

# ANÁLISE DA HISTAMINASE PLASMÁTICA EM DOENTES ESQUIZOFRÉNICOS E SUA RELAÇÃO COM PARÂMETROS CLÍNICOS

RUI M. X. VIEIRA, ISABEL JÚLIO DA SILVA, MARIA AZEVEDO, C.F. MANSO  
Clínica Psiquiátrica Universitária e Instituto de Química Fisiológica. Faculdade de Medicina de Lisboa.  
Hospital de Santa Maria. Lisboa.

## RESUMO

Investigações anteriores têm demonstrado alterações da histamina e dos receptores histaminérgicos na esquizofrenia, havendo forte evidência a favor do papel de neurotransmissor e de neuromodulador para esta amina. No presente trabalho analisou-se a actividade da histaminase plasmática, com a histamina e a cadaverina como substractos, em vinte e três doentes esquizofrénicos e comparou-se com um grupo de controlo saudável ( $n = 32$ ). Para a determinação da actividade da histaminase do plasma utilizou-se a técnica espectrofotométrica de Gordon e Peters, sendo os resultados expressos em  $\mu$ moles de peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ) transformado/hora/litro de plasma a  $25^\circ C$ . A actividade da histaminase plasmática, com a histamina como substracto, apresentou-se significativamente aumentada nos doentes esquizofrénicos na globalidade em comparação com os controlos saudáveis. Por outro lado, quando se usou a cadaverina como substracto a histaminase do plasma apenas mostrou uma diminuição estatisticamente significativa nos esquizofrénicos do sexo feminino em comparação com os respectivos controlos saudáveis. Quando os doentes foram divididos de acordo com as dezassete características clínicas e evolutivas individualizadas na esquizofrenia, a histaminase do plasma, com a histamina como substracto, apresentou-se significativamente aumentada em dois sub-grupos clínicos: nos esquizofrénicos não deficitários quando comparados com os esquizofrénicos deficitários e nos doentes esquizofrénicos com sintomas típicos no quadro clínico em comparação com os esquizofrénicos sem sintomas típicos no quadro clínico. O significado clínico e biológico da alteração deste parâmetro bioquímico, nomeadamente quanto à sua associação com sub-grupos clínicos de evolução favorável na esquizofrenia, requer a extensão desta série e uma análise prospectiva para definir o papel da histaminase como marcador de prognóstico na esquizofrenia.

## SUMMARY

### **Analysis of Plasmatic Histaminase in Schizophrenic Patients and Relationship with Clinical Parameters of Schizophrenia**

Previous studies have investigated putative alterations in histamine and histamine receptors in schizophrenia, and evidence in favour of the role of this amine as a neurotransmitter or as a neuromodulator was found. In the present study the activity of plasmatic histaminase was analysed, with histamine and with cadaverine as substrates, in a group of 23 schizophrenic patients and compared with that of healthy controls ( $n = 32$ ). Plasma histaminase activity was determined using Gordon and Peters spectrophotometric method, and the results were expressed in  $\mu$ moles of  $H_2 O_2$  transformed/hour/litre of plasma at  $25^\circ C$ . Plasmatic histaminase, using histamine as substrate, was significantly increased in schizophrenic patients as a whole compared with the healthy controls. On the other hand, when cadaverine was used as substrate plasma histaminase was significantly reduced in female schizophrenics but not in males. When patients were divided according to 17 clinical characteristics it was found that the following subgroups

were significantly associated to high levels of plasma histaminase (using histamine as substrate): the non mentally deteriorated schizophrenic patients compared with mentally deteriorated schizophrenic patients and those with thymic symptoms as opposed to those without thymic symptoms. An extension of this series and a prospective analysis are required to further define the clinical and biological significance of the alteration of this biochemical parameter in schizophrenia, and particularly in relation with a subgroup of schizophrenia with a more favourable course.

## INTRODUÇÃO

Os estudos referentes a alterações de parâmetros bioquímicos na esquizofrenia continuam a despertar significativo interesse apesar das dificuldades de interpretação que têm sido amplamente referidas<sup>1-3</sup>.

As investigações sobre as monoaminoxidases e a dopamina-beta-hidroxiase têm sido alvo de particular atenção<sup>4-6</sup> pelas estreitas ligações teóricas entre a esquizofrenia e as perturbações do metabolismo das catecolaminas, e provavelmente também das indolaminas e pela comprovação experimental de que as substâncias que são efectivas no tratamento da esquizofrenia exercem as suas acções através das vias catecolaminérgicas cerebrais. No entanto, a existência de resultados contraditórios e o efeito dos medicamentos neurolépticos na actividade da monoaminoxidase das plaquetas<sup>7</sup> levou à investigação de outros sistemas enzimáticos, como a histaminase<sup>8</sup>.

Esta enzima existe no plasma humano em quantidades mínimas e foi pela primeira vez identificada por Best para salientar a importância fisiológica do seu papel no catabolismo da histamina<sup>9</sup>.

A histaminase é uma enzima que pertence ao grupo das aminoxidases cúpricas e cataliza, como todas as aminoxidases, a desaminação oxidativa de amins (como a histamina), diaminas e poliaminas<sup>10</sup>.

Zeller em 1965<sup>11</sup> passou a designá-la por diamina oxidase (DAO), termo adoptado de preferência actualmente, com base no facto de a histaminase do rim de porco desaminar também diaminas como a putrescina e a cadaverina<sup>12</sup>.

Tem havido certa polémica, como referem Mondovi et al<sup>13</sup> e Kapeller-Adler<sup>14</sup>, quanto à identidade de uma única enzima com funções de histaminase e de diamina oxidase.

Investigações anteriores têm demonstrado alterações da histamina e dos receptores histaminérgicos nas perturbações esquizofrénicas. Assim, Kobayashi e Freeman<sup>8</sup> verificaram alterações do metabolismo da histamina em doentes esquizofrénicos e admitiram a existência de diminuição da actividade da histaminase plasmática nesta afecção. Porém, o estudo da histamina, substrato preferencial da histaminase, e das enzimas envolvidas na sua metabolização tem sido pouco desenvolvido na esquizofrenia ainda que ultimamente tenha sofrido um incremento assinalável, havendo forte evidência a favor do papel de neurotransmissor e de neuromodulador para esta amina<sup>15-17</sup>.

No presente trabalho propomo-nos analisar os seguintes aspectos:

1. Determinação da actividade da histaminase do plasma em doentes esquizofrénicos.
2. Relação deste parâmetro bioquímico com uma série de características clínicas da doença.

## MATERIAL E MÉTODOS

### A – DOENTES ESQUIZOFRÉNICOS E INDIVÍDUOS DE CONTROLO SAUDÁVEIS

#### 1. Grupo dos Doentes Esquizofrénicos

Os critérios de selecção seguidos, foram os da DSM-III-R<sup>18</sup> e da ICD-10<sup>19</sup> para a globalidade dos doentes e para a formação dos sub-grupos paranóides, hebefrénicos (desorganizados) e catatónicos. Nos casos em que os doentes se encontravam em remissão sintomatológica, foram classificados de acordo com os elementos clínicos do último surto.

Estudaram-se ainda outros sub-grupos segundo critérios clínicos e evolutivos e para isso seleccionaram-se dezassete características clínicas, a fim de serem analisadas mais pormenorizadamente em relação com os parâmetros bioquímicos, e que a seguir se apresentam:

- Antecedentes familiares de esquizofrenia
- Antecedentes familiares de doenças afectivas
- Antecedentes familiares de outra patologia mental não orgânica
- Personalidade pré-mórbida
- Idade de início
- Forma de início
- Forma de evolução
- Situação clínica no momento da observação
- Psicogenia tardia
- Formas clínicas clássicas
- Características clínicas de I a IV
- Resposta à terapêutica neuroléptica
- Medicação neuroléptica
- Adaptação e ambiente familiar.

Esta selecção de variáveis clínicas foi realizada tendo em atenção a revisão da bibliografia, no tocante aos autores que dividem o grande grupo das esquizofrenias em formas graves e formas *benignas*<sup>20,21</sup>, e a nossa experiência clínica, o que nos levou a considerar constituírem elementos relevantes para o estudo da esquizofrenia na sua vertente etiológica e evolutiva e na distinção de sub-grupos clínicos.

Para facilitar a análise comparativa, os doentes foram classificados relativamente a cada uma das dezassete características clínicas em apenas dois sub-grupos, tal como indica o *Quadro 1*, descrevendo-se de seguida os critérios adoptados.

Assim, no item antecedentes familiares de esquizofrenia consideraram-se de significativo a existência de esquizofrenia até ao grau de primo direito e neste sentido na nossa população de estudo, dois doentes (8,7%), apresentavam história familiar de esquizofrenia, enquanto que em vinte e um esquizofrénicos (91,3%), não se detectaram antecedentes hereditários desta afecção.

Quadro 1 – Parâmetros clínicos em dois sub-grupos de doentes esquizofrênicos

1. Antecedentes familiares de esquizofrenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Significativo</li> <li>• Não significativo</li> </ul>
2. Antecedentes familiares de doenças afectivas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Significativo</li> <li>• Não significativo</li> </ul>
3. Antecedentes familiares de outra patologia mental não orgânica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidente</li> <li>• Não evidente</li> </ul>
4. Personalidade pré-mórbida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustada</li> <li>• Desajustada</li> </ul>
5. Idade de início	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adolescentes</li> <li>• Adultos</li> </ul>
6. Forma de início	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aguda</li> <li>• Insidiosa</li> </ul>
7. Forma de evolução	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processos</li> <li>• Desenvolvimento</li> </ul>
8. Situação clínica no momento da observação	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficitário</li> <li>• Não deficitário</li> </ul>
9. Psicogenia tardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Referenciada</li> <li>• Não referenciada</li> </ul>
10. Formas clínicas clássicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paranóides</li> <li>• Hebefreno-catatónicas</li> </ul>
11. Características clínicas – I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Episódios psicóticos com sintomatologia produtiva alucinatória-delirante</li> <li>• Episódios psicóticos com sintomatologia predominantemente negativa</li> </ul>
12. Características clínicas – II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Boa conservação do afecto</li> <li>• Deficiente conservação do afecto</li> </ul>
13. Características clínicas – III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sintomas de influenciamento delirante</li> <li>• Ausência de sintomas de influenciamento delirante</li> </ul>
14. Características clínicas – IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sintomas tímicos no quadro clínico</li> <li>• Ausência de sintomas tímicos no quadro clínico</li> </ul>
15. Resposta à terapêutica neuroléptica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Boa</li> <li>• Deficiente</li> </ul>
16. Medicação neuroléptica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Com neurolépticos</li> <li>• Sem neurolépticos</li> </ul>
17. Adaptação e ambiente familiar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adequados</li> <li>• Inadequados</li> </ul>

Em relação à história familiar de doenças afectivas o critério de selecção seguido foi idêntico ao do parâmetro anterior. Deste modo, na presente série, dois doentes (8,7%) tinham história familiar de doenças afectivas, e vinte e um doentes com esquizofrenia (91,3%) não apresentavam antecedentes hereditários de doenças afectivas.

Estudámos em seguida a variável antecedentes familiares de outra patologia mental não orgânica. São referenciados de evidente a existência na família, até ao grau de primo direito, de outras perturbações mentais não orgânicas que não constam nos itens um e dois. Da análise da amostra, catorze esquizofrênicos (60,9%) não apresentavam história familiar de outra patologia mental não orgânica

e nove esquizofrênicos (39,1%) tinham história familiar de outra patologia mental não orgânica nomeadamente alcoolismo e perturbações de personalidade.

Em relação à personalidade pré-mórbida, consideraram-se como ajustados os indivíduos com desenvolvimento harmonioso da sua personalidade, vida pessoal e profissional equilibrada, e ausência de estruturas psicopatológicas básicas e de sintomas de carácter neurótico ou psicopático – que mostravam capacidades de inserção social e sucesso sócio-profissional. De acordo com estes critérios, doze esquizofrênicos (52,2%) mostravam personalidades prévias ajustadas e onze doentes com esquizofrenia (47,8%) apresentavam personalidades desajustadas.

No que diz respeito à idade de início da doença, a experiência clínica tem demonstrado características bastante diferentes se os indivíduos adoezem de esquizofrenia antes dos vinte anos (adolescentes) ou depois dessa idade (adultos), parecendo ter a ver com o grau de estruturação que a personalidade já adquiriu. Assim, e com base nos pressupostos já enunciados, catorze doentes (60,9%) adoeceram de esquizofrenia antes dos 20 anos e nove esquizofrênicos (39,1%) tiveram o primeiro surto de esquizofrenia na idade adulta.

No item forma de início da doença constatamos que quinze esquizofrênicos (65,2%) adoeceram de forma aguda e que em oito doentes (34,8%) a forma de início da esquizofrenia foi insidiosa.

Estudámos em seguida a forma de evolução da esquizofrenia. No nosso grupo dezanove esquizofrênicos (82,6%) tinham tido uma evolução por *processos* e em quatro esquizofrênicos (17,4%) a afecção evoluiu sob a *forma de desenvolvimento*.

Em relação à variável situação clínica no momento da observação referiram-se como deficitários os esquizofrênicos que, mesmo nos períodos de remissão, mantinham certo grau de apragmatismo, embotamento afectivo e eventualmente má organização conceptual. Optamos por este critério porque nem sempre era fácil quantificar com exactidão o número de surtos e porque o parâmetro tempo de duração da doença não parecia ser um bom indicador clínico. Na nossa amostra, seis esquizofrênicos (26,1%) mostravam-se deficitários e dezassete doentes (73,9%) encontravam-se clinicamente não deficitários.

Quanto ao parâmetro psicogenia tardia seleccionaram-se exclusivamente os acontecimentos mais significativos para o doente admitidos como responsáveis por *stress* intenso de natureza física ou psico-social e neste sentido em seis esquizofrênicos (26,1%) foram referenciados, na anamnese, psicogenia tardia e em dezassete doentes (73,9%) não foram referenciados elementos de psicogenia tardia.

Quanto à classificação das formas clínicas clássicas da esquizofrenia foram diagnosticadas como formas paranóides vinte doentes (86,9%) e como formas hebefreno-catatónicas três esquizofrênicos (13,1%).

Para estudar o parâmetro características clínicas subdividimo-lo em quatro sub-grupos de acordo com os elementos clínicos a analisar.

Assim, no item características clínicas – I, referenciaram-se os esquizofrênicos que apresentavam sintomatologia produtiva predominantemente alucinatória-delirante em

oposição aos doentes com predomínio de sintomas psicóticos negativos. Deste modo, dezoito esquizofrénicos (78,3%) apresentavam no quadro clínico sintomatologia produtiva alucinatória-delirante e cinco doentes (21,7%) mostravam sintomas psicóticos predominantemente negativos.

Na variável características clínicas – II, consideraram-se os esquizofrénicos com boa conservação do afecto versus deficiente conservação do afecto. Na nossa série, vinte doentes (86,9%) mantinham boa conservação do afecto enquanto que em três esquizofrénicos (13,1%) havia deficiente conservação do afecto.

Referiram-se no parâmetro características clínicas – III, os doentes esquizofrénicos com ou sem sintomas de influenciamento delirante. Neste sentido, dezoito esquizofrénicos (78,3%) tinham sintomas de influenciamento delirante no quadro clínico, enquanto que em cinco doentes com esquizofrenia (21,7%) não se apuraram sintomas de influenciamento delirante.

Em relação à variável características clínicas – IV, seleccionaram-se para este parâmetro a presença ou ausência de sintomas tímicos no quadro clínico. Foram assinaladas as alterações tímicas no sentido da depressão ou elação do humor. Neste item oito esquizofrénicos (34,8%) tinham sintomas tímicos no quadro clínico e quinze doentes (65,2%) não apresentavam clinicamente sintomas tímicos.

Em relação ao item resposta à terapêutica neuroléptica referiram-se como boa resposta os casos em que no episódio actual e em anteriores houve remissão da sintomatologia psicótica. Na presente amostra dezanove esquizofrénicos (82,6%) tiveram boa resposta aos neurolépticos enquanto que quatro doentes (17,4%) responderam deficientemente à medicação neuroléptica instituída.

No parâmetro medicação neuroléptica foram seleccionados os esquizofrénicos com neurolépticos e os doentes não medicados com neurolépticos pelo menos durante as três semanas anteriores à data da colheita da amostra ainda que alguns doentes tivessem ingerido ocasionalmente, durante esse período, tranquilizantes ou hipnóticos benzodiazepínicos. De acordo com estes critérios quinze esquizofrénicos (65,2%) encontravam-se com neurolépticos e oito doentes (34,8%) estavam sem neurolépticos.

Quanto ao parâmetro adaptação e ambiente familiar, consideraram-se como adequados os doentes de familiares sem patologia familiar objectivável, cuja solidariedade entre os seus membros e na relação com o doente, era evidenciável no decurso das entrevistas, e a estabilidade afectiva e social era patente. Estes elementos foram fornecidos pelo próprio doente e pelo menos por um acompanhante familiar ou pessoa com ligação próxima à família e decorreram da própria natureza das entrevistas clínicas havidas na presença de parente ou parentes. Assim, no nosso grupo de esquizofrénicos vinte e um doentes (91,3%) mostravam uma adaptação e ambiente familiar adequados e dois esquizofrénicos (8,7%) tinham uma adaptação e ambiente familiar inadequados.

Este grupo era constituído por vinte e três doentes adultos de ambos os sexos, quinze homens e oito mulheres, com idades compreendidas entre os 18 e os 48 anos. A média de idades era de  $30,28 \pm 9,07$ , sendo para os

homens e para as mulheres respectivamente de  $26,23 \pm 6,42$  e  $36,87 \pm 9,17$ .

Não foram considerados para o presente estudo os doentes que apresentavam doença do colagénio, anemia megaloblástica, história de patologia cerebral orgânica nomeadamente paralisia geral e doença de Huntington, alcoolismo crónico, diabetes mellitus, doenças da tiroideia, porfirias, consumo sistemático de drogas, particularmente anfetaminas, e terapêuticas com IMAOS.

No *Quadro 2* apresentam-se as características globais dos doentes esquizofrénicos.

*Quadro 2* – Características gerais dos doentes esquizofrénicos

<b>Número total</b>		<b>23</b>
Sexo:	Homens	15
	Mulheres	8
Idade: (anos)	18 - 28	8
	29 - 39	10
	40 - 50	5
Estado Civil:	Solteiros	17
	Casados	4
	Divorciados/Separados	2
Grau de Instrução:	Ensino primário	7
	Ensino secundário	14
	Ensino superior	2

## 2. Grupo dos Controlos Saudáveis

Formado por trinta e dois indivíduos, vinte homens e doze mulheres, de idades compreendidas entre os vinte e um e os trinta e seis anos, com uma média de idades de  $30,03 \pm 4,00$  anos, sendo para os homens de  $28,60 \pm 4,23$  e para as mulheres de  $32,42 \pm 2,06$ .

## B – MÉTODOS LABORATORIAIS

### – Doseamento da Histaminase Plasmática

Aos doentes esquizofrénicos e aos controlos saudáveis foram feitas colheitas de sangue por punção venosa durante a manhã. O sangue extraído com seringa plástica era vertido para um tubo de centrifuga de propilpolietileno previamente siliconado, contendo 1 ml de citrato de sódio a 3,8%.

O plasma foi separado após centrifugação do sangue a 3.000 rpm durante 10 minutos. O plasma final era mantido congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante uma semana, procedendo-se depois ao doseamento da histaminase do plasma.

Para a determinação da actividade da histaminase do plasma foram utilizados 0,3 ml de plasma e seguida a técnica de Gordon e Peters<sup>22</sup>, baseada na oxidação da orto-dianisidina pelo peróxido de hidrogénio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) formado, na presença de peroxidase. Foram feitas algumas modificações na técnica: a orto-dianisidina foi dissolvida em metanol e a reacção foi interrompida pela adição de HCl a 3%. Tanto o uso do metanol como a acidificação impedem a turvação e a precipitação. A concentração dos substractos foi também modificada: histamina =  $2 \times 10^{-3}$  M e cadaverina =  $5 \times 10^{-3}$  M. Foi usado o tampão fosfato a 0,1 M e pH = 6,58, após verificação de serem essas

as condições óptimas. Foi utilizada uma curva padrão de  $H_2O_2^{23}$ . Os resultados foram expressos em  $\mu$ moles de  $H_2O_2$  transformado/hora/litro do plasma a  $25^\circ C$ .

## RESULTADOS

### 1. NOS CONTROLOS SAUDÁVEIS

Analisou-se a actividade da histaminase do plasma no grupo de controlo saudável anteriormente especificado. O padrão de actividade média da histaminase plasmática expresso em micromoles de peróxido de hidrogénio por hora e por litro a  $25^\circ C$ , era de  $0,49 \pm 0,48$  (Homens =  $0,40 \pm 0,44$ ; Mulheres =  $0,64 \pm 0,53$ ) e de  $0,78 \pm 0,53$  (Homens =  $0,67 \pm 0,78$ ; Mulheres =  $1,05 \pm 0,29$ ) consoante se utilizaram respectivamente a histamina ou a cada-verina como substractos.

Os Quadros 3 e 4 mostram a distribuição dos níveis de actividade da histaminase do plasma em indivíduos saudáveis por idade e sexo. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao sexo e aos diferentes grupos de idade independentemente do substracto utilizado.

Quadro 3 – Níveis de histaminase em indivíduos saudáveis por idade e sexo, usando-se a histamina como substracto

	IDADE 20 – 29	IDADE 30 – 39
Sexo Masculino (N = 20)	$0,28 \pm 0,35$	$0,71 \pm 0,50$
Sexo Feminino (N = 12)	$0,10 \pm 0,16$	$0,80 \pm 0,53$
Significância*	ns	ns

Total (N) = 32

\* Comparação dos níveis de histaminase entre os sexos e os grupos de idade

Quadro 4 – Níveis de histaminase em indivíduos saudáveis por idade e sexo, usando-se a cada-verina como substracto

	IDADE 20 – 29	IDADE 30 – 39
Sexo Masculino (N = 20)	$0,49 \pm 0,55$	$0,89 \pm 0,60$
Sexo Feminino (N = 12)	$0,87 \pm 0,25$	$1,14 \pm 0,26$
Significância*	ns	ns

Total (N) = 32

\* Comparação dos níveis de histaminase entre os sexos e os grupos de idade

### 2. NOS DOENTES ESQUIZOFRÊNICOS

A actividade média da histaminase plasmática nos doentes esquizofrênicos, usando a histamina como substracto, foi de  $1,19 \pm 0,82$  sendo de  $0,88 \pm 0,64$  para os homens e de  $1,78 \pm 0,85$  para as mulheres. A histaminase do plasma apresentou-se significativamente aumentada ( $p < 0,001$ ) nos doentes esquizofrênicos na globalidade em comparação com os controlos saudáveis (Quadro 5 e Figura 1).

Quadro 5 – Determinação da actividade da histaminase do plasma, usando a histamina como substracto, nos doentes esquizofrênicos e nos controlos saudáveis

Grupo	Nº Indivíduos	Média	Desvio Padrão
Controlos Saudáveis	32	0,49	0,48
– Homens	20	0,40	0,44
– Mulheres	12	0,64	0,43
Esquizofrênicos	23	1,19	0,82
– Homens	15	0,88	0,64
– Mulheres	8	1,78	0,85

Teste t de Student

Esquizofrênicos/Controlos Saudáveis	t = 3,980 p < 0,001
– Homens	t = 2,631 p < 0,02
– Mulheres	t = 3,712 p < 0,001
Esquizofrênicos Homens/Mulheres	t = 2,867 p < 0,01
Controlos Saudáveis Homens/Mulheres	t = 1,383 p = ns

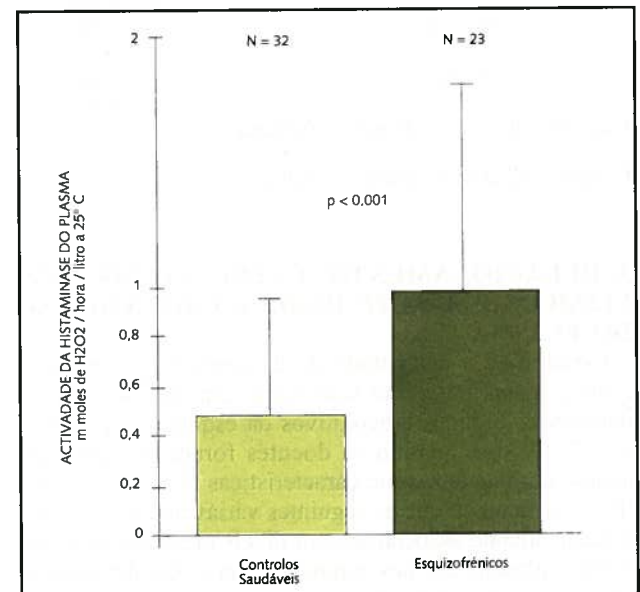


Fig. 1 – Distribuição da actividade da histaminase do plasma (média e desvio padrão) nos controlos saudáveis (Total = 32; homens = 20, mulheres = 12) e nos doentes esquizofrênicos (Total = 23; homens = 15, mulheres = 8), utilizando a histamina como substracto. O grupo dos doentes esquizofrênicos apresentava uma diferença estatisticamente significativa em relação aos controlos saudáveis ( $p < 0,001$ )

Analisou-se também a actividade da histaminase em relação com um sub-grupo de doentes esquizofrênicos não medicados com neurolépticos tendo-se verificado que a histaminase do plasma se encontrava também significativamente aumentada nos esquizofrênicos sem neurolépticos quando comparados com os controlos saudáveis (N = 8,  $\bar{x} = 1,05 \pm 0,82$  vs N = 32,  $\bar{x} = 0,49 \pm 0,48$ ; t = 2,54,  $p < 0,02$ ).

Por outro lado, quando se utilizou a cadaverina como substracto, a histaminase do plasma apenas mostrou uma diminuição estatisticamente significativa nos doentes esquizofrénicos do sexo feminino quando comparados com os respectivos controlos saudáveis ( $N = 8$ ,  $\bar{x} = 0,59 \pm 0,37$  vs  $N = 12$ ,  $\bar{x} = 1,07 \pm 0,27$ ;  $t = 3,36$ ,  $p < 0,001$ ), mas não no sexo masculino ( $N = 15$ ,  $\bar{x} = 0,41 \pm 0,33$  vs  $N = 20$ ,  $\bar{x} = 0,60 \pm 0,59$ ;  $t = 1,12$ ,  $p = ns$ ) (*Quadro 6*).

*Quadro 6* – Determinação da actividade da histaminase do plasma, usando a cadaverina como substracto, nos doentes esquizofrénicos e nos controlos saudáveis.

Grupo	Nº Indivíduos	Média	Desvio Padrão
Controlos Saudáveis	32	0,78	0,53
– Homens	20	0,60	0,59
– Mulheres	12	1,07	0,27
Esquizofrénicos	23	0,47	0,35
– Homens	15	0,41	0,33
– Mulheres	8	0,59	0,37

Teste t de Student

Esquizofrénicos/Controlos Saudáveis	$t = 2,444$ $p < 0,002$
– Homens	$t = 1,120$ $p = ns$
– Mulheres	$t = 3,362$ $p < 0,001$
Esquizofrénicos Homens/Mulheres	$t = 2,195$ $p = ns$
Controlos Saudáveis Homens/Mulheres	$t = 2,588$ $p < 0,02$

### 3. RELACIONAMENTO ENTRE ELEMENTOS CLÍNICOS E A ACTIVIDADE DA HISTAMINASE DO PLASMA

Estudou-se a actividade da histaminase plasmática (com a histamina como substracto) em relação com os parâmetros clínicos e evolutivos da esquizofrenia (*Quadro 7*). Assim, quando os doentes foram divididos de acordo com as dezassete características clínicas e evolutivas verificou-se que as seguintes variáveis estavam significativamente associadas com níveis elevados de histaminase plasmática: nos esquizofrénicos não deficitários quando comparados com os esquizofrénicos deficitários e nos doentes esquizofrénicos com sintomas típicos no quadro clínico em comparação com os esquizofrénicos sem sintomas típicos no quadro clínico (*Quadro 8*).

Atendendo a que não se obtiveram diferenças significativas na actividade média da histaminase plasmática, com a cadaverina como substracto, nos doentes esquizofrénicos quando separados por sexos em comparação com os respectivos controlos saudáveis, não analisámos a actividade da histaminase plasmática com este substracto em relação com os parâmetros clínicos e evolutivos seleccionados.

### DISCUSSÃO

Os estudos bioquímicos na esquizofrenia constituem um campo de difícil apreciação pela falta de especificida-

*Quadro 8* – Parâmetros clínicos mais significativos da actividade da histaminase do plasma (histamina como substracto) em sub-grupos de doentes esquizofrénicos

Sub-grupos clínicos	N	$\bar{x} \pm SD$	t.st./p
deficitários	6	$0,56 \pm 0,36$	$t=2,43$ , $p<0,025$
Esquizofrénicos não deficitários	17	$1,42 \pm 0,83$	
c/ sintomas típicos	8	$1,64 \pm 1,04$	$t=2,03$ , $p<0,05$
Esquizofrénicos s/ sintomas típicos	15	$0,95 \pm 0,60$	

de das alterações encontradas e pela grande heterogeneidade dos síndromas esquizofrénicos.

Como referimos anteriormente procurou-se efectuar um estudo conjunto de natureza clínica e bioquímica sobre a actividade da histaminase do plasma num grupo de doentes esquizofrénicos e em sub-grupos individualizados segundo critérios clínicos e evolutivos.

No nosso trabalho, a actividade da histaminase do plasma, quando se utilizou a histamina como substracto, está significativamente aumentada ( $p < 0,001$ ) nos doentes esquizofrénicos quando comparados com os controlos saudáveis, resultado concordante com os trabalhos de outros autores<sup>24</sup>. Do mesmo modo se analisou a actividade da histaminase plasmática num sub-grupo mais reduzido de doentes esquizofrénicos não medicados com neurolépticos, tendo-se obtido igualmente um aumento estatisticamente significativo da actividade desta enzima em comparação com os controlos saudáveis.

Contudo, outros investigadores verificaram uma diminuição dos metabolitos da histamina na urina de doentes esquizofrénicos e concluíram que a actividade da histaminase estaria provavelmente diminuída na esquizofrenia; no entanto, estes autores não determinaram directamente a actividade da histaminase plasmática.

Analisou-se igualmente a actividade desta enzima em relação com as características clínicas e evolutivas dos doentes esquizofrénicos, tendo-se verificado que a actividade da histaminase do plasma se manteve significativamente aumentada nos esquizofrénicos não deficitários em comparação com os deficitários e nos esquizofrénicos com sintomas típicos no quadro clínico quando comparados com os doentes esquizofrénicos que não apresentavam clinicamente sintomas típicos.

Por outro lado, quando se utilizou a cadaverina como substracto a actividade da histaminase plasmática encontrava-se apenas significativamente diminuída nos doentes esquizofrénicos do sexo feminino.

Como se pode observar pelos dados apresentados, a histaminase do plasma mantém uma actividade algo heterogénea no que respeita à sua afinidade para os substractos utilizados (histamina e cadaverina) pondo em causa a função que lhe é atribuída de desaminação de monoaminas e de diaminas<sup>11</sup>. Podemos dizer que nos esquizofrénicos se separa a função de histaminase da de diamina-oxidase (DAO), apoiando a opinião de Kapel-

Quadro 7 – Determinação da actividade da histaminase do plasma, em sub-grupos de doentes esquizofrênicos

Sub-Grupos Clínicos		N	Histamina	
			X ± SD	tSt./p
1. Antecedentes familiares significativos de esquizofrenia	Sim	2	1,68 ± 1,32	t = 0,086 p = ns
	Não	21	1,14 ± 0,79	
2. Antecedentes familiares significativos de doenças afectivas	Sim	2	1,12 ± 0,00	t = 0,218 p = ns
	Não	21	1,20 ± 0,86	
3. Antecedentes familiares evidentes de outra patologia mental não orgânica	Sim	9	0,91 ± 0,80	t = 1,325 p = ns
	Não	14	1,37 ± 0,82	
4. Personalidade pré-mórbida	Ajustada	12	1,46 ± 0,80	t = 1,707 p = ns
	Desajustada	11	0,90 ± 0,77	
5. Início	Adolescência	14	1,18 ± 0,96	t = 0,111 p = ns
	Idade Adulta	9	1,22 ± 0,59	
6. Início	Agudo	15	1,37 ± 0,90	t = 1,475 p = ns
	Insidioso	8	0,85 ± 0,57	
7. Evolução	Processos	19	1,30 ± 0,85	t = 1,405 p = ns
	Desenvolvimento	4	0,68 ± 0,41	
8. Esquizofrênicos	Deficitários	6	0,56 ± 0,36	t = 2,429 p < 0,025
	Não deficitários	17	1,42 ± 0,83	
9. Psicogenia tardia	Referenciada	6	1,12 ± 0,71	t = 0,267 p = ns
	Não referenciada	17	1,23 ± 0,91	
10. Esquizofrênicos	Paranóides	20	1,10 ± 0,71	t = 1,378 p = ns
	Hebefreno-catatónicos	3	1,79 ± 1,44	
11. Esquizofrênicos	Sintomas produtivos alucinatório-delirantes	18	1,34 ± 0,86	t = 1,735 p = ns
	Sintomatologia psicótica negativa	5	0,65 ± 0,32	
12. Esquizofrênicos com afecto	Conservado	20	1,25 ± 0,87	t = 0,818 p = ns
	Não conservado	3	0,83 ± 0,14	
13. Esquizofrênicos	Com influenciamento delirante	18	1,28 ± 0,83	t = 0,656 p = ns
	Sem influenciamento delirante	5	1,00 ± 0,90	
14. Esquizofrênicos	Com sintomas tímicos	8	1,64 ± 1,04	t = 2,033 p < 0,05
	Sem sintomas tímicos	15	0,95 ± 0,60	
15. Esquizofrênicos	Boa resposta aos neurolépticos	19	1,31 ± 0,85	t = 1,501 p = ns
	Deficiente resposta aos neurolépticos	4	0,65 ± 0,37	
16. Esquizofrênicos	Com neurolépticos	15	1,27 ± 0,85	t = 0,627 p = ns
	Sem neurolépticos	8	1,04 ± 0,81	
17. Ambiente e adaptação familiar	Adequados	21	1,23 ± 0,85	t = 1,232 p = ns
	Inadequados	2	0,75 ± 0,00	

ler-Adler<sup>14</sup>, que afirma não se tratar da mesma enzima.

O estudo da histamina, substracto preferencial da histaminase, tem sofrido ultimamente um incremento assinalável, havendo forte evidência a favor do papel de neurotransmissor e de neuromodulador para esta amina. No sistema nervoso central a histamina é produzida nos mastócitos, nas células da glia e nas estruturas histaminérgicas centrais que se localizam no córtex frontal, hipotála-

mo, hipocampo, e núcleo accumbens<sup>15,25</sup>, sendo interessante referir a proximidade dos receptores da histamina com os da dopamina no núcleo accumbens, uma área cerebral que tem sido considerada de grande importância para a análise da patogénese da esquizofrenia<sup>26</sup>.

Está demonstrado<sup>27,28</sup> que os medicamentos neurolépticos antagonizam competitivamente não só os receptores dopaminérgicos mas também os receptores da histamina,

de que se conhecem dois sub-tipos H<sup>1</sup> e H<sup>2</sup>. Assim, a clozapina bloqueia fortemente os receptores H<sup>1</sup> da histamina e a tioridazina actua sobre os receptores H<sup>2</sup>.

A histamina é sintetizada por descarboxilação da histidina pela L-histidina descarboxilase e a sua catabolização no cérebro é efectuada principalmente em duas etapas que incluem a transmetilação da histamina por acção da N-metil-transferase com formação da N-metil-histamina (produto sem actividade fisiológica) a qual é secundariamente metabolizada pela monoaminoxidase tipo-B (MAO-B)<sup>29-31</sup>.

Inicialmente não era conhecida a presença de histaminase no sistema nervoso central<sup>32</sup>; no entanto, trabalhos de vários investigadores identificaram activadores e inibidores da histaminase nos tecidos e em circulação verificando-se, por exemplo, que o 2-cetosuccinamato que resulta da descarboxilação da asparagina é um activador da histaminase, enquanto que a carnosina e a anserina, que são dipéptidos endógenos, são potentes inibidores da enzima<sup>33,34</sup>. Recentemente Desiderio et al.<sup>16</sup>, identificaram quantidades apreciáveis de histaminase no cérebro do ratinho e neste sentido poder-se-á admitir que o aumento da actividade desta enzima encontrada nos esquizofrénicos possa representar uma alteração da histamina cerebral, com desregulação do equilíbrio funcional desta amina e predomínio de uma via de degradação não habitual efectuada através da histaminase.

A existência da histaminase a nível do sistema nervoso central seria de grande importância não apenas pelo seu papel na degradação da histamina mas também pela sua acção na formação do ácido gama-aminobutírico (GABA).

Ainda que os elementos mais consistentes nos estudos post-mortem de esquizofrénicos sejam o aumento do número de receptores D<sup>2</sup> no striatum, putamen e núcleo accumbens<sup>35,36</sup> achados que ganharam maior consistência com o trabalho de Wong et al.<sup>37</sup>, usando a tomografia por emissão de positrões (PET) em doentes esquizofrénicos sem medicamentos neurolépticos e que demonstraram que os receptores D<sup>2</sup> da dopamina se encontravam três vezes mais aumentados nos doentes esquizofrénicos em comparação com os controlos saudáveis, o facto de mais recentemente Sedvall et al.<sup>38</sup> e Farde et al.<sup>39</sup> não terem replicado estes resultados, apesar de usarem uma metodologia semelhante, conduz à valorização de alterações de outras vias neurotransmissoras. Com efeito, outros estudos post-mortem demonstraram a existência de uma deficiência de GABA em certas zonas do cérebro, incluindo o tálamo de esquizofrénicos<sup>40,41</sup> e neste sentido poder-se-ia admitir que o sistema GABA ao interferir na neurotransmissão dopaminérgica<sup>42</sup> possa ser a componente vulnerável num equilíbrio entre dopamina e outras vias neurotransmissoras, hipótese que se articula com a heterogeneidade bioquímica da esquizofrenia<sup>43</sup>, e com a dicotomia formas *benignas*, formas graves ainda que a tendência actual seja no sentido de conceptualizar estas duas dimensões não como sub-grupos da esquizofrenia mas como dimensões patofisiológicas interactivas dentro do espectro da esquizofrenia<sup>44-46</sup>.

Os nossos resultados ainda que preliminares, por se reportarem a um número ainda reduzido de doentes, vão

no sentido de associar a alteração de um parâmetro bioquímico – a histaminase – com duas variáveis clínicas consideradas de bom prognóstico para a esquizofrenia.

## CONCLUSÕES

Registou-se um aumento significativo na actividade da histaminase plasmática (com a histamina como substrato) nos doentes esquizofrénicos na globalidade e num sub-grupo de esquizofrénicos não medicados.

Níveis significativamente elevados de histaminase do plasma (usando a histamina como substrato) associaram-se a dois parâmetros clínicos: nos esquizofrénicos não deficitários em comparação com os esquizofrénicos deficitários e nos doentes esquizofrénicos com sintomas típicos quando comparados com os esquizofrénicos sem sintomas típicos no quadro clínico.

Uma extensão desta série e uma análise prospectiva são necessárias para definir o significado eventual desta enzima na esquizofrenia.

## BIBLIOGRAFIA

- MICHELS R, MARZUK P: Progress in Psychiatry. The New England Journal of Medicine 1993; 329 (8): 552-560
- VIEIRA R X: Estudo de alguns parâmetros bioquímicos na Esquizofrenia. Tese de Doutoramento. Lisboa 1991
- VIEIRA R, AZEVEDO M, POLÓNIO P, MANSO C: Decreased plasma benzylamine oxidase in a subgroup of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1989; 79: 83-88
- BARON M, LEVITT M: Platelet monoamine oxidase activity: relation to genetic load of schizophrenia. Psychiatry Res 1980; 3: 69-74
- BARON M, ASNIS L, GRUEN R, LEVITT M: Plasma amine oxidase and genetic vulnerability to schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1983; 40: 275-279
- VIEIRA R, AZEVEDO M, POLÓNIO P, MANSO C: Determinação da actividade da dopamina-beta-hidroxiase (DBH) e monoamina oxidase (MAO) das plaquetas e plasma em doentes esquizofrénicos, maníaco-depressivos e neuróticos. Acta Méd Port 1986; 7: 45-48
- YU PH, BOWEN R, CARLSON K, O'SULLIVAN K, BOUTON A A: Some biochemical properties of platelet monoamine oxidase isolated from psychiatric patients. In: Monoamine oxidase – Basic and Clinical Frontiers. Ed. Kamijo et al. Excerpta Médica 1982; 328-338
- KOBAYASHI Y, FREEMAN H: Histamine metabolism by schizophrenic and normal subjects. J Neuro-Psychiatr 1961; 3: 112-117
- BEST C H: The disappearance of histamine from autolysing tissue. J Physiol 1929; 67: 256-263
- BACHRACH V: Copper amine oxidase and amines as regulators of cellular processes in structures and functions of amine oxidases. Ed. Bruno Mondovi, CRS Press 1985; 5
- ZELLER E A: Identity of histaminase and diamine oxidase. Fed Proc 1965; 24: 766-768
- BUFFONI F: Histaminase and related amine oxidases. Pharmacological Reviews 1966; 18 (4): 1163-1199
- MONDOVI B, ROTILLO G, FINAZZI A, SCIOSCIA-SANTORO A: Purification of pig-kidney diamine oxidase and its identity with histaminase. Biochem J 1964; 91: 408-415
- KAPELLER-ADLER R: Recent attempts at the purification and identification of human placental histaminase. Clin Chem Acta 1965; 11: 191-193
- SCHWARTZ JC, BARBIN G, GARBAR G M, LORENS C et al: Histaminergic systems in brain. Adv Pharmacol. Ther 1978; 2: 171-180
- DESIDERIO M A, ZINI I, DAVALLI P, ZOLI M, CORTI A, FUXE K, AGNATI L F: Polyamines, ornithine decarboxylase, and diamine oxidase in the substantia nigra and striatum of the male rat after hemitranssection. J Neurochem 1988; 51 (1): 25-31
- FLAYEH K A: Spermidine oxidase activity in serum of normal and schizophrenic subjects. Clin Chem 1988; 34 (2): 401-403
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Ed, revised (DSM-III-R), Washington, DC, APA 1987



19. WORLD HEALTH ORGANIZATION: The ICD-10 – Classification of Mental and Behavioural Disorders; Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Genève, WHO 1992
20. CROW T J: Two dimensions of pathology in schizophrenia: dopaminergic and non-dopaminergic. *Psychopharmacol. Bull* 1982; 18: 22-29
21. KAY S R: New perspectives on the positive-negative distinction in schizophrenia. In: *New Biological Vistas on Schizophrenia*. Edit. Jean-Pierre Linfenmayer, Stanley R. Kay, Brunner, Mazel, New York 1992; 3-27
22. GORDON G R, PETERS J H: Rapid spectrophotometric micromethod for determination of histaminase activity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967; 24: 399
23. GAHL W, VALE A M, PILOT H C: Separation of putrescine oxidase and spermidine oxidase in fetal bovine serum with the aid of a specific assay of spermidine oxidase. *Bioch J* 1980; 187: 197
24. BERNSTEIN J, MAZUR W P, WALASZEK E J: The histaminolytic activity of serum from schizophrenic patients. *Méd Exp* 1960; 2: 239-244
25. CAMPOS A: A possible crossed histamine-containing pathway adjacent to the sympathetic system of the rat vas deferens. *J Pharmacol Exp Therap* 1988; 244: 1121-1127
26. PFEIFFER C, ILIEV V, GOLDSTEIN L, JENNEV E H, SCHWARTZ R: Blood histamine, polyamines and the schizophrenias. Computer correlations of the low and high blood histamine types. *Res Commun Chem Pathol and Pharmacol* 1970; 1: 247-265
27. RICHELSON E: Histamine H<sub>1</sub>-receptor-mediated guanosine 3',5-monophosphate formation by cultured mouse neuroblastoma cells. *Science* 1978; 201: 69-71
28. FITTON A, HEEL R C: Clozapine: a review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 1990; 40: 722-747
29. WALDMEIER PC, FELDTRAVER J C, MAITRE L: Methylhistamine: evidence for selective diamination by MAO-B in the rat brain in vivo. *J Neurochem* 1977; 29: 785-790
30. HOUGH L B, DOMINO E F: Tele-methylhistamine distribution in rat brain. *J Neurochem* 1979; 32: 1865-1866
31. HOUGH L B, DOMINO E F: Tele-methylhistamine oxidation by type B monoamine oxidase. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 208: 422-428
32. BLANCO I, FERRER I, TOLEDO A, SARRIA J, PICATOSTE F, RODRIGUEZ R, BRANDER R, RODRIGUES J, SENTIS M: Subcellular localization of brain mast cell histamine in developing rat. *Neurochem. Int* 1987; 11: 451-461
33. QUASH G, KEOLOCIANGKHOT T, GAZZOLO L, RIPOEL M, SAEZ S: Diamine oxidase and polyamine oxidases activity in normal and transformed cells. *Biochem J* 1989; 177: 275
34. BIEGANSKI T, ORINSKA Z, MASLINSKI C: Inhibition of plant and mammalian diamine oxidase by substrate analogues. *Agents and Actions* 1982; 12: 41
35. MACKAY A V P, IVERSON L L, ROSSOR M et al: Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 991-997
36. TORU M, WATANABE S, SHIBUYA H et al: Neurotransmitters, receptors and neuropeptides in post-mortem brains of chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 121-137
37. WONG D F, WAGNER H N, TUNE LE et al: Positron emission tomography reveals elevated D<sub>2</sub> dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics. *Science* 1986; 234: 1558-1563
38. SEDVALL G, FARDE L, WIESEL FA: Quantitative determination of D<sub>2</sub> dopamine receptor characteristics in healthy human subjects and psychiatric patients. *Life Sciences* 1987; 41: 813-816
39. FARDE L, WIESEL F A, STONE-ELANDER et al: D<sub>2</sub> dopamine receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 213-219
40. PERY T, KISH S J, BUCHANAN J, HANSEN S: Gama-aminobutyric acid deficiency in brain of schizophrenic patients. *The Lancet* 1979; 1: 237-242
41. COOPER J R, BLOOM E F, ROTH R H: Aminoacid transmitters. In: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. Oxford Univ. Press 1986; 124-172
42. REYNOLDS G P: Neurochemical pathology of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 1989; 155: 305-316
43. DAVIS K L, KAHN RS, KO G et al: Dopamine and schizophrenia: a reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1474-1486
44. ARNDT S, ALLIGER R J, ANDREASEN W C: The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 317-322
45. CARPENTER W T: The negative symptom challenge. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 236-237
46. SIEVER L J, KALUS O E, KEEFE R S F: The boundaries of schizophrenia. *The Psychiatric Clinics of North America* 1993; 16 (2): 217-244