

## INTERAÇÃO ENTRE EXERCÍCIO FÍSICO E SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO ASCÓRBICO SOBRE A HISTAMINA TECIDUAL DO MÚSCULO ESQUELÉTICO E CARDÍACO DE COBAIAS SEDENTÁRIAS E TREINADAS

Maria Cecília Bueno Jayme GALLANI\*  
José Roberto Moreira AZEVEDO\*\*  
Marília Mantovani SAMPAIO BARROS\*  
Rui Errerias MACIEL\*

### RESUMO

O presente estudo objetivou avaliar em cobaias ("Cavia porcellus"), fêmeas, com três meses de idade, sedentárias (SED) e treinadas (TRE = natação, 30 min/dia, durante sete semanas) o comportamento da concentração tecidual de histamina muscular e cardíaca, em resposta ao exercício agudo (E = exercício agudo - natação, 30 minutos, R = repouso) e à suplementação de ácido ascórbico (SU = suplementados - 35 mg/kg de peso, NS = não suplementados). Foram constatadas as seguintes diferenças significativas ( $p < 0,05$ ): a) no grupo sedentário, aumento da histamina muscular e cardíaca tanto nos subgrupos não suplementados como nos suplementados, o mesmo ocorrendo entre os animais treinados-exercitados agudamente somente naqueles suplementados; b) menor aumento de histamina muscular nos animais treinados - não suplementados - exercitados agudamente quando comparados a seus respectivos controles e de histamina cardíaca nos animais sedentários - suplementados - exercitados agudamente, quando comparados aos não suplementados, na mesma condição, e c) diminuição da histamina cardíaca nos animais sedentários, em repouso e suplementados.

UNITERMOS: Histamina; Vitamina C; Exercícios físicos; Lactatos.

### INTRODUÇÃO

A histamina (HA) é uma substância autacóide, sintetizada no organismo e com intensa atividade farmacológica (Douglas, 1985). É amplamente distribuída nos mamíferos (Graham, Lowry, Wheelwright, Lenz & Parish, 1955), atuando em diversos tecidos orgânicos através dos receptores histaminérgicos ( $H_1$ ,  $H_2$  e  $H_3$ ) (Arrang, Garbag & Schwartz, 1983; Ash & Schild, 1966; Black, Duncan, Durant, Ganellin & Parsons, 1972). Estocada em maior parte em grânulos secretórios de mastócitos foi, porém, também identificada em outras fontes como basófilos (Graham et alii, 1955), plaquetas (Goth, 1978), células tipo enterocromafins do estômago de ratos e neurônios do mesencéfalo (Hakanson, Larrson & Sundler, 1974; Soll, Lewin & Beaven, 1981).

Mecanismos imunológicos e não imunológicos parecem ativar a liberação de HA a partir de mastócitos e basófilos. Uma vez liberada e ligada a seus receptores específicos, causa uma ampla variedade de respostas, em especial no sistema cardiovascular, que variam de acordo com a espécie estudada (Levi, Owen & Trzeciakowski, 1982). Dentre estes efeitos poderíamos destacar efeitos bifásicos (positivos e

\* Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas.

\*\* Universidade Estadual Paulista (Rio Claro - SP).

negativos) sobre a contratilidade cardíaca (Flynn, Gristwood & Owen, 1979; Mannaioni, 1960; Parsons, Owen & Ganellin, 1977) e alterações em todo sistema de geração e condução do estímulo elétrico que precede a contração cardíaca (Wolff & Levi, 1986).

As cobaias por sua grande similaridade aos primatas e humanos nestas respostas cardiovasculares à HA têm constituído a espécie animal mais utilizada para estudos relacionados a essa amina (Levi et alii, 1982).

A síntese e liberação de HA parecem ser modificadas em determinadas situações. Quadros de estresse, por exemplo, têm sido associados com aumento da histamina tecidual e circulante como demonstrado nos trabalhos pioneiros de Anrep & Barsoun (1935, 1936) que observaram nos músculos cardíaco e esquelético, elevação da HA em resposta a situações adversas como hipóxia.

Já o ácido ascórbico (vitamina C) que vem sendo amplamente utilizado na atualidade sob forma de suplementação, associado ou não a complexos vitamínicos diversos, parece relacionar-se com diminuição da concentração, principalmente sanguínea de HA, de modo que Subramanian, Nandi, Majunder & Chaterjee (1973) chegaram a propor ao ascorbato um papel de detoxificador da HA. A HA quando adicionada a um sistema contendo ascorbato pode ser totalmente catabolizada (com a auto-oxidação do ácido ascórbico em ácido de-hidroascórbico) em ácido aspártico, tendo como intermediários o ácido acético 2,4 diidroxí-imidazole e do ácido hidantoína-5-acético (Chaterjee, Majunder, Nandi & Subramanian, 1975), através do rompimento de sua porção imidazole (Subramanian et alii, 1973).

Considerando-se então, a perturbação do equilíbrio e síntese de histamina em resposta a situações de estresse, a capacidade do ascorbato de reduzir as concentrações de HA e as modificações imprimidas ao organismo pelo condicionamento físico, especialmente no modo que este responde a situações de estresse, tivemos como objetivo neste trabalho avaliar o comportamento da concentração tecidual de histamina no músculo esquelético e cardíaco de cobaias sedentárias e treinadas em resposta ao exercício agudo e à suplementação de ácido ascórbico. A fim de avaliar a efetividade da intensidade do exercício agudo e do protocolo de treinamento físico na produção de adaptações orgânicas e ainda a efetividade da suplementação vitamínica foram também determinadas as concentrações sanguíneas de lactato e de ascorbato na glândula adrenal.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Animais

Foram utilizadas cobaias ("Cavia porcellus") fêmeas, com três meses de idade, mantidas em caixas de polietileno (máximo 10 animais por caixa), em sala climatizada, com controle da luminosidade (ciclo de 12 horas claro e 12 horas escuro). Água, ração para cobaias e gramíneas ("Brachiaria decumbens") foram fornecidos "ad libitum"

### Procedimento

Os animais foram divididos em dois grandes grupos: sedentários (SED) e treinados (TRE). O protocolo de treinamento físico consistiu de sessões diárias de 30 minutos de natação em água tépida (temp.  $34 \pm 1^\circ\text{C}$ ), no período da manhã, seis vezes por semana, durante sete semanas. Cada um desses grupos foi então subdividido em quatro subgrupos, de acordo com a suplementação (ou não) de ácido ascórbico e realização (ou não) de exercício agudo imediatamente antes do sacrifício: não suplementado (NS), suplementado (SU - administração oral, diária, de ácido ascórbico 35 mg/kg peso, através de um conta-gotas), repouso (R) e exercício agudo (A - 30 minutos de natação).

Ao término do período experimental as cobaias foram sacrificadas no período da manhã. Logo após o sacrifício era colhido sangue por meio de tubos capilares para dosagem de lactato. A seguir seccionava-se o membro anterior direito para dissecação do músculo tríceps, do qual era utilizada sua totalidade com peso aproximado de 2.000 mg para dosagem de HA no músculo esquelético. O animal era então fixado em placa cirúrgica e submetido à toracotomia ventral seguida de laparotomia mediana com dissecação e remoção do coração para dosagem de HA e da glândula adrenal esquerda para dosagem de ascorbato.

O ácido ascórbico foi medido espectrofotometricamente pelo método diclorofenolindofenol (Mindlin, 1938). A determinação da histamina do músculo esquelético e cardíaco foi realizada por meio de análise fluorimétrica com o *o*-PT empregando-se o método de Shore, Burkhalter & Cohn (1959) com algumas modificações (Anton & Sayre, 1968; Hakanson, Ronnberg & Sjolund, 1972; Nohah & Brand, 1961; Redlick & Glick, 1965). O lactato foi mensurado através de um analisador eletroquímico de lactato (Yellow Springs Instruments [YSI] 2300 STAT).

### Análise estatística

Foi utilizado para análise de todos os dados obtidos o teste paramétrico "student-Newman-Keuls" posteriormente à análise de variância, adotando-se como nível de significância  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Ácido ascórbico

Observamos que os subgrupos que receberam suplementação de vitamina C, tanto no grupo sedentário como no treinado, exibiram maior concentração de ascorbato na glândula adrenal que os não suplementados (SED-R-NS x SED-R-SU; TRE-R-NS x TRE-R-SU) (TABELA 1).

**TABELA 1** - Conteúdo de ácido ascórbico (glândula adrenal) de cobaias sedentárias (SED) e treinadas (TRE), não-suplementadas (NS) e suplementadas (SU) com ácido ascórbico.

Subgrupos	Ácido ascórbico ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )
SED-R-NS	0,41 $\pm$ 0,02 (n = 07)
SED-R-SU	0,94 $\pm$ 0,05 * <sup>a</sup> (n = 11)
TRE-R-NS	0,57 $\pm$ 0,04 (n = 14)
TRE-R-SU	0,79 $\pm$ 0,03 * <sup>e</sup> (n = 14)

Valores expressos como média  $\pm$  SEM; n = número de indivíduos.

\*Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em relação a: a = SED-R-NS; b = TRE-R-NS.

### Lactato sanguíneo

Nos animais sedentários tanto suplementados como não suplementados, observamos uma concentração de lactato significativamente maior nos subgrupos exercitados agudamente (SED-R-NS x SED-A-NS; SED-R-SU x SED-A-SU) entretanto, o conteúdo de lactato foi menor nas cobaias suplementadas que naquelas não suplementadas (SED-A-NS x SED-A-SU). No grupo treinado, a condição de exercício agudo não determinou aumento significativo nas concentrações de lactato (TRE-R-NS x TRE-A-NS; TRE-R-SU x TRE-A-SU), nem a suplementação vitamínica determinou diminuição significativa no conteúdo desse substrato (TABELA 2).

**TABELA 2** - Conteúdo de histamina muscular e cardíaca e de lactato sanguíneo de cobaias sedentárias (SED) e treinadas (TRE), não-suplementadas (NS) e suplementadas (SU), nas situações de repouso (R) e exercício agudo (A).

Subgrupos	Histamina muscular ( $\mu\text{g/g}$ )	Histamina cardíaca ( $\mu\text{g/g}$ )	Lactato sanguíneo (mM)
SED-R-NS	0,66 $\pm$ 0,06 (n = 08)	4,71 $\pm$ 0,21 (n = 08)	4,01 $\pm$ 0,45 (n = 10)
SED-R-SU	0,56 $\pm$ 0,03 (n = 08)	3,94 $\pm$ 0,28 <sup>*a</sup> (n = 09)	-
SED-A-NS	1,00 $\pm$ 0,40 <sup>*a</sup> (n = 10)	5,92 $\pm$ 0,26 <sup>*a</sup> (n = 08)	11,92 $\pm$ 2,12 <sup>*a</sup> (n = 09)
SED-A-SU	0,75 $\pm$ 0,21 <sup>*c</sup> (n = 08)	5,05 $\pm$ 0,28 <sup>*b,c</sup> (n = 08)	-
TRE-R-NS	0,53 $\pm$ 0,16 (n = 08)	3,73 $\pm$ 0,24 <sup>*c</sup> (n = 11)	1,02 $\pm$ 0,36 (n = 10)
TRE-R-SU	0,54 $\pm$ 0,06 (n = 09)	3,23 $\pm$ 0,23 <sup>*b</sup> (n = 08)	-
TRE-A-NS	0,76 $\pm$ 0,06 <sup>*c</sup> (n = 08)	4,73 $\pm$ 0,29 (n = 09)	2,13 $\pm$ 0,24 <sup>*c</sup> (n = 09)
TRE-A-SU	0,66 $\pm$ 0,07 (n = 09)	4,15 $\pm$ 0,32 <sup>*d</sup> (n = 09)	-

Valores expressos como média  $\pm$  SEM; n= número de indivíduos.

\*Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em relação a: a = SED-R-NS; b = SED-R-SU; c = SED-A-NS; d= TRE-R-SU.

### Histamina do músculo esquelético

No grupo sedentário foi observada uma elevação significativa dessa amina nas cobaias não suplementadas-exercitadas agudamente em comparação àquelas mantidas em repouso (SED-R-NS x SED-A-NS). Já no subgrupo suplementado houve uma elevação de histamina pronunciadamente menor (SED-A-NS x SED-A-SU). No grupo treinado, o incremento da concentração de histamina na condição de exercício agudo não foi significativo, tanto nos animais não suplementados como nos suplementados; ainda nesse grupo, os animais suplementados-exercitados agudamente apresentaram uma elevação significativamente menor do teor de histamina em comparação ao seu respectivo controle sedentário (TRE-A-SU x SED-A-SU). Ao compararmos as concentrações de histamina muscular entre os subgrupos suplementados e não suplementados, observamos valores menores de histamina naqueles com suplementação vitamínica, embora a diferença estatística tenha sido constatada apenas entre os subgrupos SED-A-NS x SED-A-SU (TABELA 2).

### Histamina do músculo cardíaco

No grupo sedentário observamos, tanto nos animais não suplementados como nos suplementados, menores valores da concentração de histamina na situação de repouso, quando comparados aos animais exercitados agudamente (SED-R-NS x SED-A-NS; SED-R-SU x SED-A-SU); notamos também que nos subgrupos suplementados houve uma concentração menor de histamina em ambas as situações de repouso e exercício agudo (SED-R-NS x SED-R-SU; SED-A-NS x SED-A-SU). Os animais submetidos ao protocolo de treinamento físico não apresentaram diferença significativa nos níveis de histamina em relação

aos seus respectivos controles sedentários, exceto o subgrupo não suplementado-exercitado agudamente, que apresentou menor concentração de histamina que seu respectivo controle sedentário (SED-A-NS x TRE-A-NS). Ainda dentre as cobaias treinadas, o subgrupo suplementado apresentou um aumento significativo de histamina quando exercitado agudamente (TRE-R-SU x TRE-A-SU). Também em relação a essa variável ressaltamos a ocorrência de valores médios menores de suas concentrações em todos os subgrupos suplementados quando comparados aos seus respectivos controles não suplementados, muito embora essa diferença não tenha sido significativa na comparação entre alguns subgrupos (TABELA 2).

## DISCUSSÃO

A natação tem demonstrado ser um método eficiente no que se refere à obtenção de adaptações fisiológicas ao exercício, além de parecer provocar menor estresse emocional agudo no animal do que exercícios com esteira rolante (Kokubun, 1990; Ostman-Smith, 1979). A duração de 30 minutos das sessões de natação foi determinada por experiência piloto, onde verificou-se que ao atingir-se esse tempo, muitas cobaias apresentaram sinais de fadiga, evidenciada pela submersão do animal e sua incapacidade de retornar à superfície da água.

A atividade física tem como peculiaridade causar modificações profundas no equilíbrio interno do organismo, levando-o a desenvolver mecanismos adaptativos variados, de acordo tipo de atividade física implementada. O ponto chave das modificações que ocorrem em resposta ao exercício parecem decorrer do aumento da demanda energética dos músculos que estão realizando trabalho. A partir daí, todos os demais sistemas trabalham no sentido de adequar o metabolismo e o sistema de transporte às necessidades energéticas do músculo em atividade. Substratos energéticos como glicogênio hepático e muscular e lactato sanguíneo, cuja síntese e metabolismo costumam ser profundamente afetados pelo exercício são classicamente utilizados como meio de identificar ou analisar as respostas do organismo à atividade física. Neste estudo optamos pela quantificação do lactato sanguíneo para avaliação da efetividade da atividade física -aguda e sob forma de condicionamento físico - na produção de modificações orgânicas.

O conceito clássico de metabolismo do lactato durante o exercício sugere que um déficit na captação e oferta de oxigênio resulta na anaerobiose, a qual estimula a glicogenólise e glicólise não oxidativa no músculo com produção de ácido láctico (Brooks, 1986). Assim, durante os poucos minutos iniciais de exercício o lactato intramuscular e sua taxa de liberação aumentam, elevando conseqüentemente os níveis sanguíneos desse substrato (Roth & Brooks, 1990). Habitualmente, espera-se com a instituição de um protocolo de treinamento físico que ocorra diminuição das concentrações de lactato sanguíneo em resposta ao exercício físico agudo de intensidade submáxima para uma mesma taxa absoluta de trabalho (Favier, Constabelale, Chen & Holloszy, 1986).

Neste experimento observamos que os animais do grupo sedentário, quando realizaram exercício agudo na mesma intensidade daquela utilizada em sessões diárias do treinamento físico, apresentaram valores elevados de lactato sanguíneo, o que pode ser considerado um índice de esforço. Por outro lado, a elevação dos níveis de lactato observada nos animais treinados quando exercitados agudamente foi significativamente menor que a observada nos sedentários. Tais resultados reproduzem os achados clássicos descritos na literatura, o que nos permite avaliar como eficazes tanto a intensidade do exercício agudo na determinação de modificações no metabolismo energético, quanto o protocolo de treinamento físico na produção de adaptações orgânicas.

Em relação ao ascorbato, observamos maior incorporação dessa substância na glândula adrenal - um dos sítios do organismo que apresentam maior incorporação de ascorbato (Hornig, 1975) dos animais que receberam suplementação de vitamina C. Mais uma vez os resultados desse experimento corroboraram com os da literatura, onde observou-se concentrações crescentes de ascorbato nos sítios de incorporação dessa substância, proporcionalmente às doses de suplementação de ácido ascórbico (Keith & Pelletier, 1974).

Frente aos achados obtidos podemos considerar que a suplementação vitamínica realizada foi efetiva.

Nos dados referentes à HA do músculo esquelético e cardíaco, pudemos constatar que o exercício agudo de natação, como fonte de estresse, determinou aumento das suas concentrações. Constatamos, porém, que o aumento foi menos expressivo no grupo de animais treinados.

A elevação da HA no músculo esquelético em resposta à situações de estresse, foi observada também em outra espécie animal, como o rato (Azevedo, 1994; Sampaio Barros, 1993). Tais elevações vêm sendo relacionadas a: a) aumento de síntese de HA a partir do aminoácido histidina sob ação da enzima histidina descarboxilase, que tem sua atividade aumentada em pH ácido (Hakanson et alii, 1972) - lembrando que dentre outros eventos, ocorre em determinado momento no músculo em exercício, acúmulo de ácido láctico, contribuindo para a acidificação do meio; b) necessidade de vasodilatação periférica - a HA sintetizada e liberada localmente, através da ativação de receptores histaminérgicos locais, poderia colaborar para a ocorrência de vasodilatação local (Reilly & Schayer, 1970).

Os animais treinados por sua vez, quando exercitados agudamente, apresentaram elevação significativamente menor de HA no músculo esquelético que os sedentários. É possível que as adaptações ocorridas no músculo em decorrência ao treinamento físico tenham levado à menor produção e liberação da HA, bem como aumentado a capacidade de sua captação e metabolização pela própria musculatura lisa vascular (Holcslaw, Wilson & Nichols, 1984).

No que se refere à HA cardíaca, observamos um comportamento similar ao da HA no músculo esquelético. Esses achados também se assemelham aos da literatura (Anrep & Barsoun, 1935, 1936; Masini, Gianella, Bianchi & Mannaioni, 1987). É possível que nos animais sedentários exista uma maior síntese e/ou liberação de HA em resposta ao exercício agudo com finalidade de otimizar a frequência e força contrátil cardíacas e o suprimento sanguíneo ao coração (pela vasodilatação coronária) através da ativação dos receptores H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub> miocárdicos, ou ainda como decorrência de um desequilíbrio entre síntese/liberação e degradação dessa amina, resultando em acúmulo de HA cardíaca tecidual. As elevações na concentração cardíaca de HA, entretanto, cada vez mais têm sido relacionadas a efeitos prejudiciais ao coração, como elemento coadjuvante ou iniciador de processos arritmogênicos (Wolff & Levi, 1986). Já nos animais treinados, é possível que as adaptações cardiovasculares induzidas pelo condicionamento, provavelmente envolvam mecanismos controladores de síntese e liberação de HA em resposta à estímulos causadores de estresse.

As modificações das concentrações de HA também em resposta à adição de ácido ascórbico em determinado sistema tem sido feita na literatura desde os trabalhos de Subramanian et alii (1973), Chatterjee (1975). No estudo conduzido por Johnston & Huang (1991) foi observado em cobaias, uma diminuição significativa de HA sérica proporcionalmente inversa às doses de suplementação de vitamina C. No presente trabalho, observamos valores menores de HA tanto no músculo esquelético quanto cardíaco, nos subgrupos suplementados, embora nem sempre tal diferença tenha sido significativa, principalmente no músculo esquelético. O que pode ter contribuído para tal achado, talvez seja a existência de uma dinâmica diferente entre HA tecidual e circulante, ou ainda a utilização de uma dose (35 mg/kg de peso corpóreo, correspondendo aproximadamente a uma dose diária de 1.000 mg para um homem adulto de 70 kg) que pode não ter sido suficiente para determinar alteração da HA em nível tecidual.

Por outro lado, o achado de que o animal treinado suplementado com vitamina C quando exercitado agudamente apresenta concentração significativamente menor de HA cardíaca que o animal sedentário - não suplementado também exercitado agudamente, nos leva a sugerir que a "interação" entre treinamento físico e ácido ascórbico, determinando menor elevação nas concentrações de HA cardíaca em situações de estresse pode ser benéfica ao "status" cardíaco e conseqüentemente hemodinâmico nessas situações. Porém, maiores estudos são necessários para determinar se as elevações de HA que ocorrem em resposta ao exercício físico determinam efeitos prejudiciais ao coração, e se a redução de seus níveis em resposta ao ácido ascórbico - se efetivamente ocorrer em diferentes doses de suplementação - resulta em benefício ao coração.

---

## ABSTRACT

### INTERACTION BETWEEN PHYSICAL EXERCISE AND ASCORBIC ACID SUPPLEMENTATION ON THE HISTAMINE TISSUE OF SKELETAL AND CARDIAC MUSCLES OF SEDENTARY AND TRAINED GUINEA-PIGS

In this work it was evaluated vitamin C supplementation (SU = supplemented 35 mg/Kg BW, NS = non-supplemented) and acute physical exercise effects on muscle and cardiac histamine concentrations



in female, three months old guinea pigs, divided into non-trained (NT) and trained (TR - swimming, 30 min/day, for seven weeks) groups. It was observed the following significant differences ( $p < 0.05$ ): a) in the non-trained animals, increase of muscle and cardiac histamine in both non-supplemented and supplemented subgroups, the same occurring among trained - acutely exercised animals (only in those supplemented); b) lesser muscle histamine increase in trained non-supplemented - acutely exercised animals when compared to its respective controls and lesser cardiac histamine increase in non-trained - supplemented - acutely exercised animals when compared to those non-supplemented in the same condition; and c) cardiac histamine decrease in non-trained, supplemented animals in rest condition.

UNITERMS: Histamine; Lactate; Ascorbic acid; Physical exercise.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANTON, A.H.; SAYRE, D.F. A modified fluorimetric procedure for tissue histamine and its distribution in various animals. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapy*, v.166, p.285, 1968.
- ANREP, G.V.; BARSOUN, G.S. Appearance of histamine in the venous blood during muscular contraction. *Journal of Physiology*, v.85, p.409, 1935.
- \_\_\_\_\_. Liberation of histamine by the heart muscle. *Journal of Physiology*, v.86, p.431-51, 1936.
- ARRANG, J.-M.; GARBAG, M.; SCHWARTZ, J.-C. Autoinhibition of brain histamine release mediated by a novel class ( $H_3$ ) of histamine receptor. *Nature*, v.302, p.832-7, 1983.
- ASH, A.S.F.; SCHILD, H.O. Receptors mediating some actions of histamine. *British Journal of Pharmacology*, v.27, p.427-39, 1966.
- AZEVEDO, J.R.M. **Determinação de parâmetros bioquímicos em ratos sedentários e treinados durante e após o exercício agudo de natação.** Campinas, 1994. 175p. Tese (Doutorado) Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas.
- BLACK, J.W.; DUNCAN, W.A.M.; DURANT, C.J.; GANELLIN, C.R.; PARSONS, E.M. Definition and antagonism of histamine  $H_2$  receptors. *Nature*, v.236, p.385-90, 1972.
- BROOKS, G.A. The lactate shuttle during exercise and recovery. *Medicine and Science of Sports and Exercise*, v.18, n.3, p.360-8, 1986.
- CHATERJEE, J.B. Evolution and the biosynthesis of ascorbic acid. *Science*, v.182, p.1271-2, 1975.
- CHATERJEE, J.B.; MAJUNDER, K.; NANDI, B.K.; SUBRAMANIAN, N. Synthesis and some major effects of vitamin C on animals. *Annals of New York Academy of Sciences*, v.258, p.24-45, 1975.
- DOUGLAS, W.W. Autacoids. In: GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.; GOODMAN-GILMAN, A. *The pharmacological basis of therapeutics*. 7.ed. New York, McMillan, 1985. p.604-59.
- FAVIER, R.J.; CONSTABELALE, S.H.; CHEN, M.; HOLLOSZY, J.O. Endurance exercise training reduces lactate production. *Journal of Applied Physiology*, v.61, p.885-9, 1986.
- FLYNN, S.B.; GRISTWOOD, R.W.; OWEN, D.A.A. Differentiation of the roles of histamine  $H_1$  and  $H_2$ -receptors in the mediation of the effects of histamine in isolated working heart of guinea-pig. *British Journal of Pharmacology*, v.65, p.127-37, 1979.
- GRAHAM, H.T.; LOWRY, O.H.; WHEELWRIGHT, F.; LENZ, M.A.; PARISH, H.H. Distribution of histamine among leukocytes and platelets. *Blood*, v.10, p.467-81, 1955.
- GOTH, A. On the general problem of the release of histamine. In: ROCHA E SILVA, M., ed. *Handbook of experimental pharmacology*. Berlin, Springer-Verlag, 1978. v.18, part 2.
- HAKANSON, R.; LARRSON, L.-I.; SUNDLER, F. Endocrine-like cells in rat stomach: effects of hydroxydopa on amine stores and aminoacid descarboxylase activities: a chemical, fluorescence histochemical and electron microscopic study. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapy*, v.191, p.92-101, 1974.
- HAKANSON, R.; RONNBERG, A.L.; SJOLUND, K. Fluorimetric determination of histamine with *o*-PT: optimum reaction conditions and tests of identity. *Annals of Biochemics*, v.47, p.356, 1972.
- HOLCSLAW, T.; WILSON, C.; NICHOLS, G. Histamine uptake and metabolism in the blood vessels of rats. *Agents and Actions*, v.15, n.3/4, p.202-10, 1984.
- HORNIG, D.H. Distribution of ascorbic acid, metabolites and analogues in man and animals. *Annals of New York Academy of Sciences*, v.258, p.103-18, 1975.
- JOHNSTON, C.S.; HUANG, S. Effect of ascorbic acid nutriture and blood histamine and neutrophil chemotaxis in guinea-pigs. *Journal of Nutrition*, v.121, p.126-30, 1991.

- KEITH, M.O.; PELLETIER, O. Ascorbic acid concentrations in leukocytes and selected organs of guinea-pigs in response to increasing ascorbic acid intake. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.27, p.368-72, 1974.
- KOKUBUN, E. **Interações entre o metabolismo de glicose e ácidos graxos livres em músculos esqueléticos**. São Paulo, 1990. 105p. Tese (Doutorado) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.
- LEVI, R.; OWEN, D.A.A.; TRZECIAKOWSKI, J. Actions of histamine on the heart and vasculature. In: GANELLIN, C.R.; PARSONS, M.E. **Pharmacology of histamine receptors**. Bristol, Wright, 1982.
- MANNAIONI, P. Interaction between histamine and dichloroisoproterenol, hexamethonium, pempidine, and dyphenhydramine in normal and reserpine-treated heart preparations. **British Journal of Pharmacology and Chemotherapy**, v.15, p.500-5, 1960.
- MASINI, E.; GIANELLA, E.; BIANCHI, S.; MANNAIONI, P.F. Histamine and lactate dehydrogenase (LDH) release in ischemic myocardium of the guinea-pig. **Agents and Actions**, v.20, n.3/4, p.281-3, 1987.
- MINDLIN, R.L. The determination of ascorbic acid in plasma: a micromethod. **Journal of Biological Chemistry**, v.122, p.673-86, 1938.
- NOHAH, J.W.; BRAND, A. A fluorimetric method to determine levels of histamine in human plasma. **Journal of Allergy**, v.32, n.3/4, p.236, 1961.
- OSTMAN-SMITH, I. Adaptive changes in the sympathetic nervous system in some effector organs of the rat following long term exercise or cold acclimation and the role of cardiac sympathetic nerves in the genesis of compensatory cardiac hypertrophy. **Acta Physiologica Scandinava**, p.1-40, 1979. Supplement 477.
- PARSONS, M.E.; OWEN, D.A.A.; GANELLIN, C.R. Dimaprit - {S[3-N, N-dimethylamino)-propyl]-isothiurea} a highly specific histamine H<sub>2</sub>-receptor agonist. **Agents and Actions**, v.7, p.31-7, 1977.
- REDLICK, D.; GLICK, D. Studies on histochemistry LXXVI: fluorimetric determination of histamine in microgram samples of tissue samples or microliter volumes of blood fluids. **Annals of Biochemistry**, v.10, p.459, 1965.
- REILLY, M.A.; SCHAYER, R.W. *In vivo* studies on histamine metabolism and its inhibition. **British Journal of Pharmacology**, v.38, p.478-9, 1970.
- ROTH, D.A.; BROOKS, G.A. Lactate and pyruvate transport is dominated by a pH gradient-sensitive carrier in rat skeletal muscle sarcolemmal vesicles. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v.279, n.2, p.386-94, 1990.
- SAMPAIO BARROS, M.M. **Dosagem histamínica muscular de ratos exercitados**. Campinas, 1993. 81p. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas.
- SHORE, P.A.; BURKHALTER, A.; COHN, V.H. A method for the fluorimetric assay of histamine in tissues. **Journal of Pharmacological and Experimental Therapy**, v.127, p.182, 1959.
- SOLL, A.H.; LEWIN, K.J.; BEAVEN, M.A. Isolation of histamine containing cells from rat gastric mucosa: biochemical and morphological difference from the mast cell. **Gastroenterology**, v.80, p.717-27, 1981.
- SUBRAMANIAN, N.; NANDI, B.K.; MAJUNDER, A.K.; CHATERJEE, I.B. Role of L-ascorbic acid on detoxification of histamine. **Biochemical Pharmacology**, v.22, p.1671-3, 1973.
- WOLFF, A.A.; LEVI, R. Histamine and cardiac arrhythmias. **Circulation Research**, v.58, n.1, p.1-16, 1986.

Recebido para publicação em: 13 maio 1996

Revisado em: 01 nov. 1997

Aceito em: 02 mar. 1998

ENDEREÇO: Maria Cecília Bueno Jayme Gallani  
R. Gen. Marcondes Salgado, 769, ap. 62  
13015-220 - Campinas - SP - BRASIL