PATRIZIA DARDI

**Participação da microbiota intestinal no
estabelecimento da hipertensão arterial e no
remodelamento de artérias de resistência**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Venturini
Rossoni

Versão original

São Paulo
2019

Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob o número de processo 160211/2017-4.

RESUMO

DARDI, Patrizia. **Participação da microbiota intestinal no estabelecimento da hipertensão arterial e no remodelamento de artérias de resistência.** 2019. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Alterações estruturais e/ou mecânicas das artérias de resistência (AR), denominadas remodelamento vascular, são estudadas em pacientes e modelos de hipertensão arterial (HA), como os ratos espontaneamente hipertensos (SHR). No entanto, a literatura não apresenta consenso sobre o tipo de remodelamento ou os fenômenos biológicos envolvidos. Adicionalmente, a disbiose intestinal (DI) - caracterizada como um estado de desequilíbrio no qual a microbiota intestinal endógena gera danos ao seu hospedeiro, desencadeando mudanças no ambiente intestinal - foi adicionada ao panorama da HA. Assim, o objetivo do presente trabalho foi comparar as alterações na estrutura e mecânica, além da expressão gênica dos receptores para ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), presentes nas artérias mesentéricas de resistência (AMRs) dos SHR em uma fase da vida sem DI (6 semanas, jovens), com a fase pós-DI (6 meses, adultos), de forma a correlacionar as mudanças no ambiente intestinal e a expressão gênica dos receptores com as alterações vasculares e a HA. Ratos Wistar e SHR, jovens e adultos, foram submetidos a pletismografia de cauda - para avaliação da pressão arterial caudal (PAC); as AMRs foram montadas no miógrafo de pressão - para avaliação do remodelamento estrutural e mecânico - e a expressão dos receptores foi caracterizada por PCR; já as alterações intestinais foram estudadas indiretamente, tanto pela concentração de zonulina no soro (biomarcador de permeabilidade intestinal), quanto pela concentração de AGCC (acetato, propionato e butirato) no conteúdo intestinal desses animais. Na fase jovem, os SHR apresentam elevação da PAC (7%) quando comparado aos Wistar, porém ainda são considerados normotensos. A concentração de zonulina e de AGCC não estava alterada nos ratos jovens. Por sua vez, as AMRs dos SHR apresentam remodelamento eutrófico para dentro, com elevada razão parede/lúmen (P/L, 39% em 120 mmHg), rigidez arterial e expressão gênica dos receptores para AGCC semelhante a encontrada nos Wistar. No entanto, os SHR adultos, hipertensos ($184 \pm 2,40$ mmHg), apresentam remodelamento mais severo das AMRs quando comparado aos Wistar de mesma idade, classificando-o como hipertrófico para dentro, com aumento adicional da razão P/L (58% em 120 mmHg), rigidez arterial, acompanhado de redução significativa na expressão gênica dos receptores para AGCC (GPR41: 83%, GPR43: 85% e GPR109a: 93%). Os SHR adultos apresentam altas concentrações plasmáticas de zonulina, que se correlacionam positivamente com os valores de PA e com a razão P/L das AMRs - demonstrando pela primeira vez que a permeabilidade intestinal estaria relacionada ao remodelamento estrutural das AR na HA. Adicionalmente, esses animais apresentam redução significativa na concentração de butirato (32%) no conteúdo luminal, a qual somente se correlaciona

negativamente aos valores de PA. Em conclusão, este trabalho demonstra que mudanças no ambiente intestinal estão envolvidas com a HA. Porém, enquanto a permeabilidade intestinal se correlaciona tanto com o remodelamento estrutural das AMRs, como com os valores de PA; a redução na concentração de butirato no conteúdo intestinal se correlaciona apenas a PA. Junto a isso, a menor expressão dos receptores para AGCC observada nas AMRs dos SHR adultos, possivelmente, favorece o remodelamento hipertrófico observado.

Palavras chave: Microbiota Intestinal. Hipertensão arterial. Ácidos graxos de cadeia curta. Permeabilidade Intestinal. Remodelamento vascular.

ABSTRACT

DARDI, Patrizia. **The gut microbiota involvement in the establishment of hypertension and in the remodeling of resistance arteries.** 2019. Dissertation (Master's thesis in Human Physiology) – Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo, Sao Paulo, 2020.

Structural and/or mechanical changes in the resistance arteries (RA), known as vascular remodeling, are assessed in hypertensive patients and animal models of hypertension, as spontaneously hypertensive rats (SHR). However, there hasn't been established in the literature neither the type of remodeling found nor the biological process involved in this vascular change. Additionally, intestinal dysbiosis (ID) – an imbalance state in which the gut microbiota promotes damage to the host, compromising the intestinal environment – has also been described in hypertension. Therefore, the aim of this study was to evaluate and compare the structural and mechanical changes, as well as the gene expression of short chain fatty acids (SCFAs) receptors, found in mesenteric resistance arteries (MRA) from SHR, in absence of ID (6 weeks of age, young) and after the ID establishment (6 months of age, adult), in an attempt to correlate the intestinal environment changes and the receptors gene expression with the vascular changes and the hypertension. Male, SHR and Wistar rats, young and adult, were evaluated by tail cuff plethysmography for measurement of blood pressure (BP); the MRA were mounted in a pressure myography – to determine the structural and mechanical remodeling – and the SCFAs receptors expression was assessed by PCR. The intestinal changes were evaluated indirectly, by plasmatic zonulin quantification (a gut epithelial permeability biomarker), and by SCFAs levels in stool (acetate, propionate and butyrate), collected from the cecum of all groups of animals. At 6 weeks of age, SHR had 7% of increase in BP values when compared to Wistar, but they were still considered normotensive. The zonulin plasma levels and SCFAs availability were unchanged in young rats. However, the MRAs of SHR showed eutrophic inward remodeling, increased wall/lumen ratio (W/L, 39% evaluated in 120 mmHg), stiffness and similar SCFAs receptor gene expression as compared to Wistar. Nevertheless, 6 months old SHR, with high BP (184 ± 2.40 mmHg), showed a more severe remodeling in MRAs, described as hypertrophic inward remodeling. This structural alteration was associated with bigger W/L ratio (58% evaluated in 120 mmHg), stiffness and reduced SCFA receptor gene expression (GPR41: 83%, GPR43: 85% and GPR109a: 93%) when compared with their respective control. Those adult SHR also presented higher zonulin plasma levels, which was positively correlated with BP values and with the W/L ratio found in MRAs - showing for the first time that gut epithelial permeability is positively correlated with the structural remodeling in RA during hypertension. Additionally, reduced availability of butyrate was found in stool (32%) of SHR, showing a negative correlation with BP values. In conclusion, this study demonstrates that intestinal environment changes are related with hypertension. However, the gut epithelial permeability is correlated to the structural remodeling in

MRAs, as much as to the BP values; while the reduced butyrate concentration in SHR stool is only correlated with BP values. Moreover, the smaller SCFA receptor gene expression found in MRA from adult SHR, possibly, support the hypertrophic inward remodeling described.

Keywords: Gut microbiota. Arterial hypertension. Short chain fatty acids. Intestinal epithelial permeability. Vascular remodeling.

1 Introdução

1.1 Microbiota - de inimiga à aliada

Durante o século XIX, as descobertas realizadas no campo da microbiologia, com o auxílio dos postulados de Koch, levaram não apenas à descoberta de diversos microrganismos causadores de doenças, como também permitiram a valorização da higiene e o desenvolvimento de medicamentos e vacinas para a melhoria da qualidade de vida das pessoas (DETHLEFSEN; MCFALL-NGAI; RELMAN, 2007; HORNEF, 2015). No entanto, apesar do reconhecido papel dos microrganismos como agentes etiológicos de diversas doenças desde essa época, seu relacionamento com os humanos e outros mamíferos hoje já é descrito na literatura de uma forma diferente (DETHLEFSEN et al., 2006; DETHLEFSEN; MCFALL-NGAI; RELMAN, 2007). Com o surgimento de novas tecnologias que permitem o estudo dos microrganismos sem a necessidade de seu cultivo (DETHLEFSEN; MCFALL-NGAI; RELMAN, 2007; ELOE-FADROSH; RASKO, 2013; DUNLOP et al., 2015), foi descoberto que o agora chamado “hospedeiro” é extremamente dependente das interações com sua população exclusiva de microrganismos - denominada ‘microbiota’ - composta por simbioses e patosios (microrganismos que não causam danos ao hospedeiro ou que causam doenças apenas em algumas condições, respectivamente) (TURNBAUGH et al., 2007; GERRITSEN et al., 2011; HORNEF, 2015).

Graças a uma íntima associação construída por meio de um processo de coevolução e estruturada em interações ecológicas como o mutualismo e o comensalismo (DETHLEFSEN; MCFALL-NGAI; RELMAN, 2007; MORRIS et al., 2013), os microrganismos simbioses são considerados indispensáveis para o equilíbrio do organismo hospedeiro, auxiliando em funções metabólicas, nutricionais e mesmo imunológicas (HOOPER et al., 2001; LEE; MAZMANIAN, 2010; ROWLAND et al., 2018), influenciando inclusive na arquitetura e na função dos tecidos em que estão presentes (THOMPSON; TREXLER, 1971; LEE; MAZMANIAN, 2010).

Sendo então o portador de uma microbiota composta por fungos, vírus, protozoários, parasitas multicelulares e principalmente por bactérias, o hospedeiro humano passa agora a ser caracterizado pela literatura como sendo um “holobionte”

– um conjunto de diferentes espécies que constroem juntas um ecossistema complexo (BARTOLOMAEUS et al., 2019b) - formado pelo homem e pelos microrganismos que já o colonizam antes mesmo de seu nascimento (SLEATOR, 2010).

Nesse ecossistema vivo, as bactérias são consideradas um dos componentes de maior abundância na microbiota, existindo em um indivíduo de 70 kg em um número estimado de $3,8 \times 10^{13}$ células (SENDER; FUCHS; MILO, 2016)). Essa microbiota bacteriana citada forma comunidades biogeograficamente distribuídas por praticamente toda a superfície do organismo (COSTELLO et al., 2009), estando presente na cavidade oral, nas vias respiratórias, na pele, no trato urogenital e, principalmente, no trato gastrointestinal – local mais intensamente colonizado por esses microrganismos (GERRITSEN et al., 2011; SENDER; FUCHS; MILO, 2016). Ao longo desse seguimento, as comunidades bacterianas estão mais ricamente presentes no intestino grosso - local de melhores condições à predominância do metabolismo bacteriano (GUARNER; MALAGELADA, 2003; GERRITSEN et al., 2011) – em que uma grande diversidade de filos constrói comunidades baseadas no favorecimento entre espécies, criando nichos interdependentes que contribuem tanto para a sobrevivência microbiana quanto para a saúde do organismo hospedeiro (MORRIS et al., 2013).

Trabalhos apontam que apenas a microbiota intestinal humana apresenta em seu genoma aproximadamente 9.000.000 genes (YANG et al., 2009). Estes, somados ao genoma humano, composto por 25.000 genes codificantes de proteínas (INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM, 2004), ajudam a mensurar as vantagens evolutivas obtidas pelo holobionte ao longo do tempo nessa intrínseca convivência. Dessa forma, foi permitido ao hospedeiro obter características e funções extremamente importantes para o seu desenvolvimento e metabolismo, sem que fosse necessário desenvolver tais traços por si só (TURNBAUGH et al., 2007). Em troca, o organismo vertebrado precisa apenas fornecer alimento e um ambiente seguro para a estabilização de comunidades microbianas específicas e não patológicas (LEE; MAZMANIAN, 2010).

Além de dificultar o crescimento de organismos patogênicos por competição, a microbiota intestinal endógena consegue não só ter uma importante participação no

desenvolvimento do sistema gastrointestinal (THOMPSON; TREXLER, 1971), como também facilita processos nutricionais e metabólicos, portando vias geradoras de energia e metabólitos exclusivos à microbiota bacteriana (GERRITSEN et al., 2011). Junto a isso, a presença de bactérias no trato gastrointestinal também é responsável pelo desenvolvimento de um sistema imune robusto, composto por um arsenal de moléculas e células melhor equipadas para garantir a sobrevivência do hospedeiro, impedindo a entrada de patógenos pela mucosa intestinal e dando forma à imunidade sistêmica (LEE; MAZMANIAN, 2010).

Com esses exemplos, que caracterizam apenas algumas das atividades desempenhadas com o auxílio das comunidades bacterianas, fica fácil compreender porque alterações que comprometam a interação entre o hospedeiro e sua microbiota, perturbando o estado de equilíbrio existente (HOLZAPFEL et al., 1998), comprometem também a fisiologia do organismo mamífero e, conseqüentemente, sua saúde (CARDING et al., 2015).

1.2 Estabelecimento da microbiota bacteriana endógena

Durante muito tempo o dogma da esterilidade do ambiente intrauterino foi defendido na literatura, atestando que o primeiro inóculo bacteriano do recém-nascido aconteceria no momento do parto (PALMER et al., 2007). Entretanto, trabalhos mais atuais defendem que até mesmo a composição microbiana do trato urogenital dos pais poderia ter influência sobre a fertilidade e o processo de fecundação, encontrando evidências da participação da microbiota em períodos anteriores à concepção até os primeiros 1000 dias de vida da criança (SELMA-ROYO et al., 2019). Durante a gestação, por exemplo, estruturas antes consideradas estéreis estão registradas agora na literatura com a presença de bactérias, como é o caso do líquido amniótico, do sangue do cordão umbilical (JIMÉNEZ et al., 2005), da placenta (AAGAARD et al., 2014) e do mecônio do recém-nascido (JIMÉNEZ et al., 2008). Isso indica, portanto, a existência de um fenômeno de transferência microbiana vertical (FUNKHOUSER; BORDENSTEIN, 2013).

Apesar das poucas informações disponíveis sobre os mecanismos de transmissão microbiana da mãe para o feto, a literatura já defende a possibilidade de troca de componentes da microbiota de locais específicos, como o intestino ou a

cavidade oral, em uma comunicação sangue-placenta (SELMA-ROYO et al., 2019). Dessa maneira, a qualidade da microbiota da mãe passa a ter relevância para a constituição da microbiota da criança e pode ser influenciada por fatores como: o uso de antibióticos, a qualidade da nutrição materna, seu perfil genético ou mesmo pela presença de doenças (SELMA-ROYO et al., 2019). Tais fatores poderiam provocar modificações na qualidade e quantidade das bactérias fornecidas ao feto, influenciando no seu desenvolvimento e no surgimento de doenças ao longo do crescimento e da vida adulta deste indivíduo (WALKER et al., 2017).

Outro fator de grande importância para o estabelecimento da microbiota, agindo após o nascimento, seria a alimentação da criança pela amamentação. O leite materno fornece microrganismos para a colonização intestinal - os chamados probióticos (SOLÍS et al., 2010) – e também é um alimento rico em prebióticos (MOOSSAVI et al., 2018). Essas moléculas são capazes de atingir o intestino grosso, sofrendo pouca digestão pelas enzimas do organismo hospedeiro ao longo do trato gastrointestinal e beneficiam às comunidades bacterianas ali presentes pelo fornecimento de energia - facilitando o crescimento e a atividade dos filos bacterianos simbioses (SCHREZENMEIR; DE VRESE, 2001).

Os prebióticos presentes no leite materno têm grande variabilidade, mas são basicamente carboidratos formados por monossacarídeos e lactose. O fornecimento destes primeiros pré e probióticos à criança vão ajudar na construção e na estabilização da microbiota no trato gastrointestinal, exercendo uma pressão seletiva que favorece a colonização e garante diversidade (MOOSSAVI et al., 2018).

Trabalhos demonstram que a alimentação exclusiva de crianças pelos primeiros seis meses de vida com leite materno é capaz de garantir a resiliência da comunidade microbiana intestinal, permitindo que haja a recuperação da composição original da microbiota após a ação de fenômenos que comprometeriam sua estabilidade (CARVALHO-RAMOS et al., 2018). Essa resiliência pode contribuir para a perpetuação de um estado de equilíbrio na interação microbiota-hospedeiro ao longo do crescimento da criança, reduzindo o surgimento de respostas intestinais pró-inflamatórias e aumentando as chances de um desenvolvimento saudável (CARVALHO-RAMOS et al., 2018).

A partir dessa primeira colonização, a microbiota aumenta em diversidade, atingindo, no período entre o terceiro e o quinto ano de vida, um perfil muito semelhante à microbiota encontrada em adultos (RODRÍGUEZ et al., 2015). Mas, de forma concomitante a essa maturação, a microbiota vai sempre sofrendo influência de fatores próprios do hospedeiro, assim como fatores estocásticos, que vão ao acaso modulando a constituição microbiana (DETHLEFSEN; MCFALL-NGAI; RELMAN, 2007; RODRÍGUEZ et al., 2015). Estudos realizados com adultos saudáveis demonstram que a microbiota de cada um possui características únicas, sendo sua composição e variabilidade formadas de maneiras tão específicas, que foram comparadas às digitais de cada indivíduo (IEBBA et al., 2016).

Com toda essa variabilidade descoberta, tem se tornado cada vez mais difícil e complexa a tarefa de determinar aqueles que seriam os componentes de uma microbiota considerada normal (GERRITSEN et al., 2011). No entanto, a caracterização de perfis microbianos tidos como saudáveis poderia auxiliar na descoberta de fatores relacionados ao desenvolvimento de doenças, à aplicação de tratamentos personalizados dependendo do perfil microbiano que o paciente apresenta, assim como com a implementação de novas terapias envolvendo o uso de antibióticos e a suplementação com probióticos e prebióticos (ARUMUGAM et al., 2011).

Contudo, antes de conseguir identificar quais as comunidades microbianas seriam mais adequadas para o benefício da homeostase do hospedeiro, o que já foi caracterizado na literatura são mudanças no equilíbrio que mantêm viável o relacionamento entre o organismo mamífero e sua microbiota – mudanças estas que já foram encontradas e descritas tanto em doenças intestinais como extraintestinais (CARDING et al., 2015).

1.3 Disbiose

A manutenção de um ambiente de equilíbrio entre a microbiota e o hospedeiro (condição conhecida como eubiose), foi possível no organismo vertebrado, ao longo da evolução, por meio de mecanismos imunológicos que favoreceram a colonização e a permanência de bactérias no trato gastrointestinal (CERF-BENSUSSAN; GABORIAU-ROUTHIAU, 2010). Esses mecanismos permitem o contínuo aumento de complexidade, diversidade, estabilidade e mesmo a resiliência de comunidades

bacterianas simbióticas, ao mesmo tempo em que são capazes de reconhecer e impedir o estabelecimento de patógenos (CERF-BENSUSSAN; GABORIAU-ROUTHIAU, 2010; LEVY et al., 2017).

Para tanto, o organismo hospedeiro conta com a presença de um sistema imunológico. Esse sistema possibilita a constante vigilância e controle das bactérias presentes em sua microbiota - evitando um aumento exacerbado e a entrada de bactérias pela mucosa intestinal -, assim como a ativação de mecanismos de tolerância, capazes de identificar o grau de perigo fornecido pelos microrganismos presentes e controlar a intensidade das respostas pró-inflamatórias, garantindo um ambiente de equilíbrio (IEBBA et al., 2016).

No entanto, fatores fisiológicos ou ambientais que interfiram significativamente com o organismo hospedeiro (como idade, genética, estresse, uso de medicamentos, condições socioeconômicas, presença constante de patógenos, dieta e mesmo o histórico de colonização bacteriana) podem influenciar em pontos-chave da digestão (pH, disponibilidade de substrato, tempo de trânsito alimentar, fluxo de secreções entéricas) e mesmo com as respostas imunológicas desenvolvidas, permitindo que ocorram alterações na composição, diversidade e resiliência da microbiota (HOLZAPFEL et al., 1998; LEVY et al., 2017). Dessa forma, pode ocorrer a redução da população de bactérias benéficas (MACHIELS et al., 2014), o aumento da quantidade de bactérias potencialmente patogênicas (SCHER et al., 2013) e, possivelmente, a produção diferencial de metabolitos (perda de diversidade) (HOLZAPFEL et al., 1998). Tudo isso levaria a um estado de desequilíbrio no qual a microbiota pode produzir efeitos danosos ao hospedeiro, promovendo uma condição denominada de “disbiose” (HOLZAPFEL et al., 1998).

Uma vez em desequilíbrio, diversas mudanças vão ocorrer no ambiente intestinal, favorecendo inclusive a redução da expressão de proteínas de junção celular no epitélio (MACIA et al., 2012; CASTOLDI et al., 2015). Isso pode gerar um ambiente aeróbio do lúmen intestinal (KIM et al., 2018), facilitando o crescimento de bactérias que se desenvolvem na presença de oxigênio (IEBBA et al., 2016), além de promover também um aumento da permeabilidade intestinal – fenômeno fortemente associado à disbiose (BARTOLOMAEUS et al., 2019b). Essa mudança na imunidade de barreira intestinal permite um maior contato do organismo

mamífero com os metabólitos e produtos produzidos pela microbiota (IEBBA et al., 2016), assim como com as próprias bactérias, que podem realizar um processo de translocação bacteriana para a circulação (BERG, 1999). Com isso, o contato excessivo do hospedeiro com sua microbiota compromete os mecanismos de tolerância da imunidade local (IEBBA et al., 2016), resultando em modificações do perfil imunológico e na geração de um estado inflamatório prejudicial ao hospedeiro (MACIA et al., 2012). Esse estado de inflamação exacerbada gera um feedback positivo em que tanto a microbiota em disbiose favorece o ambiente inflamatório do hospedeiro, como o próprio ambiente favorece a permanência do estado de disbiose (LEVY et al., 2017).

Com isso, a literatura vem sendo preenchida nas últimas décadas com diversas associações entre doenças intestinais e extraintestinais com o surgimento da disbiose (CARDING et al., 2015). Entre elas estão o câncer de cólon (RASKOV; BURCHARTH; POMMERGAARD, 2017), a asma (CARDING et al., 2015), o diabetes tipo 1 (WEN et al., 2008), a obesidade (KIM, 2015), os transtornos do espectro do autismo (HSIAO et al., 2013), a doença de Crohn (LAHARIE et al., 2009), a doença inflamatória intestinal, (IBD) (MACHIELS et al., 2014) e até mesmo as doenças cardiovasculares (BROWN; HAZEN, 2018) – foco de estudo do presente trabalho.

No entanto, apesar de a disbiose já ter sido observada em associação com tantas doenças diferentes, ainda não foi esclarecido se essa condição de desequilíbrio seria causa ou consequência das doenças com as quais se relaciona (CARDING et al., 2015).

1.4 Doenças Cardiovasculares e a Hipertensão Arterial

Sob o termo genérico de “doenças cardiovasculares” (DCVs), a literatura engloba uma gama de complicações do sistema cardiovascular que foram responsáveis por aproximadamente 17,6 milhões de mortes no ano de 2016 em todo o mundo e que, de acordo com estatísticas realizadas em 2014, podem causar 23,6 milhões de mortes até 2030 (BENJAMIN et al., 2019).

De acordo com estudos de coorte, o desenvolvimento de DCVs de origem coronariana, que incluem angina e infarto do miocárdio, tem como principais causas aspectos ambientais, contando com apenas 20% de influência de fatores genéticos

(RIPATTI et al., 2010). Entre os fatores de risco para o desenvolvimento destas complicações citadas, a hipertensão arterial (HA) é considerada um componente de relevância, uma vez que o aumento de 20 mmHg nos valores de pressão arterial sistólica é responsável por dobrar as chances de desenvolvimento de DCVs (STEWART; MANMATHAN; WILKINSON, 2017).

A HA, doença que afeta aproximadamente 1,13 bilhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 2016), é definida como uma doença multifatorial, sendo o resultado de alterações neurais, hemodinâmicas, endócrinas e comportamentais, tendo inclusive influência de fatores genéticos (HARRISON, 2013). Estes, de forma semelhante ao que é observado para as DCVs, têm uma participação parcial no desenvolvimento da HA (apenas 30% (BIINO et al., 2013)), quando comparado aos outros fatores, os quais recebem em conjunto a denominação de fatores ambientais (BROWN; HAZEN, 2018).

A HA é uma condição caracterizada pelo aumento crônico das cifras de pressão arterial (PA) (CARRETERO; OPARIL, 2000), podendo ser classificada etiológicamente em HA primária ou secundária - de acordo com a identificação dos mecanismos que promovem as alterações de PA. Enquanto a presença de tumores adrenais, hipertensão renovascular, insuficiência renal ou mesmo hiperaldosteronismo classifica a HA como sendo uma doença secundária (CARRETERO; OPARIL, 2000; MULVANY, 2012), a falta de identificação de um motivo específico, causador do aumento pressórico, classifica a doença como HA primária. Esta última, denominada de HA primária ou essencial, corresponde a cerca de 90 a 95% dos casos de HA identificados (MULVANY, 2012) e, apesar de ser classificada como tendo uma origem desconhecida, tem um grande repertório de fatores capazes de levar ao aumento da PA (OPARIL; ZAMAN; CALHOUN, 2003).

Como a PA, fisiologicamente, corresponde ao produto do débito cardíaco com a resistência vascular periférica (RVP), mecanismos que regulem ou interfiram com estes dois fatores podem promover o aumento da PA na doença (LIFTON; GHARAVI; GELLER, 2001). Uma vez que neste trabalho foram avaliados alguns mecanismos que modulam a RVP, cabe ressaltar que esta variável é controlada principalmente por alterações no calibre vascular. Com isso, o comprometimento da função vascular ou as alterações que acometem os componentes estruturais e

mecânicos das artérias conseguem contribuir para o aumento da resistência, influenciando o fluxo sanguíneo e a PA (MULVANY, 1999).

Levando em consideração todo o leito vascular, a RVP é principalmente regulada pelo calibre das artérias de resistência, que são as artérias com diâmetro interno inferior a 300 μm (MULVANY, 1999). Entre as diferentes circulações regionais existentes, a literatura indica que as artérias de resistência do leito esplâncnico – preferencialmente as artérias mesentéricas (CHRISTENSEN; MULVANY, 1993) – são as que exercem maior influência sobre o controle da RVP, uma vez que esse leito sozinho recebe aproximadamente 25% do débito cardíaco (MEININGER et al., 1986). Nesse contexto, modificações estruturais, mecânicas e funcionais que acometam as artérias mesentéricas de resistência (AMRs) vão modular diretamente a PA (CHRISTENSEN; MULVANY, 1993) - o que justifica esse leito vascular ser o escolhido para análise no presente trabalho.

Apesar do reconhecido papel do endotélio vascular como importante órgão endócrino multifuncional, capaz de responder a estímulos neurais, mecânicos e humorais para promover a regulação das mais diversas funções vasculares (como o controle do tônus (BEHRENDT; GANZ, 2002; DEANFIELD; HALCOX; RABELINK, 2007)), a avaliação das modificações funcionais das AMRs não faz parte do escopo deste trabalho. Mesmo com a literatura apontando que a disfunção endotelial pode contribuir tanto para o desenvolvimento (FU-XIANG et al., 1992) quanto para a manutenção da HA (KONISHI; SU, 1983; RIZZONI et al., 2000) e com trabalhos demonstrando a presença da disfunção em artérias de resistência (TESFAMARIAM; HALPERN, 1988) e condutância (RODRIGO et al., 1997) de animais e pacientes hipertensos (TADDEI et al., 1993), o foco deste projeto se manteve no estudo das alterações estruturais e mecânicas - as quais serão exemplificadas a seguir.

1.5 Remodelamento e alterações mecânicas em artérias de resistência

Em 1989, Baumbach e Heistad observaram que em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), artérias cerebrais de resistência sofriam redução do diâmetro interno e aumento da razão parede/lúmen (P/L). No entanto, não apresentavam diferenças na área de secção transversa (AST), indicando uma modificação estrutural, não acompanhada de alterações de volume do tecido presente na parede

vascular, ou seja, sem hipertrofia das células musculares lisas (BAUMBACH; HEISTAD, 1989). Esse tipo de alteração vascular observada foi denominado pelos autores de “remodelamento” – mas esse nome não se manteve exclusivo a esse tipo de alteração por muito tempo. Graças às descobertas que acompanharam a publicação deste trabalho, foi possível encontrar diferentes tipos de alterações vasculares, relacionadas tanto com a HA quanto com outras DCVs, que foram invariavelmente chamadas também de remodelamento – o que inclusive desagradou muitos pesquisadores (MULVANY, 1999).

Com o tempo, foi proposto que o termo “remodelamento” não mais classificasse apenas um tipo de alteração estrutural encontrada nos vasos, mas sim seis tipos diferentes de alterações, de forma a permitir uma descrição mais detalhada dos fenômenos que eram observados (MULVANY, 1999).

Dessa forma, primeiramente, o remodelamento vascular passou a ser classificado de acordo com o diâmetro interno do vaso estudado, o qual pode estar não alterado, aumentado ou reduzido (MULVANY, 1999). Depois, o remodelamento vascular pode ser classificado em relação à AST, indicando de maneira indireta a quantidade de material presente na parede vascular. Com esse parâmetro é possível obter indícios dos processos biológicos pelos quais aquele vaso passou, indicando, por exemplo, se houve aumento ou redução da sua estrutura. Esse pode ser o resultado de processos associados à doença, que incluem apoptose, hipertrofia, inflamação e mesmo fibrose – que no caso da HA seria o resultado das modificações hemodinâmicas, locais, neurais e mesmo humorais sobre a vasculatura (INTENGAN; SCHIFFRIN, 2001; RENNA; DE LAS HERAS; MIATELLO, 2013). Diversos trabalhos já demonstram, por exemplo, um importante papel do endotélio e do tecido adiposo perivascular na modulação parácrina das células de músculo liso vascular (INAGAMI; NARUSE; HOOVER, 1995; MIAO; LI, 2012). Esses dois órgãos endócrinos componentes da vasculatura, liberam fatores que não apenas controlam o tônus vascular, mas também conseguem controlar o crescimento e a migração celular – principalmente em condições patológicas, em que a disfunção desses dois componentes favorece o remodelamento, como já foi demonstrado em humanos e modelos animais de HA (INAGAMI; NARUSE; HOOVER, 1995; MIAO; LI, 2012; MASI et al., 2019).

Assim, baseado nos valores de AST, o remodelamento pode ser classificado como: hipertrófico, eutrófico ou hipotrófico, em que ocorre o aumento, a reorganização ou a redução dos componentes da parede vascular, respectivamente, como demonstrado na figura 1 (MULVANY, 1999).

Figura 1 – Classificação dos tipos de remodelamento vascular. Esquema modificado de Mulvany, 1999. Demonstra de forma aproximada como seriam as seis possíveis modificações estruturais observadas em artérias de resistência. Primeiramente, a artéria desenhada no ponto central representa o vaso sem nenhuma alteração. Vasos desenhados acima desse, nas três colunas, representam vasos com redução do diâmetro interno, que receberiam a denominação de “artérias com remodelamento para dentro”. Os vasos abaixo do ponto central, por sua vez, representam um aumento do diâmetro interno e receberiam a denominação de “artérias com remodelamento para fora”. Porém, essa figura permite um segundo tipo de interpretação, indicando as alterações na AST das artérias. De acordo com as colunas observadas à direita, à esquerda e ao centro, pode-se classificar o tipo de remodelamento em: hipertrófico, hipotrófico e eutrófico – em que ocorre o aumento, a diminuição ou a não alteração da AST, respectivamente (MULVANY, 1999).

Outra modificação citada e que também influencia no diâmetro vascular, assim como na RVP, são as alterações mecânicas (INTENGAN; SCHIFFRIN, 2000). Como revisado por Dobrin, em 1978, as propriedades mecânicas dos vasos sanguíneos são determinadas tanto por componentes ativos, como por componentes passivos presentes no vaso. Os componentes ativos – que correspondem ao endotélio, às células musculares lisas, às fibras nervosas e aos fibroblastos disponíveis na parede do vaso – apresentam pequena parcela na modulação da mecânica vascular, enquanto esse papel é desempenhado de forma significativa pelos componentes passivos. Estes compreendem as fibras de colágeno e a elastina - componentes do tecido conectivo vascular - que influenciam de maneira direta a rigidez e a

distensibilidade do vaso, respectivamente (DOBRIN, 1978). Estudos realizados com artérias de modelos animais de HA já demonstraram, por exemplo, que uma organização diferencial da elastina na camada elástica interna de AMRs, não apenas torna o vaso mais rígido, como também limita o diâmetro interno (Di) vascular. Tal fato foi demonstrado por meio de um tratamento *in vitro* desses vasos com elastase, em que foi possível observar que as artérias dos animais hipertensos passaram a ter um Di semelhante ao encontrado nas artérias dos animais normotensos, quando da degradação da elastina (BRIONES et al., 2003).

Na literatura, diversos modelos animais de HA já foram empregados no estudo das alterações estruturais e mecânicas nas artérias de resistência, uma vez que tais modificações também são observadas em pacientes hipertensos (KORSGAARD et al., 1993; BRUNO et al., 2017). Entre os modelos mais comumente empregados para o estudo do desenvolvimento da HA estão os SHR - linhagem de animais que desenvolvem uma forma genética da doença, de evolução muito semelhante à observada em humanos com HA primária (TRIPPODO; FROHLICH, 1981).

Criados originalmente em 1963 pelo cruzamento sequencial de ratos da linhagem Wistar-Kyoto (WKY) com PA elevada (OKAMOTO; AOKI, 1963), os SHR jovens têm função endotelial inalterada nas AMRs (RIZZONI et al., 1994), concentração de renina circulante semelhante à encontrada nos animais normotensos (BAGBY; MCDONALD; MASS, 1979) e PA considerada normal até aproximadamente a 6ª semana de vida (RIZZONI et al., 1994; INTENGAN et al., 1999).

Mesmo sem apresentar alterações nas cifras pressóricas quando jovens, a literatura aponta que modificações estruturais e mecânicas já estariam presentes nas artérias destes animais desde antes do seu nascimento, de forma que outros fatores poderiam surgir ao longo do crescimento do animal, provocando o aumento da RVP e, conseqüentemente, da PA (ECCLESTON-JOYNER; GRAY, 1988; RIZZONI et al., 1994). Porém, os trabalhos disponíveis na literatura apresentam ainda dados divergentes, muito possivelmente devido à variação genética entre as linhagens desses animais distribuídos pelos diferentes centros de pesquisa (LOUIS; HOWES, 1990).

O que já se sabe, no entanto, é que, ao longo do seu crescimento, esses animais passam a apresentar além do remodelamento nas AMRs, um aumento

significativo das cifras de PA - que já começa a ser detectado com 8 semanas de vida e vai promover, até a idade adulta, vários ajustes no sistema cardiovascular (RIZZONI et al., 1994). Dentre estes pode-se citar: a hipertrofia cardíaca (ADAMS; BOBIK; KORNER, 1989; ÁLVAREZ et al., 2008), o aumento das concentrações circulantes de renina (BAGBY; MCDONALD; MASS, 1979), a disfunção endotelial nas AMRs (RIZZONI et al., 1994) acompanhada de estresse oxidativo (SUZUKI et al., 1995; JEUKEN; ROSSONI, 2014) e uma maior rigidez arterial (QIU et al., 1995; INTENGAN et al., 1999), contribuindo, dessa forma, para uma maior RVP e para o estabelecimento da HA (TRIPPODO; FROHLICH, 1981).

Juntamente a essas modificações, trabalhos que avaliaram a população bacteriana intestinal de SHR jovens e adultos (YANG et al., 2015; SANTISTEBAN et al., 2017) demonstraram diferenças na microbiota destes grupos de animais, que surgem ao longo do crescimento do animal hipertenso e poderiam estar associadas à HA (YANG et al., 2015). Enquanto os SHR jovens não tinham diferença da razão *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) quando comparados aos controles normotensos WKY de idade semelhante (indicando um equilíbrio da microbiota intestinal e a ausência da disbiose (SANTISTEBAN et al., 2017)); o SHR adulto não só apresentava uma razão F/B 5 vezes maior do que a encontrada no controle normotenso de mesma idade, como também apresentava uma redução nos gêneros bacterianos produtores de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) (SANTISTEBAN et al., 2017). Essas moléculas, como será discutido adiante, são consideradas fundamentais para a manutenção do ambiente intestinal e preservação da integridade do epitélio, além de desempenharem diversos papéis na manutenção da homeostase do organismo hospedeiro (WANG et al., 2012; KOH et al., 2016).

Dessa maneira, como a disbiose também já foi encontrada em pacientes com HA primária (LI et al., 2017), o emprego dos SHR em um estudo que vise correlacionar o surgimento da disbiose com as modificações estruturais e mecânicas das artérias de resistência (observadas na HA) se justifica, tratando-se do objetivo deste trabalho.

1.6 Hipertensão arterial e Disbiose

Em 2015, diversos trabalhos foram publicados apresentando dados que apontavam uma correlação entre a composição da microbiota de modelos animais e pacientes com o desenvolvimento da HA.

Mell e colaboradores (2015) foram os primeiros a demonstrar que a composição da microbiota intestinal de ratos Dahl salt resistentes (R) e suscetíveis (S) à HA era diferente e que alterações dessa microbiota poderiam influenciar no perfil pressórico dos animais (MELL et al., 2015). Junto a esses dados, Qi e colaboradores (2015) apresentaram um estudo de caso relatando a experiência de um paciente que utilizava mais de 4 medicamentos de ações diferentes para o combate da HA - em uma doença denominada de HA resistente - e que foi submetido a um tratamento com antibióticos. Após esse tratamento, esse paciente pôde reduzir o número de anti-hipertensivos necessários para o controle da PA, apresentando uma melhora no prognóstico (QI et al., 2015).

Ainda no mesmo ano, Gómez-Guzman e colaboradores realizaram o tratamento de SHR com 12 semanas de vida e que já tinham a PA elevada, com probióticos durante 5 semanas. Ao final do processo, eles observaram modificações na PA sistólica destes animais, assim como melhorias na função endotelial da artéria aorta - agora com uma melhor resposta vasodilatadora à acetilcolina e uma menor produção de espécies reativas de oxigênio (GÓMEZ-GUZMÁN et al., 2015).

Juntos, tais trabalhos não demonstraram apenas a influência da microbiota intestinal para o desenvolvimento e manutenção da HA, mas também abriram o caminho para novas perspectivas de tratamento, uma vez que grandes modificações no perfil microbiano desempenhado pelo uso de antibióticos, ou mesmo pela adição de novas espécies bacterianas consideradas saudáveis (probióticos), seriam capazes de alterar os níveis pressóricos, colaborando para o controle da doença.

Com o tempo, no entanto, foi demonstrado que não apenas o perfil microbiano seria importante para alterar a PA, mas também que a quantidade e a qualidade dos metabolitos produzidos por essa microbiota intestinal teriam também influência sobre a doença (YANG et al., 2015; LI et al., 2017; KIM et al., 2018). Esses produtos do metabolismo bacteriano têm ação sobre os mais variados tecidos humanos, modulando o sistema imune (LE POUL et al., 2003), fornecendo energia (MORRISON; PRESTON, 2016), ou mesmo desempenhando funções a partir de sua interação com receptores específicos, acoplados à proteína G (GE et al., 2008; KIMURA et al., 2011; PLUZNICK, 2014; TANG et al., 2015).

Apesar de suas funções ainda não terem sido completamente definidas, já se sabe que as ações químicas destes metabolitos interferem com o intestino, o fígado e o sistema nervoso central, permitindo que ocorra comunicação entre as células do hospedeiro e as mais diferentes espécies microbianas por ele apresentadas (NICHOLSON et al., 2012). Porém, além de influenciar de forma positiva, fornecendo metabólitos muitas vezes produzidos exclusivamente pelo metabolismo bacteriano, os microrganismos também podem favorecer o surgimento de doenças (NICHOLSON et al., 2012), aumentando a disponibilidade de produtos que comprometem a saúde do hospedeiro (WANG et al., 2011).

Entre esses produtos citados estão incluídos o TMAO (N-óxido de trimetilamina) (VELASQUEZ et al., 2016) e os AGCCs (MORRISON; PRESTON, 2016). Enquanto o primeiro é considerado um biomarcador plasmático de doenças cardiovasculares (BROWN; HAZEN, 2018), os AGCCs, produzidos pela fermentação bacteriana de carboidratos não digeríveis (MORRISON; PRESTON, 2016), aparecem na maioria dos trabalhos como agentes protetores contra DCVs, apresentando um potencial terapêutico (BROWN; HAZEN, 2018). Dentro desse grupo de moléculas, os principais AGCCs produzidos pelo metabolismo fermentativo de bactérias anaeróbias (MORRISON; PRESTON, 2016) são formados por 2, 3 e 4 carbonos – acetato, propionato e butirato, respectivamente (RÍOS-COVIÁN et al., 2016) - e são considerados o principal fluxo de carbono fornecido pela microbiota para o hospedeiro, sendo relacionados a dietas ricas em fibras e carnes, com baixo consumo de gorduras (MORRISON; PRESTON, 2016).

Yang e colaboradores (2015), avaliando a composição da microbiota intestinal de SHR, demonstraram que a diversidade e a uniformidade dos filos bacterianos intestinais destes animais tinham uma significativa redução quando comparado aos animais normotensos. Os hipertensos tinham também a redução da presença de certos gêneros bacterianos, associados à produção de acetato e butirato – o que permitiu a correlação da disbiose e uma possível menor produção de metabolitos bacterianos com o desenvolvimento da HA (YANG et al., 2015).

De forma semelhante, Kim e colaboradores (2018), utilizando uma coorte de normotensos e pacientes hipertensos, demonstraram não apenas a presença de modificações taxonômicas e funcionais na comunidade microbiana intestinal dos

indivíduos com HA, mas também encontraram uma reduzida população bacteriana capaz de realizar a produção de butirato no intestino e menores concentrações desse ácido graxo no plasma dos hipertensos. Dessa forma, este foi o primeiro estudo publicado com humanos a demonstrar que a disponibilidade de AGCC seria um diferencial entre os normotensos e os pacientes com HA (KIM et al., 2018).

Para completar o trabalho, Kim e colaboradores (2018) também realizaram o co-tratamento de camundongos hipertensos por administração de angiotensina II (Angio II), com butirato por 28 dias. A adição deste AGCC foi capaz de modificar a microbiota intestinal destes animais, melhorando a integridade da barreira intestinal e reduzindo a inflamação. De maneira semelhante, esse tratamento também foi o responsável pela diminuição dos valores de PA sistólica, pela redução do tônus simpático nos animais hipertensos tratados e pela melhoria da função endotelial de vasos de condutância - que apresentaram uma melhor resposta vasodilatadora à acetilcolina, uma reduzida produção de espécies reativas de oxigênio e melhora da inflamação (KIM et al., 2018). Contudo, o real papel desse AGCC, apresentando melhoras no modelo animal utilizado por Kim e colaboradores, permanece sem muitos esclarecimentos na literatura.

O que mais vem sendo discutido nos últimos anos, no entanto, seria a ação dos AGCCs a partir de sua interação com receptores específicos, acoplados a proteínas G (GPCRs) (DEN BESTEN et al., 2013; MORRISON; PRESTON, 2016). Apesar da quantidade desse grupo de receptores já descritos no genoma humano, aproximadamente 260 foram estudados e tiveram seu ligante definido. Desses, quatro foram identificados como sendo responsivos aos AGCCs até o momento (KIMURA et al., 2019) e grande parte disso se deve ao trabalho de Brown e colaboradores, publicado em 2003. Graças a esse trabalho os receptores GPR41 e GPR43 (conhecidos também como FFA3 e FFA2, respectivamente) passaram a ser os principais sensores de AGCC estudados na literatura, sendo caracterizados como os responsáveis por executar diversas ações, estimuladas por essas moléculas no hospedeiro mamífero (KIMURA et al., 2019).

Outros trabalhos mostram que esses receptores são expressos em uma grande variedade de tecidos, incluindo células imunes (LE POUL et al., 2003), células da mucosa intestinal (TAZOE et al., 2009), células pancreáticas (TANG et al.,

2015), neurônios (KIMURA et al., 2011), células glomo (ZHOU et al., 2016), adipócitos (GE et al., 2008) e em células do endotélio vascular (NATARAJAN et al., 2016). O receptor GPR41, por exemplo, foi caracterizado no endotélio apenas em 2016, mas trabalhos realizados antes dessa data, pelo mesmo grupo de pesquisa, já demonstravam uma correlação dos GPCRs com a PA (PLUZNICK et al., 2013; NATARAJAN et al., 2016).

Em 2016, Natarajan e colaboradores utilizaram camundongos nocaute para o gene do receptor GPR41 ($Gpr41^{-/-}$). Estes animais desenvolveram HA ao longo do seu crescimento, de forma que foi possível correlacionar as ações deste receptor com o controle do tônus vascular e com modificações funcionais associadas à HA. No entanto, em 2013, utilizando uma concentração de propionato (10 mM) que induzia resposta vasodilatadora máxima nas artérias de animais controle em experimentos *ex vivo*, esses mesmos animais nocaute apresentavam um pequeno aumento na PA média (aproximadamente 4,5 mmHg) quando recebiam o AGCC, enquanto os animais heterozigotos ($Gpr41^{+/-}$) apresentavam efeito hipotensivo de pequena magnitude (2,5 mmHg) (PLUZNICK et al., 2013).

Neste modelo de animais nocaute para o GPR41 também foi observado um aumento da espessura da artéria aorta, com maior fração de área de colágeno e elastina – indicando a presença de modificações no vaso que poderiam estar associadas a um processo de remodelamento vascular (NATARAJAN et al., 2016). Mas, apesar desses resultados, trabalhos que correlacionem às alterações nas concentrações de AGCC existentes na disbiose, com a ação desses receptores em modificações funcionais, mecânicas e estruturais em artérias de resistência – principal local de controle da RVP e, conseqüentemente, importante leito regulador da PA (CHRISTENSEN; MULVANY, 1993) – de animais ou pacientes hipertensos, ainda não estão presentes na literatura.

Dessa forma, a hipótese do presente estudo é que mudanças na microbiota ou no ambiente intestinal estão correlacionadas ao desenvolvimento da HA e ao remodelamento estrutural e mecânico encontrado nas AMR dos SHR. Junto a essa hipótese, uma expressão diferencial dos receptores para AGCC nas AMRs está associada ao remodelamento arterial, favorecendo o aumento da RVP e contribuindo para o surgimento e/ou manutenção da HA.

2 Objetivo

Comparar as alterações na estrutura e mecânica das artérias mesentéricas de resistência dos SHR em uma fase da vida na qual a microbiota intestinal não apresenta disbiose (6 semanas), com as alterações vasculares encontradas após o surgimento da disbiose (6 meses) – correlacionando, assim, as mudanças na microbiota e no ambiente intestinal, o remodelamento em artérias de resistência e a expressão dos receptores para AGCC nessas artérias com a gênese e/ou manutenção da HA.

6 Conclusão

Parcialmente em acordo com a hipótese do presente estudo, as mudanças na microbiota (produção de AGCC) e no ambiente intestinal (permeabilidade) foram correlacionadas com o desenvolvimento da HA e com o remodelamento estrutural, mas não com o mecânico, apenas nas AMR dos SHR adultos (6 meses); ou seja, após o surgimento da disbiose na microbiota intestinal. Além disso, as AMR dos SHR adultos também apresentam reduzida expressão gênica dos receptores para AGCC, o que pode favorecer tanto o processo de remodelamento encontrado, como o aumento da RVP.

7 Referências

- AAGAARD, K.; MA, J.; ANTONY, K. M.; GANU, R.; PETROSINO, J.; VERSALOVIC, J. The placenta harbors a unique microbiome. **Science translational medicine**, v. 6, n. 237, p. 237–65, maio 2014.
- AARONSON, P. I.; MCKINNON, W.; POSTON, L. Mechanism of butyrate-induced vasorelaxation of rat mesenteric resistance artery. **British journal of pharmacology**, v. 117, n. 2, p. 365–71, jan. 1996.
- ADAMS, M. A.; BOBIK, A.; KORNER, P. I. Differential Development of Vascular and Cardiac Hypertrophy in Genetic Hypertension Relation to Sympathetic Function. **Hypertension**, v. 14, n. 2, p. 191–202, 1989.
- ADNAN, S.; NELSON, J. W.; AJAMI, N. J.; VENNA, V. R.; PETROSINO, J. F.; BRYAN, R. M.; DURGAN, D. J. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. **Physiological Genomics**, v. 49, n. 2, p. 96–104, 1 fev. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28011881>>. Acesso em: 30 out. 2017.
- ÁLVAREZ, M. C.; CALDIZ, C.; FANTINELLI, J. C.; GARCIAREÑA, C. D.; CONSOLE, G. M.; CHIAPPE DE CINGOLANI, G. E.; MOSCA, S. M. Is cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats the cause or the consequence of oxidative stress? **Hypertension Research**, v. 31, n. 7, p. 1465–1476, 2008.
- ARUMUGAM, M.; RAES, J.; PELLETIER, E.; LE PASLIER, D.; YAMADA, T.; MENDE, D. R.; FERNANDES, G. R.; TAP, J.; BRULS, T.; BATTO, J.-M.; BERTALAN, M.; BORRUEL, N.; CASELLAS, F.; FERNANDEZ, L.; GAUTIER, L.; HANSEN, T.; HATTORI, M.; HAYASHI, T.; KLEEREBEZEM, M.; KUOKAWA, K.; LECLERC, M.; LEVENEZ, F.; MANICHANH, C.; NIELSEN, H. B.; NIELSEN, T.; PONS, N.; POULAIN, J.; QIN, J.; SICHERITZ-PONTEN, T.; TIMS, S.; TORRENTS, D.; UGARTE, E.; ZOETENDAL, E. G.; WANG, J.; GUARNER, F.; PEDERSEN, O.; DE VOS, W. M.; BRUNAK, S.; DORÉ, J.; ANTOLÍN, M.; ARTIGUENAVE, F.; BLOTTIERE, H. M.; ALMEIDA, M.; BRECHOT, C.; CARA, C.; CHERVAUX, C.; CULTRONE, A.; DELORME, C.; DENARIAZ, G.; DERVYN, R.; FOERSTNER, K. U.; FRISS, C.; VAN DE GUCHTE, M.; GUEDON, E.; HAIMET, F.; HUBER, W.; VAN HYLCKAMA-VLIEG, J.; JAMET, A.; JUSTE, C.; KACI, G.; KNOL, J.; LAKHDARI, O.; LAYEC, S.; LE ROUX, K.; MAGUIN, E.; MÉRIEUX, A.; MELO MINARDI, R.; M'RINI, C.; MULLER, J.; OOZEER, R.; PARKHILL, J.; RENAULT, P.; RESCIGNO, M.; SANCHEZ, N.; SUNAGAWA, S.; TORREJON, A.; TURNER, K.; VANDEMEULEBROUCK, G.; VARELA, E.; WINOGRADSKY, Y.; ZELLER, G.; WEISSENBAACH, J.; EHRLICH, S. D.; BORK, P. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**, v. 473, n. 7346, p. 174–180, 12 maio 2011.
- AUSTIN, C.; WRAY, S. Changes of intracellular pH in rat mesenteric vascular smooth muscle with high-K⁺ depolarization. **The Journal of physiology**, v. 469, p. 1–10, set. 1993.
- BAGBY, S. P.; MCDONALD, W. J.; MASS, R. D. Serial renin-angiotensin studies in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto normotensive rats. Transition from normal- to high-renin status during the established phase of spontaneous hypertension. **Hypertension**, v. 1, n. 4, p. 347–54, 1979.
- BANNISTER, A. J.; KOUZARIDES, T. Regulation of chromatin by histone modifications. **Cell research**, v. 21, n. 3, p. 381–95, mar. 2011.
- BARTOLOMAEUS, H.; BALOGH, A.; YAKOUB, M.; HOMANN, S.; MARKÓ, L.; HÖGES, S.; TSVETKOV, D.; KRANNICH, A.; WUNDERSITZ, S.; AVERY, E. G.; HAASE, N.; KRÄKER, K.; HERING, L.; MAASE, M.; KUSCHE-VIHROG, K.; GRANDOCH, M.; FIELITZ, J.; KEMPA,

S.; GOLLASCH, M.; ZHUMADILOV, Z.; KOZHAKHMETOV, S.; KUSHUGULOVA, A.; ECKARDT, K.-U.; DECHEND, R.; RUMP, L. C.; FORSLUND, S. K.; MÜLLER, D. N.; STEGBAUER, J.; WILCK, N. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage. **Circulation**, v. 139, n. 11, p. 1407–1421, mar. 2019a.

BARTOLOMAEUS, H.; MARKÓ, L.; WILCK, N.; LUFT, F. C.; FORSLUND, S. K.; MULLER, D. N. Precarious Symbiosis Between Host and Microbiome in Cardiovascular Health. **Hypertension**, v. 73, n. 5, p. 926–935, maio 2019b.

BAUMBACH, G. L.; HEISTAD, D. D. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. **Hypertension**, v. 13, n. 6 Pt 2, p. 968–72, jun. 1989.

BEHRENDT, D.; GANZ, P. Endothelial function: From vascular biology to clinical applications. **The American Journal of Cardiology**, v. 90, n. 10, p. L40–L48, 2002.

BENJAMIN, E. J.; MUNTNER, P.; ALONSO, A.; BITTENCOURT, M. S.; CALLAWAY, C. W.; CARSON, A. P.; CHAMBERLAIN, A. M.; CHANG, A. R.; CHENG, S.; DAS, S. R.; DELLING, F. N.; DJOUSSE, L.; ELKIND, M. S. V.; FERGUSON, J. F.; FORNAGE, M.; JORDAN, L. C.; KHAN, S. S.; KISSELA, B. M.; KNUTSON, K. L.; KWAN, T. W.; LACKLAND, D. T.; LEWIS, T. T.; LICHTMAN, J. H.; LONGENECKER, C. T.; LOOP, M. S.; LUTSEY, P. L.; MARTIN, S. S.; MATSUSHITA, K.; MORAN, A. E.; MUSSOLINO, M. E.; O'FLAHERTY, M.; PANDEY, A.; PERAK, A. M.; ROSAMOND, W. D.; ROTH, G. A.; SAMPSON, U. K. A.; SATOU, G. M.; SCHROEDER, E. B.; SHAH, S. H.; SPARTANO, N. L.; STOKES, A.; TIRSCHWELL, D. L.; TSAO, C. W.; TURAKHIA, M. P.; VANWAGNER, L. B.; WILKINS, J. T.; WONG, S. S.; VIRANI, S. S. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 139, n. 10, 5 mar. 2019.

BERG, R. D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 473, p. 11–30, 1999.

BIINO, G.; PARATI, G.; CONCAS, M. P.; ADAMO, M.; ANGIUS, A.; VACCARGIU, S.; PIRASTU, M. Environmental and Genetic Contribution to Hypertension Prevalence: Data from an Epidemiological Survey on Sardinian Genetic Isolates. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, p. e59612, mar. 2013.

BINDELS, L. B.; DEWULF, E. M.; DELZENNE, N. M. GPR43/FFA2: physiopathological relevance and therapeutic prospects. **Trends in pharmacological sciences**, v. 34, n. 4, p. 226–32, abr. 2013.

BLAD, C. C.; TANG, C.; OFFERMANN, S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 11, n. 8, p. 603–19, ago. 2012.

BLOEMEN, J. G.; VENEMA, K.; VAN DE POLL, M. C.; OLDE DAMINK, S. W.; BUURMAN, W. A.; DEJONG, C. H. Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery. **Clinical nutrition**, v. 28, n. 6, p. 657–61, 1 dez. 2009.

BOLOGNINI, D.; TOBIN, A. B.; MILLIGAN, G.; MOSS, C. E. The Pharmacology and Function of Receptors for Short-Chain Fatty Acids. **Molecular Pharmacology**, v. 89, n. 3, p. 388–398, 10 fev. 2016.

BOMFIM, G. F.; ECHEM, C.; MARTINS, C. B.; COSTA, T. J.; SARTORETTO, S. M.; DOS SANTOS, R. A.; OLIVEIRA, M. A.; AKAMINE, E. H.; FORTES, Z. B.; TOSTES, R. C.; WEBB, R. C.; CARVALHO, M. H. C. Toll-like receptor 4 inhibition reduces vascular inflammation in spontaneously hypertensive rats. **Life Sciences**, v. 122, p. 1–7, 1 fev. 2015.

BOULANGER, C. M.; VANHOUTTE, P. M. G Proteins and Endothelium-Dependent

Relaxations. **Journal of Vascular Research**, v. 34, n. 3, p. 175–185, 1997.

BRIONES, A. M.; GONZÁLEZ, J. M.; SOMOZA, B.; GIRALDO, J.; DALY, C. J.; VILA, E.; CARMEN GONZÁLEZ, M.; MCGRATH, J. C.; ARRIBAS, S. M. Role of Elastin in Spontaneously Hypertensive Rat Small Mesenteric Artery Remodelling. **The Journal of Physiology**, v. 552, n. 1, p. 185–195, 1 out. 2003.

BROWN, A. J.; GOLDSWORTHY, S. M.; BARNES, A. A.; EILERT, M. M.; TCHEANG, L.; DANIELS, D.; MUIR, A. I.; WIGGLESWORTH, M. J.; KINGHORN, I.; FRASER, N. J.; PIKE, N. B.; STRUM, J. C.; STEPLEWSKI, K. M.; MURDOCK, P. R.; HOLDER, J. C.; MARSHALL, F. H.; SZEKERES, P. G.; WILSON, S.; IGNAR, D. M.; FOORD, S. M.; WISE, A.; DOWELL, S. J. The Orphan G Protein-coupled Receptors GPR41 and GPR43 Are Activated by Propionate and Other Short Chain Carboxylic Acids. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 13, p. 11312–11319, 28 mar. 2003.

BROWN, J. M.; HAZEN, S. L. Microbial modulation of cardiovascular disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 3, p. 171–181, 8 jan. 2018.

BRUNO, R. M.; DURANTI, E.; IPPOLITO, C.; SEGNANI, C.; BERNARDINI, N.; DI CANDIO, G.; CHIARUGI, M.; TADDEI, S.; VIRDIS, A. Different Impact of Essential Hypertension on Structural and Functional Age-Related Vascular Changes. **Hypertension**, v. 69, n. 1, p. 71–78, jan. 2017.

CANDIDO, E.; REEVES, R.; DAVIE, J. R. Sodium butyrate inhibits histone deacetylation in cultured cells. **Cell**, v. 14, n. 1, p. 105–113, maio 1978.

CARDING, S.; VERBEKE, K.; VIPOND, D. T.; CORFE, B. M.; OWEN, L. J. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. **Microbial ecology in health and disease**, v. 26, p. 26191, 2015.

CARRETERO, O. A.; OPARIL, S. Essential Hypertension. **Circulation**, v. 101, n. 3, p. 329–35, 2000.

CARVALHO-RAMOS, I. I.; DUARTE, R. T. D.; BRANDT, K. G.; MARTINEZ, M. B.; TADDEI, C. R.; CARVALHO-RAMOS, I. I.; DUARTE, R. T. D.; BRANDT, K. G.; MARTINEZ, M. B.; TADDEI, C. R. Breastfeeding increases microbial community resilience. **Jornal de Pediatria**, v. 94, n. 3, p. 258–267, maio 2018.

CASTOLDI, A.; FAVERO DE AGUIAR, C.; MORAES-VIEIRA, P. M.; OLSEN SARAIVA CÂMARA, N. They Must Hold Tight: Junction Proteins, Microbiota And Immunity In Intestinal Mucosa. **Current protein & peptide science**, v. 16, n. 7, p. 655–71, 2015.

CASTORENA-GONZALEZ, J. A.; STAICULESCU, M. C.; FOOTE, C.; MARTINEZ-LEMUS, L. A. Mechanisms of the inward remodeling process in resistance vessels: is the actin cytoskeleton involved? **Microcirculation**, v. 21, n. 3, p. 219–29, abr. 2014.

CATRY, E.; BINDELS, L. B.; TAILLEUX, A.; LESTAVEL, S.; NEYRINCK, A. M.; GOOSSENS, J.-F.; LOBYSHEVA, I.; PLOVIER, H.; ESSAGHIR, A.; DEMOULIN, J.-B.; BOUZIN, C.; PACHIKIAN, B. D.; CANI, P. D.; STAELS, B.; DESSY, C.; DELZENNE, N. M. Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: preclinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction. **Gut**, v. 67, n. 2, p. 271–283, fev. 2018.

CERF-BENSUSSAN, N.; GABORIAU-ROUTHIAU, V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? **Nature Reviews Immunology**, v. 10, n. 10, p. 735–744, out. 2010.

CHAI, J. T.; DIGBY, J. E.; CHOUDHURY, R. P. GPR109A and Vascular Inflammation. **Current atherosclerosis reports**, v. 15, n. 5, p. 325, 2013.

CHRIETT, S.; DĄBEK, A.; WOJTAŁA, M.; VIDAL, H.; BALCERCZYK, A.; PIROLA, L. Prominent action of butyrate over β -hydroxybutyrate as histone deacetylase inhibitor, transcriptional modulator and anti-inflammatory molecule. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 742, dez. 2019.

CHRISTENSEN, K. L.; MULVANY, M. J. Mesenteric Arcade Arteries Contribute Substantially to Vascular Resistance in Conscious Rats. **Journal of Vascular Research**, v. 30, n. 2, p. 73–79, 1993.

CHRISTENSEN, K. L.; MULVANY, M. J. Location of resistance arteries. **Journal of vascular research**, v. 38, n. 1, p. 1–12, 2001.

CICCIA, F.; GUGGINO, G.; RIZZO, A.; ALESSANDRO, R.; LUCHETTI, M. M.; MILLING, S.; SAIEVA, L.; CYPERS, H.; STAMPONE, T.; DI BENEDETTO, P.; GABRIELLI, A.; FASANO, A.; ELEWAUT, D.; TRIOLO, G. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 6, p. 1123–1132, jun. 2017.

COSTELLO, E. K.; LAUBER, C. L.; HAMADY, M.; FIERER, N.; GORDON, J. I.; KNIGHT, R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. **Science**, v. 326, n. 5960, p. 1694–7, 18 dez. 2009.

CUMMINGS, J. H.; POMARE, E. W.; BRANCH, W. J.; NAYLOR, C. P.; MACFARLANE, G. T. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. **Gut**, v. 28, n. 10, p. 1221–7, out. 1987.

DAUGIRDAS, J. T.; NAWAB, Z. M. Acetate relaxation of isolated vascular smooth muscle. **Kidney international**, v. 32, n. 1, p. 39–46, jul. 1987.

DEANFIELD, J. E.; HALCOX, J. P.; RABELINK, T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. **Circulation**, v. 115, n. 10, p. 1285–95, 13 mar. 2007.

DEN BESTEN, G.; VAN EUNEN, K.; GROEN, A. K.; VENEMA, K.; REIJNGOUD, D.-J.; BAKKER, B. M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. **Journal of Lipid Research**, v. 54, n. 9, p. 2325–2340, set. 2013.

DETHLEFSEN, L.; ECKBURG, P. B.; BIK, E. M.; RELMAN, D. A. Assembly of the human intestinal microbiota. **Trends in Ecology & Evolution**, v. 21, n. 9, p. 517–523, 1 set. 2006.

DETHLEFSEN, L.; MCFALL-NGAI, M.; RELMAN, D. A. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. **Nature**, v. 449, n. 7164, p. 811–818, 18 out. 2007.

DIGBY, J. E.; MARTINEZ, F.; JEFFERSON, A.; RUPARELIA, N.; CHAI, J.; WAMIL, M.; GREAVES, D. R.; CHOUDHURY, R. P. Anti-inflammatory effects of nicotinic acid in human monocytes are mediated by GPR109A dependent mechanisms. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 32, n. 3, p. 669–676, mar. 2012.

DOBRIN, P. B. Mechanical properties of arteries. **Physiological reviews**, v. 58, n. 2, p. 397–460, 1978.

DUNLOP, A. L.; MULLE, J. G.; FERRANTI, E. P.; EDWARDS, S.; DUNN, A. B.; CORWIN, E. J. Maternal Microbiome and Pregnancy Outcomes That Impact Infant Health: A Review. **Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses**, v. 15, n. 6, p. 377–85, dez. 2015.

ECCLESTON-JOYNER, C. A.; GRAY, S. D. Arterial hypertrophy in the fetal and neonatal

spontaneously hypertensive rat. **Hypertension**, v. 12, n. 5, p. 513–8, nov. 1988.

ELOE-FADROSH, E. A.; RASKO, D. A. The Human Microbiome: From Symbiosis to Pathogenesis. **Annual Review of Medicine**, v. 64, n. 1, p. 145–163, 14 jan. 2013.

FASANO, A. Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. **Physiological Reviews**, v. 91, n. 1, p. 151–175, jan. 2011.

FELIZARDO, R. J. F.; MIZUNO WATANABE, I. K.; DARDI, P.; VENTURINI ROSSONI, L.; OLSEN SARAIVA CÂMARA, N. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids. **Pharmacological Research**, v. 141, p. 366–377, 1 mar. 2019.

FELLOWS, R.; DENIZOT, J.; STELLATO, C.; CUOMO, A.; JAIN, P.; STOYANOVA, E.; BALÁZSI, S.; HAJNÁDY, Z.; LIEBERT, A.; KAZAKEVYCH, J.; BLACKBURN, H.; CORRÊA, R. O.; FACHI, J. L.; SATO, F. T.; RIBEIRO, W. R.; FERREIRA, C. M.; PERÉE, H.; SPAGNUOLO, M.; MATTIUZ, R.; MATOLCSI, C.; GUEDES, J.; CLARK, J.; VELDHOFEN, M.; BONALDI, T.; VINOLO, M. A. R.; VARGA-WEISZ, P. Microbiota derived short chain fatty acids promote histone crotonylation in the colon through histone deacetylases. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 105, 9 dez. 2018.

FLINT, H. J.; SCOTT, K. P.; DUNCAN, S. H.; LOUIS, P.; FORANO, E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. **Gut microbes**, v. 3, n. 4, p. 289–306, 2012.

FUNKHOUSER, L. J.; BORDENSTEIN, S. R. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. **PLoS biology**, v. 11, n. 8, p. e1001631, 2013.

FU-XIANG, D.; JAMESON, M.; SKOPEC, J.; DIEDERICH, A.; DIEDERICH, D. Endothelial dysfunction of resistance arteries of spontaneously hypertensive rats. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 20 Suppl 1, p. S190–2, 1992.

GE, H.; LI, X.; WEISZMANN, J.; WANG, P.; BARIBAULT, H.; CHEN, J.-L.; TIAN, H.; LI, Y. Activation of G Protein-Coupled Receptor 43 in Adipocytes Leads to Inhibition of Lipolysis and Suppression of Plasma Free Fatty Acids. **Endocrinology**, v. 149, n. 9, p. 4519–4526, set. 2008.

GERRITSEN, J.; SMIDT, H.; RIJKERS, G. T.; DE VOS, W. M. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. **Genes & nutrition**, v. 6, n. 3, p. 209–40, ago. 2011.

GOMEZ-ARANGO, L. F.; BARRETT, H. L.; MCINTYRE, H. D.; CALLAWAY, L. K.; MORRISON, M.; DEKKER NITERT, M.; SPRING TRIAL GROUP. Increased Systolic and Diastolic Blood Pressure Is Associated With Altered Gut Microbiota Composition and Butyrate Production in Early Pregnancy. **Hypertension**, v. 68, n. 4, p. 974–981, out. 2016.

GÓMEZ-GUZMÁN, M.; TORAL, M.; ROMERO, M.; JIMÉNEZ, R.; GALINDO, P.; SÁNCHEZ, M.; ZARZUELO, M. J.; OLIVARES, M.; GÁLVEZ, J.; DUARTE, J. Antihypertensive effects of probiotics Lactobacillus strains in spontaneously hypertensive rats. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 59, n. 11, p. 2326–2336, 1 nov. 2015.

GUARNER, F.; MALAGELADA, J.-R. Gut flora in health and disease. **The Lancet**, v. 361, n. 9356, p. 512–519, 8 fev. 2003.

HARRISON, D. G. The mosaic theory revisited: common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 7, n. 1, p. 68–74, 2013.

HEAGERTY, A. M.; AALKJAER, C.; BUND, S. J.; KORSGAARD, N.; MULVANY, M. J. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth. **Hypertension**, v. 21, n. 4, p. 391–7, 1 abr. 1993.

HEO, S.-K.; YUN, H.-J.; NOH, E.-K.; PARK, W.-H.; PARK, S.-D. LPS induces inflammatory responses in human aortic vascular smooth muscle cells via Toll-like receptor 4 expression and nitric oxide production. **Immunology Letters**, v. 120, n. 1-2, p. 57–64, 30 set. 2008.

HOLZAPFEL, W. H.; HABERER, P.; SNEL, J.; SCHILLINGER, U.; HUIS IN'T VELD, J. H. . Overview of gut flora and probiotics. **International Journal of Food Microbiology**, v. 41, n. 2, p. 85–101, 26 maio 1998.

HONG, H.-J.; LOH, S.-H.; YEN, M.-H. Suppression of the development of hypertension by the inhibitor of inducible nitric oxide synthase. **British Journal of Pharmacology**, v. 131, n. 3, p. 631–637, out. 2000.

HOOPER, L. V.; WONG, M. H.; THELIN, A.; HANSSON, L.; FALK, P. G.; GORDON, J. I. Molecular Analysis of Commensal Host-Microbial Relationships in the Intestine. **Science**, v. 291, n. 5505, p. 881–884, 2 fev. 2001.

HORNEF, M. Pathogens, Commensal Symbionts, and Pathobionts: Discovery and Functional Effects on the Host. **ILAR Journal**, v. 56, n. 2, p. 159–162, 31 ago. 2015.

HSIAO, E. Y.; MCBRIDE, S. W.; HSIEN, S.; SHARON, G.; HYDE, E. R.; MCCUE, T.; CODELLI, J. A.; CHOW, J.; REISMAN, S. E.; PETROSINO, J. F.; PATTERSON, P. H.; MAZMANIAN, S. K. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. **Cell**, v. 155, n. 7, p. 1451–1463, 19 dez. 2013.

HUGHES-LARGE, J. M.; PANG, D. K. T.; ROBSON, D. L.; CHAN, P.; TOMA, J.; BORRADAILE, N. M. Niacin receptor activation improves human microvascular endothelial cell angiogenic function during lipotoxicity. **Atherosclerosis**, v. 237, n. 2, p. 696–704, 1 dez. 2014.

HUSSEN; MACHADO; MARTHA; DE OLIVEIRA GUERRA; MARIA PETERS, V. Implantação e padronização da técnica de aferição indireta da pressão arterial em ratos Wistar da colônia do biotério do centro de biologia da reprodução (cBR). **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 2, n. 2, p. 60–61, 2010.

IEBBA, V.; TOTINO, V.; GAGLIARDI, A.; SANTANGELO, F.; CACCIOTTI, F.; TRANCASSINI, M.; MANCINI, C.; CICERONE, C.; CORAZZIARI, E.; PANTANELLA, F.; SCHIPPA, S. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. **The new microbiologica**, v. 39, n. 1, p. 1–12, jan. 2016.

INAGAMI, T.; NARUSE, M.; HOOVER, R. Endothelium as an Endocrine Organ. **Annual Review of Physiology**, v. 57, n. 1, p. 171–189, out. 1995.

INTENGAN, H. D.; SCHIFFRIN, E. L. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. **Hypertension**, v. 36, n. 3, p. 312–8, 1 set. 2000.

INTENGAN, H. D.; SCHIFFRIN, E. L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. **Hypertension**, v. 38, n. 3 Pt 2, p. 581–7, 1 set. 2001.

INTENGAN, H. D.; THIBAUT, G.; LI, J. S.; SCHIFFRIN, E. L. Resistance artery mechanics, structure, and extracellular components in spontaneously hypertensive rats : effects of angiotensin receptor antagonism and converting enzyme inhibition. **Circulation**, v. 100, n. 22, p. 2267–75, 30 nov. 1999.

INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. **Nature**, v. 431, n. 7011, p. 931–945, 21 out. 2004.

JEUKEN, R. M.; ROSSONI, L. V. Abstract 352: Evaluation of Structural, Mechanical and Functional Properties in Small Arteries of Spontaneously Hypertensive Rats Before and After the Development of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 64, n. Suppl 1, 2014.

JIANG, D.; LI, D.; CAO, L.; WANG, L.; ZHU, S.; XU, T.; WANG, C.; PAN, D. Positive feedback regulation of proliferation in vascular smooth muscle cells stimulated by lipopolysaccharide is mediated through the TLR 4/Rac1/Akt pathway. **PloS one**, v. 9, n. 3, p. e92398, 2014.

JIMÉNEZ, E.; FERNÁNDEZ, L.; MARÍN, M. L.; MARTÍN, R.; ODRIÓZOLA, J. M.; NUENO-PALOP, C.; NARBAD, A.; OLIVARES, M.; XAUS, J.; RODRÍGUEZ, J. M. Isolation of Commensal Bacteria from Umbilical Cord Blood of Healthy Neonates Born by Cesarean Section. **Current Microbiology**, v. 51, n. 4, p. 270–274, 20 out. 2005.

JIMÉNEZ, E.; MARÍN, M. L.; MARTÍN, R.; ODRIÓZOLA, J. M.; OLIVARES, M.; XAUS, J.; FERNÁNDEZ, L.; RODRÍGUEZ, J. M. Is meconium from healthy newborns actually sterile? **Research in Microbiology**, v. 159, n. 3, p. 187–193, abr. 2008.

KASUBUCHI, M.; HASEGAWA, S.; HIRAMATSU, T.; ICHIMURA, A.; KIMURA, I. Dietary Gut Microbial Metabolites, Short-chain Fatty Acids, and Host Metabolic Regulation. **Nutrients**, v. 7, n. 4, p. 2839–2849, 14 abr. 2015.

KIM, A. Dysbiosis: A Review Highlighting Obesity and Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 49, p. S20–S24, 2015.

KIM, S.; GOEL, R.; KUMAR, A.; QI, Y.; LOBATON, G.; HOSAKA, K.; MOHAMMED, M.; HANDBERG, E. M.; RICHARDS, E. M.; PEPINE, C. J.; RAIZADA, M. K. 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.

KIMURA, I.; ICHIMURA, A.; OHUE-KITANO, R.; IGARASHI, M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. **Physiological Reviews**, v. 100, n. 1, p. 171–210, 5 set. 2019.

KIMURA, I.; INOUE, D.; MAEDA, T.; HARA, T.; ICHIMURA, A.; MIYAUCHI, S.; KOBAYASHI, M.; HIRASAWA, A.; TSUJIMOTO, G. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 19, p. 8030–5, 10 maio 2011.

KLICHE, S.; WALTENBERGER, J. VEGF receptor signaling and endothelial function. **International Union of Biochemistry and Molecular Biology**, v. 52, n. 1-2, p. 61–6, jul. 2001.

KNOCK, G.; PSAROUDAKIS, D.; ABBOT, S.; AARONSON, P. I. Propionate-induced relaxation in rat mesenteric arteries: a role for endothelium-derived hyperpolarising factor. **The Journal of physiology**, v. 538, n. Pt 3, p. 879–90, 1 fev. 2002.

KOH, A.; DE VADDER, F.; KOVATCHEVA-DATCHARY, P.; BÄCKHED, F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. **Cell**, v. 165, n. 6, p. 1332–1345, 2 jun. 2016.

KONISHI, M.; SU, C. Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rat arteries. **Hypertension**, v. 5, n. 6, p. 881–6, 1 nov. 1983.

KORSGAARD, N.; AALKJAER, C.; HEAGERTY, A. M.; IZZARD, A. S.; MULVANY, M. J. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. **Hypertension**, v. 22, n. 4, p. 523–6, out. 1993.

LAHARIE, D.; ASECIO, C.; ASSELINEAU, J.; BULOIS, P.; BOURREILLE, A.; MOREAU, J.; BONJEAN, P.; LAMARQUE, D.; PARIENTE, A.; SOULÉ, J.-C.; CHARACHON, A.; COFFIN, B.; PEREZ, P.; MÉGRAUD, F.; ZERBIB, F. Association between entero-hepatic *Helicobacter* species and Crohn's disease: a prospective cross-sectional study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 30, n. 3, p. 283–293, ago. 2009.

LE POUL, E.; LOISON, C.; STRUYF, S.; SPRINGAEL, J.-Y.; LANNOY, V.; DECOBECQ, M.-E.; BREZILLON, S.; DUPRIEZ, V.; VASSART, G.; VAN DAMME, J.; PARMENTIER, M.; DETHEUX, M. Functional Characterization of Human Receptors for Short Chain Fatty Acids and Their Role in Polymorphonuclear Cell Activation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 28, p. 25481–25489, 11 jul. 2003.

LEE, S. U.; IN, H. J.; KWON, M. S.; PARK, B.-O.; JO, M.; KIM, M.-O.; CHO, S.; LEE, S.; LEE, H.-J.; KWAK, Y. S.; KIM, S. β -Arrestin 2 Mediates G Protein-Coupled Receptor 43 Signals to Nuclear Factor- κ B. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 36, n. 11, p. 1754–1759, 2013.

LEE, Y. K.; MAZMANIAN, S. K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? **Science**, v. 330, n. 6012, p. 1768–73, 24 dez. 2010.

LEVY, M.; KOLODZIEJCZYK, A. A.; THAISS, C. A.; ELINAV, E. Dysbiosis and the immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 4, p. 219–232, 6 abr. 2017.

LI, J.; ZHAO, F.; WANG, Y.; CHEN, J.; TAO, J.; TIAN, G.; WU, S.; LIU, W.; CUI, Q.; GENG, B.; ZHANG, W.; WELDON, R.; AUGUSTE, K.; YANG, L.; LIU, X.; CHEN, L.; YANG, X.; ZHU, B.; CAI, J. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. **Microbiome**, v. 5, n. 14, 2017.

LI, M.; VAN ESCH, B. C. A. M.; HENRICKS, P. A. J.; FOLKERTS, G.; GARSSSEN, J. The Anti-inflammatory Effects of Short Chain Fatty Acids on Lipopolysaccharide- or Tumor Necrosis Factor α -Stimulated Endothelial Cells via Activation of GPR41/43 and Inhibition of HDACs. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 533, 2018a.

LI, M.; VAN ESCH, B. C. A. M.; WAGENAAR, G. T. M.; GARSSSEN, J.; FOLKERTS, G.; HENRICKS, P. A. J. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. **European Journal of Pharmacology**, v. 831, p. 52–59, 15 jul. 2018b.

LIFTON, R. P.; GHARAVI, A. G.; GELLER, D. S. Molecular mechanisms of human hypertension. **Cell**, v. 104, n. 4, p. 545–56, 23 fev. 2001.

LOUIS, W. J.; HOWES, L. G. Genealogy of the spontaneously hypertensive rat and Wistar-Kyoto rat strains: implications for studies of inherited hypertension. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 16, n. Supl 7, p. S1–5, 1990.

MACHIELS, K.; JOOSSENS, M.; SABINO, J.; DE PRETER, V.; ARIJS, I.; EECKHAUT, V.; BALLEET, V.; CLAES, K.; VAN IMMERSEEL, F.; VERBEKE, K.; FERRANTE, M.; VERHAEGEN, J.; RUTGEERTS, P.; VERMEIRE, S. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. **Gut**, v. 63, n. 8, p. 1275–83, 10 ago. 2014.

MACIA, L.; THORBURN, A. N.; BINGE, L. C.; MARINO, E.; ROGERS, K. E.; MASLOWSKI, K. M.; VIEIRA, A. T.; KRANICH, J.; MACKAY, C. R. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. **Immunological Reviews**, v. 245, n. 1, p. 164–176, jan. 2012.

MALACHIAS, M. V. B.; PLAVNIK, F. L.; MACHADO, C. A.; MALTA, D.; SCALA, L. C. N.; FUCHS, S. Concept, epidemiology and primary prevention. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 1–6, 1 set. 2016.

MASI, S.; GEORGIOPOULOS, G.; CHIRIACÒ, M.; GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; SAVOIA, C.; VOLPE, M.; TADDEI, S.; RIZZONI, D.; VIRDIS, A. The importance of endothelial dysfunction in resistance artery remodelling and cardiovascular risk. **Cardiovascular Research**, 8 abr. 2019.

MATHEW, O. P.; RANGANNA, K.; MATHEW, J.; ZHU, M.; YOUSEFIPOUR, Z.; SELVAM, C.; MILTON, S. G. Cellular Effects of Butyrate on Vascular Smooth Muscle Cells are Mediated through Disparate Actions on Dual Targets, Histone Deacetylase (HDAC) Activity and PI3K/Akt Signaling Network. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 12, p. 2902, 14 jun. 2019.

MCCARTHY, C. G.; GOULOPOULOU, S.; WENCESLAU, C. F.; SPITLER, K.; MATSUMOTO, T.; WEBB, R. C. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: novel links between inflammation and hypertension. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 306, n. 2, p. H184–H196, 15 jan. 2014.

MEININGER, G. A.; FEHR, K. L.; YATES, M. B.; BORDERS, J. L.; GRANGER, H. J. Hemodynamic characteristics of the intestinal microcirculation in renal hypertension. **Hypertension**, v. 8, n. 1, p. 66–75, jan. 1986.

MELL, B.; JALA, V. R.; MATHEW, A. V.; BYUN, J.; WAGHULDE, H.; ZHANG, Y.; HARIBABU, B.; VIJAY-KUMAR, M.; PENNATHUR, S.; JOE, B. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. **Physiological Genomics**, v. 47, n. 6, p. 187–197, 1 jun. 2015.

MIAO, C.-Y.; LI, Z.-Y. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth. **British Pharmacological Society**, v. 165, n. 3, p. 643–658, 2012.

MILLER, S. J.; ZALOGA, G. P.; HOGGATT, A. M.; LABARRERE, C.; FAULK, W. P. Short-chain fatty acids modulate gene expression for vascular endothelial cell adhesion molecules. **Nutrition**, v. 21, n. 6, p. 740–748, jun. 2005.

MOOSSAVI, S.; MILIKU, K.; SEPEHRI, S.; KHAIFIPOUR, E.; AZAD, M. B. The Prebiotic and Probiotic Properties of Human Milk: Implications for Infant Immune Development and Pediatric Asthma. **Frontiers in pediatrics**, v. 6, p. 197, 2018.

MORRIS, B. E. L.; HENNEBERGER, R.; HUBER, H.; MOISSEL-EICHINGER, C. Microbial syntrophy: interaction for the common good. **Federation of European Microbiological Societies**, v. 37, n. 3, p. 384–406, maio 2013.

MORRISON, D. J.; PRESTON, T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. **Gut microbes**, v. 7, n. 3, p. 189–200, 3 maio 2016.

MORTENSEN, F. V.; NIELSEN, H.; AALKJAER, C.; MULVANY, M. J.; HESSOV, I. Short chain fatty acids relax isolated resistance arteries from the human ileum by a mechanism dependent on anion-exchange. **Pharmacology & toxicology**, v. 75, n. 3-4, p. 181–5, 1994.

MULVANY, M. J. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? **Cardiovascular Research**, v. 41, p. 9–13, 1999.

MULVANY, M. J. Small Artery Remodelling in Hypertension. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 110, n. 1, p. 49–55, jan. 2012.

MULVANY, M. J.; AALKJAER, C.; CHRISTENSEN, J. A. N. Changes in Noradrenaline

Sensitivity and Morphology of Arterial Resistance Vessels During Development of High Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats. **Hypertension**, v. 2, n. 5, p. 664–71, 1980.

NABHA, L.; GARBERN, J. C.; BULLER, C. L.; CHARPIE, J. R. Vascular oxidative stress precedes high blood pressure in spontaneously hypertensive rats. **Clinical and experimental hypertension**, v. 27, n. 1, p. 71–82, jan. 2005.

NATARAJAN, N.; HORI, D.; FLAVAHAN, S.; STEPPAN, J.; FLAVAHAN, N. A.; BERKOWITZ, D. E.; PLUZNICK, J. L. 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, 1 nov. 2016.

NICHOLSON, J. K.; HOLMES, E.; KINROSS, J.; BURCELIN, R.; GIBSON, G.; JIA, W.; PETTERSSON, S. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. **Science**, v. 336, n. 6086, p. 1262–1267, 8 jun. 2012.

NILSSON, M.; HEYMACH, J. V. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Pathway. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 1, n. 8, p. 768–770, out. 2006.

O'CALLAGHAN, C. J.; WILLIAMS, B. Mechanical Strain–Induced Extracellular Matrix Production by Human Vascular Smooth Muscle Cells. **Hypertension**, v. 36, n. 3, p. 319–324, set. 2000.

OKAMOTO, K.; AOKI, K. Development of a Strain of Spontaneously Hypertensive Rats. **Japanese Circulation Journal**, v. 27, n. 3, p. 282–293, 20 mar. 1963.

OPARIL, S.; ZAMAN, M. A.; CALHOUN, D. A. Pathogenesis of Hypertension. **Annals of internal medicine**, v. 139, n. 9, p. 761–76, 2003.

PALMER, C.; BIK, E. M.; DIGIULIO, D. B.; RELMAN, D. A.; BROWN, P. O. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. **PLoS Biology**, v. 5, n. 7, p. e177, 26 jun. 2007.

PARK, D.; JHON, D. Y.; LEE, C. W.; LEE, K. H.; RHEE, S. G. Activation of phospholipase C isozymes by G protein beta gamma subunits. **The Journal of biological chemistry**, v. 268, n. 7, p. 4573–6, 5 mar. 1993.

PENG, L.; LI, Z.-R.; GREEN, R. S.; HOLZMAN, I. R.; LIN, J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. **The Journal of nutrition**, v. 139, n. 9, p. 1619–25, set. 2009.

PLUZNICK, J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. **Gut Microbes**, v. 5, n. 2, p. 202–207, 20 mar. 2014.

PLUZNICK, J. L.; PROTZKO, R. J.; GEVORGYAN, H.; PETERLIN, Z.; SIPOS, A.; HAN, J.; BRUNET, I.; WAN, L.-X.; REY, F.; WANG, T.; FIRESTEIN, S. J.; YANAGISAWA, M.; GORDON, J. I.; EICHMANN, A.; PETI-PETERDI, J.; CAPLAN, M. J. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 11, p. 4410–4415, 12 mar. 2013.

QI, Y.; ARANDA, J. M.; RODRIGUEZ, V.; RAIZADA, M. K.; PEPINE, C. J. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension - A case report. **International journal of cardiology**, v. 201, p. 157–8, 15 dez. 2015.

QI, Y.; GOEL, R.; KIM, S.; RICHARDS, E. M.; CARTER, C. S.; PEPINE, C. J.; RAIZADA, M. K.; BUFORD, T. W. Intestinal Permeability Biomarker Zonulin is Elevated in Healthy Aging. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 18, n. 9, p. 810.e1–810.e4, 1 set. 2017.

QIU, H. Y.; VALTIER, B.; STRUYKER-BOUDIER, H. A. J.; LEVY, B. I. Mechanical and contractile properties of in situ localized mesenteric arteries in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 33, n. 3, p. 159–170, 1995.

RAM, C. V. S. Latest guidelines for hypertension: adopt and adapt. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 12, n. 2, p. 67–68, 1 fev. 2018.

RASKOV, H.; BURCHARTH, J.; POMMERGAARD, H.-C. Linking Gut Microbiota to Colorectal Cancer. **Journal of Cancer**, v. 8, n. 17, p. 3378–3395, 2017.

RENNA, N. F.; DE LAS HERAS, N.; MIATELLO, R. M. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. **International journal of hypertension**, v. 2013, p. 7, 2013.

RÍOS-COVIÁN, D.; RUAS-MADIEDO, P.; MARGOLLES, A.; GUEIMONDE, M.; DE LOS REYES-GAVILÁN, C. G.; SALAZAR, N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 185, 2016.

RIPATTI, S.; TIKKANEN, E.; ORHO-MELANDER, M.; HAVULINNA, A. S.; SILANDER, K.; SHARMA, A.; GUIDUCCI, C.; PEROLA, M.; JULA, A.; SINISALO, J.; LOKKI, M.-L.; NIEMINEN, M. S.; MELANDER, O.; SALOMAA, V.; PELTONEN, L.; KATHIRESAN, S. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. **Lancet**, v. 376, n. 9750, p. 1393–400, 23 out. 2010.

RIZZONI, D.; CASTELLANO, M.; PORTEN, E.; BETTONI, G.; MUIESAN, M. L.; AGABITI-ROSEI, E. Vascular Structural and Functional Alterations Before and After the Development of Hypertension in SHR. **American Journal of Hypertension**, v. 7, n. 2, p. 193–200, fev. 1994.

RIZZONI, D.; RODELLA, L.; PORTERI, E.; REZZANI, R.; GUELF, D.; PICCOLI, A.; CASTELLANO, M.; MUIESAN, M. L.; BIANCHI, R.; ROSEI, E. A. Time course of apoptosis in small resistance arteries of spontaneously hypertensive rats. **Journal of hypertension**, v. 18, n. 7, p. 885–91, jul. 2000.

RODRIGO, E.; MAESO, R.; MUÑOZ-GARCÍA, R.; NAVARRO-CID, J.; RUILOPE, L. M.; CACHOFEIRO, V.; LAHERA, V. Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: consequences of chronic treatment with losartan or captopril. **Journal of hypertension**, v. 15, n. 6, p. 613–8, jun. 1997.

RODRÍGUEZ, J. M.; MURPHY, K.; STANTON, C.; ROSS, R. P.; KOBER, O. I.; JUGE, N.; AVERSHINA, E.; RUDI, K.; NARBAD, A.; JENMALM, M. C.; MARCHESI, J. R.; COLLADO, M. C. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. **Microbial ecology in health and disease**, v. 26, p. 26050, 2015.

RODRÍGUEZ-VITA, J.; SÁNCHEZ-LÓPEZ, E.; ESTEBAN, V.; RUPÉREZ, M.; EGIDO, J.; RUIZ-ORTEGA, M. Angiotensin II Activates the Smad Pathway in Vascular Smooth Muscle Cells by a Transforming Growth Factor- β -Independent Mechanism. **Circulation**, v. 111, n. 19, p. 2509–2517, 17 maio 2005.

ROWLAND, I.; GIBSON, G.; HEINKEN, A.; SCOTT, K.; SWANN, J.; THIELE, I.; TUOHY, K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. **European Journal of Nutrition**, v. 57, n. 1, p. 1–24, 9 fev. 2018.

RUIZ-ORTEGA, M.; RODRIGUEZ-VITA, J.; SANCHEZ-LOPEZ, E.; CARVAJAL, G.; EGIDO, J. TGF- β signaling in vascular fibrosis. **Cardiovascular Research**, v. 74, n. 2, p. 196–206, 1 maio 2007.

SANTISTEBAN, M. M.; QI, Y.; ZUBCEVIC, J.; KIM, S.; YANG, T.; SHENOY, V.; COLE-

JEFFREY, C. T.; LOBATON, G. O.; STEWART, D. C.; RUBIANO, A.; SIMMONS, C. S.; GARCIA-PEREIRA, F.; JOHNSON, R. D.; PEPINE, C. J.; RAIZADA, M. K. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. **Circulation Research**, v. 120, n. 2, p. 312–323, 20 jan. 2017.

SCHER, J. U.; SCZESNAK, A.; LONGMAN, R. S.; SEGATA, N.; UBEDA, C.; BIELSKI, C.; ROSTRON, T.; CERUNDOLO, V.; PAMER, E. G.; ABRAMSON, S. B.; HUTTENHOWER, C.; LITTMAN, D. R. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. **eLife**, v. 2, p. e01202, 5 nov. 2013.

SCHIFFRIN, E. Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment. **American Journal of Hypertension**, v. 17, n. 12, p. 1192–1200, 1 dez. 2004.

SCHREZENMEIR, J.; DE VRESE, M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 73, n. 2, p. 361s–364s, 1 fev. 2001.

SELJESET, S.; SIEHLER, S. Receptor-specific regulation of ERK1/2 activation by members of the “free fatty acid receptor” family. **Journal of Receptors and Signal Transduction**, v. 32, n. 4, p. 196–201, 20 ago. 2012.

SELMA-ROYO, M.; TARRAZÓ, M.; GARCÍA-MANTRANA, I.; GÓMEZ-GALLEGU, C.; SALMINEN, S.; COLLADO, M. C. Shaping Microbiota During the First 1000 Days of Life. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 1125, p. 3–24, 2019.

SENDER, R.; FUCHS, S.; MILO, R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. **PLOS Biology**, v. 14, n. 8, p. e1002533, 19 ago. 2016.

SINGH, N.; GURAV, A.; SIVAPRAKASAM, S.; BRADY, E.; PADIA, R.; SHI, H.; THANGARAJU, M.; PRASAD, P. D.; MANICASSAMY, S.; MUNN, D. H.; LEE, J. R.; OFFERMANN, S.; GANAPATHY, V. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. **Immunity**, v. 40, n. 1, p. 128–139, 16 jan. 2014.

SLEATOR, R. D. The human superorganism – Of microbes and men. **Medical Hypotheses**, v. 74, n. 2, p. 214–215, fev. 2010.

SOLAK, Y.; AFSAR, B.; VAZIRI, N. D.; ASLAN, G.; YALCIN, C. E.; COVIC, A.; KANBAY, M. Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease. **Hypertension Research**, v. 39, n. 8, p. 567–573, 1 ago. 2016.

SOLÍS, G.; DE LOS REYES-GAVILAN, C. G.; FERNÁNDEZ, N.; MARGOLLES, A.; GUEIMONDE, M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. **Anaerobe**, v. 16, n. 3, p. 307–310, jun. 2010.

STEWART, J.; MANMATHAN, G.; WILKINSON, P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. **JRSM cardiovascular disease**, v. 6, p. 2048004016687211, 2017.

STRAHL, B. D.; ALLIS, C. D. The language of covalent histone modifications. **Nature**, v. 403, n. 6765, p. 41–45, 6 jan. 2000.

SUWANABOL, P. A.; SEEDIAL, S. M.; SHI, X.; ZHANG, F.; YAMANOUCHI, D.; ROENNEBURG, D.; LIU, B.; KENT, K. C. Transforming growth factor- β increases vascular smooth muscle cell proliferation through the Smad3 and extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinases pathways. **Journal of vascular surgery**, v. 56, n. 2, p. 446–454, ago. 2012a.

SUWANABOL, P. A.; SEEDIAL, S. M.; ZHANG, F.; SHI, X.; SI, Y.; LIU, B.; KENT, K. C. TGF- β and Smad3 modulate PI3K/Akt signaling pathway in vascular smooth muscle cells. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 302, n. 11, p. H2211–H2219, 1 jun. 2012b.

SUZUKI, H.; SWEI, A.; ZWEIFACH, B. W.; SCHMID-SCHÖNBEIN, G. W. In vivo evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats: Hydroethidine microfluorography. **Hypertension**, v. 25, n. 5, p. 1083–1089, 1995.

TADDEI, S.; VIRDIS, A.; MATTEI, P.; SALVETTI, A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. **Hypertension**, v. 21, n. 6 Pt 2, p. 929–33, jun. 1993.

TAGGART, A. K. P.; KERO, J.; GAN, X.; CAI, T.-Q.; CHENG, K.; IPPOLITO, M.; REN, N.; KAPLAN, R.; WU, K.; WU, T.-J.; JIN, L.; LIAW, C.; CHEN, R.; RICHMAN, J.; CONNOLLY, D.; OFFERMANN, S.; WRIGHT, S. D.; WATERS, M. G. (D)-beta-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. **The Journal of biological chemistry**, v. 280, n. 29, p. 26649–52, 22 jul. 2005.

TANG, C.; AHMED, K.; GILLE, A.; LU, S.; GRÖNE, H.-J.; TUNARU, S.; OFFERMANN, S. Loss of FFA2 and FFA3 increases insulin secretion and improves glucose tolerance in type 2 diabetes. **Nature Medicine**, v. 21, n. 2, p. 173–177, 12 fev. 2015.

TAZOE, H.; OTOMO, Y.; KARAKI, S.-I.; KATO, I.; FUKAMI, Y.; TERASAKI, M.; KUWAHARA, A. Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. **Biomedical research**, v. 30, n. 3, p. 149–56, jun. 2009.

TESFAMARIAM, B.; HALPERN, W. Endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation in resistance arteries from hypertensive rats. **Hypertension**, v. 11, n. 5, p. 440–4, maio 1988.

THOMAS, R. C. Experimental displacement of intracellular pH and the mechanism of its subsequent recovery. **The Journal of physiology**, v. 354, p. 3P–22P, set. 1984.

THOMPSON, G. R.; TREXLER, P. C. Gastrointestinal structure and function in germ-free or gnotobiotic animals. **Gut**, v. 12, n. 3, p. 230–5, mar. 1971.

TOPPING, D. L.; CLIFTON, P. M. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 3, p. 1031–1064, jul. 2001.

TORAL, M.; ROBLES-VERA, I.; DE LA VISITACIÓN, N.; ROMERO, M.; YANG, T.; SÁNCHEZ, M.; GÓMEZ-GUZMÁN, M.; JIMÉNEZ, R.; RAIZADA, M. K.; DUARTE, J. Critical Role of the Interaction Gut Microbiota – Sympathetic Nervous System in the Regulation of Blood Pressure. **Frontiers in Physiology**, v. 10, p. 231, 8 mar. 2019.

TRIPPODO, N. C.; FROHLICH, E. D. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat. **Circulation research**, v. 48, n. 3, p. 309–19, 1 mar. 1981.

TURNBAUGH, P. J.; LEY, R. E.; HAMADY, M.; FRASER-LIGGETT, C. M.; KNIGHT, R.; GORDON, J. I. The human microbiome project. **Nature**, v. 449, n. 7164, p. 804–10, 18 out. 2007.

USUI, T.; OKADA, M.; MIZUNO, W.; ODA, M.; IDE, N.; MORITA, T.; HARA, Y.; YAMAWAKI, H. HDAC4 mediates development of hypertension via vascular inflammation in spontaneous hypertensive rats. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 302, n. 9, 1 maio 2012.

VELASQUEZ, M. T.; RAMEZANI, A.; MANAL, A.; RAJ, D. S. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. **Toxins**, v. 8, n. 11, 2016.

VILA, E.; SALAICES, M. Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, v. 288, n. 3, p. H1016–21, mar. 2005.

VIRDIS, A.; COLUCCI, R.; VERSARI, D.; GHISU, N.; FORNAI, M.; ANTONIOLI, L.; DURANTI, E.; DAGHINI, E.; GIANNARELLI, C.; BLANDIZZI, C.; TADDEI, S.; TACCA, M. Del. Atorvastatin Prevents Endothelial Dysfunction in Mesenteric Arteries From Spontaneously Hypertensive Rats Role of Cyclooxygenase 2–Derived Contracting Prostanoids. **Hypertension**, v. 53, n. 6, p. 1008–16, 2009.

WALDECKER, M.; KAUTENBURGER, T.; DAUMANN, H.; BUSCH, C.; SCHRENK, D. Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 19, n. 9, p. 587–593, set. 2008.

WALKER, R. W.; CLEMENTE, J. C.; PETER, I.; LOOS, R. J. F. The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero? **Pediatric obesity**, v. 12 Suppl 1, n. Suppl 1, p. 3–17, 2017.

WANG, H.-B.; WANG, P.-Y.; WANG, X.; WAN, Y.-L.; LIU, Y.-C. Butyrate Enhances Intestinal Epithelial Barrier Function via Up-Regulation of Tight Junction Protein Claudin-1 Transcription. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 57, n. 12, p. 3126–3135, 9 dez. 2012.

WANG, Z.; KLIPFELL, E.; BENNETT, B. J.; KOETH, R.; LEVISON, B. S.; DUGAR, B.; FELDSTEIN, A. E.; BRITT, E. B.; FU, X.; CHUNG, Y.-M.; WU, Y.; SCHAUER, P.; SMITH, J. D.; ALLAYEE, H.; TANG, W. H. W.; DIDONATO, J. A.; LUSIS, A. J.; HAZEN, S. L. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. **Nature**, v. 472, n. 7341, p. 57–63, 7 abr. 2011.

WEN, L.; LEY, R. E.; VOLCHKOV, P. Y.; STRANGES, P. B.; AVANESYAN, L.; STONEBRAKER, A. C.; HU, C.; WONG, F. S.; SZOT, G. L.; BLUESTONE, J. A.; GORDON, J. I.; CHERVONSKY, A. V. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. **Nature**, v. 455, n. 7216, p. 1109–1113, 23 out. 2008.

WENCESLAU, C. F.; DAVEL, A. P.; XAVIER, F. E.; ROSSONI, L. V. Long-term ouabain treatment impairs vascular function in resistance arteries. **Journal of vascular research**, v. 48, n. 4, p. 316–26, 2011.

WHITE, R.; HILEY, C. R. A comparison of EDHF-mediated and anandamide-induced relaxations in the rat isolated mesenteric artery. **British Journal of Pharmacology**, v. 122, n. 8, p. 1573–1584, dez. 1997.

WHO. **Raised blood pressure**. Disponível em:

<http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_text/en/>. Acesso em: 8 jan. 2017.

WILCK, N.; MATUS, M. G.; KEARNEY, S. M.; OLESEN, S. W.; FORSLUND, K.; BARTOLOMAEUS, H.; HAASE, S.; MÄHLER, A.; BALOGH, A.; MARKÓ, L.; VVEDENSKAYA, O.; KLEINER, F. H.; TSVETKOV, D.; KLUG, L.; COSTEA, P. I.; SUNAGAWA, S.; MAIER, L.; RAKOVA, N.; SCHATZ, V.; NEUBERT, P.; FRÄTZER, C.; KRANNICH, A.; GOLLASCH, M.; GROHME, D. A.; CÔRTE-REAL, B. F.; GERLACH, R. G.; BASIC, M.; TYPAS, A.; WU, C.; TITZE, J. M.; JANTSCH, J.; BOSCHMANN, M.; DECHEND, R.; KLEINewietfeld, M.; KEMPA, S.; BORK, P.; LINKER, R. A.; ALM, E. J.; MÜLLER, D. N. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. **Nature**, v. 551, n. 7682, p. 585–589, 2017.

WILLIAMS, B.; MANCIA, G.; SPIERING, W.; ROSEI, E. A.; AZIZI, M.; BURNIER, M.; CLEMENT, D. L.; COCA, A.; DE SIMONE, G.; DOMINICZAK, A.; KAHAN, T.; MAHFOUD, F.; REDON, J.; RUILOPE, L.; ZANCHETTI, A.; KERINS, M.; KJELDSEN, S. E.; KREUTZ, R.; LAURENT, S.; LIP, G. Y. H.; MCMANUS, R.; NARKIEWICZ, K.; RUSCHITZKA, F.; SCHMIEDER, R. E.; SHLYAKHTO, E.; TSIOUFIS, C.; ABOYANS, V.; DESORMAIS, I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 36, n. 10, p. 1956–2041, 2018.

WIRTH, A.; OFFERMANN, S. G-protein-coupled receptors in smooth muscle. In: HILL, J. A.; OLSON, E. N. (Ed.). **Muscle 2-Volume Set: Fundamental Biology and Mechanisms of Disease**. [s.l.] Elsevier Inc., 2012. 2p. 1145–1153.

WONG, J. M. W.; DE SOUZA, R.; KENDALL, C. W. C.; EMAM, A.; JENKINS, D. J. A. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 40, n. 3, p. 235–43, mar. 2006.

WU, J.; ZHOU, Z.; HU, Y.; DONG, S. Butyrate-induced GPR41 Activation Inhibits Histone Acetylation and Cell Growth. **Journal of Genetics and Genomics**, v. 39, n. 8, p. 375–384, 20 ago. 2012.

YANG, T.; MAGEE, K. L.; COLON-PEREZ, L. M.; LARKIN, R.; LIAO, Y.-S.; BALAZIC, E.; COWART, J. R.; AROCHA, R.; REDLER, T.; FEBO, M.; VICKROY, T.; MARTYNIUK, C. J.; REZNIKOV, L. R.; ZUBCEVIC, J. Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. **Acta Physiologica**, v. 226, n. 2, p. e13256, jun. 2019.

YANG, T.; SANTISTEBAN, M. M.; RODRIGUEZ, V.; LI, E.; AHMARI, N.; CARVAJAL, J. M.; ZADEH, M.; GONG, M.; QI, Y.; ZUBCEVIC, J.; SAHAY, B.; PEPINE, C. J.; RAIZADA, M. K.; MOHAMADZADEH, M. Gut dysbiosis is linked to hypertension. **Hypertension**, v. 65, n. 6, p. 1331–40, jun. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25870193>>. Acesso em: 11 abr. 2018.

YANG, X.; XIE, L.; LI, Y.; WEI, C. More than 9,000,000 Unique Genes in Human Gut Bacterial Community: Estimating Gene Numbers Inside a Human Body. **PLoS ONE**, v. 4, n. 6, p. e6074, 29 jun. 2009.

ZHOU, T.; CHIEN, M.-S.; KALEEM, S.; MATSUNAMI, H. Single cell transcriptome analysis of mouse carotid body glomus cells. **The Journal of Physiology**, v. 594, n. 15, p. 4225–4251, 1 ago. 2016.