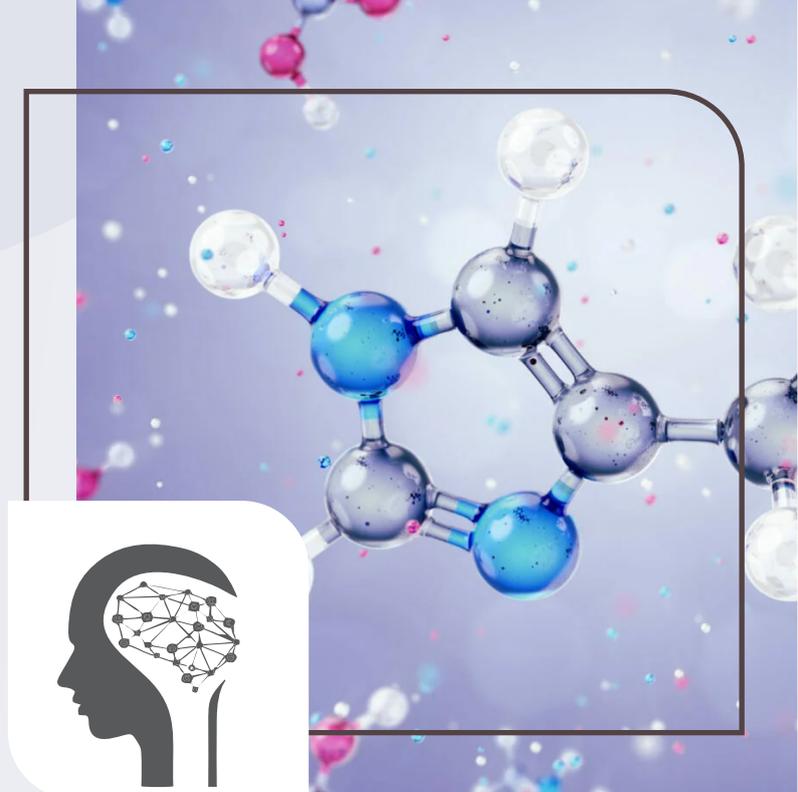


# adiDAO®

## DIAMINE OXIDASE

ENZIMA EXTRACELULAR PARA  
DEGRADAÇÃO INTESTINAL DA  
HISTAMINA E AMINAS  
BIOGÊNICAS



### AdiDAO® - DIAMINE OXIDASE

#### INTRODUÇÃO

AdiDAO é uma flavoproteína enzimática extraída do rim de porco, um homodímero que consiste em 2 subunidades iguais com um peso molecular de 87 kDa cada. Cada subunidade contém uma molécula de fosfato de piridoxal e um átomo de cobre. A principal função da diamina oxidase é catalisar a oxidação aeróbica de aminas, principalmente histamina, ao aldeído e amônia correspondentes. A DAO é uma proteína secretora armazenada em estruturas vesiculares da membrana plasmática e é responsável pela degradação da histamina extracelular (EFSA, 2011). Em mamíferos, a expressão de DAO é restrita a determinados tecidos, principalmente intestino delgado, cólon ascendente, placenta e rins (Elmore B. O. *et al.*; 2002). No intestino, a atividade da DAO aumenta progressivamente do duodeno para o íleo e localiza-se principalmente nas vilosidades intestinais (Elsenhans B. *et al.*; 1999).

A deficiência de DAO é um distúrbio metabólico que afeta 16% da população global, causando uma grande variedade de sintomas. AdiDAO oferece excelente eficácia clinicamente testada para lidar com diferentes sintomas associados à deficiência de DAO. Como resultado da melhoria nos processos de extração e purificação da enzima, obtém-se um DAO mais ativo e com maior capacidade de degradação. A principal barreira contra a histamina no intestino é a diamina oxidase (DAO). Essa enzima inibe a permeabilidade transepitelial da histamina ingerida através dos alimentos, o que impede sua passagem para a circulação sistêmica.

### Atividade Enzimática de AdiDAO

A enzima DAO presente em AdiDAO apresenta uma atividade enzimática entre 260-280mU/g DAO (~12.600-13.600 kHDU/g DAO). mU significa a atividade DAO capaz de degradar 1 nmol de histamina por minuto. Ao contrário das Unidades de Degradação de Histamina (HDU), mU é a unidade do Sistema Internacional de Unidades. A equivalência entre mU e HDU é a seguinte:

$$mU = \frac{HDU}{48.501,82}$$

Em produtos acabados a atividade DAO por dose está entre 0,55-0,60 mU/dose (~27.000-30.000 HDU), dependendo da forma farmacêutica acabada. Na Europa a dose recomendada é de 4,2mg.

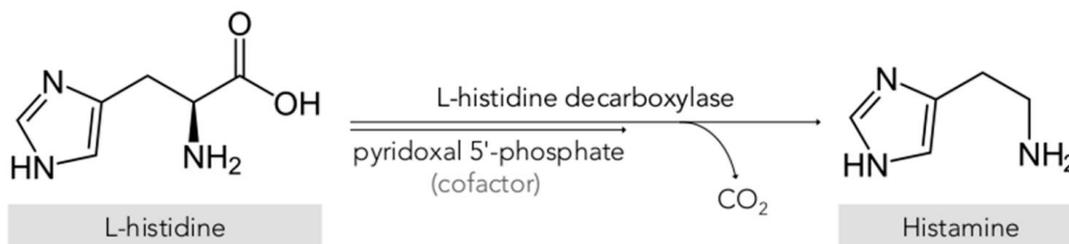
### BIOLOGIA DE SISTEMAS (“SYSTEMS BIOLOGY”) – UMA NOVA ABORDAGEM

A grande quantidade de evidências coletadas de experimentos bioquímicos e de biologia celular tradicionais, juntamente com o mais recente uso de técnicas ômicas, revelaram que funções moleculares e fenótipos não podem mais serem entendidos como eventos isolados. A intrincada realidade da fisiopatologia humana levou ao uso de abordagens sistêmicas para estudar os mecanismos moleculares entrelaçados subjacentes à saúde e à doença. Ao contrário das abordagens farmacológicas clássicas, estas novas ferramentas da biologia nos permitem ultrapassar o paradigma tradicional de “um gene – uma proteína (alvo) – uma droga”. O estudo do sistema biológico explora as redes complexas de interações moleculares e sinalizações que controlam as funções biológicas e, por extensão, a farmacologia do sistema biológico avaliará quais elementos nessas redes precisam ser modulados para regular com precisão e eficácia o resultado de tais funções. A Biologia de Sistemas (Systems Biology) é então essencial no desenvolvimento de terapias personalizadas de sucesso, especialmente em condições multifatoriais que apresentam grande variabilidade entre os indivíduos (Medina M. A.; 2013).

A histamina demonstrou ter um papel potencial na remodelação metabólica das células cancerígenas. Por meio de receptores de histamina, a histamina pode influenciar várias características do câncer e participar de importantes processos subjacentes à progressão e metástase do tumor, como angiogênese e inflamação. No entanto, as muitas vias moleculares pelas quais a histamina opera muitas vezes se ramificam e se cruzam, formando uma intrincada rede de interações moleculares. A complexidade de tais interações torna a caracterização das vias de histamina uma tarefa desafiadora que pode ser revista através de novas abordagens da Biologia de Sistemas (Moya-García A. A. *et al.*; 2021).

## HISTAMINA

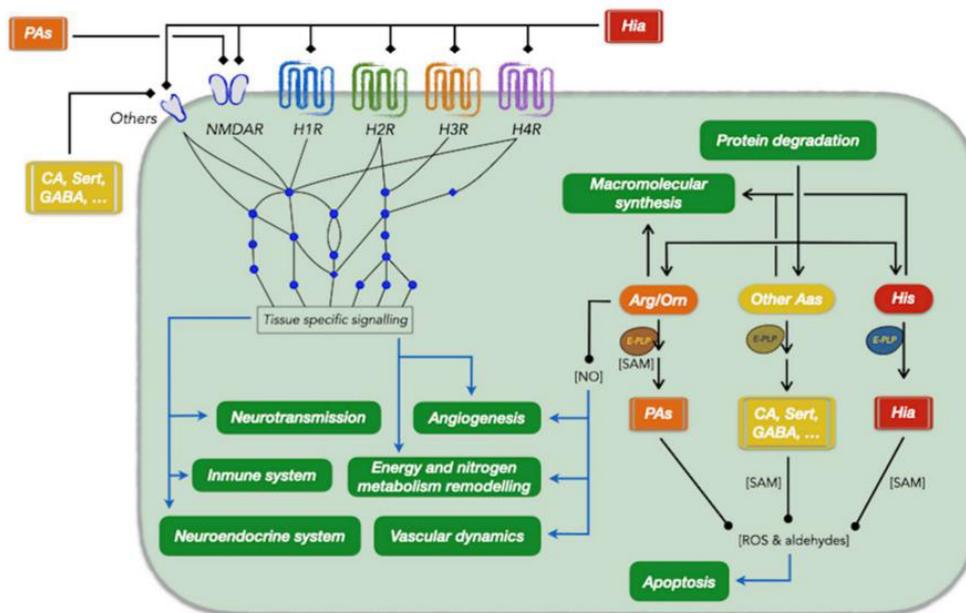
A histamina (2-[4-imidazolyl]ethylamine) é uma amina bioativa que é sintetizada normalmente no corpo humano pela descarboxilação de seu aminoácido precursor, a histidina, em uma reação enzimática envolvendo a L-histidina descarboxilase (Figura 1).



**Figura 1.** Síntese de histamina por descarboxilação de seu aminoácido precursor L-histidina

A histidina é necessária nos estágios embrionários iniciais e durante a infância como fonte exógena de histamina, bem como em adultos com certas condições de saúde, como aquelas causadas pelo comprometimento do metabolismo do nitrogênio (ou seja, desnutrição, caquexia, problemas hepáticos ou renais, entre outros). Sua via sintética é bem conhecida em bactérias (Winkler M. E. and Ramos-Montañez S.; 2009), portanto, tanto as proteínas da dieta quanto a atividade catalítica da microbiota são a principal fonte de disponibilidade de histidina. A histidina também é um precursor antioxidante, e sua deficiência se traduz em baixos níveis de histamina, o que altera criticamente o funcionamento normal dos sistemas nervoso e imunológico (Yoshikawa T. *et al.*; 2014). O anel imidazol na histidina atua comoceptor/doador de elétrons em muitas reações enzimáticas de ácido básico, e é essencial em sistemas de transferência de elétrons, transporte de oxigênio e na função de enzimas dependentes de Zn<sup>2+</sup> e fatores de transcrição, graças à sua capacidade de formar complexos com íons metálicos bivalentes, como Fe<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> e Zn<sup>2+</sup> (Holecek M.; 2020).

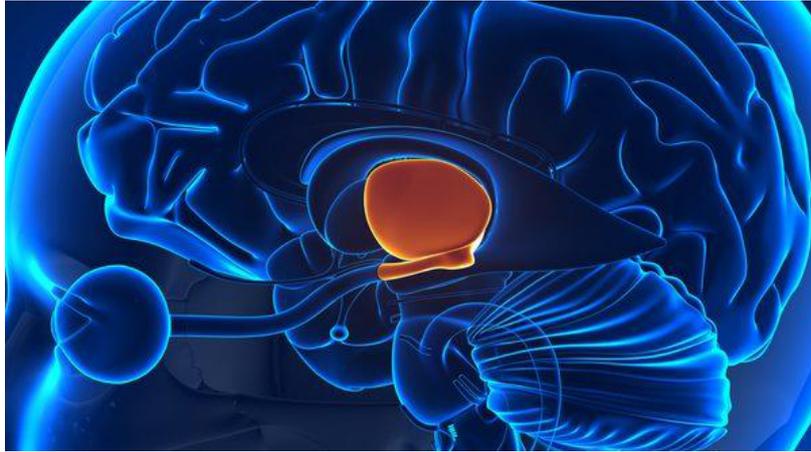
A histamina não é apenas uma peça-chave nas reações alérgicas, mas também na permeabilidade vascular, regulação do ciclo circadiano e outras funções neurológicas e gástricas, proliferação do epitélio, diferenciação de células imunes, outras funções cardiovasculares, angiogênese e progressão neoplásica (Figura 2). No nível metabólico, histidina e histamina são moléculas-chave da homeostase do nitrogênio. O metabolismo da histamina compartilha metabólitos (piridoxal 5-fosfato, PLP e S-adenosina metionina, SAM), atividades enzimáticas (diamina oxidase, DAO, monoamina oxidase, MAO, aldeído desidrogenase e transglutaminase 2) e transportadores de membrana com as vias metabólicas de outras aminas biogênicas (a diamina putrescina, as poliaminas (PA) espermidina e espermina, dopamina e serotonina), e todas elas dependem da ingestão proteica e das taxas de síntese proteica endógena (Figura 2).



**Figura 2.** Relações entre histamina e outras aminos com diferentes processos fisiológicos e celulares. Os processos são representados em caixas verdes. Abreviaturas (por ordem alfabética): Aas, aminoácidos; *Arg/Orn*, arginina/ornitina; CA, catecolaminas; E-PLP, enzima dependente de fosfato de piridoxal; GABA, ácido gama-aminobutírico; H1R, receptor de histamina 1; H2R, receptor de histamina 2; H3R, receptor de histamina 3; H4R, receptor de histamina 4; *Hia*, histamina; *His*, histidina; NMDAR, receptor de ácido N-metil-D-aspartico; NO, óxido nítrico; PAs, poliaminas; ROS, espécies reativas de oxigênio; SAM, S-adenosilmetionina; *Sert*, serotonina (Moya-García A. A. *et al.*; 2021).

Múltiplas evidências mostram que essas vias metabólicas também compartilham mecanismos regulatórios. O papel das aminos biogênicas em patologias que afetam os sistemas neurológico e imunológico, renovação e permeabilidade da mucosa e do epitélio e fertilidade (ou seja, doenças neurodegenerativas, retardo mental, distúrbios psiquiátricos, inflamatórios, reações, alergias alimentares, progressão do câncer e várias doenças raras) deve ser considerado para caracterizar completamente essas doenças (Moya-García A. A. *et al.*; 2021).

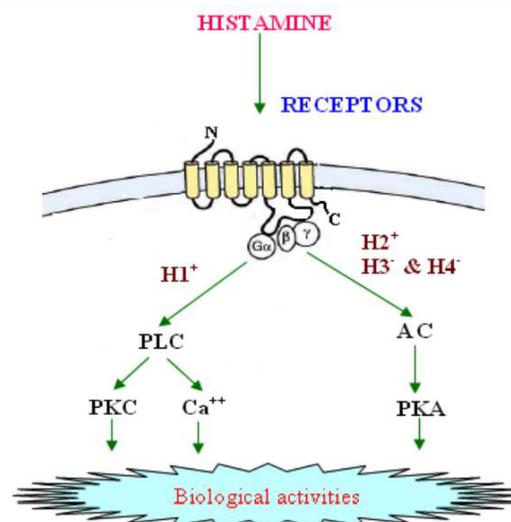
A amina biogênica histamina é uma molécula de alta importância fisiológica por ser um importante neurotransmissor e imunomodulador no corpo humano (Comas-Basté O. *et al.*; 2020). Esta amina é sintetizada e estocada em altas concentrações nos grânulos secretores, principalmente em basófilos e mastócitos e em células enterocromafins gástricas, linfóculo e timus. A histamina também pode ser sintetizada pelos neurônios localizados na região posterior do hipotálamo, cujos axônios se estendem através do cérebro (Figura 3) (Worm J. *et al.*; 2019). A relação entre histamina e dor de cabeça é conhecida há quase cem anos. Vários estudos foram publicados com foco na capacidade da histamina de induzir a cefaleia e no efeito dos anti-histamínicos no tratamento da cefaleia (Jutel M. *et al.*; 2009). Entretanto, só recentemente houve um desenvolvimento maciço na compreensão básica da biologia da histamina, incluindo o conhecimento dos receptores H3 e H4 da histamina.



**Figura 3.** Localização do Hipotálamo (em laranja) no cérebro humano (em azul).

<https://drauziovarella.uol.com.br/corpo-humano/hipotalamo/>

A histamina está localizada em todo o organismo com altas concentrações nos pulmões, pele e trato gastrointestinal. Desempenha um papel em múltiplos mecanismos imunológicos e fisiológicos, estimulando a secreção gástrica, inflamação, contração do músculo liso, vasodilatação, permeabilidade e muito mais. A histamina também funciona como um neurotransmissor (Worm J. *et al.*; 2019). É sintetizado em neurônios histaminérgicos localizados no hipotálamo posterior. Esses neurônios têm axônios que se estendem por todo o cérebro. A histamina exerce seus efeitos pela interação com quatro receptores acoplados à proteína G com sete domínios transmembranas (H1, H2, H3 e H4), que ativam as vias de transdução de sinal ao perceber seu ligante, a histamina (Figura 4).



**Figura 4.** Os locais de ligação clássicos da histamina e suas principais vias de sinalização, como AC (adenilato ciclase), PKC (proteína quinase C), PKA (proteína quinase A), PLC (fosfolipase C), H1<sup>+</sup> ou H2<sup>+</sup> (estimulação via receptor H1 ou H2), H3<sup>-</sup>&H4<sup>-</sup> (inibição via receptores H3 e H4) (Jutel M. *et al.*; 2009).

## TOXICIDADE DA HISTAMINA

A toxicidade da histamina ou escombroíde (toxicidade alimentar por ingestão de peixe estragado) é o principal agente químico da doença de origem alimentar por peixes encontrada nos Estados Unidos. Também pode ocorrer com a ingestão de queijo suíço contaminado. Mais comumente, os sintomas de toxicidade escombroíde imitam a fisiopatologia da liberação de histamina, incluindo rubor facial e pescoço, diarreia, erupção cutânea urticariforme e cefaleia. Os pacientes raramente podem ter broncoespasmo grave ou efeitos cardíacos, geralmente naqueles pacientes com condições médicas predisponentes, como asma ou doença cardíaca (Traylor J. and Mathew D.; 2022). As temperaturas normais de cozimento do alimento não destroem a histamina, é uma molécula termoestável.

Os sinais e sintomas geralmente ocorrem dentro de 2 horas após a ingestão de um alimento contaminado e duram cerca de 12 a 48 horas. Os sintomas mais comuns são erupção cutânea, rubor, dor de cabeça e diarreia. Sintomas menos comuns incluem cólicas abdominais, visão turva, sensação de frio, tontura, náusea, sudorese e taquicardia. Reações graves causam angioedema, inchaço da língua, dificuldade respiratória, parada cardíaca e morte. Pacientes em uso de isoniazida ou inibidores da monoamina oxidase podem ter reações muito piores devido ao bloqueio da histaminase no trato gastrointestinal (Traylor J. and Mathey D.; 2022).

Vários autores propuseram que o álcool e certos componentes alimentares, como outras aminas biogênicas, podem ter um efeito potencializador na toxicidade da histamina (Kovacova-Hanusova E. *et al.*; 2015). Aminas como putrescina e cadaverina, que geralmente são encontradas em alimentos junto com a histamina, também podem atuar como substratos DAO. Portanto, foi sugerido que essas aminas poderiam enfraquecer a barreira protetora contra a histamina da dieta, interagindo competitivamente com enzimas de degradação no intestino. Outros possíveis potencializadores são o álcool e seu metabólito acetaldeído, pois competem com a histamina pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH), que está envolvida simultaneamente no metabolismo da histamina e do álcool (Comas-Basté O. *et al.*; 2019). O efeito de potencialização desses componentes poderia ajudar a explicar as diferenças na absorção de uma mesma dose de histamina quando ingerida isoladamente ou em uma matriz alimentar. A FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) e a OMS (Organização Mundial da Saúde) reconheceram que o envolvimento de potenciadores pode alterar a dose limite para toxicidade e recomendam que estudos futuros se concentrem em esclarecer as ambiguidades na patogênese da intoxicação por histamina (FAO and WHO, 2013).

## HISTAMINA NOS ALIMENTOS

Em 2011, a Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA, European Food Safety Authority) emitiu um relatório científico alertando que os níveis de aminas biogênicas encontrados em alimentos comercializados em países da União Europeia podem representar um risco à saúde do consumidor. Dentre eles, a histamina possui o maior potencial tóxico, juntamente com a tiramina, sendo de grande interesse em termos de segurança alimentar. Descritos pela primeira vez há mais de 60 anos, os efeitos deletérios da ingestão excessiva de

histamina foram inicialmente referidos como envenenamento por peixes escombroides ou escombrotóxicose, pois estavam associados ao consumo de peixes nessa família, mas a condição agora é conhecida como intoxicação por histamina ou histamina envenenamento.

A histamina está presente em uma ampla gama de alimentos em concentrações altamente variáveis, que são a principal fonte exógena desse composto (Doeun D. *et al.*; 2017). Além da histamina, os alimentos também podem conter outras aminas biogênicas, principalmente tiramina, putrescina e cadaverina, os quais são formados por desaminação enzimática dos aminoácidos tirosina, ornitina e lisina, respectivamente. O acúmulo desses compostos nos alimentos é resultado da transformação dos aminoácidos pelos microrganismos e depende de vários fatores, como a disponibilidade dos aminoácidos precursores e as condições ambientais favoráveis ao crescimento e à atividade da descarboxilase bacteriana (Gardini F. *et al.*; 2016).

Várias bactérias Gram-positivas e Gram-negativas responsáveis pela deterioração microbiana ou processos fermentativos em alimentos são capazes de produzir histamina. Especificamente, as espécies de *Enterobacteriaceae Hafnai aluei*, *Morganella morganii* e *Klebsiella pneumonia* foram identificadas como algumas das bactérias formadoras de histamina mais prolíficas em peixes (Doeun D. *et al.*; 2017). Por outro lado, em queijos, carnes fermentadas, derivados vegetais e bebidas fermentadas, várias bactérias lácticas também foram descritas como microrganismos produtores de histamina (por exemplo, *Lactobacillus hilgardii*, *Lactobacillus buchnerii*, *Lactobacillus curvatus* e *Oenococcus oeni*), bem como certas cepas de *Enterobacteriaceae*.

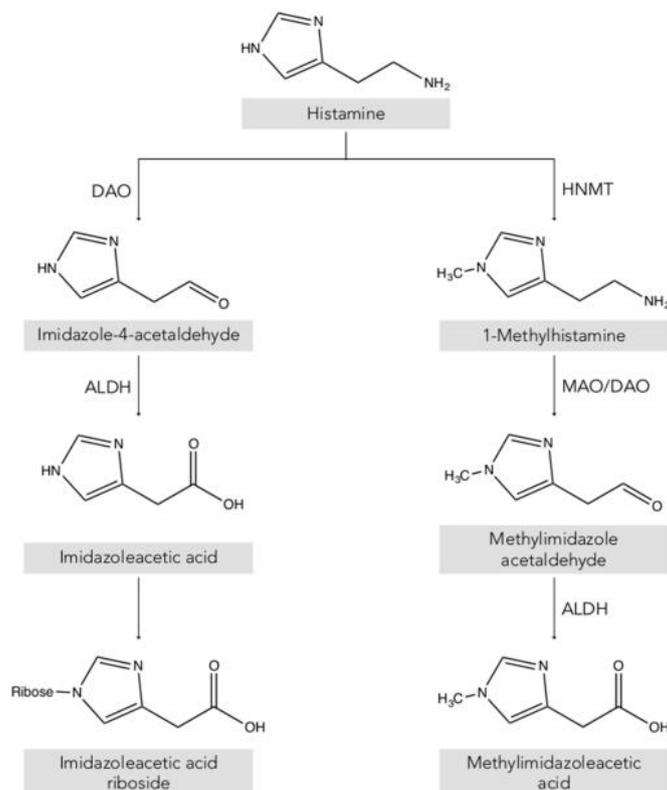
Os alimentos que provavelmente contêm altos níveis de histamina incluem peixes, produtos à base de peixe e alimentos fermentados (carne fermentada, laticínios, vegetais e bebidas alcoólicas, como cerveja e vinho). Em pessoas saudáveis, a histamina dietética é rapidamente desintoxicada por amina oxidases, mas os consumidores podem desenvolver sintomas graves de intoxicação por histamina se grandes quantidades forem ingeridas com alimentos. A intoxicação é caracterizada por um período de incubação que varia de alguns minutos a horas, com sintomas que geralmente são perceptíveis por apenas algumas horas. As manifestações típicas de intoxicação por histamina incluem rubor da pele na metade superior do corpo, erupção cutânea, queixas gastrointestinais e dor de cabeça latejante. Geralmente, o diagnóstico é feito em bases clínicas; não são necessários exames laboratoriais. Se a confirmação for necessária, os níveis de histamina em porções não consumidas do peixe suspeito podem ser medidos. Além disso, níveis elevados de histamina podem ser medidos na urina dos pacientes (EFSA; 2017).

A histamina é a única amina biogênica com limites regulatórios estabelecidos pela legislação da União Européia, até um máximo de 200 mg/kg em peixes frescos e 400 mg/kg em produtos da pesca tratados por maturação enzimática em salmoura (Visciano P. *et al.*; 2014).

## DEGRADAÇÃO DA HISTAMINA

Dois principais vias metabólicas da histamina são conhecidas em humanos, envolvendo as enzimas diamina oxidase (DAO) e histamina-N-metiltransferase (Figura 5) (HNMT). DAO

também chamado de histaminase ou proteína de ligação de amilorida, é uma amino oxidase dependente de cobre codificada pelo gene AOC1 localizado no cromossomo 7 (7q34-36). Esta enzima funcional, um homodímero com duas isoformas, catalisa a desaminação oxidativa do grupo amina primária da histamina (Elmore B. O. *et al.*; 2002).



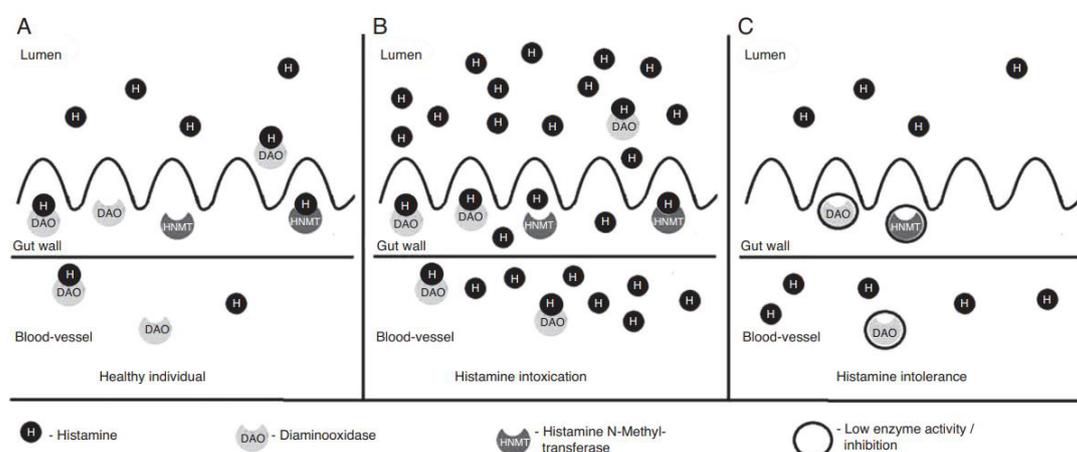
**Figura 5.** Metabolismo da histamina em humanos. DAO: diamina oxidase; HNMT: histamina-N-metiltransferase; ALDH: aldeído desidrogenase; MAO: monoamina oxidase (Comas-Basté O. *et al.*; 2020).

A porta de entrada para a histamina dietética no corpo é o epitélio intestinal. Portanto, embora o HNMT também esteja presente no trato gastrointestinal, a DAO desempenha um papel principal na proteção do corpo contra a histamina exógena, seja originada de alimentos ingeridos ou gerada pela microbiota intestinal (Bohem T. *et al.*; 2018).

## INTOLERÂNCIA À HISTAMINA (HIT)

Nos últimos anos outros trabalhos têm sido publicados sobre outro distúrbio associado à toxicidade a histamina decorrente de uma deficiência enzimática. A incapacidade de certos indivíduos de metabolizar a histamina no intestino, resultando em sensibilidade a níveis normais ou mesmo baixos de histamina nos alimentos, pode ajudar a explicar algumas das incertezas historicamente associadas à intoxicação por histamina. A intolerância à histamina, também conhecida como histaminose enteral ou sensibilidade à histamina dietética, é um distúrbio associado a uma incapacidade de metabolizar a histamina ingerida que foi descrita no início do século XXI (Comas-Basté O. *et al.*; 2020).

Com base na localização, a histamina pode ser inativada por dois processos: desaminação oxidativa do grupo amino primário em imidazolacetaldeído, catalisada pela enzima diaminoxidase (DAO, histaminase) ou metilação do núcleo imidazol em N4-metil-histamina catalisada pela enzima histamina N-metiltransferase (HNMT) (Comas-Basté O. *et al.*; 2020). Para o bom funcionamento da enzima DAO seus cofatores são importantes, a vitamina B6, a vitamina C e o cobre. A proteína DAO, armazenada em estruturas vesiculares, liga-se à membrana plasmática das células e é liberada na circulação após estimulação e é responsável pela degradação da histamina extracelular. Em mamíferos, a expressão de DAO é limitada a tecidos específicos. A maior atividade de DAO está presente no intestino delgado e cólon ascendente, placenta e rins. A diminuição da atividade da DAO pode ser um potencial marcador de lesão da mucosa intestinal por processos inflamatórios, malignos ou por quimioterapia (Kovacova-Hanuszkova E. *et al.*; 2015).

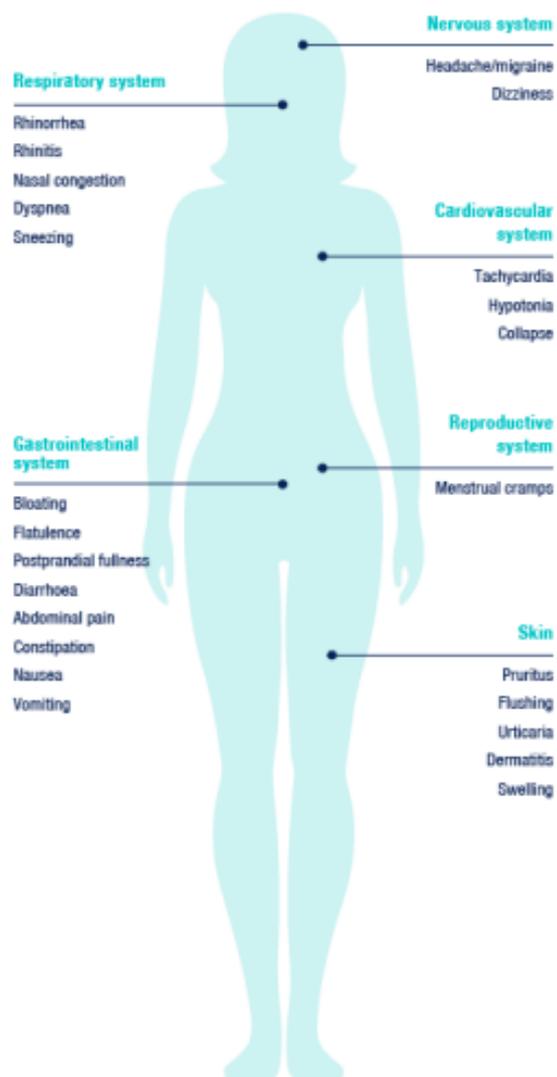


**Figura 6.** Degradação da histamina no intestino. (A) Indivíduo saudável. Concentração normal de histamina encontrada nos alimentos. A maior parte da histamina é inativada pelas enzimas DAO e por HNMT na parede do intestino, apenas uma pequena parte de histamina atravessa a parede e é absorvida na corrente sanguínea sem causar sintomas mediados pela histamina. (B) Intoxicação por histamina. Ingestão de alimentos com alta concentração de histamina. Atividade das enzimas DAO e HNMT são normais, mas insuficientes para inativar altas quantidades de histamina. (C) Intolerância a histamina. Atividade das enzimas DAO e HNMT são inibidas ou insuficientes para inativar concentrações normais de histamina no intestino. A histamina passa para a corrente sanguínea dando início aos sintomas mediados pela histamina (Kovacova-Hanuszkova E. *et al.*; 2015).

É necessário distinguir HIT de intoxicação por histamina designada como síndrome escrombroide, escrombroidose ou intoxicação por histamina. A principal barreira para absorção de histamina pela parede intestinal é a DAO. Em circunstâncias normais, esta barreira enzimática já é suficiente para controlar a reabsorção de histamina na corrente sanguínea (Figura 6A). A diamina oxidase é continuamente secretada no lúmen intestinal. Portanto, em uma pessoa saudável, os alimentos ricos em histamina são amplamente erradicados da histamina no intestino. A quantidade restante de histamina é degradada pela DAO quando passa pela mucosa intestinal. DAO também protege o corpo da histamina formada fisiologicamente por bactérias intestinais no intestino.

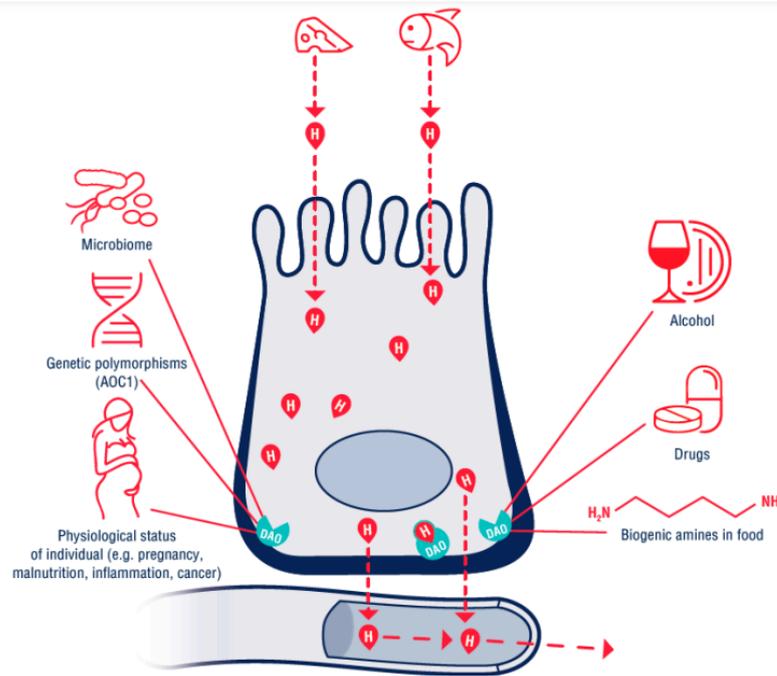
A intolerância à histamina (ou HIT) é um processo patológico, no qual, devido à desproporção entre a ingestão de histamina e a capacidade do organismo de eliminá-la, ocorre acúmulo excessivo de histamina e desenvolvimento de sintomas causados por sua ligação aos receptores correspondentes (H1, H2, H3 e H4) (Figura 6C). HIT geralmente se apresenta com mais frequência em pessoas de meia-idade e a prevalência é estimada em 1% da população, embora esse diagnóstico possa não ser reconhecido e subestimado, porque se manifesta por meio de sintomas clínicos que muitas vezes são mal interpretados tanto pelo paciente como também pelo médico (Hrubisko M. *et al.*; 2021).

O termo HIT é utilizado de forma semelhante ao conceito de intolerância à lactose (que ocorre pela falta da enzima lactase), pois se presume que os sintomas de HIT estejam relacionados à falta ou diminuição da atividade da enzima DAO. A histamina exógena ingerida é distribuída na corrente sanguínea e pode desencadear sintomas na população suscetível. Deve-se afirmar que com HIT, a quantidade de histamina ingerida é muito menor do que com envenenamento por histamina. As manifestações de HIT também têm um curso mais brando em comparação com a intoxicação (Figura 7). Com intolerâncias, geralmente se aplicam variações específicas de gênero; as mulheres são afetadas com intolerâncias com mais frequência do que os homens, embora essa distinção não seja explicada satisfatoriamente (Afify S. M. and Pali\_Schöll I.; 2017). O aumento da sensibilidade à ingestão de histamina foi observado em mulheres na fase pré-menstrual (Maintz L. and Novak N.; 2007). Os níveis séricos de diamina oxidase (DAO) em mulheres na pré-menopausa parecem estar associados ao ciclo menstrual, com maior atividade de DAO medida durante a fase lútea em comparação com a fase folicular (Hamada Y. *et al.*; 2013). A menstruação dolorosa pode estar associada ao aumento da sensibilidade à histamina. A administração de anti-histamínicos H1 no primeiro dia da menstruação teve um efeito preventivo na dismenorrea. Altos níveis de metabólitos de histamina na urina durante a fase ovulatória podem estar relacionados ao efeito de estrogênios, especialmente estradiol.



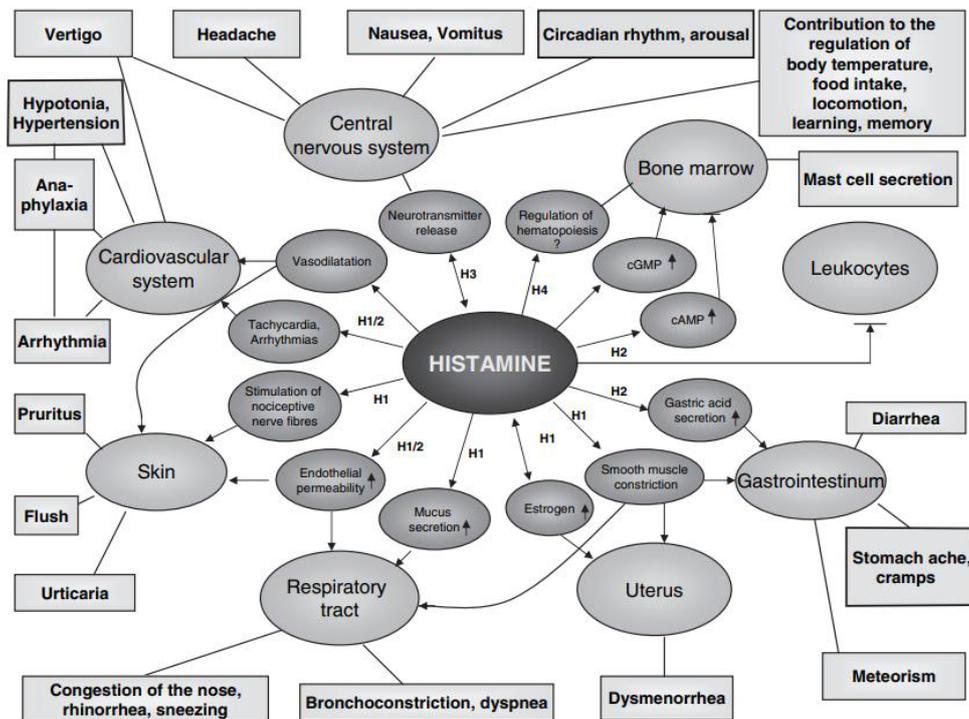
**Figura 7.** Manifestação típica de ingestão de histamina exógena.

A atividade e o nível plasmático da DAO podem ser dependentes da variabilidade genética dos genes relevantes AOC1 no 7º cromossomo (amina oxidase de cobre contendo 1 gene) [21] ou do estado fisiológico do organismo (Maintz L. and Novak N.; 2007). Durante a gravidez, concentrações muito aumentadas (até 150 vezes) de soro e plasma DAO foram medidas (Boehm T. *et al.*; 2017) – a placenta é produtora dessa enzima. Esta é considerada a razão pela qual, em mulheres que sofrem de manifestações de HIT durante a gravidez, observa-se uma diminuição ou regressão completa dos sintomas de HIT. A atividade da DAO ou a liberação de histamina pode ser influenciada por vários medicamentos comumente usados, como N-acetilcisteína, ambroxol, verapamil, propafenona, amilorida, cefuroxima, ácido clavulânico ou anti-inflamatórios não esteróides, metamizol, bem como agentes de contraste radiológico (Figura 8).



**Figura 8.** A função da diaminooxidase (DAO) no enterócito. A gota vermelha com H mostra a histamina liberada dos alimentos. A histamina passa através do enterócito para a circulação. A enzima DAO na membrana basolateral cria uma barreira, e a histamina obtida da alimentação é metabolizada (a gota vermelha com H com contorno verde). A atividade DAO é direta/indiretamente dependente de fatores internos e externos, como os polimorfismos do gene AOC1, o estado fisiológico do organismo, álcool, outras aminas biogênicas e ingestão de medicamentos. AOC1—amina oxidase de cobre contendo 1 gene (Hrubisko M. *et al.*; 2021).

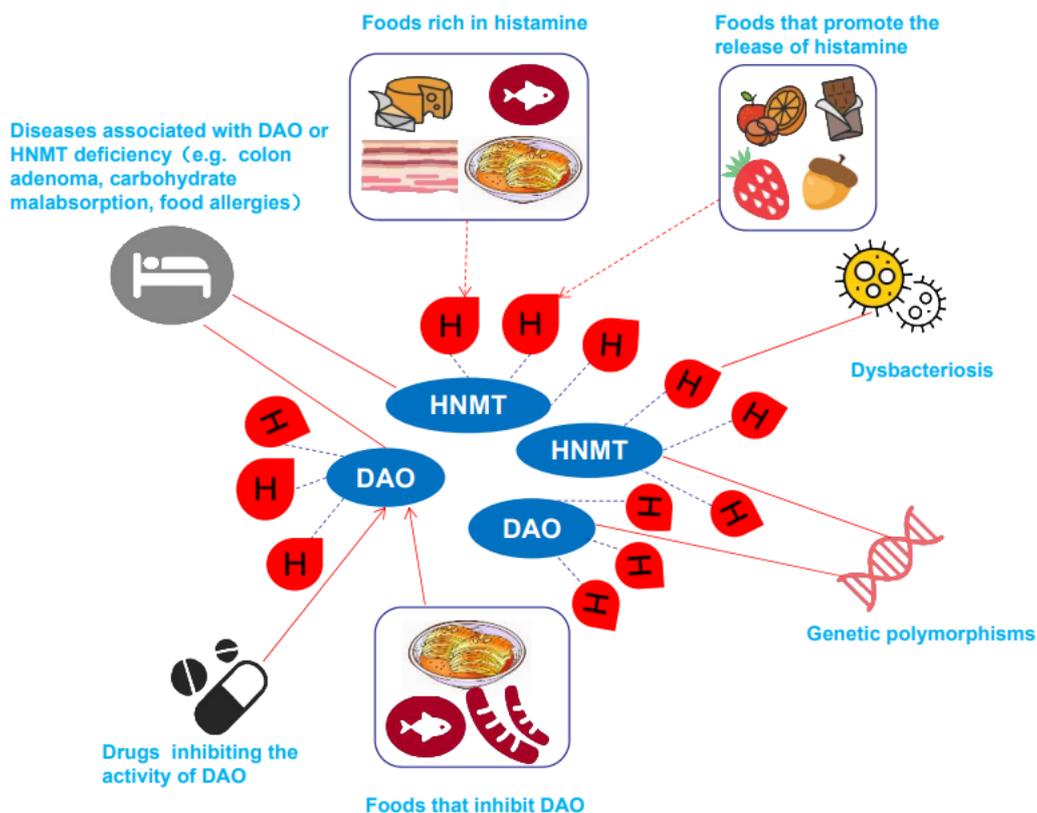
### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE HIT



**Figura 9.** Resumo dos sintomas mediados pela histamina (Maintz L. and Novak N.; 2007)

## CAUSAS DE INTOLERÂNCIA A HISTAMINA (HIT)

Várias são as causas que induzem a intolerância a histamina. A Figura 10 apresenta um resumo destas causas. HIT é causada principalmente por SNPs no gene DAO. Mais de 50 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) não sinônimos no gene que codifica DAO foram identificados, alguns dos quais podem produzir uma proteína com atividade alterada e levar a sintomas de intolerância à histamina. A expressão desse gene leva a alterações na produção de proteínas, e a atividade enzimática é menor que o normal. Os SNPs mais importantes no gene DAO são rs10156191, rs1049742, rs2268999 e rs104979. SNPs na região do promotor (rs2052129) também foram relatados para reduzir a expressão do gene DAO (Comas-Basté O. *et al.*; 2020).



**Figura 10.** As causas do HIT. A gota vermelha com H representa a histamina. A etiologia da HIT está relacionada principalmente a polimorfismos genéticos de DAO ou HNMT, doenças associadas à deficiência de DAO ou HNMT, disbiose, drogas que inibem a atividade de DAO, alimentos ricos em histamina, alimentos que inibem DAO e alimentos que promovem a liberação de histamina (Zhao Y. *et al.*; 2022).

Além da degradação prejudicada da histamina oral devido à falta de DAO, distúrbios na flora intestinal podem levar ao aumento dos níveis de histamina. Algumas bactérias também parecem sintetizar e secretar histamina. Martin Hrubisko e seus colaboradores (2021) elegantemente resumiram e descreveram as bactérias produtoras de histamina em detalhes em sua revisão. Schink M. e colaboradores (2018) conduziram um estudo de 64 pessoas, incluindo 8 pacientes HIT, 25 com hipersensibilidade alimentar, 21 com alergia alimentar e 10 controles saudáveis. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de histamina nas fezes, mas os níveis de zonulina nas fezes foram elevados em pacientes com TIH. A análise da flora

microbiana mostrou que o nível de *Proteus* no grupo HIT aumentou e a diversidade  $\alpha$  diminuiu significativamente. A abundância de bifidobactérias em HC foi significativamente maior do que em outros grupos de pesquisa, enquanto a abundância no grupo HIT foi a menor. Em pacientes com HIT, a abundância dos gêneros *Butyricimonas* e *Hespellia* foi significativamente diminuída, e a abundância de *Roseburia* foi significativamente aumentada. Portanto, as alterações em *Proteus* e *Bifidobacteriaceae*, a diminuição da diversidade  $\alpha$  e o aumento dos níveis fecais de zorrina sugerem que pacientes com HIT apresentam distúrbios ecológicos e disfunção da barreira intestinal.

HIT pode ser uma comorbidade na maioria dos casos. Estudos sobre deficiência de DAO/HNMT ou aumento dos níveis séricos de histamina estão associados a doenças alérgicas (como dermatite atópica, rinite alérgica ou asma), e a gravidade da hiper responsividade brônquica corrobora essa visão (Meza-Velázquez R. *et al.*; 2016). Além disso, a deficiência de DAO está presente em doenças intestinais, como adenoma de cólon, má absorção de carboidratos, alergias alimentares e doença celíaca (DC) (Schnedl W. J. *et al.*; 2021). Infecções crônicas, mastocitose, etc., também podem aumentar a histamina no corpo, resultando em sintomas de HIT. As pessoas que sofrem das doenças acima são propensas à deficiência de DAO. Devido ao aumento da concentração sérica de histamina, a frequência ou a gravidade dos sintomas mediados pela histamina podem aumentar, levando à coexistência de HIT. A deficiência de DAO causada por essas doenças pode ser outra causa de HIT.

As causas da overdose de histamina estão relacionadas aos agentes redutores de catarro amplamente utilizados (ambroxol, acetilcisteína), antieméticos (metoclopramida), medicamentos antiarrítmicos (verapamil, pramalina), medicamentos antiarrítmicos, medicamentos para hipertensão (dihidrazina), álcool, antidepressivos (amitriptilina), cloroquina e ácido clavulânico inibindo a atividade da DAO (Maintz L. and Novak N.; 2007).

## TRATAMENTOS PARA HIT

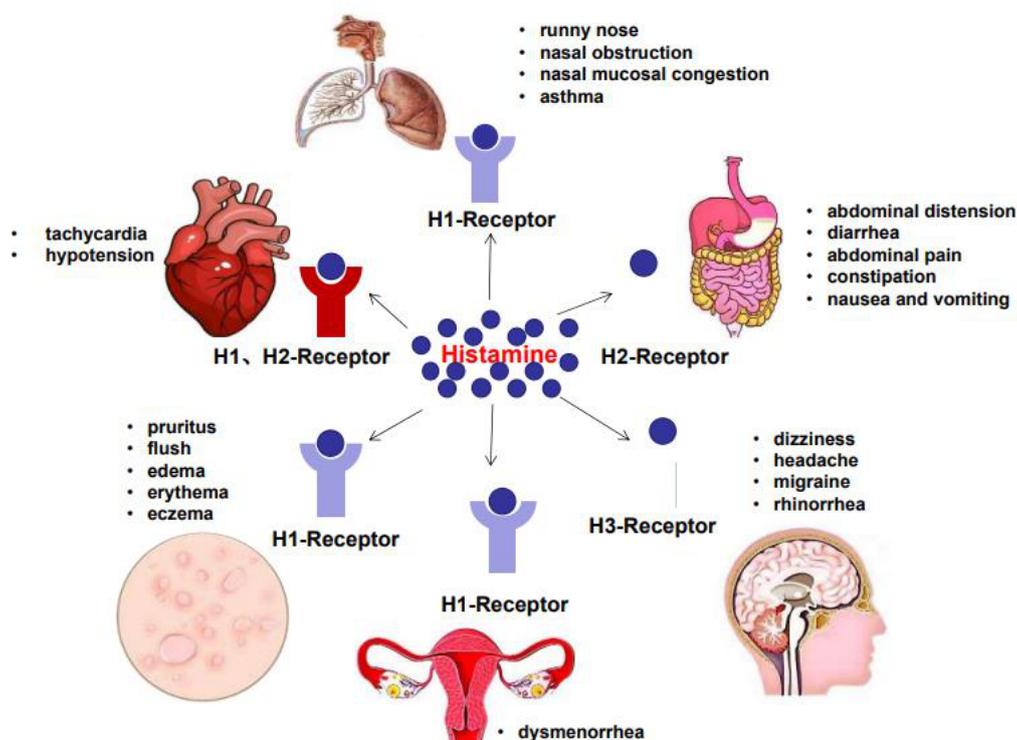
Zhao Y. e seus colaboradores (2022) sugerem cinco métodos para tratar HIT: uso de anti-histaminas, redução do consumo de alimentos que podem conter altos índices de histamina, tratamento da urticária severa causada pela intolerância à histamina, o uso de adjuvantes como vitamina B6 e vitamina C que aumentam a atividade de DAO, e suplementação com DAO.

Schnedl W. J. e seus colaboradores (2019) conduziram um estudo em 28 pacientes com HIT e os instruiu a tomar cápsulas contendo DAO antes das refeições por quatro semanas consecutivas. Durante este tratamento com DAO oral, os sintomas gastrointestinais, respiratórios, cardiovasculares e cutâneos melhoraram significativamente.

## SUPLEMENTAÇÃO COM DIAMINE OXIDASE (DAO)

DAO é considerada a principal enzima extracelular para a degradação intestinal da histamina e outras aminas biogênicas. Da mesma forma que na intolerância à lactose, a suplementação de lactase é usada, o fornecimento exógeno da enzima DAO tem sido proposto para HIT (Comas-Basté O. *et al.*, 2020; Kovakova-Hanuszkova *et al.*, 2015).

Portanto, a suplementação oral de suplementos alimentares DAO disponíveis comercialmente (cápsulas de DAOSiN® da Sciotec), preparados a partir de rim de porco, e tem sido sugerida como tratamento da intolerância à histamina. Schnedel W. J. e colaboradores (2019) demonstraram que a suplementação oral de DAO melhora os sintomas de HIT, incluindo queixas gastrointestinais, cardiovasculares, respiratórias e cutâneas em pacientes.



**Figura 11.** Manifestações clínicas da HIT. A histamina atua nos receptores H1, H2 e H3 do sistema nervoso, sistema respiratório, sistema cardiovascular, pele, sistema digestivo e sistema reprodutivo, produzindo uma série de respostas clínicas (Zhao Y. *et al.*; 2022).

Os quatro tipos de histamina, H1, H2 e H3, são amplamente distribuídos no corpo humano (Figura 11). O último estudo de Schnedel *et al.* (2019) mostrou que HIT no sistema nervoso se manifesta principalmente como tontura, dor de cabeça, enxaqueca e rinorreia. Pacientes com enxaqueca episódica confirmada de acordo com os critérios atuais da International Headache Society (IHS) e deficiência de DAO (níveis abaixo de 80 HDU/ml) e suplementados com enzima DAO durante um mês reduziram significativamente a duração de seus ataques de enxaqueca (Izquierdo-Casas J. *et al.*; 2018).

(Cucca V. *et al.*; 2022)

A suplementação de DAO pode melhorar os sintomas cutâneos como urticária relacionados à histamina em pacientes com baixos níveis basais de DAO no sangue (Yacoub M.

R. *et al.*; 2018). Embora alguns autores sugiram a medição da concentração ou atividade sérica de DAO para apoiar o diagnóstico de HIT, ainda não há consenso sobre o uso ideal desse biomarcador e sobre os possíveis valores de referência úteis para diagnóstico e/ou tratamento.

Entretanto, **Cucca V. e seus colaboradores (2022)** conseguiram correlacionar pacientes com intolerância a histamina (HIT) com a baixa concentração de DAO no sangue, mostrando que a suplementação com DAO pode aliviar todos os sintomas relacionados ao HIT (Figura 11). A gravidade dos sintomas foi associada ao grau de deficiência de DAO.

## SUGESTÃO DE FÓRMULA adiDAO®

### Degradação Intestinal da Histamina (dosagem recomendada)



adiDAO®

4,2 mg

Excipiente qsp

1 cápsula - DRcaps®

Tomar uma cápsula 20 minutos antes das refeições 1 a 2 vezes  
ao dia conforme critério médico e nutricionista.

## REFERÊNCIAS

Affi S. M. and Pali-Schöll I. (2017). Adverse reactions to food: the female dominance – A secondary publication and update. *World Allergy Organization Journal*; **10** (1): 43. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0174-z>

Boehm T.; Pils S.; Gludovacz E.; Szoelloesi H.; Petroczi K.; Majdic O.; Quaroni A.; Borth N.; Valent P.; Jilma B. (2017). Quantification of human diamine oxidase. *Clinical Biochemistry*; **50** (7-8): 444-451. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.12.011>.

Bohem T.; Reiter B.; Ristl R.; Petroczi K.; Sperr W.; Stimpfl T.; Valent P.; Jilma B. (2018). Massive release of the histamine-degrading enzyme diamine oxidase during severe anaphylaxis in mastocytosis patients. *Allergy*; **74** (3): 583-593. <https://doi.org/10.1111/all.13663>

Comas-Basté O.; Sánchez-Pérez S.; Veciana-Nogués M.T.; Latorre-Moratalla M.; Vidal-Carou M.C. (2020). Histamine Intolerance: The Current State of the Art; *Biomolecules*; **10** (8): 1181. doi: 10.3390/biom10081181.

Comas-Basté, O.; Luz Latorre-Moratalla, M.; Sánchez-Pérez, S.; Teresa Veciana-Nogués, M.; del Carmen Vidal-Carou, M. (2019). Histamine and Other Biogenic Amines in Food. From Scombroid Poisoning to Histamine Intolerance. In *Biogenic Amines*; Proestos, C., Ed.; IntechOpen: London, UK. DOI:10.5772/intechopen.84333.

Cucca V.; Ramirez G. A.; Pignatti P.; Asperti C.; Russo M.; Della -Torre E.; Breda D.; Burastero S. E.; Dagna L.; Yacoub M. R. (2022). Basal Serum Diamine Oxidase Levels as a Biomarker of Histamine Intolerance: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*; **14** (7): 1513. <https://doi.org/10.3390/nu14071513>.

Doeun D.; Davaatseren M.; Chung M-S. (2017). Biogenic amines in foods; *The Food Science and Biotechnology*; **26** (6): 1463-1474. <https://doi.org/10.1007/s10068-017-0239-3>.

EFSA European Food Safety Authority (2017). Assessment of the incidents of histamine intoxication in some EU countries. EFSA supporting publication 2017:EN-1301. 37pp. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2017.EN-1301>.

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) (2011). Scientific Opinion on risk-based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA Journal*; **9** (10): 2393. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2393>.

Elmore B. o.; Bollinger J. A.; Dooley D. M. (2002). Human kidney diamine oxidase: heterologous expression, purification, and characterization; *Journal of Biological Inorganic Chemistry*; **7**: 565-579. DOI: 10.1007/s00775-001-0331-1.

Elsenhans B.; Hunder G.; Strugala G.; Schümann K. (1999). Longitudinal Pattern of Enzymatic and Absorptive Functions in the Small Intestine of Rats after Short-Term Exposure to Dietary Cadmium Chloride; *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*; **36**: 341-346. doi: 10.1007/s002449900480.

FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations); WHO (World Health Organization). Public Health Risks of Histamine and other Biogenic Amines from Fish and Fishery

Products. Meeting Report; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2013. Último acceso em 28/11/2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240691919>

Gardini F.; Özogul Y.; Suzzi G.; Tabanelli G.; Özogul F. (2016). Technological Factors Affecting Biogenic Amine Content in Foods: A Review. *Frontiers in Microbiology*; **7**: 1218. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01218>

Hamada Y.; Shinohara Y.; Yano M.; Yamamoto M.; Yoshio M.; Satake K.; Toda A.; Hirai M.; Usami M. (2013). Effect of the menstrual cycle on serum diamine oxidase levels in healthy women. *Clinical Biochemistry*; **46** (1-2): 99-102. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.10.013>.

Holecek M. (2020). Histidine in Health and Disease: Metabolism, Physiological Importance, and Use as a Supplement. *Nutrients*; **12**(3): 848. <https://doi.org/10.3390/nu12030848>.

Hrubisko M.; Danis R.; Huorka M.; Wawruch M. (2021). Histamine Intolerance – The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients*; **13** (7): 2228. <https://doi.org/10.3390/nu13072228>.

Izquierdo-Casas J.; Comas-Basté O.; Latorre-Moratalla L.; Lorente-Gascón M.; Duelo A.; Vidal-Carou C.; Soler-Singla S. (2018). Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: A randomized double-blind trial. *Clinical Nutrition*; **38** (1): 152-158. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.01.013>.

Jutel M.; Akdis M.; Akdis C. A. (2009). Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology; *Clinical & Experimental Allergy*; **39** (12): 1786-1800. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03374.x>

Kovacova-Hanuszkova E.; Buday T.; Gavliakova S.; Pelvkova J. (2015). Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergologia et Immunopathologia*; **43** (5): 498-506. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.05.001>

Maintz L. and Novak N. (2007). Histamine and histamine intolerance. *The American Journal Clinical Nutrition*; **85** (5): 1185-1196. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1185>.

Medina M. A. (2013). Systems biology for molecular life sciences and its impact in biomedicine. *Cellular and Molecular Life Sciences*; **70**: 1035-1053. <https://doi.gov/10.1007/s00018-012-1109-z>.

Meza-Velázquez R.; López-Márquez F.; Espinosa-Padilla S.; Rivera-Guillen M.; Gutiérrez-Díaz N.; Pérez-Armendáriz L.; Rosales-González M. (2016). Association between two polymorphisms of histamine-metabolising enzymes and the severity of allergic rhinitis in a group of Mexican children. *Allergologia et Immunopathologia*; **44** (5): 433-438. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.01.002>.

Moya-García A. A.; Pino-Ángeles A.; Sánchez-Jiménez F.; Urdiales J. L.; Medina M. A. (2021). Histamine, Metabolic Remodelling and Angiogenesis: A Systems Level Approach. *Biomolecules*; **11** (3): 415. <https://doi.org/10.3390/biom11030415>.

Schink M.; Konturek P. C.; Tietz E.; Dieterich W.; Pinzer T. C.; Wirtz S.; Neurath M. F.; Zopf Y. (2018). Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *Journal of Physiology and Pharmacology*; **69** (4): 579-593. <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.09>.

Schnedl W. J.; Mangge H.; Schenk M. (2021). Non-responsive celiac disease may coincide with additional food intolerance/malabsorption, including histamine intolerance. *Medical Hypotheses*; **146**: 110404. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110404>.

Schnedl W. J.; Schenk M.; Lackner S.; Enko D.; Mangge H.; Forster F. (2019). Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Science and Biotechnology*; **28** (6): 1779-1784. <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00627-3>.

Traylor J. and Mathew D. (2022). Histamine Toxicity. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. [Updated 2022 Jun 27]. In: StatPearls [Internet]. Último acesso em: 28/11/2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499871/>

Visciano P.; Schirone M.; Tofalo R.; Suzzi G. (2014). Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. *Frontiers in Microbiology*. **5**:500. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00500>.

Winkler M. E. and Ramos-Montañez S. (2009), Biosynthesis of Histidine. *EcoSal Plus*; **3**(2): <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.3.6.1.9>.

Worm J.; Falkenberg K.; Olesen J. (2019). Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets; *The Journal of Headache and Pain*; **20** (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0984-1>

Yacoub M. R.; Ramirez G. A.; Berti A.; Mercurio G.; Breda D.; Saporiti N.; Burastero S.; Dagna L.; Colombo G. (2018). Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *International Archives of Allergy and Immunology*; **176** (3-4): 268-271. <https://doi.org/10.1159/000488142>.

Yoshikawa T.; Nakamura T.; Shibakusa T.; Sugita M.; Naganuma F.; Lida T.; Miura Y.; Mohsen A.; Harada R.; Yanai K. (2014). Insufficient Intake of L-histidine Reduces Brain Histamine and Causes Anxiety-Like Behaviors in Male Mice. *The Journal of Nutrition*; **144** (10): 1637-1641. <https://doi.org/10.3945/jn.114.196105>.

Zhao Y.; Zhang X.; Jin H.; Chen L.; Ji J.; Zhang Z. (2022). Histamine Intolerance – A Kind of Pseudoallergic Reaction. *Biomolecules*; **12** (3): 454. <https://doi.org/10.3390/biom12030454>.

