maior risco para prematuridade e baixo peso ao nascer.

Khashan et al. (2009) avaliaram o desfecho de 1.504.342 partos simples de 836.241 mulheres, dos quais 1.105 foram de mulheres com doença celíaca diagnosticada antes do parto, consideradas tratadas, e 346 de mulheres com doença celíaca não diagnosticada antes do parto, consideradas não tratadas. Os dados foram obtidos através do registro médico dinamarquês de nascimentos e do registro nacional hospitalar. Os desfechos incluídos no estudo foram peso ao nascer, pequeno para idade gestacional, muito pequeno para idade gestacional e parto prematuro. Foram comparados os riscos desses desfechos entre os grupos: mulheres com doença celíaca tratadas, mulheres com doença celíaca não tratadas e mulheres sem doença celíaca. Foram observados risco aumentado de prematuridade e recém-nascidos pequenos para idade gestacional em mulheres com doença celíaca não tratada.

Sultan et al. (2014) usaram o *Clinical Practice Research Data-link* (CPRD) e o *Hospital Episode Statistics* (HES), bancos de dados

Tabela 4 – Fatores controlados na análise e tipo de associação encontrada entre desfechos gestacionais selecionados e doença celíaca tratada ou não tratada

Estudo	Desfechos avaliados	Resultados	E aOR (IC 95%)	Conclusões
Sultan et al. (2014)	PT e BP	DCNT BP: aOR = 1,36 (0,83-2,24)	DCT BP: aOR = 1,15 (0,76-1,74)	Tratada ou não tratada, a presença de doença celíaca materna não esteve relacionada a aumento importante do risco de desfechos gestacionais desfavoráveis durante a gravidez.
Khashan et al. (2009)	PT e PIG	DCNT PT: aOR = 1,24 (0,82-1,87)	DCT PT: aOR = 1,14 (0,83-1,60)	Doença celíaca materna não tratada esteve associada a recém-nascidos de menor peso ao nascer e desfechos gestacionais como prematuridade e pequeno para idade gestacional. Quando tratada, o risco de desfechos gestacionais desfavoráveis normalizou.
		DCNT PIG: aOR = 1,31 (1,06-1,63)	DCT PIG: aOR = 1,01 (0,67-1,50)	
Ludvigsson et al. (2005)	PT e BP	DCNT BP: aOR = 2,47 (1,68-3,61)	DCT BP: aOR = 1,22 (0,89-1,68)	Doença celíaca materna não tratada é fator de risco para desfechos gestacionais desfavoráveis, mas o risco é reduzido com o tratamento.
Nørgård et al. (1999)	PT e BP	DCNT PT: aOR = 2,12 (1,52-2,97)	DCT PT: aOR = 1,24 (0,96-1,60)	Doença celíaca materna não tratada esteve relacionada a maior risco de baixo peso ao nascer, entretanto doença celíaca materna tratada não apresentou aumento nesse risco.
		DCNT BP: aOR = 2,6 (1,3-5,5)	DCT BP: aOR = 0,7 (0,1-6,1)	
		DCNT PT: aOR = 1,5 (0,7-3,0)	DCT PT: aOR = 1,8 (0,6-5,3)	

aOR, odds ratio ajustado; BP, baixo peso; DCNT, doença celíaca não tratada; DCT, doença celíaca tratada; PIG, pequeno para idade gestacional; PT, pré-termo.

de assistências primária e hospitalar, respectivamente, para localizar todos os partos simples registrados no HES de 1997 a 2012 e dados clínicos disponíveis no CPRD. No período, foram identificados 363.930 partos, dos quais 892 foram entre mulheres com doença celíaca (551 tratadas, 341 não tratadas). Nesse estudo, os autores observaram aumento no risco de prematuridade e baixo peso ao nascer em mulheres com doença celíaca não tratada.

Os resultados acima descritos podem ser observados na [tabela 4](#), bem como os fatores de confusão controlados na análise de cada estudo.

Discussão

A doença celíaca materna não diagnosticada antes do parto está relacionada a maior risco de desfechos gestacionais desfavoráveis. Parece não haver aumento no risco desses desfechos na gestante quando a doença celíaca é diagnosticada e presumidamente tratada.

Na atual revisão, dois estudos demonstraram associação entre doença celíaca materna não tratada e prematuridade.^{8,9} Entretanto, Sultan *et al.* (2014) e Nørgård *et al.* (1999) não observaram associação entre prematuridade e doença celíaca, tratada ou não tratada.

Khashan *et al.* (2009) encontraram associação entre doença celíaca materna não tratada e o nascimento de recém-nascidos pequenos para idade gestacional (OR = 1,31; IC 95%: 1,06-1,63), achado não observado no grupo das mulheres com doença celíaca tratada (OR = 1,01; IC 95%: 0,67-1,50). A ocorrência de recém-nascido pequeno para idade gestacional não foi avaliada nos demais estudos.

Nos estudos de Ludvigsson *et al.* (2005) e Nørgård *et al.* (1999) os autores demonstraram associação entre doença celíaca materna não tratada e baixo peso ao nascer. Sultan *et al.* (2014) também encontraram um discreto aumento no risco para baixo peso ao nascer em parturientes com doença celíaca não tratada, porém os autores concluíram que esse aumento não foi significativo. Khashan *et al.* (2009), apesar de não terem avaliado baixo peso ao nascer como desfecho gestacional, observaram que a média de peso ao nascer entre recém-nascidos de mulheres com doença celíaca não tratada foi menor em 98 g (IC 95%: 67-130 g).

Os quatro estudos incluídos nesta revisão sistemática são coortes de base populacional baseados em dados provenientes de bancos de dados secundários relacionados aos sistemas de saúde dos respectivos países onde foram feitos. Essa metodologia permitiu que fossem incluídas em suas análises amostras populacionais representativas, além de evitarem vies de seleção e perdas de seguimento, fatores esses geralmente relacionados aos estudos de coorte feitos em centros específicos. Apenas Nørgård *et al.* (1999) limitaram o tamanho de sua amostra a seis partos entre mulheres saudáveis para cada parto entre mulheres com doença celíaca. Os demais autores analisaram todos os partos ocorridos no período em que foram desenvolvidos seus estudos.⁸⁻¹⁰

Por se tratar de estudos baseados em dados secundários, é possível questionar a validade de seus resultados. Contudo, os autores defendem a tese de que os sistemas de saúde são bem estruturados e a confiabilidade dos dados é boa. São frequen-

tes nesses estudos a subnotificação de algumas variáveis e a presença de fatores de confusão, entretanto todos os estudos fizeram análises sensibilizadas que não alteraram os principais resultados observados. Isso se deve, provavelmente, ao tamanho amostral desses estudos, considerado grande o bastante para que o restante da amostra compense essas lacunas.

Os autores consideraram mulheres com doença celíaca aquelas que apresentavam diagnóstico hospitalar ou ambulatorial registrado na base de dados de seus sistemas de saúde. A prevalência de doença celíaca na população estudada por Sultan *et al.* (2014) e Khashan *et al.* (2009), respectivamente 0,25% e 0,09%, foi bastante inferior àquela observada em estudos, também europeus, porém com outra metodologia, como os de Rewers (2005) e Green e Cellier (2007), que encontraram prevalência estimada em 1%. A explicação para essa menor prevalência é que os estudos incluídos nesta revisão sistemática se basearam em um diagnóstico clínico, enquanto os demais usaram métodos de diagnóstico por *screening*. Esse dado pode sugerir que, provavelmente, muitas mulheres com doença celíaca foram consideradas como não expostas por ainda não terem sido diagnosticadas. Os autores argumentam que os grupos de mulheres não expostas são grandes o suficiente para tornar esse percentual de falso-negativos incapaz de comprometer a confiabilidade das comparações.

Para comparar os grupos de mulheres tratadas e não tratadas, os autores usaram a data do diagnóstico em relação ao parto. Mulheres diagnosticadas antes do parto foram consideradas tratadas para doença celíaca. Mulheres diagnosticadas após o parto foram consideradas não tratadas. Sultan *et al.* (2014) optaram por incluir mulheres diagnosticadas até 12 semanas após o parto no grupo de mulheres tratadas. A justificativa dos autores foi a de que o processo de diagnóstico da doença celíaca leva tempo, e, provavelmente, o diagnóstico dessas mulheres resultou de um seguimento que teve início antes do momento do parto. Segundo os autores, isso seria uma abordagem conservadora, uma vez que, provavelmente, essas mulheres apresentavam uma forma subclínica da doença.

De fato, a apresentação clínica da doença celíaca é variável²¹⁻²⁶ e frequentemente está associada a um diagnóstico tardio.^{24,27} Entretanto, estudos demonstraram que desfechos gestacionais desfavoráveis foram observados mesmo muitos anos antes do diagnóstico.^{7,8} Isso sugere que até mulheres que apresentam formas silenciosas da doença podem ter sua saúde reprodutiva comprometida. Ludvigsson *et al.* (2005) compararam o risco de desfechos desfavoráveis em mulheres com diagnóstico de doença celíaca até cinco anos após o parto e depois de cinco anos após o parto e verificaram que mesmo no grupo com diagnóstico tardio houve maior risco para baixo peso ao nascer (OR = 1,77; IC 95%: 1,28-2,43) e prematuridade (OR = 1,51; IC 95%: 1,13-2,03).

Uma limitação dos quatro estudos incluídos nesta revisão sistemática é não dispor de dados quanto à adesão do paciente ao tratamento. Apesar de os autores considerarem tratadas aquelas mulheres com diagnóstico de doença celíaca, não é possível garantir que essas tivessem aderido ao tratamento. A dieta isenta de glúten tem sido amplamente relatada como complexa, restritiva, cara e difícil de ser seguida.²⁸⁻³⁰ Sultan *et al.* (2014) observaram que 33% das mulheres com diagnóstico de doença celíaca em seu estudo não receberam prescrição

de dieta isenta de glúten. Isso pode ser atribuído a diversas razões, como por se tratar de prescrições caras apenas mulheres com comorbidades ou gestantes que dispuseram desse benefício. Restou às outras garantir a dieta através de recursos próprios. Uma revisão sistemática que avaliou a adesão ao tratamento em pacientes adultos com doença celíaca identificou taxas de adesão que variaram de 44% a 91%.³¹

Outro viés observado nesses estudos é que mulheres tidas como não tratadas podem ter recebido diagnóstico por seus médicos de família e não constar do sistema como diagnosticadas, apesar de já estar em tratamento. Isso poderia fazer com que os desfechos gestacionais desfavoráveis fossem subestimados no grupo de mulheres não tratadas. Em especial, os estudos de Ludvigsson *et al.* (2005) e Nørgård *et al.* (1999) apresentam maior suscetibilidade a esse viés, pois se basearam apenas em dados hospitalares. Ainda assim, Ludvigsson *et al.* (2005) encontraram um risco de baixo peso ao nascer aumentado em mais de duas vezes no grupo de mulheres com doença celíaca não tratada (OR = 2,47; IC 95%: 1,68-3,61).

Todos os autores fizeram análises sensibilizadas para fatores de confusão, como idade materna, paridade e comorbidades. Dentre os fatores de confusão, deve ser dada especial atenção ao tabagismo. Apenas Ludvigsson *et al.* (2005) e Sultan *et al.* (2014) estudaram amostras ajustadas para tabagismo. O tabagismo é fator independente de maior risco para desfechos gestacionais desfavoráveis. Contudo, estudos sugerem que tabagismo é fator protetor na doença celíaca,³²⁻³⁵ influencia também na resposta imune.³⁵ Os autores não encontraram resultados que alterassem as conclusões dos estudos quando feitos ajustes para tabagismo.^{8,10}

Ainda não está claro o motivo pelo qual a doença celíaca pode estar associada a desfechos gestacionais desfavoráveis. Os autores⁷⁻⁹ concordam que provavelmente mecanismos nutricionais e autoimunes estejam envolvidos. A nutrição fetal insuficiente parece explicar o baixo peso ao nascer. Ludvigsson *et al.* (2005) observaram que o peso da placenta foi significativamente menor em mulheres com doença celíaca não tratada do que em mulheres sem doença celíaca (-28 g; IC 95%: -45 -10 g; p = 0,002), esse achado também é corroborado por outros estudos.^{11,12} Mulheres com doença celíaca não tratada apresentam menores níveis de ferritina, vitamina B12 e folato.¹¹⁻¹⁶ Khashan *et al.* (2009) sugeriram como outro possível mecanismo o efeito adverso de autoanticorpos maternos, como a transglutaminase tecidual, na função da placenta. A presença desses anticorpos na dinâmica fetoplacentária pode resultar em menor transferência de nutrientes, alterações da dinâmica celular, supressão de fatores de crescimento e alterações na função secretora.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a saúde fetal está associada a maior risco de diversas doenças crônicas na idade adulta, como doença arterial coronariana, hipertensão, *diabetes mellitus* e acidente vascular encefálico.³⁵⁻⁴⁰ A doença celíaca materna não tratada parece prejudicar a saúde fetal e influenciar os desfechos gestacionais. Nesse contexto, os cuidados médicos voltados para mulheres com doenças crônicas que podem afetar a saúde e o crescimento fetal, a doença celíaca é uma delas, é de extrema importância. O tratamento da doença celíaca consiste na dieta isenta em glúten e essa parece estar associada à redução significativa do risco de desfechos gestacionais desfavoráveis em mulheres com

doença celíaca. Vale ressaltar que essa observação é proveniente de estudos observacionais, de modo que podem apenas sugerir uma hipótese. Ainda assim, esse é o melhor nível de evidência disponível no tema até então. Futuros ensaios clínicos randomizados podem vir a contribuir para o nosso conhecimento.

Conclusão

Esta revisão sistemática demonstrou que a doença celíaca materna não tratada esteve associada a desfechos gestacionais desfavoráveis, como nascimento de recém-nascidos com baixo peso ao nascer, pequenos para idade gestacional e/ou prematuros. O mecanismo fisiopatológico responsável por essa associação ainda não é completamente conhecido, porém fatores nutricionais e imunológicos provavelmente estão envolvidos. O diagnóstico precoce e a dieta isenta de glúten parecem reduzir de forma impactante o risco desses desfechos e aproximá-lo do risco encontrado em mulheres sem doença celíaca. Apesar de essa observação ser proveniente de estudos observacionais, esse é o melhor nível de evidência disponível no tema. De modo que os profissionais de saúde que acompanham as mulheres em idade reprodutiva e as gestantes devem ficar atentos para detecção da doença celíaca e esclarecê-las sobre os riscos associados a esse diagnóstico e a importância da adesão à dieta isenta de glúten.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1731-43.
- Institute AGA. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2006;131:1977-80.
- Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science.* 2002;297:2275-9.
- Garrote JA, González EG, Bernardo D, Arranz E, Chirido F. Celiac disease pathogenesis: the proinflammatory cytokine network. *JPGN.* 2008;47:S27-32.
- Gonçalves CBCD, Silva IN, Tanure MG, Bahia M. Estudo da prevalência da doença celíaca em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1: resultado de 10 anos de acompanhamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57:375-80.
- Fasano A, Catassi C. Celiac Disease. *N Engl J Med.* 2012;367:2419-26.
- Nørgård B, Fonager K, Sørensen T, Olsen J. Birth outcomes of women with celiac disease: a Nationwide historical cohort study birthweight and celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2435-40.
- Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129:454-63.
- Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, et al. The impact of maternal

- celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2010;25:528-34.
10. Sultan AA, Tata LJ, Fleming KM, Crooks CJ, Ludvigsson JF, Dhalwani NN. Pregnancy complications and adverse birth outcomes among women with celiac disease: a population-based study from England. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1653-61.
 11. Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut.* 2000;46:332-5.
 12. Freeman HJ. Reproductive changes associated with celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16:5810-4.
 13. Greco L, Veneziano A, Di Donato L, Zampella C, Pecoraro M, Paladini D, et al. Undiagnosed coeliac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. *Gut.* 2004;53:149-51.
 14. Kempainen T, Uusitua M, Janatuinen E, Jarvinen R, Julkunen R, Pikkarainen P. Intakes of nutrients and nutritional status in coeliac patients. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:575-9.
 15. Kempainen TA, Kosma VM, Janatuinen EK, Julkunen RJ, Pikkarainen PH, Uusitupa MI. Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet-association with the grade of mucosal villous atrophy. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:482-7.
 16. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:718-22.
 17. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2254-61.
 18. Hadziselimovic F, Geneto R, Buser M. Celiac disease, pregnancy, small for gestational age: role of extravillous trophoblast. *Fetal and Pediatric Pathology.* 2007;26:125-34.
 19. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370:1453-7.
 20. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence and progression of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128:S47-51.
 21. Bode S, Gudmand Hoyer E. Incidence and prevalence of adult coeliac disease within a defined geographic area in Denmark. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:694-9.
 22. Cole SG, Kagnoff MF. Celiac disease. *Annu Rev Nutr.* 1985;5:241-66.
 23. Collin P, Reunala T, Rasmussen M, Kyronpalo S, Pehkonen E, Laippala P, et al. High incidence and prevalence of adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:1129-33.
 24. Bode S, Gudmand Hoyer E. Symptoms and haematologic features in consecutive adult coeliac patients. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:54-60.
 25. Swinson CM, Levi AJ. Is coeliac disease underdiagnosed? *Br Med J.* 1980;281:1258-60.
 26. Logan RF, Tucker G, Rifkind EA, Heading RC, Ferguson A. Changes in clinical features of coeliac disease in adults in Edinburgh and the Lothians. 1960-79. *Br Med J Clin Res Ed.* 1983;286:95-7.
 27. Dickey W, McConnell JB. How many hospital visits does it take before celiac sprue is diagnosed? *J Clin Gastroenterol.* 1996;23:21-3.
 28. Whitaker JKH, West J, Holmes GKT, Logan RF. Patients perceptions of the burden of living with coeliac disease and its treatment in the UK. *Gut.* 2004;53 Suppl VI:A195.
 29. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of anti-transglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult coeliac disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1079-87.
 30. Goggins M, Codd N, Condell M, Kennedy N, Weir DG. An audit of dietary compliance in coeliac disease. *Gastroenterology.* 1995;108:A726.
 31. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2009;30:315-30.
 32. Snook JA, Dwyer L, Lee-Elliott C, Khan S, Wheeler DW, Nicholas DS. Adult coeliac disease and cigarette smoking. *Gut.* 1996;39:60-2.
 33. Lear JT, English JS, Jones PW. Adult coeliac disease, dermatitis herpetiformis, and smoking. *Gut.* 1997;40:289.
 34. Austin AS, Logan RF, Thomason K, Holmes GK. Cigarette smoking and adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:978-82.
 35. Suman S, Williams EJ, Thomas PW, Surgenor SL, Snook JA. Is the risk of adult coeliac disease causally related to cigarette exposure. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:995-1000.
 36. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:372-7.
 37. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *Br Med J.* 1993;306:422-6.
 38. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Br Med J.* 1995;311:171-4.
 39. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Teramo K, Osmond C, Barker DJ. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: Follow up study. *Br Med J.* 1997;315:837-40.
 40. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens.* 1996;14:935-41.