

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

EDIÇÃO IX

Capítulo 3

DOENÇA CELÍACA E DISTÚRBIOS DO SONO: INTERAÇÕES E MANEJO CLÍNICO

DIZEL WAGNER ARAUJO BÊM¹
HARYANE MABEL OLIVEIRA VIEIRA¹
LUCAS BADINELLI VAUCHER¹
MARYANNA SEGATTO¹
MILLENA VIEIRA CAMARGO FELICIANO¹
FABIANE BOITA MILANI¹

1. Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

Palavras-chave:

Doença celíaca; Distúrbio do sono; Manejo clínico.

DOI

10.59290/978-65-6029-152-2.3

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A doença celíaca é uma condição autoimune desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos, afetando aproximadamente 1% da população mundial, com prevalência variável dependendo da região e ascendência étnica. Além dos sintomas gastrointestinais clássicos, como diarreia, dor abdominal e perda de peso, a doença celíaca pode se manifestar com uma ampla gama de sintomas extraintestinais, incluindo distúrbios do sono (FASANO & CATASSI, 2012).

O sono é um componente essencial para a saúde e bem-estar geral. Distúrbios do sono não apenas comprometem a qualidade de vida, mas também estão associados a uma série de problemas de saúde, incluindo doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos e transtornos psiquiátricos. A identificação e o tratamento dos distúrbios do sono em pacientes com doença celíaca podem, portanto, representar uma área crítica para melhorar a saúde geral e a qualidade de vida desses indivíduos (KHURSHID, 2016).

Os mecanismos que conectam a doença celíaca aos distúrbios do sono ainda estão sendo elucidados. No entanto, há hipóteses que sugerem que a inflamação crônica exagerada, com produção de citocinas inflamatórias, pode afetar o sistema nervoso central, interferindo na regulação do sono. Além disso, deficiências nutricionais relacionadas a vitaminas e minerais podem contribuir para os distúrbios do sono (VERMA, 2021).

Este capítulo tem como objetivo explorar minuciosamente a interação complexa entre doença celíaca e distúrbios do sono, analisando as evidências clínicas e mecanicistas disponíveis. Serão investigados potenciais mecanismos fisiopatológicos que podem explicar a relação observada, incluindo o impacto da inflamação crônica intestinal e deficiências nutricionais

frequentemente presentes em pacientes celíacos. Além disso, serão discutidas as implicações clínicas relevantes para o manejo integrado dessas condições, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de 20 de junho a 18 de julho de 2024, por meio de uma pesquisa usando artigos recuperados no Academic Search Complete, SciELO, Medline, LILACS e PubMed. Para a construção do capítulo foram utilizados os seguintes descritores “Doença Celíaca”, “Distúrbio do sono” e “Manejo Clínico”. Desta busca, foram encontrados 192 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2007 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo caso-controle, meta-análises, artigos originais e estudos de coorte que descrevessem o manejo clínico de pacientes diagnosticados com doença celíaca e que apresentaram distúrbios do sono, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não tinham abrangência direta à elucidação e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Foram selecionados 22 artigos que foram submetidos a uma análise detalhada, com o objetivo de investigar os mecanismos que ligam a doença celíaca ao distúrbio do sono, dado que o entendimento completo desse aspecto fisiológico relacionado à doença ainda não foi alcançado. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: a fisiopatologia da doença celíaca, como a doença celíaca interfere no sono e os principais distúrbios do sono em pacientes

com doença celíaca. Desse modo, é importante ressaltar que o fato de a relação não ser completamente compreendida torna necessária a análise de uma amostra considerável para a elaboração.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da doença celíaca

A doença celíaca é uma condição autoimune desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos, principalmente com os alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8. As proteínas do glúten, encontradas no trigo, na cevada e no centeio, são ricas em glutamina e prolina, e sua absorção é limitada na parte superior do trato gastrointestinal humano. Elas se dividem em dois grupos principais com base na solubilidade: as gliadinas, que são solúveis em água e álcool, e as gluteninas, que são insolúveis. As moléculas de gliadina, particularmente os peptídeos da fração α -gliadina, contêm componentes tóxicos que são resistentes à degradação durante a digestão. Como resultado, esses peptídeos permanecem no lúmen intestinal após a ingestão de glúten (GREEN & CELLIER, 2007).

Normalmente, a barreira epitelial do intestino é impermeável a moléculas grandes como os peptídeos. Em pacientes com doença celíaca, a gliadina induz uma resposta imunológica inata que aumenta a permeabilidade intestinal, resultando no extravasamento paracelular da gliadina. A resposta imune às frações de gliadina desencadeia uma reação inflamatória, inicialmente na porção superior do intestino delgado, caracterizada pela infiltração da lâmina própria e do epitélio com células inflamatórias crônicas e atrofia das vilosidades intestinais (OLIVEIRA, 2014).

Os peptídeos da gliadina ativam uma resposta imune inata no epitélio intestinal que é caracterizada por aumento dos níveis de citocina de mediação de dano na mucosa intestinal, e é importante na ativação e manutenção da memória das células T, resultando em ativação de linfócitos intraepiteliais. Estas células ativadas tornam-se citotóxicas e levam a morte de enterócitos. A exposição frequente aos fragmentos de gliadina desaminados são apresentados às células T CD4+ nas células apresentadoras de antígeno, desencadeando uma resposta imune adaptativa que resulta na produção de anticorpos anti-gliadina, anti-tTG e anti-endomísio (GREEN & CELLIER, 2007).

A resposta imune adaptativa leva à infiltração de células inflamatórias na mucosa intestinal e à liberação de citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas causam danos ao epitélio intestinal, resultando em atrofia das vilosidades intestinais, hiperplasia das criptas e aumento dos linfócitos intraepiteliais (SCHERER, 2008).

As lesões intestinais causadas pelo processo inflamatório levam ao aparecimento de um amplo espectro de sinais e sintomas tanto gastrointestinais como extraintestinais, associados a má absorção de nutrientes, geralmente os pacientes apresentam um quadro clínico de diarreia crônica, dor abdominal, perda de peso e deficiência nutricional como anemia podendo levar a osteoporose (FASANO, 2017). Além desses achados, Moccia *et al.* (2010) descreveram que, frequentemente, sintomas como ansiedade, depressão e outros transtornos do humor estão associados à doença celíaca e, mais recentemente, à síndrome das pernas inquietas.

Mehta *et al.* (2008) afirmam que a forma subclínica da doença tornou-se aparente com o surgimento de exames sorológicos, como anticorpos anti-gliadina, antirreticulina, IgA-EMA e IgA-tTG. A importância do diagnóstico neste grupo se dá devido à associação com crianças

de baixo peso em mães afetadas, presença de deficiências nutricionais, desordens autoimunes e risco de desenvolver malignidades (OLIVEIRA, 2014).

Atualmente os anticorpos anti-gliadina não são sensíveis ou específicos o bastante para serem usados na detecção da doença celíaca, exceto para crianças menores que 18 meses e seu uso está reduzido atualmente, assim como os anticorpos antirreticulina. Os IgA-EMA são marcadores altamente específicos para doença celíaca apresentando a fração IgA, acurácia acima de 90%. A sensibilidade de ambos os testes IgA-EMA e IgA-TTG é maior que 90% e os títulos destes anticorpos estão correlacionados com o grau de dano na mucosa intestinal (VOLTA *et al.*, 2010).

A biópsia do intestino delgado foi considerada o padrão-ouro para o diagnóstico por vários anos. O reconhecimento de sinais endoscópicos de atrofia vilosa do duodeno, a ausência ou redução das dobras epiteliais ou o padrão em mosaico da mucosa podem guiar a coleta de amostra de tecido para biópsia, porém, estas anormalidades não são marcadores sensíveis da presença de doença celíaca (GREEN & CELLIER, 2007). Porém, as diretrizes publicadas pela Associação Americana de Gastroenterologia (ACG) de 2013 referem que para fechar o diagnóstico da doença celíaca, necessita-se de confirmação por biópsia da mucosa duodenal após sorologia.

O diagnóstico pode ocorrer em qualquer idade com um pico de incidência na primeira década e um pico na quarta e quinta década de vida (OLIVEIRA, 2014). Fatores ambientais têm apresentado importante papel no desenvolvimento da doença celíaca. O aleitamento materno e a introdução do glúten na dieta infantil apenas após sete meses de vida minimizam o risco de desenvolvimento da patologia (TACK *et al.*, 2010).

A abordagem eficaz para o manejo da doença celíaca é uma dieta rigorosa sem glúten (OLIVEIRA, 2014). Após quinze dias de início da dieta, aproximadamente 70% dos pacientes apresentam resolução dos sintomas (SCHEERER, 2008). A aderência à dieta é estimada entre 50 e 70% (EVANS & SANDERS, 2009). A recuperação completa da mucosa intestinal, apesar de esperada, é rara em adultos ocorre com boa aderência à dieta. A sorologia também pode tornar-se negativa. O prognóstico da doença celíaca para pacientes corretamente diagnosticados e com boa adesão à dieta livre de glúten é excelente na grande maioria dos casos.

Como a doença celíaca interfere no sono dos celíacos

Em pacientes celíacos, os distúrbios do sono estão diretamente relacionados à depressão, ansiedade e fadiga, e inversamente relacionados às pontuações da escala de qualidade de vida. Idade, gênero, educação e estado civil não se relacionaram com a presença de distúrbios do sono. Além disso, os distúrbios do sono não estão relacionados à presença de sintomas gastrointestinais no diagnóstico e não melhoraram com a dieta, em contraste com o desaparecimento ou melhora da maioria dos outros sintomas (ZINGONE *et al.*, 2010).

A análise por domínio de distúrbios do sono revelou distúrbios de excitação, bem como sonolência excessiva como as principais causas de pior sono. Somente em crianças com DC e dor abdominal uma DSG pareceu melhorar seus distúrbios do sono após 6 meses (REITER *et al.*, 2023).

O primeiro estudo prospectivo de distúrbios do sono em crianças com DC, mostrou altas taxas de sono perturbado em comparação com crianças saudáveis. Os distúrbios do sono não melhoraram em uma dieta sem glúten e podem

ter sido causados por dor abdominal (REITER *et al.*, 2023).

Neste assunto, há evidências que sugerem que a eficácia de uma dieta sem glúten está inversamente relacionada à duração dos distúrbios neurológicos antes do início da dieta, bem como à idade do paciente no início da dieta.

Entretanto, a patogênese das manifestações neurológicas na DC ainda não foi totalmente compreendida, mas mecanismos imunológicos, nutricionais e tóxicos foram sugeridos (PARISI *et al.*, 2015).

A associação entre DC e transtornos psiquiátricos também pode explicar as maiores taxas de problemas de sono. Problemas de sono são altos em pacientes não tratados com DC. O estudo mostra que as pontuações de sono são maiores em pacientes com DC e tendem a melhorar com a implementação de uma dieta sem glúten, independentemente dos sintomas GI. Isso sugere que há uma relação multifacetada entre DC e problemas de sono. Portanto, na presença de distúrbios do sono resistentes à dieta sem glúten, os pacientes devem ser encaminhados para unidades relevantes para investigação adicional (GAMLI *et al.*, 2022).

Crianças com doença celíaca apresentaram menos sintomas relacionados à OSA do que controles, mas o grau de melhora após o início de uma dieta sem glúten foi significativamente maior. Essas descobertas sugerem que uma dieta sem glúten pode melhorar os sintomas relacionados à OSA em crianças com doença celíaca (YERUSHALMY-FELER *et al.*, 2018).

Os resultados do estudo sugerem uma diferença na arquitetura do sono e um aumento na incidência de ACS em crianças com DC não tratada, mas pesquisas adicionais são necessárias para verificar os resultados (SUROVIAKOVÁ *et al.*, 2023).

Distúrbios do sono em pacientes com doença celíaca

A doença celíaca é uma condição autoimune que afeta aproximadamente 1% da população mundial e é desencadeada pela ingestão de glúten. Além dos sintomas gastrointestinais clássicos, a doença celíaca pode levar a várias manifestações extraintestinais, incluindo distúrbios do sono. Este capítulo discute a relação entre a doença celíaca e os principais distúrbios do sono: apneia do sono, insônia e sua ligação com ansiedade e depressão.

Apneia do sono e distúrbios respiratórios do sono

A apneia do sono é um distúrbio caracterizado por pausas na respiração ou respirações superficiais durante o sono. Crianças com doença celíaca têm uma maior prevalência de apneia obstrutiva do sono (AOS). A presença de amígdalas e adenoides aumentadas, comum em ambas as condições, contribui para a obstrução das vias aéreas superiores, exacerbando os sintomas de apneia.

A inflamação crônica, uma característica da doença celíaca, pode afetar o sistema linfóide, levando ao aumento das amígdalas e adenoides. Estudos indicam que a adoção de uma dieta sem glúten reduz significativamente a inflamação sistêmica e, consequentemente, o tamanho dessas estruturas linfóides. Como resultado, há melhora dos sintomas de apneia do sono, com as crianças relatando qualidade de sono significativamente melhorada após a adesão à dieta sem glúten (BALLOU *et al.*, 2018).

Insônia e qualidade do sono

Pessoas com doença celíaca frequentemente relatam insônia e má qualidade do sono. Esses problemas são exacerbados por ansiedade e depressão, condições mais prevalentes em indivíduos com doença celíaca. A insônia pode se

manifestar como dificuldade para adormecer, manter o sono ou acordar precocemente. A inflamação crônica e as deficiências nutricionais comuns em pacientes celíacos, como ferro, vitamina B12 e magnésio, contribuem para a má qualidade do sono.

A adoção de uma dieta sem glúten é fundamental para a gestão da doença celíaca e pode melhorar significativamente a qualidade do sono. No entanto, essa abordagem pode não resolver completamente os problemas de sono, especialmente quando fatores psicológicos como ansiedade e depressão estão presentes. Intervenções psicológicas, como terapia cognitivo-comportamental (TCC) e suporte nutricional adequado, são essenciais para abordar esses problemas de maneira abrangente (PATT *et al.*, 2023).

Relação com ansiedade e depressão

A presença de ansiedade e depressão em indivíduos com doença celíaca está fortemente relacionada com distúrbios do sono. A inflamação crônica e a resposta imune desencadeada pela ingestão de glúten podem afetar o sistema nervoso central, contribuindo para sintomas psiquiátricos. Citocinas pró-inflamatórias podem atravessar a barreira hematoencefálica, impactando a função cerebral e o bem-estar emocional.

Tratar ansiedade e depressão é crucial para melhorar a qualidade do sono em pacientes celíacos. A TCC é eficaz no tratamento da insônia, ansiedade e depressão. Além disso, a adesão estrita a uma dieta sem glúten é essencial para reduzir a inflamação e melhorar os sintomas associados à doença celíaca. A combinação de intervenções psicológicas e dietéticas pode melhorar significativamente a qualidade de vida desses pacientes (PATT *et al.*, 2023; GIUFFRÈ *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A relação entre a doença celíaca e os distúrbios do sono é complexa e multifacetada, envolvendo uma série de mecanismos fisiopatológicos que ainda estão sendo investigados. A inflamação crônica e as deficiências nutricionais desempenham papel crucial na alteração da qualidade do sono em pacientes celíacos, contribuindo para problemas como apneia do sono, insônia e sintomas psiquiátricos como ansiedade e depressão.

Estudos revisados evidenciam que a adesão a uma dieta sem glúten é essencial para a redução da inflamação sistêmica e a melhora dos distúrbios do sono associados. No entanto, a dieta sem glúten pode não ser suficiente para resolver completamente os problemas de sono em todos os pacientes. Fatores psicológicos, como ansiedade e depressão, necessitam de abordagens terapêuticas específicas, incluindo intervenções psicológicas, como a TCC, e suporte nutricional adequado.

A gestão integrada desses pacientes deve, portanto, incluir uma combinação de dieta rigorosa sem glúten e tratamentos direcionados para distúrbios do sono e condições psiquiátricas associadas. A identificação precoce e o tratamento apropriado dos distúrbios do sono em pacientes com doença celíaca são fundamentais para melhorar a qualidade de vida e o bem-estar geral desses indivíduos.

Em resumo, a compreensão e o manejo eficaz da interação entre a doença celíaca e os distúrbios do sono podem proporcionar melhorias significativas na saúde e na qualidade de vida dos pacientes. Pesquisas futuras são necessárias para elucidar melhor os mecanismos subjacentes e desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes e abrangentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY - ACG. Clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*, v. 108, p. 656, 2013.
- BALLOU, S. *et al.* Distúrbios do sono são comumente relatados entre os pacientes Apresentando-se a uma clínica de gastroenterologia. *Doenças Digestivas e Ciências*, v. 63, p. 2983, 2018.
- EVANS, K.E. & SANDERS, D.S. Joint BAPEN and British Society of Gastroenterology Symposium on 'Coeliac disease: basics and controversies'. Coeliac disease: optimizing the management of patients with persisting symptoms. *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 68, p. 242, 2009. doi: 10.1017/S0029665109001360.
- FASANO, A. & CATASSI, C. Clinical practice: celiac disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 367, p. 2419, 2012. doi: 10.1056/NEJMcp1113994.
- FASANO, A.M.D. Doença celíaca, eixo intestino-cérebro e comportamento: causa, consequência ou meramente epifenômeno. *Revista de Pediatria*, v. 139, 2017.
- GAMLI, I. *et al.* The effect of a gluten-free diet on sleep disturbances in children with celiac disease. *Nature and Science of Sleep*, v. 14, p. 449, 2022. doi: 10.2147/NSS.S354811.
- GIUFFRÈ, M. *et al.* Doença celíaca e manifestações neurológicas: do glúten à neuroinflamação. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, 2022. doi: 10.3390/ijms232415564.
- GREEN, P. H. & CELLIER, C. Celiac disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 357, p. 1731, 2007. doi: 10.1056/NEJMr071600.
- KHURSHID, K.A. Bi-directional relationship between sleep problems and psychiatric disorders. *Psychiatric Annals*, v. 46, p. 385, 2016.
- MEHTA, G. *et al.* The changing face of coeliac disease. *British Journal of Hospital Medicine*, v. 69, p. 84, 2008. doi: 10.12968/hmed.2008.69.2.28352.
- MOCCIA, M. *et al.* A síndrome das pernas inquietas é uma característica comum da doença celíaca em adultos. *Movement Disorders*, v. 25, p. 81, 2010.
- OLIVEIRA, P. Prevalência de doença celíaca em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso central [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília, 2014.
- PARISI, P. *et al.* Role of the gluten-free diet on neurological-EEG findings and sleep disordered breathing in children with celiac disease. *Seizure*, v. 25, p. 181, 2015. doi: 10.1016/j.seizure.2014.09.016.
- PATT, Y.S. *et al.* Desvendando o panorama imunopatológico da doença celíaca: uma revisão abrangente. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, 2023.
- REITER, J. *et al.* Sleep disorders in children with celiac disease: a prospective study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 19, p. 591, 2023. doi: 10.5664/jcsm.10396.
- SCHERER, J.R. Celiac disease. *Drugs Today*, v. 44, p. 75, 2008. doi: 10.1358/dot.2008.43.1.1178470.
- SUROVIÁKOVÁ, S. *et al.* Polysomnographic profile in children diagnosed with celiac disease before starting on a gluten free diet. *Sleep Medicine*, v. 112, p. 301, 2023. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.007.
- TACK, G.J. *et al.* The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 7, p. 204, 2010. doi: 10.1038/nrgastro.2010.23.
- VERMA, A.K. Nutritional deficiencies in celiac disease: current perspectives. *Nutrients*, v. 13, p. 4476, 2021. doi: 10.3390/nu13124476.
- VOLTA, U. *et al.* Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 44, p. 186, 2010. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c378f6.
- YERUSHALMY-FELER, A. *et al.* Gluten-free diet may improve obstructive sleep apnea-related symptoms in children with celiac disease. *BMC Pediatrics*, v. 18, p. 35, 2018. doi: 10.1186/s12887-018-1039-5.
- ZINGONE, F. *et al.* The quality of sleep in patients with coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 32, p. 1031, 2010. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04432.x.