

EFEITOS DA DIETA COM EXCESSO DE GLÚTEN SOBRE A MORFOLOGIA CARDÍACA DE RATOS WISTAR

Recebido em: 05/09/2024

ACEITO EM: 28/08/2025

DOI: 10.25110/arqsaud.v29i3.2025-11557



José Guilherme Pinhatti Carrasco¹

Anne Caroline Santa Rosa²

Maria Raquel Marçal Natali³

Célia Regina de Godoy Gomes⁴

RESUMO: O glúten é composto por uma mistura de diversas proteínas, entre elas a gluteína e gliadina. Apesar do pujante consumo do composto ao redor do mundo, são relatadas uma série de patologias associadas ao seu uso. Isso se deve ao constante contato da mucosa com suas frações proteicas o que leva a alterações multissistêmicas que perpassam o trato gastrointestinal. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a existência de uma correlação entre a dieta com excesso de glúten em ratos saudáveis e alterações morfológicas no coração. Foram utilizados 24 ratos Wistar machos, com idade de 21 a 90 dias, e divididos em 3 tipos de dieta: teor normal de glúten (CG), ausência de glúten (SG) e excesso de glúten (EG). Após 69 dias experimentais, os corações foram retirados e devidamente processados para análise histológica. Os resultados obtidos foram: aumento da massa corporal nos ratos submetidos à dieta EG e ausência de alterações significativas nos seguintes aspectos: peso relativo cardíaco, densidade numérica e densidade proporcional de volume de cardiomiócitos, tecido conjuntivo e vasos. Sendo assim, não foram encontradas evidências que sustentem consequências negativas de uma dieta com excesso de glúten no tecido cardíaco.

PALAVRAS-CHAVE: Glúten; Inflamação; Sistema cardiovascular; Análise histológica.

EFFECTS OF A GLUTEN-RICH DIET ON THE CARDIAC MORPHOLOGY OF WISTAR RATS

ABSTRACT: Gluten is composed of a mixture of various proteins, including glutenin and gliadin. Despite its widespread consumption around the world, a range of pathologies associated with its use has been reported. This happens because of the constant contact of the mucosa with its protein fractions, which leads to multisystemic alterations that go beyond the gastrointestinal tract. Thus, the aim of this study was to evaluate the existence of a correlation between a gluten-rich diet in healthy rats and morphological changes in the heart. Twenty-four male Wistar rats, aged between 21 and 90 days, were used and divided into three diet groups: normal gluten content (CG), gluten-free (SG), and high-

¹ Graduando em Medicina, Universidade Estadual de Maringá – UEM.

E-mail: joseguicarrasco@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8328-8842>

² Pós-graduanda do Programa de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá – UEM.

E-mail: santarosa.annecarol@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8950-5210>

³ Docente do Departamento de Ciências Morfológicas, Universidade Estadual de Maringá – UEM.

E-mail: mrmnnatali@uem.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-2581>

⁴ Docente do Departamento de Ciências Morfológicas, Universidade Estadual de Maringá – UEM.

E-mail: crgomes@uem.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9687-9720>

gluten content (EG). After 69 experimental days, the hearts were removed and properly processed for histological analysis. The results obtained were: an increase in body mass in the rats subjected to the EG diet and the absence of significant changes in the following aspects: relative heart weight, numerical density, and proportional volume density of cardiomyocytes, connective tissue, and vessels. Therefore, no evidence was found to support negative consequences of a gluten-rich diet on heart tissue.

KEYWORDS: Gluten; Inflammation; Cardiovascular system; Histological analysis.

EFFECTOS DE UNA DIETA RICA EN GLUTEN SOBRE LA MORFOLOGÍA CARDÍACA DE RATONES WISTAR

RESUMEN: El gluten está compuesto por una mezcla de diversas proteínas, entre las cuales se destacan la glutenina y la gliadina. A pesar del elevado consumo de dicho compuesto a nivel mundial, se han reportado múltiples patologías asociadas a su ingesta. Estas afecciones se deben al contacto continuo de la mucosa intestinal con sus fracciones proteicas, lo cual puede inducir alteraciones multisistémicas que trascienden el tracto gastrointestinal. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar la posible existencia de una correlación entre una dieta con exceso de gluten en ratas sanas y posibles alteraciones morfológicas en el tejido cardíaco. Para ello, se utilizaron 24 ratas machos de la cepa Wistar, con edades comprendidas entre los 21 y 90 días, distribuidas en tres grupos experimentales según el tipo de dieta administrada: contenido normal de gluten (CG), dieta libre de gluten (SG) y dieta con exceso de gluten (EG). Tras 69 días de intervención dietética, los corazones fueron extraídos y sometidos a procesamiento histológico para su análisis morfométrico. Los resultados revelaron un aumento significativo de la masa corporal en los animales del grupo EG, sin embargo, no se observaron alteraciones significativas en los siguientes parámetros: peso cardíaco relativo, densidad numérica ni densidad proporcional del volumen de cardiomiositos, tejido conectivo o vasos sanguíneos. En conclusión, no se hallaron evidencias que respalden la existencia de efectos adversos del consumo excesivo de gluten sobre la morfología del tejido cardíaco en ratas sanas.

PALABRAS CLAVE: Gluten; Inflamación; Sistema cardiovascular; Análisis histológico.

1. INTRODUÇÃO

O glúten, presente em alguns cereais como trigo, centeio, cevada e aveia, é composto por uma mistura de centenas de proteínas, principalmente gliadina e gluteína. É utilizado comumente como um aditivo em alimentos processados como meio de melhorar a textura e sabor (Biesiekierski, 2017). As proteínas formadoras do glúten estão amplamente presentes na dieta, compondo cerca de 80 a 85% da fração proteica da farinha de trigo (Goesaert *et al.*, 2005; García-Molina *et al.*, 2019).

Embora extremamente consumido ao redor do mundo, existem uma série de patologias associadas ao glúten, como a doença celíaca, alergia ao trigo e sensibilidade ao trigo não celíaca (Fasano *et al.*, 2003; Watkins, Zawahir, 2017). Estima-se que atualmente essas desordens atinjam cerca de 10% da população e são definidas

fisiopatologicamente como reações adversas mediadas pelo próprio sistema imune (Leonard; Vasagar, 2014). Atualmente, o único tratamento disponível é a adesão a uma dieta livre de glúten (Cabanillas, 2020).

Dessa forma, embora indicada apenas em casos específicos, as dietas livres de glúten se tornaram cada vez mais comuns no mundo e com esse crescimento há um pujante mercado. Estima-se que cerca de 33% dos canadenses e 26% dos estadunidenses acreditam que esses produtos são mais saudáveis (Khoury, Balfour-Ducharme, Joye, 2018). Entretanto, os benefícios desta dieta ainda são questionáveis (Melini; Melini, 2019).

Sabe-se que alto conteúdo de prolina e glutamina presentes não é completamente digerido mesmo na ausência de doença celíaca ou outra comorbidade associada, aumentando assim a concentração de peptídeos resistentes à clivagem enzimática no lúmen intestinal (Shan *et al.*, 2002; Ludvigsson *et al.* 2013). Além disso, já foram identificados抗ígenos leucocitários nas sequências ricas em prolina da gliadina. Essas sequências presentes nos peptídios do glúten podem levar a ativação de respostas imunológicas (Niland; Cash, 2018). Dessa forma, especula-se uma possível resposta inflamatória do composto mesmo em indivíduos saudáveis.

Ademais, também se provou que uma dieta livre de glúten reduziu o ganho de gordura, inflamação e resistência à insulina em ratos (Soares *et al.*, 2011). Outro estudo também demonstrou uma diminuição da inflamação das glândulas salivares e ilhotas pancreáticas de ratos não diabéticos submetidos à mesma dieta (Haupt-Jørgensen *et al.*, 2021). Associado a tais dados, também já se sabe que a doença celíaca está, mesmo que raramente, associada a cardiomiopatia e, por isso, a suspensão do glúten na alimentação é capaz de melhorar os parâmetros cardiovasculares nesses pacientes (Goel, McBane, Kamath, 2005; McGrath, Thomas, Gorard, 2016).

Desse modo, dado seu suposto potencial inflamatório mesmo em indivíduos saudáveis associado a sua relação com problemas cardíacos em celíacos, o objetivo deste estudo é avaliar a existência de uma possível correlação entre uma dieta com excesso de glúten em ratos saudáveis e alterações morfológicas no tecido cardíaco, através dos seguintes parâmetros: peso relativo cardíaco, densidade numérica e densidade proporcional de volume (Vv) do músculo cardíaco, tecido conjuntivo e vasos.

2. MÉTODOS

2.1. Questões de ordem ética em pesquisa

Os procedimentos experimentais foram aprovados em 24/02/2021 pela comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) - no 6295090221 da Universidade Estadual de Maringá (UEM) e obedeceram aos princípios da experimentação animal estabelecidos pelo CONCEA.

2.2.1 Delineamento Experimental

Foram utilizados 24 ratos (*Rattus norvegicus*) Wistar, machos, com idade de 21 a 90 dias mantidos em caixas de polipropileno (quatro animais por caixa) sob temperatura controlada ($24 \pm 2^{\circ}\text{C}$) e ciclos regulares de fotoperíodo de 12 horas (6hs – 18hs), recebendo ração padrão para roedores e água *ad libitum*.

Todos os animais foram alimentados com ração peletizada e balanceada para roedores, produzida com base na marca NUVILAB® CR-1. Os ratos foram distribuídos aleatoriamente em três grupos ($n= 8$ cada grupo). A ração teve como fornecimento nutricional por quilograma de produto: 14% de proteína, 79% de carboidratos e 4% de gordura, com umidade de 2,5%, ajustados com base nos grupos experimentais.

Os grupos diferenciam entre si pelo tipo de ração ofertada dentro da dieta que teve níveis de glúten manipulados de acordo com cada grupo experimental: grupo CG – grupo padrão, com teor normal de glúten (14%); grupo SG, ração isenta de glúten (0%); grupo EG, ração com sobrecarga de glúten (42%).

Para avaliar o consumo dos animais, a dieta oferecida e as sobras foram pesadas. Para ratos de laboratório, o consumo habitual médio é de 10 a 20g de ração por dia, valor que foi utilizado de base para fornecer a dieta aos animais. A oferta de ração foi calculada entre 30 a 60 g por animal para garantir o consumo *ad libitum* (Andrigueto, 2002; Guimarães; Mazzaro, 2004).

Todos os animais foram pesados semanalmente e simultaneamente em um dia fixo para avaliar o ganho ponderal de peso. Para isto, foi utilizada uma balança de precisão calibrada. A evolução da massa corporal dos animais foi expressa em gramas (g), pela diferença entre a massa do animal no final e no início do experimento

Após 69 dias experimentais, os animais dos grupos G1, G2 e G3 foram submetidos à eutanásia por meio de aprofundamento anestésico, por via intraperitoneal, com dose letal de 120 mg/kg de peso corporal de Tiopental Sódico® Cristália- Produtos Químicos

Farmacêuticos Itda, SP- Brasil (Brito; Botelho; Soares, 2016). Foi realizada a coleta do sangue e incisão mediana no tórax para retirada do coração. O coração foi pesado e fixado em formalina a 10% por 48 horas e após transferido para o álcool 70%.

2.2.2 Pesagem dos corações e determinação do peso relativo cardíaco

Os corações foram pesados e dissecados, permanecendo somente os átrios e ventrículos, a fim de possibilitar a análise estatística de duas variáveis: massa do coração e peso relativo, dado pela razão entre a massa do órgão pela massa do animal. Estatisticamente, os valores obtidos foram submetidos à análise de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Dados paramétricos ou com distribuição normal, foram submetidos à Análise de Variância (One-way ANOVA), seguido pelo pós-teste de Tukey para comparação de médias prefixando-se um nível de significância em 95% ($p<0,05$).

2.2.3 Processamento do tecido para análise histológica

Os órgãos passaram então por rotina histológica: foram desidratados em sequência crescente de etanol (80%, 90%, absoluto I, II, III) e diafanizadas em xitol. Todas as peças foram incluídas na parafina. Em seguida, foram realizados cortes histológicos transversais com 6 μm de espessura no aparelho Micrótomo (Leica RM 2145), e desparafinados pela série de xilóis (I, II, III) e hidratação pela série de álcoois (absoluto I, II e III, 90%, 80% e 70%). Posteriormente, os cortes foram corados pelos métodos de picro *sírius red* e contracorados com hematoxilina.

Para a análise estereológica de cada coração foram retirados 9 cortes do ventrículo esquerdo (região livre). Em cada corte foi analisado 1 campo aleatório, perfazendo um total de 9 áreas teste analisadas no miocárdio de cada animal. A análise microscópica foi realizada em sistema de vídeo-microscópio (Microscópio Olympus Bx 50 acoplado a um sistema de captura de imagem – software Image Pro Plus) através de objetivas de 20 e 40x.

2.3.4. Determinação da densidade numérica e densidade proporcional de volume dos cardiomiócitos, tecido conjuntivo e vasos

Os parâmetros estereológicos analisados no coração foram: densidade numérica (expressa pela razão de núcleos de cardiomiócitos por área) e densidade proporcional de volume (Vv) do músculo cardíaco (miócito), do tecido conjuntivo (colágeno) e dos vasos sanguíneos, onde $Vv = Pp/Pt$, representados em porcentagem (%). Matematicamente, Pp

é o número de pontos-teste que tocam a estrutura em estudo e Pt é o número total de pontos-teste. Para a análise estatística, os valores obtidos foram submetidos à análise de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Dados paramétricos ou com distribuição normal, foram submetidos à Análise de Variância (One-way ANOVA), seguido pelo pós-teste de Tukey para comparação de médias prefixando-se um nível de significância em 95% ($p<0,05$).

3. RESULTADOS

Os resultados do peso corporal, massa cardíaca e peso relativo do coração estão apresentados na tabela 1. A massa corporal final dos animais do grupo EG apresentaram aumento significativo quando comparado ao grupo controle (CG) que fez ingestão de dieta padrão e do grupo SG (ração isenta de glúten de trigo). Quanto à massa cardíaca e peso relativo do coração, não foram observadas diferenças relevantes entre os três tipos de dieta. Não foram observadas anormalidades na macroscopia externa do coração.

Tabela 1: Média e desvio padrão da massa corporal, massa cardíaca e peso relativo do coração dos grupos submetidos à dieta com glúten.

GRUPOS	MASSA CORPORAL	MASSA CARDÍACA	PESO RELATIVO
CG	256.714 ± 13.66^a	1.260 ± 0.32	0.477 ± 0.13
SG	293 ± 32.89^b	1.311 ± 0.12	0.436 ± 0.05
EG	340.857 ± 38.77	1.315 ± 0.12	0.388 ± 0.04

CG – grupo padrão, com teor normal de glúten (14%); SG, ração isenta de glúten (0%); EG, ração com sobrecarga de glúten (42%). Análise de Variância *One-way* ANOVA seguido de pós-teste de Tukey considerando $p<0,05$. Letras distintas representam ≠ estatística significante, onde a= difere de EG; b= difere de CG.

Ademais, partindo para a análise estereológica, não houve diferença significativa na densidade numérica entre os três grupos ($p = 0.758$). A média do grupo CG foi 0.01987 (± 0.00177), 0.2248 (± 0.00221) em SG e de 0.02257 (± 0.00163) no grupo EG. Tais valores encontram-se representados na figura 1.

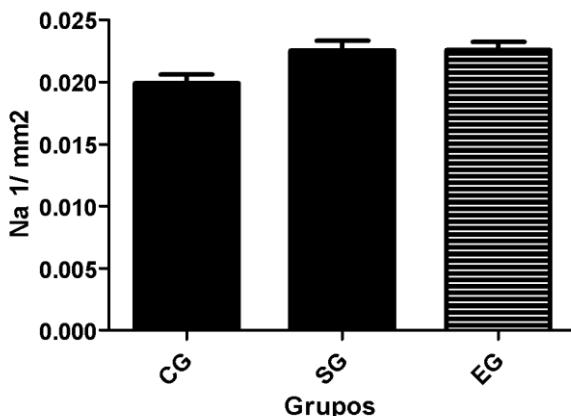


Figura 1: Densidade numérica (Na) do músculo cardíaco nos três grupos: CG – grupo padrão, com teor normal de glúten (14%); SG, ração isenta de glúten (0%); EG, ração com sobrecarga de glúten (42%). Dados apresentados como média e desvio padrão.

Fonte: Autores

Quanto à densidade de volume dos cardiomiócitos observou-se os seguintes aspectos visualizados no gráfico abaixo: 68,03% (± 6.105) em CG, 66.84% (± 5.319) em SG e 74.16% (± 12.57) em EG. Nesse caso, obteve-se um $p = 0.0627$ e, portanto, não relevante estatisticamente.

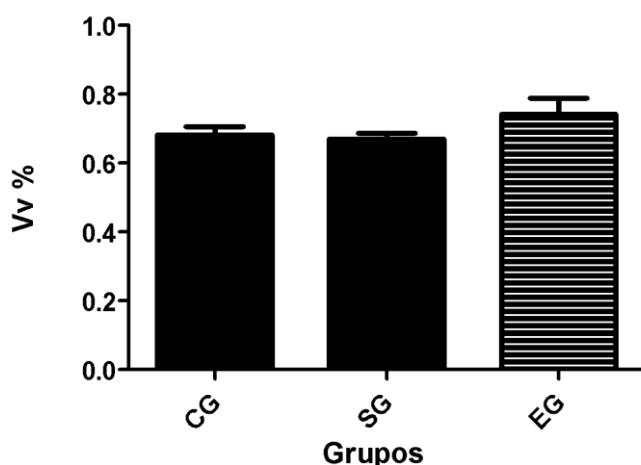


Figura 2: Valores da densidade de volume (Vv) do miócitos nos três grupos: CG – com teor normal de glúten (14%); SG, ração isenta de glúten (0%); EG, ração com sobrecarga de glúten (42%). Dados apresentados como média e desvio padrão.

Fonte: Autores.

Já em relação à densidade de volume de tecido conjuntivo, um possível marcador de fibrose, também não se obteve resultados relevantes ($p=0.9377$). Em CG observou-se uma média de 30.66% (± 6.518), em SG de 31.88% (± 5.623) e 31.66% (± 6.051) em EG.

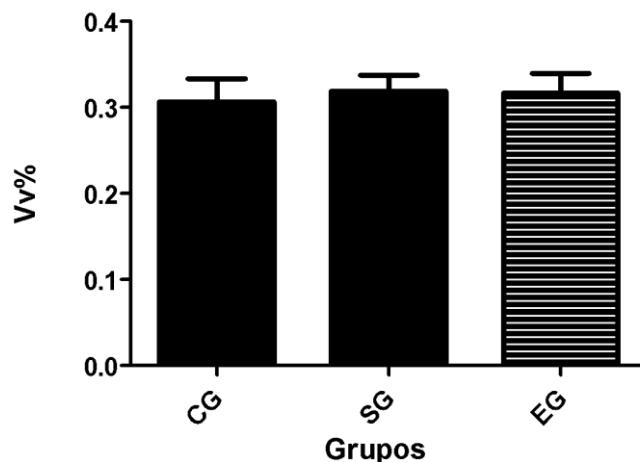


Figura 3: Valores da densidade de volume (Vv) da matriz extracelular com ênfase para o colágeno nos grupos: CG – com teor normal de glúten (14%); SG, ração isenta de glúten (0%); EG, ração com sobrecarga de glúten (42%). Dados apresentados como média e desvio padrão.

Fonte: Autores.

Por fim, obteve-se os seguintes resultados relacionados à densidade de volume de vasos sanguíneos nos três grupos: 1.153% (± 0.6618) em CG, 0.97% (± 0.5065) em SG e 0.71% (± 0.4340) em EG. Tais valores não são estatisticamente relevantes ($p=0.6195$).

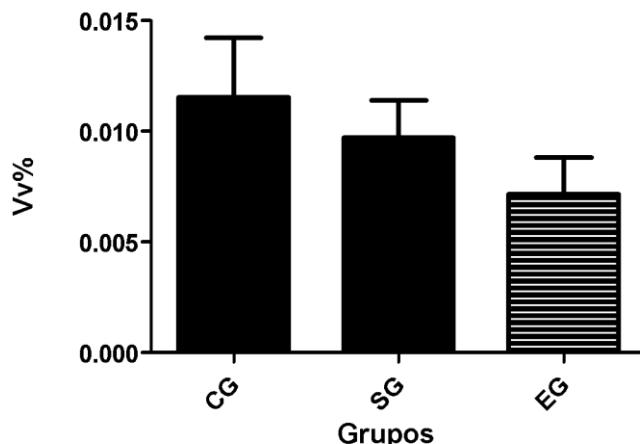


Figura 4: Valores da densidade de volume (Vv) dos vasos, para evidenciar as diferenças proporcionais nos três grupos: CG – com teor normal de glúten (14%); SG, ração isenta de glúten (0%); EG, ração com sobrecarga de glúten (42%). Dados apresentados como média e desvio padrão.

Fonte: Autores.

4. DISCUSSÃO

Em conformidade com estudos anteriores (Freire *et al.*, 2013; Soares, 2011), que demonstraram que uma dieta isenta de glúten foi capaz de reduzir o ganho de peso e

gordura corporal, o presente estudo também verificou uma diferença significativa na massa corporal entre os grupos com presença e ausência de glúten. Nesse sentido, os animais submetidos a uma dieta com excesso de glúten obtiveram uma maior massa corporal se comparados aos outros grupos. Desse modo, o estudo vai de acordo com referenciais anteriores, demonstrando um potencial efeito deletério da inserção da composição na dieta mesmo em indivíduos não celíacos. Freire (2015), conclui que o glúten ou seus fragmentos peptídicos podem atingir órgãos periféricos, sugerindo efeitos diretos nesses tecidos. A inclusão de glúten de trigo em dietas isocalóricas reduz a termogênese, o browning e o gasto energético levando a aumento do peso e expansão do tecido adiposo, em camundongos eutróficos e, principalmente, em obesos. Já em um estudo realizado por Dülger; Erdem; Dümen (2025) em camundongos com o objetivo investigar os efeitos do consumo de glúten no peso corporal e na microbiota intestinal alimentados com uma dieta rica em gordura revelou que o glúten contribui para o ganho de peso tanto de forma independente quanto quando combinado com uma dieta rica em gordura.

Contudo, mesmo com o ganho de massa corporal, não foram identificadas comparativamente alterações na massa cardíaca dos três grupos. Nesse caso, embora demonstrada a diminuição do peso relativo cardíaco conforme acrescenta-se glúten na dieta, evidenciando - em primeira análise - que o crescimento cardíaco não acompanhou o ganho de massa total, obteve-se um $p = 0.1480$ e, portanto, não estatisticamente significante. Importante salientar que o peso do coração de um rato depende da sua saúde, da espécie e do seu peso corporal. À medida que a massa corporal aumenta, o peso dos órgãos, como o coração, aumentará proporcionalmente. Porém, em nossos resultados não observamos um aumento no peso relativo do coração nos ratos do grupo EG, não ocorrendo este aumento proporcional.

Outro ponto a ser analisado é a hipótese de que o processo inflamatório gerado pelas proteínas do glúten seja capaz de ultrapassar a barreira intestinal e gerar repercussões sistêmicas, uma vez que - induzido por tal composto - a permeabilidade intestinal estaria aumentada, levando à corrente sanguínea uma série de metabólitos e toxinas bacterianas tóxicas (Daulatzai, 2015; Obrenovich, 2018). Somado a esse fator, uma série de outros estudos também apontam possíveis repercussões da dieta com excesso de glúten no tecido cardiovascular, como aumento na aterosclerose e risco cardiovascular (Aguilar *et al.*, 2020). Entretanto, tal possibilidade não pode ser verificada pela análise histológica do tecido cardíaco.

O uso de métodos estereológicos permite a quantificação das alterações estruturais em cortes histológicos, assim como a obtenção de dados tridimensionais (volumes) a partir da informação bidimensional das lâminas (Mandaram-De-Lacerda, 2003). Estas importantes ferramentas foram utilizadas em busca de possíveis alterações estruturais associadas ao uso do glúten na dieta, porém, as diferentes dietas não induziram alterações nos parâmetros estereológicos (densidade de volume dos miócitos, colágeno, e vasos, e densidade numérica dos miócitos). Em primeira análise, em relação ao volume relativo de colágeno - um potencial marcador de inflamação e fibrose tecidual - não foi demonstrado um aumento percentual significativamente relevante nos grupos expostos ao glúten. Dessa forma, não foi possível demonstrar através deste aspecto um possível efeito inflamatório extraintestinal de uma dieta rica no composto.

Não foram verificadas também alterações no número de cardiomiócitos e, portanto, em um dos aspectos mais típicos das cardiomiopatias: a substituição do tecido saudável por fibroso (Díez, 2007). Desse modo, a manutenção da densidade numérica, em associação com os resultados da análise do colágeno, delineia com base neste estudo a impossibilidade de o glúten em excesso gerar alterações inflamatórias no coração. Além disso, a análise estereológica também revelou a manutenção estatística da densidade de volume de cardiomiócitos entre os três grupos. Isso sugere - somado ao fato de não existirem alterações na densidade numérica - a ausência de alterações volumétricas nos cardiomiócitos entre os três tipos de dieta, e, portanto, de mais um fator importante do dano cardíaco: a hipertrofia (Villaverde *et al.*, 2007).

Por fim, o fato de não haver diferenças válidas estatisticamente entre o percentual de vasos sanguíneos entre os grupos, mostra que o músculo cardíaco continuou - independentemente do tipo de dieta fornecida aos animais - irrigado. Esse dado encontra-se em concordância com os outros, visto que um dos principais fatores hipotetizados para que haja dano cardiovascular caso o número de vasos não acompanhasse um hipotético aumento no número ou volume de cardiomiócitos é a morte celular e a substituição do tecido saudável por tecido fibroso (Ambale-Venkatesh; Lima, 2015).

Dessa forma, partindo de tais análises, o presente estudo não identificou alterações cardiovasculares significativas em ratos submetidos à dieta com excesso de glúten. Contudo, novos trabalhos ainda são necessários, a fim de que corroborem ou não os resultados elucidados no presente estudo.

5. CONCLUSÕES

Animais submetidos a uma dieta com excesso de glúten obtiveram ao fim do tratamento uma massa corporal maior em relação aos outros. Contudo, não foram observadas alterações significativas no peso relativo e nas análises estereológicas (densidade numérica e densidade de volume de cardiomiócitos, colágeno e vasos). Sendo assim, não foram encontradas evidências que sustentem um possível efeito inflamatório da dieta com excesso de glúten capaz de gerar danos ao tecido cardíaco.

REFERÊNCIAS

- AGUILAR, E. C. *et al.* Gluten exacerbates atherosclerotic plaque formation in ApoE. **Nutrition**, v. 75-76, p. 110658, 2020.
- AMBALLE-VENKATESH, B.; LIMA, J. A. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. **Nature Reviews Cardiology**, v. 12, n. 1, p. 18-29, 2015.
- ANDRIGUETTO, J. M. **Nutrição Animal**: As bases e os fundamentos da nutrição animal. São Paulo: [s. n.], 2002.
- BIESIEKERSKI, J. R. What is gluten? **Gastroenterology & Hepatology**, v. 32, n. 1, p. 78-81, out. 2017.
- BRITO, C. V.; BOTELHO, N. M.; SOARES, R. H. **Manejo prático de animais de experimentação**. Belém: UEPA, 2016.
- CABANILLAS, B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 15, p. 2606-2621, ago. 2019.
- DAULATZAI, M. A. Non-celiac gluten sensitivity triggers gut dysbiosis, neuroinflammation, gut-brain axis dysfunction, and vulnerability for dementia. **CNS & Neurological Disorders Drug Targets**, v. 14, n. 1, p. 110-131, 2015.
- DÍEZ, J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 9, p. 546-550, 2007.
- DÜLGER, M. S.; ERDEM, N. Z.; DÜMEN, E. Efeitos do glúten na dieta sobre o peso corporal e a microbiota intestinal em camundongos BALB-C usando análise baseada em 16 S rRNA. **Sci Rep.**, v. 15, n. 7959, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92213-3>. Acesso em: 29 ago. 2024.

FASANO, A. *et al.* Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, p. 286-292, 2003.

FERNÁNDEZ VILLAVERDE, J. M. *et al.* High prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension of long evolution. **Medicina Clínica**, v. 129, n. 13, p. 481-484, 2007.

FREIRE, R. H. **Efeitos metabólicos e inflamatórios do glúten de trigo:** papel da proteína na obesidade. 2015. Tese (Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Imunologia) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

FREIRE, R. H. *et al.* Wheat gluten intake increases weight gain and adiposity associated with reduced thermogenesis and energy expenditure in an animal model of obesity. **International Journal of Obesity (London)**, v. 40, n. 3, p. 479-486, 2016.

GARCÍA-MOLINA, M. D.; GIMÉNEZ, M. J.; BARRO, S. S. F. Gluten Free Wheat: Are We There? **Nutrients**, v. 11, n. 3, p. 487, fev. 2019.

GOEL, N. K.; MCBANE, R. D.; KAMATH, P. S. Cardiomyopathy associated with celiac disease. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 80, n. 5, p. 674-676, mai. 2005.

GOESAERT, H. Wheat flour constituents: how they impact bread quality, and how to impact their functionality. **Trends in Food Science & Technology**, p. 12-30, 2005.

GUIMARÃES, M. A.; MÁZARO, R. **Princípios éticos e práticos do uso de animais de laboratório de experimentação.** São Paulo: UNIFESP, 2004.

HAUPT-JORGENSEN, M. *et al.* Gluten-free diet modulates inflammation in salivary glands and pancreatic islets. **Oral Diseases**, v. 28, n. 3, p. 639-647, abr. 2022.

KHOURY, D. E.; BALFOUR-DUCHARME, S.; JOYE, I. J. A review on the gluten-free diet: technological and nutritional challenges. **Nutrients**, v. 10, n. 10, p. 1410, out. 2018.

LEONARD, M. M.; VASAGAR, B. US perspective on gluten-related diseases. **Clinical & Experimental Gastroenterology**, v. 7, p. 25-37, 2014.

LUDVIGSSON, J. F. *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. **Gut**, v. 62, n. 1, p. 43-52, 2013.

MANDARIM-DE-LACERDA, C. Stereological tools in biomedical research. **Ann Brazilian Acad Sci.**, v. 75, n. 4, p. 469-486, 2003.

McGRATH, S.; THOMAS, A.; GORARD, D. A. Cardiomyopathy responsive to gluten withdrawal in a patient with coeliac disease. **BMJ Case Reports**, v. 2016, p. 2016, mar. 2016.

MELINI, V.; MELINI, F. Gluten-free diet: gaps and needs for a healthier diet. **Nutrients**, v. 11, n. 1, p. 170, jan. 2019.

NILAND, B.; CASH, B. D. Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 2, p. 82-91, fev. 2018.

OBRENOVICH, M. Leaky gut, leaky brain? **Microorganisms**, v. 6, p. 107, 2018.

SHAN, L. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. **Science**, v. 297, n. 5590, p. 2275-2279, 2002.

SOARES, F. L. P. *et al.* Gluten-free diet reduces adiposity, inflammation and insulin resistance associated with the induction of PPAR-alpha and PPAR-gamma expression. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, n. 6, p. 1105-1111, mar. 2011.

WATKINS, R. D.; ZAWAHIR, S. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity. **Pediatric Clinics of North America**, v. 64, n. 3, p. 563-576, jun. 2017.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

José Guilherme Pinhatti Carrasco: Participou na: realização, processamento e análise histológica, elaboração do manuscrito

Anne Caroline Santa Rosa: Participou na: cuidado com os animais, realização da eutanásia e coleta dos órgãos, análise e discussão dos resultados

Maria Raquel Marçal Natali: Participou na: concepção do projeto e orientação da análise e discussão.

Célia Regina de Godoy Gomes: Participou na: concepção do projeto, orientação da análise e discussão e revisão do manuscrito.