

## Síndrome de Haff: Uma revisão integrativa

Haff syndrome: An integrative review

Síndrome de Haff: Una revisión integradora

Recebido: 27/07/2023 | Revisado: 12/08/2023 | Aceitado: 13/08/2023 | Publicado: 17/08/2023

**Ana Karoline de Almeida Mendes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2654-7859>  
Universidade Ceuma, Brasil  
E-mail: [anakarolinemendesal@hotmail.com](mailto:anakarolinemendesal@hotmail.com)

**Mayara Pessoa Feitosa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5944-9548>  
Universidade Estadual do Piauí, Brasil  
E-mail: [mayarapessoa@hotmail.com](mailto:mayarapessoa@hotmail.com)

**Kleyton Alves Aguiar da Rocha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8891-7491>  
Universidade Ceuma, Brasil  
E-mail: [kleyton.fazenda@gmail.com](mailto:kleyton.fazenda@gmail.com)

**Luana Bogéa Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7525-0365>  
Universidade Ceuma, Brasil  
E-mail: [luana.bogea@hotmail.com](mailto:luana.bogea@hotmail.com)

**Gabriel Abreu Bacellar de Souza Martins**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3135-6973>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [gabrielabreubsm@hotmail.com](mailto:gabrielabreubsm@hotmail.com)

**Natália Mendonça Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4264-6179>  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil  
E-mail: [natalia\\_m023@hotmail.com](mailto:natalia_m023@hotmail.com)

**Janilene da Silva Siqueira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0347-0110>  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil  
E-mail: [janilenesiqueira25@gmail.com](mailto:janilenesiqueira25@gmail.com)

**Gabrielly Gonçalves de Oliveira Sobrinho**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2137-3044>  
Faculdade Faceres, Brasil  
E-mail: [gabibibi02@hotmail.com](mailto:gabibibi02@hotmail.com)

### Resumo

A Síndrome de Haff, ou doença da urina preta, é desencadeada pelo consumo de pescado contaminado por um tipo de toxina termooestável, que não é destruída mesmo após seu cozimento. Ainda não identificada de forma precisa, essa toxina pode desencadear manifestações no organismo que podem abranger desde sintomas leves, até um quadro de intensa gravidade, quando há o desenvolvimento de rabdomiólise e comprometimento renal do indivíduo. Dessa forma, é de fundamental importância a investigação precoce e a exclusão de diagnósticos diferenciais com o intuito de iniciar o tratamento o mais rápido possível. Nessa perspectiva, o objetivo desta revisão é analisar as principais manifestações clínicas da doença da urina preta. 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.

**Palavras-chave:** Saúde pública; Rabdomiólise; Mioglobínúria.

### Abstract

Haff syndrome, or black urine disease, is triggered by the consumption of fish contaminated by a type of thermostable toxin, which is not destroyed even after its cooking. Not yet precisely identified, this toxin can trigger manifestations in the body that can range from mild symptoms to a picture of intense severity, when there is the development of rhabdomyolysis and renal impairment of the individual. Thus, early investigation and exclusion of differential diagnoses is of fundamental importance in order to start treatment as soon as possible. In this perspective, the objective of this review is to analyze the main clinical manifestations of the disease of black urine disease. This study is an integrative literature review, in which the platforms PubMed, SciELO, LILACS and Google Scholar were used as a search base for research of the scientific literature published between the years 2010 to 2023, in the Portuguese language.

**Keywords:** Public health; Rhabdomyolysis; Myoglobinurie.

## Resumen

El síndrome de Haff, o enfermedad de la orina negra, se desencadena por el consumo de pescado contaminado por un tipo de toxina termoestable, que no se destruye incluso después de su cocción. Aún no identificada con precisión, esta toxina puede desencadenar manifestaciones en el cuerpo que pueden ir desde síntomas leves hasta un cuadro de gravedad intensa, cuando hay el desarrollo de rhabdomiólisis e insuficiencia renal del individuo. Por lo tanto, la investigación temprana y la exclusión del diagnóstico diferencial es de fundamental importancia para iniciar el tratamiento lo antes posible. En esta perspectiva, el objetivo de esta revisión es analizar las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad de orina negra. Este estudio es una revisión integradora de la literatura, en la que las plataformas PubMed, SciELO, LILACS y Google Scholar fueron utilizadas como base de búsqueda para la investigación de la literatura científica publicada entre los años 2010 a 2023, en lengua portuguesa.

**Palabras clave:** Salud pública; Rhabdomiólisis; Mioglobinuria.

## 1. Introdução

A doença da urina preta, é uma doença rara, que possui como principal manifestação clínica a rhabdomiólise. Descrita primeiramente no ano de 1924 na região litorânea de Königsberg Haff, na costa do Mar Báltico, até hoje são raros os casos dessa síndrome, geralmente estando relacionados à ingestão de toxinas encontradas nos tecidos de pescados e crustáceos de água doce (Feng et al., 2014; Tolesani Júnior et al., 2013).

Ao analisar os primeiros casos, foi observado que essa doença provocava em seus pacientes uma súbita rigidez muscular, acompanhada de eliminação de urina de aspecto escurecido (Zu Jeddloh, 1939). Observaram ainda que alguns dos pacientes evoluíam a óbito, enquanto outros apresentavam uma boa recuperação (Feng et al., 2014).

No Brasil, o primeiro surto epidemiológico foi registrado em 2008, com 27 casos associados à ingestão de peixes da região norte da Amazônia, como o *Mylossoma duriventre*, *Colossoma macropomum* e *Piaractus brachypomus* (Ribeiro, 2022).

O diagnóstico dessa doença é baseado especialmente em três fatores: 1- suspeita clínica, devido as suas manifestações sintomatológicas; 2- história epidemiológica, na qual se inclui o consumo de pescado nas 24 horas anteriores ao início dos sintomas; 3- elevação dos marcadores mioglobina e creatinofosfoquinase (Carvalho et al., 2021; Line & Rust, 1995).

O quadro clínico envolve principalmente a progressão rápida para rhabdomiólise, como supracitado, que pode levar ao óbito. Ao ingerir pescado com toxina, o organismo desencadeia um processo de rhabdomiólise, caracterizado pela ruptura do tecido muscular, na qual a lise de células musculares esqueléticas pode provocar a liberação de algumas substâncias, dentre elas: mioglobinas, eletrólitos e proteínas sarcoplasmáticas, como a creatinaquinase, alanina aminotransferase, aparato aminotransferase, entre outros (Amorim et al., 2014; Bosch et al., 2009; Machado et al., 2012; Raposo et al., 2002). As complicações desse processo ocorrem devido aos efeitos dessas substâncias liberadas na circulação sanguínea, especialmente nos rins, uma vez que essas podem provocar, em mais de 50% dos casos, alterações significativas e progressão para disfunção renal (Carvalho et al., 2021; Reese et al., 2012).

Segundo a literatura, houve um aumento significativo de notificações dessa doença desde a sua primeira descrição, demonstrando a necessidade de novas pesquisas sobre a temática. Nessa perspectiva, o objetivo desta revisão é analisar as principais manifestações clínicas da doença da urina preta.

## 2. Metodologia

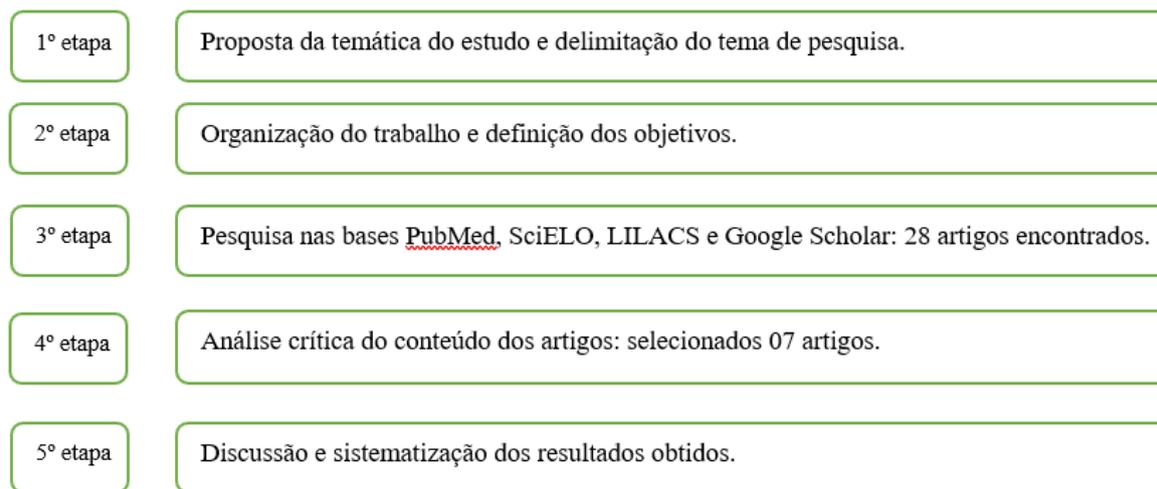
O presente estudo se trata de uma revisão de literatura integrativa, na qual por meio da metodologia proposta se busca chegar ao conhecimento sobre determinado assunto, revisando conceitos, teorias e analisando seus principais problemas, para isso, é necessário que haja uma sistematização do método científico utilizado (Dantas et al., 2022).

Esse tipo de estudo possui como objetivo a sistematização da pesquisa sobre um assunto específico e a orientação sobre a prática clínica de modo científico, sendo composto por cinco etapas: 1- proposta da temática do estudo e delimitação do tema; 2 – organização do trabalho e definição dos objetivos; 3- escolha das fontes de pesquisa na literatura; 4- análise crítica do

conteúdo dos artigos obtidos (primeiramente por meio do título dos artigos, em segundo lugar por meio do resumo, e posteriormente por meio da leitura completa dos artigos); 5- discussão e sistematização dos resultados encontrados (Dantas et al., 2022).

O tema analisado neste estudo foi sobre as principais manifestações clínicas apresentadas por pacientes com diagnóstico de Síndrome de Haff ou Doença da urina preta.

**Figura 1** - Figura apresentando um fluxograma com a descrição da metodologia utilizada.



Fonte: Autoria própria (2023).

A pesquisa da literatura foi realizada utilizando-se como base de dados as seguintes plataformas: PubMed, Scientific Eletronic Library On-line (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Google Scholar. Foi utilizada na pesquisa apenas um Descritor: “Síndrome de Haff”.

A busca foi restrita às publicações no período entre os anos de 2010 e 2023. Os critérios de inclusão da pesquisa foram: artigos originais, gratuitos, no idioma português, que tenham relação com a temática desta pesquisa. Os critérios de exclusão utilizados foram: editoriais, capítulos de livros, artigos duplicados, artigos pagos, artigos incompletos, resumos de eventos, e artigos que não se adequavam aos critérios de inclusão.

A metodologia desta pesquisa foi proposta com o objetivo de reduzir possíveis erros e alcançar resultados efetivos por meio das recomendações de seleção propostas por Moher (2009), e posteriormente foi realizada uma análise criteriosa desses por meio dos critérios de inclusão e exclusão supracitados (Conforto et al., 2011).

### 3. Resultados e Discussão

Na pesquisa foram obtidos 28 resultados, dos quais 21 foram excluídos uma vez que não seguiam os critérios de exclusão propostos, sendo utilizados apenas 7 artigos na confecção desse estudo. Os artigos escolhidos serão expostos no Quadro 1 abaixo, seguindo a ordem de ano de sua publicação.

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

<b>Título</b>	<b>Autor (ano)</b>
Causas, Efeitos E Tratamento Da Rabdomiólise.	Cultural, A. A., & Ferreira, D. G. (2012).
Fisiopatologia da Síndrome de Haff e progressão para rabdomiólise.	Martelli, A., Delbim, L., Hunger, M. S., Magalhães, R. A., & Zavarize, S. F. (2021).
Doença de Haff: Revisão.	de Araújo, R., Santos, H. S. P., Silva, S. B., Leal, S. M. S., Araújo, E. M., de Jesus Barbosa, B., . . . de Sousa Brandão, F. A. (2022).
Doenças de transmissão hídrica e alimentar transmitidas por alimentos de origem animal: revisão.	Matos, G. d. C. B. d. (2022).
Método de Avaliação do Índice de Qualidade (MIQ) para verificação do frescor do pescado.	Vieira, G. (2022).
Síndrome de Haff com insuficiência renal aguda após ingestão de peixe.	Moreira, L. M., Cardoso, K. B., de Sousa Puerro, M. A., de Sousa Ferreira, T. M., de Moraes Cardoso, Y., & Araújo, M. D. (2023).
Síndrome de Haff e seus desafios para a saúde pública: uma revisão integrativa.	Viana, M. B. L., da Silva, S. C. M., Pinheiro, T. W. N., & de Moraes, T. M. (2023).

Fonte: Autoria própria (2023).

De acordo com os artigos analisados, a etiologia da Síndrome ainda não está totalmente descrita, sendo associada à ingestão de uma toxina termoestável que se acumula em pescados especialmente de água doce, ocasionando manifestações clínicas em até 24 horas após sua ingestão (Moreira et al., 2023; Viana et al., 2023).

Por conta de suas características e evolução rápida, que se não tratada adequadamente pode evoluir a óbito, é perceptível a importância do estudo sobre essa doença para a saúde pública, uma vez que ainda é escassa a literatura que relata seus mecanismos fisiopatológicos, gravidade, forma de transmissão e possíveis sequelas. Ademais, o desconhecimento sobre esses fatores dificulta o desenvolvimento de medidas eficazes de prevenção, assim como o manejo rápido de pacientes com essa hipótese diagnóstica (Viana et al., 2023).

A maioria dos casos possui sintomas leves e evolui de forma autolimitada, com melhora dos sintomas entre 24 e 72 horas após a ingestão da toxina. No entanto, há casos em que essa toxina provoca uma lesão muscular intensa no organismo que pode desencadear insuficiência renal e posteriormente óbito (Viana et al., 2023).

Os principais sintomas descritos na literatura decorrentes da ingestão da toxina são: náuseas, vômitos, astenia, dores musculares, urina de cor escura, dor abdominal, palpitações, dentre outros. A urina de coloração escura é considerada um importante sinal de alerta da progressão para rabdomiólise (Martelli et al., 2021).

Embora haja diversas causas para o desenvolvimento de rabdomiólise, como excesso de exercício físico, grandes traumas, alterações eletrolíticas, extremos de temperatura, infecções, entre outros, o processo de patogênese da doença de Haff se assemelha. A função muscular esquelética depende de três fatores: 1- células musculares com membrana plasmática intacta; 2- troca adequada de eletrólitos dentro dos miócitos; e 3- metabolismo adequado de ATP. No entanto, a toxina presente no pescado, ao ser ingerida, provoca alterações nesses fatores que podem culminar em necrose celular, e consequente liberação de metabólitos tóxicos dentro do organismo, além da ativação de enzimas degradativas (Cultural & Ferreira; Ribeiro, 2022).

A alteração no transporte de fluidos transcelulares favorece o edema dos miócitos, condicionando grandes aumentos de volume muscular, da desidrogenase láctica, da AST e da ALT. Além disso, a hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, elevação da creatinafosfoquinase e a presença de mioglobina elevada e mioglobinúria indicam necrose muscular, sendo importantes alterações laboratoriais concordantes com o quadro (Cultural & Ferreira; Ribeiro, 2022).

A mioglobina possui grande potencial nefrotóxico quando liberado em altas quantidades. Isso ocorre porque o aumento da mioglobina sérica pode provocar precipitação nos túbulos renais, além de provocar vasoconstrição renal e obstrução tubular devido à formação de cilindros pelo pigmento da mioglobina. A apresentação clínica da mioglobinúria é por meio da cor da

urina, que pode variar de castanho-avermelhada a preta (Martelli et al., 2021; Moreira et al., 2023).

Outra manifestação característica da rabdomiólise por essa doença é a disfunção do processo de coagulação devido à lesão da microvasculatura, extravasamento dos capilares e aumento da pressão no interior dos compartimentos, podendo desencadear no paciente lesão hepática, e sintomas respiratórios e gastrointestinais. Além disso, a coagulação vascular disseminada possui o potencial de comprometer ainda mais a função renal (Vieira, 2022).

Por não possuir etiologia e processo fisiopatológico conhecido, não há um tratamento específico para essa síndrome. No entanto, é de extrema importância que haja uma hidratação vigorosa e monitoramento da função renal, além do uso de analgésicos para controle da dor muscular (de Araújo et al., 2022).

Por ser considerada um quadro importante e de causa desconhecida, estando geralmente associada a surtos epidemiológicos, a doença de Haff se enquadra, atualmente, como Evento de Saúde Pública, devendo ser notificada de forma compulsória à Secretaria Municipal de Saúde. Ressalta ainda que casos suspeitos requerem um acompanhamento imediato e contínuo de forma a identificar novos casos associados à mesma região, sendo necessária também sua notificação à gestão de saúde pública (Matos, 2022).

#### 4. Conclusão

A Síndrome de Haff é de grande importância para a saúde pública, uma vez que a sua etiologia é desconhecida e envolve o consumo de toxinas termostáveis encontradas em pescados. Por possuir como uma de suas manifestações a evolução rápida para o quadro de rabdomiólise, que pode desencadear disfunção renal, alterações no processo de coagulação e consequente comprometimento dos demais órgãos do corpo humano, é de fundamental relevância que haja a notificação adequada dos casos para a Secretaria Municipal de Saúde, uma vez que essa é responsável pela criação de medidas que favoreçam a prevenção, diagnóstico e rapidez em seu tratamento.

Além disso, por ser uma doença transmitida essencialmente pela manipulação de alimentos, no caso o pescado, a notificação da doença possibilita que a vigilância em saúde desenvolva estratégias mais rigorosas na fiscalização do armazenamento, manipulação e transporte desses produtos, dificultando a sua transmissão à população.

Por ser um grande consumidor de pescado, é importante enfatizar a necessidade de mais estudos na literatura nacional sobre os mecanismos fisiopatológicos da doença da urina preta, uma vez que, apesar da grande quantidade de artigos na língua inglesa, no Brasil ainda são poucos os estudos que abordam essa temática.

#### Referências

- Amorim, M. Z., Machado, M., Hackney, A. C., De Oliveira, W., Luz, C. P. N., & Pereira, R. (2014). Sex differences in serum CK activity but not in glomerular filtration rate after resistance exercise: is there a sex dependent renal adaptive response? *The journal of physiological sciences*, 64, 31-36.
- Bosch, X., Poch, E., & Grau, J. M. (2009). Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *New England Journal of Medicine*, 361(1), 62-72.
- Carvalho, G., de Almeida, L. P., Silva, V. V., Costa, S. C., Fim, C. S., Pontes, F. M. C., & de Souza Moreira, C. (2021). Aspectos relevantes sobre as intoxicações pelo consumo de pescado. *Avanços em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Espírito Santo*, 4, 118.
- Conforto, E. C., Amaral, D. C., & Silva, S. d. (2011). *Roteiro para revisão bibliográfica sistemática: aplicação no desenvolvimento de produtos e gerenciamento de projetos*. Trabalho apresentado, 8.
- Cultural, A. A., & Ferreira, D. G. (2012). *Causas, efeitos e tratamento da Rabdomiólise*.
- Dantas, H. L., Costa, C. R. B., Costa, L. D. M. C., Lúcio, I. M. L., & Comassetto, I. (2022). Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. *Revista Recien-Revista Científica de Enfermagem*, 12(37), 334-345.
- de Araújo, R., Santos, H. S. P., Silva, S. B., Leal, S. M. S., Araújo, E. M., de Jesus Barbosa, B., & de Sousa Brandão, F. A. (2022). Doença de Haff: Revisão. *Pubvet*, 16(09).
- Feng, G., Luo, Q., Zhuang, P., Guo, E., Yao, Y., & Gao, Z. (2014). Haff disease complicated by multiple organ failure after crayfish consumption: a case study. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 26, 407-409.

- Line, R. L., & Rust, G. S. (1995). Acute exertional rhabdomyolysis. *American family physician*, 52(2), 502-506.
- Machado, M., Zini, E. N., Valadão, S. D., Amorim, M. Z., Barroso, T. Z., & de Oliveira, W. (2012). Relationship of glomerular filtration rate and serum CK activity after resistance exercise in women. *International urology and nephrology*, 44(2), 515-521.
- Martelli, A., Delbim, L., Hunger, M. S., Magalhães, R. A., & Zavarize, S. F. (2021). Fisiopatologia da Síndrome de Haff e progressão para rabdomiólise. *Revista Faculdades do Saber*, 6(13), 1002-1009.
- Matos, G. d. C. B. d. (2022). *Doenças de transmissão hídrica e alimentar transmitidas por alimentos de origem animal: revisão*.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Grupo Prisma\*. (2009). Itens de relato preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises: a declaração PRISMA. *Anais de medicina interna*, 151(4), 264-269.
- Moreira, L. M., Cardoso, K. B., de Sousa Puerro, M. A., de Sousa Ferreira, T. M., de Moraes Cardoso, Y., & Araújo, M. D. (2023). Síndrome de Haff com insuficiência renal aguda após ingestão de peixe. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 23(2), e11671-e11671.
- Raposo, J. N., João, A., Namora, J., & de Carvalho, Á. (2002). Rabdomiólise-breve revisão, a propósito de um caso. *Medicina Interna*, 9(2), 80-84.
- Reese, J. M., Fisher, S. D., & Robbins, D. P. (2012). Exertional rhabdomyolysis: attrition through exercise, a case series and review of the literature. *Journal of Special Operations Medicine: a Peer Reviewed Journal for SOF Medical Professionals*, 12(3), 52-56.
- Ribeiro, L. d. S. (2022). *Síndrome de haff: a importância do controle de qualidade dos pescados*.
- Tolesani Júnior, O., Roderjan, C. N., Carmo Neto, E. d., Ponte, M. M., Seabra, M. C. P., & Knibel, M. F. (2013). Haff disease associated with the ingestion of the freshwater fish *Mylossoma duriventre* (pacu-manteiga). *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 25, 348-351.
- Viana, M. B. L., da Silva, S. C. M., Pinheiro, T. W. N., & de Moraes, T. M. (2023). Síndrome de Haff e seus desafios para a saúde pública: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 12(5), e14112541587-e14112541587.
- Vieira, G. (2022). *Método de Avaliação do Índice de Qualidade (MIQ) para verificação do frescor do pescado*.
- Zu Jeddelloh B. (1939). *Haffkrankheit*. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd*, 57, 138-182.