

EFEITOS DA ATIVIDADE FÍSICA SOBRE A CONCENTRAÇÃO DE HISTAMINA EM ÁTRIOS E VENTRÍCULOS DE RATOS

*Alexandre Marcucci Miotto*¹
*Ronaldo Vagner Thomatieli dos Santos*¹
*José Roberto Moreira de Azevedo*¹
*Renato Andreotti*²
*Marília Mantovani Sampaio Barros*³
*Rui Errerias Maciel*³

RESUMO

Neste estudo investigou-se o efeito da atividade física crônica e aguda sobre o padrão de distribuição da histamina cardíaca atrial e ventricular, em ratos machos Wistar, com 90 dias de idade. O treinamento físico consistiu de 60 min diários de exercício agudo de natação individual, com sobrecarga realizado num recipiente a $31 \pm 1^\circ\text{C}$. Após 45 dias de natação, foi administrada à metade dos animais, uma última etapa de exercício agudo e a seguir foram sacrificados a fim de proceder à coleta de amostras de sangue e de tecido cardíaco para efetuar as análises bioquímicas. Foram obtidos os seguintes resultados significativos ($P < 0,05$): I- menor concentração de lactato sanguíneo do grupo treinado exercitado agudamente; II- menor concentração de histamina ventricular no grupo treinado em repouso em relação ao sedentário em repouso; III- maior concentração histamínica atrial que a ventricular em todos os grupos. Concluiu-se que a diminuição do lactato indicou a eficácia do treinamento em produzir melhora na performance dos animais; que a redução histamínica ventricular nos animais treinados parece proteger o coração de seus possíveis efeitos arritmogênicos e que a sua maior concentração atrial em relação a ventricular demonstrou que o exercício físico não alterou o padrão de distribuição da histamina cardíaca.

UNITERMOS: Histamina cardíaca, Exercício físico, Átrio, Ventrículo, Rato, Lactato.

INTRODUÇÃO

A histamina é uma amina biogênica cujos estudos acerca de sua atuação sobre os tecidos, em especial sobre o coração, têm sido efetuados desde o início deste século. Seu padrão de distribuição no tecido cardíaco humano é praticamente o mesmo em diferentes espécies, apresentando maior concentração no átrio direito e a seguir decrescendo no átrio esquerdo, ventrículo direito e, finalmente, menor concentração no ventrículo esquerdo (WOLFF & LEVI, 1986).

Em 1946, ROCHA E SILVA estudando corações isolados demonstrou que doses reduzidas de histamina aceleram o ritmo e aumentam a amplitude de contração do coração dos mamíferos, em tudo semelhante ao efeito de pequenas doses de adrenalina, em virtude da histamina facilitar a liberação de catecolaminas pela adrenal e descarregar noradrenalina dos gânglios simpáticos.

Os efeitos da histamina em todo o sistema cardiovascular ocorrem através de seus receptores específicos, de sua concentração tecidual e variam de acordo com a espécie de animal estudada. Participa do mecanismo de geração e condução do estímulo bioelétrico que precede a contração cardíaca além da regulação do tônus vascular, entretanto, níveis elevados causam perturbações no equilíbrio da contratilidade podendo produzir arritmias (WOLFF & LEVI, 1986).

A histamina parece exercer efeitos inotrópicos (força) e cronotrópicos (frequência) sobre a contratilidade cardíaca, mediados por dois tipos de receptores específicos: H_1 e H_2 . Estes receptores podem intermediar efeitos bifásicos, reduzindo a contratilidade ventricular em algumas condições e aumentando em outras. Estudos têm mostrado que os receptores H_1 estão presentes no nodo átrio-ventricular, intermediando a resposta inotrópica positiva e cronotrópica negativa nos átrios (REINHARDT et al., 1974). Os receptores H_2 são encontrados nas fibras ventriculares e no nodo sino-atrial, mediando os efeitos cronotrópico e inotrópico positivo no ventrículo, assim como o controle da automaticidade atrial e ventricular. A mediação da dilatação dos vasos coronarianos envolvem tanto os receptores H_1 como os H_2 , ambos presentes em suas paredes (ZAVECZ & LEVI, 1978; COOPER et al., 1995).

HAKANSON (1965) constatou que na situação de acidose, favorecida principalmente pelo exercício físico agudo, ocorre um aumento da capacidade de formação de histamina pelo fato da enzima histidina descarboxilase, responsável pela sua síntese, ser mais ativa em pH ácido.

O exercício físico produz adaptações suficientes para a melhoria da função cardíaca, aumentando de forma acentuada tanto o retorno venoso quanto o débito cardíaco (GUYTON, 1991). Essas adaptações parecem proporcionar o equilíbrio entre a capacidade e a necessidade de

¹ Departamento de Educação Física-I.B.-UNESP-Rio Claro-SP.

² Pesquisador da CNPG/EMBRAPA-Campo Grande-MS.

³ Departamento de Fisiologia e Biofísica-I.B.-UNICAMP-Campinas-SP.

rendimento até os limites da potencialidade biológica determinada por fatores genéticos e exógenos. Assim, os efeitos do treinamento físico sobre a concentração de histamina miocárdica dependerão, em última análise, da qualidade desse treinamento e da variabilidade individual em resposta à fase adaptativa do organismo aos estímulos estressantes.

Adaptações cardiovasculares induzidas pelo treinamento físico provavelmente envolvem mecanismos controladores da síntese e liberação da histamina em respostas a estímulos causadores de estresse. Essas adaptações consistiriam em uma otimização do transporte cardiovascular como um todo, resultando em menor estresse ao coração que passaria a trabalhar em maior equilíbrio entre a oferta e demanda de oxigênio, com conseqüente redução na liberação de metabólitos e outras substâncias que induziriam a liberação de histamina (GALLANI, 1995). A atividade física aguda com sobrecarga reduz o conteúdo histamínico do músculo estriado cardíaco em ratos sedentários e esta diminuição não ocorre significativamente em animais treinados exercitados agudamente. No entanto, em animais treinados em repouso, os níveis histamínicos são inferiores aos sedentários em repouso (SAMPAIO BARROS, 1993).

Diante do exposto, idealizamos um protocolo experimental com ratos, envolvendo treinamento e exercício agudo de natação, com o objetivo de determinar a concentração de histamina no músculo cardíaco, analisando o efeito do exercício físico com sobrecarga sobre sua concentração e comparando o seu padrão de distribuição na musculatura atrial e ventricular.

METODOLOGIA

Foram utilizados 40 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, Wistar) machos adultos com 60 dias de idade no início do experimento. Os animais foram mantidos em condições clinicamente sadias em gaiolas plásticas (5 ratos por gaiola), numa sala com controle de temperatura entre $26\pm 2^{\circ}\text{C}$ e luminosidade diária regular (ciclo 12 horas claro/12 horas escuro). A nutrição consistiu em água e ração para roedores (© Labina-Purina) fornecidas *ad libitum*.

O treinamento foi realizado em recipientes com dimensões de 100x80x80 cm, com água mantida a $31\pm 1^{\circ}\text{C}$. As sessões foram realizadas sempre no mesmo horário entre 18:30 e 19:30 h, respeitando o período de atividade da espécie (noturno), sendo cada animal isolado em um tubo de PVC para a realização da natação individual.

Estabelecemos em nosso experimento uma fase inicial destinada somente à adaptação do animal ao meio aquático, com baixo nível de água, seguido de um período lento de incrementos gradativos no volume e na duração das sessões de natação, até ser atingido o tempo estabelecido de uma hora. Após a adaptação à água, seguiu-se um período de adaptação às sobrecargas corporais, através da elevação gradual da resistência. A resistência final (sobrecarga)

consistiu de um peso de chumbo correspondente a 8% da massa corporal, colocado no dorso do rato. Os animais, devidamente identificados, foram pesados semanalmente e os respectivos pesos de chumbo foram corrigidos de acordo com as variações do peso do animal.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos experimentais, como se segue: sedentário repouso (Sed-Rep); sedentário exercício agudo (Sed-Agd); treinado repouso (Tre-Rep); treinado agudo (Tre-Agd).

Ao término do período de treinamento físico, os animais foram distribuídos em dois grupos para serem submetidos ou não ao exercício agudo, imediatamente antes do sacrifício. Logo após a decapitação por guilhotina, foi colhido sangue por meio de tubos capilares, para dosagem de lactato, cuja concentração foi determinada através do aparelho "Model YSL 2300 STAT Glucose and L-Lactate Analyser, Yellow Springs Instrument Co., Inc., EUA".

O coração foi extraído para dosagem de histamina, sendo dividido na região das válvulas cardíacas separando átrio de ventrículo. A concentração histamínica foi determinada por meio do método espectrofluorimétrico com oftaldialdeído (OPT) proposto por SHORE et al. (1959), com modificações sugeridas por HAKANSON et al. (1972).

Os dados foram descritos como média \pm desvio padrão. Foram utilizados o tratamento estatístico pelo teste t-Student, estabelecendo o nível de significância em $P\leq 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prática de atividade física provoca aumento de radicais ácidos, com conseqüente diminuição do pH, podendo gerar uma acidose metabólica. A histidina descarboxilase, enzima precursora da histamina, atua de forma mais ativa em meio ácido e, portanto, é produzida grande quantidade de histamina, que atua em todo sistema cardiovascular de forma a regular o fluxo sanguíneo e conseqüentemente a acidose metabólica (fator de autorregulação tecidual). Em estudos com histamina, LEVI et al. (1991) encontraram concentrações histamínicas cardíacas em torno de $3\mu\text{g/g}$, valores próximos aos observados em nosso estudo. Além disso, certas doses de histamina possuem o mesmo efeito que as catecolaminas sobre o coração, podendo ajudar no controle do fluxo sanguíneo de todo o sistema. No entanto, em doses elevadas ela pode ser prejudicial ao músculo cardíaco, causando arritmias, que podem ser ocasionadas por fatores que influenciam a geração do impulso nervoso nos nodos sino-atrial e átrio-ventricular (ENDOU et al., 1995).

Observamos, em nosso estudo, que o exercício agudo de natação com sobrecarga, tanto nos treinados como nos sedentários em relação à condição de repouso, não causou elevação da concentração histamínica atrial e ventricular (Figuras 1 e 2), levando-nos a supor que a intensidade de exercício administrada não oferece nenhum risco de arritmia cardíaca.

Outro fato observado é que a concentração atrial de histamina foi significativamente superior à ventricular ($P < 0,01$), independente do grupo observado (Figura 3). Essa distribuição se deve, provavelmente, ao fato de ser na região atrial o local onde se encontra os nodos geradores de impulsos nervosos para o coração, onde a histamina, dependendo do tipo de receptor, desempenha um importante papel fisiológico relacionado ao controle da frequência cardíaca (cronotropismo positivo ou negativo).

Desde longa data numerosos estudos têm demonstrado o efeito da atividade física sobre o conteúdo histamínico cardíaco. ANREP & BARSOUN (1936) encontraram aumento da concentração de histamina miocárdica em resposta ao exercício agudo correlacionado com o aumento dos níveis circulantes de catecolaminas. SCHAYER (1960) confirmou as ações da epinefrina, exercício físico e anóxia em elevar a capacidade de formação de histamina e comprovou que a administração de epinefrina exógena aumentava a atividade da enzima histidina descarboxilase, responsável pela síntese de histamina. Mais recentemente, outros estudos têm demonstrado diminuição dos níveis histamínicos cardíacos em resposta ao exercício agudo. SAMPAIO BARROS (1993) encontrou níveis basais de histamina no coração de ratos sedentários agudo e treinados repouso, justificando que a diminuição da concentração de histamina no coração do grupo sedentário agudo constituiria um fator protetor de possível arritmia cardíaca, a curto prazo, no exercício agudo com resistência. No caso do treinado repouso, a redução histamínica, devido provavelmente à hipertrofia cardíaca provocada pelo treinamento físico que induziria uma proliferação microcirculatória tecidual que, por sua vez, promoveria uma metabolização da histamina mais acelerada, resultados também encontrados por VIDRIO & PRIOLA (1990).

Nosso estudo está de acordo com a redução de histamina cardíaca do grupo treinado repouso em comparação ao sedentário repouso (Figura 2), entretanto não conseguimos comprovar alterações significativas nos níveis histamínicos cardíacos nos demais grupos.

A literatura tem relatado muitas modificações fisiológicas adaptativas decorrentes da aplicação do treinamento físico. Contudo, é difícil generalizar o grau em que ocorrem essas adaptações, uma vez que isso depende, dentre outros fatores, da intensidade, frequência, duração e modalidade de treinamento. Outra peculiaridade muito importante relaciona-se à resposta individual que cada organismo exibe ao ser submetido ao exercício físico (BROOKS & FAHEY, 1987). Acreditamos que haja respostas adaptativas cardiovasculares em função de diversos protocolos de treinamento e de acordo com a espécie animal estudada, inclusive a humana. Estas respostas parecem envolver mecanismos “controladores” da

síntese e liberação de histamina em resposta a estímulos estressogênicos. Alguns fatores poderiam contribuir para esse maior “controle” nos animais treinados como uma otimização do sistema de transporte cardiovascular como um todo, resultando em menor desgaste cardíaco. Assim, o coração passaria a trabalhar em regime de maior equilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, mesmo em situações de estresse e, conseqüentemente, menor liberação de metabólitos e/ou substâncias que, à semelhança das catecolaminas, estimulariam a síntese e/ou liberação de histamina.

A avaliação da concentração de lactato sanguíneo foi efetuada como uma medida capaz de fornecer indicação acerca da intensidade de exercício imposta aos animais de acordo com os trabalhos de HOLLOSZY & BOOTH (1976) e outros. Em nosso experimento, demonstrou-se que o treinamento físico administrado foi eficaz para causar adaptações metabólicas, considerando que os animais treinados apresentaram uma elevação significativamente menor dos níveis de lactato sanguíneo que os sedentários exercitados agudamente devido, talvez, a uma diminuição em sua produção, no aumento de sua oxidação ou mesmo em reconversão mais veloz para glicogênio (Figura 4).

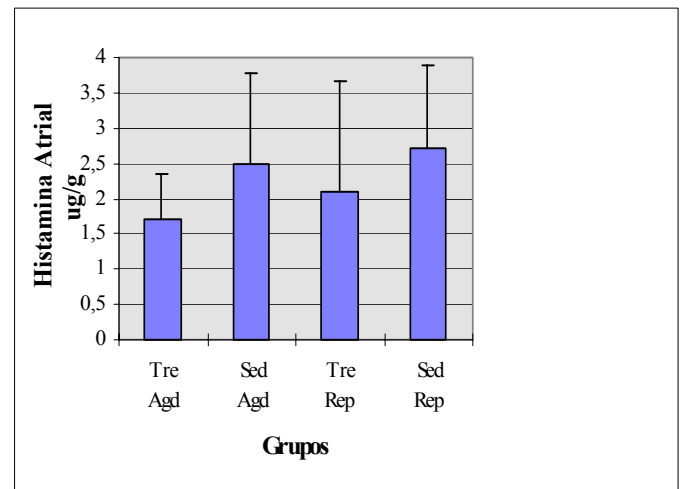


FIGURA 1- Concentração de histamina muscular cardíaca atrial (µg/g) de ratos treinados (Tre) e sedentários (Sed), em exercício agudo de natação (Agd) e em repouso (Rep). Não houve entre os grupos diferenças significativas ($P < 0,05$). Tre-Agd (n=9, $1,72 \pm 0,62$); Sed-Agd (n=10, $2,48 \pm 1,29$); Tre-Rep (n=9, $2,11 \pm 1,56$); Sed-Rep (n=8, $2,70 \pm 1,20$).

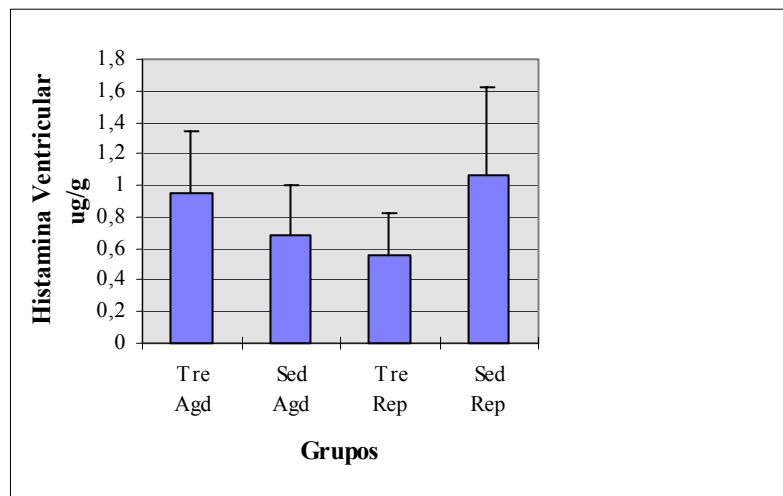


FIGURA 2- Concentração de histamina muscular cardíaca ventricular ($\mu\text{g/g}$) de ratos treinados (Tre) e sedentários (Sed), em exercício agudo de natação (Agd) e em repouso (Rep). Apresentaram diferenças significativas ($P < 0,05$) os grupos: Sed-Rep > Tre-Rep. Tre-agd ($n=9$, $0,95 \pm 0,40$); Sed-Agd ($n=10$, $0,68 \pm 0,32$); Tre-Rep ($n=9$, $0,56 \pm 0,27$); Sed-Rep ($n=8$, $1,07 \pm 0,55$).

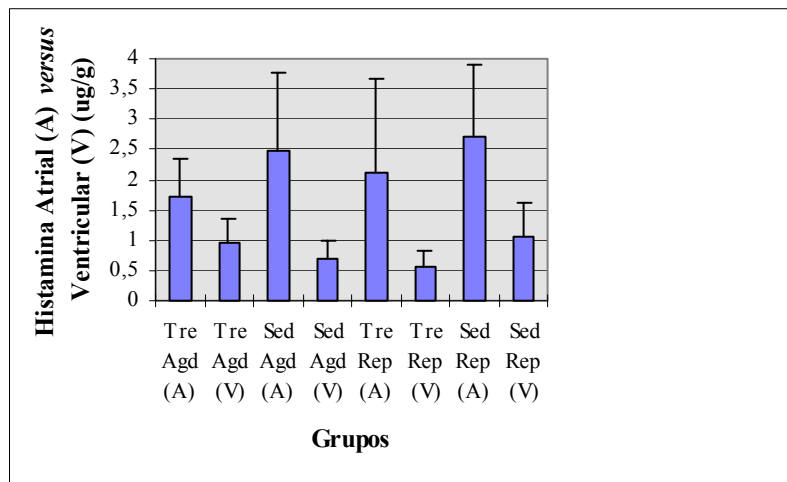


FIGURA 3- Concentração de histamina cardíaca atrial versus ventricular ($\mu\text{g/g}$) de ratos treinados (Tre) e sedentários (Sed), em exercício agudo de natação (Agd) e em repouso (Rep). Apresentaram diferenças significativas ($P < 0,05$) todos os grupos comparados (A vs V).

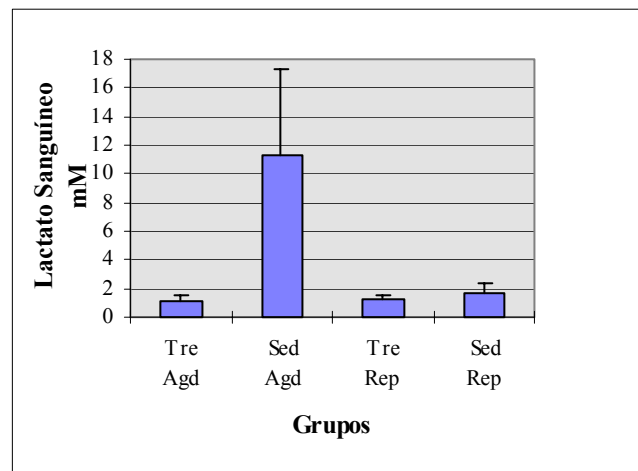


FIGURA 4- Concentração de lactato sanguíneo (mM) de ratos treinados (Tre) e sedentários (Sed), em exercício agudo de natação (Agd) e em repouso (Rep). Apresentaram diferenças significativas ($P < 0,05$) os grupos: Sed-Agd>Sed-Rep; Sed-Agd>Tre-Agd. Tre-Agd ($n=9$, $1,18 \pm 0,40$); Sed-Agd ($n=10$, $11,33 \pm 5,98$); Tre-Rep ($n=9$, $1,20 \pm 0,30$); Sed-Rep ($n=8$, $1,61 \pm 0,72$).

CONCLUSÃO

Quando a concentração histamínica encontrada no átrio foi comparada à do ventrículo, seu padrão de distribuição frente ao exercício agudo com resistência, manteve-se semelhante àquele do repouso, apresentando-se significativamente mais elevada no átrio.

Na condição de repouso quando o grupo treinado foi comparado ao sedentário houve uma redução do conteúdo histamínico devido, provavelmente, à hipertrofia cardíaca provocada pelo treinamento físico que induziria uma proliferação microcirculatória tecidual promovendo, consequentemente, uma remoção metabólica histamínica mais eficiente.

Finalmente, quando os animais foram submetidos ao exercício agudo com resistência, constatamos que os níveis histamínicos cardíacos atrial e ventricular mantiveram-se dentro da faixa de normalidade, levando-nos a supor que a histamina não atingiria valores tóxicos capazes de comprometer a função cardíaca.

ABSTRACT

EFFECTS OF THE PHYSICAL ACTIVITY ON THE ATRIAL AND VENTRICULAR HISTAMINE CONCENTRATIONS IN RATS.

In this study the effect of chronic and strenuous physical activity on distribution pattern of atrial and ventricular histamine was investigated in 90-day old male Wistar rats. They performed 60 min strenuous individual swimming on a daily basis, with overload, in a water recipient at a temperature of $31 \pm 1^\circ\text{C}$. After 45 days of swimming, half of the animals, was submitted a last bout of strenuous exercise

and then sacrificed in order to collect blood and heart samples to biochemical analyses. Compared to sedentary, the trained group showed: I- lower blood lactate concentration after acute exercise; II- lower ventricular histamine concentration at rest. In addition, both groups showed higher atrial histamine concentration compared to ventricular concentration. It was concluded: I- decrease in blood lactate seems to indicate the effectiveness of training by eliciting improvement in performance of the animals; II- ventricular histaminic reduction in trained animals may protect their heart from possible arrhythmogenic effects and; III- largest atrial concentration compared to ventricular seems to demonstrate that physical exercise do not alter the distribution of pattern cardiac histamine.

UNITERMS: Heart Histamine, Physical Exercise, Atrium, Ventricle, Rat, Lactate.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANREP, G.V.; BARSOON, G.S.. Liberation of histamine by the heart muscle. **J. Physiol.**, v.86, p.431-451, 1936.
- BROOKS, G.A., FAHEY, T.D.. **Fundamentals of human performance**. New York: McMillan Publishing Company, 464 p. 1987.
- COOPER, D.J., SCHELLENBERG, R.R., WALLEY, K.R.. Different effects of histamine H_1 and H_2 stimulation on left ventricular contractility in pigs. **Am. J. Physiol.**, v.269, 3 part 2, p. H959-H964, 1995.
- ENDOU, M.; LEVI, R.. Histamine in the heart. **European Journal of Clinical Investigation.**, v.25, Suppl.1, p.5-11, 1995.

- GALLANI, M.C.B.J.. **Efeito do exercício agudo de natação e do ácido ascórbico sobre variáveis bioquímicas de cobaias sedentárias e treinadas.** Campinas: UNICAMP, 1995. 156 p. Tese (Mestrado em Ciências Biológicas - área de Fisiologia) - Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, 1995.
- GUYTON, A.C. **Fisiologia Humana.** 8º ed., Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, p.257-268, 1988.
- HAKANSON, R.. **Biochem Pharmacol.**, v.12, p.1289, 1963. Apud KAHLSON; ROSEGREN. Histamine. **Ann.Biochem.Pharmacol.**, v.5, p.305-309, 1965.
- HAKANSON, R.; RONNBERG, A.L., SJOLUND, K.. Fluorimetric determination of histamine with OPT: optimum reaction conditions and tests of identify. **Ann.Biochem.**, v.47, p.356, 1972.
- HOLLOSZY, J.O.; BOOTH, F.W.. Biochemical adaptation to exercise training in muscle. **Ann. Rev. Physiol.**, v.38, p.273-291, 1976.
- LEVI, R.; RUBIN, L.E.; GROSS, S.S.. Histamine in cardiovascular function and dysfunction: recent developments, In Uvnäs B, ed. Histamine and Histamine Antagonists, Handbook. Exptl. Pharmacol., Vol.97. Berlim: Springer-Verlag, 347-83, 1991
- REINHARDT, D.; WAGNER, J. & SCHUMANN, H.J.. Differentiation of H₁ and H₂ receptors mediating positive chronotropic and inotropic responses to histamine on atrial preparations of the guinea-pig. **Agents Actions.**, 4: 217, 1974.
- ROCHA E SILVA, M.. **Histamina e anafilaxia em suas relações com a patogenia das doenças alérgicas.** São Paulo: EDIGRAF, p.30-33 1946.
- SAMPAIO BARROS, M.M.. **Dosagem histamínica muscular de ratos exercitados.** Campinas: UNICAMP, 1993. 89P. Tese (Mestrado em Ciências Biológicas) - Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, 1993.
- SCHAYER, R.W.. Relationship of induced histamine decarboxilase activity and histamine syntesis to shock from stress and from endotoxin. **Am. J. Physiol.**, v.168, p.1187-1192, 1960 a.
- SHORE, P.A., BURKHALTER, A., COHN, V.H.J.. A method for the fluorimetric assay of histamine in tissues. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.127, p.182, 1959.
- VIDRIO, H. & PRIOLA, D. V.. Effects of histamine on atrial and ventricular contractility in the canine isovolumic hearth. **Agents Actions**, 29 (3/4): 144, 1990.
- WOLFF, A.A., LEVI, R.. Histamine and cardiac arritmias. **Circ. Res.**, v.58, n.1, p.1-16, 1986.
- ZAVECZ, J.H., LEVI, R.. Histamine-induced negative inotropism: mediation by H₁ receptors. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.2016, p.274-280, 1978.

AGRADECIMENTOS

À Fundação para o Desenvolvimento da UNESP-FUNDUNESP pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Sérgio de Moraes por ter gentilmente o espectrofluorímetro, o qual foi de valiosa importância para análise histamínica.

À empresa Procyon Instrumentação Científica Ltda., São Paulo-SP, que gentilmente cedeu o lactímetro para a realização da análise do lactato.

À bióloga Rosana Ferrari pelo auxílio na análise da histamina cardíaca.

Ao biólogo e técnico de laboratório José Roberto Rodrigues da Silva pelo apoio na análise do lactato sanguíneo.

Recebido para publicação em : 13.02.1998

Endereço para contato:
UNESP - Departamento de Educação Física
Av. 24A, 1515 - Bela Vista Rio Claro SP
Cep 13506-900