

“DOENÇA DA URINA ESCURA”

A Doença de Haff, popularmente conhecida como “doença da urina escura”, pode desencadear rabdomiólise humana rara e de início abrupto; caracterizada por rigidez muscular, mialgia e alterações enzimáticas, sobretudo o aumento dos níveis de creatina quinase sérica (CPK). Os primeiros sintomas da doença costumam ocorrer 24 horas após a ingestão de peixes contaminados (ALMEIDA *et al.*, 2019).

A causa da doença ainda não foi elucidada, todavia, acredita-se que seja uma toxina termoestável, já que não é destruída pelo cozimento dos peixes. Em um surto com 67 casos em Salvador, notificados no final de 2016 e início de 2017, amostras de peixe cru foram enviadas à *Food and Drug Administration (FDA)*, para a análise de toxinas, e nenhuma conclusão foi tirada sobre a causa da doença (BANDEIRA *et al.*, 2017). Nos Estados Unidos, ocorreram 21 casos semelhantes e todas as amostras testadas foram negativas para diferentes toxinas aquáticas, incluindo ciguatoxina, saxitoxina, brevetoxina, tetrodotoxina, palitoxina e outras toxinas produzidas por cianobactérias (DIAZ, 2015).

Com propósito de compreender os fatos anteriormente descritos, o Centro de Estudos em Toxicologia da Universidade Federal do Ceará (CETOX-UFC), um projeto do programa de extensão Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) do Departamento de Farmácia da UFC, realizou uma revisão da

literatura para obter informações adicionais acerca da doença de Haff.

Os primeiros casos da doença de Haff formam relatados em 1924, na Europa, na região litorânea de Königsberg Haff, na Prússia Oriental. Os sintomas apresentados pelas pessoas acometidas incluíam súbita rigidez muscular e urina escura (CVE, 2021).

Desde os primeiros relatos desta doença, diversos casos semelhantes ocorreram em vários locais do mundo. Em todos esses casos foi referido o consumo de peixe antes da manifestação dos sintomas. Nos Estados Unidos, os pacientes relataram a ingestão do peixe búfalo (*Ictiobus cyprinellus*). No Brasil, em 2008, em um surto desta doença, ocorrido na região amazônica, os peixes implicados foram a carpa prateada (*Mylossoma spp*), o tambaqui (*Colossoma macropomum*) e a pirapitinga (*Piaractus brachipomus*) (PEI *et al.*, 2019).

Figura 1. Síndrome de Haff associada à ingestão de peixes contaminados.



Fonte: Diário do Nordeste.

Nos anos de 2016 e 2017 ocorreram cerca de 100 casos, principalmente no estado da Bahia, com o registro de um óbito (SÃO PAULO, 2021).

Atualmente, o grande aumento desses casos preocupa a população. Entre 2020 e 2021 foram notificados mais de 200 casos no país, ocorridos nos estados do Ceará, Alagoas, Pernambuco, Bahia, Pará, Amazonas, Goiás e Rio Grande do Sul. No cenário atual três óbitos foram registrados, um no Amazonas, um em Pernambuco e um no Pará (SÃO PAULO, 2021).

As principais espécies associadas ao aparecimento da síndrome de Haff no Brasil, incluem peixes de água doce, como o pacu (*Mylossoma spp*), o tambaqui (*Colossoma macropomum*) e a pirapitinga (*Piaractus brachypomus*), além de peixes de água salgada, como a arabaiana/olho-de-boi (*Seriola sp.*) e o badejo (*Mycteroperca spp*) (BRASIL, 2021).

Em nota divulgada, no dia 14 de setembro de 2021, pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), equipes laboratoriais realizaram extensas pesquisas em busca de toxinas suspeitas. As palitoxinas e ovatoxinas foram apontadas como as mais prováveis de ocasionar a Doença de Haff (BRASIL, 2021).

A palitoxina e moléculas análogas, como as ovatoxinas, são produzidas por dinoflagelados marinhos do gênero *Ostreopsis spp*, amplamente distribuídos em águas tropicais em todo o mundo, incluindo a costa do Brasil. A palitoxina também é produzida por corais moles (*Palythoa spp*) e cianobactérias (*Trichodesmium spp*) (PATOCKA et al., 2015).

A palitoxina tende a causar mialgia e rabdomiólise, devido a sua ligação com a proteína Na⁺/K⁺ ATPase (bomba de sódio potássio), o que provoca lise celular. No entanto, outros sintomas também são associados a essa toxina como dor no peito, falta de ar, respiração ofegante, taquicardia e diarreia, muitos dos quais não ocorrem na Doença de Haff (DIAZ, 2015).

Em relação às manifestações clínicas da Doença de Haff a rabdomiólise e a rigidez muscular são os sintomas mais comuns. Como consequência da rabdomiólise podem se apresentar sinais clínicos como mioglobinúria,

caracterizada pela eliminação de hemoglobina na urina, aumento dos níveis de creatina quinase sérica (CPK) e de mioglobina (Mb) no sangue. Algumas enzimas musculares também podem estar presentes em quantidades elevadas, como a lactato desidrogenase, a aspartato aminotransferase e a alanina aminotransferase (PEI et al., 2019).

Figura 2. Rigidez muscular.



Os critérios usados para definir os casos da doença de Haff são: (1) histórico de consumo de produtos aquáticos cozidos dentro de 24 horas antes do início da doença; (2) Creatina quinase sérica (CPK) elevada 5 vezes ou mais de seus níveis normais e (3) fração CK-MB de < 5% do CK total. Outros marcadores laboratoriais a serem analisados são: a presença de proteínas do sangue na urina, aumento de leucócitos e da porcentagem de neutrófilos em alguns casos, além de leve aumento nos marcadores de função hepática (PEI et al., 2019).

Apesar de casos graves da Doença de Haff poderem evoluir para insuficiência renal e de outros órgãos, o prognóstico para essa doença é positivo. O tratamento geralmente é realizado com hidratação intravenosa, medicamentos para dor e infusão de bicarbonato de sódio, o qual tem como objetivo prevenir a insuficiência renal. O acompanhamento para observação de sinais de melhora é realizado através do monitoramento dos níveis de CPK e de outros marcadores como os das enzimas musculares. Após sinais de melhoras no quadro clínico e laboratorial, os pacientes podem ser liberados (ALMEIDA et al., 2019; PEI et al., 2019).

O CETOX continuará atento, em busca de novas informações que possam esclarecer melhor a causa da Doença de Haff.

EQUIPE EDITORIAL:

- **Acadêmicos:**

Beatriz Valentim Farias,
Gabriela Mota Cardoso,
Marcos Melo Félix,
Nayara Silva Lima,
Victória da Costa Silva

- **Orientador(a):**

Profª Drª Maria Augusta Drago Ferreira
Prof. Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, L. K. R et al. Rhabdomyolysis following fish consumption: a contained outbreak of Haff Disease in São Paulo. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 23, n. 4, p. 278-280, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867019302892>. Acesso em: 02 de Nov. de 2021.
2. BANDEIRA, A. C et al. Clinical and laboratory evidence of Haff disease – case series from an outbreak in Salvador, Brazil, December 2016 to April 2017. **Euro Surveill**, v. 22, n. 24, 2017. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.24.30552?crawler=true#r19>. Acesso em: 02 de Nov. de 2021.
3. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). **Mapa monitora casos de Doença de Haff**. 14 set. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/mapa-monitora-casos-de-doenca-de-haff>. Acesso em: 02 de Nov. de 2021.
4. CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA "PROF. ALEXANDRE VRANJAC" (CVE). **Alerta Epidemiológico Síndrome de Haff**. São Paulo, 2021. Disponível em: https://portal.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-transmitidas-por-agua-e-alimentos/alertaepidemiologicosindromedehaff1_2.pdf. Acesso em: 02 de Nov. de 2021.
5. DIAZ, J. H. Global incidence of rhabdomyolysis after cooked seafood consumption (Haff disease). **Clinical Toxicology**, v. 53, n. 5, p. 421-426, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2015.1016165>. Acesso em: 02 de Nov. de 2021.
6. PATOCKA, J et al. Toxic potential of palytoxin. **J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci**. v. 35, n. 5, p. 773-780, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26489638/>. Acesso em: 02 de Nov. de 2021.
7. PEI, P et al. The Emergence, Epidemiology, and Etiology of Haff Disease. **Biomed Environ Sci**, v. 32, n. 10, p. 769-778, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895398820300404>. Acesso em: 02 de Nov. de 2021.
8. SÃO PAULO. Secretaria de Agricultura e Abastecimento. **Informativo Técnico: Síndrome de Haff no Brasil (Doença da Urina Preta)**. São Paulo, 2021. Disponível em: <https://www.defesa.agricultura.sp.gov.br/noticias/2021/informativo-tecnico-sindrome-de-haff-no-brasil-doenca-da-urina-preta,1572.html>. Acesso em: 02 de Nov. de 2021.