



Os desafios no diagnóstico da Síndrome de Haff: Uma revisão integrativa

Alef Henrique do Espírito Santo Lima¹, Bruna Martyres Gueiros¹, Isabela Costa Vaz¹, Karolina do Espírito Santo Pingarilho¹, Leandro Rafael Oliveira e Silva¹, Matheus de Carvalho Alves¹, Thayse Moraes de Moraes¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p144-159>

Artigo recebido em 12 de Setembro e publicado em 02 de Novembro

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A doença de Haff, também conhecida como “doença da urina preta”, é uma síndrome sem causa definida, tendo por característica uma condição clínica que desencadeia o quadro de rabdomiólise com início súbito de rigidez, dores musculares, entre outros sintomas. Correlaciona-se com o consumo de peixe, e acredita-se que envolva uma toxina termoestável presente nos pescados que desencadeia os principais sintomas. Por ser rara, há a necessidade de aprofundamento nessa temática, na busca por auxiliar no seu diagnóstico. **Objetivo:** Mapear as evidências científicas disponíveis relacionadas ao diagnóstico da Síndrome de Haff no âmbito mundial. Metodologia: Para isso, foram utilizadas as plataformas de dados Embase, SciELO, PubMed/MEDLINE, Scopus e LILACS. **Resultados:** As buscas nas bases de dados levaram à inclusão de 419 artigos, inicialmente. A utilização dos critérios de inclusão e exclusão resultaram na seleção de 21 artigos para a revisão. A partir da leitura foi possível identificar a existência de desafios para a realização do diagnóstico da síndrome na conjectura atual. A rara incidência acarreta na baixa quantidade de estudos, levando, em alguns casos, ao diagnóstico tardio ou incorreto. As principais abordagens incluem análises clínicas e exames laboratoriais. Foram identificados os sintomas mais recorrentes entre os estudos analisados. **Conclusão:** A carência de artigos resulta na dificuldade em estabelecer um diagnóstico rápido e preciso da síndrome, e a identificação dos principais sintomas pode auxiliar no reconhecimento rápido da doença e melhora no prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: Rabdomiólise; Diagnóstico; Sintomas; Mialgia; Doenças transmitidas por alimentos.

Challenges in the diagnosis of Haff Syndrome: An integrative review

ABSTRACT

Introduction: Haff Syndrome, also called “black urine disease”, is a disease of unknown etiology, characterized by a clinical condition that triggers rhabdomyolysis with the sudden onset of muscle pain and stiffness, among other symptoms. It correlates with the consumption of fish, and is believed to involve a heat-stable toxin present in fish that triggers the main symptoms. As it is rare, there is a need to delve deeper into this topic, in order to help with its diagnosis. **Objective:** To map the available scientific evidence related to the diagnosis of Haff Syndrome worldwide. **Methodology:** Therefore, the Embase, SciELO, PubMed/MEDLINE, Scopus and LILACS databases were used. **Results:** Searches on the platforms initially led to the inclusion of 419 works. The use of inclusion and exclusion criteria made it possible to select 21 articles for the literature review. From the reading it was possible to recognize the existence of challenges in carrying out the diagnosis of Haff Syndrome in the current conjecture. The rare incidence results in a low number of studies, leading in some cases to late or incorrect diagnosis. The main approaches include clinical analyzes and laboratory tests. The most recurrent symptoms were identified among the studies analyzed. **Conclusion:** The lack of studies results in difficulty in establishing a quick and accurate diagnosis of the syndrome, and the identification of the main symptoms can help in recognizing the disease and improving the prognosis of patients

Keywords: Rhabdomyolysis; Diagnosis; Symptoms; Myalgia; Foodborne illnesses.

Instituição afiliada – 1- Universidade do Estado do Pará (UEPA);

Autor correspondente: *Isabela Costa Vaz*

isabela.c.vaz@aluno.uepa.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A síndrome de Haff ou doença da urina preta, como é habitualmente conhecida, teve seu primeiro caso relatado 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*).¹

As manifestações clínicas são marcadas pelo início súbito de rabdomiólise associada à intensa dor muscular. Inúmeros estudos epidemiológicos analisados indicam que os pacientes com Síndrome de Haff ingeriram peixes, principalmente de água doce, ou outros produtos aquáticos, aproximadamente 24 horas antes de surgirem os sintomas.² Segundo o Governo do Estado do Espírito Santo³, com o desenvolvimento e a melhoria do padrão de vida da população, há uma maior disponibilidade para o consumo de pescados, ocasionando um maior número de relatos de caso da doença.

Não houveram confirmações acerca das diversas etiologias tóxicas para a doença que foram propostas. Entretanto, acredita-se que seja por uma toxina que induz à rabdomiólise e origina a síndrome, apesar de que nenhuma toxina foi identificada nas amostras clínicas e dos pescados que foram consumidos nos casos relatados. A mioglobina da destruição das células do músculo esquelético pode causar lesão renal aguda, como resultado da mioglobinúria, a urina pode ficar vermelha ou marrom. Além disso, em apresentações mais leves, sintomas gerais e gastrointestinais.¹

No Brasil, a doença de Haff foi descrita pela primeira vez na literatura em 2008, após um surto ocorrido no estado do Amazonas, envolvendo o consumo das espécies de peixes Pacu (*Mylossoma* sp.), Tambaqui (*Colossoma macropomum*) e Pirapitinga (*Piaractus brachypomus*). Desde então, outros casos foram relatados em diferentes regiões do país, associados ao consumo de peixes de água doce e salgada, como Olho de Boi (*Seriola* spp.), Badejo (*Mycteroperca* spp.). A maioria dos casos envolveu peixes provenientes de pesca ou captura, não de cultivo. E no intervalo de janeiro de 2021 a dezembro de 2022 foram oficialmente registradas no Brasil 391 notificações de casos compatíveis com a síndrome de Haff. Este período revelou uma tendência de aumento

da síndrome no país, o que enfatiza a importância da investigação aprofundada para a compreensão dos fatores determinantes desse incremento.⁴⁻⁵

Por ser rara, existem poucos artigos científicos e estudos acerca da Síndrome de Haff, sendo evidente a necessidade de um aprofundamento na temática e a elaboração de novas pesquisas, uma vez que não existe uma precisão sobre os principais sintomas clínicos e a causa da enfermidade, dificultando a caracterização de uma definição clínica.⁶

Dessa forma, como resultado de inúmeros fatores associados, como a dificuldade de definição de sinais e sintomas, a falta de produção de artigos científicos e o aumento crescente de casos, identifica-se a doença de Haff como um problema de saúde pública, dada a evidente necessidade de discussão e visibilidade da síndrome. Sendo assim, justifica-se a execução deste estudo, pois há necessidade de uma maior compreensão acerca da doença.⁷

Nessa perspectiva, o presente estudo tem por objetivo mapear as evidências científicas disponíveis relacionadas ao diagnóstico da Síndrome de Haff no âmbito mundial, além de identificar seus principais sintomas e sua relação entre o diagnóstico previsto e as manifestações clínicas apresentadas.

METODOLOGIA

A revisão foi protocolada na plataforma FigShare, sendo originado o seguinte DOI: 10.6084/m9.figshare.23751681, no intuito de promover maior visibilidade após sua publicação. A condução do estudo foi baseada no guia internacional Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020.⁸ Assim, o trabalho foi realizado teoricamente em etapas conforme sugeridas por Mendes, Silveira, Galvão⁹, para fins de sistematização da revisão integrativa.

Para tanto, a pesquisa teve prosseguimento por intermédio de uma sondagem e verificação bibliográfica nas bases de dados escolhidas pelos autores do projeto. Foi utilizada a plataforma Rayyan, que auxiliou na seleção dos artigos diante de seus títulos e resumos, eliminando repetições e aqueles que não contemplassem os objetivos do trabalho, definindo a amostra usada para essa revisão, com caráter e exploratório para a construção da atual pesquisa. Nela, obteve-se como pergunta norteadora: “Qual o

panorama internacional sobre os desafios relacionados ao diagnóstico dos pacientes com Síndrome de Haff?”, elaborada sob os moldes da estratégia PICO que abrange a população (Population), o fenômeno de interesse (Interest) e o contexto (Context).¹⁰ Desse modo, o acrônimo propicia um maior alcance para uma busca bibliográfica efetiva, na qual foi considerado: (P): pacientes com Síndrome de Haff; (I): Desafios relacionados ao diagnóstico da enfermidade; (Co): Realidade mundial.¹¹

Para responder a pergunta norteadora, a análise de artigos foi realizada no período de outubro do ano de 2022 ao mês de junho do ano de 2023, por todos os escritores, em bases de dados como Scientific Electronic Library Online (SciELO), Embase, Pubmed/ MEDLINE, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scopus, de modo que os descritores utilizados foram "(Peixes)", "(Rabdomiólise)", "(Doenças transmitidas por alimentos)" e "(Urina preta)", previamente consultados nos dicionários Medical Subject Headings (MeSH) e Emtree, além do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com operadores booleanos AND e OR combinados entre cada descritor.

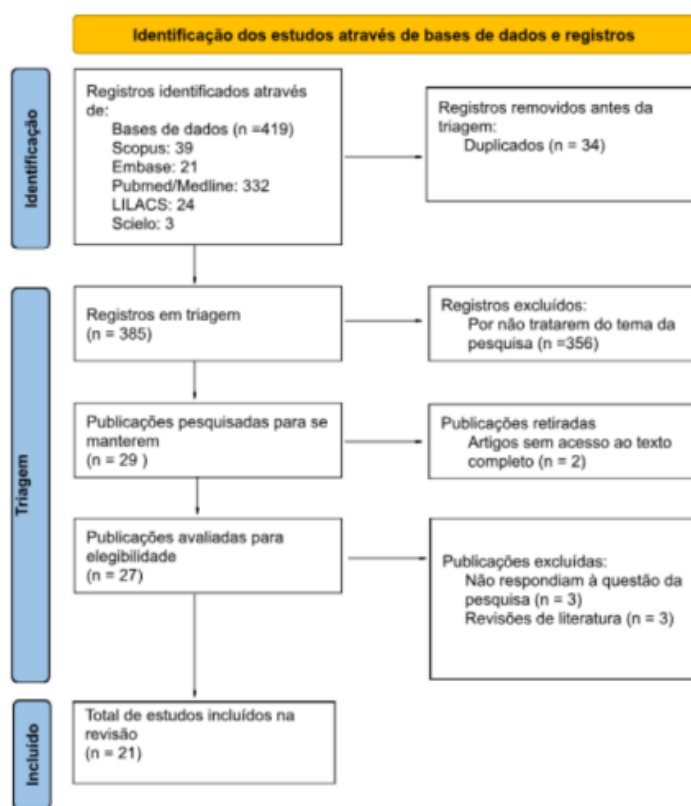
Os critérios de inclusão foram artigos que contemplassem os sintomas clínicos apresentados em cada caso e o consumo de peixes relacionado ao posterior diagnóstico da doença, além do intervalo de tempo compreendido entre os anos de 1990 e 2022, sem restrição de idioma. Foram incluídos relatos de caso, estudos epidemiológicos, estudos de caso controle, transversais e randomizados, e excluídas pesquisas no molde de revisão, artigos duplicados e, ainda, aqueles que não responderam à questão de pesquisa proposta.

Por meio de uma planilha do software Microsoft Excel, foram agrupados os artigos selecionados para compor o repertório científico que embasou essa revisão e, de modo subsequente, contabilizados em um fluxograma adequado ao modelo PRISMA 2020 para revisão sistemática e integrativa, sustentado em um sistema operacional online que utiliza de diagramas e da comunicação visual, de forma a apresentar o processo de seleção utilizado. Ademais, utilizou-se um instrumento adaptado para coletar, catalogar e interpretar os dados obtidos.¹²

RESULTADOS

Foram identificados 419 artigos científicos, e após a seleção prévia, feita com base na leitura de títulos e resumos, foi realizada a leitura integral de 21 trabalhos. A figura 1 demonstra as etapas de seleção dos artigos nas bases científicas escolhidas previamente e constitui-se em identificação, seleção, elegibilidade e inclusão, sendo o modelo utilizado para a construção do processo baseado no PRISMA 2020.

Figura 1: Fluxograma do procedimento de triagem dos estudos para a pesquisa.



Fonte: Elaborado pelos autores

Os 21 artigos da amostra final foram publicados nos anos de 1998 a 2022, nos idiomas inglês e português. Os trabalhos se concentram principalmente no exterior, em especial nos EUA e na China, e apenas 5 são do Brasil. Quanto ao desenho metodológico, destes: 9 são relatos de casos, 5 retratam séries de casos, 2 são estudos de caso controle e 5 são investigações epidemiológicas retrospectivas. Os estudos retrospectivos e de caso controle buscam principalmente descrever as manifestações clínicas e laboratoriais da síndrome, que ainda não possui toxina causadora identificada. Os aspectos gerais dos trabalhos estão apresentados no Quadro 1, considerando: procedência, autoria, ano de

publicação, volume, página e objetivo do estudo.

Quadro 1. Informações gerais sobre os estudos selecionados para a revisão integrativa da literatura.

Procedência	Título do Artigo	Autores	Periódico (vol, n°, pág, ano)	Considerações/Objetivos
Scielo	Surto da doença de Haff na Amazônia brasileira	Santos et al.	Rev. Dr. panam. saúde pública - Volume 26, Edição 5, p. 1-14. 469-470. Novembro de 2009.	Descreve a ocorrência de vinte e sete casos da doença de Haff notificados em Manaus e municípios vizinhos entre junho e setembro de 2008.
Scielo	Doença de Haff associada ao consumo de carne de <i>Mylossoma duriventre</i> (pacu manteiga)	Tolesani Junior et al.	Revista Brasileira de Terapia Intensiva - Volume 25, Edição 4, p. 348-351, 2013	Relata o caso de um paciente que apresentou rabdomiólise após ingerir o peixe <i>Mylossoma duriventre</i> 3 anos após o relato de um surto de doença de Haff em Manaus.
Scopus	Surto da doença de Haff causada pelo consumo de lagostins (<i>Procambarus clarkii</i>), Nanjing, província de Jiangsu, China	Chen et al.	Food Control - Volume 59, Edição 0, p. 690-694, 2016	Descreve uma investigação epidemiológica de um surto da doença de Haff em Nanjing, China, incluindo análises laboratoriais de água, sedimentos fluviais e peixes.
Scopus	Doença de Haff complicada por falência de múltiplos órgãos após o consumo de lagostins: um estudo de caso	Feng et al.	Revista Brasileira de Terapia Intensiva - Volume 26, Edição 4, p. 407-409, 2014	Descreve o primeiro caso da doença de Haff complicada por falência de múltiplos órgãos após o consumo de lagostins na China, em 2013.
Scopus	Significado diagnóstico e diagnóstico diferencial de marcadores laboratoriais na rabdomiólise associada ao lagostim	Liu et al.	Annals of Clinical and Laboratory Science - Volume 48, Edição 2, p. 146-151, 2018	A contagem de leucócitos, creatina quinase plasmática, isoenzima creatinoquinase, CK-MB/CK, troponina T e creatinina foram analisadas como marcadores diagnósticos para rabdomiólise associada ao lagostim.
Scopus	Enzimas hepáticas elevadas como manifestação da doença de Haff	Surriya C Ahmad, Christianna Sim, Ricardo Sinert	Journal of Emergency Medicine - Volume 57, Edição 6, p. e181-e183, 2019	Relata o caso de um paciente com síndrome de Haff que se apresentou no pronto-socorro com náuseas/vômitos, diarreia e mialgias após um buffet de frutos do mar.
Pubmed	Rabdomiólise após consumo de peixe: um surto contido da doença de Haff em São Paulo	Almeida et al.	Revista Brasileira de Doenças Infecciosas - Volume 23, Edição 4, p. 278-280, 2019	Descreve dois casos da síndrome de Haff em São Paulo em um casal que havia retornado de uma viagem ao Nordeste do Brasil 10 dias antes do início dos sintomas.
Scopus	Doença de Haff associada ao consumo de búfalos (<i>Ictiobus spp.</i>) nos Estados Unidos, 2010–2020, com confirmação da espécie causadora	Deeds et al.	Clinical Toxicology - Volume 60, Issue 10, p. 1087-1093, 2022	Investigação de dez eventos em que o curso do tempo, a apresentação da doença e os achados clínicos foram consistentes com casos anteriores de doença de Haff associada ao peixe-búfalo.

LILACS	Doença de Haff associada ao consumo de peixe búfalo - Estados Unidos, 1997	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	Morbidity and Mortality Weekly Report - Volume 47, Número 50, p. 1091-1093, 1998	Investigação de seis casos de síndrome de Haff nos Estados Unidos em 1997 entre pessoas que comeram peixe-búfalo, com apresentação dos sintomas e locais de consumo do pescado.
Pubmed	Rabdomiólise após consumo de peixe: doença de Haff	Paul et al.	Journal: QJM - Volume 107, Issue 1, p. 67-68, 2014	Descreve um caso de síndrome de Haff nos Estados Unidos, tendo diagnóstico estabelecido com base em uma história compatível e achados laboratoriais persistentes.
Scopus	Doença de Haff: Rabdomiólise após ingestão de peixe búfalo	Linda L. Herman, Christine Bies	Western Journal of Emergency Medicine - Volume 15, Edição 6, p. 664-666, 2014	Descreve o caso de uma paciente que apresentou sintomas de rabdomiólise após ingestão de peixe búfalo cozido adquirido em mercearia dos Estados Unidos.
Scopus	Doença de Haff em Salvador, Brasil, 2016-2021: taxa de ataque e detecção de toxina em amostras de peixes coletadas durante surtos e vigilância da doença	Cardoso et al.	The Lancet Regional Health - Americas – 2022;5: 100092	Investigação de casos suspeitos da síndrome de Haff em Salvador nos anos de 2016 a 2021 com o objetivo de descrever as características clínicas dos casos, identificar fatores associados e estimar a taxa de ataque de doenças.
Scopus	Dois casos de rabdomiólise (doença de Haff) após ingestão de carpas	Louis et al.	Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports Vol 4, Edição 3, Agosto de 2016	Descrição de 2 casos de síndrome de Haff nos Estados Unidos em que os pacientes consumiram peixe carpa capim, diferente do usual peixe búfalo.
Pubmed	Um surto passado da doença de Haff associado à ingestão de pomfret de água doce no sul da China	Huang et al.	BMC Public Health - Volume 13, Edição 1, 2013	Descreve um surto anterior de intoxicação muscular aguda transmitida por alimentos que ocorreu no sul da China em 2009.
Embase	Rabdomiólise Após Consumo de Peixe de Água Doce (Neolissochilus soroides)	Chartkul et al.	Wilderness Environ Med - Volume 32, Edição 3, p. 410-413, 2021	Descreve um caso de síndrome de Haff de um paciente em uso de sinvastatina, que havia feito caminhada em uma montanha e ingerido peixe de água doce na Tailândia.
Embase	Evidências clínicas e laboratoriais da doença de Haff – série de casos de um surto em Salvador, Brasil, dezembro de 2016 a abril de 2017	Bandeira et al.	Eurosurveillance - Volume 22, Edição 24, 2017	Estudo retrospectivo que descreve uma série de casos da síndrome de Haff na cidade de Salvador, sendo apresentados dados clínicos e epidemiológicos de 15 casos ocorridos do total de 67 no ano de 2017.
Embase	A doença de Haff é envenenamento por palitoxina?	J Diaz	Jornal Clin. Tóxico. - Volume 52, Edição 7, p. 731-732, 2014	Investigação epidemiológica descritiva que objetiva descrever as manifestações clínicas e laboratoriais mais comuns e identificar os vetores de frutos do mar mais comuns.
Embase	Algo suspeito sobre rabdomiólise	Wahl et al.	Clin. Tóxico. - Volume 52, Número 7, p. 732, 2014	Relata uma série de casos em 2014, em que quatro pessoas com sintomas e história compatíveis foram identificadas com a síndrome de Haff

				após a ingestão de peixe búfalo nos Estados Unidos.
Embase	Doença de Haff após a ingestão de salmão	Ricky L. Langley, William H. Bobbitt,	Jornal Sul. Med. J. - Volume 100, Edição 11, p. 1147-1150, 2007	Descreve dois casos de síndrome de Haff ocorridos após a ingestão de salmão em um casal de idosos na Carolina do Norte, nos EUA, no ano de 2001.
Pubmed	Doença de Haff: Do Mar Báltico à costa dos EUA	Buchholz et al.	Emerg. Infectar. Dis. - Volume 6, Edição 2, p. 192-195, 2000	Descreve uma série de seis pacientes americanos desde 1997 e relata aspectos da etiologia e epidemiológicos
Pubmed	Surto da doença de Haff ao longo do rio Yangtze, província de Anhui, China, 2016.	Ma et al.	Doenças infecciosas emergentes - Volume 26, Edição 12, p. 2916-2921, 2020	Estudo de caso-controle que investigou um surto ocorrido na China em 2016. A pesquisa demonstrou que comer o fígado de lagostins e comer uma grande quantidade de lagostins estaria associado a um risco aumentado para a síndrome de Haff.

Fonte: elaborado pelos autores

DISCUSSÃO

Por meio da análise dos artigos selecionados na seção anterior, nota-se que, no âmbito mundial, a literatura demonstra um singelo aumento dos relatos de Síndrome de Haff desde o primeiro, em 1924. Ainda assim, a doença caracteriza-se por sua baixa incidência e ampla variedade sintomatológica, apesar de haver um padrão. Essa baixa incidência acaba por desencadear uma pequena quantidade de artigos que abordam os aspectos da doença.¹³

Nesse sentido, o presente estudo buscou mapear, de maneira efetiva, as evidências científicas que possuem relação direta com a Síndrome de Haff, de modo a preencher as lacunas advindas da ausência de estudos que abordem a temática de uma maneira integral e concisa. Assim, foram identificados estudos relevantes que abordaram os desafios no diagnóstico da Síndrome de Haff. Com a detecção dos artigos encontrados foi possível identificar duas categorias com a seguinte estruturação: análise clínica e exames laboratoriais.

ANÁLISE CLÍNICA

A avaliação clínica cuidadosa é essencial para a suspeita inicial da Síndrome de Haff. A equipe multiprofissional, nesse sentido, deve estar atenta aos sintomas clínicos

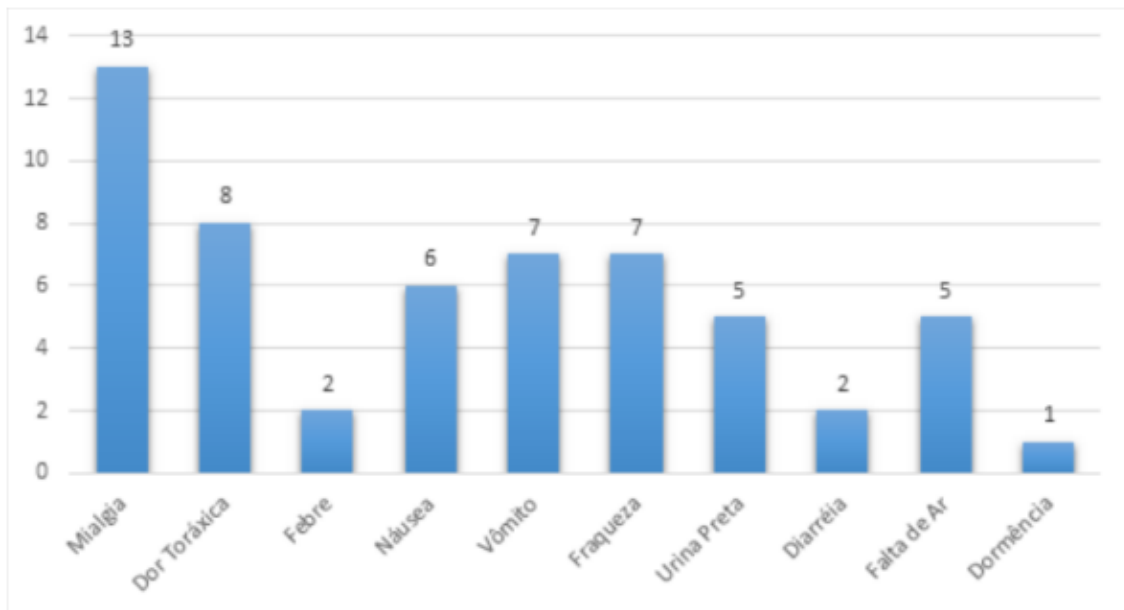
típicos. Sendo assim, dentre os achados sintomatológicos, destacam-se a dor muscular aguda seguida de rigidez, muitas vezes, acompanhada de náuseas, vômitos, dor de cabeça, estômago, entre outros. Há, ainda, a presença de rhabdomiólise (destruição das fibras musculares) e consequente mioglobínúria, o que acarreta a manifestação de um dos principais sintomas: a “urina preta”.¹⁴⁻¹⁵ Além disso, a investigação do histórico alimentar do paciente é fundamental para identificar a possível exposição a peixes ou crustáceos contaminados, uma vez que a Síndrome de Haff, na literatura encontrada, é citada como associada ao consumo desses alimentos.¹⁶

EXAMES LABORATORIAIS

Dentre a sintomatologia clínica mapeada, estudos retrospectivos como o de Huang et al,¹⁷ descrevem o aumento significativo nos níveis séricos de creatina quinase (CK) e mioglobina (Mb), além de aumentos potenciais nos níveis de outras enzimas musculares, como a lactase desidrogenase, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase.¹⁸ Além disso, exames bioquímicos, como ureia e creatinina são citados na literatura para avaliar a função renal, uma vez que a rhabdomiólise pode levar a complicações renais.⁷

Para o diagnóstico mais preciso da síndrome, leva-se em consideração a suspeita clínica, a relevância da história epidemiológica (buscando uma relação direta da ingestão de peixes de água doce nos e os níveis de marcadores de necrose muscular).^{17,19} A mialgia, a rigidez muscular e náuseas associada ao vômito são citadas como sintomas característicos da doença.^{20,21} O gráfico (Figura 2) aponta os principais sintomas relatados nos casos publicados na literatura.

Figura 2: Principais sintomas citados nos artigos



Fonte: Elaborado pelos autores

Um relato de caso elaborado por Feng et al²², aborda as complicações advindas de um diagnóstico tardio. O paciente foi inicialmente diagnosticado de forma errônea com discopatia lombar, o que atrasou o tratamento correto e levou ao desenvolvimento de falência múltipla de órgãos. Nesse prisma, nota-se a importância de um diagnóstico preciso e rápido, para que o tratamento, bem como a assistência em saúde, possam ser realizados da maneira correta.²³

Sob esse viés, acerca das limitações encontradas pelo estudo, ressalta-se a baixa quantidade de informações precisas reconhecidas, isso porque a Síndrome, ainda que tenha sido mais noticiada nos últimos anos, possui caráter raro e, somada à imprecisão de informações sobre as toxinas causadoras, torna o diagnóstico correto e o tratamento adequado mais difícil e lento, respectivamente - ocasionando uma dificuldade para identificação de padrões e conexões relevantes.^{24,25}

Deve-se pontuar, por fim, que o baixo número de artigos encontrados referentes ao Brasil dificulta a visibilidade e o tratamento da doença. O Ministério da Saúde recomenda que as notificações a respeito do diagnóstico sejam rápidas, embora se note uma complexidade a respeito do rápido diagnóstico.⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a etiologia permaneça incerta, a possível presença de toxinas e substâncias nocivas em frutos do mar deve ser considerada foco de pesquisas futuras. Como a Síndrome de Haff pode levar a complicações graves, incluindo insuficiência renal aguda, é imperativo que os profissionais de saúde, no atendimento, possuam conhecimento prévio unido a um bom raciocínio clínico e considerem, dessa forma, a doença em pacientes com apresentações clínicas semelhantes após o consumo de frutos do mar, de modo a tornar possível o seu diagnóstico precoce.

No entanto, é preciso enfatizar que a falta de estudos epidemiológicos e clínicos adequados representa um grande desafio para uma maior compreensão da doença, tornando difícil o seu reconhecimento pelas equipes de saúde. Portanto, a realização de pesquisas mais abrangentes, sobretudo nacionais, é essencial para o melhor entendimento da Síndrome de Haff e sua patogênese, possibilitando, assim, o desenvolvimento de estratégias eficazes para seu diagnóstico e tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Chan T. A Emergência e Epidemiologia da Doença de Haff na China. Toxinas. 1 de dezembro

de 2016;8(12):359.

2. Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJA, de Visser M. Rabdomiólise: revisão da literatura. *Distúrbios Neuromusculares* [Internet]. 2014 ago;24(8):651–9. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096089661400131X>

3. GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE SUBSECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE NOTA TÉCNICA N. O 03/2021 . Síndrome de haff 1) Introdução [Internet].

Disponível em: <https://saude.es.gov.br/Media/sesa/VISA/NotaT%C3%A9cnica%20Doen%C3%A7a%20de%20Haff%20ES.pdf>

4. Nota Técnica n o 52/2021-CGZV/DEIDT/SVS/MS — Ministério da Saúde [Internet]. www.gov.br. [citado em 27 jul. 2023]. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notastecnicas/2022/nota-tecnica-anexos-sei_25000-1](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notastecnicas/2022/nota-tecnica-anexos-sei_25000-153716_2021_72.pdf/view)

[53716_2021_72.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notastecnicas/2022/nota-tecnica-anexos-sei_25000-153716_2021_72.pdf/view)

5. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente Ministério da Saúde Ministério da saúde [Internet]. 2023 Nov [citado 27 jul. 2023] p. 14–23. Disponível em:

[https://www.gov.br/saude/pt-](https://www.gov.br/saude/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim_epidemiologico_svsa_9.pdf)

[br/centraisdeconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim_epidemiologico_svsa_9.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim_epidemiologico_svsa_9.pdf)

6. Causa da doença de Haff, conhecida como “doença da urina preta”, pode ser toxina em peixes – Instituto Gonçalo Moniz [Internet]. www.bahia.fiocruz.br. 2021 [citado em 28 jul. 2023].

Disponível em: <https://www.bahia.fiocruz.br/causa-da-doenca-de-haff-conhecida-comodoenca-da-urina-preta-pode-ser-toxina-em-peixes/>

7. Tolesani Júnior O, Roderjan CN, Carmo Neto E do, Ponte MM, Seabra MCP, Knibel MF. Doença de Haff associada ao consumo de carne de *Mylossoma duriventre* (pacu-manteiga). *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [Internet]. 2013;25:348– 51. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbti/a/Qh4fVd7m9bq4SfVjYzDQ5FR/?lang=pt>

8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: Uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *British Medical Journal* [Internet]. 2021 29 de março;372(71). Disponível em:

<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>

9. Mendes KD, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto 19 Contexto Enfermagem*, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, out./dez. 2008.

10. WC Oliveira Araújo. Recuperação da informação em saúde. ConCI: Convergências em Ciência da Informação. 10 de julho de 2020;3(2):100–34.
11. Lockwood C, Porritt K, Munn Z, Rittenmeyer L, Salmond S, Bjerrum M, et al. Capítulo 2: Revisões sistemáticas de evidências qualitativas [Internet]. JBL. [citado em 27 jul. 2023]. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global/>
12. Marziale MH. Instrumento para recolección de datos revisión integrativa [Internet]. 2015 [citado em 21 abr. 2023]. Disponível em: [http://gruposdepesquisa.eerp.usp.br/sites/redenso/wp-content/uploads/sites/9/2016/04/Instrumento-revision-de-la-lite tarura-RedENSO-2017.pdf](http://gruposdepesquisa.eerp.usp.br/sites/redenso/wp-content/uploads/sites/9/2016/04/Instrumento-revision-de-la-lite%20tarura-RedENSO-2017.pdf) » <http://gruposdepesquisa.eerp.usp.br/sites/redenso/wp-content/uploads/sites/9/2016/04/Instrumento-revision-de-la-lite tarura-RedENSO-2017.pdf>
13. Pei P, Li XY, Lu SS, Liu Z, Wang R, Lu XC, et al. The Emergence, Epidemiology, and Etiology of Haff Disease. Biomedical and Environmental Sciences [Internet]. 2019 Out [citado em 18 set. 2022];32(10):769–78. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895398820300404>
14. Paul V, Shamah S, Garankina O, Wolf L, Shia Lin Y. Rhabdomyolysis after fish consumption: Haff's disease. QJM. 2013 Ago 22;107(1):67–8.
15. Haff Disease Associated with Eating Buffalo Fish -- United States, 1997 [Internet]. www.cdc.gov. [citado em 25 jul. 2023]. Disponível em: [https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056038.htm#:~:text=Haff %20disease](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056038.htm#:~:text=Haff%20disease)
16. Henrique M, Bernardino, Pinto R, Pessoa G, Lescano AG, Santos, et al. Outbreak of Half disease in the Brazilian Amazon. Revista panamericana de salud pública (Impresa) [Internet]. 2009 Nov 1 [citado em 21 abr. 2023];26(5):469–70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066848/>
17. Huang X, Li Y, Huang Q, Liang J, Liang C, Chen B, et al. A past Haff disease outbreak associated with eating freshwater pomfret in South China. BMC public health [Internet]. 2013 Mai 6 [citado em 21 abr. 2023];13:447. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23642345/>
18. Liu C, Wang H, Zhu C, Wang Y, Mei Y, Gao T, et al. Diagnostic and Differential Diagnostic Significance of Laboratory Markers in Crayfish-Associated Rhabdomyolysis. Annals of Clinical and Laboratory Science [Internet]. 2018 Mar 1;48(2):146–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29678839/>
19. Langley RL, Bobbitt WH. Haff Disease After Eating Salmon. Southern Medical Journal. 2007 Nov;100(11):1147–50

20. Buchholz U, Mouzin E, Dickey R, Moolenaar R, Sass N, Mascola L. Haff Disease: From the Baltic Sea to the U.S. Shore - Volume 6, Number 2—Abr 2000 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. wwwncdc.gov [Internet]. [citado em 24 dez. 2022]; Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/6/2/00-0215_article
21. Wahl M, Lim C, Vernon M, Frias M, Fernandez J, Ishow W, et al. Something fishy about rhabdomyolysis. Clin Toxicol [Internet]. 2014 Jan 1;52(7):732. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71567157&from=export%20%20%20%20%20U2%20%20-%20L71567157>
22. Feng G, Luo Q, Zhuang P, Guo E, Yao Y, Gao Z. Doença de Haff complicada por falência de múltiplos órgãos após ingestão de lagostim: estudo de caso. Revista Brasileira de Terapia Intensiva [Internet]. 2014 [citado em 24 ago 2022];26:407–9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/xGGhCXJKNTYqJLCH7RXWJq/abstract/?lang=pt>
23. Cardoso CW, Oliveira e Silva MM, Bandeira AC, Silva RB, Prates APPB, Soares ÊS, 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. 2022 Jan;5:100092.
24. Diaz J. Is Haff disease palytoxin poisoning? Clin Toxicol [Internet]. 2014 Jan 1;52(7):731–2. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71567156&from=export%20%20%20%20%20U2%20%20-%20L71567156>
24. Almeida LKR, Gushken F, Abregu-Diaz DR, Muniz R. Rhabdomyolysis following fish consumption: a contained outbreak of Haff Disease in São Paulo. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2019 Jul;23(4):278–80.
25. Almeida LKR, Gushken F, Abregu-Diaz DR, Muniz R. Rhabdomyolysis following fish consumption: a contained outbreak of Haff Disease in São Paulo. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2019 Jul;23(4):278–80.