

RECEPTORES DE HISTAMINA E PROSTAGLANDINA EM ÚTERO DE RATA: RELAÇÃO COM PROCESSO INFLAMATÓRIO.*

Márcio DIB**
Munir A. AYUB**
Roseli SACCARDO**
Myriam CABRAL***
Szulim BER ZYNGIER****

DIB, M.; AYUB, M.A.; SACCARDO, R.; CABRAL, M. & BER ZYNGIER, S. Receptores da histamina e prostaglandina em útero de rata: relação com processo inflamatório. Arq. Med. ABC 1980; 3(1): 3-7

RESUMO:

Foram comparados os efeitos de histamina, prostaglandina F₂ alfa e dos anti-histamínicos, cimetidina e clorfeniramina, sobre úteros isolados de ratas. Foram utilizados cornos uterinos normais e outros, previamente submetidos a processo inflamatório, por óleo de cróton.

Nos cornos uterinos dos grupos isentos de inflamação os efeitos obtidos, com a utilização de histamina e prostaglandina, foram concordes com a literatura. Porém, não encontramos referências, a respeito dos efeitos contrácteis que obtivemos usando anti-histamínicos na musculatura uterina.

Nos úteros submetidos à prévia infusão com óleo de cróton, as respostas foram ausentes ou bastante diminuídas. Este comportamento, se observou tanto nos cornos uterinos que receberam óleo de cróton quanto nos contralaterais, não inflamados.

Os resultados sugerem que o processo inflamatório uterino, aumenta o limiar de resposta aos autacoídes, histamina e prostaglandina, provavelmente por uma dessensibilização a nível dos respectivos receptores.

UNITERMOS: Útero; Inflamação; Receptores; Histamina; Anti-histamínicos.

1. INTRODUÇÃO:

Os diferentes tipos de receptores descritos para o útero variam, qualitativamente e quantitativamente, de acordo com a espécie animal, estado hormonal, gestação e condições patológicas⁽¹⁴⁾. Por este motivo, ocorrem divergências entre os vários autores, quanto à caracterização dos receptores envolvidos nos mecanismos contrácteis do miométrio.

O aparecimento recente de novos antagonistas de histamina (antagonistas H₂)⁽⁴⁾, estimulou os estudos para uma reavaliação de receptores uterinos. A maioria dos autores concorda que, entre os tipos de receptores, o útero contém os histamínicos do tipo H₂^(1, 3, 9) e receptores de prostaglandina⁽⁵⁾.

No presente trabalho, propomo-nos a estudar, com o auxílio de anti-histamínicos, os receptores, de histamina e de prostaglandina, em útero de rato fêmea. Porém, considerando que, em processos inflamatórios, ocorre liberação de auto-fármacos como histamina e prostaglandinas, acima de seus níveis basais, resolvemos utilizar úteros inflamados e não inflamados esperando, com isso, surpreender alterações nas respostas a estes autacoídes, de acordo com o estado do tecido uterino, com ou sem processo inflamatório, que pudesse esclarecer a natureza dos receptores envolvidos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Divisão dos animais por grupos:

Foram utilizadas 30 fêmeas de rato albino, virgens, tipo "Wistar", cujos pesos oscilaram entre 150 e 200 gramas, cedidos pelo Biotério da Faculdade de Medicina da FUABC.

Os animais foram divididos em 4 grupos, assim distribuídos:

Grupo I: 8 ratas, não submetidas a processo infla-

matório, para serem estudadas em relação a histamina e anti-histamínicos.

Grupo II: 8 ratas, com o corno uterino esquerdo previamente inflamado (técnica descrita abaixo), para serem estudadas em relação à histamina e anti-histamínicos. Deste grupo, 3 dos animais, foram submetidos a comparação entre as respostas obtidas no corpo inflamado e no corno contra-lateral, não-inflamado, de cada uma das respectivas ratas.

Grupo III: 6 ratas, não submetidas a processo inflamatório, para serem estudadas quanto a receptores de prostaglandina.

Grupo IV: 6 ratas, com o corno uterino esquerdo previamente inflamado, para serem estudadas quanto a receptores de prostaglandina.

No dia anterior a cada experimento, foi injetado, em cada animal, por via intra-peritoneal, 0,5 mg de estrógeno (hexahidrobenczoato de estradiol), para serem testados nas mesmas condições estrogênicas.

2.2. Obtenção de processo inflamatório nos cornos uterinos:

72 horas antes de cada experimento, os animais dos grupos II e IV foram anestesiados, por inalação de éter em câmara fechada. Em seguida, foram submetidos à laparotomia lateral esquerda, para identificação do corno uterino homônimo, no qual foi injetado por via intra-luminal, 0,1 ml de óleo de cróton, sendo este corno, subsequentemente amarrado até a oclusão de sua luz, na posição distal em relação ao local de penetração da agulha, objetivando-se assim, evitar o extravazamento do agente inflamatório para a cavidade peritoneal. Este procedimento mostrou ser suficiente o bastante, para provocar intensa reação inflamatória, apenas no corno injetado, o qual visualizado macroscopicamente, apresentou tumoração e congestão local intensas, ao passo que o corno contra-lateral manteve-se inalterado,

* Trabalho realizado na Disciplina de Farmacologia do Departamento de Morfologia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da FUABC; Primeiro colocado na categoria Medicina Geral do IV COMUABC, realizado em agosto de 1979.

** Acadêmicos, monitores da Disciplina de Farmacologia da Faculdade de Medicina da FUABC.

*** Professora Assistente da Disciplina de Farmacologia da Faculdade de Medicina da FUABC.

**** Professor Titular da Disciplina de Farmacologia da Faculdade de Medicina da FUABC.

fato último, comprovado pela comparação macroscópica com os cornos uterinos das ratas dos grupos I e III.

2.3. Montagem do útero isolado:

Cada animal foi sacrificado por traumatismo craniano, sofrendo subsequente histerectomia total ime-

diata, por laparotomia mediana anterior, sendo, a peça extirpada, embebida, em solução nutriente, seguindo-se o isolamento do corno de ensaio e montagem do mesmo em cuba de 8 cm³, imersa em banho-maria a 37°C. A solução nutriente foi Jalon com cálcio 1 molar. A

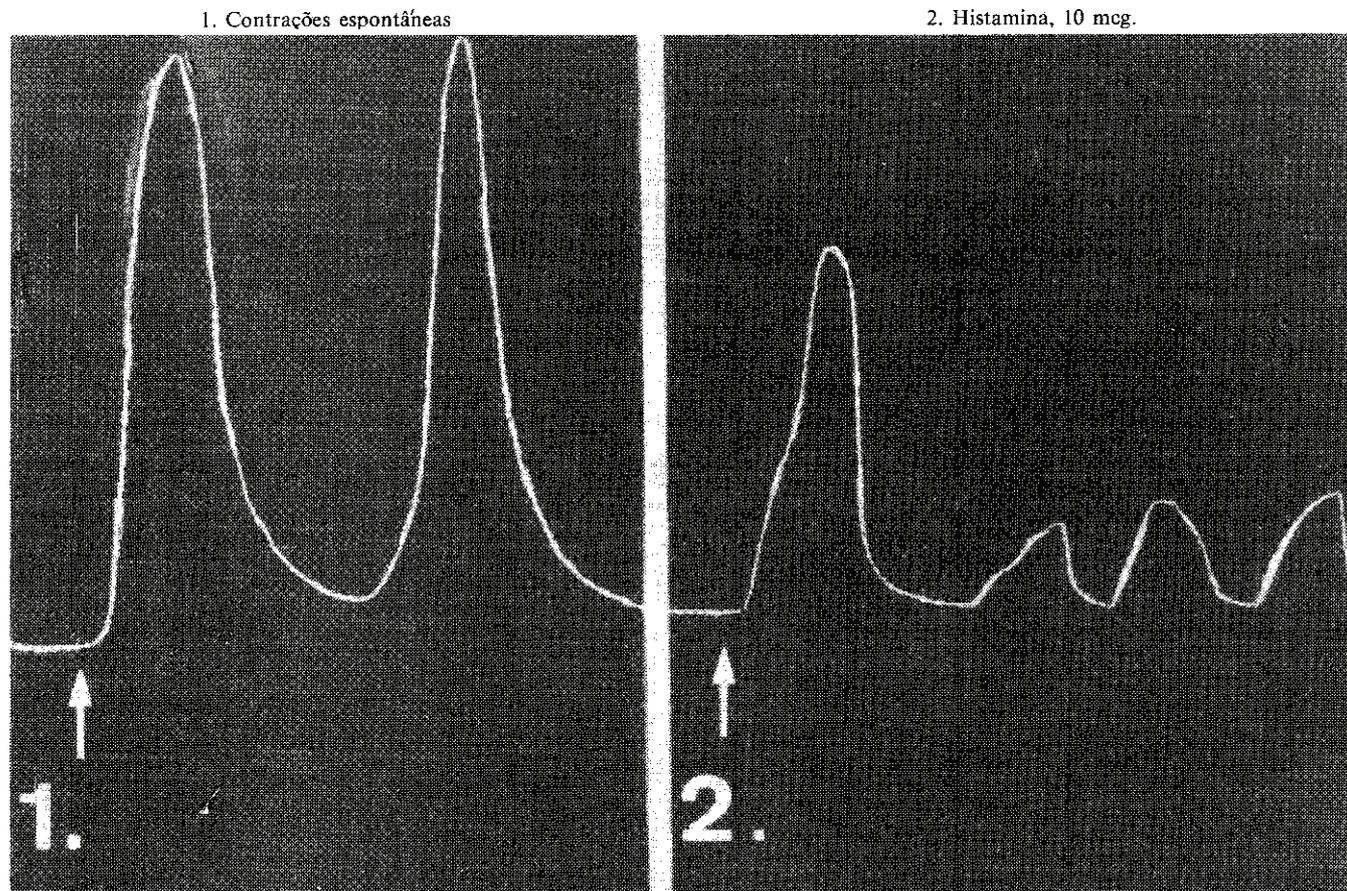


Fig. 1. Contrações de corno uterino, não inflamado, montado em cuba de 8 cm³, embebida em líquido nutriente Jalon com Cálcio - 1 molar a 37°C, com aeração em borbulhamento.

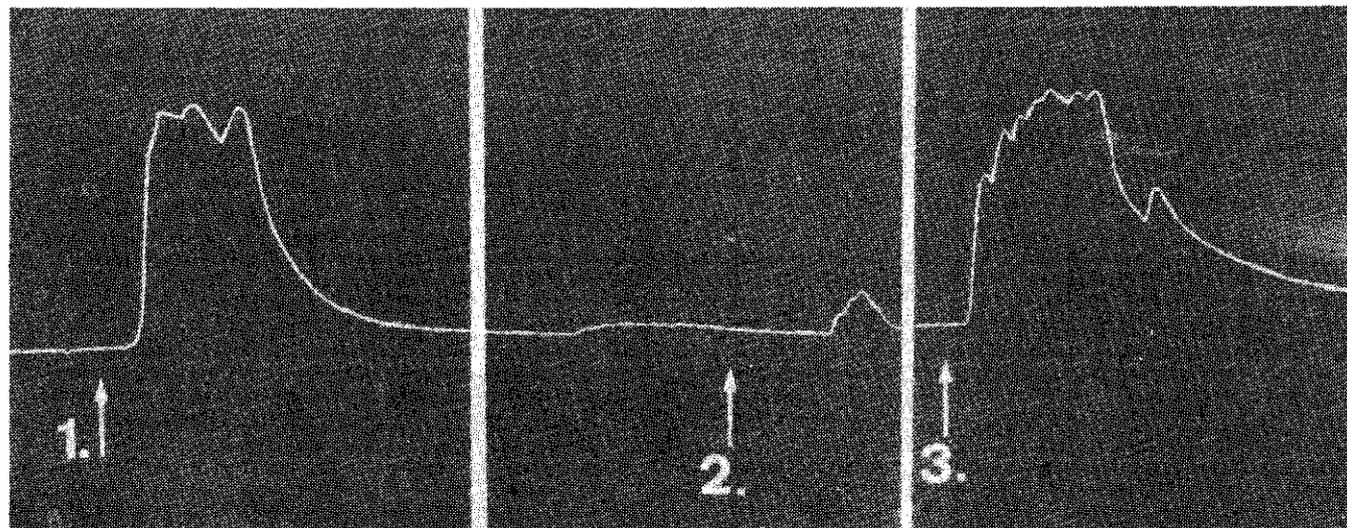


Fig. 2. Contrações de corno uterino, não inflamado, montado em cuba de 8 cm³, embebida em líquido nutriente Jalon com Cálcio - 1 molar a 37°C, com aeração em borbulhamento.

1. Histamina, 10 mcg + Cimetidina, 120 mcg

2., Histamina, 10 mcg +
Clorfeniramina, 0,12 mg

3. Histamina, 10 mcg + Clorfeniramina,
0,12 mg + Cimetidina, 120 mcg.

aeração foi obtida através do borbulhador de aquário. Uma das extremidades da peça foi fixada a uma alavanca frontal tipo isotônica os registros foram obtidos em quimógrafo usando papel esfumado.

2.4. Drogas utilizadas:

- Cloridrato de histamina - "Botica Veado de Ouro".
- Dextro-clorfeniramina - "Polaramine", Schering
- Cimetidina - "Tagamet", SKF
- Prostaglandina F₂alfa - Úpjohn

3. RESULTADOS

- Grupo I:

Em 5 preparações, a adição de 9,6 mcg de histamina provocou relaxamento da musculatura uterina. Nas três restantes, esta quantidade do agonista manteve o tônus inalterado.

A adição de 120 mcg de cimetidina, provocou contração uterina em 7 amostras, tendo sido ineficaz em uma.

A clorfeniramina, 0,12 mg estimulou a musculatura uterina em 6 preparações, tendo sido ineficiente em duas. As contrações por esta droga, foram sempre inferiores as obtidas pela cimetidina.

A associação histamina-cimetidina, nas doses acima citadas, provocou contração mais intensa do que a cimetidina usada isoladamente. A associação histamina-clorfeniramina, nas doses acima citadas, aumentava o tônus uterino, mas com intensidade inferior à associação anterior. A associação das três drogas, provocava

contrações maiores do que quando empregadas isoladamente ou associadas, duas a duas.

Estes resultados estão ilustrados nas figuras 1 e 2.

- Grupo II:

As doses utilizadas foram iguais as do grupo anterior.

Dos 8 cornos inflamados utilizados, 7 foram insensíveis à histamina e apenas um respondeu com relaxamento.

A adição de cimetidina, provocou pequena contração em apenas 3 cornos, permanecendo os demais quiescentes. Esta contração foi ligeiramente maior usando-se a associação histamina-cimetidina. (Fig. 3).

Ao juntar-se clorfeniramina, houve pequena contração em 2 cornos uterinos permanecendo os demais insensíveis.

A adição das 3 drogas provocou pequena contração em apenas 2 cornos.

Nos três casos de comparação das respostas obtidas com o corno injetado por óleo de cróton e do não injetado, do respectivo animal, não houve diferença na contração. Os cornos que não receberam o agente inflamatório comportaram-se de forma idêntica aos injetados, isto é, na maioria das vezes, não responderam às drogas usadas e quando o fizeram foi de forma diminuída.

- Grupo III:

O uso de prostaglandina F₂alfa na dose de 4 mcg, provocou contração uterina em todos os casos.

A associação prostaglandina-cimetidina, aumentou bastante a resposta muscular. (Fig. 4).

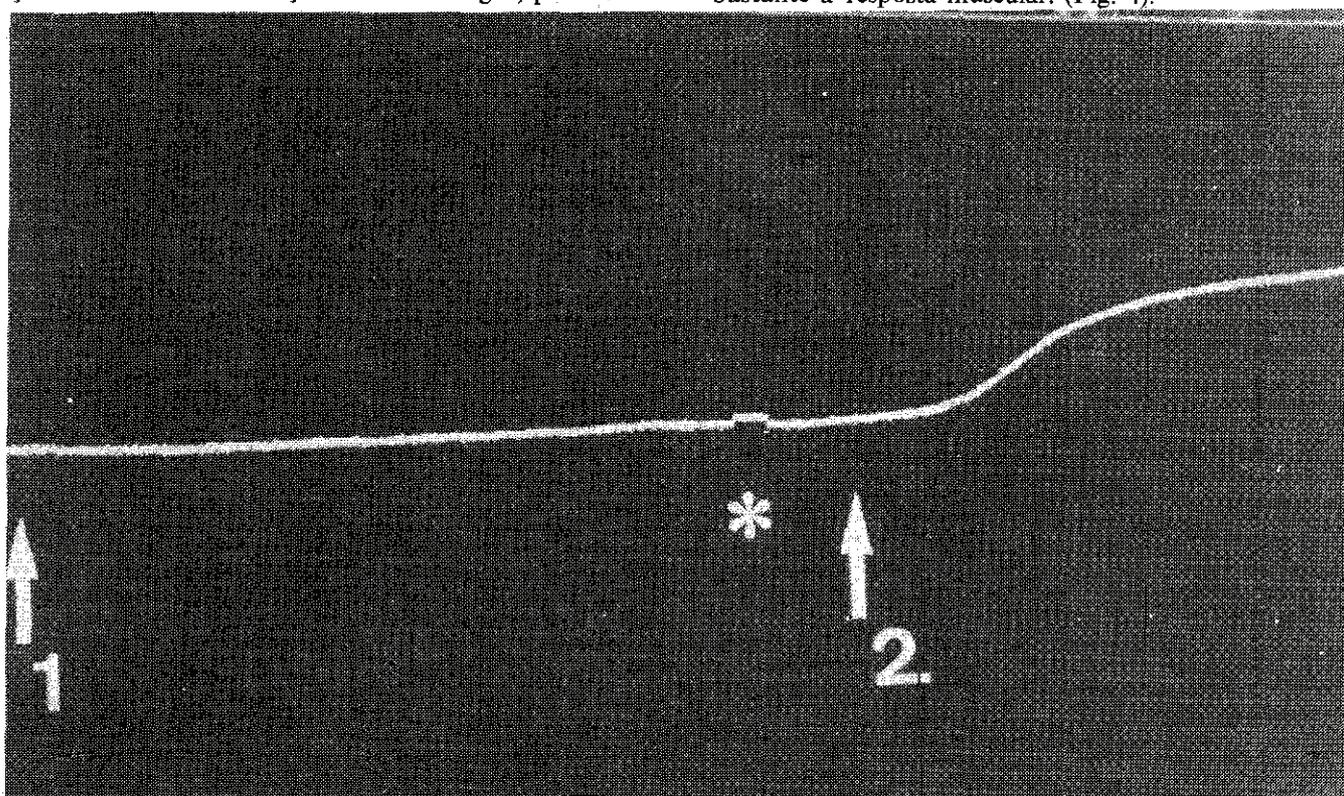


Fig. 3. Contrações de corno uterino, inflamado pelo contacto com óleo de cróton, montado em cuba de 8 cm³, com líquido nutriente de Jalon com cálcio - 1 molar a 37°C, e aeração em borbulhamento.

1. Histamina, 10 mcg

Lavagem *

2. Histamina, 10 mcg + Cimetidina, 120 mcg.

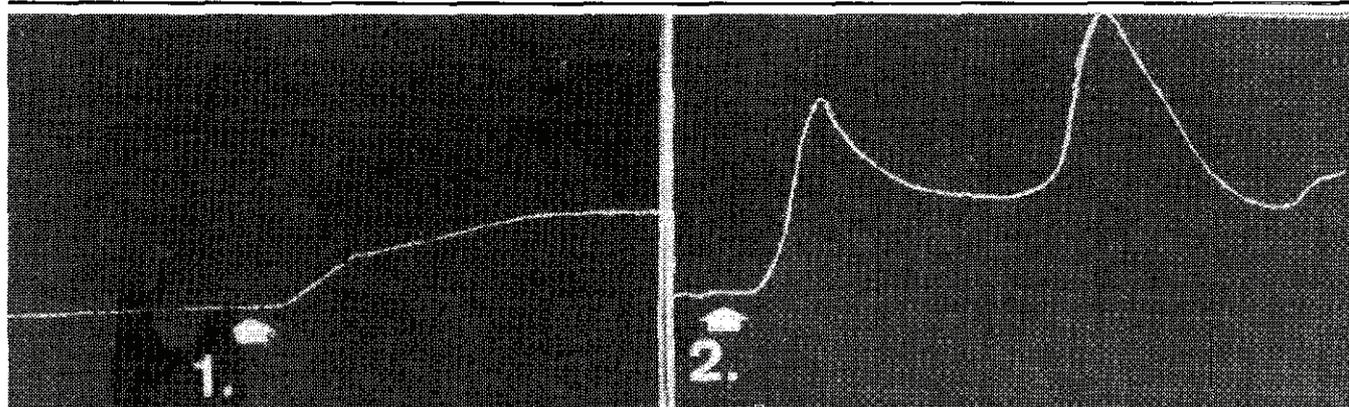


Fig. 4: Contrações de corno uterino não inflamado, montado em cuba de 8 cm³, embebido em líquido nutriente Jalon com cálcio - 1 molar a 37°C, com aeração em borbulhamento.

1. Prostaglandina F₂alfa, 4 mcg.

2. Prostaglandina F₂alfa, 4 mcg + Cimetidina, 120 mcg.

- Grupo IV:

Os cornos uterinos inflamados com óleo de cróton, responderam à prostaglandina e à associação prostaglandina-cimetidina, de forma semelhante aos do grupo III.

4. DISCUSSÃO

Há consenso na literatura, de que o útero apresenta receptores histamínicos H₂ (1, 3, 9). A adição de histamina à musculatura uterina provocou o seu relaxamento, o que está de acordo com outros dados publicados (1, 3, 12) Mc Neill, Verma e outros sugerem que este relaxamento ocorreria por aumento intracelular de 3'5' AMP cíclico, fato que estes autores comprovaram em miocárdio de cobaio (2, 7, 8, 10) e outros tecidos (11).

A adição de cimetidina provocou contração uterina. Esta poderia ser explicada pela ocupação de receptores histamínicos uterinos, impedindo a modulação do tônus uterino pela histamina endógena.

A Clorfeniramina, droga anti H₁, também provocou uma pequena contração da musculatura uterina. Fato semelhante, foi observado pelo Mc Neill (7, 8), com outros anti-H₁. Este autor sugere que estas drogas são capazes de se ligar a receptores H₂ provocando um efeito antagonista de histamina do tipo não competitivo (8), o que explicaria a contração obtida.

O uso concomitante de antagonistas H₁ e H₂, aumentou a resposta contrátil uterina sugerindo um efeito sinérgico destas drogas no útero.

A prostaglandina F₂alfa, sabidamente, provoca contração uterina (5, 6, 13). A associação prostaglandina F₂alfa - antagonista H₂, potencializou o efeito contrátil. Isto sugere que a prostaglandina e a cimetidina atuam em receptores diferentes, respectivamente, receptores H₂ e prostaglandínicos.

Os cornos inflamados responderam pouco às drogas usadas. Esta diminuição de sensibilidade, poderia ocorrer por alterações na capacidade contrátil das fibras musculares, ou por dessensibilização a nível de receptores. Poder-se-ia supor que o contacto contínuo dos receptores com níveis altos de agonistas, liberados no processo inflamatório, terminariam por aumentar o limiar da preparação a agonistas como prostaglandina e histamina.

Os resultados obtidos ao se comparar as respostas do corno injetado com óleo de cróton, e o não injetado da mesma rata, fazem supor que o mecanismo mais plausível para a redução do efeito às drogas, usadas nos

cornos inflamados, seja por aumento de limiar de resposta a nível de receptores. Se houvesse incapacidade contrátil do corno inflamado, o lado contra-lateral que não recebeu óleo de cróton deveria manter sua capacidade de resposta, o que não ocorre. Este fato, poderia ser explicado pela difusão dos autacóides, histamina e prostaglandinas, liberados no processo inflamatório, que atingindo o corno não inflamado e penetrando em contacto com seus receptores por longo tempo, determinaria o comportamento idêntico destes cornos uterinos aos contra-laterais inflamados.

5. CONCLUSÕES

1. Os anti-histamínicos, clorfeniramina (anti-H₁) e cimetidina (anti-H₂), contraem a fibra muscular do útero isolado de rata. A associação de ambas drogas potencia este efeito.

2. A associação prostaglandina-cimetidina, potencia resposta contrátil à prostaglandina isolada.

3. O útero submetido previamente, à processo inflamatório, por óleo de cróton, apresenta respostas diminuídas em relação às obtidas por prostaglandina e anti-histamínicos. Esta redução, de efeito, foi verificada tanto no corno que recebeu o agente inflamatório, como no corno contra-lateral.

4. Sugere-se que a diminuição da contratilidade do corno contra-lateral em comparação ao submetido à reação inflamatória, decorra por dessensibilização a nível de receptores histamínicos e prostaglandínicos.

DIB, M.; AYUB, M.A.; SACCARDO, R.; CABRAL, M. & BER ZYNGIER, S. Histamine and prostaglandin receptors in rat uteri and their relationship with the inflammatory process. *Arq.med.ABC*, 2 (especial): , 1979.

SUMMARY:The effects of histamine, F₂ alfa prostaglandin and antihistamines on uteri isolated from rats were compared. Some of the cornua used were normal and the others had previously been submitted to an inflammatory process with croton oil.

In the uterine cornua which had not received the croton oil, the effects achieved with histamine and prostaglandin were like those related in world-wide literature. However, we did not find references regarding the contractile effects that we obtained using antihistamines on the uterine muscle.

In the uteri previously submitted to infusion with the croton oil, the effects either did not exist or were greatly reduced. These results were seen both in the cornua which had received the croton oil and in their counterlateral cornua, which had not had a previous inflammatory process.

The results suggest that the uterine inflammatory process increases the threshold of response to the autacoids, histamine and prostaglandin, may be by means of a desensitization in the respective receptors.

KEY WORDS: Uteri; Inflammatory; Histamine, Antihistamines; Receptors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASH, A.S.F. & SCHILD, H.O. Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmac. Chemoter*, **27**: 427-39, 1966.
2. BARLOW, B.R. Topografia de receptores. In: KORÓLKOVAS, A. *Fundamentos de farmacologia molecular*. 2. e São Paulo, Edart, 1977, p. 309.
3. BLACK, J.W. et al. Definition and antagonism of histamine H₂ receptors. *Nature*, **236**: 385-90, 1972.
4. BRIMBLECOMBRE, R.W. et al. Proceedings: the pharmacology of cimetidine, a new histamine H₂ - receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol*, **53** (3): 435-6, 1975.
5. CHAN, W.Y. Relationship between the uterotonic action of oxytocin and prostaglandins: oxytocin action and release of PG - activity in isolated nonpregnant and pregnant rat uteri. *Biol. Reprod.* **17**: 541-8, 1977.
6. KRALL, J.F. & KORENMAN, S.G. The role of cyclic AMP in the regulation of smooth muscle cell contraction in the uterus. *Biol. Reprod.* **16**: 1-17, 1977.
7. McNEILL, J.H. & VERMA, S.C. Blockade by burinamide of the effects of histamine and histamine analogs on cardiac contractility, phosphorilase activation and cyclic adenosine monophosphate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **188**: 180-8, 1974.
8. McNEILL, J.H. & VERMA, S.C. Blockade of cardiac histamine receptors by promethazine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **52**: 23-7, 1973.
9. McNEILL, J.H. & VERMA, S.C. Histamine₂ receptors in rat uterus. *Pes. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **11** (4): 639-44, 1975.
10. MUSCHEK, L.D. & Mc NEILL, J.H. Histamine effects on cardiac contractility, phosphorylase and adenil cyclase. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **4**: 611-24, 1972.
11. RICHELSON, E. Histamine H₁ receptor mediated guanosine 3'5' - monophosphate formation by cultured mouse neuroblastoma cells. *Science*, **201**: 70-1, 1978.
12. SILVA, A.C.G. & PEREIRA, S.A. - Histamina e anti-histamínicos. In: CORBETT, C.E. *Farmacodinâmica*. 5e. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977. p. 455.
13. WHALLEY, E.T. The action of bradykinin and oxytocin on the isolated whole uterus and myometrium of the rat in oestrus. *Br. J. Pharmac.* **64**: 21-8, 1978.
14. ZYNGIER, S.B. & PEREIRA, S.A. Ocitócicos. Relaxantes uterinos. In: CORBETT, C.E. *Farmacodinâmica*. 5. e. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977, p. 608.

Endereço para correspondência:
Szulim Ber Zyngier
Disciplina de Farmacologia
Faculdade de Medicina da FUABC
Av. Príncipe de Gales s/nº
09000 - Santo André - São Paulo