

Artigo

Aminas Biogênicas: Um Problema de Saúde Pública**Cardozo, M., Lima, K. S. C., França, T. C. C., Lima, A. L. S.****Rev. Virtual Quim.*, 2013, 5 (2), 149-168. Data de publicação na Web: 6 de março de 2013<http://www.uff.br/rvq>**Biogenic Amines: A Public Health Problem**

Abstract: Biogenic amines (BA) are toxic low molecular weight organic bases with aliphatic, aromatic or heterocyclic structures that can be found in several foods and are mainly produced by microbial decarboxylation of amino acids. The consumption of food containing large amounts of BA can result in allergic reactions, characterized by difficulties in breathing, rash, vomiting and hypertension. BA are also known as possible precursors of carcinogens such as N-nitrosamines. They are frequently found in high concentrations in food and cannot be reduced by high-temperature treatments, which makes difficult the use of conventional methods of food preservation for this purpose. Food irradiation is an alternative technology for their reduction because it can induce the formation of less toxic BA sub products by radiolysis.

Keywords: Biogenic amines; public health; food contamination.

Resumo

Aminas biogênicas (**AB**) são bases orgânicas tóxicas de baixo peso molecular com estruturas alifáticas, aromáticas ou heterocíclicas, que podem ser encontradas em vários alimentos. Elas são, normalmente, produzidas através da descarboxilação de aminoácidos promovida por micro-organismos (MO). O consumo de alimentos contendo grandes quantidades de **AB** pode resultar em reações alérgicas caracterizadas por dificuldade de respirar, urticária, vômito e hipertensão. Elas são também conhecidas como possíveis precursores de carcinógenos tais como as N-nitrosaminas. As **AB** são frequentemente encontradas em altas concentrações nos alimentos e o seu conteúdo não pode ser reduzido por tratamentos térmicos, fato que dificulta a sua redução através dos métodos convencionais de preservação. Uma alternativa para a redução do teor destas substâncias é aplicar a irradiação para induzir a radiólise das **AB** levando a subprodutos menos tóxicos.

Palavras-chave: Aminas biogênicas; saúde pública; contaminação de alimentos.

* Instituto Militar de Engenharia, Seção de Engenharia Química, Divisão de Ensino e Pesquisa, Praça General Tibúrcio 80, CEP 22290-270, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

✉ santoslima@ime.eb.br

Aminas Biogênicas: Um Problema de Saúde Pública

Monique Cardozo, Keila dos S. C. Lima, Tanos C. C. França, Antônio Luiz dos S. Lima*

Instituto Militar de Engenharia, Seção de Engenharia Química, Divisão de Ensino e Pesquisa, Praça General Tibúrcio 80, CEP 22290-270, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* santoslima@ime.eb.br

Recebido em 19 de julho de 2012. Aceito para publicação em 9 de novembro de 2012

1. Introdução

- 1.1. Aminas biogênicas
- 1.2. Micro-organismos produtores
- 1.3. Toxicologia
- 1.4. Aminas vasoativas: tiramina, feniletilamina e triptamina
- 1.5. As monoamino-oxidases: MAO-A e MAO-B
- 1.6. A histamina
- 1.7. A DAO

2. Descontaminação de aminas biogênicas

3. Inativação de aminas biogênicas por irradiação gama

4. Considerações finais

1. Introdução

No atual panorama mundial a garantia da segurança alimentar tem sido foco de ações nacionais e internacionais. Tanto os perigos químicos quanto os biológicos são motivos de preocupação. Na fronteira entre esses dois grupos estão as toxinas, que são substâncias químicas oriundas das atividades metabólicas de seres vivos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as toxinas têm se caracterizado como uma das principais causas de doenças de origem alimentar.¹

Entre os diversos tipos de toxinas com potenciais riscos à segurança alimentar, se

destacam as produzidas por micro-organismos (MO) como fungos e bactérias. Os alimentos são frequentemente sujeitos à contaminação por MO e suas toxinas em todas as fases de seu processamento. Mesmo atentando para os conceitos de segurança alimentar, já difundidos atualmente, como o uso de boas práticas e a avaliação e controle de riscos, é muito difícil impedir completamente a contaminação.² Esse problema compromete o consumo, já que a ingestão de comida imprópria pode causar desde uma simples alergia até a morte do indivíduo.³

A intoxicação alimentar é conceituada como a patologia causada pelo consumo de alimentos contaminados por MO ou pelas

suas respectivas toxinas⁴ e sua forma aguda é uma das causas mais significativas de morbimortalidade em países em desenvolvimento. Estimativas recentes indicam que tal causa seja responsável por 76 milhões de episódios de doenças, 325.000 hospitalizações e 5.000 mortes por ano nos EUA. No mundo, as mortes podem chegar até 1,8 milhões de casos por ano.⁵

Devido a essa preocupação constante, alimentos contaminados acima dos níveis aceitáveis para consumo humano e de animais são considerados impróprios e, por isso, descartados, levando a significativas perdas econômicas. Além disso, esse desperdício contribui para o aumento do problema da fome, já que, uma disponibilidade menor faz com que o alimento se torne menos acessível à população em um panorama mundial com crescente desequilíbrio entre a procura e a oferta de alimentos.

Para minimizar as perdas surge a necessidade do uso de métodos de conservação de alimentos. Os métodos convencionais fazem uso do calor, do frio e do controle de umidade, proporcionando uma inativação enzimática e microbiológica e prolongando consideravelmente a vida útil dos produtos.⁶ Entretanto, apesar de diminuir ou retardarem a contaminação por MO, esses métodos não são efetivos na diminuição do conteúdo de toxinas presentes nos alimentos. Sendo assim, existe a necessidade de descontaminação antes do consumo para que esses produtos possam ser aproveitados.⁷ Vários procedimentos de descontaminação desempenham um papel importante na prevenção à exposição às toxinas e seus efeitos. A detoxificação pode ser alcançada pela remoção, eliminação ou inativação das toxinas por métodos físicos, químicos ou biológicos.⁸

1.1. As Aminas biogênicas

As aminas são compostos básicos nitrogenados formados normalmente pela

substituição de um, dois ou três átomos de hidrogênio da amônia por grupos alquila e/arila.⁹ As aminas biogênicas (AB) são assim chamadas devido a sua origem biológica já que elas ocorrem naturalmente em MO, plantas e animais, atuando nos seus processos metabólicos com diferentes funções fisiológicas.¹⁰ No geral, elas possuem baixo peso molecular e sua formação é essencialmente resultado da descarboxilação enzimática de aminoácidos livres e da transaminação de aldeídos e cetonas.¹¹

As AB podem ser classificadas em função do número de grupamentos amina presentes e da estrutura química. Quanto ao número de grupamentos amina na molécula, elas se classificam em monoaminas [ex: tiramina (1) e feniletilamina (2)], diaminas [ex: histamina (3), triptamina (4), serotonina (5), putrescina (6) e cadaverina (7)], e poliaminas [ex: espermidina (8), espermina (9), e agmatina (10)]. Quanto à estrutura química, as AB podem ser classificadas em alifáticas (ex: putrescina (6), cadaverina (7), espermidina (8), espermina (9) e agmatina (10)), aromáticas [ex: tiramina (1), feniletilamina (2), sinefrina (11)] e heterocíclicas [ex: histamina (3), triptamina (4)].¹² As estruturas químicas destas AB são ilustradas na Figura 1.

As AB são amplamente distribuídas na natureza, estando presentes nas células e nos tecidos como compostos essenciais ao crescimento, renovação e metabolismo. Elas podem desempenhar diversas funções celulares, entre as quais, o aumento da síntese do RNA, do DNA e de proteínas, além da estabilização de membranas. Nos vegetais participam ainda da floração, do desenvolvimento do fruto (do surgimento à senescência), da resposta ao estresse e da síntese de metabólitos secundários,¹³ podendo, portanto, ser encontradas naturalmente em alimentos como frutas e hortaliças. Os alimentos de origem animal são naturalmente ricos em aminoácidos livres e, com isso, são suscetíveis à contaminação por AB. Nas carnes e peixes o seu teor aumenta *postmortem*, devido à elevada quantidade de enzimas proteolíticas presentes no trato intestinal, combinada com

o rápido processo autolítico.¹⁴

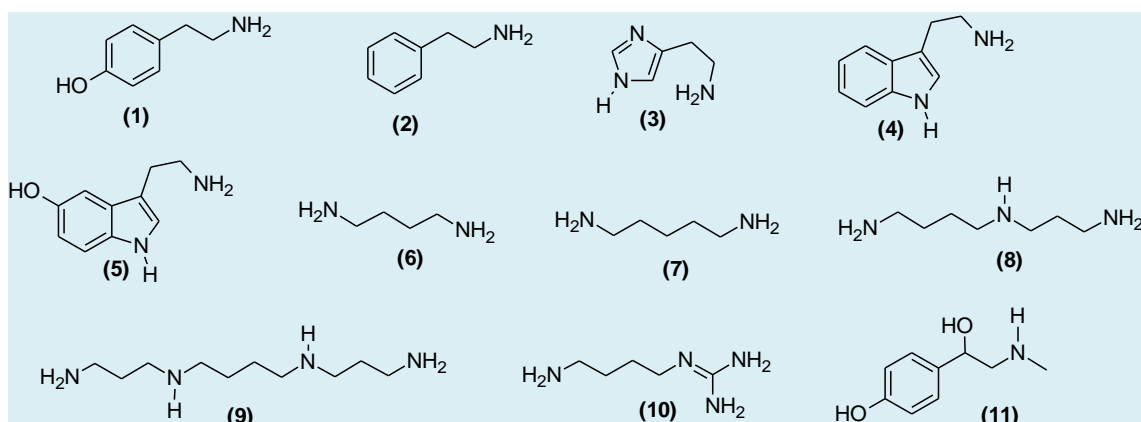


Figura 1. Estruturas químicas de: tiramina (1); feniletilamina (2), histamina (3), triptamina (4), serotonina (5), putrescina (6), cadaverina (7), espermidina (8), espermina (9), agmatina (10) e sinefrina (11)

A descarboxilação de aminoácidos ocorre pela remoção do grupo α -carboxila para geração da amina correspondente. Nos alimentos, esse processo pode ocorrer por duas vias bioquímicas: através de enzimas descarboxilase endógenas, presentes, naturalmente, nos alimentos, ou através de enzimas descarboxilase exógenas liberadas por MO associados aos alimentos. No entanto, a produção endógena de aminas é muito pequena quando comparada com a via exógena.¹¹ Por isso, uma grande quantidade de AB presentes em alimentos em geral indica que houve condições favoráveis para a proliferação de MO e a produção de enzimas, como nos processos de decomposição ou deterioração de alimentos. Sendo assim, as AB podem servir como indicativos da qualidade do alimento, já que grandes quantidades desses compostos podem ser encontradas antes mesmo do alimento apresentar sinais de que está estragado ou ter suas propriedades sensoriais alteradas.

Normalmente, as AB estão ausentes ou encontram-se em concentrações mínimas (<10 ppm) em alimentos frescos. Contudo, em alimentos como pescado, queijos, carnes, ovos e fermentados,⁹ podem estar presentes em concentrações significativas (> 50 ppm), sendo assim capazes de induzir uma

intoxicação química, também conhecida historicamente por envenenamento escombroide, devido a sua associação com a ingestão de pescado (principalmente tunídeos e sardas).

Apesar de serem necessárias em diferentes funções fisiológicas dos seres humanos e animais, as AB possuem diversos efeitos tóxicos. Contudo, esses efeitos só são observados quando elas são ingeridas em excesso (alimentos muito contaminados) ou quando os mecanismos naturais de seu catabolismo são inibidos ou geneticamente deficientes.⁹ Com base no modo de ação, as AB podem ser classificadas como aminas vasoativas ou psicoativas.¹⁵ Aminas psicoativas atuam nos transmissores nervosos do sistema nervoso central, enquanto que aminas vasoativas atuam direta ou indiretamente sobre o sistema vascular. A histamina (3), a putrescina (6) e a cadaverina (7) são aminas psicoativas, enquanto que a tiramina (1), a triptamina (4) e a feniletilamina (2) são exemplos de aminas vasoativas.

O envenenamento escombroide é um problema mundial, que ocorre após o consumo de alimentos contendo AB psicoativas, particularmente a histamina (3), em concentrações acima de 500 ppm. Ele se

manifesta tipicamente como uma reação alérgica caracterizada por dificuldade em respirar, prurido, erupção cutânea, vômitos e febre.¹⁶ As ações dos compostos vasoativos [tiramina (1), triptamina (4) e feniletilamina (2)] causam principalmente crises hipertensivas incluindo também outros sintomas como dores de cabeça, enxaquecas, alterações do ritmo cardíaco e derrames.¹⁷ AB também são precursores de compostos cancerígenos como as *N*-nitrosaminas.¹⁸

A Tabela 1 apresenta as principais AB normalmente encontradas como contaminantes de alimentos, seus respectivos aminoácidos precursores e os seus principais efeitos no organismo.

As principais formas de se impedir a contaminação por AB são a inibição do crescimento microbiano e/ou a redução da atividade da enzima descarboxilase. Para tanto, são necessários controle de temperatura, matérias-primas de qualidade, boas práticas de manuseio do material, uso de culturas não formadoras de aminas em produtos fermentados¹⁹ e o uso de embalagens e aditivos.²⁰ Quanto à temperatura, o resfriamento inibe o crescimento e a ação bacteriana, enquanto que temperaturas elevadas eliminam MO.²¹ Contudo, uma vez formadas as AB no alimento, reduzir seu conteúdo é bastante difícil já que elas são termicamente estáveis mesmo em exposições prolongadas.²²

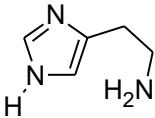
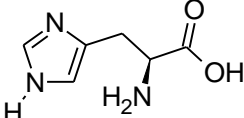
No caso específico do pescado a FDA (*Food and Drug Administration*) americana

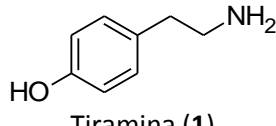
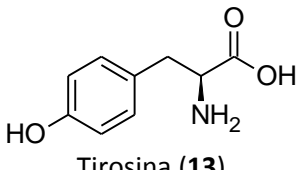
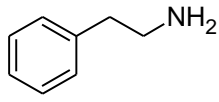
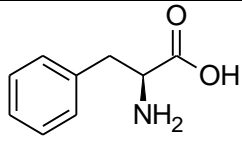
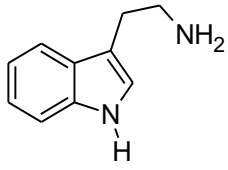
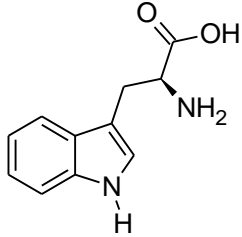
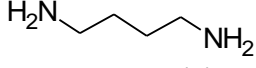
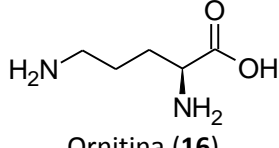
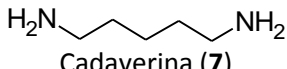
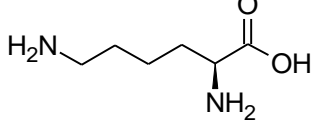
estabeleceu para a histamina (3) um nível máximo de 500 mg por kg de alimento e recomenda a utilização dos seguintes níveis de segurança: <50 mg/kg seguro para consumo, 50-200 mg/kg possivelmente tóxico, 200-1000 mg/kg provavelmente tóxico e >1000 mg/kg tóxico e impróprio para o consumo humano.¹⁴

Por outro lado, a União Europeia estabeleceu como aceitável que o conteúdo médio de histamina (3) não deve exceder os 100-200 mg/kg para espécies pertencentes às famílias de peixes *Scomberesocidae* e *Scombridae*¹¹ e sugeriu o estabelecimento de um limite máximo de 300 mg/kg para o total de AB presentes no pescado ou produtos de pesca.¹⁴ A legislação brasileira estabelece limites de até 100 mg de histamina (3) para cada quilo de peixe pertencente a família rica em histidina (12), em conformidade com o recomendado pela literatura científica e os níveis estabelecidos internacionalmente.²³

Quanto às demais AB e produtos, atualmente não existem legislações específicas. Mesmo assim, são impostas barreiras comerciais a produtos contaminados acima dos limites recomendados. São recomendados, por exemplo, 100 mg de tiramina (1) e 30 mg de feniletilamina (2) para cada Kg de alimento.¹² Com a crescente preocupação com a segurança alimentar e o crescimento dos mercados consumidores, a redução no teor de AB representa um novo desafio.

Tabela 1. Aminas biogênicas, seus aminoácidos precursores e principais efeitos no organismo⁹

Aminas biogênicas	Aminoácidos precursores	Efeitos
 <p data-bbox="300 1892 454 1926">Histamina (3)</p>	 <p data-bbox="630 1892 785 1926">Histidina (12)</p>	<p data-bbox="895 1700 1361 1977">Vasodilatação, liberação de adrenalina e noradrenalina, excitação da musculatura lisa do útero, intestino e do trato respiratório, estimulação dos neurônios sensoriais e motores, controle da secreção ácida gástrica, mediação primária da resposta alérgica imediata.</p>

 Tiramina (1)	 Tirosina (13)	Vasoconstrição, aumento do pulso cardíaco, da pressão sanguínea, da taxa respiratória e do nível de glicose no sangue, liberação da noradrenalina no sistema nervoso simpático, lacrimação, salivação excessiva e derrames.
 Feniletilamina (2)	 Fenilalanina (14)	Liberação da noradrenalina no sistema nervoso simpático, aumento da pressão arterial, vasoconstrição e derrames.
 Triptamina (4)	 Triptofano (15)	Aumento da pressão arterial e vasoconstrição.
 Putrescina (6)	 Ornitina (16)	Diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca, tetania, paralisia nas extremidades, potencialização da toxidez das outras aminas.
 Cadaverina (7)	 Lisina (17)	

1.2. Micro-organismos produtores

A capacidade bacteriana para descarboxilação de aminoácidos tem sido descrita em diferentes gêneros, espécies e estirpes de bactérias Gram positivas e Gram negativas. Alguns exemplos envolvem os gêneros *Enterobacteriaceae*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Micrococcus* e espécies do gênero *Pseudomonas*.

A produção de AB por bactérias pode ser associada tanto a uma estratégia microbiana para sobreviver em ambientes ácidos quanto ao fornecimento alternativo de energia para as funções metabólicas de células expostas a

condições e substratos não ideais.²⁴ Na via de catabolismo de aminoácidos, geralmente, a ação combinada das descarboxilases e uma troca funcional substrato/produto transmembranar, resulta numa força motriz de prótons que leva à alcalinização do citoplasma.²⁵ Outras ações, como na regulação do DNA e na eliminação de radicais livres, também foram sugeridas.²⁶

Peixes e derivados estão entre os alimentos com as maiores concentrações de AB [principalmente histamina (3)], devido ao número de bactérias entéricas, bem como *Pseudomonas*, propensas a sintetizar aminas nesse substrato. Em segundo lugar estão os produtos fermentados, onde as bactérias de

ácido láctico (BAL) são as principais produtoras de AB. Em queijos e produtos cárneos fermentados, a tiramina (1) é a AB mais abundante e cepas de *Enterococcus* e *Lactobacillus* são os principais produtores.¹⁰ A Tabela 2 resume alguns dos principais alimentos sujeitos a contaminação por AB e as bactérias produtoras encontradas em suas matrizes conforme reportado por Shalabye

colaboradores.⁹

O conhecimento atual sobre MO produtores de AB varia de acordo com a espécie ou estirpe em questão. Em alguns casos, os genes que codificam as enzimas para a produção de AB (descarboxilases e transportadoras) foram sequenciados e já tiveram sua regulação estudada.²⁷

Tabela 2. Principais alimentos sujeitos a contaminação por AB e seus MO produtores

Alimento	Bactérias isoladas	Aminas encontradas
Peixes	<i>Morganella morganii</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Enterobacteria erogenes</i> , <i>Vibro alginolytiens</i> , <i>Bacillus spp.</i> , <i>Staphylococcus xylosum</i>	tiramina (1), histamina (3), putrescina (6), cadaverina (7), espermidina (8) espermina (9), agmatina (10).
Queijos	<i>Lactobacillus buchneri</i> , <i>Lactobacillus 30a</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus faecium</i> , <i>S. mitis</i> , <i>Bacillus macerans</i> , <i>propionibacterium</i>	tiramina (1), feniletilamina (2), histamina (3), triptamina (4), putrescina (6), cadaverina (7).
Carnes e derivados	<i>Pediococcus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Micrococcus</i>	tiramina (1), feniletilamina (2), histamina (3), triptamina (4), putrescina (6), cadaverina (7).
Vegetais fermentados	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Pediococci sp.</i> , <i>Leuconostocmes enteroides</i>	tiramina (1), histamina (3), triptamina (4), putrescina (6), cadaverina (7).
Produtos fermentados de Soja	<i>Rhizopus oligosporus</i> , <i>Trichosporon beiglli</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>	tiramina (1), histamina (3), triptamina (4), putrescina (6), cadaverina (7).

1.3. Toxicologia

As AB são componentes endógenos indispensáveis às células vivas, fundamentais para a proliferação e a diferenciação celular, regulação das funções do núcleo, síntese de proteínas, desenvolvimento cerebral, regulação e manutenção do sistema nervoso.²⁸ Devido à sua importância na fisiologia celular, as concentrações de AB presentes nas células e tecidos permanecem em equilíbrio, sendo reguladas nas etapas de biossíntese, catabolismo, captação e fluxo.¹⁰ A ingestão de alimentos ricos em AB poderia,

infelizmente, alterar esse equilíbrio, iniciando processos compensatórios. Estudos com ratos adultos mostraram que, após a ingestão, as AB rapidamente aparecem no intestino, no sangue e em diversos outros órgãos. Além disso, vários estudos destacaram os efeitos toxicológicos de algumas AB, mesmo em pequenas quantidades, após administração oral.^{29,30} A ingestão desses compostos tóxicos pode provocar sintomas digestivos, circulatórios e respiratórios.

Os mamíferos possuem um sistema de detoxificação relativamente eficiente, capaz

de metabolizar a ingestão diária normal de AB. A oxidação é a principal via de detoxificação de AB após a ingestão, embora processos de metilação e acetilação também estejam implicados na detoxificação da histamina (3).³¹ Nos humanos, em condições normais de saúde, as AB em excesso são rapidamente convertidas em seus produtos de degradação fisiologicamente inativos, principalmente pela ação de amino-oxidases (AO) específicas. Estas enzimas são geralmente classificadas como monoamino oxidases (MAO) ou diamino oxidases (DAO), dependendo do número de grupos amino preferencialmente oxidados. E as MAO são classificadas de acordo com os seus inibidores como MAO-A e MAO-B.

A MAO-A age na regulação de serotonina (5) no sistema nervoso central e também é responsável, no sistema gastrointestinal, pela detoxificação das monoaminas ingeridas, como a tiramina (1) e a triptamina (4). A MAO-B é encontrada principalmente no fígado e músculos atuando na desaminação da dopamina e da feniletilamina (2). Histamina (3) e putrescina (6) são desaminadas pela DAO no intestino, oferecendo proteção contra as concentrações normalmente presentes nos alimentos.³²

A gravidade dos sintomas clínicos causados por AB depende da quantidade e variedade de AB ingeridas, da susceptibilidade e do nível de atividade de detoxificação individuais. Esses fatores individuais podem diferir por razões genéticas ou pela ação de alguma doença. Pessoas com problemas respiratórios, cardíacos, ou carência de vitamina B12 são particularmente mais sensíveis. Indivíduos com problemas gástricos normalmente possuem menor atividade oxidativa intestinal e também se encontram no grupo de risco.³³ Fumantes também podem apresentar uma redução significativa da atividade da MAO-A e da MAO-B chegando a 30% em alguns casos.³⁴

Contudo, um dos principais fatores é a influência de compostos inibitórios das

enzimas AO. Esses inibidores agem especialmente no sistema nervoso central como antidepressivos e agentes anti-Parkinson, sendo considerados mais efetivos em alguns subgrupos como pessoas com crises ansiolíticas e idosos.³² Outros medicamentos inibidores da MAO e da DAO incluem os usados no tratamento da malária e tuberculose pulmonar, além de isoflavonas e seus metabólitos. A associação entre esses medicamentos e o consumo de alimentos aminados, mesmo em concentrações bem inferiores as recomendadas, pode levar a crises hipertensivas e alérgicas.¹⁰

A ingestão concomitante de diferentes aminas também potencializa a toxicidade das mesmas já que as aminas menos tóxicas também inibem as AO. Além disso, outros compostos naturalmente presentes em alimentos também competem pelas AO, o que explica o fato de AB em pescados e em queijos curados serem mais tóxicas do que em solução. Analogamente, o etanol e o acetaldeído também agem potencializando os efeitos tóxicos das AB, aumentando a permeabilidade da parede intestinal a estes compostos. Este efeito é particularmente importante em bebidas alcoólicas fermentadas que podem ter altas concentrações de AB.¹¹

Em geral, não são observados efeitos crônicos devido à ação de AB como agentes tóxicos nos organismos, dado que a normalização dos níveis de aminas ocorre num curto espaço de tempo. Contudo, cresce atualmente a preocupação de que as aminas reajam com os nitritos presentes em diversos aditivos alimentares com produção de nitrosaminas, compostos conhecidamente cancerígenos e prejudiciais ao homem. Estudos envolvendo animais domésticos alimentados com farinha de arenque conservada com nitrito mostraram o desenvolvimento de distúrbios hepáticos graves que foram atribuídos à presença de nitrosaminas.⁹ A formação de nitrosaminas também está associada ao aquecimento, sendo comum o aparecimento desses compostos após processos térmicos como

cozimento, fritura e defumação. Os seres humanos podem também ser expostos a nitrosaminas através da nitrosação *in vivo* das aminas ingeridas, já que condições semelhantes às estomacais também são propícias à sua formação.⁹

Dependendo da gravidade dos sintomas, os efeitos das AB podem ser descritos como reações de intolerância, intoxicação ou mesmo envenenamento. Os primeiros sintomas incluem náuseas, sudorese, erupção cutânea, pequenas variações na pressão arterial e leve dor de cabeça. Nos casos de intoxicação, os sintomas são vômitos, diarreia, rubor facial, erupção de placas vermelhas, broncoespasmo, taquicardia, queimação oral, hipo ou hipertensão e enxaqueca. Em casos de envenenamento por AB, os maiores riscos envolvem uma crise hipertensiva (pressão arterial > 180/120 mmHg) que pode levar a lesões do coração ou do sistema nervoso central.¹⁰

1.4. Aminas vasoativas: tiramina, feniletilamina e triptamina

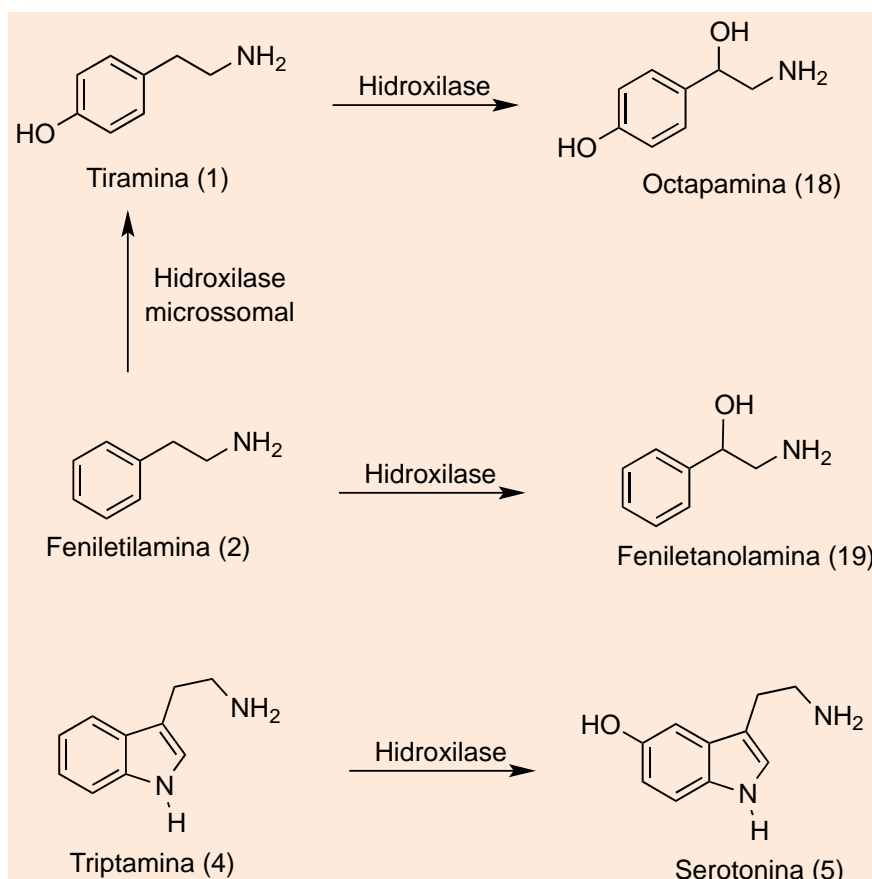
Tiramina (1), feniletilamina (2) e triptamina (4) (Figura 1) têm propriedades vasoconstritoras acentuadas, podendo provocar o aumento de pressão em todo o sistema vascular e a sobrecarga do músculo cardíaco. Os primeiros sinais de que as AB poderiam ser associadas a crises hipertensivas, foram observados por um neurologista ao perceber que sua mulher, quando estava recebendo tratamento com inibidores da MAO, tinha fortes dores de cabeça quando comia queijo (causadas pela vasoconstrição cerebral seguida de dilatação). O queijo é um alimento rico nas aminas supracitadas, principalmente a tiramina (1). A reação a aminas vasoativas passou, a partir de então, a ser chamada de “reação do queijo”.³⁵

Nos últimos anos, à medida que métodos analíticos cada vez mais sensíveis e específicos foram sendo aplicados, a presença destes compostos nos tecidos

cerebrais e nos líquidos fisiológicos despertou a atenção crescente de parte da comunidade científica, dada a importância que poderiam assumir em determinadas patologias. A feniletilamina (2), a tiramina (1) e a triptamina (4) conjuntamente com os produtos de hidroxilação das duas primeiras: octopamina (18) e feniletanolamina (19) (Esquema1). Estas duas aminas são chamadas habitualmente de aminas de rastreamento (“trace amines” na designação inglesa) e encontram-se presentes no cérebro em concentrações duas ordens de magnitude mais baixas do que as catecolaminas e a serotonina (5).³⁶ Essa baixa concentração é resultado, muito provavelmente, da sua grande susceptibilidade à MAO. A sua ação, embora ainda não completamente elucidada, parece ser a de ativadores sinápticos ou neuromoduladores capazes de manter a região sináptica numa espécie de estado de alerta e de, simultaneamente, regular a intensidade dos neurotransmissores clássicos.³⁶

A feniletilamina (2) (Tabela 1) pode ser considerada como a estrutura base da qual todas as aminas simpaticomiméticas derivam. Embora seja geralmente vista apenas como um neuromodulador excitatório, capaz de estimular a ação das catecolaminas e da serotonina (5) a partir dos neurônios simpáticos. Alguns autores postulam a existência de receptores específicos para ela no organismo.^{36,37}

A feniletilamina (2) é uma amina de fórmula molecular $C_8H_{11}N$ e massa molar 121,18 g/mol, constituída por um anel benzeno ligado a um grupo etila aminado, sendo derivada da fenilalanina (14). É um líquido incolor na temperatura ambiente e solúvel em água, etanol e éter. Semelhante a outras aminas de baixa massa molecular, tem um odor de peixe. Após a exposição ao ar, forma carbonato sólido com o dióxido de carbono. A feniletilamina é fortemente básica e forma um cloridrato cristalino estável com um ponto de fusão de 217 °C. A feniletilamina (2) também é um possível irritante e sensibilizador da pele.^{12,17}



Esquema1. Reações de hidroxilação das aminas vasoativas

Os experimentos de administração da feniletilamina (2) em animais suscitaram numerosos sintomas do tipo excitatórios. No homem é conhecida a sua implicação em diversas desordens psíquicas, incluindo crises de esquizofrenia.³⁷ Na fenilcetonúria, doença metabólica hereditária caracterizada pela ausência da enzima fenilalanina-hidroxilase no fígado, sabe-se que os seus níveis aumentam, tanto no plasma como em diversos tecidos, mas o seu papel no desenvolvimento da doença não está ainda elucidado.³⁶ Níveis baixos de feniletilamina (2) parecem estar também relacionados a doenças depressivas.³⁷

A tiramina (1) é um sólido com coloração entre o branco e o bege claro. Seu ponto de fusão é 164 °C e é um composto estável desde que não entre em contato com ácidos fortes ou agentes oxidantes. Sua massa molar é 137,18 g/mol, sua fórmula molecular é C₈H₁₁NO e sua estrutura contém um fenol

ligado na posição *para* a uma etila monaminada. É derivada da tirosina (13). A tiramina (1) é também conhecida pelas suas propriedades simpaticomiméticas indiretas no organismo humano. Sabe-se que sua presença no sangue pode desencadear fortes crises de hipertensão arterial, provavelmente como consequência da liberação massiva de catecolaminas como a dopamina, a noradrenalina e a adrenalina nas terminações nervosas simpáticas.³⁷ No entanto, ela é incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica, não sendo por isso psicoativa.

Tal como acontece com a feniletilamina (2), verificou-se que os níveis de tiramina (1) aparecem aumentados em doentes com fenilcetonúria, o que à primeira vista não era esperado, dado a doença se caracterizar pelo bloqueio da síntese da tirosina (13), o aminoácido do qual ela se forma. Sabe-se hoje que a tiramina (1) pode ser sintetizada

diretamente a partir da feniletilamina (**2**), provavelmente pela ação de uma hidroxilase microsomal.³⁷

A triptamina (**4**) é um alcaloide monoaminado encontrado em plantas, fungos e animais. Estruturalmente ela é composta por um anel indol ligado a um grupo etila aminado e é derivada do aminoácido triptofano (**15**). É um sólido cristalino alaranjado, nas condições ambientais, com fórmula molecular $C_{10}H_{12}N_2$, massa molar 160,22 g/mol e ponto de fusão de 114,5 °C. Ela é solúvel em água e em solventes orgânicos polares como o metanol e o etanol. Nos mamíferos atua no cérebro como amina de rastreamento,³⁸ mas também serve de ponto de partida para compostos como neurotransmissores e drogas psicodélicas. Muitas, se não todas as plantas contém pequenas quantidades de triptamina (**4**), dado que o composto atua como um intermediário na via biossintética das auxinas, hormônios que coordenam vários processos de crescimento e desenvolvimento das plantas. Acredita-se também que a triptamina (**4**) atue como um pesticida natural.³⁹ Nos vertebrados, ela atua como agente de liberação da serotonina (**5**) e no aumento da atividade serotoninérgica, podendo levar à depressão e à encefalopatia hepática.⁴⁰ Sua detoxificação é realizada prioritariamente pela MAO-A, mas também pela MAO-B.⁴¹ Entre os derivados da triptamina (**4**) encontram-se a serotonina (**5**) (neurotransmissor) a melatonina (hormônio de regulação do sono), alcaloides psicotrópicos comuns em plantas, fungos e animais e alguns medicamentos.

1.5. As enzimas MAO-A e MAO-B

As MAO A e B são enzimas localizadas na membrana mitocondrial externa com a função de catalisar a reação de desaminação das AB e xenobióticos. As MAO contêm um dinucleotídeo de flavina e adenina (FAD) ligado covalentemente a um resíduo de cisteína por uma ligação $\delta\alpha$ -(S-cisteinil)-riboflavina.⁴² A inibição das MAO aumenta o

nível de neurotransmissores no sistema nervoso central. Seus inibidores podem atuar como medicamentos no tratamento da depressão e como neuroprotetores, aliviando os sintomas de pacientes com as doenças de Parkinson ou de Alzheimer.

As MAO dividem-se em duas isoenzimas (enzimas distintas, que catalisam as mesmas reações) a MAO-A e a MAO-B cujas sequências de aminoácidos são até 70% idênticas, embora cada uma tenha substratos únicos e inibidores específicos.⁴³ A MAO-A humana localiza-se, preferencialmente, no fígado e é distribuída de maneira dispersa no cérebro, além de estar presente também na placenta. Já a MAO-B humana localiza-se especialmente nas plaquetas, linfócitos, fígado e também se concentra em algumas regiões específicas do cérebro.⁴⁴

Os principais neurotransmissores que atuam como substratos da MAO e suas funções são a epinefrina (adrenalina) que tem ação sobre o coração e o músculo liso vascular, sendo um poderoso estimulante cardíaco, e a norepinefrina (noradrenalina) que age periféricamente na constrição dos vasos sanguíneos, causando aumento da pressão arterial, e no sistema nervoso central (SNC) em que age sobre a regulação das emoções, relacionando-se com manifestações de agressividade e depressão. A dopamina é o precursor metabólico imediato da norepinefrina e da epinefrina e, além disso, é um neurotransmissor central, particularmente importante na regulação do movimento. A serotonina (**5**) é um regulador do músculo liso do sistema cardiovascular e do trato gastrointestinal, além de ser um neurotransmissor do SNC com grande importância para a regulação da dor e do humor.⁴⁵

A MAO-A metaboliza principalmente a serotonina (**5**), a epinefrina e a norepinefrina, enquanto que a MAO-B tem como substratos preferenciais a feniletilamina (**2**) e a benzilamina. A clorgilina e a befloxatona são inibidores específicos da MAO-A, enquanto que a rasagilina e a selegilina (*L*-deprenil) são inibidores seletivos da MAO-B. No cérebro, a MAO-B humana é a responsável pela maior

parte do metabolismo oxidativo da dopamina. A fenelzina e a tranilcipromina inibem tanto a MAO-A quanto a MAO-B.^{43,46}

Na prática, os inibidores seletivos da MAO-A apresentam melhores resultados para tratamento de depressão relacionada com déficit de serotonina (5) e como agentes cardioprotetores, uma vez que a MAO-A está associada com a degeneração de células cardíacas. Já os inibidores seletivos da MAO-B são mais usados para o tratamento do mal de Parkinson em estágio inicial, permitindo o aumento nos níveis de dopamina bem como diminuição dos danos decorrentes de sua oxidação. Inibidores inespecíficos podem causar efeitos indesejáveis, porque potencializam a ação de outras monoaminas através da inibição do metabolismo periférico.⁴⁷

A formação de subprodutos tóxicos no metabolismo oxidativo é um dos fatores que podem levar à degradação neuronal, uma das possíveis causas de distúrbios neurodegenerativos como as doenças de Parkinson e de Alzheimer. Isso ocorre devido ao fato do metabolismo oxidativo gerar compostos bastante reativos durante o processo, como, por exemplo, peróxido de hidrogênio ou radicais de oxigênio. Esses produtos, se não forem devidamente convertidos, podem causar danos ao DNA e às membranas celulares, com conseqüente

morte neuronal. Esses processos são denominados, muitas vezes, de estresse oxidativo.^{43,48}

Os maiores desafios para estudos experimentais decorrem da dificuldade de obtenção de MAO-A e MAO-B humanas purificadas, uma vez que elas se localizam na membrana externa das mitocôndrias e também podem estar presentes em vários outros tecidos. O aprimoramento das técnicas experimentais de obtenção das enzimas purificadas permitiu um avanço na determinação estrutural das enzimas MAO. Assim a primeira estrutura cristalográfica da MAO-B humana foi determinada em 2002,⁴⁹ e a da MAO-A humana, em 2005.⁵⁰ A MAO-B humana foi cristalizada como um homodímero, no qual cada monômero tem 520 resíduos de aminoácidos, e com o FAD cocrystalizado.⁵¹ Já a MAO-A humana foi cristalizada como um monômero.⁴³ A Tabela 3 relaciona os resíduos envolvidos nos três domínios de ligação das enzimas supracitadas.

A estrutura cristalina da MAO-A humana complexada com o inibidor harmina, com resolução de 2,2 Å está depositada no PDB⁵² sob o código 2Z5X.⁵¹ A MAO-B humana complexada com o produto da reação entre o inibidor *trans*-2-fenilciclopropilamina e o cofator FAD, com resolução de 2,2 Å, está depositada no PDB⁵² sob o código 2XFU.⁴³

Tabela 3. Regiões das enzimas MAO-A e MAO-B humanas

Domínio	Resíduos na MAO-A	Resíduos na MAO-B
	13-88	4-79
Ligação com o FAD	220-294	211-285
	400-462	391-453
		80-210
Ligação com o Substrato / Inibidor	89-219	286-390
	295-399	454-488
Ligação com a membrana ou C-Terminal	463-506	489-500

1.6. A histamina

De todas as AB, a histamina (**3**) é a mais estudada tanto no que compete às suas atividades no organismo humano quanto a sua detecção e quantificação em alimentos. Trata-se de um composto com características vasodilatadoras acentuadas, que desempenha funções de mediador celular em muitas e importantes ações biológicas como a regulação do conteúdo e quantidade das secreções gástricas e a mediação de reações de hipersensibilidade e inflamatórias do organismo em resposta a agressões externas. Nos últimos anos também tem se levantado o seu papel como neurotransmissor no SNC.^{12,14,16}

A histamina (**3**) nas condições ambientes forma cristais incolores higroscópicos que fundem a 84 °C e são facilmente dissolvidos em água, metanol e etanol, mas não em éter. A histamina (**3**) possui fórmula molecular $C_5H_9N_3$, e massa molar 111,15 g/mol. Em água, ela existe em duas formas tautoméricas, N^{H} -H-histamina e N^{T} -H-histamina. A histamina (**3**) tem dois centros básicos: o grupo amino alifático e um dos átomos de nitrogênio do anel imidazol que não esteja protonado. Sob condições fisiológicas, o grupo amino alifático (com pKa em torno de 9,4) está protonado, mas não o nitrogênio do anel imidazol (pKa \approx 5,8).⁵³ Assim, a histamina (**3**) é normalmente protonada a um cátion mono carregado.

A histamina (**3**) ocorre em plantas e bactérias bem como em diversos tecidos animais, já tendo sido identificada como componente de venenos e secreções.³⁷ No homem é geralmente classificada como um autacoide, ou seja, uma substância com funções hormonais locais embora não exista uma glândula própria para a sua produção.⁴⁵ Em seres humanos, ela é produzida e armazenada no interior de grânulos situados em células especializadas, capazes de regular sua liberação quando ativadas. À semelhança do que se verifica nos MO, ela é sintetizada por descarboxilação da histidina (**12**) pela

ação da enzima histidino-descarboxilase. Os mais importantes depósitos de histamina (**3**) são os mastócitos, células presentes nos mais variados tecidos.³⁷ Outro importante depósito do composto é o basófilo sanguíneo.

A liberação de histamina (**3**) pode resultar de uma resposta alérgica do organismo ou ser induzida diretamente. No primeiro caso, a resposta é mediada por anticorpos TgE previamente ligados à superfície membranar dos mastócitos e capazes de, na presença do antígeno respectivo, desencadear uma série de eventos bioquímicos em cascata que levam à liberação da histamina (**3**) e de uma série de outros componentes armazenados conjuntamente, como a heparina e diversas enzimas hidrolíticas.⁴⁵

A histamina (**3**) exerce seus efeitos por interação com receptores específicos presentes nas membranas das células. Os quatro receptores de histamina (**3**) descobertos em seres humanos são designados como H1, H2, H3 e H4, e são todos receptores acoplados à proteína G (GPCR).⁵⁴ Os efeitos dos diferentes receptores estão resumidos na Tabela 4.

Os H1 foram os primeiros a ser descobertos e deram origem a uma série de fármacos anti-histamínicos, de grande utilidade no tratamento de reações alérgicas, como derivados da etanolamina e da etilenodiamina e as alquilaminas. Ao atuar sobre os receptores H1, a histamina (**3**) cumpre o papel fisiológico de defender o organismo de agentes estranhos, danos mecânicos, queimaduras e infecções.⁵⁴

Os receptores H2 situam-se majoritariamente nas paredes estomacais, sendo responsáveis pela produção do ácido clorídrico nas células parietais. Uma situação patológica resulta em uma hipersecreção clorídrica com consequente formação de úlceras gástricas e duodenais. Já os receptores H3 e H4, só foram descobertos mais recentemente e ainda não há muita informação na literatura sobre eles.

Tabela 4. Receptores de histamina (3), suas áreas de atuação e funções nos seres humanos

Tipo	Localização	Função
Receptor de histamina (3) H1	Encontrado nos músculos lisos, endotélio e tecidos do SNC	Causa broncoespasmos, contração da musculatura brônquica lisa, vasodilatação, separação das células endoteliais (responsável pela urticária), dor e coceira devido a picadas de insetos, são os receptores primários nos sintomas de reações alérgicas e distúrbios de movimento, atuam também na regulação do sono.
Receptor de histamina (3) H2	Localizado em células parietais e células musculares lisas vasculares	Principalmente envolvidos na vasodilatação e na estimulação da secreção de ácido gástrico
Receptor de histamina (3) H3	Encontrado no SNC e, em menor extensão, no tecido do sistema nervoso periférico	Diminuição da liberação dos neurotransmissores histamina (3), acetilcolina, serotonina (5) e noradrenalina
Receptor de histamina (3) H4	Encontrado principalmente nos basófilos e na medula óssea. Também é encontrado no timo, no intestino delgado, no baço e no cólon.	Desempenha um papel na quimiotaxia.

A diamino-oxidase (DAO) é a principal enzima responsável pela inativação da histamina (3) no trato gastrointestinal (Figura 2) impedindo sua absorção na forma intacta e a conseqüente liberação da toxina na corrente sanguínea. Adicionalmente, a

histamina-N-metiltransferase (HMT) também converte a histamina (3) em compostos posteriormente metabolizados pela MAO. Os principais produtos formados nas rotas metabólicas supracitadas são resumidos na Figura 2.

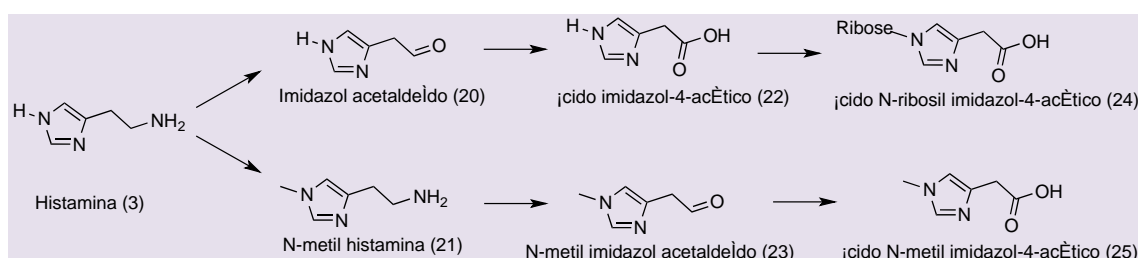


Figura 2. Produtos da biotransformação da histamina (3) no sistema gastrointestinal

1.8. A DAO

Os seres humanos possuem três genes funcionais que codificam enzimas AO contendo cobre (CAO). Essas enzimas são encontradas em toda a natureza e têm por

função a catálise de amins transformando-as por desaminação oxidativa nos aldeídos correspondentes, com produção concomitante de peróxido de hidrogênio e amônia. A CAO codificada pelo gene AOC1 é chamada de diamino-oxidase (DAO), devido a sua preferência por substratos diaminados,

particularmente a histamina (**3**).⁵⁵

De fato essa preferência foi confirmada em teste *in vitro*, mostrando que não só a histamina (**3**), mas também a 1-metil-histamina são excelentes inibidores da DAO. Essa característica deve-se aparentemente à presença do grupo imidazol nessas estruturas no lugar das aminas primárias presentes em substratos típicos. A DAO é a principal enzima de degradação da histamina (**3**) exógena e níveis reduzidos de DAO mostraram correlação direta com a intolerância à histamina (**3**).⁵⁶

A DAO também possui uma especificidade ampla para diaminas como a cadaverina (**7**) e a putrescina (**6**), e para poliaminas como a espermidina (**8**) e a espermina (**9**). Contudo, possui baixa atividade frente à monoaminas, como a benzilamina e a metilamina, substratos tradicionais das demais CAO.⁵⁷

A DAO é mais fortemente ativa na placenta, no rim, ao longo do intestino e no pulmão, com níveis mais baixos no cérebro.⁵⁸ Apesar de já ter sido proposto que a DAO seria liberada pelas células epiteliais do intestino e dos rins,⁵⁶ aparentemente a DAO é liberada pelas vesículas basolaterais na membrana plasmática em resposta a um estímulo externo da heparina e é eliminada da circulação de forma rápida.

Na natureza, as CAO em geral são homodímeros com uma arquitetura em comum⁵⁵ composta de subunidades com aproximadamente 700 resíduos de aminoácidos. Uma enzima da *E. coli* foi a primeira estrutura de CAO a ser determinada, sendo descrita como um cogumelo com a haste formada a partir dos dois domínios D1 e a tampa formada pelos domínios D2, D3 e D4 em cada subunidade.⁵⁹ Os dois sítios ativos são localizados no domínio D4 e contém íons Cu^{+2} e o cofator tri-hidroxifenilalaninoquinona (TPQ) característico. O TPQ é formado pós-translacionalmente a partir de um resíduo de tirosina (**13**) em uma reação espontânea na presença de íons Cu^{+2} e oxigênio molecular. A reação enzimática envolve uma etapa de redução na qual o substrato aminado reage

com o TPQ para formar uma base, e uma etapa oxidativa envolvendo a liberação do aldeído no produto e reoxidação da enzima com oxigênio molecular. Todas as demais estruturas de CAO se assemelham a da *E. coli*, exceto que normalmente elas não têm o domínio D1.⁵⁶

A DAO não é uma exceção à regra e tem os três domínios D2, D3 e D4. A interface do dímero é formada por resíduos provenientes das unidades que formam um anel central e extensivas áreas de contato feitas por braços que vão de uma subunidade a outra. Os domínios D2 e D3 encontram-se na periferia da tampa, D2 compreende os resíduos de 27 a 135. Oito resíduos ligam D2 ao D3 que se estende a partir do resíduo 144 até o 258. Ambos, D2 e D3 são semelhantes em comprimento e são compostos por quatro folhas- β presas e três α -hélices. Eles não têm qualquer função específica conhecida além de um simples papel estrutural. Uma ponte de 51 resíduos liga um lado a outro da estrutura, percorrendo o caminho do D4 ao D3. D4, o maior domínio, é composto pelos resíduos 310 a 751 e contém o sítio ativo e os braços que ligam as subunidades. Cada uma das subunidades D4 é dominada por uma parte central envolvida de cada lado por um trançado de seis ou oito folhas- β . O sítio ativo de cada subunidade localiza-se entre e em direção à borda dessas folhas- β com ambos os elementos que contribuem para a sua ativação.⁵⁶

A estrutura cristalina da DAO humana complexada com os inibidores berenil e pentamidina, com resolução de 1,8 Å está depositada no PDB⁵² sob o código 3HI7.⁵⁶

2. Descontaminação de aminas biogênicas

Como a contaminação por toxinas é muitas vezes inevitável devem ser tomadas medidas de descontaminação para evitar riscos à saúde, prejuízos econômicos e a diminuição no fluxo de alimentos. Apesar de alguns tratamentos reduzirem os níveis de

algumas toxinas específicas, nenhum método já desenvolvido é igualmente eficaz contra a grande variedade de toxinas que podem ocorrer em conjunto em vários produtos. Dessa forma, não há um método único para resgatar os alimentos contaminados para o uso na alimentação com a garantia de segurança.

O procedimento de descontaminação ideal deve: 1. inativar completamente, destruir ou remover a toxina, reduzindo sua concentração a níveis aceitáveis; 2. não produzir ou deixar resíduos tóxicos, cancerígenos ou mutagênicos nos alimentos/rações; 3. preservar o valor nutritivo dos alimentos/rações; 4. não alterar

a aceitabilidade ou as propriedades tecnológicas do produto; 5. reduzir as cepas de MO que poderiam em certas condições proliferar e produzir novas toxinas recontaminando a amostra; 6. ser integrados, se possível, ao processamento regular dos alimentos; 7. ter boa relação custo-benefício; 8. ser fácil de usar; 9. não destruir, danificar equipamentos ou colocar em perigo a saúde dos operadores e 10. ser aprovado pelos órgãos reguladores.⁶⁰

Diferentes estratégias foram descritas para a redução do conteúdo de toxinas em produtos e alimentos conforme resumido na Tabela 5.

Tabela 5. Estratégias para a redução de toxinas em alimentos

	Remoção		Inativação		Biodegradação
	Física	Química	Física	Química	
Produção	Separação	Extração	Irradiação	Produtos Químicos	MO
↓	Moagem		Calor		Plantas
↓			Adsorção		
Alimento Pronto			Irradiação	Produtos Químicos	MO Plantas

Os métodos de descontaminação de toxinas podem ser processos físicos, químicos e biológicos. Os processos físicos incluem a remoção de toxinas pela separação de produtos contaminados de misturas ou por moagem e inativação por meios físicos, como calor, cozimento, torrefação, adsorção e irradiação.⁶¹ Os processos de degradação química de toxinas envolvem a extração com o uso de diversos solventes e a detoxificação pelo uso de produtos como cloro, peróxido de hidrogênio, ozônio, amônia e outros álcalis e ácidos com poder de destruição que ainda são objeto de estudo.⁶² Métodos biológicos usam enzimas, MO ou plantas que removem as toxinas dos substratos transformando-as em produtos menos tóxicos.

Métodos físicos como o aquecimento por micro-ondas e tratamentos por irradiação

estão ganhando espaço em aplicações na indústria de alimentos como ferramentas de controle da segurança dos produtos, auxiliando na preservação e prevenção da deterioração.⁶³ Por serem potenciais tratamentos de inativação de toxinas, eles também aliam mais um benefício a sua aplicação.

3. Inativação de amins biogênicas por irradiação gama

Em AB, a irradiação pode agir de duas formas: por degradação radiolítica ou por redução do número de bactérias responsáveis por sua produção. A degradação radiolítica já foi mostrada com a utilização de sistemas modelo.⁶⁴⁻⁷¹ Em

alimentos, a maior parte dos estudos investiga a produção de aminas ao final de um tempo específico de armazenagem, verificando se há redução da quantidade das

AB que se acumulariam se não houvesse a irradiação. Os resultados das principais ações da irradiação em AB estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6. Conteúdo de AB após tratamento por irradiação conforme reportado por diversos autores⁶⁴⁻⁷¹

Tipo de Alimento	Condição de Irradiação*	Armazenamento	Redução das AB
Água destilada contendo 100 ppm de AB	Doses (KGy): 0, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25**. Taxa : 5KGy/h a 12°C	–	A 20 KGy histamina (3), feniletilamina (2), putrescina (6), espermidina (8) e espermina (9), são destruídas completamente; A 25 KGy tiramina (1), triptamina (4), cadaverina (7), e agmatina (10) são destruídas completamente. ⁶⁴
Linguiça peperoni (fermentada)	Doses (KGy): 0, 5, 10, 20**; Taxa: 5 kGy/h a 12°C	Empacotada com Ar e armazenada a 4 °C por 4 semanas.	Decréscimo de aminas a 20 KGy: tiramina (1) (caindo de 0,9 para 0,2 ppm), putrescina (6) (de 2,6 ppm a destruição completa), espermidina (8) (caindo de 11,8 para 8,4 ppm) e espermina (9) (caindo de 9,6 para 4,2 ppm). ⁶⁵
Pasta de soja fermentada com pouco sal (com 6 % e 8 % de sal)	Doses (KGy): 5, 10, 15**KGy.Taxa: 5KGy/h a 13°C	25 °C 12 semanas	Conteúdo inicial pouco afetado. Redução a 15 KGy (2 a 12 semanas): histamina (3) e espermidina (8) (18 a 34 %), triptamina (4) (cerca de 10 %) e putrescina (6) (40 a 60 %). ⁶⁶
Carne bovina e suína	Doses (KGy): 0; 0,5; 1; 2** Taxa: 83,3 Gy/min a 12°C	4 °C 20 horas	Decréscimo de aminas a 2Gy: tiramina (1), (caindo de 24,7 para 9,3 ppm em carne bovina, e de 1,3 para 0,8 ppm em carne suína), putrescina (6) (caindo de 4,7 para 2 ppm em carne bovina, e de 2,3 para 0,3 ppm em carne suína), e espermina (9) (caindo de 28,4 para 22,4 ppm em carne bovina, e 31,3 para 25,9 ppm em carne suína). ⁶⁷
Peixe cavalinha (embalado a vácuo)	Dose (KGy): 1,5	A 1 °C com circulação de ar 14 dias	Redução significativa da histamina (3) (caindo de 50,91 para 2,87 ppm). ⁶⁸
Peixe bonito (Sarda sarda) temperado	Doses (KGy): 0; 1,5; 3; 4,5;6; 7,5. Taxa: 0,52 Gy/s.	A 2 ± 1 °C com circulação de ar 21 dias	No primeiro dia, redução da histamina (3) (caindo de 1,5 para 0,3 ppm). ⁶⁹
Salsichas egípcias maturadas	Doses (KGy): 2; 4; 6; Taxa: 2 KGy/h a 12°C	4 °C 30 dias	A 6kGy: Redução do conteúdo total de aminas 180 a 57 mg/kg. ⁷⁰

Tipo de Alimento	Condição de Irradiação*	Armazenamento	Redução das AB
Queijo azul	Doses (KGy): 2; 4; 6.	5 °C 90 dias	Amostras não irradiadas: conteúdo de ABs foi de 1023,4 a 2310.2 mg/kg; Aminoácidos irradiados: Conteúdo de AB foi de 976,7 a 431,5 mg/kg. Destruição total de histamina (3) de 2 a 6 KGy. ⁷¹

*Potência da Fonte: 100 kCi; **dose de melhor redução

4. Considerações finais

No presente trabalho procurou-se fazer uma pequena revisão sobre as AB com ênfase em seus efeitos tóxicos e o problema que essa classe de substâncias representa para a saúde pública como contaminante de alimentos. Também foram apresentadas e discutidas as principais formas de eliminar ou reduzir essas substâncias dos alimentos de forma a se garantir uma maior segurança alimentar e também aumentar a vida útil de alimentos num contexto mundial de crescente demanda alimentar. A irradiação gama é apresentada como uma alternativa bastante atraente para essa finalidade uma vez que é capaz de inativar essas moléculas por radiólise em doses seguras para o consumo humano. Com esse trabalho espera-se contribuir para o maior entendimento da importância e dos riscos para a saúde representados pelas AB, além de motivar novos estudos voltados para essa importante classe de moléculas.

Agradecimentos

Os autores agradecem às agências de fomento CNPq, CAPES e FAPERJ pelo apoio financeiro e ao Instituto Militar de Engenharia pela infraestrutura física.

Referências Bibliográficas

- ¹ WHO. WHO *Global Strategy for Food Safety: safer food for better health*. Food Safety Programme 2002, World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland, 2002. [Link]
- ² Kleter, G. A.; Marvin, H. J. P. *Food Chem. Toxicol.* **2009**, *47*, 1022. [CrossRef] [PubMed]
- ³ CDC. Foodborne Illnesses Table: Non-infectious Agents. In: CDC Diagnosis and Management of Foodborne Illnesses - A Primer for Physicians. RR-2. Ed. Centers for Disease Control and Prevention: *Morbidity and Mortality Weekly Report*, Vol. 50, Atlanta, USA, 2001. [Link]
- ⁴ Altekruze, S. F.; Swerdlow, D. L. *Am. J. Med. Sci.* **1996**, *311*, 23. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵ Mead, P. S.; Slutsker, L.; Dietz, V.; McCaig, L. F.; Bresee, C. S.; Griffin, P. M.; Tauxe, R. V. *Emerg. Infec. Dis.* **1999**, *5*, 607. [Link]
- ⁶ Charalambous, G.; *Shelf life studies of foods and beverages*, 1a. ed., Elsevier Science Publishers B. V.: London, 1993.
- ⁷ Bata, A.; Lasztity, R. *Trends Food Sci. Technol.* **1999**, *10*, 223. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸ Sinha, K. K.; Bhatnagar, D.; *Mycotoxins in Agriculture and Food Safety*, 1a. ed., Marcel Dekker INC: New York, 1998.
- ⁹ Shalaby, A. R. *Food Res. Int.* **1996**, *29*, 675. [CrossRef]
- ¹⁰ Ladero, V.; Martinez, N.; Martin, M. C. *Current. Nutr. Food Sci.* **2010**, *6*, 145. [Link]
- ¹¹ Santos, M. H. S. *Int. J. Food Microbiol.* **1996**, *29*, 213. [CrossRef] [PubMed]
- ¹² Caballero, B.; Trugo, L.; Fingias, P.; *Encyclopedia of Food Science and Nutrition*, 1a. ed., Academic Press: London, 2003.
- ¹³ Hui, H.; Nollet, L. L.; *Handbook of Food Science, Technology and Engineering*, Marcel Dekker INC: New York, 2005.

- ¹⁴ Dabrowski, W. M.; Sikorski, Z. E.; *Toxins in Food*, CRC Press: Boca Raton, London, New York, Washington DC., 2005.
- ¹⁵ Sellers, B. J. M.; Staggs, C. G.; Bogle, M. L. J. *Food Compos. Anal.* **2006**, *19*, S58. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶ Gonzaga, V. E.; Lescano, A. G.; Huamán, A. A.; Salmón-Mulanovich, G.; Blazes, D. L. J. *Food Protect.* **2009**, *72*, 1112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Naila, S.; Fletcher, G.; Bremer, P.; Meerdink, G. J. *Food Sci.* **2010**, *75*, R139. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Halász, A.; Baráth, Á.; Simon-Sarkadi, L.; Holzapfel, W. *Trends Food Sci. Tech.* **1994**, *5*, 42. [[CrossRef](#)]
- ¹⁹ Dapkevicius, M. L. N. E.; Nout, M. J. R.; Rombouts, F. M.; Houben, J. H.; Wymenga, W. *Int. J. Food Microbiol.* **2000**, *57*, 107. [[CrossRef](#)]
- ²⁰ Emborg, J.; Dalgaard, P. *Int. J. Food Microbiol.* **2008**, *128*, 226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²¹ Du, W. X.; Lin, C. M.; Phu, A. T.; Cornell, J. A.; Marshal, M. R.; Wei, C. I. *J. Food Sci.* **2002**, *6*, 292. [[CrossRef](#)]
- ²² Kalac, P. *J. Appl. Biomed.* **2009**, *2*, 65. [[Link](#)]
- ²³ BRASIL. Portaria nº185 de 1997 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Aprova o regulamento técnico de identidade e qualidade de peixe fresco (inteiro e eviscerado). Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 13 de maio de 1997.
- ²⁴ Cotter, D. P.; Hill, C. *Microb. Mol. Biol. Rev.* **2003**, *67*, 429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁵ Wolken, W. A. M.; Lucas, P. M.; Lonvaud-Funel, A.; Lolkema, S. J. *Bacteriol.* **2006**, *188*, 2198. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Wortham, B. W.; Patell, C. N.; Oliveria, M. A. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2007**, *603*, 106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Linares, D. M.; Martín, M.; Ladero V.; Alvarez M. A.; Fernández M. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2011**, *51*, 691. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁸ Saaid, M.; Saad, B.; Hasim, N. H.; Ali, A. S. M.; Saleh, M. I. *Food Chem.* **2009**, *113*, 1356. [[CrossRef](#)]
- ²⁹ Vanderberg, C. M.; Blob, L. F.; Kemper, E. M.; Azzaro, A. J. *J. Clin. Pharmacol.* **2003**, *43*, 604. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁰ Wöhrl, S.; Hemmer, W.; Focke, M.; Rappersberger, K.; Jarisch, R. *Allergy Asthma Proc.* **2004**, *25*, 305. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³¹ Lehane, L.; Olley, J. *Int. J. Food Microbiol.* **2000**, *58*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³² McCabe-Sellers, B. J.; Staggs, C. G.; Bogle, M. L. J. *Food Compos. Anal.* **2006**, *19*, S58. [[CrossRef](#)]
- ³³ Casal, S. I. P. *Tese de Doutorado*, Universidade do Porto, Portugal, 2004.
- ³⁴ Berlin, I.; Anthenelli, R. M. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2001**, *4*, 33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁵ Blackwell, B.; Marley, E.; Price, J.; Taylor, D. *Brit. J. Psychiat.* **1967**, *113*, 349. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁶ Blau, I. C. Em *Clinical biochemistry - principles, methods, applications*; Lawson, A. M., ed.; Vol. 1, Walter de Gruyter: New York, 1989, cap. 3.
- ³⁷ Sabelli, H. C.; Mosnaim, A. D. *Am. J. Psychiatry* **1974**, *131*, 695. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁸ Jones, R. S. *Progr. Neurobiol.* **1982**, *19*, 117. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Takahashi, D. N.; *Chemistry of Plant Hormones*, CRC Press: Florida, 1986.
- ⁴⁰ Premont, R. T.; Gainetdinov, R. R.; Caron, M. G. *P. Natl. Acad. Sci. USA.* **2001**, *98*, 9474. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴¹ Sullivan, J. P.; McDonnell, L.; Hardiman, L.; Farrell, M. A.; Phillips, J. P.; Tipton, K. F. *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 3255. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Walker, W. H.; Kearney, E. B.; Seng, R. L.; Singer, T. P. *Eur. J. Biochem.* **1971**, *24*, 328. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴³ Son, S.-Y.; Ma, J.; Knodou, Y.; Yoshimura, M.; Yamashita, M.; Tsukihara, T. *P. Natl. Acad. Sci. USA.* **2008**, *105*, 5739. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Edmondson, D. E.; Binda, C.; Mattevi, A. *Neurotoxicology* **2004**, *25*, 63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁵ Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L.; *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*, 11a. ed., McGraw Hill: New York, 2007.
- ⁴⁶ La Regina, G.; Silvestri, R.; Artico, M.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Befani, O.; Turini,

- P.; Agostinelli E. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 922. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁷ Edmondson, D. E.; DeColibus, L.; Binda, C.; Mattevi, A. *J. Neural Transm.* **2007**, *114*, 703. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁸ Binda, C.; Wnag, J.; Pisani, L.; Caccia, C.; Carotti, A.; Salvati, P.; Edmondson, D. E.; Mattevi, A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5848. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁹ Binda, C.; Newton-Vinson, P.; Hubálek, F.; Edmondson, D. E.; Mattevi, A. *Nat. Struct. Biol.* **2002**, *9*, 22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁰ De Colibus, L.; Li, M.; Binda, C.; Lustig, A.; Edmondson, D. E.; Mattevi, A. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 12684. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵¹ Binda, C.; Li, M.; Hubálek, F.; Restelli, N.; Edmondson, D. E.; Mattevi, A. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 9750. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵² Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H.; Shindyalov I. N.; Bourne P. E. *Nucleic Acids Res.* **2000**, *28*, 235. [[CrossRef](#)]
- ⁵³ Paiva, T. B.; Tominaga, M.; Paiva, A. C. M. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 689. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁴ Söllhuber, M.; Avendaho, C. Em: *Introduccion a la Química Farmacêutica*; Avendano, C., ed.; McGraw-Hill: Madrid, 1993, cap. 16.
- ⁵⁵ Floris, G.; Mondovi, B.; *Copper Amine Oxidases: Structures, Catalytic Mechanisms and Role in Pathophysiology*, Taylor and Francis: Boca Raton, 2009.
- ⁵⁶ Falus, A.; *Histamine: biology and medical aspects*, SpringMed Publishing: Budapest, 2004.
- ⁵⁷ Elmore, B. O.; Bollinger, J. A.; Dooley, D. M. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, *7*, 565. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁸ McGrath, A. P.; Hilmer, K. M; Collyer, C. A.; Shepard, E. M.; Elmore, B. O.; Brown, D. E.; Dooley, D. M.; Gus, J. M. *Biochemistry* **2009**, *48*, 9810. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁹ Parsons, M. R.; Convery, M. A.; Wilmot, C. M.; Yadav, K. D. S.; Blakeley, V.; Corner, A. S.; Phillips, S. E. V.; McPherson, M. J.; Knowles, P. F. *Structure* **1995**, *3*, 1171. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁰ Samarajeewa, U.; Sen, A. C.; Cohen, M. D.; Wei, C. I. *J. Food Prot.* **1990**, *53*, 489. [[Link](#)]
- ⁶¹ Bruyn, I. N. *Radiat. Phys. Chem.* **2000**, *57*, 223. [[CrossRef](#)]
- ⁶² Leung, M. C.; Díaz-Llano, G.; Smith, T. K. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 9623. [[CrossRef](#)]
- ⁶³ Diehl, J. F.; *Safety of Irradiated Foods*, Marcel Dekker INC: New York, 1995.
- ⁶⁴ Kim, J. H.; Ahn, H. J.; Jo, C.; Park, H. J.; Chung, Y. J.; Byun, M. W. *Food Control* **2004**, *15*, 405. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁵ Kim, J. H.; Ahn, H. J.; Lee, J. W.; Parl, H. J.; Ryu, G. H.; Kang, I. J.; Byun, M. W. *Food Chem.* **2005**, *89*, 199. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁶ Kim, J. H.; Ahn, H. J.; Kim, D. H.; Jo, C.; Yook, H. S.; Park, H. J.; Byun, M. W. *J. Food Sci.* **2003**, *68*, 80. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁷ Min, J. S.; Lee, S. O.; Jang, A.; Jo, C.; Lee, M. *Food Chem.* **2007**, *104*, 791. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁸ Mbarki, R.; Miloud, N. B.; Selmi, S.; Dhib, S. Sadok, S. *Food Microbiol.* **2009**, *26*, 821. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁹ Mbarki, R.; Sadok, S.; Barkallah, I. *Food Sci. Technol. Int.* **2008**, *14*, 367. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁰ Rabie, M. A.; Siliha, H.; El-Saidy, S.; El-Badawy, A. A. *Food Sci. Emer. Tech.* **2010**, *11*, 661. [[CrossRef](#)]
- ⁷¹ Rabie, M. A.; Siliha, H. I.; El-Saidy, S. M.; El-Badawy, A. A.; Xavier Malcata, F. *Int. Dairy J.* **2011**, *21*, 373. [[CrossRef](#)]