

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

JOÃO RODRIGUES DE PONTES NETO

**A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA
ETIOPATOGENIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL
SISTÊMICA**

Cuité - PB

2024

JOÃO RODRIGUES DE PONTES NETO

**A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA ETIOPATOGENIA DA
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Clínica.

Orientadora: Prof.^a Dra. Janaina Almeida Dantas Esmero

Cuité - PB

2024

P814i Pontes Neto, João Rodrigues de.

A influência da microbiota intestinal na etiopatogenia da hipertensão arterial sistêmica. / João Rodrigues de Pontes Neto. - Cuité, 2024.
41 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2024.

"Orientação: Profa. Dra. Janaina Almeida Dantas Esmero".

Referências.

1. Hipertensão arterial sistêmica. 2. Disbiose. 3. Microbioma. 4. Pressão alta. 5. Etiopatogenia. 6. Ácidos graxos de cadeia curta. 7. Microbiota intestinal. 8. Centro de Educação e Saúde. I. Esmero, Janaina Almeida Dantas. II. Título.

CDU 616.12-008:331.1(043)

JOÃO RODRIGUES DE PONTES NETO

**A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA ETIOPATOGENIA DA
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Clínica.

Aprovado em 11 de outubro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Janaina Almeida Dantas Esmero
Universidade Federal de Campina Grande
Orientadora

Prof. Dra. Nilcimelly Rodrigues Donato
Universidade Federal de Campina Grande
Examinadora

Prof. Dra. Marília Ferreira Frazão Tavares
Universidade Federal de Campina Grande
Examinadora

Cuité - PB

2024

Dedico este trabalho aos meus pais, que me apoiaram e acreditaram na minha força. Este é apenas um passo de agradecimento a todo esforço que eles fizeram e fazem por mim.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço fortemente a meu pai e minha mãe, que me deram todas as forças nos momentos em que eu mais precisei de apoio emocional, além de terem aceitado essa mudança tão distante de todos e terem me fornecido toda estabilidade para me manter durante o curso. Não consigo redigir o agradecimento que sinto por ter tido pais incríveis que me guiaram na minha inteligência, maturidade e destreza. Meus velhos me fazem acreditar todos os dias que eu posso ir cada vez mais longe e que sou capaz de conquistar os meus sonhos. Muito obrigado, João Pontes Filho e Luciene Vila Nova.

Agradeço aos meus avós, que me auxiliaram durante toda minha trajetória de graduação e de vida. Obrigado por todo apoio financeiro; obrigado por todo suporte; obrigado por pensarem em mim e no meu futuro; obrigado por todo acolhimento, por cada abraço, por cada conversa e por cada carinho. Hoje vocês são estrelas, estrelas que iluminam os caminhos da nossa família. Esse é só um passo de todo esforço e fé que depositaram em mim. Muito obrigado, João Pontes e Maria Olga.

Agradeço ao meu irmão, por ter oferecido disponibilidade para me auxiliar durante a graduação, além de fornecer todo o apoio que precisei para ser aprovado nesta universidade e acreditar em mim. Considero-te muito, Henrique!

Meu coração tem um forte agradecimento por você, que me acolheu de uma maneira única, que estendeu sua mão e sempre se disponibilizou para ajudar quem precisa, que mesmo antes de me ver pessoalmente, me considerava um filho. Minha felicidade nos fins de semana era pedir o seu almoço, porque ele tinha um tempero especial que lembrava a minha casa, hoje eu entendo que esse tempero era amor. Hoje você brilha no céu, mas carrega um pouco da sua essência no meu coração e no de todos que tiveram o prazer de estar com você. O mundo seria melhor se tivéssemos metade da sua bondade. Obrigado por tudo, Francisca da Silva Souto, ou como era conhecida, “Neide Quentinha”.

Às minhas maiores fontes de inspiração no curso, queria deixar um agradecimento imenso a todos os meus professores, que me guiaram na busca de ser um profissional e uma pessoa melhor. Foi um prazer ter tido aula com cada um de vocês. É notório o esforço, o carinho e a dedicação que os profissionais depositam nessa universidade. Sinto-me privilegiado em ter sido aluno de nutrição no Centro de Educação e Saúde. Queria deixar um agradecimento especial a vocês: Melly Donato, Janaína Almeida, Marília Frazão, Heloísa Ângelo e Vanessa Bitu.

Um grande agradecimento a uma das pessoas mais importantes para mim. Você é uma parte grande do meu desenvolvimento educacional, social e psicológico. Sempre serei grato por você ter insistido em mim desde o meu nono ano do ensino fundamental, por ter corrigido meus erros e reconhecido meus acertos, por ter passado horas me ensinando sobre a vida de maneira realista e positiva, por ter acreditado no meu potencial e mostrado que eu poderia ser uma pessoa melhor. Você é um ser de luz. Muito obrigado, Vera Lúcia!

Deixo meus agradecimentos às minhas companheiras de vida. São pessoas de coração enorme e que estiveram comigo durante todo o curso. Só Deus sabe o quanto são importantes para mim. Sinto um carinho único e especial por vocês. Serão profissionais de extrema confiança e espero estar com vocês novamente. Meu muito obrigado, Marília Aires e Hyrlla Cavalcanti.

Aos meus dois amigos da residência que se tornaram meus irmãos no final da graduação. Criei uma conexão muito especial com vocês e estarei sempre torcendo pelo sucesso de ambos. Essa reta final não teria sido tão divertida sem vocês ao meu lado. Obrigado por todo companheirismo, risada, compreensão, suporte e apoio: Suelliton Albuquerque e Juan Nablo.

Vocês são uma parte muito importante da minha trajetória, ajudaram diversas vezes a me reerguer e melhoraram meu dia somente sendo quem vocês são. Se eu consegui aguentar o peso das responsabilidades, é porque vocês tornaram esse peso mais leve. Muito obrigado por tudo: Luiza Santos, Ajax Dantas, Raom Harten, Antônio Lacerda, Júnior Matias, Raíla Carvalho, Laryssa Káren, Kaio Faria, Magna Santos e Fábio Araujo.

Queria deixar meus agradecimentos a dois amigos muito especiais, que me forneceram apoio emocional em períodos no qual me sentia deslocado e se demonstraram pessoas empáticas e muito acolhedoras mesmo quando eu não estava no meu melhor. Vocês são destaque como pessoas e serão destaque também como profissionais. Uma grande parte das minhas memórias afetivas na graduação são com vocês. Muito obrigado por tudo, Andressa Helena e Alan Lira.

Agradeço muito por todas as nossas conversas, principalmente nos momentos no qual eu estava passando pela adaptação de estar em outra cidade e por estar em outro estado. Obrigado por terem me dado tanto conselho, por terem me ouvido quando precisei e por estarem ao meu lado durante essa fase da minha vida. Sou muito grato a vocês, meus amigos: Alessandro Augusto e Pedro Caldeira, ou como são conhecidos, “Ale” e “Moreno”.

Agradeço à toda equipe do Restaurante Universitário, que me acolheu desde o início de braços abertos, que me recebeu com um sorriso no rosto e que me ajudou muito nesse

processo de integração com a cidade. É um acolhimento que nenhum deles tem a obrigação de fornecer, mas mesmo assim forneceram e com todo o carinho do mundo. Um agradecimento especial a vocês: Vitoria Batista, Francinete Santos e Maria das Vitórias, mais conhecida como “Vitorinha”. Obrigado!

Ao meu parceiro de LIAP, que me garantiu altas conversas e boas risadas. Havia dias em que eu estava muito sobrecarregado e não conseguia continuar nas responsabilidades sem minha mente dar várias voltas. Era conversando com você que tudo se tornava mais leve e eu conseguia continuar meus trabalhos e estudos, principalmente nos dias em que eu saia de 22h da universidade, e foram vários. Obrigado por sempre acreditar em mim. Meu agradecimento enorme à você, “meu caba bom”: Aeliton Clécio.

Sem ela eu não teria nem a disponibilidade de terminar este trabalho. Muito obrigado por toda ajuda que você me concedeu durante essa reta final, muito obrigado por todos os momentos de aprendizado e por ter me recebido tão bem durante o meu período de estágio. Agradeço por ter sido tão resiliente comigo. Você é demais, Gislaynne Silva!

Descobri durante esse período de graduação uma força que jamais imaginei ter, por isso sou grato a mim, por toda persistência, por toda resiliência, por ter continuado e insistindo naquilo que eu acreditava mesmo quando tudo caminhava em um caminho contrário. Hoje sei que mereço amor, mereço perdão e mereço paciência em cada passo que der, principalmente se esse passo for um passo novo.

Em resumo, sou grato a todos que estiveram comigo durante esse processo de graduação. À todos os meus colegas que não estão com os nomes presentes neste agradecimento: obrigado. Obrigado por todos os momentos, obrigado por cada abraço, obrigado por cada conversa, por cada troca de saberes, por cada experiência. Todos contribuíram de forma direta ou indireta no meu desenvolvimento pessoal e profissional.

“A tarefa de viver é dura, mas fascinante” Ariano Suassuna.

NETO, J. R. **A influência da microbiota intestinal na etiopatogenia da hipertensão arterial sistêmica.** 2024. 47 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2024.

RESUMO

A patogênese da hipertensão envolve fatores genéticos e ambientes; e as pesquisas apontam que a disbiose intestinal pode estar associada à etiopatogenia da hipertensão. Nesse sentido, objetivou-se realizar uma revisão integrativa sobre a influência da microbiota intestinal na etiopatogenia da hipertensão arterial (HA). Foi realizada uma busca nas bases de dados: Google Acadêmico, PubMed, Scielo e Lilacs, utilizando os descritores: microbiota, pressão arterial e hipertensão arterial. Foram analisados 14 artigos dos últimos 9 anos que apontaram a influência da microbiota intestinal na etiopatogenia da hipertensão arterial. A HA tem sido associada a disbiose intestinal, seja pela menor diversidade de microrganismos e/ou por predominância de determinados gêneros; associado a redução de bactérias produtoras de *acetato* e *butirato* e aumento de bactérias produtoras de *lactato*. Hipertensos tendem a apresentar aumento na permeabilidade intestinal, que pode ser restaurada após modulação do microbioma com o transplante de microbiota fecal. Dietas ricas em sal parecem promover alterações na proporção de Firmicutes/Bacteroides no intestino levando ao aumento do TMAO. TMAO é resultado da ingestão de alimentos ricos em TMA, presentes em produtos de origem animal, contribuindo para a vasoconstrição, e estimulando a produção de espécies reativas de oxigênio, que resultam em lesões vasculares. Estratégias no tocante à modulação intestinal por meio de microrganismos indutores do controle da PA, suplementação com AGCC e redução do sal dietético podem ser usadas como vias para tratamento da HA.

Palavras-chaves: disbiose; microbioma; pressão alta; etiopatogenia; ácidos graxos de cadeia curta

ABSTRACT

The pathogenesis of hypertension involves genetic and environmental factors; and research indicates that intestinal dysbiosis may be associated with the etiopathogenesis of hypertension. In this sense, the objective was to conduct an integrative review on the influence of the intestinal microbiota on the etiopathogenesis of arterial hypertension (AH). A search was performed in the databases: Google Scholar, PubMed, Scielo and Lilacs, using the descriptors: microbiota, blood pressure and arterial hypertension. Fourteen articles from the last 9 years that pointed out the influence of the intestinal microbiota on the etiopathogenesis of arterial hypertension were analyzed. AH has been associated with intestinal dysbiosis, either due to the lower diversity of microorganisms and/or the predominance of certain genera; associated with a reduction in acetate and butyrate-producing bacteria and an increase in lactate-producing bacteria. Hypertensive individuals tend to have increased intestinal permeability, which can be restored after modulation of the microbiome with fecal microbiota transplantation. High-salt diets appear to promote changes in the proportion of Firmicutes/Bacteroides in the intestine, leading to increased TMAO. TMAO is a result of the ingestion of foods rich in TMA, present in animal products, contributing to vasoconstriction and stimulating the production of reactive oxygen species, which result in vascular lesions. Strategies regarding intestinal modulation through microorganisms that induce BP control, supplementation with SCFA and reduction of dietary salt can be used as ways to treat hypertension.

Keywords: dysbiosis; microbiome; high blood pressure; etiopathogenesis; short chain fatty acids

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma com as etapas para seleção dos artigos	26
---	----

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Estudos que apontam a relação entre microbiota intestinal e hipertensão arterial, e a associação dos diferentes tipos de microbiota intestinal com alterações nos níveis pressóricos. 27
- Tabela 2** - Estudos que apontam os mecanismos através dos quais a microbiota intestinal pode afetar o controle da pressão arterial. 32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
CES	Centro de Educação e Saúde
DCV	Doença Cardiovascular
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
HA	Hipertensão Arterial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
LPS	Lipopolissacarídeos
NO	Óxido Nítrico
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SRA	Sistema Renina-Angiotensina
SHR	Ratos espontaneamente hipertensos
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TMA	Trimetilamina
TMAO	N-óxido de trimetilamina
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande
WKY	Ratos Wistar Kyoto

LISTA DE SÍMBOLOS

mmHg Milímetros de mercúrio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 OBJETIVO GERAL.....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	18
3.1.2 MECANISMOS REGULADORES DA PRESSÃO ARTERIAL	19
3.1.3 FISIOPATOLOGIA E COMPLICAÇÕES DA HIPERTENSÃO ARTERIAL	20
3.1.4 FATORES DE RISCO PARA A HIPERTENSÃO ARTERIAL	21
3.2 MICROBIOTA INTESTINAL	23
3.2.1 DISBIOSE INTESTINAL	25
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	28
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial (HA) é uma Doença Crônica Não Transmissível (DCNT) definida a partir dos níveis pressóricos, caracterizada pela elevação de forma persistente da Pressão Arterial (PA), sendo a PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90mmHg, na ausência de medicação anti-hipertensiva e medida em, pelo menos, duas ocasiões diferentes (Barroso *et al.*, 2021).

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), foi estimado que em 2023, 1,28 bilhão de adultos com idades entre 30 e 79 anos, em todo o mundo, tenham hipertensão, o que corresponde a aproximadamente 15% da população mundial. Estima-se que até 2025 quase 30% da população mundial sofrerá de hipertensão (WHO, 2023).

A HA é um problema de saúde pública que carrega consigo um peso para a economia e é um dos maiores fatores de risco para doenças cardiovasculares (Yang *et al.*, 2023). A patologia está associada a fatores modificáveis, como qualidade da dieta, caracterizadas pela alta ingestão de gordura saturada e gordura trans, consumo excessivo de sal, baixo consumo de frutas e vegetais, além do sedentarismo, alto consumo de bebidas alcoólicas, uso de tabaco e excesso de peso ou obesidade; e não modificáveis, como histórico familiar, envelhecimento e pessoas da raça negra (Silva *et al.*, 2022; Malta *et al.*, 2023).

Sabe-se que a patogênese da hipertensão envolve fatores genéticos e ambientes; porém, o conhecimento científico atual aponta que a disbiose intestinal pode estar associada a diversas doenças crônicas que estão intimamente relacionadas com a hipertensão, o que pode inferir como um fator de risco potencialmente modificável (Palmu; Lahti; Niiranen, 2021).

Estudos associam a HA com alterações significativas na microbiota intestinal (disbiose), como Cui *et al.* (2024), Yang *et al.* (2023) e Jiao *et al.* (2023). Essa associação pode ser explicada pelo desequilíbrio na microbiota intestinal e o potencial risco de inflamação, aumento da permeabilidade intestinal e mudanças na estrutura da parede intestinal, que favorecem a saída de produtos microbianos, células imunes e hormônios para a circulação, podendo afetar os mecanismos de controle da pressão arterial periférica e central (Harrison; Coffman; Wilcox, 2021).

Assim, este trabalho busca os últimos avanços em pesquisas sobre a influência da microbiota intestinal na etiopatogenia da hipertensão arterial. Nesse sentido, faz-se necessário sistematizar essas informações, de forma a contribuir para novas estratégias de prevenção e tratamento, onde o nutricionista possa estar inserido, uma vez que, o padrão dietético pode interferir de forma positiva na microbiota intestinal.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sistematizar informações que apontam a influência da microbiota intestinal na etiopatogenia da hipertensão arterial.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Identificar literaturas científicas que apontam a relação entre microbiota intestinal e hipertensão arterial sistêmica;
- ✓ Descrever estudos que mostram diferenças no tipo de microbiota intestinal associado à alterações nos níveis pressóricos;
- ✓ Descrever os mecanismos através dos quais a microbiota intestinal pode afetar o controle da pressão arterial;
- ✓ Abordar os efeitos da disbiose intestinal como fator de risco para a hipertensão arterial;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2020), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma Doença Crônica Não Transmissível (DCNT) e seu diagnóstico é definido quando PA sistólica (PAS) permanece maior ou igual a 140 mmHg e PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg (Barroso *et al.*, 2020).

É uma das principais causas de morte prematura em todo o mundo e afeta mais de 30% da população mundial. A maioria dos indivíduos que convivem com hipertensão arterial desconhece a sua condição, o que os expõe a um risco significativo de complicações médicas e morte (Ribeiro *et al.*, 2022).

Mais de 38 milhões de cidadãos brasileiros com idade igual ou superior a 18 anos foram diagnosticados com a doença, conforme apontado pela Pesquisa Nacional de Saúde de 2019. Apesar do aumento global nas taxas de HAS, essa ascensão não é uniforme entre os diferentes níveis econômicos, pois observa-se que as nações de baixa e média renda apresentaram um crescimento mais acentuado (31,5%) em comparação com os países de alta renda (28,5%) (Julião; Souza; Guimarães, 2021).

Cerca de 90% dos casos de HAS são diagnosticados de forma tardia pela ausência de sintomas. Dos brasileiros que vivem nas capitais do país e possuem idade maior que 18 até 65 anos ou mais, 24,7% possuem diagnóstico de HAS, sendo 22,1% de homens e 27% de mulheres (Dias *et al.*, 2021). Segundo o Ministério da Saúde, a taxa de mortalidade por HAS no Brasil atingiu o maior valor na última década, com ocorrência de 18,7 óbitos por 100 mil habitantes no ano de 2021. O crescimento da taxa de mortalidade foi proeminente a partir de 2020, quando passou de 12,6 óbitos por 100 mil habitantes em 2019 para 17,8 em 2020 (Brasil, 2023).

Outrossim, a HAS permanece como a principal causa evitável de doença cardiovascular (DCV) e mortalidade em todo o mundo; envolvendo condições multifatoriais que repercutem em alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo, associada à alterações metabólicas e alto risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (Cardoso *et al.*, 2020).

3.1.2 MECANISMOS REGULADORES DA PRESSÃO ARTERIAL

Os mecanismos utilizados para regular a pressão arterial depende da necessidade de um controle a curto e longo prazo. A regulação rápida corrige desequilíbrios temporários e depende de mecanismos neurais, sendo este mediado pelo sistema nervoso autônomo, que inclui os barorreceptores e quimiorreceptores, e humorais, que inclui o sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopressina e as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina); já a regulação a longo prazo regula a pressão arterial por dias, mantendo a eficácia ao longo do tempo, e envolve a função renal na regulação do volume de líquido extracelular (Norris, 2021).

O reflexo barorreceptor representa um dos mecanismos cruciais na percepção da pressão arterial e na ativação do sistema simpático ou parassimpático. Os barorreceptores arteriais são estruturas de terminações nervosas livres, altamente ramificadas, predominantemente localizadas nas paredes do arco aórtico (barorreceptores aórticos) e nos seios carotídeos (barorreceptores carotídeos). Sua função primordial consiste em manter a pressão arterial dentro de uma faixa estreita de variação, independentemente do estado de repouso do indivíduo ou das atividades comportamentais em curso (Góis, 2022).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel crucial no aumento da volemia por meio da vasoconstrição e da retenção de sódio, resultando na retenção de água. Além disso, os rins eliminam o potássio, contribuindo para o equilíbrio eletrolítico. Estudos indicam que restrições moderadas de sódio, combinadas com um aumento na ingestão de potássio, podem inibir o SRAA de maneira mais eficaz do que estratégias isoladas (Valenzuela *et al.*, 2020).

Na regulação a longo prazo, a pressão arterial pode sofrer influência pela alteração na eliminação de sal e água e no nível de líquido extracelular no qual ocorre a diurese e a natriurese. Fatores como a hiperatividade do sistema nervoso simpático ou a liberação de substâncias vasoconstritoras podem alterar a transmissão da pressão arterial para o rim (Norris, 2021).

Estudos acerca do mecanismo fisiopatológico e do tratamento ideal têm direcionado seu foco principalmente para o SRAA e o sistema nervoso autônomo (SNA). Embora a hipertensão essencial (primária) não apresente uma causa subjacente definitiva, é comum observar, na maioria dos casos, uma super ativação do SRAA e uma instabilidade autonômica (caracterizada por aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática). Assim, há uma interação complexa e bidirecional entre esses dois sistemas tanto em

condições fisiológicas quanto fisiopatológicas, como é o caso da hipertensão (Demirci *et al.*, 2023).

3.1.3 FISIOPATOLOGIA E COMPLICAÇÕES DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Diferentes mecanismos de controle estão envolvidos na manutenção e variação da pressão arterial (PA), a fim de regular o calibre e a reatividade vascular, a distribuição de fluidos dentro e fora do vaso e o débito cardíaco. Assim, os mecanismos pressores e depressores interagem para determinar o tônus vasomotor, e o desequilíbrio desses mecanismos, com predominância de fatores pressores, contribuem para a hipertensão primária (Cuppari, 2019).

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à HAS envolvem uma interação complexa entre vários fatores, incluindo influências genéticas, psicoemocionais e ambientais. Essa condição é caracterizada pelo aumento do débito cardíaco e da resistência vascular periférica. O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) desempenha um papel fundamental na mediação da vasoconstrição, enquanto que o estresse oxidativo, a atividade inflamatória aumentada e as modificações imunológicas contribuem para o desenvolvimento e manutenção da hipertensão (Melo *et al.*, 2023).

A atividade elevada do SRAA resulta em um aumento na produção de angiotensina II, que pode desencadear uma resposta inflamatória no sistema imunológico, levando a um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda (Calzerra; Gomes; Queiroz, 2018).

A disfunção endotelial, com redução da concentração intracelular de óxido nítrico (ON), é outro fator que explica a base fisiopatológica da HAS. Como resultado, observa-se uma diminuição na capacidade de resposta do endotélio a fatores dilatadores. A redução do óxido nítrico contribui para um aumento do tônus do músculo liso devido à vasoconstrição contínua, resultando em um aumento crônico na resistência vascular periférica (Barroso *et al.*, 2021). A instalação de um estado pró-inflamatório intensifica esse quadro, com a liberação de endotelina e aumento do estresse oxidativo, o que reduz ainda mais a síntese de NO (Barroso *et al.*, 2021).

Associado a isso, o aumento dos níveis de sódio no plasma torna as células endoteliais mais rígidas e inibe a produção de ON. Por outro lado, altas concentrações de potássio no plasma tornam essas células mais flexíveis e estimulam a liberação de ON. Portanto, aumentar a ingestão de alimentos ricos em potássio e reduzir o consumo de sódio pode resultar em uma

significativa redução da PA (Barros *et al.*, 2023). Logo, os níveis de sódio e potássio no plasma são os principais fatores que influenciam a rigidez mecânica das células do endotélio.

Um dos principais eventos relacionados à patogênese da HAS é o aumento da resistência vascular periférica. Com o aumento sustentado da PA, ocorre a degeneração da elastina e um aumento progressivo de colágeno, resultando em hipertrofia da camada média e consequente elevação da resistência vascular periférica (Macedo *et al.*, 2022). Esse aumento facilita a permeabilidade celular às lipoproteínas de baixa densidade, favorecendo a migração destas para o espaço subendotelial, contribuindo para o processo de aterosclerose (Harrison; Coffman; Wilcox, 2021).

Além disso, a elevação da PA induz à hipertrofia adaptativa da musculatura lisa das artérias, o que também resulta em um aumento na resistência vascular periférica. Esse fenômeno requer um aumento nos estímulos pressóricos e inotrópicos para compensação, levando à hipertrofia adaptativa do miocárdio (Macedo *et al.*, 2022). No caso da hiperplasia benigna, essa adaptação da musculatura lisa do endotélio vascular pode estar relacionada ao aumento na produção da matriz extracelular, o que caracteriza a arteriosclerose hialina. Por outro lado, na hipertensão grave, a musculatura lisa pode apresentar espessamentos laminares concêntricos, configurando a arteriosclerose hiperplásica (Harrison; Coffman; Wilcox, 2021 e Oliveira *et al.*, 2022).

Estudos têm corroborado a correlação entre longos períodos de exposição a níveis elevados de PA e o incremento nos riscos de desenvolvimento de complicações, tais como insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, cardiopatias valvares, doença arterial periférica, doença renal crônica, demência e doença de Alzheimer (Malta *et al.*, 2023); bem como, está associada a diversos problemas neurológicos, como hemorragia intracerebral, acidente vascular cerebral, hemorragia subaracnoidea, doença da substância branca periventricular, encefalopatia hipertensiva e à eclâmpsia (Melo *et al.*, 2023).

3.1.4 FATORES DE RISCO PARA A HIPERTENSÃO ARTERIAL

Um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da hipertensão arterial é a perturbação do equilíbrio de sódio (Barros *et al.*, 2023). A alta ingestão de sódio tem se revelado um fator de risco para o aumento da pressão arterial e, consequentemente, para a maior incidência de HAS. Estudos científicos indicam que o consumo de sódio está relacionado às doenças cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais quando a média de ingestão ultrapassa 2g de sódio, o que equivale a 5g de sal de cozinha (Barroso *et al.*, 2021).

As correlações delineadas entre o sobrepeso, a obesidade e a HAS podem ser explicadas por modificações hemodinâmicas, tais como o incremento do débito cardíaco e uma elevada resistência vascular periférica. Adicionalmente, desequilíbrios neuroendócrinos, induzidos primordialmente pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, especialmente na região visceral, também desempenham um papel significativo (Santos *et al.*, 2020).

O sedentarismo influencia a PA, impactando o débito cardíaco e a resistência vascular periférica total. Períodos prolongados de inatividade física diminuem as demandas metabólicas e o fluxo sanguíneo sistêmico, estimulando o sistema nervoso simpático, reduzindo a sensibilidade à insulina e comprometendo a função vascular, ao mesmo tempo que aumenta o estresse oxidativo e favorece a ativação de uma resposta inflamatória de baixo grau (Park *et al.*, 2020).

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2020), diversos estudos epidemiológicos têm abordado o impacto da ingestão de álcool, no qual observou uma maior prevalência de HA ou elevação da pressão arterial entre os indivíduos que consomem seis ou mais doses diárias de álcool, o que equivale a 30 g de álcool por dia. Esse valor é equivalente a uma garrafa de cerveja (5% de álcool, 600 mL), duas taças de vinho (12% de álcool, 250 mL cada) ou uma dose de destilados (42% de álcool, 60 mL), como uísque, vodca ou aguardente.

O hábito de fumar apresenta um potencial significativo de causar danos, tais como a aceleração dos processos aterotrombóticos e uma elevação temporária da pressão arterial. Estudos indicam que o uso de tabaco pode aumentar a pressão arterial em média de 5 a 10 mmHg. No entanto, não há evidências que demonstrem os benefícios da cessação do tabagismo no controle da hipertensão arterial. Independentemente disso, é crucial enfatizar a importância da cessação do hábito de fumar, devido aos riscos cardiovasculares e de desenvolvimento de neoplasias (Barroso *et al.*, 2021).

A composição da microbiota intestinal é predominantemente constituída por microrganismos pertencentes aos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. O termo "disbiose" descreve alterações tanto qualitativas quanto quantitativas na microbiota intestinal. Em estudos realizados com modelos animais e humanos, a HA tem sido associada à disbiose intestinal, a qual se manifesta por uma maior proporção de *Firmicutes* em relação aos *Bacteroidetes*, redução na diversidade α , diminuição da riqueza microbiana, aumento de bactérias produtoras de lactato e diminuição das bactérias produtoras de acetato e butirato (Canale *et al.*, 2021).

3.2 MICROBIOTA INTESTINAL

O termo "microbiota intestinal" denota a comunidade de microrganismos residentes no lúmen intestinal. A microbiota intestinal adulta aloja aproximadamente 10^{13} células bacterianas de mais de 250 espécies distintas de bactérias, além de fungos, vírus e arqueias. As bactérias intestinais humanas pertencem predominantemente aos filos *Firmicutes* (60 a 80%), *Bacteroidetes* (20 a 40%), *Proteobacteria* e *Actinobacterian*; no entanto, suas proporções relativas variam de acordo com a localização anatômica e exibem alta variabilidade entre os indivíduos (Allam-Ndoul; Castonguay-Paradis; Veilleux, 2020).

A diversidade e a distribuição da comunidade microbiana variam conforme as regiões do trato gastrointestinal, sendo afetadas pelo movimento peristáltico e pelo pH gástrico. A organização dos micro-organismos no intestino delgado assemelha-se àquela encontrada no estômago, incluindo os gêneros bacterianos como *Lactobacillus* e *Enterococcus*, além de fungos e parasitas. Isso se deve ao fato de que essa região recebe secreções biliares e pancreáticas, resultando em um ambiente ácido devido à presença do quimo. Observa-se uma transição gradual de acidez à medida que passa do duodeno para o íleo. No entanto, é na passagem do íleo para o ceco que ocorre um aumento no número de micro-organismos devido ao aumento do pH, tornando o ambiente mais alcalino. O cólon é o principal abrigo da microbiota intestinal, justificado pela fisiologia do intestino grosso, onde ocorre a fermentação dos alimentos, processo realizado por diversos organismos que compõem a flora intestinal (Nesi *et al.*, 2020).

A colonização microbiana e o desenvolvimento da microbiota começam no nascimento e desempenham um papel fundamental no desenvolvimento do sistema imunológico e na manutenção da homeostase orgânica (Álvarez *et al.*, 2021). As bactérias que compõem a microbiota intestinal resultam de um processo multifatorial e que sofre a influência de fatores genéticos, higiene, fatores ambientais, comportamentos sociais e uso de antibióticos (Costa, 2021).

A interação dos micro-organismos com o corpo humano é conhecida como simbiose, a qual desempenha um papel significativo na relação entre bactérias benéficas e células do sistema imunológico do hospedeiro. Isso influencia a regulação dos genes humanos ligados à resposta inflamatória. Estudos recentes têm mostrado que mudanças permanentes na composição ou função da microbiota podem afetar as respostas do sistema imunológico, o metabolismo, a permeabilidade intestinal e a motilidade digestiva, resultando em um estado pró-inflamatório no trato gastrointestinal. (Oliveira *et al.*, 2021).

Alterações na dieta, seja a curto ou longo prazo, podem promover alterações particulares na flora intestinal. Macronutrientes, fibras, polifenóis, probióticos e prebióticos têm um grande impacto na microbiota intestinal e, conseqüentemente, influenciam na saúde humana (Borba; Ramos; Maynard, 2023).

Diversas pesquisas evidenciam a influência da microbiota sobre a absorção de nutrientes vitais, tais como vitaminas, minerais e aminoácidos. Portanto, a manutenção de uma microbiota intestinal saudável é indispensável para uma absorção adequada desses nutrientes, os quais são fundamentais para a promoção e a preservação da saúde. Por outro lado, uma microbiota intestinal comprometida pode resultar em uma absorção deficiente, acarretando em uma série de complicações de saúde (Chuluck *et al.*, 2023).

A microbiota intestinal humana é considerada saudável quando possui uma diversidade de bactérias capaz de resistir à mudanças sob estresse, mantendo um equilíbrio entre fatores internos e externos que podem afetá-la de forma positiva (Gonçalves, 2020)

As bactérias realizam fermentação e produzem metabólitos a partir do consumo de alimentos. Estes metabólitos podem interagir de várias formas com o organismo. A saber, o nervo vago possui receptores para determinados metabólitos intestinais, os quais enviam mensagens para o cérebro. As bactérias comunicam-se por meio dos metabólitos que produzem, e isso está diretamente ligado ao que a pessoa consome (Al Assal, 2020).

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), produzidos pela flora intestinal durante a fermentação de fibras alimentares, destacam-se como substâncias metabólicas cruciais na preservação da integridade das células epiteliais intestinais, uma vez que, são fontes primária de energia para essas células que são essenciais na manutenção da barreira intestinal (Richards *et al.*, 2022). Os AGCC tais como acetato, propionato e butirato, constituem produtos resultantes exclusivamente da degradação da fibra alimentar por microrganismos do trato gastrointestinal, e têm a capacidade de serem absorvidos pela corrente sanguínea do hospedeiro (Oyama; Node, 2019).

O TMA é um metabólito gerado a partir de componentes dietéticos. Sua formação ocorre principalmente a partir da microflora intestinal colônica sobre substratos nutricionais derivados do metabolismo da fosfatidilcolina/colina, carnitina, betaína, dimetilglicina e ergotioneína (Gatarek; Kaluzna-Czaplinska, 2021). A TMA é absorvida pelo fígado e oxidada pela enzima flavina monooxigenase 3 (FMO3), resultando na produção de TMAO. A síntese de TMAO é resultado da ingestão de alimentos ricos em TMA, presentes em produtos de origem animal, como carne vermelha, peixe, leite e ovos (Duttaroy, 2021). Indícios

emergentes sugerem que o TMAO possivelmente desempenha um papel significativo na disfunção endotelial vascular e no desenvolvimento da hipertensão (Mutengo *et al.*, 2023).

Uma produção diferencial de metabólitos a partir do aumento das bactérias com potencial patógeno e redução de bactérias benéficas, leva a um estado de desequilíbrio, condição denominada de disbiose, podendo produzir efeitos danosos ao hospedeiro (Dardi, 2020).

3.2.1 DISBIOSE INTESTINAL

A disbiose é o estado mal-adaptativo do microbioma, criando um desequilíbrio entre o número de bactérias que protegem a microbiota e as bactérias que são agressoras, o que torna o trato gastrointestinal mais vulnerável e aumenta a permeabilidade intestinal, resultando na passagem de lipopolissacarídeos (LPS) para circulação sistêmica, que tem como consequência a endotoxemia metabólica e o desenvolvimento de um estado inflamatório crônico. (Pantoja *et al.*, 2019).

A disbiose intestinal ocorre quando o indivíduo é exposto a uma quantidade significativa de bactérias patogênicas. Seu diagnóstico é feito clinicamente, analisando os sinais e sintomas típicos de distúrbios gastrointestinais, como cólicas, diarreia, gases e constipação, além de manifestações em outros sistemas do corpo humano que estão diretamente ligados à microbiota intestinal. Esse aspecto tem se tornando cada vez mais crucial no diagnóstico de diversas condições patológicas (Vieira; Castro, 2021).

A microbiota intestinal alterada pode modificar a permeabilidade intestinal, resultando em alterações na mucosa do intestino que pode contribuir para desenvolvimento de doenças inflamatórias. Pode ocorrer translocação bacteriana, na qual as bactérias são reconhecidas como antígenos pelo sistema imunológico, resultando em perda da homeostase com impactos negativos para o indivíduo (Inácio *et al.*, 2023).

Estudos têm investigado a relação entre a disbiose e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como o de Cook; Chappell, (2021); Yang *et al.* (2015); Jiao *et al.*, (2023); Canale *et al.* (2021); Donertas e Zubcevic (2020) e Campbell *et al.* (2023). Os mecanismos sugeridos incluem os efeitos da microbiota intestinal na inflamação sistêmica e na produção de metabólitos pró-ateroscleróticos, como o TMAO e os AGCC. A redução na diversidade microbiana tem sido observada em modelos animais e amostras humanas de hipertensos (Naik *et al.*, 2022).

Evidencia-se na literatura científica um interesse crescente sobre o impacto do microbioma intestinal na regulação da pressão arterial e, conseqüentemente, no possível desenvolvimento da hipertensão, impactando diretamente nas DCVs.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica integrativa, que incluiu artigos publicados nos últimos 9 anos que evidenciaram o papel do microbiota intestinal na etiopatogenia da hipertensão arterial, com o objetivo de sistematizar informações sobre essa temática.

A pesquisa foi realizada em seis etapas: formulação da pergunta norteadora; pesquisa na literatura; coleta de dados; análise dos estudos selecionados; discussão dos resultados e apresentação da revisão (Nunes; Bertolin, 2021).

A pergunta norteadora do trabalho consistiu em: “como a microbiota intestinal pode influenciar positivamente ou negativamente na hipertensão arterial?” Para tanto, foi realizada uma pesquisa na literatura científica em bases de dados (*Google Acadêmico*, *National Library of Medicine (PubMed)*, *The Scientific Electronic Library Online (Scielo)*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs)*), com a finalidade de coletar dados científicos que embasassem a pergunta norteadora, utilizando os descritores: microbiota, pressão arterial e hipertensão arterial.

Para os artigos elegíveis, considerou-se os seguintes critérios: artigos originais e ano de publicação (últimos nove anos), publicados em língua inglesa, portuguesa e espanhola que abordassem a temática em análise.

Foram excluídos artigos cujos títulos não mostraram relação com o objeto da pesquisa; bem como publicações no formato de teses, dissertações, capítulos de livros, resumos, trabalhos publicados em congressos e artigos publicados em período anterior a 2015; seguida a leitura do resumo dos trabalhos, considerando àqueles que estavam de acordo com o objeto da pesquisa e posterior leitura do artigo na íntegra.

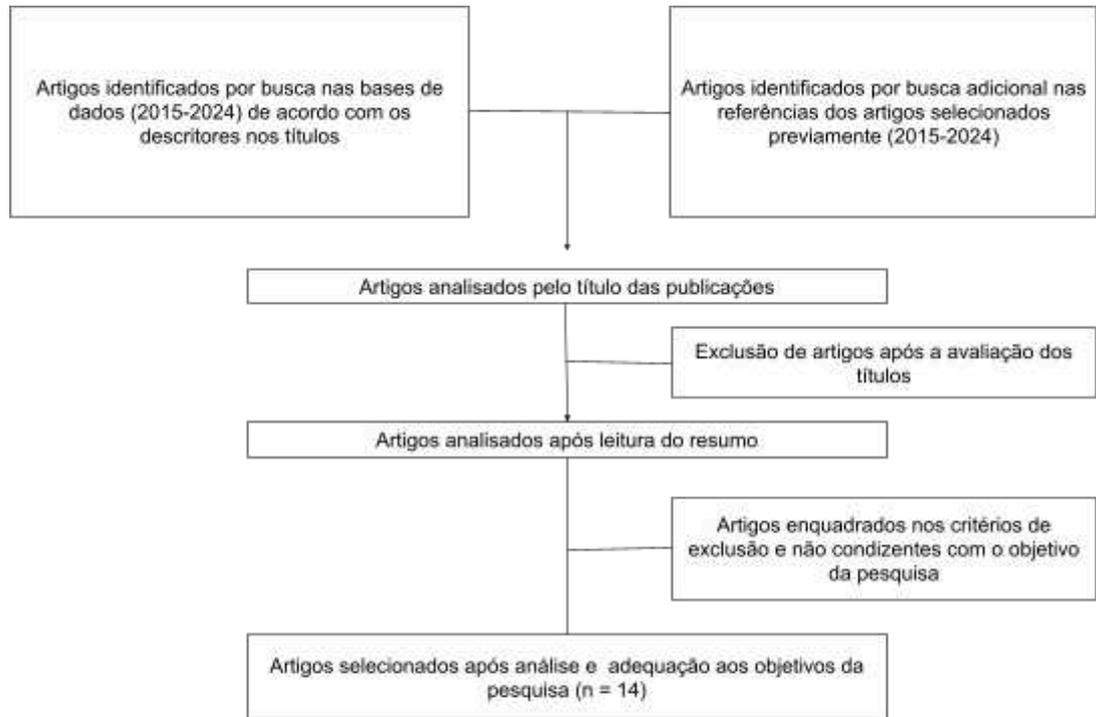
Foi realizada a análise crítica de cada publicação, bem como o levantamento das informações e categorização segundo autoria, qualis, ano de publicação, amostra e conclusões apresentadas, resultando em 14 artigos elegíveis.

A Figura 1 mostra o fluxograma que aborda as etapas para seleção dos artigos.

Os artigos foram compilados em duas temáticas: relação entre microbiota intestinal e hipertensão arterial, e a associação dos diferentes tipos de microbiota intestinal com alterações

nos níveis pressóricos; e os mecanismos através dos quais a microbiota intestinal pode afetar o controle da pressão arterial.

Figura 1 - Fluxograma com as etapas para seleção dos artigos



Fonte: Dados da pesquisa (2024)

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com a busca pelos descritores e intervalo de tempo estabelecido, e após a leitura das publicações em sua íntegra, foram excluídos alguns artigos por não estarem alinhadas ao objetivo da pesquisa, resultando em 14 artigos elegíveis (Figura 1).

As publicações foram categorizadas conforme autorias, qualis, ano de publicação, amostra e conclusões, dispostas nos Quadros 1 e 2.

Os artigos compilados no Quadro 1 a relação entre microbiota intestinal e hipertensão arterial, e a associação dos diferentes tipos de microbiota intestinal com alterações nos níveis pressóricos.

Quadro 1 - Estudos que apontam a relação entre microbiota intestinal e hipertensão arterial, e a associação dos diferentes tipos de microbiota intestinal com alterações nos níveis pressóricos.

Referência	Qualis	Ano de publicação	Amostra	Conclusões
YANG, T. <i>et al.</i>	A1	2015	Ratos Wistar Kyoto (WKY) normotensos e ratos espontaneamente hipertensos (SHR)	No grupo SHR, a riqueza, uniformidade e diversidade microbiana foram menores que no controle WKY. Houve redução das bactérias produtoras de <i>acetato</i> e <i>butirato</i> e aumento das produtoras de <i>lactato</i> , indicando disbiose relacionada à hipertensão.
KARBACH, S. H. <i>et al.</i>	A2	2016	Camundongos machos com idade entre 10 a 16 semanas “germ-free” (GF) versus camundongos CONV-R de linhagem genética Swiss Webster e C57BL.	Camundongos GF mostraram melhor função vascular e prevenção da hipertensão induzida por AngII em relação aos camundongos CONV-R.

LI, J. <i>et al.</i>	A1	2017	Amostras fecais de chineses (n = 196) divididas em grupos: controle (n = 41), pré-hipertensos (n = 56) e com hipertensão primária (n = 99)	Os grupos pré-hipertensos e hipertensos apresentaram uma microbiota menos diversificada, com predominância de <i>Prevotella</i> e <i>Klebsiella</i> em comparação ao controle.
KIM, S. <i>et al.</i>	A1	2018	Amostras fecais e de plasma sanguíneo coletadas de indivíduos maiores de 18 anos, categorizados em coorte de hipertensão (PAS \geq 140 mmHg) e coorte de referência (PAS até 130 mmHg).	Níveis baixos de <i>Eubacterium rectale</i> , principal bactéria produtora de butirato, no intestino de indivíduos hipertensos. Demais gêneros produtores de butirato mostraram 49–67% dos níveis em relação à coorte de referência. Sugere-se que hipertensão reduz bactérias benéficas na microbiota.
LIU, J. <i>et al.</i>	B3	2018	Hipertensos (Grupo de observação n = 94) e indivíduos saudáveis (Grupo controle n=94), provenientes do centro de exames físicos de um hospital.	No grupo de observação foi observado maior número de <i>Eubacterium rectale</i> comparado ao grupo controle, correlacionando-se positivamente com as PAS e PAD; enquanto que os <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> e <i>Bifidobacterium</i> estavam em níveis mais baixos, correlacionando-se negativamente com a PA.
SUN, S. <i>et al.</i>	A1	2019	Estudo de coorte multicêntrico utilizando	Uma maior diversidade de bactérias na

			amostra de fezes de indivíduos entre 18 e 30 anos de 4 centros urbanos dos EUA (n = 5.115)	microbiota está relacionada a uma PA mais baixa. Aumentar essa diversidade pode reduzir a PAS em cerca de 1,5 mmHg.
JOE, B. <i>et al.</i>	A1	2020	Ratos Sprague Dawley, machos e com 7 semanas de idade, endogâmicos e classificados como “germ-free” (n = 6/grupo)	A falta de microbiota resultou em PA baixa e enfraquecimento dos vasos. A reintrodução da microbiota restaurou a PA e a função dos vasos; sugerindo que a microbiota auxilia na regulação da PA.
PALMU <i>et al.</i>	A2	2020	Amostras de fezes de finlandeses com idades entre 25 e 74 anos (n = 6953) e subamostra de urina (n = 829)	A diversidade microbiana correlacionou-se com a PA, mostrando associações positivas com 45 gêneros e negativos com 19 espécies de <i>Lactobacillus</i> . Nas subamostras da urina, os <i>Lactobacillus paracasei</i> foram associados com menor PA e menor ingestão de sódio.
MIAO, C. <i>et al.</i>	A3	2024	Análise da relação causal entre 199 táxons da microbiota intestinal e a hipertensão, incluindo suas complicações, utilizando randomização mendeliana e randomização mendeliana reversa para	Foram identificados 46 táxons microbianos associados à hipertensão. O gênero <i>Vitivallis</i> foi particularmente relevante no aumento de risco de hipertensão.

			investigar associações inversas.	
--	--	--	----------------------------------	--

Estudos sugerem que a microbiota intestinal, bem como sua composição correlaciona-se com os níveis pressóricos alterados. Modelos animais propõem que a disbiose intestinal pode induzir HA e hipertrofia cardíaca, justificado pela inflamação sistêmica induzida pela angiotensina II (Karbach *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2015).

Além disso, o aumento da PA parece estar relacionado a uma maior permeabilidade intestinal. O incremento nos níveis de zonulina, um regulador essencial das proteínas de junção comunicante do epitélio intestinal, foi o mais notável no grupo de hipertensão. Houve um aumento significativo nas células Th17 que expressam CD161 e CCR6/integrina $\beta 7$ na coorte de hipertensos, sendo estes marcadores indicativos de inflamação. Essas evidências sugerem uma diminuição na função da barreira intestinal e um aumento da inflamação e permeabilidade em pacientes diagnosticados com hipertensão arterial (Kim *et al.*, 2018). Verhaar *et al.* (2020) mostraram que ratos com hipertensão apresentaram níveis diminuídos de proteínas de junção comunicante, indicando uma maior permeabilidade intestinal, a qual foi restaurada após o transplante da microbiota fecal em ratos controle, corroborando com o estudo de Joe *et al.* (2020) sobre a reintrodução da microbiota e o melhor controle da PA.

Sun *et al.* (2019) relataram uma associação inversa significativa entre hipertensão e riqueza de gêneros, mas não encontraram associação entre hipertensão e índice de diversidade de Shannon. Cai *et al.* (2023) também observaram uma diminuição significativa no índice de Shannon entre pacientes hipertensos, embora não houve diferenças no índice Chao1; além disso, foi identificada uma correlação negativa entre o índice de Shannon e a hipertensão. Com isso, sugere-se que apesar das alterações na diversidade microbiana, a riqueza total da microbiota pode ser mantida; reforçando a ideia de que a hipertensão afeta a diversidade microbiana.

Jiao *et al.*, (2023) sugerem que as espécies microbianas encontradas em indivíduos pré-hipertensos e hipertensos apresentavam semelhanças significativas entre si, corroborando com Li *et al.* (2017), e a realização de transplantes fecais de pacientes hipertensos em camundongos livres de germes e com pressão arterial normal resultou em um aumento na PA nesses camundongos, proporcionando evidências diretas do papel da disbiose na hipertensão.

A HA tem sido associada a disbiose intestinal seja por menor diversidade de microrganismos (Yang, *et al.*, 2015; Palmu *et al.*, 2020) e/ou por predominância em relação a

determinados gêneros como *Prevotella* e *Klebsiella* (LI, J. *et al.*, 2017), *Eubacterium rectale* (LIU, J. *et al.*, 2018), *Victivallis* (MIAO, C. *et al.*, 2024). Canale *et al.* (2021) demonstraram, tanto em modelos animais quanto em humanos, que a HA tem sido associada a disbiose, com redução da diversidade e alterações na composição da microbiota. Cui *et al.*, (2024) apontaram que a microbiota intestinal de pacientes hipertensos reduziu significativamente em número, diversidade e uniformidade, com um aumento notável na relação *Firmicutes/Bacteroidetes*.

Yang *et al.*, (2023) ao mensurar microrganismos intestinais quantitativamente por reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa, mostraram diminuição nos níveis de *Bacteroides thetaiotaomicron* e *Bifidobacterium*, e aumento de *Eubacterium rectale* na microbiota dos pacientes hipertensos. Estes resultados estão de acordo com o artigo de Liu *et al.* (2020).

Miao *et al.* (2024) indicaram que uma abundância dos gêneros *Dorea*, *Escherichia-Shigella*, *Lachnospiraceae* grupo *FCS020*, *Parabacteroides*, *Phascolarctobacterium* e *Victivallis* está associada a um maior risco de desenvolvimento de doença cardíaca hipertensiva. Em contrapartida, uma maior abundância de *Ruminococcus* e *Butyricoccus* demonstrou um efeito protetor em relação ao desenvolvimento dessa condição. A comparação dos limiares corrigidos pelo método de Bonferroni, método estatístico que corrige os valores de testes de hipóteses quando são realizados vários testes consecutivos, sugeriu uma possível relação causal entre nove táxons microbianos intestinais distintos e a ocorrência de doença cardíaca hipertensiva.

Segundo Cook e Chappell (2021), uma diminuição na abundância de espécies de *Lactobacillus* pode estar associada à hipertensão, correlacionando com os resultados de Palmu *et al.* (2020), e pode ser causada por uma deficiência na produção de peptídeos derivados de *Lactobacillus*, os quais exibem atividade inibitória da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA). A redução da atividade da ECA resultando em níveis diminuídos de Angiotensina II e redução da ativação do receptor AT1 (eixo AT1R), ao mesmo tempo em que promoveu uma maior expressão do peptídeo vasodilatador.

De acordo com Donertas e Zubcevic (2020), a disbiose intestinal promove uma redução de bactérias produtoras de *acetato* e *butirato* e aumento de bactérias produtoras de *lactato*. As bactérias redutoras de *sulfato* utilizam esses compostos e o hidrossulfeto de sódio pode inibir a oxidação do *n-butirato*, afetando a mucosa do cólon. Além disso, tanto as bactérias redutoras de *sulfato* quanto as produtoras de *lactato* estão elevadas na hipertensão. Resultados semelhantes aos encontrados em Yang *et al.* (2015).

A suplementação com AGCC, seja de forma direta ou através de uma dieta rica em fibras, pode reduzir os níveis pressóricos, uma vez que, determinados AGCC, como o *acetato*, atuam como histonas acetilases, modulando a expressão gênica para o controle da PA, por inibir a atividade e expressão da histona desacetilase; enquanto que o *butirato* atua como um sinalizador para o cérebro, por meio do nervo vago, exercendo influência sobre a regulação da PA (Richards *et al.*, 2022). Segundo Hou *et al.*, (2022), indícios apontam o *propionato* como responsável por regular o equilíbrio entre células T efectoras e células T reguladoras, fator de extrema importância em casos de hipertensão e nos danos causados aos órgãos em decorrência dessa patologia.

Assim, contata-se que a microbiota intestinal parece exercer influência direta na etiopatogenia da hipertensão arterial associado à disbiose intestinal. Logo, estratégias no tocante à modulação intestinal por meio de bactérias indutoras do controle da PA, suplementação com AGCC podem ser usadas como vias para tratamento da HA.

Quadro 2 - Estudos que apontam os mecanismos através dos quais a microbiota intestinal pode afetar o controle da pressão arterial.

Referência	Qualis	Ano de publicação	Amostra	Conclusões
NATARAJAN, <i>et al.</i>	B1	2016	Camundongos machos C57BL/6 Knockout Gpr41 (Gpr41 KO) e camundongos selvagens (Gpr41 WT) avaliados através do endotélio.	Camundongos Gpr41 KO apresentaram hipertensão sistólica isolada em comparação com os camundongos selvagens (Gpr41 WT). Não observou-se diferença na PAD entre os dois grupos. Portanto, Gpr41, que é um tipo de AGCC que atua na microbiota intestinal, funciona como um vasodilatador e é dependente do endotélio.
WILCK, N. <i>et al.</i>	A1	2017	Foram analisados o sequenciamento do gene 16S do DNA ribossômico (rDNA) em	O consumo de dieta rica em sal pode aumentar a autoimunidade ao estimular células T auxiliares TH1, que estão ligadas à hipertensão e mais prevalente em

			pellets fecais de camundongos FVB/N alimentados com dieta normal em sal (NSD) ou com dieta rica em sal (HSD)	camundongos HSD, quando comparado ao NSD, além de reduzir significativamente os <i>Lactobacillus</i> intestinais.
YAN, X. <i>et al.</i>	A1	2020	Ratos Wistar alimentados com dieta rica em sal (grupo HSD) e dieta normal (grupo controle)	Uma dieta rica em sal reduziu os níveis de <i>Bacteroides fragilis</i> e ácido araquidônico no intestino dos Ratos Wistar, o que aumentou a produção de <i>corticosterona</i> e elevou a PA. Além disso, nos ratos HSD, a relação entre <i>Firmicutes</i> e <i>Bacteroidetes</i> aumentou significativamente em comparação com os do grupo controle, indicando disbiose intestinal.
JIANG, S. <i>et al.</i>	A1	2021	Camundongos C57Bl (n = 6) adultos, machos com 25-28 g e que receberam bomba de solução salina ou Ang II, tratados com TMAO ou antibióticos; e indivíduos hipertensos com idade entre 18 e 80 (n = 69)	Nos camundongos com infusão de Ang II, o tratamento com TMAO agravou a hipertensão, enquanto os tratados com antibióticos tiveram melhora. Em indivíduos hipertensos, o tratamento com TMAO mostrou correlação positiva com a PA, aumentando a vasoconstrição induzida por Ang II.
DINAKIS <i>et al.</i>	A1	2022	Amostras de DNA fecal e amostra plasmática de	A quantidade de <i>Alistipes finegoldii</i> e <i>Lactobacillus</i> levou a uma menor variação da PA, enquanto

			AGCC de homens e mulheres (n = 69) australianas com idade média de 59,8 anos e IMC médio de 25,2 kg/m ² .	que a prevalência de <i>Clostridium</i> e <i>Prevotella</i> resultaram numa maior variação da PA. Foi sugerido que o microbioma intestinal e seus metabólitos podem influenciar em variações da PA.
--	--	--	--	---

O estudo de Mutengo *et al.* (2023) complementam os resultados de Jiang *et al.* (2021) e Wilck *et al.* (2017) ao sugerir que dietas ricas em sal podem aumentar a pressão arterial por meio de três mecanismos distintos. Primeiro, a ingestão elevada de sal altera a proporção de Firmicutes/Bacteroides no intestino, levando à maior produção de TMA, que é convertido em TMAO no fígado. O TMAO contribui para a constrição das arteríolas aferentes e das artérias mesentéricas, elevando a pressão arterial. Em segundo lugar, a ativação de células dendríticas estimula a produção de espécies reativas de oxigênio, formando adutos de proteína IsoLG que ativam células T. As células T infiltram o rim, e a IL-17 resultante provoca lesões vasculares e hipertensão. Por fim, o sal dietético causa retenção de líquidos nos rins, o que também contribui para o aumento da pressão arterial.

Os AGCC interagem com receptores no hospedeiro, estabelecendo uma comunicação entre o metabolismo microbiano intestinal e a fisiologia do hospedeiro (Zhang *et al.*, 2021). Em consonância com o estudo de Natarajan *et al.* (2016), os AGCC ativam receptores acoplados à proteína G, como Gpr41, Gpr43 e Olfr78, que influenciam a regulação da pressão arterial. A ativação de Olfr78 pelos AGCC promove a liberação de renina, aumentando a pressão arterial, enquanto Gpr43 atua na vasodilatação, regulando esse processo. Os receptores Olfr78 e Gpr41, expressos em células musculares lisas de pequenos vasos, apresentam uma relação de antagonismo, como camundongos knockout Olfr78 que são hipotensos e camundongos knockout Gpr41 que são hipertensos.. Além de regular a pressão arterial, os AGCC estimulam o crescimento celular, a diversidade da microbiota intestinal e possuem efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores, além de regular o metabolismo de lipídios, glicose e colesterol.

Diversos modelos animais demonstram que o consumo elevado de sal pode acarretar em desequilíbrio *Firmicutes/Bacteroidetes*. A ingestão crônica elevada de sal pode desencadear uma disbiose entérica com mudanças significativas nas proporções de

Actinobacteria, *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. Além disso, o consumo elevado de sal também provoca lesões renais e aumento da PAS. Adicionalmente, o sal aumenta a proporção *Firmicutes/Bacteroidetes*, a abundância de *Lachnospiraceae* e *Ruminococcus* e reduz a presença de *Lactobacillus* (Campbell *et al.*, 2023); o que coincide com o estudo de Wilck *et al.* (2017) e Yan *et al.* (2020).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A HA tem sido associada a disbiose intestinal, que podem ser influenciados pelo estilo de vida e genética de cada indivíduo, seja por menor diversidade de microrganismos e/ou por predominância em relação a determinados gêneros, modulando a regulação da PA por meio de metabólitos intestinais;
- Hipertensos tendem a apresentar aumento na permeabilidade intestinal, podendo ser restaurada após modulação do microbioma com o transplante de microbiota fecal;
- A disbiose intestinal parece promover redução de bactérias produtoras de *acetato* e *butirato* e aumento de bactérias produtoras de *lactato* (elevado na HAS); assim, a suplementação com AGCC podem ser usadas como estratégia para tratamento;
- Dietas ricas em sal parecem induzir aumento na PA por promover alterações na proporção de *Firmicutes/Bacteroides* no intestino, levando ao aumento do TMAO, que contribui para a constrição das arteríolas aferentes e das artérias mesentéricas; a ativação de células dendríticas que estimulam a produção de espécies reativas de oxigênio que resultam em lesões vasculares, e por promover retenção de líquidos; nesse contexto, a redução do sal dietético pode ter efeito positivo;
- O presente trabalho reforça a importância de novas investigações para elucidar os mecanismos de ação presentes entre a microbiota intestinal e sua relação no desenvolvimento da hipertensão, expandindo novas perspectivas para intervenções terapêuticas inovadoras no manejo da hipertensão arterial baseadas na influência da microbiota intestinal.

REFERÊNCIAS

- Al assal, K (2020). A influência da alimentação na microbiota intestinal. São Paulo, SP.
- ALLAM-NDOUL, B.; CASTONGUAY-PARADIS, S.; VEILLEUX, A. Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 17, p. 6402, 3 set. 2020.
- ÁLVAREZ, Júlia *et al.* Microbiota intestinal e saúde. *Gastroenterologia e Hepatologia*, v. 44, não. 7, pág. 519-535, 2021.
- BARROS, Dayane *et al.* A importância do potássio na dieta sobre a regulação da pressão arterial. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 8, p. 24913–24921, 23 ago. 2023.
- BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 25 mar. 2021.
- BORBA, A.; RAMOS, L.; MAYNARD. Microbiota e dieta: importância da modulação intestinal com foco na obesidade. v.12, n.6, p. e24212642263-e24212642263, 26 jun. 2023
- BRASIL. Ministério da Saúde. 2023
- CAI, M. *et al.* Gut microbiota changes in patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. **The journal of clinical hypertension**, v. 25, n. 12, p. 1053–1068, 18 out. 2023.
- CALZERRA, N. T. M.; GOMES, C.F; QUEIROZ, T. M. DE. Aspectos fisiopatológicos da hipertensão arterial dependente da angiotensina II: revisão integrada da literatura. **Acta Brasiliensis**, v. 2, n. 2, p. 69-73, 28 maio 2018
- CAMPBELL, C. et al. Crosstalk between Gut Microbiota and Host Immunity: Impact on Inflammation and Immunotherapy. **Biomedicines**, v. 11, n. 2, p. 294, 20 jan. 2023.
- CANALE, M. P. *et al.* Gut Dysbiosis and Western Diet in the Pathogenesis of Essential Arterial Hypertension: A Narrative Review. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1162, 1 abr. 2021.
- CARDOSO, F. *et al.* Modifiable cardiovascular risk factors in patients with systemic arterial hypertension. **Reme Revista Mineira de Enfermagem**, v. 24, 2020.
- COSTA, Carla Sofia Gonçalves. A Importância da microbiota intestinal na saúde e em estados de disbiose–revisão narrativa. **PQDT-Global**, 2021.
- COOK, K. L.; CHAPPELL, M. C. Gut dysbiosis and hypertension: is it cause or effect? **Journal of Hypertension**, v. 39, n. 9, p. 1768-1770, set 2021.
- CHULUCK, J. B. G. *et al.* A influência da microbiota intestinal na saúde humana: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 16308–16322, 3 ago. 2023.

CUI, X. *et al.* Research Progress on the Correlation Between Hypertension and Gut Microbiota. **Journal of multidisciplinary healthcare**, v. Volume 17, p. 2371–2387, 1 maio. 2024

CUPPARI, L. *Nutrição: Clínica no Adulto*. 4 ed. São Paulo: Manole, 2019.

DARDI, Patrícia. **Participação da microbiota intestinal no estabelecimento da hipertensão arterial e no remodelamento de artérias de resistência**. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

DEMIRCI, E. *et al.* Melhora da Pressão Arterial após Jejum Intermitente na Hipertensão: O Sistema Renina-Angiotensina e o Sistema Autônomo Podem Funcionar? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, n. 5, 10 abr. 2023.

DIAS, G. DOS S. *et al.* Fatores de risco associados à hipertensão arterial entre adultos no Brasil: uma revisão integrativa / Risk factors associated with hypertension among adults in Brazil: an integrative review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1 p. 963-978, 2021.

DINAKIS *et al.* Association Between the Gut Microbiome and Their Metabolites With Human Blood Pressure Variability. **Hypertension**, v. 79, n. 8, p. 1690–1701, 1 ago. 2022.

DONERTAS AYAZ, B.; ZUBCEVIC, J. Gut microbiota and neuroinflammation in pathogenesis of hypertension: A potential role for hydrogen sulfide. **Pharmacological Research**, v. 153, p. 104677, mar. 2020.

DUTTAROY, A. K. Role of Gut Microbiota and Their Metabolites on Atherosclerosis, Hypertension and Human Blood Platelet Function: A Review. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 144, 3 jan. 2021.

GATAREK, P.; KALUZNA-CZAPLINSKA, J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. **EXCLI Journal**, v. 20, p.301-319, 11 fev. 2021.

GÓIS, Silvane Viana França. **A contribuição do exercício no monitoramento por telemedicina na redução dos fatores modificáveis da hipertensão**. 2022. Tese de Doutorado.

GONÇALVES, Jéssica Filipa Lopes. **Influência da dieta mediterrânea na microbiota intestinal humana**. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso. [sn].;

HARRISON, D. G.; COFFMAN, T.M.; WILCOX, C. S. Pathophysiology of hypertension. **Circulation Research**, v. 128, n. 7, p. 847-863, 2 abr. 2021.

HOU, K. *et al.* Microbiota in Health and Diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, 23 abr. 2022

INÁCIO, L. *et al.* Disbiose intestinal em obesos: Uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 4, p. e9712440980-e9712440980, 31 mar. 2023.

JIAO, Y. *et al.* Gut microbiota and hypertension: a bibliometric analysis of recent research (2014–2023). **Frontiers in nutrition**, v. 10, 12 out. 2023.

- JIANG, S. *et al.* Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension. **Redox Biology**, v. 46, p. 102115, out. 2021.
- JOE, B. *et al.* Microbiota Introduced to Germ-Free Rats Restores Vascular Contractility and Blood Pressure. *Hypertension*, v. 76, n. 6, p. 1847–1855, 1 dez. 2020.
- JULIÃO, N. A.; SOUZA, A. DE; GUIMARÃES, R. R. DE M. Tendências na prevalência de hipertensão arterial sistêmica e na utilização de serviços de saúde no Brasil ao longo de uma década (2008-2019). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 9, p. 4007–4019, set. 2021.
- KARBACH, S. H. *et al.* Gut Microbiota Promote Angiotensin II-Induced Arterial Hypertension and Vascular Dysfunction. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 9, set. 2016
- KIM, S. *et al.* Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clinical Science*, v. 132, n. 6, p. 701–718, 30 mar. 2018.
- LI, J. *et al.* Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. **Microbiome**, v. 5, n. 1, 1 fev. 2017
- LIU, J. *et al.* Correlation analysis of intestinal flora with hypertension. **Experimental and Therapeutic Medicine**, 20 jul. 2018.
- MACEDO, M. *et al.* POSSÍVEIS EFEITOS CLIMÁTICOS NO AGRAVO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA. **Editora Científica Digital eBooks**, p. 394-406 1 jan. 2022.
- MALTA, D. C. *et al.* Arterial hypertension and associated factors: National Health Survey, 2019. **Revista De Saúde Pública**, v. 56, p. 122, 2023.
- MELO, B. K. D. DE *et al.* As características fisiopatológicas mais comuns da hipertensão arterial sistêmica: uma revisão da literatura. **CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES**, v. 16, n. 10, p. 18731–18741, 2 out. 2023.
- MIAO, C. *et al.* The Causality between Gut Microbiota and Hypertension and Hypertension-related Complications: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Analysis. **Hellenic Journal of Cardiology**. 2024
- MUTENGO *et al.* Gut microbiota dependant trimethylamine N-oxide and hypertension. **Frontiers in Physiology**, v. 14, 6 abr. 2023.
- NAIK, S. S. *et al.* Association of Gut Microbial Dysbiosis and Hypertension: A Systematic Review. *Cureus*, v. 14, n. 10, 4 out. 2022.
- NATARAJAN, *et al.* Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. **Physiological genomics**, v. 48, n. 11, p. 826-834. 2016.
- NESI, G. *et al.* **Brazilian Journal of Development**, n. 8, p. 63306–63326, 2020.

NORRIS, T. L. **Porth Fisiopatologia**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

NUNES, A. J. G.; BERTOLIN, D. C. MICROBIOTA INTESTINAL: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA. **Revista Corpus Hippocraticum**, v. 2, n. 1, 2021.

OLIVEIRA, M. L. *et al.* A relação da microbiota intestinal na síndrome do intestino irritável. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 20, p. e6220, 4 fev. 2021.

OLIVEIRA, I. M. *et al.* Fatores associados à hipertensão não diagnosticada entre adultos mais velhos no Brasil - ELSI-Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 5, p. 2001–2010, maio 2022.

OYAMA, J.; NODE, K. Gut microbiota and hypertension. **Hypertension Research**, v. 42, n. 5, p. 741–743, 11 jan. 2019.

PALMU *et al.* Association Between the Gut Microbiota and Blood Pressure in a Population Cohort of 6953 Individuals. **Journal of the American Heart Association** v. 9, n. 15, 4 ago. 2020.

PALMU, J.; LAHTI, L.; NIIRANEN, T. Targeting Gut Microbiota to Treat Hypertension: A Systematic Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 3, p. 1248, 30 jan. 2021.

PANTOJA, C. L. *et al.* Diagnóstico e tratamento da disbiose: Revisão Sistemática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 32, p. e 1368, 7 out. 2019.

PARK, J. H. *et al.* Sedentary lifestyle: Overview of updated evidence of potential health risks. **Korean Journal of Family Medicine**, v. 41, n. 6, p. 365–373, 2020.

Pesquisa nacional de saúde: 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE; 2020. 113p

RICHARDS, E. M. *et al.* Gut microbiome and Neuroinflammation in Hypertension. **Circulation Research**, v. 130, n. 3, p. 401-417, 4 fev. 2022.

RIBEIRO, A. *et al.* Hipertensão arterial sistêmica como fator de risco para a forma grave da covid-19: revisão de escopo. 2022.

SANTOS, R. *et al.* SOBREPESO, OBESIDADE E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM IDOSOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Textura**, v. 14, n. 1, p. 143–152, 26 dez. 2020.

SILVA, R. A. DA *et al.* A atuação do nutricionista na prevenção da hipertensão arterial: uma revisão de literatura / The nutritionist's performance in the prevention of arterial hypertension: a literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 3, p. 8147–8157, 2 maio 2022.

SUN, S. *et al.* Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. **Hypertension**, v. 73, n. 5, p. 998–1006, maio. 2019

VALENZUELA, P. L. *et al.* Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, v. 18, n. 4, p. 1–25, 9 out. 2020.

VERHAAR, B. J. H. *et al.* Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. **Nutrients**, v. 12, n. 10, p. 2982, 1 out. 2020.

VIEIRA, G. C.; CASTRO, F. F. DOS S. Aspectos fisiopatológicos da disbiose intestinal em estudantes de uma instituição de ensino privada do Distrito Federal. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 1, p. e5249, 8 jan. 2021.

WILCK, N. *et al.* Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. **Nature**, v. 551, n. 7682, p. 585–589, nov. 2017

World Health Organization. Hypertension. Disponível em:
<<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>> Acesso em 23 de março. 2024.

YAN, X. *et al.* Intestinal Flora Modulates Blood Pressure by Regulating the Synthesis of Intestinal-Derived Corticosterone in High Salt-Induced Hypertension. **Circulation Research**, v. 126, n. 7, p. 839–853, 27 mar.

YANG, T. *et al.* Gut dysbiosis is linked to hypertension. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 65, n. 6, p. 1331–40. 2015

YANG, Z. *et al.* Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 45, n. 1, 30 mar. 2023.

ZHANG, G.-X. *et al.* Influence of Dietary Components and Traditional Chinese Medicine on Hypertension: A Potential Role for Gut Microbiota. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, p. 1–10, 20 abr. 2021.