U.PORTO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Aminas Biogénicas no Pescado – A importância da Histamina

Biogenic Amines in Fish – The importance of Histamine

Antónia Vilhem Germanova

Orientado por: Nuno Pedro Garcia Fernandes Bento Borges

Tipo de documento: Monografia

Porto, 2014

Agradecimentos

Um especial agradecimento ao Prof. Nuno Borges pela orientação na elaboração desta tese de licenciatura.

Resumo

As aminas biogénicas são bases orgânicas de baixo peso molecular formadas por bactérias durante o processo decomposição de alguns alimentos. O peixe é dos produtos alimentares mais suscetíveis à sua acumulação em doses elevadas, particularmente de histamina, que está associada com o desenvolvimento de Envenenamento Escombróide. Esta revisão pretende destacar o potencial toxicológico da histamina e a importância do seu controlo na proteção da saúde dos consumidores de peixe. Sendo Portugal o terceiro maior consumidor mundial de pescado, a compreensão dos riscos associados a esta amina é indispensável para uma melhor prevenção.

Abstract

The biogenic amines are low molecular weight organic bases formed during food decomposition. Fish products are one of the most likely linked with the accumulation of high levels of biogenic amines, particularly of histamine, that is associated with the development of Scombroid poisoning. This review aims to highlight the toxicological potential of histamine and the importance of controlling his formation for the health protection of the fish consumers. Portugal is the third largest consumer of fish. A better understanding of the risks associated with this amine is essential to improve the prevention methods.

Palavras-chave: Aminas Biogénicas, Histamina, Envenenamento Escombróide, Intolerância à Histamina

Keywords: Biogenic Amines, Histamine, Scombroid Poisoning, Food Intolerance

Índice

Agradecimentos ii

Resumo/Abstract iii

Lista de Abreviaturas vii

Introdução 2

Histamina 2

Envenenamento Escombróide 4

Intolerância à Histamina 7

Medidas de Controlo de Formação de Aminas Biogénicas 9

Métodos de Quantificação de Aminas Biogénicas 12

Análise Crítica 13

Conclusão 14

Referências Bibliográficas 16

Lista de Abreviaturas

AB – Aminas Biogénicas

BPH – Bactérias Produtoras de Histamina

CAD – Cadaverina

CE – Comunidade Europeia

DAO – Oxidase das Aminas

EE – Envenenamento Escombróide

FDA – Food And Drug Administration

HACCP – Análise de Perigos e Pontos de Controlo Críticos

HDC – Descarboxilase da Histidina

HIA – Histamina

HNMT – N-Metiltransferase da Histamina

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

IH – Intolerância à Histamina

INFOSAN – International Food Safety Authorities Network

MAO – Oxidase das Monoaminas

MAP – Embalagem sob Atmosfera Modificada

PUT – Putrescina

RASFF – Food And Feed Safety Alerts

UCA – Ácido *cis*- urónico

VAP – Embalagem em Vácuo

Introdução

As aminas biogénicas (AB) são bases orgânicas de baixo peso molecular com atividade biológica formadas nos alimentos através da descarboxilação microbiológica dos aminoácidos correspondentes por ação da Descarboxilase.[1, 2] Estes compostos estão presentes em vários produtos alimentares, no entanto, o peixe é particularmente suscetível à sua acumulação em doses tóxicas. A histamina (HIA) é das AB mais comummente associadas à deterioração do pescado[3, 4], sendo esta importante devido ao seu envolvimento no Envenenamento Escombróide (EE).[3, 5-7] As práticas de produção, as condições de armazenamento, a presença de bactérias produtoras de HIA (BPH) e a disponibilidade de histidina livre, são fatores que determinam a síntese de HIA.[1] As BPH sintetizam HIA através da ação da Descarboxilase da Histidina (HDC). Estas habitam comummente em águas salgadas e fazem parte da população microbiana do peixe, situando-se especificamente nas guelras, escamas e intestino.[8] No período *pós-mortem*, os mecanismos de defesa são inibidos, podendo ocorrer contaminação do músculo do peixe com BPH, levando à formação de HIA. O rápido arrefecimento e evisceração após captura atrasam este processo. No entanto continua a ser necessária a manutenção de boas práticas ao longo de todo o processo produtivo de forma a evitar a acumulação tóxica de HIA.[1, 8]

Histamina

A histamina (HIA) é uma substância endógena naturalmente presente no corpo humano e tem funções biológicas importantíssimas relacionadas com a resposta imunitária, secreção gástrica e neuro-modulação.[8] No organismo, encontra-se ligada à heparina num complexo denominado heparina-HIA situado nas glândulas

secretoras dos mastócitos, basófilos, células gástricas e nos neurónios histaminérgicos e, possivelmente em algumas células epidérmicas.[9] A HIA é libertada na presença de um estímulo fisiológico, manifestando os seus efeitos através da ativação de quatro recetores: H1, H2, H3 e H4, expressos em diferentes células onde desencadeiam múltiplas respostas biológicas.[8] A HIA é formada no pescado pela ação da HDC[1] em espécies como cavala e sardinha.[10] Os elevados níveis de HIA encontrados nestas espécies é explicado pelo seu elevado conteúdo em histidina livre,[10] sendo a sua produção proporcional à concentração em histidina.[8] Para que haja formação de HIA é igualmente necessária a presença de BPH ativas e de condições favoráveis ao seu crescimento (temperatura/tempo, pH, disponibilidade de oxigénio, entre outros).[8] Os microrganismos com maior capacidade de produção de HIA referidos pela literatura são a *Morganella morganni*, *Morganella psychrotolerans, Photobacterium damselae, Photobacterium phosphorum, Raoutella planticola* e *Hafria alvei.*[8, 11, 12] Outras espécies da família *Enterobacteriaceae,* nomeadamente, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* e *Enterobacter aerogenes* possuem igualmente esta capacidade.[1, 13] A *Morganella psychrotolerans* foi destacada por *Emborg et al 2006* [12] como potente formador de HIA, e como interveniente no desenvolvimento do EE.[1, 12] Na metabolização da HIA são responsáveis duas enzimas: Oxidase das Diaminas (DAO) e *N*-Metiltransferase da histamina (HNMT). A DAO converte a HIA em ácido acético de imidazole, que é conjugado com a ribose antes de ser excretado. Por sua vez, a HNMT converte HIA em metilhistamina, que é seguidamente metabolizada em ácido acético de *N*-imidazole pela Oxidase das Monoaminas (MAO), outra enzima do metabolismo desta AB. Os produtos desta degradação são excretados pela

urina.[8] A DAO é expressa principalmente no trato intestinal e é considerada a principal enzima no metabolismo da HIA, particularmente da HIA ingerida através da alimentação.[3, 8, 10, 14-16] Por outro lado, a HNMT é responsável pela degradação da HIA no meio intracelular e é expressa em diversos tecidos humanos, sendo o fígado o órgão com maior concentração e o estômago com a menor.[8, 10, 17, 18] A HNMT é mais seletiva para a HIA do que a DAO, que também esta envolvida na metabolização de outras AB, como é o caso da cadaverina e putrescina.[8] Um indivíduo saudável é capaz de tolerar cerca de 180mg de HIA pura via oral, enquanto 0,007mg administrados intravenosamente provocam um aumento do batimento cardíaco.[8] Isto sugere que nem toda a HIA ingerida oralmente consegue ser absorvida no trato gastrointestinal, sendo a atividade das enzimas do metabolismo implicada no potencial tóxico da HIA. [8]

Envenenamento Escombróide

Apesar da HIA ser indispensável para o desenrolar das normais funções fisiológicas do organismo, quando em concentrações elevadas, esta torna-se tóxica, podendo provocar Envenenamento Escombróide (EE).[8]

O EE é uma hipersensibilidade alimentar, que apresenta sintomas semelhantes a uma alergia e é causado pelo consumo de determinadas espécies de peixe com HIA em doses elevadas [3, 7], e possivelmente de outras AB.[8] O atum é a principal espécie envolvida no EE, representando cerca de 8% do mercado mundial de pescado. O termo Escombróide deriva da família de pescado primeiramente envolvida neste envenenamento, a *Escombridae*.[7] No entanto, apesar da sua denominação, outras espécies de pescado não Escombrídeas também podem provocar EE, como é o caso da sardinha (*Sardinella spp.* e *Sardina Pilchardus*),

anchovas (*Engraulis spp.*) e arenque (*Cluepea spp.*).[7] A particularidade deste tipo de pescado está no seu elevado conteúdo em histidina livre, precursor da HIA. [3-5, 7, 8] A concentração de histidina livre e a presença de condições favoráveis para a multiplicação de bactérias com atividade enzimática leva à descarboxilação da histidina, havendo formação de HIA.[8]

Estima-se que para que se desenvolva EE num individuo saudável é necessária a ingestão de pelo menos 50mg de HIA a partir de peixe deteriorado.[8] Este envenenamento é, em algumas partes do mundo, a principal enfermidade de origem alimentar[8]e é, provavelmente a intoxicação por pescado mais comum, sendo, por isso, um problema de saúde pública atual.[1] Nos Estados Unidos e na Europa, o EE é responsável por mais de 40% das intoxicações associadas ao pescado.[7, 19, 20] Entre Março de 2003 e Agosto de 2007 foram feitas 99 notificações no sistema de alerta europeu RASFF reportando níveis elevados de HIA. [28] O maior número de casos foi verificado nos Estados Unidos, Japão e Reino Unido, no entanto isto pode dever-se ao sistema de diagnóstico e não à sua real incidência. Já o Havai é referido como o Estado com maior número de surtos por milhão de pessoas por ano, apresentando 31 surtos comparativamente com os 2 a 5 surtos/milhão de pessoas por ano reportados na Dinamarca, Nova Zelândia, Finlândia e França.[7, 20] Estima-se que os casos de EE sejam superiores aos reportados, isto porque, na maioria dos casos é confundido com uma simples alergia alimentar.[1]

Os sintomas são vários e a sua severidade depende da quantidade ingerida e da sensibilidade individual. [8]O sabor metálico ou apimentado, paralisia oral, dores de cabeça, tonturas, palpitações, hipotensão, deglutição dificultada e boca seca são alguns do efeitos observados.[1] Outros como, edema facial e vermelhidão

foram também reportados em alguns casos.[1, 7, 8] O tratamento para o EE passa pela administração de anti-histamínicos ou de substitutos de DAO e a recuperação dá-se normalmente em 24h, podendo durar alguns dias em casos raros.[7]

A HIA é universalmente aceite como o agente causador do EE[3, 8] e existe uma clara associação entre o EE e o seu conteúdo aumentado, porém, a relação dose-resposta entre a HIA contida no pescado e a sua toxicidade não é muito evidente e varia de caso para caso.[7] Algumas hipóteses têm sido estudadas para explicar esta situação, nomeadamente, o envolvimento de outros compostos, como é o caso das AB cadaverina (CAD) e putrescina (PUT) e o ácido *cis*-urónico (UCA). A CAD e PUT foram identificadas em pescado envolvido no EE[3], sendo sugeridas como potenciadoras da HIA.[1] O facto de a HIA pura ingerida oralmente não provocar a mesma toxicidade que a HIA ingerida em peixe deteriorado, vem suportar a hipótese destas AB serem potenciadores da sua toxicidade. Outros estudos demonstraram que a CAD e PUT inibem a DAO e HNMT.[8] Apesar deste mecanismo potenciador ser reconhecido no EE, não estão claramente definidos os valores mínimos necessários para que este ocorra.[8] Parece ser necessária uma concentração de CAD e PUT 4-5 vezes superior à HIA para que se verifique o seu efeito, sendo o seu contributo quase nulo em concentrações inferiores.[7, 10]

O UCA tem sido estudado como causador de EE por ser um desgranulador de mastócitos. Este composto é sintetizado pelo mesmo precursor da HIA, a histidina, o que vem suportar a sua associação com o pescado rico em histidina livre. Quando este é produzido dá-se a desgranulação dos mastócitos, havendo libertação da HIA endógena do complexo histamina-heparina neles contido. Esta libertação vai aumentar a concentração de HIA na corrente sanguínea,

provocando-se os efeitos observados no EE, no entanto, o seu real envolvimento do UCA ainda não foi comprovado.[7] A variação dose-resposta pode ainda ser explicada pela possível Intolerância à HIA. Esta não é considerada um mecanismo de toxicidade do EE, mas pode ser uma possível explicação para esta variabilidade, isto porque indivíduos com Intolerância à HIA têm uma reação mais severa perante o seu consumo, mesmo em doses muito baixas.[7]

Intolerância à HIA

A intolerância à HIA (IH) resulta de um desequilíbrio entre a acumulação de HIA e a capacidade de degradação da mesma.[14] Esta é uma intolerância alimentar com sintomas que a confundem com uma alergia.[8] Edema, pieira, erupções cutâneas, dificuldade em respirar, contração da musculatura lisa, desconforto gastrointestinal e diarreia são alguns dos sintomas observados na IH.[8, 14] Em pessoas saudáveis, a HIA ingerida através da alimentação consegue ser rapidamente degradada pelas enzimas responsáveis pelo seu metabolismo, DAO e HNMT[10], mas no caso de indivíduos com sensibilidade pode gerar-se uma reação adversa mesmo quando a dose é pequena.[10] O desenvolvimento de IH pode ser consequência de uma acumulação excessiva causada por alergias, presença de bactérias produtoras de HIA, hemorragia intestinal ou por ingestão de doses elevadas, ou, pode ser causada pela debilitada capacidade de degradação da HIA.[10] A última parece ser a principal causa e resulta de uma disfunção genética que leva a um deficiente funcionamento da DAO e/ou HNMT.[8, 10] Alguns estudos salientam a associação entre certos polimorfismos genéticos do gene da DAO com doenças gastrointestinais inflamatórias e neoplásicas.[10] De facto, as doenças gastrointestinais parecem ser a principal causa para a débil

degradação de HIA.[10] Concentrações elevadas de HIA e deficiente atividade da DAO têm sido observadas em variadas doenças inflamatórias e neoplásicas, tais como, Doença de Crohn, Colite Ulcerosa, Enteropatia Alérgica, Alergias Alimentares e em Neoplasias Colo-rectais.[10] Um reduzido conteúdo de HNMT e concomitante deficiência na metabolização da HIA foi observada em pacientes com alergias alimentares.[10] O mesmo verificou-se em relação à atividade da DAO em doentes com urticária crónica, tendo sido demonstradas melhorias dos sintomas com aplicação de dieta livre de HIA.[10] Foi observada uma alteração no metabolismo da HIA em doentes com Mastocitose e em casos de Leucemia Mielocítica Crónica.[8] A toma de alguns fármacos inibidores da MAO e DAO, utlizados como antidepressivos podem também induzir situações de IH.[8, 10] A cimetidina, metilclopramida, as isoniazidas e a morfina são outros exemplos de fármacos que podem provocar alterações no metabolismo da HIA.[10]

O diagnóstico da IH é complexo, isto porque os seus sintomas são semelhantes aos de uma alergia alimentar. Normalmente, em testes de alergia alimentar obtém-se um resultado negativo, isto porque esta condição é considerada uma pseudoalergia.[10] Devido aos sintomas multifacetados da IH, é indispensável o correto diagnóstico, a recolha de dados sobre os sintomas provocados após consumo de alimentos ricos em HIA e de outros alimentos, sobre a toma de determinados fármacos que podem influenciar o seu metabolismo, sobre possíveis doenças gastrointestinais ou alergias que podem estar associadas a esta intolerância alimentar. É muito importante identificar e determinar o conteúdo em HIA dos possíveis alimentos responsáveis pelos sintomas, e, também avaliar a concentração plasmática de HIA. A quantificação da DAO e HNMT intestinais são testes que podem ser efetuados de forma a confirmar as suspeitas de IH. Em

casos particulares pode ser realizado o despiste de causa cancerígena através do teste aos polimorfismos da DAO e HMT, no entanto, esta não é um teste de diagnóstico habitual.[14]

A adoção de uma dieta livre de HIA é a base da terapêutica da IH[10] e é a única com eficácia comprovada.[14] Porém, o seu seguimento é difícil por não existirem especificações sobre o conteúdo de HIA na maioria dos produtos alimentares.[10, 14] Para além dos alimentos ricos em HIA, as substâncias potenciadoras da libertação endógena de HIA ou inibidoras da DAO e HNMT também devem ser descartadas da dieta. [14] São exemplos de alimentos libertadores de HIA, citrinos, papaia, morangos, ananás, frutos secos, tomate, espinafre, chocolate, peixe, crustáceos, porco e clara de ovo. [14] A falta de informação sobre a quantidade de HIA e de substâncias libertadoras da mesma coloca os intolerantes a esta AB em risco de mal nutrição, isto porque são removidos alimentos da dieta de forma preventiva. Em relação à terapêutica com anti-histamínicos, em pacientes que seguem a dieta livre de HIA não há benefícios adicionais pela sua administração.[14] Recentemente, cápsulas contendo DAO isolada de rins de porco foram desenvolvidas para suplantar a deficiência de DAO endógena[10], porém, estudos controlados, demonstraram falhas na sua aplicação[14].

Mais estudos são necessários, não só para facilitar o diagnóstico da IH, mas também para melhorar a sua terapêutica [10, 14], isto de forma a prevenir a possível malnutrição que pode advir da dieta livre de HIA.[14]

Medidas de controlo de formação de AB

O peixe é dos produtos alimentares mais suscetíveis à acumulação de AB. Na família *Escombridae*, a acumulação de HIA e a prevenção de EE são a principal

preocupação, sendo os fatores preventivos determinantes: a frescura, qualidade e conteúdo em histidina do pescado, a presença de BPH, as condições de processamento e de armazenamento.[8, 15]

Os métodos de controlo habitualmente utilizados baseiam-se no arrefecimento e congelamento, estando os limites de temperatura bem estabelecidos para esse efeito.[8, 15] O rápido arrefecimento do pescado após a sua captura parece ser o passo mais importante na inibição do crescimento de BPH.[8] Sabe-se que a 4ºC há inibição de BPH mesófilas e um atrasamento das BPH psicrotróficas. A congelação a -18ºC, por sua vez, inibe o crescimento de todas as bactérias e da HDC produzida até então.[8] Apesar da manutenção da cadeia de frio inibir a síntese de AB, algumas bactérias continuam ativas a temperaturas ≤5ºC.[4, 8, 12, 15]Por este motivo, o aquecimento é também usado para impedir a acumulação de HIA.[15] Este tem como objetivo eliminar BPH e desnaturar a HDC produzida pelas mesmas, não sendo capaz de eliminar a HIA sintetizada até então, pois esta é termo estável.[8]Outras medidas de controlo pouco convencionais como a embalagem sob atmosfera modificada (MAP)[16], embalagem em vácuo (VP)[16], irradiação[15], aditivos alimentares[15] e substâncias naturais [15, 21, 22] são também usadas em algumas produções.

A MAP e a VP, aliadas à refrigeração são duas técnicas de preservação muito populares,[16] sendo eficazes no prolongamento do tempo de vida dos produtos alimentares.[15] Em sardinha, a aplicação de MAP provocou uma redução do conteúdo em HIA, aumentando o tempo de vida de 3 para 12 dias.[16] Apesar da eficácia destas técnicas, o seu sucesso é muito dependente da microflora do alimento e das condições de temperatura.[15]

A irradiação foi introduzida nos anos 50, e é de facto, eficaz na redução de AB, mas, quando em doses elevadas, afeta as qualidades sensoriais, conferindo, como referido pelos consumidores, um “sabor a radiação”.[15] Adicionalmente, em alguns casos verificou-se um aumento na produção de HIA. [8, 15]

Em relação aos aditivos alimentares, uma redução da HDC foi observada com a aplicação de ácido cítrico, ácido succínico, D-Sorbitol e o ácido málico em amostras de cavala.[15] Resultados positivos foram igualmente obtidos com sorbato de potássio, nitritos de sódio, delta-gluconolactona. Apesar destas evidências, são necessários mais testes para verificar a sua validade.[8, 15]

Nas substâncias naturais, a utilização de gelo com extrato de rosmaninho como substituto da tradicional cama de gelo provocou a redução de HIA e uma melhoria sensorial da sardinha.[22] Outras especiarias, como o cebolinho, pimentão vermelho, gengibre, cravinho, alho e canela, são sugeridas como potenciais inibidores do crescimento de AB.[15, 21] Entre estes, o maior efeito inibitório foi observado no extrato de alho,[21] no entanto, o mecanismo inibitório pelo qual atua é pouco claro. Apesar da eficácia de algumas especiarias, pouco é conhecido sobre os seus efeitos adversos.[8] Um exemplo é a curcumina, substância responsável pela pigmentação vermelha do açafrão-da-índia, que apesar de ser uma especiaria capaz de inibir BPH, bloqueia a DAO, o que pode levar a uma acumulação inesperada de HIA.[8]

Outras ferramentas, como a aplicação de microrganismos oxidativos de AB (ex: *Micrococcus varians*, *Natrinema gari*, *Lactobacillus curvatus* e *S.xylosus*) e a utilização da enzima DAO têm vindo a ser estudadas no sentido de eliminar AB já formadas.[15] Apesar do potencial destas técnicas, há poucas evidências da sua aplicação, não sendo ainda reconhecidos como medidas preventivas.[16]

No controlo da formação de HIA é também importante salientar a implementação do plano HACCP (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controlo) e o cumprimento das Boas Práticas de Higiene e Boas Práticas de Produção. A sua aplicação implica o cumprimento de temperatura adequada, sendo, na realidade, as medidas mais importantes para a indústria, reduzindo os valores de HIA para 15mg/kg, concentração segura para os consumidores.[8]

Métodos de Quantificação de AB

A determinação dos níveis de AB nos alimentos é de extrema importância para a indústria alimentar, não só pela sua capacidade tóxica, mas também, pela sua aplicação como indicador do grau de frescura e decomposição dos alimentos[23-25]. Neste contexto, os métodos de quantificação de AB têm como foco prioritário a HIA, existindo atualmente várias técnicas para esse efeito.[7, 8, 26] O pescado encontra-se no topo da lista de alimentos em que se quantifica a HIA, sendo esta a única com valores de referência estabelecidos pela Food and Drug Administration (FDA) e pela Comunidade Europeia (CE), de 50mg/kg[25] e 100mg/kg[25], respetivamente. Os métodos fluorométricos, espectro fluorométricos, testes enzimáticos colorimétricos, testes enzimáticos e o HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) são os melhor aceites pela Associação Oficial para Química Analítica [8], sendo o último o mais comummente utilizado.[23, 25, 27] Este apesar de permitir a determinação simultânea de HIA, CAD e PUT, é muito demorado na obtenção de resultados e exige um técnico especializado, o que o torna muito dispendioso.[27]

Outras alternativas têm sido investigadas de forma a contornar os métodos de referência dispendiosos, como são exemplos, os biossensores que utilizam

combinações enzimáticas para fazer o bio reconhecimento de AB.[25] Para a quantificação exclusiva de HIA no pescado, destaca-se o Teste Enzimático Colorimétrico que utiliza a Desidrogenase da HIA (DH) extraída de *Rhizobium sp.*.[27] Esta é uma alternativa simples, rápida e económica.[27] Outro método que é utilizado em algumas produções de pescado é o Kit de HIA. Estes utilizam diferentes compostos para a identificar, sendo os anticorpos e as enzimas os mais comuns. Os Kits podem ser qualitativos ou quantitativos e são comercializados vários modelos.[10] Estes parecem ser um método interessante, principalmente para as pequenas produções, pois são fáceis de aplicar e permitem uma rápida determinação da HIA. Devido à atual importância da HIA para a segurança alimentar, a procura por métodos mais rápidos e eficazes é claramente uma prioridade.[25] [24]

Análise Crítica

A HIA é uma substância indispensável para o funcionamento do corpo humano, no entanto, quando associada ao consumo de peixe deteriorado provoca efeitos adversos no organismo, sendo agente causador de um problema de saúde pública atual, o EE.[7, 8]

As medidas de controlo de formação de HIA existentes mostram-se eficazes na prevenção da sua acumulação em doses tóxicas, sendo o controlo da temperatura, sem dúvida, a mais importante.[8] No entanto, técnicas capazes de eliminar a HIA já formada no pescado podem ser um passo para a irradicação das enfermidades associadas a esta amina. Apesar de serem sugeridos alguns microrganismos capazes de oxidar AB, pouco é conhecido sobre a sua real

aplicação. A investigação nesse sentido parece ser o futuro para a prevenção da acumulação de HIA em doses tóxicas.

Avanços positivos têm sido observados na quantificação da HIA, existindo atualmente vários métodos válidos.[15] Particularmente em pequenas produções de pescado, os Kits parecem ser uma boa alternativa para uma fácil e rápida determinação dos níveis de HIA. Porém, estes não dispensam uma periódica análise laboratorial baseada em métodos de referência, como é exemplo o HPLC.

A variabilidade da dose-resposta entre a ingestão de HIA por peixe deteriorado e os efeitos tóxicos verificados no EE pode ser explicada pela intervenção de outros compostos. A CAD e PUT parecem ser a hipótese mais válida para esta variação, tendo sido demonstrada por vários autores a sua presença em peixe deteriorado, onde também há acumulação de HIA. Já o envolvimento do UCA, desgranulador dos mastócitos não é tão evidente.[7]

Em relação ao diagnóstico de EE, os sintomas confundidores levam a informação pouco fiável sobre a sua real incidência. A partilha internacional de dados epidemiológicos sobre os surtos de EE é uma forma de contornar este problema. A comunicação pode ser feita a partir de redes de alerta já existentes, como é um exemplo o INFOSAN[8] e, a nível europeu, o RASFF.

Na IH, é evidente o envolvimento da HIA, sendo a terapêutica com dieta livre de HIA, a única com eficácia demonstrada na eliminação dos sintomas.[10] No entanto, outro efeito prejudicial à saúde advém da sua implementação, nomeadamente a mal nutrição. Isto porque, há falta de informação sobre o conteúdo em HIA dos alimentos e sobre compostos libertadores da mesma, o que leva à eliminação de uma grande quantidade de alimentos da dieta.

Conclusão

As medidas de controlo de formação de HIA e os métodos de quantificação existentes parecem ser suficientes para uma inibição eficaz da formação de HIA por parte das BPH e na sua manutenção em valores não prejudiciais ao consumidor.[8] No entanto, o desenvolvimento de técnicas capazes de eliminar a HIA parece um foco de pesquisa interessante, podendo vir a revolucionar o processamento do pescado e a reduzir drasticamente os riscos associados ao seu consumo, nomeadamente de EE. A partilha internacional de dados sobre surtos de EE também é uma medida que permitirá uma melhor compreensão, não só em relação ao número de casos identificados, mas também dos mecanismos de toxicidade, concretamente, dos seus agentes causadores.

Na IH, a intervenção de profissionais da área da nutrição é importante, isto no sentido de acompanhar os intolerantes à HIA com um plano alimentar estruturado de forma a contornar a mal nutrição, e, igualmente, para a criação de uma base de dados sobre o conteúdo de HIA e de compostos libertadores da mesma nos alimentos.

O estudo do potencial toxicológico da HIA é indispensável para garantir uma melhor segurança do consumidor. Sendo o peixe a base da alimentação de muitas populações e estando Portugal entre os três maiores consumidores mundiais de pescado, a realização de estudos epidemiológicos de forma a perceber a real incidência nacional de EE e de IH parece ser uma área de estudo importante para a prevenção dos riscos associados à HIA.

Referências Bibliográficas

1. Visciano P, Schirone M, Tofalo R, Suzzi G. Biogenic amines in raw and processed seafood. Frontiers in Microbiology. 2012
2. Zhai H, Yang X, Li L, Xia G, Cen J, Huang H, et al. Biogenis amines in commercial fish and fish products sold in southern China. 2012
3. Prester L. Biogenic amines in fish, fish products and shellfish: a review. Food Aditivies and Contaminants 2011
4. Leigh L, June O. Histamine fish poisoning revisited. 2000
5. FE R, Z M. Scombroid poisoning: minireview case histories. Toxicon. 1986
6. Morrow J, Margolies G, Rowland J, Roberts L. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroi-fish poisoning. English Journal of Medicine. 1991
7. Hungerford JM. Scombroid poisoning: A review. Toxicon. 2010
8. FAO, WHO. JOINT FAO/WHO EXPERT MEETING ON THE Public Health Risks of Histamine and other Biogenic Amines from Fish and Fishery Products. 2013.
9. Mohammad S,Trivendra T,Farruck S, Shagufta M, Mashiatullah S, Rahat AK. Histamine, Histamine Receptors and their role in immunomodulation: an uptaded systematic review. Open Immunology Journal. 2009
10. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. America Journal of Clinical Nutrition. 2007
11. Emborg J, Dalgaard P. Growth, inactivation and histamine formation of Morganella psychrotolerans and Morganella morganii — development and evaluation of predictive models. International Journal of Food Microbiology. 2008; 128(2):234-43.
12. Emborg J,Dalgaard P, Ahrens P.*Morganella psychrotolerans* nov., a histamine producing bacterium isolated from various seafoods. 2006
13. Kim S.H., Barros Velazqueza J, Ben-Gigirey B, Eun JB, Wei CI *et al*.Identification of the main bacteria contributing to histamine formation in seafood to ensure product safety. Food Science Biotechnology. 2003
14. H.G.Schwelberger. Histamine Intolerance: A metabolic Disease? Inflammation Research. 2010
15. Naila A, Flint S, Fletcher G, Bermer P, Meerdink G. Control of biogenic amines in food- existing and emerging approaches. Institute of Food Technologists. 2010
16. Ozogul F, Polat A, ozogul Y. The effects of modified atmosphere packing and vacuum packing on chemical, sensory and microbiological changes of sardines (*Sardina pilchardus*). Food Chemistry. 2003
17. Klocker J, Matzler S, Huetz G, Drasche A, Kolbitsch C, Schwelberger H. Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. 2005
18. Kufner M, Ulrich P, Rhaitel M, Schwelberger H. Determination of histamine degradation capacity in extremely small human colon samples. Inflammation Research. 2001
19. Scombroid Fish Poisoning associated with tuna steaks. Louisiana and Tennesse: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2006.
20. Outbreak Alert - Closing the gaps in our federal food safety. Washington, DC: Centers for Science in the Public Interest (CSPI); 2008.

21. Mah J-H, Kim YJ, Hwang H-J. Inhibitory effects of garlic and olher spices on biogenic amine production in *Myeolchi-jeot*, Korean salted and fermented anchovy product. Food Control. 2008
22. Ozyurt G, Kuley E, Balikçi E, Kaçar C, Gokdogan S, Etyemez M, et al. Effect of the icing with rosemary extract on the oxidative stability and biogenic amines formation in sardines (*Sardinella aurita*) during chilled storage. 2011
23. Onal A. A review: Current analytical methods for the determination of biogenic amines in foods. Food Chemistry. 2006
24. Önal A, Tekkeli SEK, Önal C. A review of the liquid chromatographic methods for the determination of biogenic amines in foods. Food Chemistry. 2012
25. Erim FB. Recent analytical approaches to the analysis of biogenic amines in food samples. Trends in Analytical Chemistry. 2013
26. Vitali L, Valese AC, Azevedo MS, Gonzaga LV, Costa ACO, Piovezan M, et al. Development ofafastandselectiveseparationmethodtodetermine histamine intunafishsamplesusingcapillaryzoneelectrophoresis. Talanta. 2013
27. Sato T, Horiuchi T, Nishimura I. Simple and rapid determination of histamine in food using a new histamine dehydrogenase from Rhizobium sp. Analytical Biochemistry. 2005
28. Schulz DN, Devolpment of quick method analysis of histamine in tuna. OASIS Br. 2009