

Doença de Haff: Revisão

Roniuzza Reneuda de Araújo^{*1}, Hayana Sara Pereira Santos¹, Sabrina Brito Silva¹, Sayonara Maria Santos Leal¹, Emily Mota Araújo¹, Bárbara de Jesus Barbosa¹, Hermes Otávio Santos¹, José Luís de Sousa Santana¹, Ana Erika Alves da Silva¹, Francisca Andreza de Sousa Brandão¹, Nathália Castelo Branco Barros², Maria Christina Sanches Muratori³

¹Discente do curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Piauí - UFPI, Teresina, Piauí, Brasil.

²Médica veterinária, Residência em Patologia Clínica no Hospital Veterinário UFPI, Teresina, Piauí, Brasil.

³Docente na Universidade Federal do Piauí, Departamento de Morfofisiologia Veterinária, Teresina, Piauí, Brasil.

*Autor para correspondência. E-mail: roniuzza.reneuda@gmail.com

Resumo. Com o presente trabalho, objetivou-se realizar uma revisão de literatura sobre os principais aspectos relacionados à doença de Haff. Enfermidades decorrentes do consumo de carne de peixe podem ser causadas por substâncias tóxicas, por toxinas produzidas pelo próprio peixe, ou microrganismos contidos em água contaminada em que os peixes se reproduzem, provenientes de áreas degradadas, e resíduos e locais de despejo de lixo. Dentre essas diversas patologias, destaca-se a doença de Haff ou doença da urina preta, que é causada por uma toxina que pode ser encontrada em determinados pescados de água doce e representando uma preocupação à saúde humana. A etiologia da doença de Haff, ainda não está bem definida. A doença de Haff apresenta como, principal característica, o desenvolvimento de uma condição grave chamada de rabdomiólise, a qual se trata de uma síndrome provocada por lesão muscular, consequente aumento dos níveis séricos de creatina fosfoquinase (CPK) e escurecimento da coloração da urina, o que caracteriza e comumente nomeia a doença. De modo geral, quando o paciente recebe o tratamento em tempo hábil, o prognóstico da doença de Haff na maioria dos casos é bom, com a maior parte dos sintomas desaparecendo em 72 horas. Considerando os vários riscos à saúde, relacionados ao consumo de peixe cru ou mal cozido, desde problemas gastrointestinais até reações alérgicas e morte, é fundamental que boas práticas de pesca, manejo, conservação e cozimento do pescado sejam adotadas. Além disso, maiores estudos para melhor entendimento desta síndrome de importância na Saúde Pública são necessários.

Palavras-chave: Pescado, saúde pública, urina preta

Haff's disease: Review

Abstract. The present work aimed to carry out a literature review on the main aspects related to Haff's disease. Illnesses resulting from the consumption of fish meat can be caused by toxic substances, by toxins produced by the fish itself, or microorganisms contained in contaminated water in which the fish breed, coming from degraded areas, and waste and garbage disposal sites. Among these various pathologies, Haff's disease or black urine disease stands out, which is caused by a toxin that can be found in certain freshwater fish and represents a concern for human health. The etiology of Haff's disease is not yet defined. The main characteristic of Haff's disease is the development of a serious condition called rhabdomyolysis, which is a syndrome caused by muscle damage, consequent increase in serum levels of creatine phosphokinase (CPK) and darkening of the urine, which characterizes and commonly names the disease. Generally speaking, when the patient receives treatment in a timely manner, the prognosis for Haff disease in most cases is good, with most symptoms disappearing within 72 hours. Considering the various health risks

related to the consumption of raw or undercooked fish, from gastrointestinal problems to allergic reactions and death, it is essential that good fishing practices, handling, conservation and cooking of fish are adopted. In addition, further studies to better understand this syndrome of importance in Public Health are needed.

Keywords: Black urine, fish, public health

Introdução

De acordo com a Alimentação e Organização das Nações Unidas para a Agricultura ([FAO, 2018](#)), a inclusão do pescado na alimentação humana é de suma importância para a manutenção de uma boa nutrição, sendo o pescado um alimento rico em A, E, D, B1, B2, B5, B6 e vitaminas B9, minerais, como cálcio, fósforo, sódio, potássio, manganês, cobre, cobalto, zinco, ferro, iodo e todos os aminoácidos essenciais em equilíbrio, fundamentais para a saúde ([Furuya et al., 2006](#); [Stevanato et al., 2007](#)). Recomenda-se o consumo pelo menos duas vezes por semana ([Lopes et al., 2016](#)).

Além do consumo em do pescado, no que se refere a esses alimentos, destaca-se a importância da certificação de qualidade dos mesmos, uma vez que a sua contribuição nutricional adequada ao organismo só é conseguida quando tal fonte de proteína animal se encontra dentro dos limites de segurança alimentar do consumidor padrão ([Toriani et al., 2021](#)).

Em relação aos padrões de segurança que garantem a qualidade do alimento destinado ao consumo, estes envolvem todos os processos que o animal é submetido desde a sua origem/procedência até a sua comercialização ([Soares & Gonçalves, 2012](#)), visando assim, reduzir as possibilidades de doenças ocasionadas pela ingestão de peixes, mariscos e demais produtos derivados do pescado.

Enfermidades decorrentes do consumo de pescado podem ser causadas por substâncias tóxicas, por toxinas produzidas pelo próprio peixe, ou microrganismos contidos em água contaminada em que os peixes se reproduzem, provenientes de áreas degradadas, resíduos e locais de despejo de lixo ([Toriani et al., 2021](#)). Dentre essas diversas patologias, destaca-se a Doença de Haff, que é causada por uma toxina que pode ser encontrada em determinados peixes de água doce e crustáceos ([Tolesani Júnior et al., 2013](#)), representando uma preocupação para a saúde humana.

O presente trabalho objetivou realizar uma revisão de literatura sobre os principais aspectos relacionados à Doença de Haff.

Revisão

Para melhor compreensão a respeito da Doença de Haff, é importante que se conheça todos os seus aspectos, que envolvem o seu histórico, etiologia, fisiopatologia, sinais clínicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico, além de medidas profiláticas.

Histórico

A doença de Haff ou doença da urina preta, como é popularmente conhecida, foi descrita pela primeira vez na região de Königsberg Haff (costa do mar Báltico), agora denominada Kalinigrado, em 1924, após o consumo de enguia de água doce (*Anguilla anguilla*), lucio (*Esox lucius*) e burbot (*Lota lota*) ([Chan, 2016](#)). Posteriormente, outros casos da rhabdomiólise não explicada foram descritos no Brasil, China, Japão e Estados Unidos. Este fato caracteriza a sua incidência global ([Almeida, 2019](#); [Feng et al., 2014](#)).

[Diaz \(2015\)](#) destaca que as descrições iniciais da doença na Europa Oriental e Suécia ultrapassaram os mil casos. Ademais, corrobora que relatos de caso apontaram que na China os casos iniciais se deram após o consumo de pomfret de água doce cozido e lagostim cozido (*Procambarus clarkii*) no Japão, de boxfish (*Ostracion cubicus*) cozido ou cru e nos Estados Unidos, de peixe búfalo (*Ictiobus cyprinellus*), lagostim ou salmão do Atlântico (*Salmo salar*).

Segundo [Rocha et al. \(2021\)](#), o primeiro relato de surto da doença de Haff no Brasil ocorreu em 2008, no Amazonas, após a ingestão de pacu: ocasião em que não foram relatados óbitos. Foram relatados

mais de 100 casos e dois óbitos na Bahia de 2016 a 2017. Além disso, importa destacar o aumento dos casos entre 2020 e 2021: mais de 200 casos e dois óbitos nas regiões Norte e Nordeste.

Etiologia

A etiologia da doença de Haff ainda não é definida. Sabe-se que devido à ausência de febre e ao rápido início dos sintomas após a ingestão do pescado a possível causa seja o acúmulo de uma toxina biológica termoestável desconhecida, que não é destruída pelo cozimento do alimento ([Almeida, 2019](#); [Feng et al., 2014](#)) e que ainda não foi identificada em amostras dos pescados consumidos nos casos relatados ([Feng et al., 2014](#)). Dessa maneira, a teoria mais aceita é que as toxinas não são produzidas pelos peixes e crustáceos, mas resultam da bioacumulação nos seus corpos após o consumo de outros organismos produtores, como microalgas. Dessa maneira, a principal evidência no estudo de vigilância em saúde é que a doença seja causada por consumo de pescado contaminado por palitoxina (PLTX)-like compostos como PLTX isobárico, ovatoxina-a (OVTX- a), OVTX-b e OVTX-d. ([Cardoso et al., 2022](#)).

Fisiopatologia

A doença de Haff apresenta como principal característica o desenvolvimento de uma condição grave chamada de rabdomiólise, a qual se trata de uma síndrome provocada por lesão muscular, consequente aumento dos níveis séricos de creatina fosfoquinase (CPK) e escurecimento da coloração da urina, o que caracteriza e comumente nomeia a doença ([Cardoso et al., 2022](#)). Dessa maneira, a fisiopatologia inicia-se com o consumo do pescado com bioacúmulo de uma toxina termoestável. Tal toxina biológica causa rabdomiólise, que leva à necrose do músculo e liberação de componentes musculares para o interstício celular e posteriormente para a circulação ([Martelli et al., 2021](#)).

Mioglobínúria é observada devido aos altos níveis de mioglobina arterial sendo eliminados na urina, e também essa mioglobina na circulação pode ser precipitada nos túbulos renais levando o paciente para um quadro de Insuficiência Renal Aguda (IRA), já que a mesma apresenta alto potencial nefrotóxico ([Machado et al., 2012](#)). Como a mioglobina possui baixo peso molecular, após 6 horas do dano muscular já pode ser detectado o nível urinário, produzindo alteração da coloração da urina em concentração superior a 100 mg/dL ([Amorim et al., 2014](#); [Botton et al., 2011](#)). Assim, o paciente com doença de Haff pode desenvolver anormalidades da coagulação, disfunção renal e hepática, distúrbios do sistema respiratório, cardíaco e trato gastrointestinal, levando o indivíduo a óbito ([Feng et al., 2014](#); [Rocha et al., 2021](#)).

Manifestações clínicas

No ser humano essa síndrome se caracteriza por mialgia e rabdomiólise com um nível sérico de creatinaquinase marcadamente elevado que ocorre dentro de 24 horas após o consumo de certos tipos de peixe cozido ou crustáceo. A mioglobina da destruição das células do músculo esquelético pode causar lesão renal aguda, como resultado da mioglobínúria, a urina pode ficar vermelha ou marrom. Além disso, em apresentações mais leves, sintomas gerais e gastrointestinais ([Chan, 2016](#)).

De forma geral, apesar de ter uma grande variabilidade e até mesmo pacientes assintomáticos, as manifestações clínicas mais comuns são: mialgia, alteração na cor da urina, náusea, vômito, dor abdominal e diarreia ([Chan, 2016](#)). Geralmente, não são observadas anormalidades neurológicas, febre, esplenomegalia ou hepatomegalia ([Feng et al., 2014](#); [Rocha et al., 2021](#)). Suspeita-se que a origem dos sintomas é de uma nova toxina de algas de água salobra e estável ao calor. Onde ocorre bioacumulação em frutos do mar, na qual essa substância seria principalmente miotóxica e não neurotóxica e suspeita de causar os sintomas na doença de Haff ([Diaz, 2015](#)).

Diagnóstico

De acordo com [Liu et al. \(2018\)](#), pode se tomar critérios como base de diagnóstico para esta doença a anamnese com histórico de início dos sintomas após a ingestão anterior de frutos do mar dentro em um período de 24 horas. Aliado a isso, o paciente apresenta uma manifestação clínica de dor muscular total ou parcial sem febre após ingestão desses frutos do mar em até 24 horas. E por último, o exame laboratorial mostrando um nível de creatinaquinase sérico três a cinco vezes maior que o valor normal. Casos onde esse marcador está três vezes maior que os valores normais serão considerados casos

suspeitos de rabdomiólise associada à doença de Haff. Casos em que esse marcador está cinco vezes maior que os valores normais, é considerado como rabdomiólise associada à síndrome de Haff ([Carvalho et al., 2019](#)).

Os diagnósticos diferenciais incluem variadas causas da rabdomiólise, como exercício excessivo, trauma, consumo de álcool, doenças, drogas, infecção e distúrbio metabólico ([Campos et al., 2021](#)).

Tratamentos

A síndrome de Haff não apresenta tratamento específico, sendo o mesmo apenas de suporte, voltado para o alívio dos sintomas e tratamento de complicações. Como os pacientes podem apresentar insuficiência renal, é importante que a função dos rins seja monitorada e o paciente seja hidratado abundantemente ([Chen et al., 2016](#)).

De acordo com [Botton et al. \(2011\)](#), volumes maiores que 12 litros de fluido podem ser sequestrados pelos tecidos musculares necróticos, desenvolvendo um estado de hipovolemia, que é uma das causas da falência renal, com isso, a hidratação intravenosa é de suma importância, devendo ela ser iniciada o mais rápido possível. A hidratação promove um aumento da perfusão renal, minimizando a injúria por isquemia e aumentando o fluxo urinário na tentativa de eliminar os cilindros hemáticos que estão obstruindo os túbulos renais através da urina, sendo indicado que a pessoa fique bem hidratada nas 48 a 72 horas seguintes ao aparecimento dos sintomas ([Martelli et al., 2021](#)). O uso de anti-inflamatórios não hormonais é contra indicado, já que podem aumentar o risco de insuficiência renal, devendo-se priorizar o uso de analgésicos potentes.

Prognóstico

De modo geral, quando o paciente recebe o tratamento em tempo hábil, o prognóstico da doença de Haff na maioria dos casos é bom, com a maior parte dos sintomas desaparecendo em 72 horas ([Chen et al., 2016](#)). No entanto, particularidades de cada paciente devem ser consideradas, como por exemplo, presença de comorbidades associadas ([Martelli et al., 2021](#)).

Profilaxia

Considerando os vários riscos à saúde, relacionados ao consumo de peixe cru ou mal cozido, desde problemas gastrointestinais até reações alérgicas e morte, é fundamental que boas práticas de pesca, manejo, conservação e cozimento do pescado sejam adotadas ([Toriani et al., 2021](#)). Dentre as medidas profiláticas, deve se destacar desde os cuidados ao comprar o pescado como, por exemplo, observando a presença do selo dos órgãos de inspeção oficiais nos produtos comercializados; analisando também a limpeza, a organização do ambiente, a higiene das pessoas que prestam o atendimento e as condições de armazenamento do pescado ([Cribb et al., 2018](#)).

De acordo com a Secretaria de Saúde Pública do Estado do Pará, as condições de armazenamento e refrigeração do pescado são fundamentais para a prevenção de enfermidades adquiridas a partir do consumo desses produtos. Assim, esse órgão de saúde determina de modo generalizado que todos os envolvidos nesta cadeia produtiva devem cumprir com suas responsabilidades destinadas, em que o pescador deve realizar a evisceração, armazenamento adequado do pescado e higienização adequada da embarcação; o balanceiro deve observar a origem de pescado, transporte adequado do barco até a balança e acondicionamento em gelo; a indústria deve intensificar os elementos de controle de matéria e rastreabilidade; e o consumidor, deve saber a procedência do pescado e armazenamento do mesmo, assim como realizar o preparo adequado do produto que será consumido.

Considerações finais

A doença de Haff é uma patologia relacionada ao consumo de pescado que, apesar de apresentar um bom prognóstico quando o atendimento é realizado adequadamente, é de grande importância para Saúde Pública, necessitando assim de maiores estudos para o entendimento, principalmente, da sua etiologia e fisiopatologia, possibilitando desta forma, a criação de novos protocolos de prevenção, diagnóstico e terapêutica que devem ser sistematicamente instituídos objetivando a redução da incidência desta doença e sua evolução para os quadros mais graves de rabdomiólise.

Referências bibliográficas

- Almeida, L. K. R. (2019). Rabdomiólise após consumo de peixe: um surto contido da doença de Haff em São Paulo. *Revista Brasileira de Doenças Infecciosas*, 23(4), 278–280.
- Amorim, M. Z., Machado, M., Hackney, A. C., Oliveira, W., Luz, C. P. N., & Pereira, R. (2014). Sex differences in serum ck activity but not in glomerular filtration rate after resistance exercise: is there a sex dependent renal adaptative response? *The Journal of Physiological Sciences*, 64(1), 31–36.
- Botton, B., Schmitt, E. U., Bastos, K. S., Godoy, D. M., & Campos, B. T. (2011). Relato de caso de rabdomiólise em um praticante de esportes radicais rapel e trekking, uma emergência a ser reconhecida. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 40(3).
- Campos, G. A., Dantas, S. J. R., Carvalho, E. G. A., Tabosa, R. V. A., Souza, E. B. S., Lino, A. T. S., Leite, M. L., Biase, C. L. C. L., Leão, S. A. B. F., & Felix, V. B. (2021). Haff disease in the pandemic COVID-19 period in Brazil. *Research, Society and Development*, 10(14), e358101422175–e358101422175.
- Cardoso, C. W., Silva, M. M. O., Bandeira, A. C., Silva, R. B., Prates, A. P. P. B., Soares, Ê. S., Silva, J. J. M., Souza, L. J. R., Souza, M. M. S., & Muhana, M. A. (2022). Haff Disease in Salvador, Brazil, 2016-2021: Attack rate and detection of toxin in fish samples collected during outbreaks and disease surveillance. *The Lancet Regional Health-Americas*, 5, 100092.
- Carvalho, G. D., Almeida, L. P., Silva, V. V., Costa, S. C., Fim, C. S., Pontes, F. M. C., Oliveira, F., Oliveira, L. N., Azevedo, D. G., & Moreira, C. S. (2019). Aspectos relevantes sobre as intoxicações pelo consumo de pescado. *Ciências e Tecnologia de Alimentos*, 4, 116–131.
- Chan, T. Y. K. (2016). The emergence and epidemiology of Haff disease in China. *Toxins*, 8(12), 359. <https://doi.org/10.3390/toxins8120359>.
- Chen, X., Huang, P., Zhang, J., Jiang, L., Zhou, H., Zhang, H., Sun, H., & Zhang, Q. (2016). Clinical analysis of 197 cases of rhabdomyolysis induced by crayfish. *Chinese Journal of Emergency Medicine*, 12, 1269–1272.
- Cribb, A. Y., Seixas Filho, J. T., & Mello, S. C. R. P. (2018). Manual técnico de manipulação e conservação de pescado. In *Embrapa* (Vol. 1).
- Diaz, J. H. (2015). Global incidence of rhabdomyolysis after cooked seafood consumption (Haff disease). *Clinical Toxicology*, 53(5), 421–426.
- FAO. (2018). The state of food security and nutrition in the world 2018. Building climate resilience for food security and nutrition. Rome, FAO. Disponível em: <<http://www.fao.org/3/I9553EN/i9553en.pdf>>. Acesso em: 13 ago. 2022.
- Feng, G., Luo, Q., Zhuang, P., Guo, E., Yao, Y., & Gao, Z. (2014). Haff disease complicated by multiple organ failure after crayfish consumption: a case study. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 26, 407–409.
- FIOCRUZ. (2021). Causa da doença de Haff, conhecida como “doença da urina preta”, pode ser toxina em peixes. 2021. Disponível em: <<https://www.bahia.fiocruz.br/causa-da-doenca-de-haff-conhecida-como-doenca-da-urina-preta-pode-ser-toxina-em-peixes/>>. Acesso em: 13 ago. 2022.
- Furuya, W. M., Hayashi, C., Silva, A. B. M., Santos Júnior, O. O., Souza, N. E., Matsushita, M., & Visentainer, J. V. (2006). Centesimal composition and fatty acids profile of freshwater prawn. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 35(4 Suppl.), 1577–1580.
- Liu, C., Wang, H., Zhu, C., Wang, Y., Mei, Y., Gao, T., Gao, Y., Xia, Y., Cho, W. C., & Wang, S. (2018). Diagnostic and differential diagnostic significance of laboratory markers in crayfish-associated rhabdomyolysis. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 48(2), 146–151.
- Lopes, I. G., Oliveira, R. G., & Ramos, F. M. (2016). Perfil do consumo de peixes pela população brasileira. *Biota Amazônia (Biote Amazonie, Biota Amazonia, Amazonian Biota)*, 6(2), 62–65.
- Machado, M., Zini, E. N., Valadão, S. D., Amorim, M. Z., Barroso, T. Z., & Oliveira, W. (2012). Relationship of glomerular filtration rate and serum CK activity after resistance exercise in women. *International Urology and Nephrology*, 44(2), 515–521.

- Martelli, A., Delbim, L., Hunger, M. S., Magalhães, R. A., & Zavarize, S. F. (2021). Fisiopatologia da Síndrome de Haff e progressão para rabdomiólise. *Revista Faculdades do Saber*, 6(13), 1002–1009.
- Rocha, E. C., Santos, E., Ramos, F. S., & Kronbauer, C. I. (2021). *Síndrome de Haff*. Clube de Autores.
- Secretaria de Saúde Pública do Estado do Pará. (2022). Doença de Haff: ou doença da urina preta. Disponível em: < https://www.agenciapara.com.br/midias/anexos/31855A_vigilancia-sanitaria-cartilha-sindrome-de-haff_1.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2022.
- Soares, K. M. P., & Gonçalves, A. A. (2012). Qualidade e segurança do pescado. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, 71(1), 1–10.
- Stevanato, F. B., Petenucci, M. E., Matsushita, M., Mesomo, M. C., De Souza, N. E., Visentainer, J. E. L., De Almeida, V. V., & Visentainer, J. V. (2007). Chemical and sensorial evaluation of fish meal in soup. *Avaliação Química e Sensorial da Farinha de Resíduo de Tilápias na Forma de Sopa*, 27(3), 567–571. <https://doi.org/10.1590/S0101-20612007000300022>.
- Tolesani Júnior, O., Roderjan, C. N., Carmo Neto, E., Ponte, M. M., Seabra, M. C. P., & Knibel, M. F. (2013). Doença de Haff associada ao consumo de carne de *Mylossoma duriventre* (pacu-manteiga). *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 25, 348–351. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20130058>.
- Toriani, S. S., Pereira, E. M., Delwing, D. L., & Oliveira, T. M. N. (2021). Disorders caused by contaminated fish meat consumption: Literature review Doenças causadas por consume de carne de peixe contaminada: Revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, 7(12), 113999–114012. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n12-264>.

Histórico do artigo:**Recebido:** 13 de agosto de 2022**Aprovado:** 3 de setembro de 2022**Disponível online:** 6 de setembro de 2022**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.