

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
BACHARELADO EM FARMÁCIA**

MAYLANE DA SILVA GOMES

**AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE HAFF NO BRASIL: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

ITACOATIARA

2023

MAYLANE DA SILVA GOMES

**AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE HAFF NO BRASIL: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia da Universidade Federal do Amazonas, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Stefani Ferreira de Oliveira

ITACOATIARA

2023

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

G633a Gomes, Maylane da Silva
Avaliação da doença de Haff no Brasil : uma revisão integrativa /
Maylane da Silva Gomes . 2023
38 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Stefani Ferreira de Oliveira
TCC de Graduação (Farmácia) - Universidade Federal do
Amazonas.

1. Doença de Haff. 2. Rabdomiólise. 3. Epidemiologia. 4. Urina
preta . I. Oliveira, Stefani Ferreira de. II. Universidade Federal do
Amazonas III. Título

MAYLANE DA SILVA GOMES

**AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE HAFF NO BRASIL: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia da Universidade Federal do Amazonas, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Stefani Ferreira de Oliveira

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 06/11/2023.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Stefani Ferreira de Oliveira- ICET/UFAM

Orientadora

Prof. Rafaela Rolim da Silva - ICET/UFAM
Avaliador

Prof. Dr. Aluizio Gonçalves Brasil Junior – ICET/UFAM
Avaliador

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família, meu alicerce, que me apoiaram em diversos momentos e nunca mediram esforços para me ajudar durante essa trajetória.

Aos meus pais, Francisca Neiva e Valderley Gomes, que são a minha base, tudo o que faço é por vocês e espero poder retribuir de alguma forma todo amor, carinho e proteção que me fornecem, a vocês todo o meu amor e minha eterna gratidão.

Aos meus irmãos, David e Isabela que desempenham um papel fundamental na minha vida, sendo meus eternos parceiros de alegria e ensinamentos, os amo imensamente e para sempre.

A Itaciara Viviane pelo apoio e incentivo em diversos momentos da minha vida.

Agradeço minha orientadora, Prof. Dr. Stefani Ferreira de Oliveira, pela paciência, compreensão e instrução para a realização deste trabalho.

Agradeço o apoio e incentivo dos meus amigos e colegas de graduação, em especial a: Mateus Feitosa e Kevin Christopher, meus parceiros de laboratório e pesquisa, por muitos ensinamentos e bons momentos compartilhados.

Agradeço o apoio e parceria dos meus colegas de estágio, somente nós sabemos o que passamos durante esse período, e em especial agradeço a: Aquila Neves e Macielle Barroso por serem parte do meu grupinho no hospital durante o estágio II, graças a vocês os dias foram melhores e sem sombra de dúvidas mais divertidos.

Agradeço imensamente a Kezia Castro e Karina Damascena pela amizade durante todo o processo de estágio e por me apoiarem em momentos que mais precisei, me aconselharem e me possibilitarem momentos de muita alegria, vocês são incríveis, as amo e a vocês desejo todo o sucesso do mundo, que seus sonhos se tornem realidade e desfrutem do melhor de suas conquistas.

Agradeço a Ananda Alves, Aline Thaise, Glenda Marques e Amanda Farias, por todo o apoio e momentos incríveis compartilhados durante os anos de graduação, estiveram comigo em diversos momentos, desde o começo, sou eternamente grata por me ajudarem a tornar o processo mais suportável e por todas as memórias incríveis adquiridas, desejo que tenham sucesso em suas vidas profissionais e pessoais, a vocês meu amor e gratidão.

E, por fim, a todos que de alguma forma estiveram presente e contribuíram para meu processo de formação acadêmica.

*“Os sonhos são como estrelas:
você não pode tocá-las,
mas se você seguir,
elas vão guiar o seu destino.”*

- Peter Pan

RESUMO

A doença de Haff pode ser desencadeada pelo consumo de pescado contaminado de causa ainda não completamente esclarecida, uma das possíveis causas é a contaminação por uma toxina termoestável ainda não identificada, essa toxina pode gerar manifestações no organismo que podem abranger desde sintomas leves, até um quadro de rabdomiólise. Nessa perspectiva, o objetivo desta revisão é analisar a prevalência da doença de Haff em território brasileiro. Foram utilizadas as plataformas: PubMed, SciELO, ScienceDirect e Google acadêmico como base de busca para pesquisa da literatura científica publicada entre os anos de 2018 a 2023, também utilizou-se dados do boletim epidemiológico nº 9/volume 54, do Ministério da Saúde. A revisão aborda as características clínicas, epidemiológicas e as hipóteses acerca da etiologia da doença. O estudo verificou um significativo aumento no número de casos da doença de Haff no Brasil nos anos de 2021 e 2022, com expansão de casos compatíveis em quase todas as regiões do Brasil. A maioria dos casos ocorreu no litoral do Nordeste e no entorno de regiões da Bacia do Rio Amazonas. Considerando o risco à saúde pública que a doença de Haff representa e devido à escassez de estudos em território brasileiro, ressalta-se a necessidade de novos estudos a fim de acompanhar e verificar a evolução da doença de Haff no âmbito da saúde pública brasileira.

Palavras-chave: doença de Haff; rabdomiólise; epidemiologia; urina preta

ABSTRACT

Haff's disease can be triggered by the consumption of contaminated fish whose cause is not yet completely understood. One of the possible causes is contamination by a heat-stable toxin that has not yet been identified. This toxin can generate manifestations in the body that can range from mild symptoms to a rhabdomyolysis. From this perspective, the objective of this review is to analyze the prevalence of Haff disease in Brazilian territory. The following platforms were used: PubMed, SciELO, ScienceDirect and Google Scholar as a search base for researching scientific literature published between the years 2018 and 2023. Data from the epidemiological bulletin n° 9/volume 54, from the Ministry of Health, were also used. The review addresses the clinical and epidemiological characteristics and hypotheses regarding the etiology of the disease. The study found a significant increase in the number of cases of Haff disease in Brazil in 2021 and 2022, with an expansion of compatible cases in almost all regions of Brazil. The majority of cases occurred on the coast of the Northeast and around regions of the Amazon River Basin. Considering the risk to public health that Haff's disease represents and due to the scarcity of studies in Brazilian territory, the need for new studies is highlighted in order to monitor and verify the evolution of Haff's disease within the scope of Brazilian public health.

Keywords: Haff disease; rhabdomyolysis; epidemiology; black urine

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma relativo as etapas de seleção dos artigos utilizados na pesquisa , baseado em prisma 2020.	21
Figura 2- Distribuição espacial dos casos compatíveis com a doença de haff no Brasil por município de notificação, Brasil,2021 e 2022. (A. 2021. B. 2022).....	30
Figura 3 - Curva epidêmica dos casos compatíveis com a doença de Haff por mês de início dos sinais e sintomas, Brasil, 2021 e 2022.....	31
Figura 4 - Distribuição dos casos compatíveis com a doença de haff por faixa etária e sexo, Brasil, 2021 a 2022.....	33
Figura 5 - Distribuição dos casos compatíveis com a doença de haff por pescado consumido, Brasil, 2021 a 2022.....	34

QUADROS

Quadro 1 - Artigos selecionados para pesquisa.....	22
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CPK	Creatinofosfoquinase
OMS	Organização Mundial de Saúde
IRA	Insuficiência Renal Aguda
CCDH	Casos Compatíveis com a Doença de Haff
kDa	Quilodalton
REDCap	Research Electronic Data Capture

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
3.1 FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE HAFF.....	14
3.2 ETIOLOGIA.....	17
3.3 EPIDEMIOLOGIA E HISTÓRICO	18
4. METODOLOGIA.....	20
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
6. CONCLUSÃO.....	35

1 INTRODUÇÃO

A doença de Haff ou doença da urina preta, como é popularmente conhecida, foi descrita pela primeira vez no verão de 1924, por médicos atuantes na região litorânea de Königsberg Haff , ao longo da costa do Báltico na Prússia Oriental – que atualmente corresponde à localização entre a Polônia, Lituânia e a Rússia , onde foi identificado o surto de uma doença caracterizada por início súbito de rigidez muscular grave, comumente acompanhada de urina escura, após o consumo de peixes (Pei *et al.*, 2019). Acredita-se que a doença de Haff seja causada por uma toxina termoestável, que não é destruída pelo cozimento do alimento, de origem ainda não identificada (de Araújo *et al.*, 2022).

Segundo Campos e colaboradores (2021) as manifestações clínicas da doença de Haff apresentam-se com diferentes sinais e sintomas e progredem rapidamente, com a maioria dos pacientes se recuperando e apenas uma pequena parcela evoluindo para o óbito. Os sinais e sintomas que podem ser observados na doença são: súbita rigidez muscular, dor abdominal repentina, palpitações, vômitos, fraqueza muscular progressiva, fadiga, rabdomiólise e urina de cor escura. Contudo, hipertermia, esplenomegalia ou hepatomegalia geralmente não são observadas (Machado *et al.*, 2012).

A rabdomiólise observada na doença de Haff, ocorre devido a danos no sarcolema das células musculares esqueléticas e à liberação de substâncias intracelulares como cálcio, magnésio, enzimas (principalmente mioglobina). Além de ser comum na doença de Haff a rabdomiólise pode ser causada por outras causas, como: atividade física intensa, uso de medicamentos e drogas, doenças infecciosas, alterações eletrolíticas e outras patologias (Rosa *et al.*, 2005; Yang *et al.*, 2018).

Segundo Mendes (2023) houve um aumento exponencial de notificações da doença de Haff desde a sua primeira descrição em 1924, demonstrando a necessidade de novas pesquisas sobre a temática, uma vez que tem tornando-se emergente a notificação de casos relacionados ao consumo de pescado, embora o acometimento da população não seja frequente (Júnior *et al.*, 2013).

O Brasil se destaca por ser um grande produtor e consumidor de peixes, além de possuir uma diversidade de espécies de pescados, tanto de água doce como água salgada. O pescado é um alimento presente em diversos pratos típicos em todo território brasileiro, de modo que o

consumo de peixes pela população brasileira é, em média, de aproximadamente 9 kg/habitante/ano. (Oliveira *et al.*, 2003).

Ressalta-se a importância do presente trabalho se configurar como revisão integrativa de literatura, a fim de reunir todos os estudos elegíveis para a análise e discussão acerca da síndrome visando colaborar no avanço de estudos sobre a doença de Haff, em específico sobre os seus impactos na saúde pública, visto que atualmente observa-se uma escassez de estudos em território nacional sobre a doença de Haff (Cardoso *et al.*, 2021).

A escassez de dados sobre a doença de Haff pode ser explicada por meio das falhas no sistema de notificação e fiscalização, embora notificações sejam de caráter obrigatório para profissionais de saúde, a prática incorreta se faz presente no território nacional, indo contra o estabelecido pelo Relatório Sanitário Internacional e Organização Mundial de Saúde (OMS), que regulamentam a saúde pública global, e acompanham contaminações e eventos ocasionados por alimentos (Carvalho *et al.*, 2021).

O desenvolvimento de uma revisão da literatura sobre o tema proposto, poderá contribuir com uma maior compreensão da doença de Haff e assim analisar seus desafios para saúde pública no Brasil, uma vez que as revisões da literatura têm a função de possibilitar uma análise sobre um determinado assunto a partir de diferentes perspectivas, auxiliando em sua compreensão (Rother, 2007).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a doença de Haff e sua prevalência em território brasileiro.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar as características clínicas e diagnósticas da doença de Haff.
- Descrever quais as possíveis etiologias acerca da doença de Haff.
- Investigar a epidemiologia da doença de Haff no Brasil e sua prevalência.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE HAFF

De acordo com Feng e seus colaboradores (2014) doença de Haff é uma síndrome que apresenta como principal característica o desenvolvimento inexplicável de uma condição grave chamada de rabdomiólise, sendo esta condição caracterizada por rigidez muscular extrema e brusca, mialgia difusa, dor no peito, falta de ar, dormência e fraqueza de corpo inteiro, sendo a urina escura - cor de café sendo esta uma característica marcante da doença.

A fisiopatologia da doença de Haff inicia-se com o consumo do pescado (ingestão de certas espécies de peixes cozidos ou crustáceos nas 24 horas precedentes ao evento) com o bioacúmulo de uma possível toxina termoestável. Tal toxina biológica desencadeia rabdomiólise, que leva à necrose do músculo e liberação de componentes musculares para o interstício celular e posteriormente para sistema renal e por fim excreção na urina, que apresenta coloração escura. (Martelli *et al.*, 2021).

A mioglobínúria ou urina escura, característica da doença de Haff, 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) (Machado *et al.*, 2012).

O peso molecular da mioglobina é baixo, correspondendo a 16,7 kDa, com isso após 6 horas do dano muscular já pode ser detectado a nível urinário, com parâmetros de coloração e concentração alterados (Botton *et al.*, 2011; Amorim *et al.*, 2014). Desse modo, o paciente com doença de Haff pode desenvolver anormalidades da coagulação, disfunção renal e/ou hepática, distúrbios do sistema respiratório, cardíaco e trato gastrointestinal, levando o indivíduo a óbito (Feng *et al.*, 2014).

A progressão dessa patologia ocorre de forma cadenciada em: necrose do músculo e liberação de componentes musculares para o interstício celular e como consequência a liberação desses componentes musculares para a circulação (Zhang, 2012; Machado *et al.*, 2012). De modo que o resultado final é um aumento da permeabilidade celular a íons sódio, cloreto e água, o que resulta no edema celular e ruptura da membrana plasmática dos miócitos (Vanholder *et al.*, 2000).

Com o aumento da permeabilidade, o acúmulo de sódio no interior da célula promove elevação da concentração intracelular de cálcio. (Ca^{2+}), que geralmente é significativamente menor quando comparada com a concentração extracelular. Isso leva à sua interação com as proteínas contráteis, nomeadamente a actina e a miosina, resultando no desgaste e esgotamento das reservas energéticas de ATP, desencadeando a degradação muscular e, por fim, a necrose das fibras (Rosa *et al.*, 2005; Botton *et al.*, 2011).

A diminuição dos níveis de ATP também contribui diretamente para o acúmulo de Ca^{2+} no interior da célula, devido à diminuição da atividade da ATPase/ Ca^{2+} , que normalmente desempenha a função de bombear o Ca^{2+} para fora da célula e sequestra-lo no retículo sarcoplasmático (Rosa *et al.*, 2005).

Portanto, o mecanismo patológico comum em todos os processos que desencadeiam rabdomiólise, incluindo a doença de Haff, é um aumento súbito na concentração de Ca^{2+} nas células musculares afetadas, tanto no citoplasma quanto nas mitocôndrias, o que gera uma série de eventos, resultando em necrose das células musculares e isso inclui a ativação das enzimas degradativas, como a fosfolipase A2 e proteases neutras, que causam lesões nas miofibrilas (Martelli *et al.*, 2021)

De acordo com Martelli, 2021 *apud* Rosa *et al.*, 2005:

O principal mecanismo de lesão muscular, traumática e não traumática nesse quadro denominado rabdomiólise está associada ao processo de reperfusão. Após o restabelecimento da perfusão para o tecido lesado, este é invadido por leucócitos, que aumentam o dano, liberando mais proteases e radicais livres no local. Estabelece assim, uma reação inflamatória miolítica que se autopropaga e que culmina na morte celular, com liberação das toxinas intracelulares para a circulação sistêmica (Martelli, 2021, p.6).

Em certas situações, pode ocorrer a presença de urina de coloração marrom-avermelhada ou marrom, e esses sintomas podem ser acompanhados de fraqueza geral, fraqueza nos membros, desconforto no peito, cefaleia, tontura e/ou sintomas gastrointestinais, como náusea, vômito, dor abdominal e diarreia. (Pei *et al.*, 2019).

No que diz respeito aos resultados dos exames laboratoriais, é comum observar níveis elevados de várias enzimas no soro, como por exemplo a creatinofosfoquinase (CPK) onde os valores de referência são de 32 a 294 U/L para homens e 33 a 211 U/L , e 33 a 211 U/L para mulheres , os valores de 500 a 1000U/L são usados para definir rabdomiólise; lactato

desidrogenase com valores de referência entre 125.00 U/L e 220.00 U/L e aspartato aminotransferase de 5 a 40 U/L (Paul *et al.*, 2013; Zong *et al.*, 2015).

Dentre essas enzimas, o aumento da CPK é o mais elevado e característico, com o exame laboratorial mostrando um nível de CPK, três a cinco vezes maior que o valor de referência. Casos onde esse marcador apresenta-se três vezes maior que os valores normais são considerados casos suspeitos de rabdomiólise associada à doença de Haff. Em casos em que esse marcador está cinco vezes maior que os valores normais, considera-se como rabdomiólise associada à síndrome de Haff (Zong *et al.*, 2015; Carvalho *et al.*, 2019).

Adicionalmente, uma análise de urina de rotina pode mostrar a presença de sangue ou proteínas na urina (Tong *et al.*, 2011) que expressam casos de insuficiência renal. Em algumas situações, exames de sangue de rotina indicaram um aumento na contagem de leucócitos, uma proporção elevada de neutrófilos e níveis de hemoglobina e plaquetas dentro dos valores normais (Paul *et al.*, 2013).

De acordo com Zong e seus colaboradores (2015) avaliações cardíacas podem apresentar um nível de troponina T cardíaca inferior a 0,1 mg/mL e resultados eletrocardiográficos normais, quanto à função muscular, a eletromiografia pode revelar danos, enquanto uma análise patológica do músculo dolorido pode indicar a presença de rabdomiólise.

Segundo Yang e seus colaboradores (2018), os critérios de diagnóstico para doença de Haff estão baseados na seguinte avaliação: em primeiro lugar, uma anamnese que revele o início dos sintomas após o consumo prévio pescado (dentro de um período de 24 horas). Em segundo lugar, o paciente deve apresentar sintomas clínicos de dor muscular, total ou parcial, sem febre, após a ingestão desse pescado em até 24 horas. Por último, os resultados dos exames laboratoriais devem mostrar um nível sérico de creatina quinase três a cinco vezes superior ao valor normal.

Vale destacar que os diagnósticos diferenciais englobam diversas causas de rabdomiólise, uma vez que a mesma pode ser desencadeado por outros processos tais como: excesso de exercício físico, trauma/injúria tecidual, consumo de álcool, condições médicas, uso de medicamentos, infecções e desordens metabólicas (Campos *et al.*, 2021).

3.2 ETIOLOGIA

A etiologia da doença de Haff ainda não está elucidada, sendo assim a doença de Haff é caracterizada como doença idiopática. Entende-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 de origem desconhecida, que não foi identificada em amostras dos pescados consumidos nos casos relatados, esta toxina possui característica termoestável ou seja ela não é destruída pelo cozimento do alimento (Feng *et al.*, 2014; Almeida *et al.*, 2019).

Segundo Pey e seus colaboradores (2019) estudos dos fatores de risco da doença de Haff têm sido conduzidos de forma consistente desde a descoberta da doença e estudos epidemiológicos descritivos sugeriram uma etiologia intimamente associada ao consumo de pescados cozidos de água do mar ou de água doce.

Alguns estudiosos chineses especularam que a síndrome da rabdomiólise presente na doença de Haff pode estar relacionada a uma reação alérgica (Zhang *et al.*, 2012) desse modo uma série de estudos sobre a intoxicação por camarões foi realizada, mas, ao final, não houve uma ligação estabelecida entre a toxina da anêmona do mar e reações alérgicas. Adicionalmente, Tong e seus colaboradores (2011) observaram que componentes encontrados no fígado e pâncreas dos camarões poderiam provocar uma redução nos níveis totais de imunoglobulina G no soro, sugerindo uma associação frágil ou inexistente entre a rabdomiólise e alergias.

Conforme as pesquisas do professor Adgren, os sintomas da doença de Haff apresentavam semelhanças com uma condição conhecida como paralisia de Chastek, primeiramente observada em fazendas de raposas prateadas nos Estados Unidos. Segundo Glazunova *et al* (2021) a paralisia de Chastek poderia ser desencadeada por uma dieta carente de vitamina B1.

De acordo com Pei e seus colaboradores (2019), determinadas espécies de peixes, especialmente a carpa, contêm uma substância que neutraliza a vitamina B1. Adicionalmente, foi observado que as raposas afetadas pela doença de Chastek se recuperavam rapidamente quando tratadas com doses elevadas de vitamina B1. No entanto, a possível relação entre a doença de Haff e a deficiência de vitamina B1 não foi mais investigada.

Embora a identificação da causa da doença de Haff não esteja definida, aceita-se que a toxina causadora dessa doença, trata-se provavelmente de uma ficotoxina miotóxica presente em água doce e salgada, altamente termoestável, lipossolúvel e bioacumulável na cadeia alimentar devido a processos naturais como biotransformação e acumulação, sendo relacionados tanto a espécies de peixes de água doce, quanto de água salgada (Brasil, 2021).

De acordo com Cardoso e seus colaboradores (2021) a teoria mais amplamente aceita é que as toxinas não são geradas pelos peixes e crustáceos, mas sim resultado da acumulação biológica em seus organismos após ingerirem outros organismos produtores, tais como microalgas. Nesse contexto, a principal evidência nos estudos de vigilância em saúde sugere que a condição seja desencadeada pelo consumo de pescado contaminados por compostos semelhantes à palitoxina (PLTX), como o PLTX isobárico, a ovatoxina-a (OVTX-a), a OVTX-b e a OVTX-d.

3.3 EPIDEMIOLOGIA E HISTÓRICO

Os primeiros relatos da doença de Haff datam de 1924, quando surgiu um surto na região costeira de Königsberg Haff, próxima à costa do mar Báltico, na então Prússia Oriental, que hoje equivale à área entre Polônia, Lituânia e Rússia. Posteriormente casos semelhantes e surtos têm sido documentados em diferentes regiões do mundo. A partir do ano 2000, foi observado um aumento gradual de casos identificados na China (Pei *et al.*, 2019).

Entre 1934 e 1984, foram descritos outros surtos similares da doença de Haff na Suécia e na antiga União Soviética. Os primeiros dois casos relatados nos Estados Unidos ocorreram no Texas, em junho de 1984 (Martelli *et al.*, 2021).

Entre 1984 e 1996, apenas quatro outros casos foram relatados nos Estados Unidos, dois em Los Angeles e dois em San Francisco (ambas as cidades no Estado da Califórnia). Em 1997, foram reportados, cinco casos da doença de Haff nos Estados Unidos (nos Estados da Califórnia e Missouri) em um período de 5 meses (março e agosto); todos os casos foram associados à ingestão da espécie *Ictiobus sp* (Glazunova *et al.*, 2021).

Em 2001, foram relatados mais casos nos Estados Unidos, que envolviam a ingestão de peixes de água doce pertencentes à família *Cambaridae* (Krishna, 2001) no Missouri e na

Carolina do Norte. Posteriormente em 2010 na China, foram relatados alguns casos de doença de Haff associada ao consumo de peixes de água doce da família *Parastacidae*. Com o passar dos anos a incidência da doença de Haff em diversos países e regiões passou a acontecer de maneira mais prevalente (Zhang, 2012).

A magnitude da doença no Brasil ainda é desconhecida, porém há relatos de casos descritos na literatura há mais de 10 anos, onde o primeiro caso foi observado em 2008, e também foi relatado um surto de 27 casos de doença de Haff associada com o consumo de *Mylossoma duriventre* (pacu-manteiga), *Colossoma macropomum* (tambaqui) e *Piaractus brachypomus* (pirapitinga), peixes do norte da região amazônica. (Brasil, 2021).

Na Bahia, em 2016 e 2017, houve relato de casos de doença de Haff, com histórico de consumo de peixe das espécies “Olho de Boi” (*Seriola spp.*) e “Badejo” (*Mycteroperca spp.*). No estado de São Paulo, em 2018, houve relato de um casal que consumiu “Olho-de-boi” (*Seriola spp.*) e que apresentou quadro compatível coma doença de Haff. Outros casos compatíveis foram relatados no Nordeste, Norte, Sul, Centro-Oeste e Sudeste do país (AL, PE, CE, PB, BA, AM, PA, AP, SP, GO - um caso residente no RS consumiu pescado na Bahia) entre os anos de 2016 e setembro de 2021, embora não haja estudos publicados, nem notificação oficial de todos esses casos (Brasil, 2021).

Os estados brasileiros que registraram ao longo dos anos o maior número de casos de síndrome de Haff, popularmente conhecida como doença da urina preta são :Amazonas, Bahia, Ceará e Pará. Em relação à gravidade da doença, um óbito suspeito foi relatado em março de 2021, em Recife, e outros dois em setembro, sendo um em Santarém e outro na cidade de Itacoatiara, no Amazonas. (Campos *et al.*, 2021).

4. METODOLOGIA

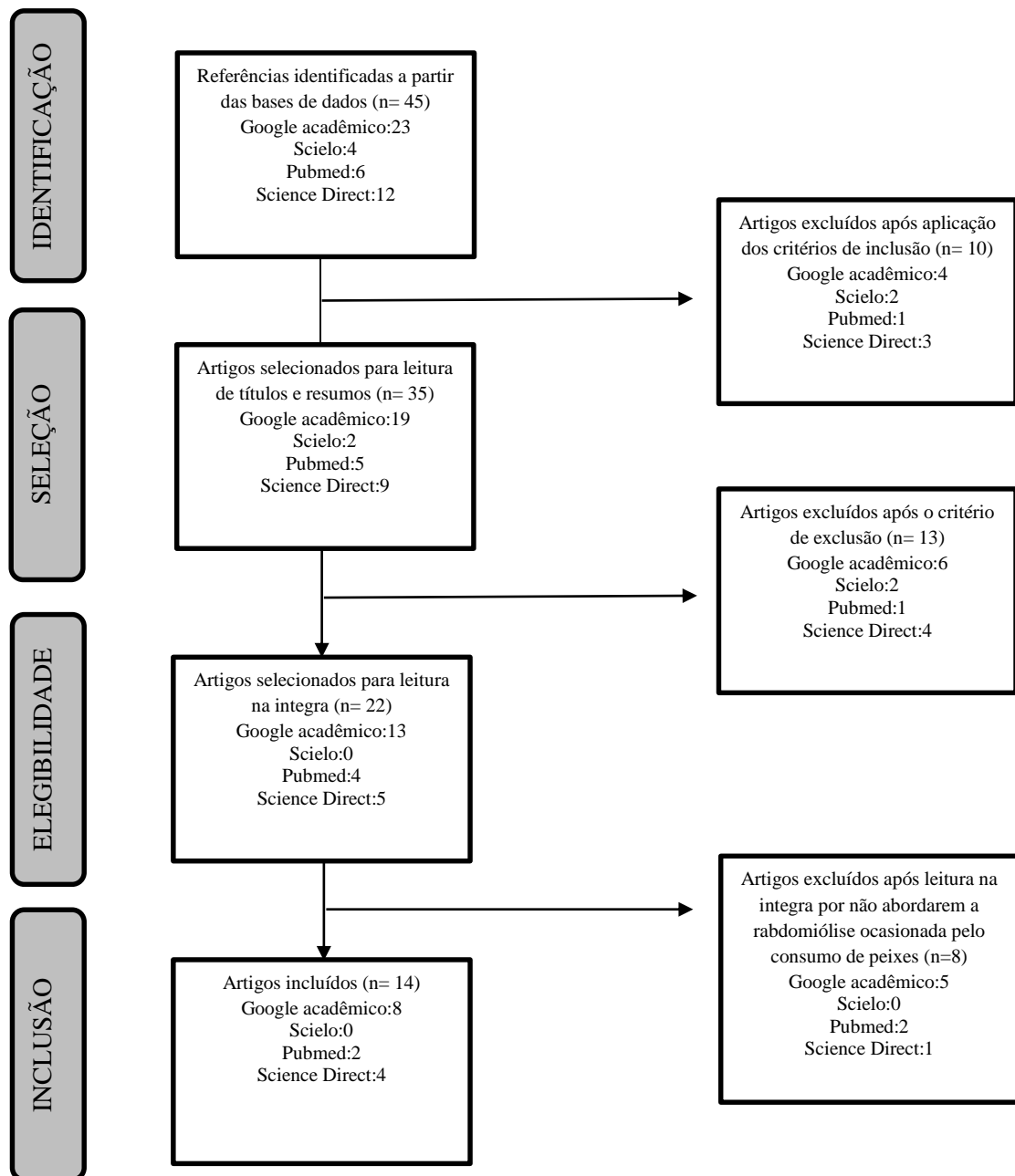
O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa, onde foi realizada uma busca inicial nas bases de dados: Google acadêmico, Scielo, Pubmed e ScienceDirect, as palavras chaves utilizadas foram: haff disease; rhabdomyolysis; doença de Haff e urina preta. As buscas ocorreram entre agosto e outubro de 2023. Foram incluídos neste estudo artigos científicos, estudos de caso publicados nos últimos cinco anos (2018-2023) e restritos aos idiomas inglês e português. Também foi feita a análise do boletim epidemiológico Volume 54 | N.º 9 elaborado pelo Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, disponível em 5 jun. 2023.

Inicialmente, os artigos foram selecionados com base nos títulos e resumos de acordo com os critérios de inclusão: (a) relacionados à Doença de Haff, (b) abordando aspectos epidemiológicos, e (c) disponível em texto completo. Artigos de revisão, séries de casos, estudos epidemiológicos e experimentais foram considerados. Os critérios de exclusão foram: estudos de caso raros, resenhas e artigos que não abordavam a rabdomiólise pela doença de Haff.

Para seleção do material, efetuaram-se quatro etapas com observado na Figura 1. A primeira foi caracterizada pela pesquisa do material com a seleção de 45 trabalhos. A segunda compreendeu a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, visando uma maior aproximação e conhecimento, sendo excluídos os que não tivessem relação e relevância com o tema. Após essa seleção, buscaram-se os textos que se encontravam disponíveis na íntegra e por fim elegeu-se 14 trabalhos, sendo estes, inclusos na revisão.

Os dados dos artigos selecionados foram extraídos e organizados no quadro 1. As informações coletadas incluíram: autor(es), ano de publicação, objetivo do estudo e procedência. Os dados extraídos foram analisados qualitativamente e sintetizados para identificar tendências, padrões e lacunas de conhecimento relacionadas à doença de Haff no Brasil, sendo realizada uma discussão sobre os achados, abordando a prevalência da doença, suas possíveis causas, fatores de risco associados, manifestações clínicas, medidas preventivas e desafios para a saúde pública no Brasil.

Figura 1 - Fluxograma relativo as etapas de seleção dos artigos utilizados na pesquisa, baseado em prisma 2020.



Fonte: Autoria própria (2023).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos critérios de seleção estabelecidos, foram selecionados 14 artigos dos últimos 05 (cinco) anos, onde buscou-se analisar os principais estudos sobre a doença de Haff, tendo em vista a análise das características clínicas e diagnósticas da doença; descrever quais as possíveis etiologias da doença de Haff e investigar a sua epidemiologia e prevalência no Brasil. No quadro 1 a seguir, apresenta-se a síntese dos artigos incluídos na presente revisão.

Quadro 1 - Artigos selecionados para pesquisa

1º Autor	Título	Ano de publicação	Considerações	Procedência
Roniuzza Reneuda de Araújo	Doença de Haff: Revisão	2022	Revisão de literatura sobre os principais aspectos relacionados à doença de Haff, o trabalho conclui que enfermidades decorrentes do consumo de carne de peixe podem ser causadas por toxinas produzidas pelo próprio peixe, ou microrganismos contidos em água contaminada em que os peixes se reproduzem	Google acadêmico
Anderson Martelli	Fisiopatologia da síndrome de Haff e progressão para rabdomiólise	2021	Descreve os aspectos clínicos e fisiopatológicos da síndrome de Haff e sua progressão para rabdomiólise favorecendo a prevenção, diagnóstico e tratamento. Onde conclui que a etiologia da síndrome, ainda não está totalmente elucidada, mas está correlacionada com a ingestão de certos peixes e crustáceos de água doce, sendo causada por uma toxina não identificada.	Google acadêmico
Ana Karoline de Almeida Mendes	Síndrome de Haff: Uma revisão integrativa	2023	Este estudo se trata de uma revisão integrativa de literatura, na qual foram utilizadas as plataformas PubMed, SciELO, LILACS e Google Scholar como base de busca para pesquisa da literatura científica publicada entre os anos de 2010 a 2023, na língua portuguesa.	Google acadêmico
Gabriela de Almeida Campos	Doença de Haff no período da pandemia COVID-19 no Brasil	2021	Descreve e caracteriza os casos de doença de Haff notificados no Brasil durante o período de pandemia de COVID-19	Google Acadêmico
LA Glazunova	Propagação da doença mioglobinúria paroxística tóxica alimentar-Haff (revisão da literatura)	2021	O trabalho revisa sobre as hipóteses acerca da etiologia da toxina causadora da doença de Haff	Google Acadêmico
Mairlane Silva de Alencar	Doença de Haff	2023	Revisão de literatura sobre os aspectos relevantes relacionados à doença de Haff, onde considera que é importante que os órgãos públicos realizem ações de capacitação dos profissionais que atuam na cadeia produtiva do pescado para que possam garantir uma alimentação de qualidade, bem como informar os consumidores sobre possíveis casos de intoxicação e	Google Acadêmico

			como devem proceder caso sejam acometidos pela doença.	
Luciane Barreto Araújo	Descrição da ocorrência de doença de Haff no oeste do rio grande do norte, brasil	2023	Este estudo relata a ocorrência de um surto da doença de Haff em Mossoró, Rio Grande do Norte, o primeiro descrito no estado. Trata-se de um estudo descritivo do tipo “relato de caso” sobre três casos suspeitos ocorridos no final de maio de 2022	Google Acadêmico
Gabriel Domingos Carvalho	Aspectos relevantes sobre as intoxicações pelo consumo de pescado	2021	Aborda os aspectos relevantes sobre os possíveis casos de intoxicação e transtornos causados pelo consumo de pescado, com relação à presença de biotoxinas e outras substâncias não digeríveis presentes em algumas espécies comumente consumidas.	Google acadêmico
Maria Beatriz Loiola Viana	Síndrome de Haff e seus desafios para a saúde pública: uma revisão integrativa.	2023	O estudo configurou-se como uma revisão integrativa, em que foi utilizada a estratégia PICo para elaborar a pergunta de pesquisa e utilizou-se artigos da literatura nacional e especialmente internacional para compor a amostra.	Science Direct
Cristiane Wanderley Cardoso	Haff Disease in Salvador, Brazil, 2016-2021: Attack rate and detection of toxin in fish samples collected during outbreaks and disease surveillance	2021	Detecta casos adicionais com o objetivo de descrever as características clínicas dos casos, identificar fatores associados, estimar a taxa de ataque da doença e investigar a presença de biotoxinas e metais traço em espécimes selecionados de peixes obtidos dos casos.	Science Direct
Flavio Manoel Rodrigues da Silva Junior	Haff's disease in Brazil - the need for scientific followup and case notification	2021	Analisa a necessidade de acompanhamento científico e notificação de casos da doença de Haff	Science Direct
Pei pei	The emergence, epidemiology, and etiology of Haff disease	2020	Revisão de um estudo anterior sobre a doença de Haff que resume as manifestações clínicas, características epidemiológicas e dados etiológicos para confirmar a incidência e epidemiologia global da doença e identificar os vetores de frutos do mar mais comuns.	Science Direct
Changbao Huang	A Retrospective Analysis of Crayfish-Related Rhabdomyolysis (Haff Disease)	2019	Investigar os fatores epidemiológicos e etiológicos, características clínicas, regime terapêutico e prognóstico da rabdomiólise relacionada ao lagostim	PubMed
Lyna K R Almeida	Rhabdomyolysis following fish consumption: a contained outbreak of Haff Disease in São Paulo	2019	Estudo de caso	PubMed

Fonte: Autoria própria (2023).

A figura 1 representa as quatro etapas do processo de seleção dos artigos utilizados para o desenvolvimento desta pesquisa, o método empregado para a seleção está baseado no fluxograma Prisma 2020, que divide-se em: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão, sendo assim o método norteador durante o processo de organização do trabalho.

Ao analisar os 14 artigos incluídos na pesquisa, identificou-se sempre a narrativa sobre os desafios e lacunas presentes no processo de identificação e notificações dos casos de rabdomiólise ocasionada pelo consumo de peixes, de forma a evidenciar o problema de saúde pública que a doença de Haff representa. Além disso, os estudos em sua maioria predominantes no exterior possuem relação com a descrição dos quadros clínicos e abordagem epidemiológica, da ocorrência de um surto em um determinado local. Nesses trabalhos, a saúde pública é usualmente citada apenas para validar que as instituições locais realizam avaliações dos casos e surtos ocorridos somente de forma esporádica.

No que tange os estudos científicos sobre a doença de Haff em território brasileiro, a maior parte resume-se em: estudos de casos, relatos sobre a qualidade dos pescados e intoxicações alimentares, porém sem uma abordagem mais minuciosa sobre a doença de Haff em território brasileiro, sua prevalência e riscos associados.

Observa-se em ambos os trabalhos selecionados que os mesmos enfatizam bem as características clínicas da doença de Haff e a necessidade da realização de estudos para identificar a etiologia da doença, uma vez que com a toxina da doença sendo identificada ações de prevenção e melhores tratamentos poderão ser estabelecidos.

Nos artigos analisados, ambos evidenciam que na evolução da doença de Haff, ocorre rabdomiólise causada por lesão no músculo esquelético, o que resulta na liberação na circulação sanguínea do conteúdo das células musculares, principalmente a mioglobina, levando assim ao escurecimento da urina, por isso a doença é popularmente conhecida como doença da urina preta.

Apenas dois trabalhos (Cardoso *et al.*, 2022; Viana *et al.*, 2023) apresentam a necessidade de acompanhamento e notificações dos casos de doença de Haff, expondo a importância dos profissionais de saúde estarem atentos a necessidade de acompanhamento desses casos e relatam sobre a importância da disseminação de conhecimento sobre a doença para a população em geral.

Como supracitado anteriormente a doença de Haff representa um problema de saúde pública em território brasileiro, uma vez que o Brasil corresponde produtor e consumidor desse tipo de proteína animal, sendo de grande valor econômico e propriamente cultural para o Brasil, já que o pescado está presente em diversos pratos típicos por todo território nacional.

De acordo Viana e seus colaboradores (2023) a doença de Haff apresenta sinais e sintomas variáveis, com um quadro de melhora dos sintomas entre 24 e 72 horas após a ingestão de peixe contaminado. Dentre os sinais e sintomas é possível observar: rigidez muscular repentina e intensa, dor abdominal breve, progressiva, disseminada e insuportável, palpitações, vômitos, polimialgia progressiva, astenia, fraqueza muscular progressiva incapacitante, rabdomiólise e urina de cor escura.

A toxina ocasiona um ataque as células musculares, e a partir das lesões geradas os músculos sofrem lise e se degeneram, liberando substâncias na circulação sanguínea, que por sua vez chega ao rim, para filtragem e como consequência, a água ou “sangue preto” é liberado na urina. Em virtude disso, nos casos mais graves a causa da morte dos indivíduos acometidos se dá por disfunção renal (Campos *et al.*, 2021; Viana *et al.*, 2023).

O diagnóstico da doença de Haff segundo Carvalho e seus colaboradores. (2021) está baseado na suspeita clínica, o consumo de peixe nas 24 horas antes do início dos sintomas e se observado níveis elevados de marcadores de necrose muscular, principiante a mioglobina e creatinofosfoquinase.

Os artigos analisados descrevem a progressão da doença de Haff , como um quadro de rabdomiólise , as causas de rabdomiólise podem ser bastante diversificadas , podendo ser ocasionada por traumas decorrentes de atividade física intensa , alterações da temperatura corporal, oclusão ou hipoperfusão dos vasos musculares, fármacos e produtos químicos tóxicos , alterações eletrolíticas e endócrinas, infecções, doenças inflamatórias e miopatias , que induzem a perda de integridade da fibra muscular, causando acúmulo de cálcio intracelular e depleção de adenosina trifosfato (ATP) e formação de radicais livres (de Araújo *et al.*, 2022).

O recurso patogênico comum de todos os processos que causam rabdomiólise inclusive a doença de Haff é um aumento agudo na concentração citosólica e mitocondrial de Ca^{2+} nas células do músculo afetado, o que desencadeia uma série de eventos que resulta em necrose das células musculares e isso inclui a ativação das enzimas degradativas, como a fosfolipase A2 e proteases neutras, que causam danos miofibrilar (Martelli *et al.*, 2021).

De acordo com Alencar e seus colaboradores (2023) no que se refere ao diagnóstico, a elevação da CK, observação de mioglobina no plasma e na urina, assim como a hipercalemia, hiperfosfatemia e o excesso de ácido úrico no sangue são o desfecho laboratorial da destruição muscular.

Como a etiologia desta doença e todos os processos fisiopatológicos ainda não estão totalmente elucidados, não existem tratamentos específicos. Porém, recomenda-se o uso de analgésicos para controlar as dores musculares, bem como manter o paciente hidratado e monitorar a função renal (Yang *et al.*, 2018; Almeida *et al.*, 2019; Araújo *et al.*, 2023).

Segundo Viana e seus colaboradores (2023) a doença de Haff provavelmente está associada ao acúmulo de toxinas termoestáveis em peixes ingeridos, especialmente peixes de água doce. Inicialmente, acreditava-se que a doença estava relacionada ao ingresso de águas residuais industriais, principalmente resíduos da produção de celulose, e ao envenenamento por produtos da biotransformação do alcatrão. A natureza infecciosa e alérgica da doença também foi proposta, mas não foi confirmada experimentalmente, e a substância tóxica específica não foi identificada (Pei *et al.*, 2019; Glazunova *et al.*, 2021).

Na tentativa de identificar a causa da doença de Haff, percebeu-se que os sintomas desta doença possuem uma relação semelhante à doença conhecida como Chastek-Paralyse, que apareceu pela primeira vez em fazendas de raposas prateadas nos Estados Unidos. Esta doença ocorre em animais peludos após comer peixe cru. O quadro clínico se expressa em perda de apetite e apatia, uma característica comportamental desta doença visível nas raposas consistia em andar continuamente em círculo em uma direção. Com o tempo, os animais começam a tremer e ocorrem câibras musculares. (Glazunova *et al.*, 2021).

A Chastek-Paralyse é ocasionada por uma deficiência de vitamina B1 em animais peludos, causada pela alimentação com peixe cru contendo grande quantidade de tiaminase, que degrada a vitamina B1, o que posteriormente gera à sua deficiência, e à ocorrência de sintomas como : paralisia de membros, convulsões , baseado nesses sintomas os pesquisadores correlacionaram que o mesmo motivo poderia causar a doença de Haff, mas essa teoria não foi confirmada devido ao fato de ter sido levantada somente após a ocorrência do último caso, e testes terapêuticos não puderam ser realizados (Pei *et al.*, 2019).

Na União das Republicas Socialistas Soviéticas (URSS), o primeiro surto da doença de Haff ocorreu em 1934, nas margens do Lago Yuksovskoye, com isso hipóteses sobre causas

infecto-bacterianas, virais e parasitárias da doença de Haff foram levantadas, uma vez que acreditava-se que o peixe obtinha toxicidade principalmente ao se alimentar de plâncton infectado com substâncias tóxicas resultantes da poluição industrial encontradas no solo (Glazunova *et al.*, 2021; de Araújo *et al.*, 2022).

Durante dois anos e meio, uma expedição com epidemiologistas e biólogos trabalharam em campo as margens do lago Yuksovskoye e em laboratórios, como resultado eles isolaram a substância tóxica acumulada nos peixes secos e notaram que a mesma era resistente ao calor, chegando a conclusão que essa substância tóxica prejudica o metabolismo dos músculos esqueléticos e como consequência, a mioglobina é liberada, levando a uma perturbação na função renal, porém como não houve lançamento de águas residuais de indústrias no Lago Yuksovskoye, a hipótese da ligação da doença de Haff-Yuksov com substâncias tóxicas resultantes da poluição industrial desapareceu (Pei *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2018).

Entretanto essa pesquisa revelou que as próprias substâncias tóxicas desapareceram gradualmente dos peixes de acordo com a sua dieta (dependendo do que está disponível para a cadeia alimentar - larvas, moluscos plâncton, crustáceos, zooplâncton,). Notou-se também que o armazenamento prolongado de peixe seco priva-o de toxicidade (Glazunova *et al.*, 2021; Carvalho *et al.*, 2021).

No entanto, a toxina que se acumula nos peixes na sua forma pura não foi isolada. Sua composição química e estrutura não foram elucidados e o mecanismo de ação no corpo humano não foi suficientemente estudado. A origem da toxina na água e a forma como ela passa para os peixes não foram elucidados (Glazunova *et al.*, 2021).

As toxinas são elementos gerados por mecanismos naturais, capazes de provocar efeitos prejudiciais. Algumas criaturas, como as microalgas, produzem biotoxinas (conhecidas como ficotoxinas) com a capacidade de induzir intoxicação aguda em seres humanos quando presentes em concentrações significativas em espécies consumidas (de Araújo *et al.*, 2022).

Uma das teorias suspeitas de que a doença de Haff tem sua etiopatogenia em toxinas é que há proliferações de certas microalgas marinhas e de água doce que podem causar efeitos nocivos aos seres humanos. Os níveis de ficotoxinas no ambiente aquático dependem de alterações em diversos fatores para se manifestarem como por exemplo: temperatura, disponibilidade de nutrientes, intensidade luminosa, salinidade, entre outros (Glazunova *et al.*, 2021).

O consumo de peixes é altamente significativo para a alimentação humana, pois essa proteína animal oferece uma fonte de macro e micronutrientes vitais para o organismo humano (Mendes *et al.* 2023). Os peixes correspondem os alimentos mais suscetíveis a provocar intoxicações e infecções, isso porque os organismos aquáticos possuem a habilidade de absorver e biotransformar substâncias como: micronutrientes, vitaminas, minerais e diversos compostos biologicamente ativos, agentes nocivos ou alergênicos, presentes na água devido a processos naturais ou derivados de organismos planctônicos e invertebrados, assim como influências humanas, podem estar relacionados a toxinas marinhas. (Pei *et al.*, 2019; Campos *et al.*, 2021).

Peixes relacionados à doença de Haff, podem apresentar microalgas como dinoflagelados associados, uma vez que são encontrados em água salgada e doce , assim fortalece-se o fato de tal possível toxina ser produzida ou bioacumulável na cadeia alimentar de ambos os ambientes aquáticos , uma vez que suas toxinas: palitoxinas (ostreocinas) e análogos (ovitoxinas) exercem efeitos semelhantes aos descritos durante a doença , independente dos pródromos de ingestão de peixes (cozidos, fritos, assados, defumados ou in natura) ou de água doce e salgada (Cardoso *et al.* , 2021).

Segundo Glazunova e seu colaboradores (2021) as palitoxinas estão entre as maiores moléculas não proteicas de metabólitos secundários, encontram vários sítios de ligação e podem interagir com todas as células que possuem bombas de sódio e potássio.

No final de 2020 um relatório do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina, Sul do Brasil, conseguiu detectar palitoxina e ovatoxinas presentes em amostras de pratos prontos consumidos por pessoas intoxicadas na Bahia e em Pernambuco. Isto se aproxima da hipótese mais aceita para a doença, na qual uma ou mais toxinas podem estar diretamente envolvidas na etiopatogenia. Mas faz-se necessário um diagnóstico diferencial significativo para esclarecer os mecanismos subjacentes a etiopatogenia da doença (Campos *et al.*, 2021; Araújo *et al.*, 2022).

No Brasil, casos compatíveis com a doença de Haff são descritos na literatura desde o ano de 2008, inicialmente no estado do Amazonas, onde em junho de 2008, uma médica de 39 anos foi internada no pronto-socorro de um hospital público em Manaus, com mialgia e dor torácica. Não foram encontrados fatores de risco clássicos para rhabdomiólise, como atividade física intensa ou uso de medicamentos, porem na consulta, foi constatado que a mãe da paciente

também havia sido hospitalizada uma semana antes com os mesmo quadro clinico (Campos *et al.*, 2021).

Posteriormente foram identificados 25 casos da doença de Haff em Manaus entre junho e setembro de 2008. Todas as vítimas relataram ter consumido peixe frito nas 24 horas anteriores ao início dos sintomas Todos os pacientes foram internados no hospital (3-6 dias) com início súbito de mialgia, entretanto não houveram mortes. (Campos *et al.*, 2021).

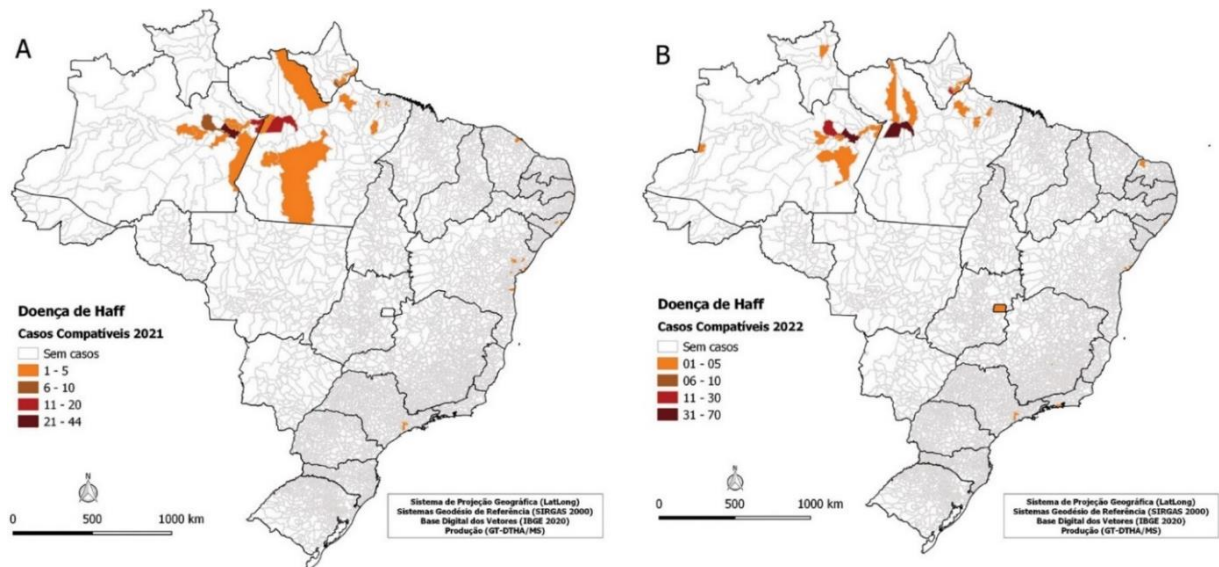
Casos e surtos foram relatados nos estados da Bahia, nos anos de 2016, 2017 e 2020, Pará, em 2013 e São Paulo, em 2019. Além desses, houve ainda a ocorrência de casos compatíveis com a doença em estados pertencentes às Regiões Norte, Nordeste e Sudeste, embora não haja estudos publicados nem notificação oficial de todos os casos. (Araújo *et al.*, 2023).

No Brasil durante o período de 2020 a 2021 a doença apresentou uma crescente significativa, no qual em 2020 foram notificados 51 casos onde 5 foram descartados, já em 2021, entre janeiro a setembro, foram notificados 85 casos e três óbitos, dando um total de 131 casos pela doença que ainda apresenta uma gravidade e magnitude desconhecida. No período de 2021, foi possível identificar a expansão em quase todas as regiões do Brasil, com exceção do Sudeste, no qual a maior região em concentração de casos foi o Norte. (Almeida *et al.*, 2019; Campos *et al.*, 2021).

Diante disso, desde o início de 2021, o Ministério da Saúde (MS) realiza o monitoramento sistemático dos casos compatíveis com a doença de Haff (CCDH) por meio de boletins epidemiológicos e, nesse mesmo ano, foi publicada a Nota técnica n.º 52/2021 – CGZV/DEIDT/SVS/MS, que orienta a notificação e a investigação integrada de CCDH. (Brasil, 2023).

O boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, corresponde a de um estudo descritivo realizado com dados secundários dos casos compatíveis com a doença de Haff, no período de 2021 a 2022, como observa-se na figura 2, que apresenta a distribuição espacial dos CCDH no Brasil.

Figura 2-Distribuição espacial dos casos compatíveis com a doença de Haff no Brasil por município de notificação, Brasil,2021 e 2022. (A. 2021. B. 2022)



Fonte: Brasil (2023).

Nesse estudo foram analisados os CCDH comunicados, por e-mail, pelos estados ao Ministério da Saúde, correspondentes ao período de janeiro a outubro de 2021, assim como também foram analisados os CCDH que foram registrados na plataforma *Research ElectronicData Capture (REDCap)*, a partir de novembro de 2021.

Os dados do REDCap foram obtidos em 6 de março de 2023 para a elaboração do boletim epidemiológico, cabe ressaltar que o banco de dados passou por uma limpeza de duplicidades e por um processo de validação acerca do número de casos compatíveis notificados com as respectivas unidades da Federação notificadoras (Brasil, 2023).

Ao analisar a evolução dos casos compatíveis (figura 2) é possível observar o crescente aumento no número de casos compatíveis com a doença de Haff, onde a região norte concentra o maior número de casos compatíveis com a doença, é notória a constância da notificação no estado do Amazonas, seguido do Pará e posteriormente do Amapá, em relação aos estados pertencentes à Região Nordeste, não se observa um padrão de concentração temporal dos casos.

Segundo Campos e seus colaboradores (2021) Durante o período da pandemia da COVID-19, houve um aumento crescente de casos da doença de Haff no Brasil, começando em 2020, posteriormente no ano de 2021 foram notificados casos em quase todas as regiões do Brasil, todos os casos apresentaram sinais e sintomas clássicos à doença e foram registrados em

4 das cinco regiões em que o Brasil está dividido (Norte, Nordeste, Sul e Centro-Oeste), conforme mostra a figura 2.

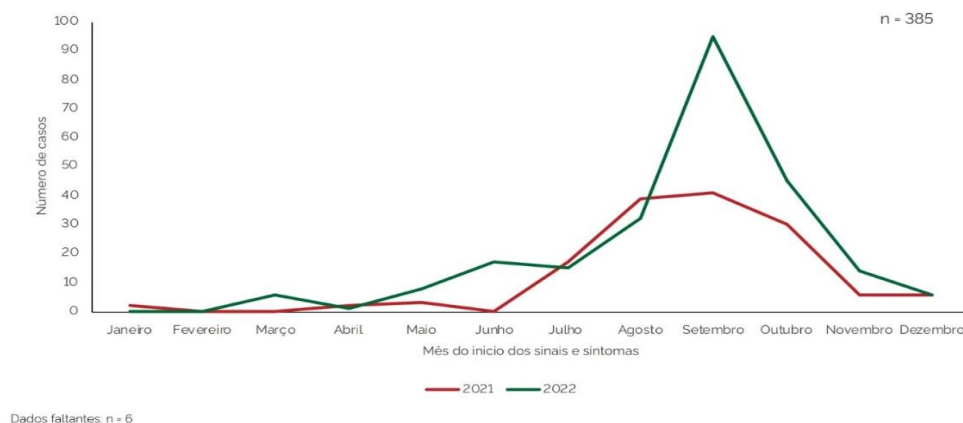
Ainda segundo Campos e seus colaboradores (2021) nota-se que as regiões onde ocorrem os casos de óbitos e, principalmente, de casos compatíveis com a doença de Haff no Brasil são muito dispersas e distantes. A região Norte apresentou o maior número de casos seguida pela região Nordeste .

A maioria dos casos registrados no Brasil ocorreu em entre julho e novembro de 2021 e 2022 , sendo setembro de 2022 o mês com mais incidência de casos , conforme figura 3, esse período de julho e novembro é característico ao final da primavera e proximidade do verão, caracterizando um período sazonal cujo clima é quente nas regiões com mais incidência dos CCDH (Brasil , 2023).

Uma das teorias suspeitas de que a doença de Haff tem sua etiopatogenia em toxinas é que há proliferações de certas microalgas marinhas e de água doce em períodos de seca/cheia , que favorece o processo de eutrofização das águas , visto que os níveis de ficotoxinas no ambiente aquático dependem de alterações em diversos fatores: temperatura, disponibilidade de nutrientes, intensidade luminosa, salinidade, entre outros e observa-se justamente que em locais onde o período sazonal constitui de clima quente/seco a incidência de CCDH tornam-se mais frequentes (Pei *et al.*, 2019; Glazunova *et al.*, 2021).

De acordo com Ministério da Saúde (2023) , é possível analisar a Curva epidêmica dos casos compatíveis com a doença de Haff por mês de início dos sinais e sintomas , como pode ser observado na figura 3.

Figura 3 - Curva epidêmica dos casos compatíveis com a doença de Haff por mês de início dos sinais e sintomas, Brasil, 2021 e 2022



Fonte: Brasil (2023).

Ao analisar a figura 3, verifica-se que no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022, foram registradas, no Brasil, 391 notificações de casos compatíveis com a doença de Haff, o que corresponde a um aumento de 57,2% no número absoluto de casos compatíveis com a doença entre os anos e um aumento no número de notificações de casos a partir do início do segundo semestre, com destaque para o mês de setembro em ambos os anos ($n = 41$ e $n = 95$, respectivamente).

Segundo Carvalho e seus colaboradores (2021) a observação da toxina presente na doença de Haff é rara, embora ela possa ocorrer tanto em pescados de água doce e salgada, a sua prevalência encontra-se no verão. A temperatura mais elevada favorece naturalmente a ocorrência de fenômenos de floração algal, os quais podem provocar problemas de saúde pública como as marés vermelhas e o consumo de pescado contaminados com biotoxinas.

As biotoxinas não alteram as características organolépticas dos produtos (cor, odor, gosto, textura) e são termoestáveis (resistentes a altas temperaturas), logo a sua correlação com a doença de Haff ganha notoriedade dentro das pesquisas científicas. (Campos *et al.*, 2021)

Ao analisar as duas curvas epidêmicas (2021 e 2022) da figura 3 e levando em consideração a prevalência da doença de Haff na região norte do Brasil, entende-se que os regimes de cheia/seca dos rios e lagos amazônicos, provavelmente desencadeiam o acúmulo de toxinas termoestáveis na cadeia alimentar do pescado, oriundas de microalgas e/ou plânctons ingeridos, pois o período de seca correspondente aos meses de agosto a novembro representa uma predisposição para eutrofização da água em especial de lagos amazônicos, dada a enorme diversidade de espécies de animais e plantas na região.

A eutrofização das águas geralmente está associada a um processo de poluição. A crescente urbanização, de um lado, e o desenvolvimento de atividades agrícolas e mineradoras, por outro, têm acelerado o processo natural de eutrofização das águas, degradando assim, a qualidade da água e da vida das espécies que nela habitam. (Nogueira *et al.*, 2008).

Vários fatores podem causar a eutrofização das águas, segundo, esse processo é desencadeado principalmente pelo excesso de nutrientes na água por exemplo: nitrogênio e fósforo (Glazunova *et al.*, 2021). Esse processo resulta num aumento de fitoplâncton (algas) e plantas aquáticas superiores. De acordo com Carvalho e seus colaboradores (2021) o aumento da concentração de nutrientes implica não só na densidade de algas, mas também nas alterações

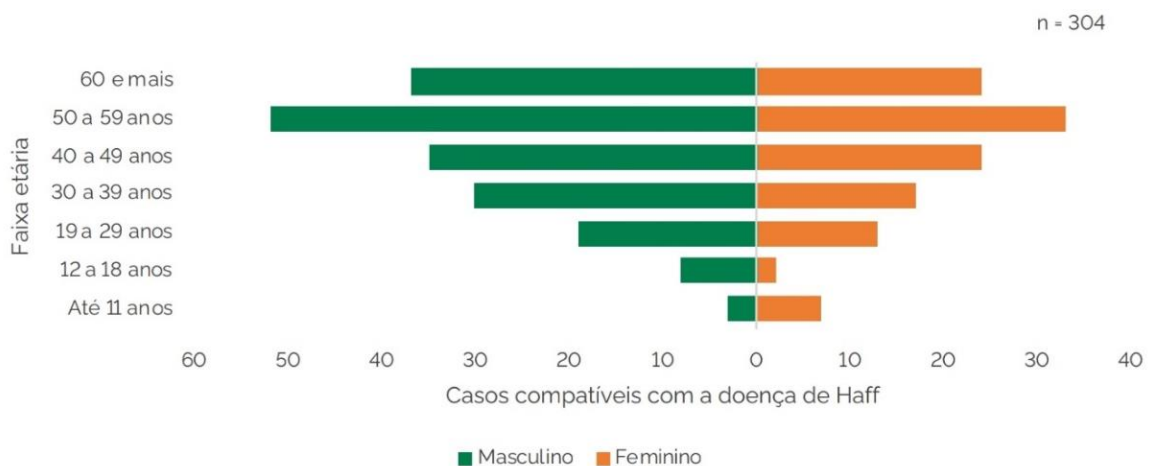
qualitativas, o que pode ocasionar no surgimento de novas espécies e o desaparecimento de outras.

Apenas recentemente foi estabelecida a relação entre eutrofização e a possível ocorrência de toxinas, uma vez que se a eutrofização induz a proliferação de cianobactérias e se uma proporção significativa destes seres fitoplanctônicos produz toxinas, então a probabilidade de em meios eutrofizados ocorrerem toxinas novas e perigosas que, através de ingestão ou contato com a pele, representem um risco para a saúde humana ou mesmo da vida selvagem, se torna mais elevada. (Glazunova *et al.*, 2021; Martelli *et al.*, 2021)

O pescado está entre os alimentos com maior tendência a causar intoxicações e infecções, uma vez que os organismos aquáticos tem a capacidade de incorporar e biotransformar substâncias presentes na água devido a processos naturais ou provenientes de organismos planctônicos e invertebrados, bem como ações antrópicas, podem estar associados ao aumento de toxinas marinhas, logo é notório a correlação entre a prevalência de CCDH em regiões onde os períodos de seca/cheia prevalecem, visto que a presença de toxinas desencadeadas pelo processo de eutrofização das águas tornam-se mais abundantes. (Carvalho *et al.*, 2021)

Sobre a idade e gênero das pessoas acometidas pela doença de Haff nos anos 2021 a 2022 presente na figura 4, 59,1% dos casos eram do sexo masculino e concentraram-se nos grupos com faixa etária de 50 a 59 anos (28,0%) e entre os maiores de 60 anos (20,1%), logo a média de idade corresponde a 50 anos (variando de 5 a 95 anos) (Brasil, 2023).

Figura 4 - Distribuição dos casos compatíveis com a doença de Haff por faixa etária e sexo, Brasil, 2021 a 2022

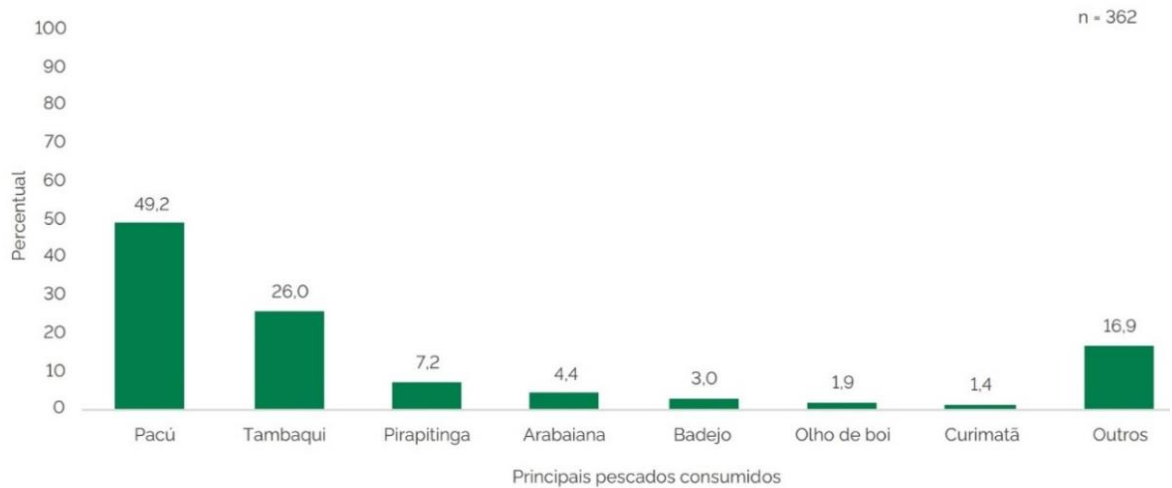


Dados faltantes: n = 87

Fonte: Brasil (2023).

Em investigação epidemiológica realizada a fim de obter informações acerca do pescado consumido, houve o relato de consumo de pescados tanto de água doce quanto marinhos. Os principais pescados de água doce consumidos, conforme demonstrado na Figura 5, foram pacu (*Piaractus mesopotamicus*) – 49,2% – e tambaqui (*Colossoma macropomum*) – 26,0% – e de água salgada foram arabaiana (*Seriola spp*) – 4,4% –, badejo (*Mycteroperca spp.*) – 3,0% – e olho de boi (*Seriola spp*) – 1,9%. Destaca-se que na classificação “outros” estão incluídos 37 pescados diferentes que foram consumidos em menor frequência por indivíduos que adoeceram, variando de 1 a 5 casos com relato de consumo do referido pescado (Brasil , 2023).

Figura 5 - Distribuição dos casos compatíveis com a doença de Haff por pescado consumido, Brasil, 2021 a 2022



Dados faltantes: n = 29

Fonte: Brasil (2023).

6. CONCLUSÃO

Nos anos de 2020 á 2022 os casos compatíveis com doença de Haff, aumentaram significativamente no Brasil, entretanto a escassez de informações sobre da causa da doença de Haff e sua epidemiologia em território brasileiro ocasionam em uma dificuldade de se discutir sobre o tema, gerando assim barreiras para tornar a doença de Haff acessível ao conhecimento popular e para facilitar a realização das notificações e acompanhamentos dos casos.

Ressalta-se que a doença de Haff é de grande importância para a saúde pública brasileira e mundial, uma vez que a sua etiologia desconhecida de toxinas termoestáveis encontradas em pescados, ocasiona a manifestações de sintomas que podem ser variáveis, podendo evoluir de forma rápida para o quadro de rabdomiólise, que pode por sua vez desencadear disfunção renal, alterações no processo de coagulação e consequente dano dos demais órgãos do corpo humano, podendo levar a óbito.

Por meio desse estudo, nota-se que o conhecimento acerca da doença de Haff se faz necessário para a saúde pública brasileira, visto que o número de casos e surtos da doença demonstraram um aumento significativo ao longo dos anos, é importante enfatizar a necessidade de mais estudos na literatura nacional sobre os mecanismos fisiopatológicos da doença de Haff , uma vez que no Brasil ainda são poucos os estudos que abordam essa temática , portanto mais trabalhos são necessários para melhorar a compreensão e abordagens sobre a doença de Haff, o que ajudará a compreender a cadeia de transmissão e, consequentemente, prevenção da doença.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ALENCAR, M. S. de; LIMA, C. G.; NOBRE, C. de A.; QUEIROZ, D. G.; MALVEIRA, J. de Q.; SILVA, R. de O. DOENÇA DE HAFF. **Ciência Animal**, [S. l.], v. 33, n. 1, p. 36–39, 2023. Disponível em: <https://revistas.uece.br/index.php/cienciaanimal/article/view/11308>. Acesso em: 11 out. 2023.
- 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, jul. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.06.011>. Acesso em: 11 out. 2023.
- AMORIM, M. Z. ; MACHADO, M ; HACKNEY, A. C. ; OLIVEIRA, W; LUZ, C. P. N; PEREIRA, R. 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**, v. 64, p. 31-36, 2014.
- ARAÚJO, L. B.; CUNHA, E. C. da; MEDEIROS, A. P. T.; SILVA, R. A.; LOPES, J. P. S.; MONTENEGRO, J. M. D.; LEITE, A. I. DESCRIÇÃO DA OCORRÊNCIA DE DOENÇA DE HAFF NO OESTE DO RIO GRANDE DO NORTE, BRASIL. **Ciência Animal**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 20–23, 2023. Disponível em: <https://revistas.uece.br/index.php/cienciaanimal/article/view/11299>. Acesso em: 19 set. 2023.
- BOTTON, B.; SCHMITT, E. U.; BASTOS, K. S.; GODOY, D. M.; CAMPOS, B. T. Relato de caso de rbdomiólise em um praticante de esportes radicais rapel e trekking, uma emergência a ser reconhecida. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. v. 40, n. 3, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial. **Nota Técnica** N.º 52/2021-CGzv/DEIDT/SVS/MS.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico | Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente | **Ministério da Saúde Volume 54 | N.º 9** | 5 jun. 2023, disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim_epidemiologico_sv_sa_9.pdf/view . Acesso em: 17 out. 2023.
- CAMPOS, G. de A. et al. Haff disease in the pandemic COVID-19 period in Brazil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e358101422175, 5 nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.22175>.
- CARDOSO, C. W. et al. 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**, v. 5, p. 100092, jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100092>. Acesso em: 11 nov. 2023.
- 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. Aspectos relevantes sobre as intoxicações pelo consumo de pescado. **Avanços em Ciência e Tecnologia de Alimentos**. Ed. Científica Digital, v.4, 2021. Disponível em: <https://downloads.editoracientifica.org/articles/210203365.pdf>.

DE ARAÚJO, R. .; PEREIRA SANTOS, H. S.; BRITO SILVA, S.; SANTOS LEAL, S. M.; MOTA ARAÚJO, E. .; DE JESUS BARBOSA, B. .; SANTOS, H. O. .; DE SOUSA SANTANA, J. L.; ALVES DA SILVA, A. E.; DE SOUSA BRANDÃO, F. A.; CASTELO BRANCO BARROS, N. .; SANCHES MURATORI, M. C. Doença de Haff: Revisão. **Pubvet**, [S. l.], v. 16, n. 09, 2022. DOI: 10.31533/pubvet.v16n09a1219.1-6. Disponível em: <https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/2911>.

FENG, G.; LUO, Q.; ZHUANG, P.; GUO, E.; YAO, Y.; GAO, Z. Haff disease complicated by multiple organ failure after crayfish consumption: a case study **Rev Bras Ter Intensiva**. v. 26, n. 4, p. 407-409, 2014.

GLAZUNOVA, L. A. et al. Spread of alimentary-toxic paroxysmal myoglobinuria-haff disease (literature review). **E3S Web of Conferences**, v. 254, p. 09002, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202125409002>. Acesso em: 11 nov. 2023.

MACHADO, M; ZINI, E. N ; VALADÃO, S. D ; AMORIM, M. Z ; BARROSO, T. Z ; OLIVEIRA, W . Relationship of glomerular filtration rate and serum CK activity after resistance exercise in women. **International Urology and Nephrology**, v. 44, p. 515-521, 2012.

MARTELLI, A. et al. Fisiopatologia da Síndrome de Haff e progressão para rabdomiólise. **Revista Faculdades do Saber**, v. 6, n. 13, p. 1002-1009, 2021.

MENDES, A. K. de A. .; FEITOSA , M. P. .; ROCHA , K. A. A. da .; RIBEIRO, L. B. .; MARTINS, G. A. B. de S. .; OLIVEIRA, N. M. .; SIQUEIRA, J. da S. .; SOBRINHO, G. G. de O. . Haff syndrome: An integrative review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 12, n. 8, p. e7612842858, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i8.42858. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/42858>.

NOGUEIRA, I de S.; RODRIGUES, L.; N.C. Algas Planctônicas de um lago artificial do Jardim Botânico Chico Mendes, Goiânia, Goiás: florística e algumas considerações ecológicas. **Revista Brasil. Biol.**, v. 59, n. 3, p. 377-395, 2008.

OLIVEIRA, J. S.; PIRES JÚNIOR, O. R.; MORALES, R. A. V.; BLOCH JÚNIOR, C.; SCHWARTZ, C. A.; FREITAS, J. C. Toxicity of puffer fish - two species (*Lagocephalus laevigatus*, Linnaeus 1766 and *Sphoeroides spengleri*, Bloch 1785) from the southeastern Brazilian coast. **J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.** v. 9, n. 1, p. 76-88, 2003.

PAUL, V. et al. Rhabdomyolysis after fish consumption: Haff's disease. **QJM**, v. 107, n. 1, p. 67-68, 22 ago. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct172>.

PEI, P. E. I. et al. The emergence, epidemiology, and etiology of Haff disease. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 32, n. 10, p. 769-778, 2019.

ROSA, N. G.; SILVA, G.; TEIXEIRA, A.; RODRIGUES, F.; ARAÚJO, J. A. Rabdomiólise – artigo de revisão. **Acta Méd Port**. V. 18, p. 271-82, 2005.

ROTHER , E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paulista de enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007

- TOLESANI JUNIOR, Oswaldo et al. Doença de Haff associada ao consumo de carne de *Mylossoma duriventre* (pacu-manteiga). **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 25, p. 348-351, 2013.
- TONG, W.; YIN, G. L. Treatment of two cases of rhabdomyolysis caused by eating crayfish. **Nurs. Pract. Res**, v. 8, p. 157-158, 2011.
- VANHOLDER, R.; SEVER, M. S.; EREK, E.; LAMEIRE, R. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol*. v. 11, p. 1553-61, 2007.
- VIANA, M. B. L. et al. Síndrome de Haff e seus desafios para a saúde pública: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 5, p. e14112541587, 14 maio 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i5.41587>.
- YANG, Wen-Xuan; FAN, Kit-Ling; LEUNG, Ling-Pong. A cluster of patients with rhabdomyolysis after eating crayfish. **CJEM**, v. 20, S2, p. S48—S50, 12 set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/cem.2017.391>. Acesso em: 11 nov. 2023.
- ZHANG, M. Rhabdomyolysis and its pathogenesis. **World J Emerg Med**, v. 3, n. 1, 2012.
- ZONG Wenqi, C. S, et al.. Investigação epidemiológica e análise da síndrome de rabdomiólise relacionada ao lagostim na província de Jiangsu de 2012 a 2014. **Journal of Food Safety and Quality Testing**, 2015; 10, 4258-61.