

ELISABETE ALCANTARA DOS SANTOS

**ESTUDO DA INIBIÇÃO AGUDA DA HEME OXIGENASE EM RATOS WISTAR
SUBMETIDOS A RESTRIÇÃO OU SOBRECARGA CRÔNICA DE CLORETO DE
SÓDIO.**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Farmacologia do Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre em Ciências na
área de Farmacologia.

**SÃO PAULO
DEZEMBRO DE 1997**

ELISABETE ALCANTARA DOS SANTOS

**ESTUDO DA INIBIÇÃO AGUDA DA HEME OXIGENASE EM RATOS WISTAR
SUBMETIDOS A RESTRIÇÃO OU SOBRECARGA CRÔNICA DE CLORETO DE
SÓDIO.**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Farmacologia do Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre em Ciências na
área de Farmacologia.
Orientador: Prof. Dr. Joel C. Heimann

**SÃO PAULO
DEZEMBRO DE 1997**

À minha Mãe

verdadeira Mestra que com sua sabedoria, coragem e esforço e um inestimável amor, soube tão bem conduzir sua filha até esta e outras caminhadas

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente ao Prof. Dr. **Joel Claudio Heimann**, pela orientação, que com sua competência, dignidade, dedicação e amizade proporcionou-me amadurecimento e desenvolvimento profissional e pela oportunidade que me concedeu de ingressar no Grupo de Hipertensão Experimental do Laboratório de Fisiopatologia Renal.

Ao aluno de Iniciação Científica **Gilberto Akira Yamaguishi** pela colaboração no desenvolvimento deste trabalho e pelo carinho nas horas difíceis.

À farmacêutica **Luzia Naôko Shinohara Furukawa**, pelo auxílio indispensável no desenvolvimento deste trabalho e por sua preciosa amizade.

Ao **Walter Campestre** e **Janice da Graça Pião da Silva** pela parceria constante e pela dedicação no cuidado diário dos animais e materiais utilizados neste estudo.

À amiga **Elisabete Aparecida dos Santos Menah** pela participação neste trabalho e pelo seu carinho.

Aos colegas e amigos do **Laboratório de Fisopatologia Renal** do Departamento de Clínica Médica da Universidade de São Paulo, pelo apoio e carinho que me ajudaram nesta caminhada.

Aos meus amigos da **OSEC** pelo amor, compreensão e carinho que me ajudaram nesta e em outras importantes caminhadas da minha vida.

À **FAPESP** pelo apoio financeiro.

**Façam de suas vidas uma estrada onde figure a dignidade, compreensão,
amor e cumplicidade e sua chegada será repleta de luz e sabedoria!**

Elisabete Alcantara, 1997

SUMÁRIO

1. Resumo.....	1
2. Introdução.....	2
3. Objetivo.....	8
4. Métodos.....	9
5. Cálculos e Análise estatística.....	12
6. Resultados.....	14
7. Tabelas.....	18
8. Discussão.....	37
9. Conclusões.....	41
10. Summary.....	42
11. Referências Bibliográficas.....	43
12. Apêndice.....	48

RESUMO

Heme oxigenase (HEOX) é uma enzima que converte o anel heme em biliverdina, monóxido de carbono (CO) e Fe^{3+} . O CO ativa a guanilil ciclase, com resultante produção de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) provocando relaxamento da musculatura lisa vascular.

Nós verificamos o efeito da inibição aguda da heme oxigenase com zinco protoporfirina (ZnPP IX) sobre a pressão arterial de ratos Wistar machos recebendo dieta hipossódica (0,15% de NaCl), normossódica (1,3% de NaCl) ou hipersódica (8% de NaCl) desde o desmame, com 21 dias de vida. Para isto a pressão arterial caudal (grupo A - 3 e B - 6 meses de idade) e carotídea (grupo C) foram medidas antes e após a administração do inibidor da HEOX ou de veículo (Na_2CO_3).

Em resposta ao ZnPP IX, os animais do grupo A submetidos à sobrecarga salina apresentaram uma significativa diminuição dos níveis pressóricos enquanto que os animais que recebiam dieta hipo e normossódica, apresentaram aumento dos níveis pressóricos. No grupo B e C, após inibição da enzima, não houve modificação dos níveis pressóricos dos ratos em nenhuma das três dietas. Observamos nos três grupos (A, B e C) uma correlação negativa entre a pressão arterial basal (antes da administração de ZnPP) e a área debaixo da curva da variação percentual das pressões arteriais após inibição de HEOX (grupo A: $r=0,66 - P<0,0001$ –; grupo B: $r=0,59 - P=0,006$ –; grupo C: $r=0,59 - P<0,0005$ –). Nos animais que receberam veículo, esta correlação não ocorreu, exceto para PAS no grupo C.

Podemos concluir que a resposta pressórica à inibição da HEOX é modulada pela pressão arterial basal.

INTRODUÇÃO

Diversos são os mecanismos de regulação que são acionados para corrigir modificações que ocorrem nos níveis da pressão arterial. Os mecanismos neurais detectam a intensidade da pressão por meio de sensores distribuídos ao longo do sistema vascular. Vários sistemas humorais também participam da regulação da pressão arterial, como, por exemplo, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, as catecolaminas, a vasopressina, o sistema caliceína-cinina, etc. Neste processo de manutenção da pressão arterial dentro de certos limites, os rins têm um papel central.

Há alguns anos, uma série de estudos têm avaliado o catabolismo do anel heme e têm verificado um possível vínculo da atividade desta via metabólica sobre os níveis pressóricos. A heme oxigenase é uma enzima que catalisa a reação de quebra do anel heme na presença de oxigênio molecular e de citocromo P-450 redutase que transfere elétrons de NADPH para heme (Maines, 1992) - figura 1.

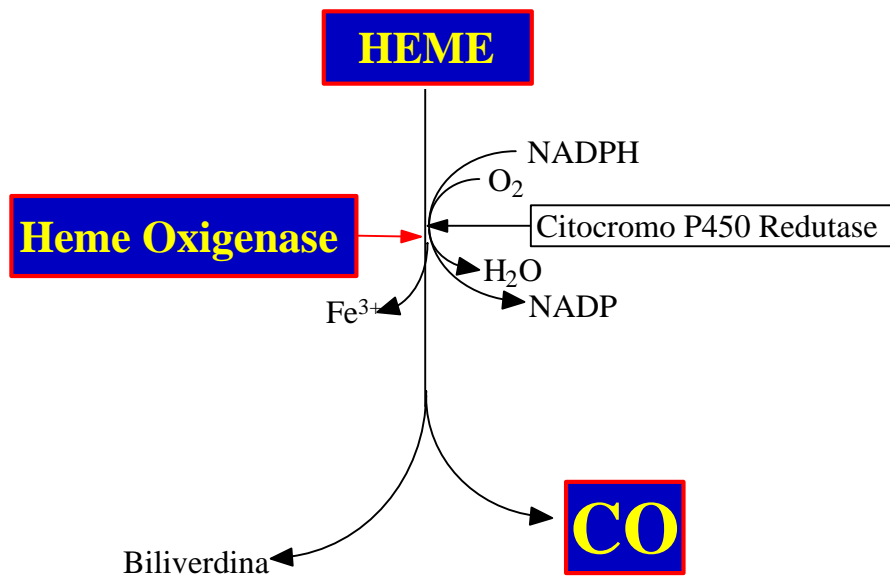


Figura 1: Catabolismo de heme pela heme oxigenase.

A atividade enzimática da heme oxigenase (HEOX) gera produtos que são biologicamente ativos:

1. o monóxido de carbono (CO), que tem ação semelhante a do óxido nítrico (NO), uma molécula sinalizadora para a geração de guanosina 3', 5' monofosfato cíclico (cGMP) nos sistemas biológicos, que promove o relaxamento da musculatura lisa vascular (Rodgers, 1996),
2. a biliverdina, que é reduzida pela biliverdina redutase, formando bilirrubina que é um potente antioxidante
3. e o ferro, que é reutilizado na formação de uma nova molécula de heme (Maines, 1997).

Heme consiste de um anel porfirínico com um átomo de ferro (Fe^{2+}) quelado em seu centro pela enzima ferroquelatase e pode ser denominada ferroprotoporfirina, protoheme, heme *b* ou simplesmente heme (Maines, 1992; Marks, 1994; Schweitzer, 1997). Os níveis de heme são regulados por duas enzimas: a δ aminolevulinato sintetase, enzima limitante da biossíntese e pela (HEOX) enzima responsável pelo catabolismo de heme.

Heme é de importância vital nos sistemas fisiológicos integrando várias proteínas que são denominadas hemoproteínas e que são essenciais para o transporte de oxigênio (hemoglobina), estoque de oxigênio (mioglobina), respiração celular (citocromos mitocondriais), destruição de radicais livres (catalase e peroxidase) entre outras funções (Abraham, 1988).

Em mamíferos, duas isoenzimas de HEOX foram identificadas até o momento, a HEOX-1 e a HEOX-2. As duas isoenzimas apresentam semelhanças quanto a especificidade de substrato e quanto a necessidade de um cofator para que ocorra a atividade enzimática. As isoenzimas diferem quanto ao tipo de célula nas quais são expressas, na distribuição tecidual e em sua regulação.

As isoenzimas são produtos de diferentes genes (McCoubrey, 1997; Maines, 1997). HEOX-1, a forma induzível, é também conhecida como proteína de estresse HSP32 (Maulik, 1996) e tem peso molecular entre 30.000 e 33.000 daltons. A HEOX-2, a forma constitutiva, tem peso molecular de aproximadamente 36.000 daltons. No

sistema cardiovascular, HEOX-2 é a forma predominantemente expressa em condições normais. A proteína HEOX-2 é normalmente localizada na camada endotelial e no músculo liso dos vasos sanguíneos (Maines, 1997; Marks, 1997), nos quimiorreceptores carotídeos e nos neurônios adventiciais dos vasos sanguíneos (Maines, 1997).

Em seguida detalharemos um pouco dos mecanismos envolvidos na regulação da HEOX.

Regulação da expressão e atividade da heme oxigenase

O gene da HEOX-2 é responsivo somente aos glicocorticóides. O gene da HEOX-1 responde a um grande número de estímulos, como, por exemplo, os gerados pelo estresse oxidativo. HEOX-1 também pode ser induzida por hipertermia, no coração, fígado, rim e cérebro alcança a resposta máxima em uma hora e após seis horas os valores tendem a voltar aos seus níveis normais.

Outros reguladores da HEOX-1 são o seu substrato heme, além de sais de metais como: cromo, manganês, ferro, níquel, cobre, zinco, chumbo, cádmio, estanho e outros. Foi mostrado que uma única dose de cloreto de cobalto em ratos ($25\mu\text{mol/kg}$ s.c.) promove um aumento da atividade enzimática dentro de 2 horas e este aumento persiste por 3 a 4 dias seguidos (Abraham, 1988; Cable, 1997).

Os metais aumentam a atividade da HEOX-1 primariamente aumentando a velocidade de transcrição. Alta atividade de HEOX-1 é encontrada no baço, testículo e no cérebro. O baço é o único órgão no qual sob condições normais, condições sem estresse, HEOX-1 é a forma predominante, presumivelmente porque é o órgão responsável pela destruição das células vermelhas senescentes (Cable, 1997).

Outro aspecto de regulação da HEOX refere-se a inibição de sua atividade através de substâncias denominadas metaloporfirinas que são produzidas sinteticamente e representam uma classe de compostos onde, no lugar do átomo de ferro do anel heme há outro metal inserido. Esta substituição do ferro pode ser por cobalto, zinco, estanho e outros (Mitrione, 1988). Estes compostos foram identificados

como inibidores competitivos da HEOX.

Metaloporfirinas, como zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) e zinco deuteroporfirina bis-glicol (ZnDPBG), são alguns dos inibidores eficientes da atividade da HEOX (Jonhson, 1995; Rodgers, 1996). Algumas dessas metaloporfirinas também podem exibir outros efeitos como inibir a atividade da guanilato ciclase em pulmão bovino (Grundemar, 1997) ou estimular a NOS dependendo da concentração de ZnPP IX e do animal de experimentação (Seki, 1997; Grundemar, 1997). Tratamento prolongado com ZnPP IX aumenta a expressão gênica para HEOX-1 *in vivo* e é possível que isto possa abafar sua aparente capacidade de inibir a atividade da HEOX (Marks, 1994, Rodgers, 1996; Grundemar, 1997). ZnPP IX não é somente uma arma farmacológica, mas é também uma substância endógena que é formada quando zinco substitui o ferro na protoporfirina, reação catalisada pela ferroquelatase. Sua concentração plasmática tem sido mostrada ser de até 53 µg/dL. Tem-se sugerido uma função fisiológica para a ZnPP IX, limitando o catabolismo de heme em estados de deficiência de ferro (Marks, 1994). Esta metaloporfirina é amplamente utilizada em estudos que investigam o efeito dos produtos da atividade da HEOX, como, por exemplo, sobre a pressão arterial.

Participação da HEOX nos mecanismos hipertensores

Existem estudos nos quais foi observado um possível efeito da atividade da HEOX na regulação da pressão arterial, mas esta função ainda não foi definitivamente estabelecida (Johnson et al, 1995).

Inúmeros estudos mostraram uma correlação inversa entre a atividade da HEOX e níveis pressóricos em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), animal modelo de hipertensão essencial (Sacerdoti, 1989). Por outro lado, nestes estudos foi também demonstrado que ratos SHR apresentavam níveis de citocromo P-450 redutase elevados durante o período de aumento pressórico (5^a a 13^a semana) com conseqüente aumento na quantidade de metabólitos vasoconstritores do ácido araquidônico (AA).

Sacerdoti e cols. (Sacerdoti, 1989) demonstraram em seu trabalho que

estimulando com cloreto de estanho a HEOX em ratos SHR jovens há uma diminuição dos níveis de citocromo P-450 redutase e uma redução no incremento dos níveis pressóricos com a idade. A redução dos níveis de citocromo P-450 redutase deve-se a menor disponibilidade de anel heme necessário para a síntese desta enzima. O efeito anti-hipertensivo é atribuído a uma diminuição dos mecanismos pressores mediados pelos produtos de citocromo P-450 redutase (Johnson, 1996).

Em outro trabalho que aborda o assunto, ratos SHR foram tratados cronicamente com SnCl_2 . Os animais foram divididos em três grupos: 1) um grupo tratado com SnCl_2 da 5ª a 20ª semana; 2) um grupo tratado com SnCl_2 da 5ª a 13ª semana e 3) um grupo controle. Observou-se que os animais tratados até a 20ª semana de idade, apresentavam níveis pressóricos menores quando comparados ao grupo controle. No segundo grupo, os níveis pressóricos mantiveram-se reduzidos mesmo após a interrupção do tratamento na 13ª semana. A interpretação dos autores foi de que o SnCl_2 estimula a atividade da enzima HEOX e depleta os níveis de citocromo P-450 redutase resultando em menor formação de metabólitos vasoconstritores do AA e maior produção de CO (vasodilatador) resultando na redução da pressão (Escalante e cols., 1991).

Um terceiro trabalho feito por Martasek e cols. (Martasek, 1991) administraram heme arginato (9 a 30 mg/kg/dia) por 4 dias em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e obtiveram uma significativa diminuição da pressão arterial nestes ratos, este efeito não foi observado com a concomitante administração de estanho protoporfirina (3,75mg/kg s.c.). A conclusão foi de que a redução da pressão arterial foi decorrente de uma estimulação da HEOX pelo heme arginato.

Johnson e cols. (Johnson, 1995) avaliaram o efeito agudo da inibição da atividade da HEOX na pressão arterial em ratos acordados. Foram utilizados ratos machos, Sprague-Dawley. ZnDPBG e ZnPP IX, inibidores da atividade da HEOX induziram aumento na pressão arterial paralelamente com o aumento na resistência periférica, que pode ser conseqüência da diminuição de CO. Constatou-se também que o sistema nervoso autônomo participa do mecanismo pressor devido a inibição de HEOX por ZnDPBG, visto que o pré-tratamento com clorisondamina ou prazosin

preveni o aumento da pressão arterial. Concluiu-se que o CO do metabolismo de heme exerce uma influência contra-regulatória sobre o mecanismo autonômico que promove elevação da pressão arterial.

Recentemente, Johnson e cols. (Johnson, 1996) estudaram o efeito do maior aporte de substrato da HEOX sobre os níveis pressóricos em ratos hipertensos e normotensos. Neste estudo foi demonstrado que a administração de heme L-arginato e heme L-lisinato diminui a pressão arterial em ratos hipertensos mas não em normotensos. Esta ação vasodepressora da HEOX é prevenida pela administração de zinco deuteroporfirina bis-glicol (inibidor da HEOX), sugerindo que a ação depressora é devida a ação da enzima. O pré tratamento com deferoxamina (quelante de ferro) e biliverdina não modificou a pressão arterial. Portanto, é provável que a ação vasodepressora decorrente da estimulação da HEOX é mediada pelo CO, um dos produtos da ação da HEOX sobre o anel heme.

Há alguns anos, o nosso grupo vem estudando os mecanismos hipertensores do cloreto de sódio tanto na hipertensão primária humana (Dichtchekenian, 1989; Heimann, 1991; Dichtchekenian, 1992; Santello, 1997), quanto em animais de experimentação (Lima, 1997). Prosseguindo nestes estudos, permitimo-nos conjecturar que a via heme - heme oxigenase possa participar dos mecanismos envolvidos com o efeito hipertensor do NaCl. O motivo desta conjectura deve-se ao seguinte: o anel heme é parte integrante da molécula de várias enzimas (Sacerdoti, 1989, Maines, 1992), algumas delas influenciadas pelo nível de consumo de sal. Desta forma, em se modificando a disponibilidade de heme, talvez o efeito pressor do sal possa ser estimulado ou abafado. Os produtos da ação de algumas destas enzimas (óxido nítrico sintetase, guanilato ciclase, ciclooxigenase, etc) podem modificar os níveis da pressão arterial devido a um efeito sobre a musculatura lisa vascular (Johnson, 1996).

Verificar a existência de uma possível associação entre o metabolismo do anel heme e o efeito do NaCl sobre a pressão arterial é **o OBJETIVO** do presente estudo.

MÉTODOS

Foram utilizados 139 ratos Wistar machos com 12 ou 24 semanas de idade.

Estes animais foram divididos em três grupos:

Grupo A: ratos com 12 semanas de idade nos quais foi medida a pressão arterial caudal (PAC),

Grupo B: ratos com 24 semanas de idade nos quais também foi medida a pressão arterial caudal (PAC), e

Grupo C: ratos com 12 semanas de idade nos quais foi medida a pressão na artéria carótida.

Logo após desmame (21 dias de idade), estes animais receberam dietas contendo diferentes conteúdos de cloreto de sódio: hiper (HR - 8% de NaCl - Harlan Teklad, Madison - WI/USA), normo (NO - 1,3% de NaCl) ou hipossódica (HO - 0,15% NaCl) - figura 2. O número de animais em cada grupo foi: Grupo A: HR =18, NO =18 e HO =17; grupo B: HR =12 e HO =12 e grupo C: HR =20, NO =21 e HO =21.

Os animais foram acondicionados em gaiolas com 4 a 5 animais, recebendo ração e água potável *ad libitum*, em ambiente mantido a 25°C, com ciclos noite-dia fixos (12 horas).

Pressão arterial caudal (PAC)

A PAC foi avaliada nos animais com 12 semanas (grupo A) e 24 semanas (grupo B).

A PAC foi medida pelo método oscilométrico (Zatz, 1990), sendo que os valores obtidos correspondem à pressão arterial média. As medidas foram realizadas em animais acordados. Foram consideradas apenas aquelas medidas obtidas sem movimentação considerável do animal.

Pressão na artéria carótida

Esta variável foi avaliada no grupo de animais com 12 semanas de idade (grupo C). Um cateter de polietileno (PE-50, Intramedic Inc, USA) foi introduzido na artéria carótida esquerda sob anestesia com éter. O cateter foi exteriorizado entre as escápulas e preenchido com uma solução salina com heparina 500U/ml (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A, São Paulo, Brasil). Vinte quatro horas após a cirurgia, os ratos foram colocados em gaiolas individuais, havendo total liberdade à movimentação. Em seguida, o cateter era conectado a um transdutor de pressão (marca Gould Sthatan Instruments Inc., modelo P23DB, Hato Rey, Puerto Rico - USA) que era acoplado à um polígrafo (marca Anamed Instrumentos, modelo 104 A, São Paulo, Brasil) para medida contínua da pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC).

Medida da excreção urinária de sódio e potássio

Os animais dos grupos A e B foram colocados em gaiola metabólica por 24 horas, com ração e água *ad libitum*, para determinação da excreção urinária de sódio (UNaV) e potássio (UKV).

Protocolo Experimental

Zinco protoporfirina IX (Porphyrin Products Inc, Logan, Utah, USA) foi administrada na dose de 90 $\mu\text{mol/kg}$ IP diluída em solução de carbonato de sódio 50 mmol/L. Os animais controle receberam veículo em volume igual ao do inibidor (3mL/kg - Johnson, 1995).

As medidas de PAc nos grupos A e B foram realizadas antes e 30, 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos após a administração de ZnPP IX ou Na_2CO_3 . Em cada animal eram realizadas seis medidas de pressão arterial caudal em cada um dos momentos citados acima. No grupo C, a PAM foi medida continuamente desde 30 minutos antes

até 5 horas após a administração do inibidor ou do veículo - figura 3. Amostras de sangue foram coletadas da cânula da artéria carótida no início e 300 minutos após a administração de ZnPP IX ou veículo de cada experimento para determinação de nitrito e nitrato (NOx).

Determinações Bioquímicas

Sangue (100 μ L) para determinação do NOx foi coletado em microtubos contendo 100U/mL de heparina. As amostras foram colhidas com seringa gelada e acondicionadas em gelo. Após centrifugação a 4°C, o plasma para determinação de NOx foi separado e armazenado a -80°C. A determinação de NOx foi feita pelo método de Griess.

Método de Griess

Para determinação de NOx, 50 μ L de plasma foram desproteinizados previamente pela adição de 2 μ L de sulfato de zinco 30%, seguido de centrifugação a 2000 rpm por 10 minutos sendo o sobrenadante filtrado em microtubos com filtro de 45 μ m.

As amostras foram diluídas (1:8) com água Milli-Q. Cinquenta μ L destas amostras diluídas foram incubadas com 20 μ L de tampão fosfato 0,31 moles/L, pH 7,4, 10 μ L de NADPH 0,86 mmoles/L, 10 μ L de FAD 0,11 mmoles/L e 10 μ L de nitrato redutase 1 U/mL. Depois de uma hora de incubação em temperatura ambiente foi adicionado o reagente de Griess (Sulfanilamida 1%, N-1-Naftiletilenodiamina 0,1% e ácido fosfórico 5%) e após 10 minutos foi feita a medida da absorbância no leitor de ELISA em comprimento de onda 546nm. Curvas-padrões de nitrato de sódio e nitrito de sódio nas seguintes concentrações 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40 e 50 μ moles/L foram realizadas concomitantemente com o ensaio das amostras (Gilliam, 1990).

Todos os reagentes utilizados nesta técnica foram comprados da Sigma-Aldrich,

Inc. (St Louis, MO - USA) e a enzima nitrato redutase foi comprada da Boehringer Mannheim (Mannheim, Republica Federal da Alemanha).

Cálculos e Análise estatística

Todos os valores são expressos como média e (desvio-padrão da média).

As áreas debaixo das curvas da variação percentual da pressões arteriais de cada animal foram calculadas através do programa GraphPad Prism, versão 2.01.

Utilizou-se o teste "t" de Student para avaliar as diferenças entre as médias observadas no grupo B. Utilizou-se a análise de variância de um caminho para avaliar as diferenças entre as médias obtidas nos grupos A e C. A hipótese de nulidade foi rejeitada quando $P < 0,050$.

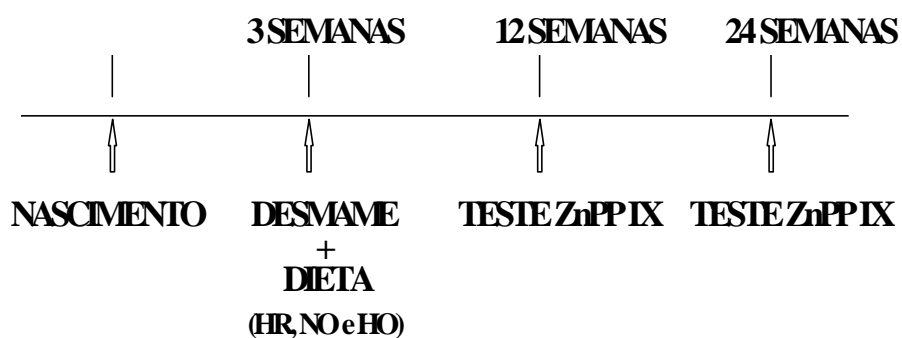


Figura 2: Protocolo experimental

TESTE DE INIBIÇÃO DA HEME
OXIGENASE

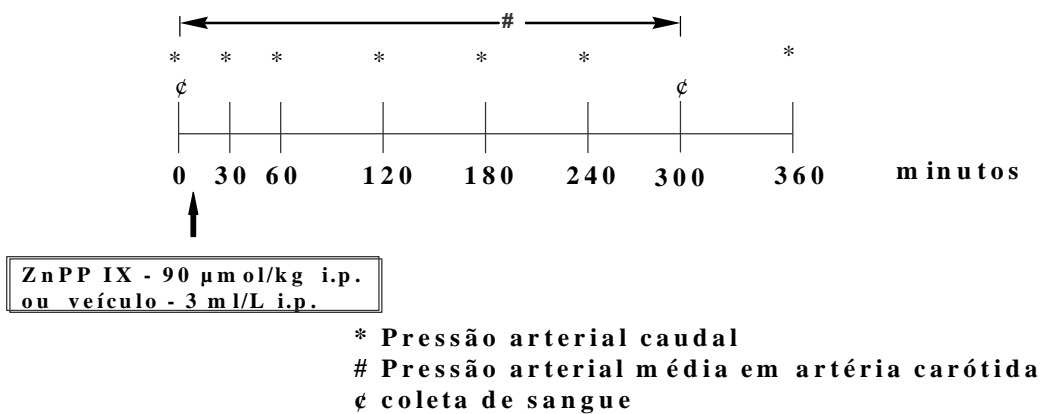


Figura 3: Teste de inibição da heme oxigenase

RESULTADOS

Todas as tabelas identificadas com a letra "A" seguida de um número encontram-se no apêndice. As demais tabelas e as figuras referidas no texto encontram-se no final deste capítulo.

Todas as tabelas de variação percentual da pressão arterial são citadas junto com as tabelas dos respectivos valores absolutos.

Não foram verificadas diferenças entre os valores basais de todas as variáveis dos grupos de animais que receberam ZnPP IX ou veículo. Desta forma, os resultados observados antes da administração de veículo ou ZnPP IX são relatados em conjunto.

Pressão arterial

No grupo A, a pressão arterial caudal basal (P_{Ac}) foi maior em ratos que recebiam dieta HR ($P < 0,010$) quando comparado aos ratos submetidos à restrição salina e dieta normossódica. Os animais que recebiam dieta normossódica também apresentaram P_{Ac} significativamente maior ($P < 0,050$) comparado aos animais mantidos sob restrição salina [HR=136(9); NO=124(12); HO=116(10) mmHg] - figura 4, tabelas 1 e A4. No grupo B, os animais que estavam sob dieta hipersódica, apresentaram um comportamento semelhante ao observado no grupo A. A P_{Ac} foi maior ($P = 0,042$) na vigência de sobrecarga salina comparado aos ratos em dieta HO [HR=144(19) e HO=132(8)mmHg] - figura 4, tabelas 1 e A5. No grupo C, o conteúdo de sal na dieta não modificou ($P > 0,050$) as pressões arteriais médias, sistólicas e diastólicas [P_{AM} - HR=120(24); NO=113(7); HO=116(9)], [P_{AS} - HR=140(15); NO=132(8); HO=131(8)] e [P_{AD} - HR=101(16); NO=96(7); HO=100(10)mmHg] - figuras 4 e 5, tabelas 1, A6 e A7. Estes resultados mostram que nos grupos A e B a P_{Ac} foi maior no animais que recebiam dieta HR. No grupo C este resultado não se repetiu.

No grupo A, o efeito do ZnPP IX sobre a variação percentual da pressão arterial caudal ao longo do tempo foi influenciado pelo conteúdo de sal na dieta. Nos animais

que receberam sobrecarga salina houve uma queda ($P < 0,001$) da PAc, enquanto que nas dietas NO e HO houve uma elevação pressórica (respectivamente, $P = 0,003$ e $P < 0,001$) figura 7, tabelas 2, 3, A10, A11, A12 e A13. Nos grupos B e C não houve mudança significativa da variação percentual da pressão arterial ao longo do tempo em qualquer uma das dietas - grupo B: figura 8, tabelas 4, 5, A14, A15, A16 e A17; Grupo C: figuras 9 e 10, tabelas PAM:6, 7, 8, 9, A18, A19, A20, A21, PAS/PAD:10, 11, 12, 13, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28 e A29. No grupo A houve uma redução ($P = 0,049$) da variação percentual da PAc 360 minutos após a injeção de veículo nos animais submetidos à sobrecarga salina. Nos grupos B e C a variação percentual da PAc (grupo B) e das PAM, PAS e PAD (grupo C) não foi influenciada por veículo nas três dietas utilizadas.

Portanto, a influência do consumo de sal não é uniforme sobre a resposta pressórica à inibição da HEOX.

No grupo A, a AUC da variação percentual das pressões arteriais caudais após a administração do inibidor, foi menor ($P < 0,001$) nos animais sob dieta hipersódica [-3603 (2020) $\Delta\%$ x minuto] comparado aos ratos submetidos às dietas NO [1529 (2559) $\Delta\%$ x min] e HO [1577 (2086) $\Delta\%$ x min] - figura 11, tabela 14. Nos animais que receberam veículo não houve diferença significativa entre as AUCs da variação percentual das pressões arteriais caudais [HR=-108 (1687), NO=433 (1428) e HO=251 (1263) $\Delta\%$ x min - $P = 0,816$] -. No grupo B o mesmo fenômeno ocorreu sendo que a AUC em HR [-3551 (3162) $\Delta\%$ x minuto] foi diferente ($P = 0,0419$) da AUC em HO [313 (3012) $\Delta\%$ x minuto] - figura 12, tabela 15. No grupo C a dieta não influenciou a área debaixo da curva da variação percentual da pressão arterial diastólica - figura 13, tabelas 16, 17 e 18.

A AUC dos animais submetidos ao teste com ZnPP IX nos grupos A e B mostrou-se significativamente diferente quando comparado ao seus respectivos controles (Na_2CO_3).

Foi verificada uma correlação negativa entre a AUC e a pressão arterial basal (antes da administração de ZnPP IX) nos animais que receberam ZnPP IX no grupo A ($r = 0,66$; $P < 0,0001$ - figura 14), no grupo B ($r = 0,66$; $P = 0,006$ - figura 15), e no grupo C (

PAM: $r=0,59$; $P=0,0005$ - figura 16, PAS: $r=0,55$; $P=0,004$ - figura 17 e PAD: $r= 0,45$; $P=0,026$ - figura 18). O mesmo não foi observado nos animais que receberam veículo, exceto para PAS no grupo C.

Freqüência cardíaca

Nos ratos sob dieta hiper e normossódica, houve uma elevação ($P=0,011$ e $P=0,012$, respectivamente) da variação percentual da freqüência cardíaca ao longo do tempo após administração de ZnPP IX no grupo C. Os animais que receberam veículo não apresentaram variação na freqüência cardíaca ao longo do tempo - figura 19, tabelas 19, 20, A30, A31, A32 e A33.

Peso

O peso foi maior nos animais submetidos à dieta HO nos grupos A [(HR=355(32); NO=370(41); HO=416(30) - $P<0,050$)] e B [HR=543(53) e HO=597(62) - $P=0,031$]. No grupo C o peso dos ratos sob sobrecarga salina foi menor do que nas outras duas dietas (NO - $P<0,050$, HO - $P<0,001$) - [HR=321(37); NO=385(41) e HO=353(45) g] - figura 6, tabelas 1, A1, A2 e A3.

Excreção urinária de sódio e potássio

A medida de excreção urinária de sódio (UNaV) confirmou as respectivas dietas fornecidas, com UNaV maior em dieta hipersódica ($P<0,001$). Não houve diferenças na excreção urinária de potássio no grupo A. No grupo C a excreção urinária de potássio em NO foi menor do que em HR ($P<0,050$) - tabelas 1, A8 e A9.

Hematócrito

O hematócrito antes do teste com ZnPP IX ou veículo não sofreu influência ($P>0,05$) das dietas [HR=48,5(5,6); NO=45(5); HO=45(5) %].

Níveis plasmáticos de nitrito e nitrato (NOx)

O NOx plasmático basal, dosado no grupo C, foi maior ($P<0,050$) nos animais sob dieta NO do que naqueles sob dieta HO - [HR=80(30); NO=104(27) e HO=70(23) $\mu\text{mol/L}$]. ZnPP IX ou veículo não modificaram o NOx plasmático, os valores de médias mencionados são referentes aos animais que receberam ZnPP IX e veículo - tabela 21.

Tabela 1. Peso, pressão arterial basal e excreção urinária de sódio (U_{NaV}) e de potássio (U_{KV}) de ratos Wistar com 12 e 24 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Variáveis	GRUPO A	n	GRUPO B	n	GRUPO C	n
HR						
Peso (g)	355(32)	18	543(53)	12	321(37)	20
Pressão arterial caudal basal (mmHg)	136(9)	18	144(19)	12		
Pressão arterial média basal (mmHg)					120(24)	20
Pressão arterial sistólica basal (mmHg)					130(19)	17
Pressão arterial diastólica basal (mmHg)					98(21)	17
Excreção urinária de sódio em 24 horas (mEq)	12,5(3)	12			16,9(2,1)	4
Excreção urinária de potássio em 24 horas (mEq)	0,83(0,26)	12			0,94(0,11)	4
NO						
Peso (g)	370(41)	18			358(41)*	21
Pressão arterial caudal basal (mmHg)	124(12)*	18				
Pressão arterial média basal (mmHg)					113(7)	21
Pressão arterial sistólica basal (mmHg)					132(10)	18
Pressão arterial diastólica basal (mmHg)					96(7)	18
Excreção urinária de sódio em 24 horas (mEq)	1,13(0,6)*	12			1,5(0,5)*	4
Excreção urinária de potássio em 24 horas (mEq)	0,63(0,22)	12			0,59(0,04)*	4
HO						
Peso (g)	416(30)# ϕ	17	597(62)#	12	353(45)#	21
Pressão arterial caudal basal (mmHg)	116(10) # ϕ	10	132(8)#	12		
Pressão arterial média basal (mmHg)					116(9)	21
Pressão arterial sistólica basal (mmHg)					137(11)	14
Pressão arterial diastólica basal (mmHg)					100(12)	14
Excreção urinária de sódio em 24 horas (mEq)	0,43 (0,4)#	12			0,20(0,1)#	4
Excreção urinária de potássio em 24 horas (mEq)	0,83(0,28)	12			0,63(0,25)	4

Valores são expressos como média (desvio-padrão)

Grupo A - pressão arterial caudal em ratos com 12 semanas de idade; grupo B - pressão arterial caudal em ratos com 24 semanas de idade; grupo C - pressão arterial média em artéria carótida de ratos com 12 semanas de idade

#P<0,050 vs HR; ϕ P<0,050 vs NO; *P<0,050 vs HR

n = número de ratos utilizados

Tabela 2. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a pressão arterial caudal de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

TEMPO (minutos)	ZnPP IX		VEÍCULO	
	PAc (mmHg)	n	PAc (mmHg)	n
HR				
0	137(7)	10	135(12)	8
30	135(13)	10	136(13)	8
60	125(12)	10	139(13)	8
120	119(11)	10	134(12)	8
180	114(12)	10	133(12)	8
240	121(13)	8	134(14)	7
360	127(19)	10	129(12)	8
NO				
0	125(14)	10	123(9)	8
30	139(17)	10	124(8)	8
60	137(17)	10	124(7)	8
120	133(16)	8	125(6)	8
180	126(16)	9	124(8)	8
240	127(17)	10	125(8)	8
360	123(10)	10	124(9)	8
HO				
0	115(11)	9	116(08)	8
30	125(08)	9	118(09)	8
60	129(16)	9	116(08)	8
120	123(18)	9	115(08)	8
180	117(11)	9	117(07)	8
240	117(09)	9	116(10)	7
360	114(10)	9	118(08)	7

Valores expressos como média (desvio-padrão)

PAc = pressão arterial caudal

n = número de animais utilizados

Tabela 3. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a variação percentual da pressão arterial caudal de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

TEMPO (minutos)	Δ PA (%)	n	Δ PA (%)	n	Δ PA (%)	n
		HR		NO		HO
			ZnPP IX			
0	0(0)	10	0(0)	10	0(0)	9
30	-2(8)	10	12(12)*	10	10(8)	9
60	-9(7)	10	10(10)	10	13(12)*	9
120	-13(9)*	10	4(6)	8	7(10)	9
180	-16(10)*	10	4(13)	9	2(8)	9
240	-12(11)*	8	2(10)	10	2(7)	9
360	-7(13)	10	0(9)	10	-1(8)	9
			VEÍCULO			
		HR		NO		HO
0	0(0)	8	0(0)	8	0(0)	8
30	1(4)	8	1(3)	8	2(5)	8
60	3(4)	8	1(6)	8	0(4)	8
120	0(6)	8	1(6)	8	-1(4)	8
180	-1(5)	8	0(3)	8	0(4)	8
240	1(7)	7	2(4)	8	1(6)	7
360	-4(8)	8	1(6)	8	2(4)	7

Valores expressos como média (desvio-padrão)

*P<0,050 vs antes da administração de ZnPP IX ou veículo

Δ PA(%) = variação percentual da pressão arterial caudal

n = número de animais utilizados

Tabela 4. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a pressão arterial caudal de ratos Wistar com 24 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR) ou hipossódica (HO) desde o desmame

TEMPO (minutos)	ZnPP IX		VEÍCULO	
	PAc (mmHg)	n	PAc (mmHg)	n
HR				
0	141(21)	8	151(16)	4
30	138(16)	5	146(20)	4
60	124(21)	8	154(13)	4
120	122(21)	5	152(17)	4
180	124(21)	7	150(17)	4
240	125(16)	8	151(16)	4
360	129(16)	8	154(14)	4
HO				
0	131(10)	8	132(1)	4
30	143(12)	6	132(1)	4
60	137(8)	8	134(3)	4
120	131(12)	6	134(5)	4
180	135(17)	8	132(2)	4
240	126(9)	8	133(2)	2
360	131(10)	8	128(3)	3

Valores expressos como média (desvio-padrão)

PAc = pressão arterial caudal

n = número de animais utilizados

Tabela 5. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a variação percentual da pressão arterial caudal de ratos Wistar com 24 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR) ou hipossódica (HO) desde o desmame

TEMPO (minutos)	Δ PA (%)	n	Δ PA (%)	n
		HR		
		ZnPP IX		
0	0(0)	4	0(0)	4
30	-3(21)	4	6(6)	4
60	-11(20)	4	5(7)	4
120	-8(14)	4	-2(12)	4
180	-13(12)	4	3(15)	4
240	-11(8)	4	-3(9)	2
360	-8(10)	2	1(12)	3
		VEÍCULO		
		HR		HR
0	0(0)	4	0(0)	4
30	-3(9)	4	0(1)	4
60	2(4)	4	1(2)	4
120	1(1)	4	1(3)	4
180	0(1)	4	0(2)	4
240	0(1)	4	1(2)	2
360	0(2)	2	-3(2)	3

Valores expressos como média (desvio-padrão)

Δ PA(%) = variação percentual da pressão arterial caudal

n = número de animais utilizados

Tabela 6. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a pressão arterial média em artéria carótida de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hipersódica (HR) desde o desmame

ZnPP IX			VEÍCULO	
TEMPO (minutos)	PAM (mmHg)	n	PAM (mmHg)	n
0	123(25)	10	117(23)	10
24	123(18)	10	115(24)	10
48	120(18)	10	116(26)	10
72	119(16)	10	118(28)	10
96	119(21)	10	112(26)	10
120	114(21)	10	113(26)	10
144	113(22)	10	111(24)	10
168	111(18)	10	113(27)	10
192	112(17)	10	111(29)	10
216	110(18)	10	113(28)	10
240	110(17)	10	114(28)	10
264	111(17)	10	116(27)	10
288	110(18)	9	115(27)	10
312	111(18)	9	116(29)	9

Valores expressos como média (desvio-padrão)

PAM = pressão arterial média

n = número de animais utilizados

Tabela 7. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a pressão arterial média em artéria carótida de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta normossódica (NO) desde o desmame

TEMPO (minutos)	ZnPP IX		VEÍCULO	
	PAM (mmHg)	n	PAM (mmHg)	n
0	116(8)	10	110(6)	11
24	114(11)	10	110(11)	11
48	112(11)	10	108(11)	11
72	111(11)	10	108(11)	11
96	108(16)	9	105(10)	11
120	110(12)	9	103(11)	11
144	111(8)	10	102(9)	11
168	113(12)	10	103(9)	11
192	115(9)	9	103(6)	10
216	112(11)	9	102(5)	9
240	112(8)	9	102(6)	9
264	107(10)	9	102(5)	8
288	107(12)	7	108(7)	7
312	110(9)	8	110(7)	7

Valores expressos como média (desvio-padrão)

PAM = pressão arterial média

n = número de animais utilizados

Tabela 8. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a pressão arterial média em artéria carótida de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hipossódica (HO) desde o desmame

TEMPO (minutos)	ZnPP IX		VEÍCULO	
	PAM (mmHg)	n	PAM (mmHg)	n
0	114(10)	10	118(8)	11
24	121(10)	10	113(14)	11
48	117(13)	10	113(17)	11
72	114(12)	10	111(18)	11
96	110(13)	10	113(17)	10
120	110(15)	10	111(14)	11
144	114(14)	10	112(15)	11
168	117(21)	10	113(13)	11
192	116(22)	10	112(15)	11
216	115(25)	10	112(17)	9
240	114(25)	10	114(17)	9
264	111(24)	10	112(16)	9
288	108(14)	9	114(19)	8
312	104(17)	9	108(17)	7

Valores expressos como média (desvio-padrão)

PAM = pressão arterial média

n = número de animais utilizados

Tabela 9. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a variação percentual da pressão arterial média em artéria carótida de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

TEMPO (minutos)	D PAM (%)	n	D PAM (%)	n	D PAM (%)	n
	HR		NO		HO	
	ZnPP IX					
0	0(0)	10	0(0)	10	0(0)	10
24	1(8)	10	0(8)	10	7(9)	10
48	-1(11)	10	-1(9)	10	2(09)	10
72	-2(11)	10	-2(9)	10	0(10)	10
96	-3(11)	10	-4(13)	9	-3(13)	10
120	-6(13)	10	-2(12)	9	-3(16)	10
144	-7(16)	10	-2(10)	10	1(16)	10
168	-8(15)	10	1(12)	9	4(23)	10
192	-7(14)	10	1(10)	9	3(24)	10
216	-9(16)	10	-2(11)	9	2(28)	10
240	-9(14)	10	-2(6)	9	1(27)	10
264	-8(13)	10	-6(10)	9	-1(27)	10
288	-11(17)	9	-8(11)	7	-6(15)	9
312	-4(12)	9	-5(7)	8	-10(15)	9
	VEÍCULO					
0	0(0)	10	0(0)	11	0(0)	11
24	-1(15)	10	0(8)	11	-4(10)	11
48	0(13)	10	-2(9)	11	-4(13)	11
72	1(13)	10	-2(8)	11	-5(15)	11
96	-3(17)	10	-4(7)	11	-3(11)	10
120	-3(17)	10	-6(10)	11	-5(11)	11
144	-4(17)	10	-7(7)	11	-4(10)	11
168	-3(16)	10	-7(7)	11	-4(9)	11
192	-4(17)	10	-7(7)	10	-4(11)	11
216	-3(17)	10	-8(6)	9	-4(12)	9
240	-2(15)	10	-7(8)	9	-3(12)	9
264	-1(16)	10	-8(5)	8	-5(11)	9
288	-1(16)	10	-3(7)	7	-4(14)	8
312	-1(18)	9	-1(7)	7	-8(13)	7

Valores expressos como média (desvio-padrão)

Δ PAM (%) = variação percentual da pressão arterial média

n = número de animais utilizados

Tabela 10. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) sobre a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

TEMPO (minutos)	HR		NO		HO	
	PAS (mmHg)	n	PAS (mmHg)	n	PAS (mmHg)	n
0	144(15)	8	132(8)	9	129(8)	8
30	135(14)	8	132(16)	9	139(13)	8
60	134(17)	8	128(15)	9	139(7)	8
90	131(17)	8	127(18)	9	135(5)	8
120	131(16)	8	132(16)	9	131(12)	8
150	129(20)	7	133(15)	9	126(16)	7
180	132(17)	8	129(16)	9	129(13)	7
210	130(16)	8	135(17)	8	127(10)	7
240	133(19)	8	130(15)	8	128(10)	7
270	129(20)	8	130(19)	7	127(8)	7
300	132(17)	7	130(14)	7	124(8)	7

TEMPO (minutos)	HR		NO		HO	
	PAD (mmHg)	n	PAD (mmHg)	n	PAD (mmHg)	n
0	104(18)	8	97(8)	9	97(12)	8
30	103(17)	8	99(19)	9	108(11)	8
60	104(20)	8	98(13)	9	108(10)	8
90	103(20)	8	98(16)	9	106(14)	8
120	101(18)	8	99(16)	9	98(21)	8
150	98(24)	7	95(19)	9	98(18)	7
180	103(18)	8	96(16)	9	95(20)	7
210	98(16)	8	98(16)	8	93(19)	7
240	100(14)	8	97(19)	8	90(17)	7
270	97(16)	8	93(17)	7	90(20)	7
300	98(12)	8	89(16)	7	88(18)	7

Valores expressos como média (desvio padrão)

n= número de animais utilizados

Tabela 11. Efeito do veículo sobre a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper(HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

TEMPO (minutos)	HR		NO		HO	
	PAS (mmHg)	n	PAS (mmHg)	n	PAS (mmHg)	n
0	136(14)	8	131(9)	9	133(8)	6
30	128(12)	8	128(14)	9	133(3)	6
60	126(13)	8	129(12)	9	133(8)	6
90	124(11)	7	125(11)	9	136(7)	6
120	119(11)	7	125(10)	9	130(7)	6
150	127(19)	8	122(17)	9	128(9)	6
180	129(21)	7	122(7)	8	129(6)	6
210	128(20)	8	121(6)	8	134(7)	6
240	125(14)	8	121(5)	7	127(13)	5
270	123(15)	7	130(15)	5	138(9)	5
300	134(11)	5	134(12)	4	142(12)	3

TEMPO (minutos)	HR		NO		HO	
	PAD (mmHg)	n	PAD (mmHg)	n	PAD (mmHg)	n
0	98(14)	8	95(7)	9	104(7)	6
30	95(17)	8	93(13)	9	105(6)	6
60	97(14)	8	98(10)	9	102(14)	6
90	94(14)	7	95(10)	9	103(8)	6
120	87(15)	7	94(12)	9	103(6)	6
150	96(20)	8	93(10)	9	100(8)	6
180	91(19)	7	88(7)	8	97(6)	6
210	94(21)	8	89(10)	8	101(6)	6
240	94(16)	8	86(7)	7	96(8)	5
270	93(22)	7	94(7)	5	105(9)	5
300	108(6)	5	98(9)	4	102(8)	3

Valores expressos como média (desvio padrão)

n= número de animais utilizados

Tabela 12. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) sobre a variação percentual da pressão arterial sistólica (PAS%) e diastólica (PAD%) de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

TEMPO (minutos)	HR		NO		HO	
	DPAS (%)	n	DPAS (%)	n	DPAS (%)	n
0	0(0)	8	0(0)	9	0(0)	8
30	-6(8)	8	0(15)	9	8(7)	8
60	-6(10)	8	-2(16)	9	8(4)	8
90	-8(11)	8	-4(16)	9	5(7)	8
120	-8(13)	8	0(13)	9	2(9)	8
150	-11(16)	7	1(14)	9	-4(13)	7
180	-8(13)	8	-2(13)	9	-1(12)	7
210	-9(12)	8	2(15)	8	-2(9)	7
240	-7(16)	8	-1(13)	8	-2(10)	7
270	-10(14)	8	-2(16)	7	-3(7)	7
300	-8(14)	7	-2(12)	7	-5(9)	7

TEMPO (minutos)	HR		NO		HO	
	DPAD (%)	n	DPAD (%)	n	DPAD (%)	n
0	0(0)	8	0(0)	9	0(0)	8
30	0(13)	8	2(19)	9	11(7)	8
60	0(16)	8	2(18)	9	12(9)	8
90	-1(16)	8	2(19)	9	9(12)	8
120	-2(16)	8	3(18)	9	1(19)	8
150	-6(21)	7	-1(21)	9	0(15)	7
180	1(19)	8	0(17)	9	-2(24)	7
210	-5(15)	8	3(18)	8	-5(16)	7
240	-2(23)	8	1(20)	8	-8(15)	7
270	-6(15)	8	-4(19)	7	-8(16)	7
300	-4(20)	8	-8(18)	7	-10(16)	7

Valores expressos como média (desvio padrão)

n= número de animais utilizados

Tabela 13. Efeito do veículo sobre a variação percentual da pressão arterial sistólica (PAS%) e diastólica (PAD%) de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper(HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

TEMPO (minutos)	HR		NO		HO	
	DPAS (%)	n	DPAS (%)	n	DPAS (%)	n
0	0(0)	8	0(0)	9	0(0)	6
30	-5(13)	8	-2(11)	9	0(5)	6
60	-6(12)	8	-1(8)	9	0(7)	6
90	-11(6)	7	-4(6)	9	2(6)	6
120	-15(7)	7	-5(5)	9	-2(10)	6
150	-6(18)	8	-7(12)	9	-4(9)	6
180	-8(14)	7	-8(4)	8	-3(8)	6
210	-4(19)	8	-8(6)	8	1(10)	6
240	-7(14)	8	-8(6)	7	-5(5)	5
270	-8(18)	7	-2(11)	5	4(4)	5
300	-0.22(14)	5	2(7)	4	2(5)	3

TEMPO (minutos)	HR		NO		HO	
	DPAD (%)	n	DPAD (%)	n	DPAD (%)	n
0	0(0)	8	0(0)	9	0(0)	6
30	-3(15)	8	-2(13)	9	1(4)	6
60	-1(12)	8	3(9)	9	-2(12)	6
90	-5(10)	7	0(9)	9	-1(7)	6
120	-12(12)	7	-2(11)	9	0(8)	6
150	-2(22)	8	-2(11)	9	-4(10)	6
180	-7(16)	7	-8(10)	8	-7(9)	6
210	-3(23)	8	-8(10)	8	-3(10)	6
240	-4(16)	8	-10(11)	7	-6(5)	5
270	-6(24)	7	0(7)	5	3(9)	5
300	5(14)	5	5(8)	4	-3(5)	3

Valores expressos como média (desvio padrão)
n= número de animais utilizados

Tabela 14. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a variação percentual da pressão arterial caudal (área debaixo da curva - % x minutos) em ratos Wistar (12 semanas de idade) submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Ratos	ZnPP IX			VEÍCULO		
	HR	NO	HO	HR	NO	HO
1	-1490	1090	1250	-2130	1300	-2120
2	-2810	10	2900	510	-1560	2080
3	-20	-2480	70	-890	940	420
4	-2870	4920	1520	1060	-90	650
5	-4870	-530	2010	1750	2970	1190
6	-3200	1690	-540	2110	800	250
7	-5760	1480	1150	-2100	220	350
8	-6020	5160	-420	-1170	-1120	-810
9	-3010	-370	6250			
10	-5980	4320				
média	-3603	1529*	1577#	-108	433	251
DP	2020	2559	2086	1687	1428	1263

*P<0,001 vs HR; #P<0,001 vs HR

DP = desvio padrão

Tabela 15. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a variação percentual da pressão arterial caudal (área debaixo da curva - % x minutos) em ratos Wistar (24 semanas de idade) submetidos à dieta hiper (HR) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Ratos	ZnPP IX		VEÍCULO	
	HR	HO	HR	HO
1	-2280	6260	110	240
2	-5310	-170	-90	-450
3	-3020	-3890	420	210
4	-8300	-50	-390	-240
5	-5330	-2280		
6	1600	-1430		
7	420	3360		
8	-6190	700		
média	-3551*	313	13	-60
DP	3162	3012	295	295

*P=0,042 vs HO

DP = desvio padrão

Tabela 16. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a variação percentual da pressão em artéria carótida (área debaixo da curva - % x minutos) em ratos Wistar (12 semanas de idade) submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Ratos	ZnPP IX			VEÍCULO		
	HR	NO	HO	HR	NO	HO
1	-1700	-820	8880	-880	-3080	-830
2	2270	-2550	2350	4570	-1100	-600
3	-7700	2660	-920	8640	-350	-470
4	4640	-2960	-2740	-1710	-1300	-400
5	-1890	1840	-890	-2450	-3390	3540
6	-6160	1820	-1570	-2620	-3110	-6340
7	-1580	-630	-1660	550	-1720	2690
8	-3370	890	2960	850	940	-5280
9	-5150	-5300	-9020	-3180	360	510
10	890	-1630	1000	-9430	-400	-4580
11					-1020	-3270
média	-1975	-668	-161#	-566	-1315	-1176
DP	3838	2521	4590	4818	1510	3278

#P<0,01 vs HR

DP = desvio padrão

Tabela 17. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a pressão arterial sistólica (área debaixo da curva - % x minutos) em ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Ratos	ZnPP IX (D% x minutos)			VEÍCULO (D% x minutos)		
	HR	NO	HO	HR	NO	HO
1	-720	120	850	-1340	120	-1610
2	-6150	-1500	2080	-1380	-1500	-800
3	-340	630	-690	-7290	630	-1550
4	-5050	-60	230	-3350	-60	2040
5	-2520	-2740	1310	-1400	-2740	660
6	-1080	-2350	280	-670	-2350	170
7	-5550	-860	-3640	-4020	-860	
8	-2040	-1080	1900	7090	-1080	
9		-2250				
média	-2931	-1121	290	-1545	-980	-182
DP	2321	1191	1835	4102	1190	1419

DP = desvio padrão

Tabela 18. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a pressão arterial diastólica (área debaixo da curva - % x minutos) em ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Ratos	ZnPP IX			Veículo		
	HR	NO	HO	HR	NO	HO
1	3420	300	2500	1500	750	-2090
2	300	-4090	430	-1690	2670	-710
3	140	1440	2290	-7120	1170	-550
4	-7620	3690	-650	-1170	-1350	1580
5	1920	7070	-560	-1300	-520	-1650
6	3200	-9080	240	-1370	-2620	0
7	-6270	580	-6710	-3590	60	
8	-160	2830	4430	9830	-3370	
9		-1270			-2210	
média	-633.8	163.3	246.3	-613.8	-602.2	-570
DP	4139	4672	3309	4888	1968	1300

DP = desvio padrão

Tabela 19. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a frequência cardíaca de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

TEMPO (minutos)	F.C. (bpm)	n	F.C. (bpm)	n	F.C. (bpm)	n
	HR		NO		HO	
	ZnPP IX					
0	361(25)	8	381(50)	10	351(36)	10
30	410(47)	8	389(39)	10	375(31)	10
60	423(43)	8	410(41)	10	383(38)	10
90	441(42)*	8	431(40)	10	392(32)*	10
120	449(49)*	8	431(49)	10	391(28)*	10
150	454(45)*	8	426(49)	10	392(17)*	9
180	465(58)*	8	427(42)	9	397(29)*	9
210	448(45)*	8	424(45)	9	389(18)*	9
240	436(58)*	8	425(53)	9	384(13)	8
270	444(55)*	8	401(36)	8	376(21)	7
300	452(56)*	8	393(35)	8	359(28)	7
	VEICULO					
	HR		NO		HO	
0	383(48)	9	372(29)	10	349(32)	12
30	427(78)	9	376(30)*	10	379(47)	11
60	422(58)	9	393(35)*	10	375(34)	11
90	420(45)	9	407(34)	10	390(40)	11
120	435(51)	9	414(23)	9	402(57)	12
150	422(48)	9	399(25)	10	400(50)	12
180	406(59)	9	396(13)	9	397(61)	11
210	407(54)	9	400(30)	7	407(69)	9
240	414(49)	8	394(9)	7	414(65)	9
270	418(61)	8	393(8)	6	405(81)	8
300	402(60)	6	396(23)	6	381(67)	7

Valores expressos como média (desvio-padrão)

*P<0,050 vs antes da administração de ZnPP IX ou veículo

F.C. = frequência cardíaca

n = número de animais utilizados

Tabela 20. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo sobre a variação percentual da frequência cardíaca de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

TEMPO (minutos)	D F.C.		D F.C.		D F.C.	
	(%)	n	(%)	n	(%)	n
	HR		NO		HO	
ZnPP IX						
0	0(0)	8	0(0)	10	0(0)	10
30	14(11)	8	3(9)	10	7(7)	10
60	17(8)	8	8(7)	10	9(9)	10
90	23(11)*	8	14(7)*	10	12(11)	10
120	24(11)*	8	14(10)*	10	12(9)	10
150	26(15)*	8	13(13)	10	14(14)	9
180	29(18)*	8	17(16)*	9	15(16)	9
210	25(16)*	8	15(11)*	9	12(10)	9
240	22(20)*	8	16(13)*	9	11(12)	8
270	24(17)*	8	11(14)	8	12(13)	7
300	26(18)*	8	9(11)	8	6(11)	7
VEICULO						
	HR		NO		HO	
0	0(0)	9	0(0)	10	0(0)	12
30	12(14)	9	1(6)	10	8(9)	11
60	11(18)	9	6(7)	10	7(7)	11
90	10(11)	9	10(14)	10	12(10)	11
120	14(12)	9	12(10)	9	16(14)	12
150	11(9)	9	8(8)	10	15(15)	12
180	7(13)	9	7(9)	9	13(13)	11
210	7(11)	9	9(11)	7	18(21)	9
240	8(12)	8	5(8)	7	20(22)	9
270	8(12)	8	4(7)	6	16(24)	8
300	2(10)	6	5(8)	6	8(17)	7

Valores expressos como média (desvio-padrão)

*P<0,050 vs antes da administração de ZnPP IX ou veículo

F.C. = frequência cardíaca

n = número de animais utilizados

Tabela 21. Nitrito e nitrato plasmático de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame antes (PRÉ) e 5 horas após (PÓS) a administração de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) ou veículo

Ratos	HR		NO		HO	
	PRÉ ($\mu\text{mol/l}$)	PÓS ($\mu\text{mol/l}$)	PRÉ ($\mu\text{mol/l}$)	PÓS ($\mu\text{mol/l}$)	PRÉ ($\mu\text{mol/l}$)	PÓS ($\mu\text{mol/l}$)
ZnPP IX						
1	91,61	49,95	75,53	60,9	47,35	70,68
2	106,94	52,36	69,45	109,73	94,5	19,58
3	58,13	29,21	65,08	53,39	32,59	56,32
4	56,02	55,35	125,69	82,75	97,78	13,31
5	42,23	87,82				
6	107,45	62,34				
média	77,06	56,17	83,93	76,7	68,1	40
DP	28,4	19,08	28,16	25,30	33	27,9
Veículo						
7	110,32	54,19	75,53	60,9	76	72,49
8	25,55	116,2	69,45	109,73	74,86	59,19
9	102,41	92,09	65,08	53,39	47,93	57,57
10	69,91	21,26	125,69	82,75	68,95	26,9
11	106,68	109,46			93,64	16,3
média	83	78,64	83,9	76,7	72,3	46,5
DP	35,9	40,1	28,2	25,3	16,4	23,7

DP = desvio padrão

DISCUSSÃO

No presente estudo foi constatado que os animais dos grupos A e B e que recebiam dieta hipersódica apresentaram um nível pressórico maior quando comparado a pressão dos animais sob dieta NO ou HO. O mesmo não ocorreu no grupo C. Neste grupo, o conteúdo de sal na dieta não interferiu sobre os níveis de pressão arterial. Os resultados publicados na literatura não são uniformes com relação ao aumento de pressão arterial em humanos e animais normotensos submetidos a sobrecarga salina. Há trabalhos que não mostram elevação da pressão arterial após administração de sal (Kirkendall, 1976; Iwase, 1992). Outros trabalhos, inclusive um do nosso laboratório, mostram um incremento da pressão em animais sob dieta rica em sal (Lima, 1997). A falta de uniformidade dos resultados na literatura, podem ser devidos ao fenômeno da sensibilidade a sal (Dichtchekenian, 1989), à variação na intensidade e duração da sobrecarga salina (Luft, 1979), à fatores genéticos (Fernandez, 1982) e ambientais (Villamil, 1982).

A variação na intensidade e duração da sobrecarga e restrição salina pode ser excluída como explicação para os diferentes resultados observados entre os grupos A e B e o grupo C. Todos os três grupos de animais receberam as mesmas dietas durante um mesmo período de tempo. Diferenças na sensibilidade a sal entre os ratos dos grupos A, B e C são improváveis. Todos os ratos são da mesma cepa e provenientes do mesmo fornecedor (Biotério Central da Faculdade de Medicina da USP). Usando os mesmos argumentos, podem ser excluídos outros fatores genéticos que não a sensibilidade a sal. Entre os fatores ditos ambientais, a agressão cirúrgica não pode ser desprezada. Apesar de todos experimentos terem sido realizados, pelo menos, 24 horas após a cirurgia de implantação dos cateteres, é possível que este intervalo de tempo seja insuficiente para uma total recuperação dos animais. Desta forma, o estresse cirúrgico talvez tenha mascarado as diferenças de pressão, devidas a variação no consumo crônico de sal. O comportamento do peso corpóreo favorece esta

possível explicação. Nos grupos A e B, os ratos HO tinham peso importantemente maior do que os ratos HR. O mesmo não ocorreu no grupo C. Talvez uma perda de peso tenha ocorrido predominantemente nos ratos HO do grupo C, devido a agressão cirúrgica. Um outro indicador que deve ser analisado é a variabilidade dos níveis pressóricos. Esta variabilidade nos ratos HR foi 3 vezes maior no grupo C do que no grupo A e duas vezes maior do que no grupo B. Esta maior variabilidade da pressão arterial nos ratos HR do grupo C pode ter contribuído para esconder diferenças.

A medida direta intra-arterial da pressão no grupo C teve como objetivo observar melhor o efeito de ZnPP IX ao longo do tempo. No entanto, em estudos futuros será necessário um período maior de tempo entre cirurgias e experimentos.

A administração de ZnPP IX no grupo A mostrou uma elevação da PAc ao longo do tempo nos animais mantidos sob dieta NO ou HO. Este resultado está de acordo com dados da literatura (Jonhson, 1995). O esperado para os animais tratados com dieta hipersódica era de que o aumento pressórico decorrente da administração do inibidor da HEOX fosse maior do que os valores encontrados nos animais sob dietas NO e HO. Surpreendentemente, ocorreu uma queda dos níveis pressóricos ao longo do tempo, nestes animais. Os animais do grupo B sob dieta hipersódica apresentaram comportamento semelhante, evidenciado por uma menor AUC comparado aos animais sob restrição salina.

Makita e cols. (Makita, 1994) realizaram um estudo onde eles administraram uma sobrecarga salina (8% de NaCl por 37 dias) à ratos Sprague-Dawley (SD), Dahl sal-resistentes (DR) e Dahl sal-sensíveis (DS) machos. Neste estudo foi possível verificar que o sal provoca um aumento, de cerca de 6 a 7 vezes, na excreção urinária dos metabólitos vasodilatadores da degradação do AA através da via do citocromo P-450 renal nos ratos SD e DR. Tais metabólitos são o ácido 14,15-epoxieicosatrienóico (EET) e ácido dihidroxieicosatrienóico (DHTE). Os autores propõe que estes metabólitos fazem parte de uma resposta adaptativa do rim à um excesso de ingestão salina. Este pode ser um dos mecanismos pelo qual os ratos DR sejam resistentes a administração de sobrecargas de sal. Nos ratos DS a elevação destes metabólitos frente à uma sobrecarga salina não ocorre.

Alguns estudos recentes (Da Silva, 1994; Ishizaka, 1997; Wagner, 1997) permitem uma reinterpretação dos resultados obtidos por Makita e cols. Estes estudos mostraram uma ativação da heme oxigenase induzida por incrementos da pressão obtidos de maneiras diversas. A estimulação da HEOX promove consumo de anel heme (Escalante, 1991). Permitimo-nos conjecturar de que a falta de heme repercute sobre o metabolismo do ácido araquidônico dependente do citocromo P-450, com conseqüente síntese diminuída de compostos vasodilatadores, tais como EET e DHTE. A justificativa desta conjectura é de que o anel heme faz parte da estrutura molecular de uma enzima vital para síntese dos mencionados compostos. Em outras palavras, a não ativação da via de degradação do AA pelo citocromo P-450 nestes ratos é conseqüência do aumento do nível pressórico e não sua causa. Baseado nesta reinterpretação, pode-se imaginar que em se revertendo a falta de heme, ocorra queda da pressão arterial.

No presente estudo foi verificada uma correlação negativa entre pressão arterial basal e o efeito de ZnPP IX sobre a pressão arterial nos três grupos avaliados. Este resultado está de acordo com a reinterpretação feita do trabalho de Makita e cols. Em outras palavras, níveis maiores de pressão estimulam a HEOX, com conseqüente menor disponibilidade de heme e síntese reduzida de EET e DHTE. Inibição da HEOX reverte este quadro, o que resulta em queda da pressão arterial.

No presente estudo foi constatado que ZnPP IX eleva a freqüência cardíaca nos ratos sob sobrecarga salina e naqueles que consumiram dieta normossódica. A falta de dados não permite uma verificação precisa dos mecanismos responsáveis por este fenômeno. No entanto, algumas suposições são pertinentes. A síntese de monóxido de carbono está diminuída devido a inibição da HEOX. Como o monóxido de carbono inibe o sistema nervoso simpático, a falta dele produz efeito inverso, aumentando a freqüência cardíaca. Nos ratos sob restrição salina o sistema nervoso simpático, talvez já estivesse estimulado ao máximo (Honrath, 1997). Nestas circunstâncias, inibição da HEOX não provocou estímulo adicional, o que explica a ausência de repercussão sobre a freqüência cardíaca nesta dieta.

Chen e Sanders (1991) mostraram que a via L-arginina - óxido nítrico é

estimulada por maior consumo de sal em ratos de cepas normotensas. Isto, talvez seja uma explicação para maiores valores de NOx nos ratos NO e HR, apesar de que nestes últimos não tenha sido atingida significância estatística. Não foi constatado nenhum efeito de ZnPP IX sobre os níveis plasmáticos de nitrato e nitrito. Poder-se-ia esperar um aumento destes níveis devido a oferta maior de heme e conseqüente incremento na síntese e atividade da enzima óxido nítrico sintetase.

CONCLUSÕES

1. Sobrecarga salina crônica eleva a pressão arterial em ratos Wistar;
2. Inibição da HEOX provoca queda nos níveis pressóricos em ratos sob dieta HR e elevação da pressão em animais sob dieta NO e HO;
3. O efeito da inibição da HEOX por ZnPP IX é modulada pelo nível pressórico basal;
4. Agressão cirúrgica, provavelmente atenua o efeito do sal sobre a pressão arterial e a resposta à inibição da HEOX.

SUMMARY

The heme ring is hydrolyzed by an enzyme called heme oxygenase (HEOX). The products of that reaction are biliverdin, carbon monoxide (CO) and Fe^{3+} . CO produces vascular smooth muscle cell relaxation due to activation of guanylyl cyclase with the resultant production of 3',5'-cyclic guanosine monophosphate (cGMP).

In the present study the effect on blood pressure due to acute inhibition of HEOX by zinc protoporphyrin IX (ZnPP IX) was observed. Male Wistar rats were fed low (LSD – 0.15% NaCl), normal (NSD – 1.3%) or high salt diet (HSD - 8% NaCl) from weaning (21 days-old animals). Tail-cuff blood pressure was measured in group A and B and continuous intra-arterial pressure was evaluated in group C before and after ZnPP IX or vehicle (Na_2CO_3) administration.

In group A, blood pressure decreased in rats on HSD, and increased in the animals on NSD and LSD after ZnPP IX administration. A similar response to ZnPP IX was observed in group B. In group C no change in blood pressure was observed in the rats on the three diets. A negative correlation was obtained between blood pressure measured before ZnPP IX and the area under the curve of the percentual blood pressure change induced by ZnPP IX [(group A: $r=0.66$ - $P<0.0001$), (group B: $r=0.59$ - $P=0.006$), and (group C: $r=0.59$ - $P<0.0005$)]. In the animals that received vehicle, this correlation was not observed.

In conclusion, in Wistar rats, the effect of HEOX inhibition by ZnPP IX is modulated by the basal blood pressure levels.

BIBLIOGRAFIA

Abraham, N.G., Lin, J.H.C., Schwartzman, M.L., Levere, R.D., Shibahara, S. The physiological significance of heme oxygenase. *Int. J. Biochem.*, 20(6):543-558, 1988.

Cable, E.E., Gildemeister, O.S., Pepe, J.A., Lambrecht, R.W., Bonkovsky, H.L. Mechanism of induction of heme oxygenase by metalloporphyrins in primary chick embryo liver cells: evidence against a stress-mediated response. *Mol. Cell Biochem.*, 169:13-20, 1997.

Chen, P.Y., Sanders, P.W. L-arginine abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. *J. Clin. Invest.*, 88:1559-1567, 1991.

Da Silva, J.L., Tiefenthaler, M., Park, E., Escalante, B., Schwartzman, M.L., Levere, R., Abraham, N.G. Tin-Mediated heme oxygenase gene activation and cytochrome P450 arachidonate hydroxylase inhibition in Spontaneously Hypertensive Rats. *Am. J. Med. Sci.*, 307(3):173-181, 1994.

Dichtchekian, V., Sequeira, D.M.C., Andriollo, A., Marcondes, M., Heimann, J.C. Salt sensitivity in human essential hypertension: effect of renin-angiotensin and sympathetic nervous system blockade. *Clin. Exper. Hypertens.*, A11(supl1): 379-387, 1989.

Dichtchekian, V., Gisiger, S., Quental, I., Santos, S.R.C.J., Marcondes, M., Heimann, J.C. Higher salt consumption, digoxin-like factor, and nifedipine response are associated with salt sensitivity in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 5:707-712, 1992.

Escalante, D., Sacerdoti, D., Davidian, M.M., Schwartzman, M.L., McGiff, J.C. Chronic treatment with tin normalizes blood pressure in Spontaneously Hypertensive Rats.

Hypertension, 17:776-779, 1991.

Fernandez, P.J., Saavedra, J.M. Catecholamines in discrete kidney regions. Changes in salt-sensitive Dahl hypertensive rats. **Hypertension**, 4(6):821-826, 1982.

Grundemar, L., Ny, L., Pitfalls using metalloporphyrins in carbon monoxide research. **Trends Pharmacol. Sci.**, 18:193-195, 1997.

Gilliam, M.B., Sherman, M.P., Griscavage, J.M., Ignarro, L.J. A spectrophotometric assay for nitrate using NADPH oxidation by *Apergillus* nitrate reductase. **Anal. Biochem.**, 212:359-365, 1993.

Heimann, J.C., Drumond, S., Alves, A.T.R., Barbato, A.J.G., Dichtchekian, V., Marcondes, M.,. Left ventricular hypertrophy is more marked in salt-sensitive than in salt-resistant hypertensive patients. **J. Cardiovasc. Pharmacol.** 17(2):S122-S124, 1991.

Honrath, U., Veress, A.T., Shong, C.K., Sonnenberg, H. Effect of sympathetic and angiotensin-aldosterone systems on renal salt conservation in the rat. **Am. J. Physiol.**, 272 (4 Pt 2):F538-544, 1997.

Ishizaka, N., De Léon, H., Laursen, J.B., Fukui, T., Wilcox, J.N., De Keulenaer, G., Griendling, K.K., Alexander, R.W. Angiotensin II-induced hypertension increases heme oxygenase-1 expression in rat aorta. **Circulation**, 96:1923-1929, 1997.

Iwase, M., Nunoj, K., Wakisaka, M., Wada, M., Kodama, T., Maki, Y., Fujishima, M. Effects of salt loading on glucose tolerance, blood pressure, and albuminuria in rats with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Metabolism** 41:966-969, 1992.

Johnson R.A., Lavesa M., Askari B., Abraham, N.G., Nasjletti, A. A heme oxygenase product, presumable carbon monoxide, mediates a vasodepressor function in rats.

Hypertension, 25:166-169, 1995.

Johnson, R.A., Lavesa, M., DeSeyn, K., Scholer, M.J., Nasjletti, A. Heme oxygenase substrates acutely lower blood pressure in hypertensive rats. **Am. J. Physiol.** 271:H1132-H1138, 1996.

Kirkendall, W.M., Connor, W.E., Abboud, F., Rastogi, S.P., Anderson, T.A., Fry, M. The effect of dietary sodium chloride on blood pressure, body fluids, electrolytes, renal function, and serum lipids of normotensive man. **J. Lab. Clin. Med.** 87:418-434, 1976.

Lima, N.K.C., Lima, F.B., Santos, E.A., Okamoto, M.M., Matsushita, D.H., Hell, N.S., Heimann, J.C. Chronic sodium chloride overload increases blood pressure and improves glucose metabolism, without changing insulin sensitivity. **Am. J. Hypertens.**, 10: 720-727, 1997.

Luft, F.C., Rankin, L.I., Bloch, R., Weyman, A.E., Willis, L.R., Murray, R.H., Grim, C.E., Weinberger, M.H. Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal black and white men. **Circulation**, 60:697-706, 1979.

McCoubrey, W., Huang, T.J., Maines, M.D. Heme oxygenase-2 is a hemoprotein and binds heme through heme regulatory motifs that are not involved in heme catalysis. **J. Biol. Chem.**, 272(19):12568-12574, 1997.

Maines MD: **Heme oxygenase: Clinical Applications and Functions**. Florida, CRC Press, 1992.

Maines, M.D. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. **Annu .Rev. Pharmacol. Toxicol.**, 37:517-554, 1997.

Makita, K., Kihito, T., Karara, A., Jacobson, H.R., Falck, J.R., Capdevila, J.H. Experimental and/or genetically controlled alterations of the renal microsomal cytochrome P450 epoxygenase induced hypertension in rats fed a high salt diet. **J. Clin. Invest.**, 94:2414-2420, 1994.

Marks, G.S. Heme oxygenase: the physiological role of one of its metabolites, carbon monoxide and interactions with zinc protoporphyrin, cobalt protoporphyrin and other metalloporphyrins. **Cell. Mol. Biol.**, 40(7), 863-870, 1994.

Marks, G.S., McLaughlin, B.E., Vreman, H.J., Stevenson, D.K., Nakatsu, K., Brien, J.F., Pang, S.C. Heme oxygenase activity and immunohistochemical localization in bovine pulmonary artery and vein. **J. Cardiovasc. Pharmacol**, 30:1-6, 1997.

Martasek, P., Schwartzman, M.L., Goodman, A.I., Solangi, K.B., Levere, R.D., Abraham, N.G. Hemin and L-arginine regulation of blood pressure in Spontaneously Hypertensive Rats, **J. Am. Soc. Nephrol.**, 2:1078-1084, 1991.

Maulik, N., Sharma, H.S., Das, D.K., Induction of the haem oxygenase gene expression during the reperfusion of ischemia rat myocardium. **J. Mol. Cell Cardiol.**, 28:1261-1270, 1996.

Mitrione S.M., Villalon P., Lutton J.D., et al: Inhibition of human adult and fetal heme oxygenase by new synthetic heme analogues. **Am. J. Med. Sci.** 1988; 296(3):180-186.

Rodgers, P.A., Seidman, D.S., Wei, P.L., Dennery, P.A., Stevenson, D.K., Duration of action and tissue distribution of zinc protoporphyrin in neonatal rats. **Pediatr. Res.**, 39:1041-1049, 1996.

Sacerdoti, D., Escalante, B., Abraham, N.G., McGiff, J.C., Levere, R.D., Schwartzman,

M.L., Treatment with tin prevents the development of hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats. **Science**, 243:388-390, 1989.

Santello, J.L., Dichtchekenian, V., Heimann, J.C. Effect of a long time of blood pressure control on salt sensitivity. **J. Medicine**, 28:147-158, 1997..

Schweitzer, M.H., Marshall, M., Carron, K., Bohle, D.S., Busse, S.C., Arnold, E.V., Barnard, D., Horner, J.R., Starkey, J.R. Heme compounds in dinosaur trabecular bone. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 94:6291-6296, 1997.

Seki, T., Naruse, M., Naruse, K., Yoshimoto, T., Tanabe, A., Imaki, T., Hagiwara, H., Hirose, S., Demura, H. Interrelation between nitric oxide synthase and heme oxygenase in rat endothelial cells. **Eur. J. Pharmacol.**, 331:87-91, 1997.

Villamil, M.F., Amorena, C., Ponce-Hornos, J., Muller, A., Taquini, A.C. Role of extracellular volume expansion in the development of DOC-salt hypertension in the rat. **Hypertension**, 4(5):620-624, 1982.

Wagner, C.T., Durante, W., Christodoulides, N., Hellums, J.D., Schafer, A. Hemodynamic forces induce the expression of heme oxygenase in cultured vascular smooth muscle cells. **J. Clin. Invest.**, 100:589-596, 1997.

Zatz, R. A low cost tail-cuff method for the estimation of mean arterial pressure in conscious rats. **Lab. Anim. Sci.**, 40:198-201, 1990.

APÊNDICE

Tabela A1. Peso de ratos Wistar com 12 semanas de idade do grupo A submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

PESO (g)

Ratos	HR	NO	HO
1	350	390	383
2	285	445	371
3	300	365	485
4	340	355	440
5	390	295	422
6	342	350	385
7	328	310	407
8	355	330	392
9	390	340	465
10	332	430	430
11	402	392	415
12	380	400	410
13	380	330	412
14	360	395	433
15	360	400	390
16	350	390	428
17	398	340	403
18	355	400	
média	355*	370	416
DP	32	41	30

DP = desvio padrão
*P<0,001 vs NO e HO

Tabela A2. Peso de ratos Wistar com 24 semanas de idade do grupo B submetidos à dieta hiper (HR) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Ratos	PESO (g)	
	HR	HO
1	490	625
2	550	645
3	485	550
4	460	595
5	590	515
6	530	555
7	630	625
8	605	490
9	505	690
10	530	680
11	590	600
12	547	590
média	543*	597
DP	53	62

DP = desvio padrão *P=0,031 vs HR

Tabela A3. Peso de ratos Wistar com 12 semanas de idade do grupo C submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

RATOS	PESO (g)		
	HR	NO	HO
1	331	400	392
2	395	408	390
3	385	415	405
4	378	445	390
5	343	370	395
6	300	450	355
7	315	408	403
8	292	383	347
9	293	430	387
10	305	355	395
11	290	361	383
12	230	361	325
13	300	355	365
14	310	325	365
15	323	315	299
16	316	343	394
17	340	295	361
18	302	287	383
19	325	287	387
20	340	250	345
21		278	333
média	321*	358	353
DP	37	41	45

DP = desvio padrão *P<0,050 vs NO e HO

Tabela A4. Pressão arterial basal de ratos Wistar com 12 semanas de idade do grupo A submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Ratos	PAc basal (mmHg)		
	HR	NO	HO
1	131	129	106
2	140	153	102
3	141	131	131
4	125	130	129
5	132	119	105
6	133	108	111
7	142	125	123
8	142	103	121
9	133	128	107
10	146	119	124
11	141	122	119
12	132	132	113
13	113	108	118
14	125	117	97
15	142	117	118
16	131	129	119
17	146	131	122
18	147	130	
média	136	124	116
DP	9	12	10

DP = desvio padrão PAc = pressão arterial caudal

*P<0,050 vs NO e HO

Tabela A5. Pressão arterial caudal basal de ratos Wistar com 24 semanas de idade do grupo B submetidos à dieta hiper (HR) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Ratos	PAc controle (mmHg)	
	HR	HO
1	129	117
2	151	124
3	132	145
4	187	133
5	121	133
6	141	130
7	131	125
8	138	144
9	171	132
10	151	133
11	131	131
12	150	132
média	144	132*
DP	19	8

DP = desvio padrão PAc = pressão arterial caudal

*P=0,042 vs HR

Tabela A6. Pressão arterial basal em artéria carótida de ratos Wistar com 12 semanas de idade do grupo C submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

RATOS	PAM basal (mmHg)		
	HR	NO	HO
1	105	108	102
2	95	118	112
3	124	98	114
4	90	112	126
5	147	118	106
6	135	118	125
7	133	118	101
8	119	120	107
9	172	126	128
10	110	121	120
11	107	101	113
12	106	105	110
13	93	110	124
14	123	112	127
15	108	114	121
16	131	121	127
17	105	116	114
18	174	103	101
19	101	106	111
20	119	112	119
21		111	126
média	120	113	116
DP	24	7	9

DP = desvio padrão PAM = pressão arterial média

Tabela A7. Pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) basal de ratos Wistar com 12 semanas de idade do grupo C submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Ratos	PAS basal (mmHg)			PAD basal (mmHg)		
	HR	NO	HO	HR	NO	HO
1	140	130	135	85	90	115
2	125	135	140	80	90	105
3	140	120	145	100	90	110
4	130	130	125	90	100	95
5	150	145	125	110	100	100
6	135	140	130	115	100	100
7	155	134	115	115	103	90
8	110	125	130	90	100	105
9	135	120	130	90	85	85
10	155	135	130	100	100	115
11	155	135	120	110	110	80
12	165	140	135	130	95	95
13	140	145	140	125	105	105
14	125	118	130	75	88	100
15	150	133		110	95	
16	125	125		95	86	
17		125			90	
18		135			100	
média	130	132	137	98	96	100
DP	19	10	11	21	7	12

DP = desvio padrão

Tabela A8. Excreção urinária de sódio (UNaV) e de potássio (UKV) em 24 horas em ratos Wistar com 12 semanas de idade do grupo A submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Ratos	UNaV (mEq)			UKV(mEq)		
	HR	NO	HO	HR	NO	HO
1	11,935	2,268	0,71	1,05	0,78	0,97
2	9,951	1,27	1,026	0,868	0,52	1,188
3	13,952	1,278	0,098	0,896	0,765	0,8
4	8,976	1,356	0,163	0,552	0,51	0,598
5	11,206	1,188	0,035	0,702	0,636	0,56
6	17,296	0,48	1,118	0,966	0,372	0,863
7	12,936	0,6	0,414	0,33	0,435	0,702
8		0,72	0,744		0,744	0,744
9	18,518	0,258	0,293	1,175	0,414	0,705
10	11,592	1,674	0,27	0,896	1,071	1,52
11	7,848	1,645	0,15	0,594	0,865	0,72
12	13,248	0,792	0,08	1,088	0,459	0,56
média	12,5	1,13*	0,43*	0,83	0,63	0,83
DP	3	0,6	0,4	0,26	0,22	0,28

DP = desvio padrão *P<0,001 vs HR

Tabela A9. Excreção urinária de sódio (UNaV) e de potássio (UKV) em 24 horas em ratos Wistar com 24 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Ratos	UNaV(mEq)			UKV(mEq)		
	HR	NO	HO	HR	NO	HO
1	19,864	1,885	0,304	1,092	0,62	0,864
2	15,95	0,88	0,033	0,9	0,53	0,297
3	16,732	1,302	0,288	0,846	0,623	0,603
4	14,945	1,968	0,156	0,915	0,588	0,756
média	16,9	1,5	0,2	0,94	0,59	0,63
DP	2,1	0,5	0,1	0,11	0,04*	0,25

DP = desvio padrão *P<0,050 vs HR

Tabela A10. Efeito de zinco protoporfirina (ZnPP IX) sobre a pressão arterial caudal de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	PAc (mmHg)										Média (DP)
HR	Ratos										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	131	140	141	125	132	133	142	142	133	146	137(7)
30	133	142	161	119	122	116	131	139	141	141	135(13)
60	113	114	141	112	121	113	133	124	134	142	125(12)
120	120	96	123	133	109	113	131	120	114	127	119(11)
180	120	112	132	99	105	133	111	99	119	109	114(12)
240	139	140			110	122	110	111	120	112	121(13)
360	121	165	158	123	121	122	108	126	114	113	127(19)
NO	Ratos										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	129	153	131	130	119	108	125	103	128	119	125(14)
30	143	161	119	161	129	118	148	122	132	157	139(17)
60	145	160	140	162	107	120	130	125	138	142	137(17)
120	143	163	130	140		110	121		124	131	133(16)
180	142		105	156	117	119	117	118	122	140	126(16)
240	120	158	111	150	124	105	138	121	121	122	127(17)
360	120	119	133	131	114	116	133	105	131	131	123(10)
HO	Ratos										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
0	106	102	131	129	105	111	123	121	107	115(11)	
30	120	118	141	125	120	119	132	121	132	125(8)	
60	140	105	143	150	118	111	129	125	141	129(16)	
120	109	101	141	158	109	115	130	114	133	123(18)	
180	104	114	130	123	104	102	122	131	124	117(11)	
240	103	116	126	129	111	107	122	120	122	117(9)	
360	99	109	117	125	111	108	133	108	115	114(10)	

Valores expressos como média (DP=desvio-padrão)

PAc = pressão arterial caudal

Tabela A11. Efeito do veículo sobre a pressão arterial caudal de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	PAc (mmHg)								média (DP)
HR	Ratos								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
0	141	132	113	125	142	131	146	147	135(12)
30	142	139	109	125	142	141	143	148	136(13)
60	145	139	112	129	150	143	140	150	139(13)
120	129	139	111	125	150	141	141	139	134(12)
180	139	125	110	131	152	131	140	139	133(12)
240	130	141	109	129	153	141	138		134(14)
360	118	121	110	132	143	138	124	142	129(12)
NO	Ratos								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
0	122	132	108	117	117	129	131	130	123(9)
30	125	130	106	119	125	130	127	130	124(8)
60	132	123	112	118	127	132	130	119	124(7)
120	129	124	111	123	130	130	125	124	125(6)
180	123	129	111	113	123	130	130	129	124(8)
240	123	129	112	116	128	134	132	128	125(8)
360	130	121	111	113	128	134	132	124	124(9)
HO	Ratos								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
0	124	119	113	118	97	118	119	122	116(8)
30	111	124	119	122	100	121	123	125	118(9)
60	111	120	115	121	100	122	119	122	116(8)
120	111	123	113	119	98	118	120	119	115(8)
180	114	122	116	121	101	119	121	118	117(7)
240	115	133	114	119	100	117		116	116(10)
360		129	112	121	103	119	119	120	118(8)

Valores expressos como média (DP=desvio-padrão)

PAc = pressão arterial caudal

Tabela A12. Efeito de zinco protoporfirina (ZnPP IX) sobre a variação percentual da pressão arterial caudal de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	D PAc (%)										média (DP)
HR	Ratos										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	2	1	14	-5	-8	-13	-8	-2	6	-3	-2(8)
60	-14	-19	0	-10	-8	-15	-6	-13	1	-3	-9(7)
120	-8	-31	-13	6	-17	-15	-8	-16	-14	-13	-13(9)*
180	-8	-20	-6	-21	-20	0	-22	-30	-11	-25	-16(10)*
240	6	0			-17	-8	-23	-22	-10	-23	-12(11)*
360	-8	18	12	-2	-8	-8	-24	-11	-14	-23	-7(13)
NO	Ratos										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	11	5	-9	24	8	9	18	18	3	32	12(12)*
60	12	5	7	25	-10	11	4	21	8	19	10(10)
120	11	7	-1	8		2	-3		-3	10	4(6)
180	10		-20	20	-2	10	-6	15	-5	18	4(13)
240	-7	3	-15	15	4	-3	10	17	-5	3	2(10)
360	-7	-22	2	1	-4	7	6	2	2	10	0(9)
HO	Ratos										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
30	13	16	8	-3	14	7	7	0	23	10(8)	
60	32	3	9	16	12	0	5	3	32	13(12)*	
120	3	-1	8	22	4	4	6	-6	24	7(10)	
180	-2	12	-1	-5	-1	-8	-1	8	16	2(8)	
240	-3	14	-4	0	6	-4	-1	-1	14	2(0)	
360	-7	7	-11	-3	6	-3	8	-11	7	-1(8)	

Valores expressos como média (DP=desvio-padrão)

*P<0,050 vs valor antes da administração de ZnPP IX ou veículo

Δ PAc (%) = variação percentual da pressão arterial caudal

Tabela A13. Efeito do veículo sobre a variação percentual da pressão arterial caudal de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	D PAc (%)								média (DP)
HR	Ratos								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	1	5	-4	0	0	8	-2	1	1(4)
60	3	5	-1	3	6	9	-4	2	3(4)
120	-9	5	-2	0	6	8	-3	-5	0(6)
180	-1	-5	-3	5	7	0	-4	-5	-1(5)
240	-8	7	-4	3	8	8	-5		1(7)
360	-16	-8	-3	6	1	5	-15	-3	-4(8)
NO	Ratos								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	2	-2	-2	2	7	1	-3	0	1(3)
60	8	-7	4	1	9	2	-1	-8	1(6)
120	6	-6	3	5	11	1	-5	-5	1(6)
180	1	-2	3	-3	5	1	-1	-1	0(3)
240	1	-2	4	-1	9	4	1	-2	2(4)
360	7	-8	3	-3	9	4	1	-5	1(6)
HO	Ratos								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	-10	4	5	3	3	3	3	2	2(5)
60	-10	1	2	3	3	3	0	0	0(4)
120	-10	3	0	1	1	0	1	-2	-1(4)
180	-8	3	3	3	4	1	2	-3	0(4)
240	-7	12	1	1	3	-1		-5	1(6)
360		8	-1	3	6	1	0	-2	2(4)

Valores expressos como média (DP=desvio-padrão)

Δ PAc (%) = variação percentual da pressão arterial caudal

Tabela A14. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) sobre a pressão arterial caudal de ratos Wistar com 24 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	PAC (mmHg)								média (DP)
HR	Ratos								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
0	129	151	132	187	121	141	131	138	141(21)
30			133	119		150	158	130	138(16)
60	129	112	122	106	99	151	159	112	124(21)
120			121		97	147	139	105	122(21)
180	123	125		149	97	147	129	97	124(21)
240	111	131	115	147	111	148	115	118	125(16)
360	116	145	126	146	115	146	133	105	129(16)
HO									
	1	2	3	4	5	6	7	8	
0	117	124	145	133	133	130	125	144	131(10)
30			155	150	143	143	120	147	143(12)
60	138	121	147	135	137	132	143	143	137(8)
120			113	128	130	127	143	146	131(12)
180	149	121	128	124	119	122	153	161	135(17)
240	130	123	122	137	116	118	123	142	126(9)
360	140	131	128	130	117	120	141	144	131(10)

Valores expressos como média (DP=desvio-padrão)

Tabela A15. Efeito do veículo sobre a pressão arterial caudal de ratos Wistar com 24 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	PAc (mmHg)				média (DP)
	Ratos				
HR	1	2	3	4	
0	171	151	131	150	151(16)
30	171	152	137	125	146(20)
60	173	150	142	151	154(13)
120	172	153	131	152	152(17)
180	171	152	129	149	150(17)
240	170	149	131	152	151(16)
360	173	149			154(14)
HO	1	2	3	4	
0	132	133	131	132	132(1)
30	132	132	130	133	132(1)
60	131	137	133	133	134(3)
120	140	133	131	130	134(5)
180	134	132	133	130	132(2)
240			134	131	133(2)
360	128	126		131	128(3)

Valores expressos como média (DP=desvio-padrão)

Tabela A16. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) sobre a variação percentual da pressão arterial caudal de ratos Wistar com 24 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	D PAc (%)								média (DP)
HR	Ratos								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0)
30			1	-36		6	21	-6	-3(21)
60	0	-26	-8	-43	-18	7	21	-19	-11(20)
120			-8		-20	4	6	-24	-8(14)
180	-5	-17		-20	-20	4	-2	-30	-13(12)
240	-14	-13	-13	-21	-8	5	-12	-14	-11(8)
360	-10	-4	-5	-22	-5	4	2	-24	-8(10)
HO									
	1	2	3	4	5	6	7	8	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0)
30			7	13	8	10	-4	2	6(6)
60	18	-2	1	2	3	2	14	-1	5(7)
120			-22	-4	-2	-2	14	1	-2(12)
180	27	-2	-12	-7	-11	-6	22	12	3(15)
240	11	-1	-16	3	-13	-9	-2	-1	-3(9)
360	20	6	-12	-2	-12	-8	13	0	1(12)

Valores expressos como média (DP=desvio-padrão)

Tabela A17. Efeito do veículo sobre a variação percentual da pressão arterial caudal de ratos Wistar com 24 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	D PAc (%)				média (DP)
	Ratos				
HR					
	1	2	3	4	
0	0	0	0	0	0(0)
30	0	1	5	-17	-3(9)
60	1	-1	8	1	2(4)
120	1	1	0	1	1(1)
180	0	1	-2	-1	0(1)
240	-1	-1	0	1	0(1)
360	1	-1			0(2)
HO					
	0	0	0	0	
0	0	-1	-1	1	0(0)
30	-1	3	2	1	0(1)
60	6	0	0	-2	1(2)
120	2	-1	2	-2	1(3)
180			2	-1	0(2)
240	-3	-5		-1	1(2)
360	-3	-5		-1	-3(2)

Valores expressos como média (DP=desvio-padrão)

Tabela A18. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) sobre a pressão arterial média em artéria carótida de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	PAM (mmHg)										Média (DP)
HR	Ratos										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	105	95	124	90	147	135	133	119	172	110	123(25)
24	108	105	108	95	142	137	137	123	150	122	123(18)
48	108	112	102	95	135	125	143	115	148	122	120(18)
72	102	113	108	95	137	113	137	120	145	120	119(16)
96	103	117	102	87	132	120	135	115	163	112	119(21)
120	102	102	87	100	145	102	132	117	150	107	114(21)
144	103	105	82	100	142	93	135	107	147	113	113(22)
168	102	100	90	105	135	90	128	108	138	115	111(18)
192	100	97	92	108	137	102	125	107	140	113	112(17)
216	100	92	93	110	143	98	118	95	135	115	110(18)
240	92	100	95	107	137	103	112	97	142	112	110(17)
264	93	93	98	110	137	113	117	100	142	112	111(17)
288	90		98	115	137	105	113	88	137	108	110(18)
312	92		105	110	138	108	115	88	138	102	111(18)
NO	Ratos										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	108	118	98	112	118	118	118	120	126	121	116(8)
24	103	97	105	108	127	122	118	108	125	125	114(11)
48	108	93	108	108	127	128	117	102	118	115	112(11)
72	100	100	107	105	133	123	115	102	109	111	111(11)
96	95	115	108	92	132	132		92	98	111	108(16)
120	102	105	110	103	128	133		100	102	107	110(12)
144	103	105	112	107	132	112	115	107	105	113	111(8)
168	105	107	112	110	133	132	118	102	96	120	113(12)
192		113	113	103	130	128	117	107	107	116	115(9)
216		110	108	102	117	138	117	102	105	107	112(11)
240		115	103	103	122	120	113	102	107	120	112(8)
264		115	103	90	113	118	103	100	98	120	107(10)
288		113		90	117		118	100	93	115	107(12)
312		118		98	115	118	117	98	102	113	110(9)
HO	Ratos										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	102	112	114	126	106	125	101	107	128	120	114(10)
24	110	123	115	128	122	123	103	132	122	135	121(10)
48	100	118	108	125	107	127	98	132	120	133	117(13)
72	103	108	110	120	112	127	97	127	103	132	114(12)
96	112	102	108	123	108	122	97	120	85	122	110(13)
120	127	110	107	113	107	125	97	113	77	122	110(15)
144	142	118	110	118	100	120	100	108	98	127	114(14)
168	163	132	108	122	95	118	97	117	97	122	117(21)
192	160	136	112	118	107	115	97	110	80	123	116(22)
216	173	128	118	107	97	115	100	118	77	117	115(25)
240	173	110	112	112	100	118	97	118	78	122	114(25)
264	170	100	108	107	95	120	97	115	82	120	111(24)
288		136	113	103	102	110	93	110	88	118	108(14)
312		128	110	102	98	112	75	107	83	118	104(17)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão)

PAM = pressão arterial média

Tabela A19. Efeito do veículo sobre a pressão arterial média em artéria carótida de ratos Wistar com 12 semanas de idade do grupo C submetidos à dieta hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	PAM (mmHg)										Média (DP)	
	Ratos											
HR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
0	107	106	93	123	108	131	105	174	101	119	117(23)	
24	105	103	127	110	107	113	105	180	103	97	115(24)	
48	105	120	117	118	107	113	103	187	95	95	116(26)	
72	105	123	115	123	103	117	117	190	92	95	118(28)	
96	92	118	122	118	97	113	115	173	82	92	112(26)	
120	100	123	123	118	100	117	102	173	85	85	113(26)	
144	103	122	118	122	90	123	107	160	88	78	111(24)	
168	102	120	118	117	100	123	105	177	90	77	113(27)	
192	107	122	113	112	93	123	103	180	87	73	111(29)	
216	105	132	110	110	100	120	110	180	90	73	113(28)	
240	107	126	110	113	100	123	107	183	90	78	114(28)	
264	108	122	120	118	97	123	107	183	95	83	116(27)	
288	108	123	120	115	100	127	103	180	93	82	115(27)	
312	105	123	125	118	100	123		180	90	80	116(29)	
NO	1	2	3	8	14	18	19	20	21	22	23	
0	101	105	110	112	114	121	116	103	106	112	111	110(6)
24	95	102	118	112	90	125	122	113	110	112	107	110(11)
48	82	103	112	110	97	118	118	117	110	113	113	108(11)
72	77	100	108	110	110	115	120	110	110	113	112	108(11)
96	78	102	107	102	112	109	113	107	110	112	108	105(10)
120	75	103	117	97	97	107	110	107	107	112	105	103(11)
144	80	98	103	97	103	102	108	103	110	112	103	102(9)
168	78	102	100	105	100	107	110	100	110	110	108	103(9)
192		97	107	102	97	98	103	107	100	115	107	103(6)
216		100	103		90	107	108	103	100	105	105	102(5)
240		100	105		88	102	105	107	107	107	100	102(6)
264		93			97	107	103	103	103	105	102	102(5)
288					122	107	105	100	107	113	103	108(7)
312					118	113	100	103	110	108	120	110(7)
HO	1	2	4	5	8	24	26	27	28	29	30	
0	113	110	124	127	121	127	114	101	111	119	126	118(8)
24	105	107	120	127	120	98	135	87	117	109	115	113(14)
48	117	105	123	127	133	87	132	83	115	104	120	113(17)
72	120	105	122	125	140	89	130	88	112	85	111	111(18)
96	110	107	123	123	143		123	82	108	100	109	113(17)
120	105	112	115	122	135	90	122	88	107	113	111	111(14)
144	98	108	122	135	133	94	120	92	108	102	124	112(15)
168	112	103	123	128	135	102	120	88	115	107	109	113(13)
192	110	105	115	128	140	98	122	83	108	109	115	112(15)
216	107			130	140	112	125	82	108	100	109	112(17)
240	107			125	140	115	125	80	117	107	109	114(17)
264	110			125	140	113	113	85	113	94	114	112(16)
288				122	145	110	122	80	118	102	111	114(19)
312				122		105	125	78	118	94	113	108(17)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão) PAM = pressão arterial média

Tabela A20. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) sobre a variação percentual da pressão arterial média (D PAM) em artéria carótida de ratos Wistar com 12 semanas de idade, submetidos à dieta hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	D PAM (%)										Média (DP)
	Ratos										
HR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	2	11	-12	6	-4	1	3	4	-13	11	1(8)
48	2	18	-18	6	-8	-7	8	-3	-14	11	-1(11)
72	-3	19	-12	6	-7	-16	3	1	-16	9	-2(11)
96	-2	23	-18	-3	-10	-11	1	-3	-5	2	-3(11)
120	-3	7	-30	11	-1	-25	-1	-2	-13	-3	-6(13)
144	-2	11	-34	11	-4	-31	1	-10	-15	3	-7(16)
168	-3	5	-27	17	-8	-33	-4	-9	-20	5	-8(15)
192	-5	2	-26	21	-7	-25	-6	-10	-19	3	-7(14)
216	-5	-4	-25	23	-2	-27	-11	-20	-22	5	-9(16)
240	-13	5	-23	19	-7	-23	-16	-19	-18	2	-9(14)
264	-11	-3	-21	23	-7	-16	-12	-16	-18	2	-8(13)
288	-14		-21	28	-7	-22	-15	-26	-21	-2	-11(17)
312	-11		-8	18	9	-11	-4	-21	-1	-5	-4(12)
NO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	-4	-18	7	-3	7	3	0	9	-1	3	0(8)
48	0	-21	11	-3	7	9	-1	3	-7	-5	-1(9)
72	-7	-15	9	-6	13	5	-3	3	-13	-8	-2(9)
96	-12	-3	11	-18	12	12		-7	-22	-8	-4(13)
120	-6	-11	12	-8	9	13		1	-19	-12	-2(12)
144	-4	-11	14	-5	12	-5	-3	8	-17	-6	-2(10)
168		-10	14	-2	13	12	0	3	-24	-1	1(12)
192		-4	16	-8	10	9	-1	8	-15	-4	1(10)
216		-7	11	-9	-1	17	-1	3	-17	-12	-2(11)
240		-3	5	-8	3	2	-4	3	-15	-1	-2(6)
264		-3	5	-20	-4	0	-12	1	-22	-1	-6(10)
288		-4		-20	-1		0	1	-26	-5	-8(11)
312		0		-12	-3	0	-1	-1	-19	-7	-5(7)
HO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	8	9	1	2	15	-1	2	23	-5	13	7(9)
48	-2	5	-5	-1	1	1	-3	23	-6	11	2(9)
72	1	-3	-4	-5	5	1	-4	18	-19	10	0(10)
96	9	-9	-5	-2	2	-3	-4	12	-34	1	-3(13)
120	24	-2	-6	-10	1	0	-4	6	-40	1	-3(16)
144	39	5	-4	-6	-6	-4	-1	1	-23	6	1(16)
168	60	18	-5	-3	-10	-6	-4	9	-24	1	4(23)
192	57	21	-2	-6	1	-8	-4	3	-37	3	3(24)
216	70	15	4	-15	-9	-8	-1	11	-40	-3	2(28)
240	70	-2	-2	-11	-6	-5	-4	11	-39	1	1(27)
264	67	-11	-5	-15	-10	-4	-4	7	-36	0	-1(27)
288		21	-1	-18	-4	-12	-8	3	-32	-1	-6(15)
312		14	-4	-19	-7	-11	-26	0	-35	-1	-10(15)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão)

Δ PAM (%) = variação percentual da pressão arterial média

Tabela A21. Efeito do veículo sobre a variação percentual da pressão arterial média (D PAM basal) em artéria carótida de ratos Wistar com 12 semanas de idade, submetidos à dieta hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	D PAM (%)										Média (DP)
	Ratos										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
HR											
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	-3	36	-11	-1	-13	0	3	2	-19		-1(15)
48	13	25	-4	-1	-13	-2	7	-6	-20		0(13)
72	16	24	0	-4	-11	11	9	-9	-20		1(13)
96	12	31	-4	-10	-13	10	0	-19	-23		-3(17)
120	16	33	-4	-7	-11	-3	0	-16	-29		-3(17)
144	15	27	-1	-17	-6	2	-8	-13	-35		-4(17)
168	13	27	-5	-7	-6	0	2	-11	-36		-3(16)
192	15	22	-9	-14	-6	-2	3	-14	-38		-4(17)
216	24	18	-11	-7	-8	5	3	-11	-38		-3(17)
240	19	18	-8	-7	-6	2	5	-11	-34		-2(15)
264	15	29	-4	-10	-6	2	5	-6	-31		-1(16)
288	16	29	-7	-7	-3	-2	3	-8	-31		-1(16)
312	16	34	-4	-7	-6		3	-11	-33		-1(18)
NO											
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	-3	8	0	-21	3	5	10	4	0	-4	0(8)
48	-2	2	-2	-15	-3	2	13	4	1	2	-2(9)
72	-5	-2	-2	-4	-5	3	7	4	1	1	-2(8)
96	-3	-3	-9	-2	-10	-2	4	4	0	-2	-4(7)
120	-2	6	-14	-15	-12	-5	4	1	0	-5	-6(10)
144	-6	-6	-14	-9	-15	-7	0	4	0	-7	-7(7)
168	-3	-9	-6	-12	-12	-5	-3	4	-2	-2	-7(7)
192	-8	-3	-9	-15	-19	-11	4	-6	3	-4	-7(7)
216	-5	-6		-21	-12	-7	0	-6	-6	-5	-8(6)
240	-5	-5		-23	-15	-9	4	1	-5	-10	-7(8)
264	-12			-15	-12	-11	0	-3	-6	-8	-8(5)
288				7	-12	-9	-3	1	1	-7	-3(7)
312				4	-6	-14	0	4	-3	8	-1(7)
HO											
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	-3	-3	0	-1	-23	18	-14	5	-8	-8	-4(10)
48	-5	-1	0	10	-31	15	-17	4	-13	-5	-4(13)
72	-5	-2	-2	16	-30	14	-13	1	-29	-12	-5(15)
96	-3	-1	-3	18		8	-19	-2	-16	-13	-3(11)
120	2	-7	-4	12	-29	7	-13	-4	-5	-12	-5(11)
144	-2	-2	6	10	-26	5	-9	-2	-14	-1	-4(10)
168	-6	-1	1	12	-20	5	-13	4	-10	-13	-4(9)
192	-5	-7	1	16	-23	7	-17	-2	-8	-8	-4(11)
216			2	16	-12	10	-19	-2	-16	-13	-4(12)
240			-2	16	-9	10	-21	5	-10	-13	-3(12)
264			-2	16	-11	-1	-16	2	-21	-10	-5(11)
288			-4	20	-13	7	-21	7	-14	-12	-4(14)
312			-4		-17	10	-22	7	-21	-10	-8(13)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão)

Δ PAM (%) = variação percentual da pressão arterial média

Tabela A22. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) sobre a pressão arterial sistólica (PAS) de ratos Wistar com 12 semanas de idade, submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	PAS (mmHg) Ratos								média (DP)	
	HR	1	2	3	4	5	6	7		8
0	135	155	155	165	140	125	150	125		144(15)
30	140	130	145	155	145	110	130	125		135(14)
60	130	130	160	140	155	105	130	125		134(17)
90	125	130	150	140	155	100	125	125		131(17)
120	120	120	155	125	155	130	125	115		131(16)
150	130	120	155	125	155	120	100			129(20)
180	130	130	160	120	155	125	120	115		132(17)
210	130	125	155	125	155	120	120	110		130(16)
240	140	110	150	140	155	145	115	110		133(19)
270	140	105	150	145	155	115	120	105		129(20)
300	130	110	150	150		145	125	115		132(17)
NO										
0	135	135	140	145	118	133	125	125	135	132(8)
30	150	140	130	142	150	100	121	135	120	132(16)
60	125	120	133	138	157	100	127	130	125	128(15)
90	130	120	135	140	155	89	125	120	125	127(18)
120	140	120	143	150	142	100	120	140	130	132(16)
150	140	130	138	148	157	107	117	130	130	133(15)
180	135	115	133	153	139	99	120	135	130	129(16)
210	140	130	143	152	152	100	124	135		135(17)
240	145	135	140	135	142	98	120	125		130(15)
270	140	120	150	135	140	92		135		130(19)
300	140	120	142	140	136	103		130		130(14)
HO										
0	115	130	130	130	120	135	140	130		129(8)
30	115	150	130	135	135	155	140	150		139(13)
60	125	145	135	140	135	150	140	140		139(7)
90	130	140	130	140	135	135	130	140		135(5)
120	130	140	120	140	120	115	145	140		131(12)
150		135	115	125	120	140	100	145		126(16)
180		130	145	125	120	135	105	140		129(13)
210		135	120	130	125	140	110	130		127(10)
240		145	125	120	125	130	115	135		128(10)
270		140	125	130	115	130	120	130		127(8)
300		130	120	120	125	130	110	135		124(8)

Valores são expressos como média (desvio-padrão)

Tabela A23. Efeito do veículo sobre a pressão arterial sistólica (PAS) de ratos Wistar com 12 semanas de idade, submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	PAS (mmHg)									média (DP)
	Ratos									
HR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	140	125	140	130	150	135	155	110		136(14)
30	130	120	105	120	140	130	140	135		128(12)
60	120	110	110	120	140	140	140	130		126(13)
90	130	110	110	120	140	130	130			124(11)
120	120	115	100	110	130	125	130			119(11)
150	135	125	90	110	150	130	135	140		127(19)
180	155	125	95	110	150	135	130			129(21)
210	135	125	90	110	150	135	135	145		128(20)
240	125	120	100	110	140	130	140	135		125(14)
270		110	100	120	140	130	120	140		123(15)
300				120	150	135	130	135		134(11)
NO										
0	130	135	120	130	145	140	134	125	120	131(9)
30	135	135	140	135	140	112	127	125	100	128(14)
60	140	135	130	135	140	127	131	125	100	129(12)
90	140	125	120	130	135	128	128	115	105	125(11)
120	135	125	120	130	130	132	130	115	105	125(10)
150	140	125	120	130	120	135	130	120	80	122(17)
180	130	120	110	125	125	127	123	115		122(7)
210	115	115	120	125	130	117	127	120		121(6)
240	125	115	120	125	120	127		115		121(5)
270	120	150	120		120	142				130(15)
300	120	140	130			147				134(12)
HO										
0	135	140	145	125	125	130				133(8)
30	135	135	135	135	130	130				133(3)
60	125	135	145	140	125	130				133(8)
90	130	140	140	140	125	140				136(7)
120	120	130	125	130	135	140				130(7)
150	110	135	130	130	130	130				128(9)
180	120	135	130	135	130	125				129(6)
210	130	135	130	145	140	125				134(7)
240		130	145	125	110	125				127(13)
270		150	145	135	130	130				138(9)
300		135	155			135				142(12)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão)

Tabela A24. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) sobre a variação percentual da pressão arterial sistólica (DPAS) de ratos Wistar com 12 semanas de idade, submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	D PAS (%) Ratos									média (DP)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
HR										
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0)
30	4	-16	-6	-6	4	-12	-13	0		-6(8)
60	-4	-16	3	-15	11	-16	-13	0		-6(10)
90	-7	-16	-3	-15	11	-20	-17	0		-8(11)
120	-11	-23	0	-24	11	4	-17	-8		-8(13)
150	-4	-23	0	-24	11	-4	-33			-11(16)
180	-4	-16	3	-27	11	0	-20	-8		-8(13)
210	-4	-19	0	-24	11	-4	-20	-12		-9(12)
240	4	-29	-3	-15	11	16	-23	-12		-7(16)
270	4	-32	-3	-12	11	-8	-20	-16		-10(14)
300	-4	-29	-3	-9		16	-17	-8		-8(14)
NO										
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0)
30	11	4	-7	-2	27	-25	-3	8	-11	0(15)
60	-7	-11	-5	-5	33	-25	2	4	-7	-2(16)
90	-4	-11	-4	-3	31	-33	0	-4	-7	-4(16)
120	4	-11	2	3	20	-25	-4	12	-4	0(13)
150	4	-4	-1	2	33	-20	-6	4	-4	1(14)
180	0	-15	-5	6	18	-26	-4	8	-4	-2(13)
210	4	-4	2	5	29	-25	-1	8		2(15)
240	7	0	0	-7	20	-26	-4	0		-1(13)
270	4	-11	7	-7	19	-31		8		-2(16)
300	4	-11	1	-3	15	-23		4		-2(12)
HO										
0	0	0	0	0	0	0	0	0		0(0)
30	0	15	0	4	13	15	0	15		8(7)
60	9	12	4	8	13	11	0	8		8(4)
90	13	8	0	8	13	0	-7	8		5(7)
120	13	8	-8	8	0	-15	4	8		2(9)
150		4	-12	-4	0	4	-29	12		-4(13)
180		0	12	-4	0	0	-25	8		-1(12)
210		4	-8	0	4	4	-21	0		-2(9)
240		12	-4	-8	4	-4	-18	4		-2(10)
270		8	-4	0	-4	-4	-14	0		-3(7)
300		0	-8	-8	4	-4	-21	4		-5(9)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão)

Tabela A25. Efeito do veículo sobre a variação percentual da pressão arterial sistólica (PAS) de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	D PAS (%) Ratos									média (DP)	
	HR	1	2	3	4	5	6	7	8		9
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0)
30	-7	-4	-25	-8	-7	-4	-10	23			-5(13)
60	-14	-12	-21	-8	-7	4	-10	18			-6(12)
90	-7	-12	-21	-8	-7	-4	-16				-11(6)
120	-14	-8	-29	-15	-13	-7	-16				-15(7)
150	-4	0	-36	-15	0	-4	-13	27			-6(18)
180	11	0	-32	-15	0	0	-16				-8(14)
210	-4	0	-36	-15	0	0	-13	32			-4(19)
240	-11	-4	-29	-15	-7	-4	-10	23			-7(14)
270		-12	-29	-8	-7	-4	-23	27			-8(18)
300				-8	0	0	-16	23			-0.2(14)
NO											
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0)
30	4	0	17	4	-3	-20	-5	0	-17		-2(11)
60	8	0	8	4	-3	-9	-2	0	-17		-1(8)
90	8	-7	0	0	-7	-9	-4	-8	-13		-4(6)
120	4	-7	0	0	-10	-6	-3	-8	-13		-5(5)
150	8	-7	0	0	-17	-4	-3	-4	-33		-7(12)
180	0	-11	-8	-4	-14	-9	-8	-8			-8(4)
210	-12	-15	0	-4	-10	-16	-5	-4			-8(6)
240	-4	-15	0	-4	-17	-9		-8			-8(6)
270	-8	11	0		-17	1					-2(11)
300	-8	4	8			5					2(7)
HO											
0	0	0	0	0	0	0					0(0)
30	0	-4	-7	8	4	0					0(5)
60	-7	-4	0	12	0	0					0(7)
90	-4	0	-3	12	0	8					2(6)
120	-11	-7	-14	4	8	8					-2(10)
150	-19	-4	-10	4	4	0					-4(9)
180	-11	-4	-10	8	4	-4					-3(8)
210	-4	-4	-10	16	12	-4					1(10)
240		-7	0	0	-12	-4					-5(5)
270		7	0	8	4	0					4(4)
300		-4	7			4					2(5)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão)

Tabela A26. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) sobre a pressão arterial diastólica (PAD) de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	PAD (mmHg) Ratos									média (DP)	
	HR	1	2	3	4	5	6	7	8		9
0	90	100	110	130	125	75	110	95			104(18)
30	110	105	115	110	125	70	90	100			103(17)
60	105	110	125	95	135	70	90	100			104(20)
90	110	110	115	100	135	65	90	100			103(20)
120	100	95	115	90	140	85	90	95			101(18)
150	95	100	115	90	140	80	65				98(24)
180	100	110	120	85	135	90	85	100			103(18)
210	90	105	110	90	130	85	85	85			98(16)
240	100	90	100	95	130	110	85	90			100(14)
270	100	90	90	100	135	85	90	85			97(16)
300	95	90	90	100	125	105	90	90			98(12)
NO											
0	100	110	95	105	88	95	86	90	100		97(8)
30	120	110	105	112	112	71	68	105	85		99(19)
60	90	95	105	112	115	70	96	105	95		98(13)
90	90	95	103	115	122	67	100	90	100		98(16)
120	105	95	105	123	110	64	95	105	90		99(16)
150	100	90	103	122	120	66	69	95	90		95(19)
180	100	95	88	128	100	64	93	100	95		96(16)
210	100	95	97	122	112	65	95	100			98(16)
240	105	100	92	123	106	56	91	105			97(19)
270	100	80	100	117	100	63		90			93(17)
300	100	80	100	105	93	58		90			89(16)
HO											
0	90	105	85	115	80	95	105	100			97(12)
30	100	115	95	115	90	115	110	120			108(11)
60	110	110	100	120	90	120	105	110			108(10)
90	120	110	95	115	80	105	100	120			106(14)
120	120	110	90	125	75	75	75	110			98(21)
150		110	85	110	80	105	75	120			98(18)
180		95	115	110	80	90	60	115			95(20)
210		105	80	110	75	100	65	115			93(19)
240		105	85	100	75	80	70	115			90(17)
270		105	85	110	65	80	70	115			90(20)
300		95	85	105	70	80	65	115			88(18)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão)

Tabela A27. Efeito do veículo sobre a pressão arterial diastólica (PAD) de ratos Wistar com 12 semanas de idade submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	PAD (mmHg)									média (DP)
	Ratos									
HR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	85	80	100	90	110	115	115	90		98(14)
30	90	75	75	80	100	110	115	115		95(17)
60	85	75	90	90	100	110	110	115		97(14)
90	90	70	85	100	100	110	105			94(14)
120	90	70	70	80	105	105	90			87(15)
150	90	80	60	90	110	110	100	125		96(20)
180	100	75	65	80	110	115	95			91(19)
210	90	75	65	80	110	110	95	130		94(21)
240	90	80	70	80	105	105	105	115		94(16)
270		70	65	90	105	110	85	125		93(22)
300				100	105	110	110	115		108(6)
NO										
0	90	90	90	100	100	100	103	100	85	95(7)
30	100	100	100	105	100	85	101	85	65	93(13)
60	100	105	100	105	105	95	106	95	75	98(10)
90	100	100	90	95	100	93	112	90	75	95(10)
120	100	100	90	90	105	93	109	85	70	94(12)
150	100	100	100	90	100	90	100	90	70	93(10)
180	90	95	90	90	90	80	95	75		88(7)
210	70	95	90	85	95	97	97	80		89(10)
240	90	90	90	90	90	77		75		86(7)
270	85	100	90		95	100				94(7)
300	85	100	100			105				98(9)
HO										
0	115	105	110	95	100	100				104(7)
30	110	105	115	100	100	100				105(6)
60	100	105	125	100	80	100				102(14)
90	110	100	110	100	90	110				103(8)
120	105	95	110	100	100	110				103(6)
150	90	100	115	100	95	100				100(8)
180	100	105	90	100	90	95				97(6)
210	105	100	95	110	100	95				101(6)
240		95	110	95	90	90				96(8)
270		120	100	105	100	100				105(9)
300		95	110			100				102(8)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão)

Tabela A28 . Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) sobre a variação percentual da pressão arterial diastólica (DPAD) de ratos Wistar com 12 semanas de idade, submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	D PAD (%)									média (DP)
	Ratos									
HR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	0	0	0	0	0	0	0	0		0(0)
30	22	5	5	-15	0	-7	-18	5		0(13)
60	17	10	14	-27	8	-7	-18	5		0(16)
90	22	10	5	-23	8	-13	-18	5		-1(16)
120	11	-5	5	-31	12	13	-18	0		-2(16)
150	6	0	5	-31	12	7	-41			-6(21)
180	11	10	9	-35	8	20	-23	5		1(19)
210	0	5	0	-31	4	13	-23	-11		-5(15)
240	11	-10	-9	-27	4	47	-23	-5		-2(23)
270	11	-10	-18	-23	8	13	-18	-11		-6(15)
300	6	-10	-18	-23	0	40	-18	-5		-4(20)
NO										
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0)
30	20	0	11	7	27	-25	-21	17	-15	2(19)
60	-10	-14	11	7	31	-26	12	17	-5	2(18)
90	-10	-14	8	10	39	-29	16	0	0	2(19)
120	5	-14	11	17	25	-33	10	17	-10	3(18)
150	0	-18	8	16	36	-31	-20	6	-10	-1(21)
180	0	-14	-7	22	14	-33	8	11	-5	0(17)
210	0	-14	2	16	27	-32	10	11		3(18)
240	5	-9	-3	17	20	-41	6	17		1(20)
270	0	-27	5	11	14	-34		0		-4(19)
300	0	-27	5	0	6	-39		0		-8(18)
HO										
0	0	0	0	0	0	0	0	0		0(0)
30	11	10	12	0	13	21	5	20		11(7)
60	22	5	18	4	13	26	0	10		12(9)
90	33	5	12	0	0	11	-5	20		9(12)
120	33	5	6	9	-6	-21	-29	10		1(19)
150		5	0	-4	0	11	-29	20		0(15)
180		-10	35	-4	0	-5	-43	15		-2(24)
210		0	-6	-4	-6	5	-38	15		-5(16)
240		0	0	-13	-6	-16	-33	15		-8(15)
270		0	0	-4	-19	-16	-33	15		-8(16)
300		-10	0	-9	-13	-16	-38	15		-10(16)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão)

Tabela A29. Efeito do veículo sobre a variação percentual da pressão arterial diastólica (DPAD) de ratos Wistar com 12 semanas de idade, submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	D PAD (%)									média (DP)
	Ratos									
HR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	0	0	0	0	0	0	0	0		0(0)
30	6	-6	-25	-11	-9	-4	0	28		-3(15)
60	0	-6	-10	0	-9	-4	-4	28		-1(12)
90	6	-13	-15	11	-9	-4	-9			-5(10)
120	6	-13	-30	-11	-5	-9	-22			-12(12)
150	6	0	-40	0	0	-4	-13	39		-2(22)
180	18	-6	-35	-11	0	0	-17			-7(16)
210	6	-6	-35	-11	0	-4	-17	44		-3(23)
240	6	0	-30	-11	-5	-9	-9	28		-4(16)
270		-13	-35	0	-5	-4	-26	39		-6(24)
300				11	-5	-4	-4	28		5(14)
NO										
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0)
30	11	11	11	5	0	-15	-2	-15	-24	-2(13)
60	11	17	11	5	5	-5	3	-5	-12	3(9)
90	11	11	0	-5	0	-7	9	-10	-12	0(9)
120	11	11	0	-10	5	-7	6	-15	-18	-2(11)
150	11	11	11	-10	0	-10	-3	-10	-18	-2(11)
180	0	6	0	-10	-10	-20	-8	-25		-8(10)
210	-22	6	0	-15	-5	-3	-6	-20		-8(10)
240	0	0	0	-10	-10	-23		-25		-10(11)
270	-6	11	0		-5	0				0(7)
300	-6	11	11			5				5(8)
HO										
0	0	0	0	0	0	0				0(0)
30	-4	0	5	5	0	0				1(4)
60	-13	0	14	5	-20	0				-2(12)
90	-4	-5	0	5	-10	10				-1(7)
120	-9	-10	0	5	0	10				0(8)
150	-22	-5	5	5	-5	0				-4(10)
180	-13	0	-18	5	-10	-5				-7(9)
210	-9	-5	-14	16	0	-5				-3(10)
240		-10	0	0	-10	-10				-6(5)
270		14	-9	11	0	0				3(9)
300		-10	0			0				-3(5)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão)

Tabela A30. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) sobre a frequência cardíaca de ratos Wistar com 12 semanas de idade, submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	ZnPP IX F.C. (bpm) Ratos										média (DP)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
HR											
0	375	357	385	395	326	341	375	333			361(25)
30	364	405	400	517	375	417	405	395			410(47)
60	386	441	429	517	395	395	429	395			423(43)
90	429	441	441	536	429	441	385	429			441(42)*
120	450	469	484	536	429	441	375	405			449(49)*
150	417	484	455	517	429	441	385	500			454(45)*
180	455	536	429	517	429	536	385	429			465(58)*
210	405	500	395	484	405	500	429	469			448(45)*
240	405	556	417	395	405	484	385	441			436(58)*
270	405	536	405	500	395	455	385	469			444(55)*
300	395	556	429	500	429	454	385	469			452(56)*
NO											
0	500	357	405	313	405	357	357	357	385	375	381(50)
30	441	360	414	321	385	349	429	375	429	385	389(39)
60	484	414	429	341	429	395	441	366	417	385	410(41)
90	500	386	484	366	441	429	429	441	429	405	431(40)
120	484	353	484	357	484	429	441	441	441	395	431(49)
150	455	328	500	375	441	429	405	469	441	417	426(49)
180		364	484	455	385	484	417	417	441	395	427(42)
210		375	500	385	417	455	385	469	441	385	424(45)
240		375	484	366	417	500	385	469	455	375	425(53)
270		353		429	417	375	386	455	429	366	401(36)
300		385		366	405	357	395	469	395	375	393(35)
HO											
0	370	349	417	366	300	300	357	349	375	326	351(36)
30	405	395	417	375	357	319	357	405	375	341	375(31)
60	417	375	455	375	364	365	324	405	405	343	383(38)
90	395	405	375	441	364	349	405	441	385	357	392(32)*
120	375	385	455	405	385	385	405	375	395	349	391(28)*
150		385	395	405	429	385	375	375	395	385	392(17)*
180		422	385	385	455	357	417	395	385	375	397(29)*
210		417	395	385	385	366	395	405	395	357	389(18)*
240			375	375	375	387	405	395	395	366	384(13)
270				333	391	375	385	395	385	366	376(21)
300				319	346	357	375	395	385	333	359(28)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão)

*P<0,050 vs antes da administração de ZnPP IX ou veículo

F.C. = frequência cardíaca

n = número de animais utilizados

Tabela A31. Efeito do veículo sobre a frequência cardíaca de ratos Wistar com 12 semanas de idade, submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	Veículo												média (DP)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
HR													
0	346	483.9	429	375	357	357	349	405	341				383(48)
30	395	500	577	341	455	429	357	441	349				427(78)
60	455	395	518	375	500	395	349	429	385				422(58)
90	441	455	500	366	441	385	395	429	366				420(45)
120	414	469	517	385	469	455	395	455	355				435(51)
150	441	484	469	395	417	405	349	469	366				422(48)
180	455	441	500	405	395	375	300	429	355				406(59)
210	441	455	500	417	375	366	326	417	366				407(54)
240	455	441	500	405	375	385		405	349				414(49)
270	438	455	536	429	375	357		405	349				418(61)
300		441	500		385	385		375	326				402(60)
NO													
0	375	375	326	375	395	366	385	429	357	341			372(29)
30	357	405	316	375	385	375	355	429	385	375			376(30)*
60	340	405	341	395	441	375	405	441	395	395			393(35)*
90	343	417	429	385	441	395	395	395	469	397			407(34)
120	385	405	405	441	441	385		417	441	409			414(23)
150	375	405	357	429	429	375	395	405	429	395			399(25)
180		395	386	375	385	395	405	405	417	405			396(13)
210		395	349			395	429	387	441	405			400(30)
240		385			385	385	405	395	405	395			394(9)
					395	385	395	405	395	385			393(8)
					417	385	405	395	417	357			396(23)
HO													
0	326	385	349	375	341	319	326	313	326	333	417	375	349(32)
30	333	417	333	441	405	341		357	375	346	469	349	379(47)
60	349	417	349	375	417	349		357	357	349	441	366	375(34)
90	417	429	366	441	429	366		357	349	343	441	357	390(40)
120	395	441	357	455	469	400	417	366	316	385	500	326	402(57)
150	395	429	341	398	469	395	455	341	357	375	484	357	400(50)
180	417	455	366	405	484	385		326	333	357	500	341	397(61)
210	417			395	517		484	341	333	375	469	333	407(69)
240	417			385	469		536	385	357	357	469	349	414(65)
270				395	469		536	326	326	366	484	341	405(81)
300				417	484			319	306	357	441	341	381(67)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão)

*P<0,050 vs antes da administração de ZnPP IX ou veículo

F.C. = frequência cardíaca

n = número de animais utilizados

Tabela A32. Efeito de zinco protoporfirina IX (ZnPP IX) sobre a variação percentual da frequência cardíaca de ratos Wistar com 12 semanas de idade, submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	ZnPPIX DF.C. (%) Ratos										média (DP)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
HR											
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0)
30	-3	13	4	31	15	22	8	19			14(11)
60	3	24	11	31	21	16	14	19			17(8)
90	14	24	15	36	32	29	3	29			23(11)*
120	20	31	26	36	32	29	0	22			24(11)*
150	11	36	18	31	32	29	3	50			26(15)*
180	21	50	11	31	32	57	3	29			29(18)*
210	8	40	3	23	24	47	14	41			25(16)*
240	8	56	8	0	24	42	3	32			22(20)*
270	8	50	5	27	21	33	3	41			24(17)*
300	5	56	11	27	32	33	3	41			26(18)*
NO											
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0)
30	-12	1	2	3	-5	-2	20	5	11	3	3(9)
60	-3	16	6	9	6	11	24	3	8	3	8(7)
90	0	8	20	17	9	20	20	24	11	8	14(7)*
120	-3	-1	20	14	20	20	24	24	15	5	14(10)*
150	-9	-8	23	20	9	20	13	31	15	11	13(13)
180		2	20	45	-5	36	17	17	15	5	17(16)*
210		5	23	23	3	27	8	31	15	3	15(11)*
240		5	20	17	3	40	8	31	18	0	16(13)*
270		-1		37	3	5	8	27	11	-2	11(14)
300		8		17	0	0	11	31	3	0	9(11)
HO											
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0)
30	9	13	0	2	19	6	0	16	0	5	7(7)
60	13	7	9	2	21	22	-9	16	8	5	9(9)
90	7	16	-10	20	21	16	13	26	3	10	12(11)
120	1	10	9	11	28	28	13	7	5	7	12(9)
150		10	-5	11	43	28	5	7	5	18	14(14)
180		21	-8	5	52	19	17	13	3	15	15(16)
210		19	-5	5	28	22	11	16	5	10	12(10)
240			-10	2	25	29	13	13	5	12	11(12)
270				-9	30	25	8	13	3	12	12(13)
300				-13	15	19	5	13	3	2	6(11)

Valores são expressos como média (DP=desvio-padrão)

*P<0,050 vs antes da administração de ZnPP IX ou veículo

F.C. = frequência cardíaca

n = número de animais utilizados

Tabela A33. Efeito do veículo sobre a variação percentual da frequência cardíaca de ratos Wistar com 12 semanas de idade, submetidos à dieta hiper (HR), normo (NO) ou hipossódica (HO) desde o desmame

Tempo (minutos)	Veículo												média (DP)
	D F.C. (%) Ratos												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
HR													
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				0(0)
30	14	3	34	-9	27	20	2	9	2				12(14)
60	32	-18	21	0	40	11	0	6	13				11(18)
90	27	-6	17	-2	24	8	13	6	7				10(11)
120	20	-3	21	3	31	27	13	12	4				14(12)
150	27	0	9	5	17	13	0	16	7				11(9)
180	32	-9	17	8	11	5	-14	6	4				7(9)
210	27	-6	17	11	5	3	-7	3	7				7(11)
240	32	-9	17	8	5	8		0	2				8(12)
270	27	-6	25	14	5	0		0	2				8(12)
300		-9	17		8	8		-7	-4				2(10)
NO													
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			0(0)
30	-5	8	-3	0	-3	2	-8	0	8	10			1(6)
60	-9	8	5	5	12	2	5	3	11	16			6(7)
90	-9	11	32	3	12	8	3	-8	31	16			10(14)
120	3	8	24	18	12	5		-3	24	20			12(10)
150	0	8	10	14	9	2	3	-6	20	16			8(8)
180		5	18	0	-3	8	5	-6	17	19			7(9)
210		5	7			8	11	-10	24	19			9(11)
240		3			-3	5	5	-8	13	16			5(8)
270					0	5	3	-6	11	13			4(7)
300					6	5	5	-8	17	5			5(8)
HO													
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0)
30	2	8	-5	18	19	7		14	15	4	12	-7	8(9)
60	7	8	0	0	22	9		14	10	5	6	-2	7(7)
90	28	11	5	18	26	15		14	7	3	6	-5	12(10)
120	21	15	2	21	38	25	28	17	-3	16	20	-13	16(14)
150	21	11	-2	6	38	24	40	9	10	13	16	-5	15(15)
180	28	18	5	8	42	21		4	2	7	20	-9	13(13)
210	28			5	52		48	9	2	13	12	-11	18(21)
240	28			3	38		64	23	10	7	12	-7	20(22)
270				5	38		64	4	0	10	16	-9	16(24)
300				11	42			2	-6	7	6	-9	8(17)

Valores são expressos como média (desvio-padrão)

FC = frequência cardíaca

n = número de animais utilizados