

A patogênese das porfirias agudas

Carlos André Prauchner¹, Tatiana Emanuelli¹

As porfirias agudas são causadas por uma deficiência na via de biossíntese do heme, que provoca ataques caracterizados por disfunções neuroviscerais (neuropatia autonômica, neuropatia periférica e encefalopatia) e produção excessiva dos precursores porfirínicos, ácido 5-aminolevulínico e porfobilinogênio. O acúmulo de ácido 5-aminolevulínico parece estar envolvido na redução dos níveis de melatonina no plasma dos pacientes, o que poderia estar relacionado com o caráter intermitente e cíclico das crises de porfiria, bem como com algumas alterações psicológicas observadas na fase prodrômica (insônia, depressão, alterações emocionais). Também tem sido sugerido que efeitos oxidantes do ácido 5-aminolevulínico no DNA poderiam explicar a maior suscetibilidade de pacientes que sofreram vários ataques de porfiria ao desenvolvimento de carcinomas hepáticos. No entanto, a neuropatia periférica apresentada pelos pacientes parece não estar relacionada com os aumentos na produção de ácido 5-aminolevulínico. Sugere-se que ela possa estar relacionada a uma depleção de heme que poderia prejudicar o funcionamento de hemoproteínas no sistema nervoso. Além disso, existem evidências convincentes de que a depleção do heme hepático nos pacientes pode provocar um aumento nos níveis de triptofano circulantes, com possíveis conseqüências no sistema nervoso central, tais como aumento nos níveis de serotonina, provocando náuseas, dores abdominais e distúrbios psicomotores e psiquiátricos.

Unitermos: Porfirias agudas; patogênese; ácido 5-aminolevulínico; heme.

The pathogenesis of acute porphyria

Acute porphyria is a disorder characterized by neurological dysfunctions such as autonomic neuropathy, peripheral neuropathy and encephalopathy. Such dysfunctions arise from an enzymatic defect in the heme biosynthetic pathway leading to decreased heme biosynthesis and accumulation of the heme precursors 5-aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen. ALA accumulation seems to be responsible for the reduced plasma melatonin levels observed in porphyria patients. This could be related to the intermittent and cyclical nature of porphyria attacks, as well as to psychological alterations observed in the prodromal phase (insomnia, depression, emotional variations). Moreover, it has been proposed that ALA-induced DNA oxidation may explain the higher incidence of primary liver carcinoma in porphyria patients who have experienced a series of acute crises when compared to asymptomatic carriers. On the other hand, it has been suggested that peripheral neuropathy may be related to heme depletion, leading to a dysfunction of nervous system heme proteins. In addition, there is evidence supporting the notion that a depletion of hepatic heme may increase tryptophan plasma levels leading to enhanced serotonin levels in the central nervous system. Such alteration

¹ Departamento de Tecnologia e Ciência dos Alimentos, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil. Correspondência: Tatiana Emanuelli, Departamento de Tecnologia e Ciência dos Alimentos, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, Campus – Camobi, CEP 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil. Fone: +55-55-220.8254; fax: +55-55-220.8353; e-mail: tati@ccr.ufsm.br

could be the cause of the nausea, abdominal pain and psychomotor disturbances presented by patients.

Key-words: Acute porphyria; pathogenesis; 5-aminolevulinic acid; heme.

Revista HCPA 2002;22(1):16-24

Introdução

As porfirias são doenças hereditárias ou adquiridas, caracterizadas por uma deficiência parcial na atividade de uma das enzimas da via de biossíntese do grupo heme (figura 1), o que leva a uma diminuição nos níveis deste grupamento e a um acúmulo de seus precursores metabólicos (1). Nos casos

de porfirias adquiridas, a deficiência na via de biossíntese do grupo heme pode ocorrer devido à ação inibitória de metais pesados, tais como chumbo (2, 3), mercúrio (2, 4, 5) e selênio (6), ou de herbicidas (7), sobre enzimas desta via. Nos casos de porfirias hereditárias, a deficiência é genética e pode afetar qualquer das enzimas da rota, com exceção da primeira (8) (figura 1).

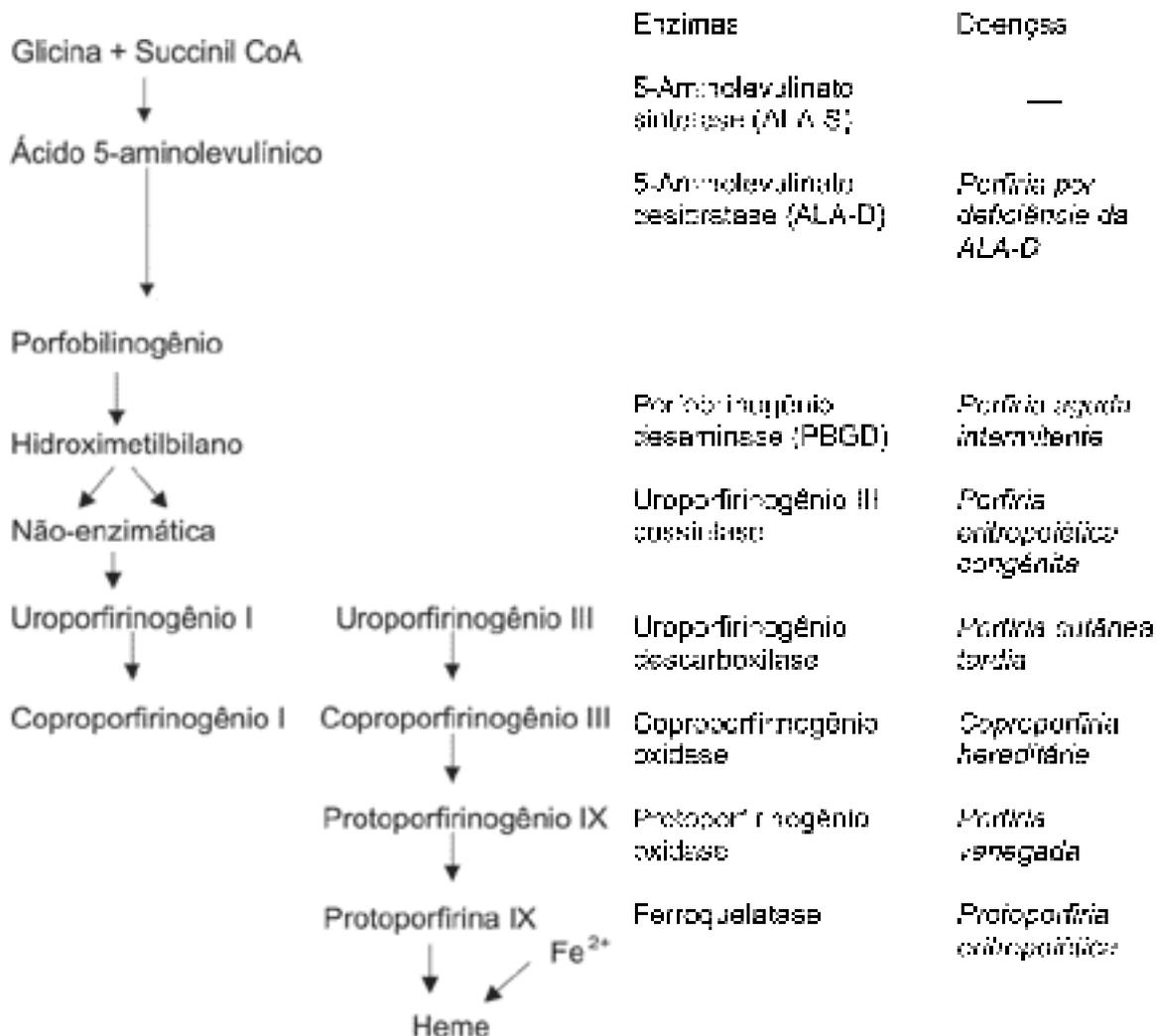


Figura 1. Via de biossíntese do grupo heme e porfirias hereditárias associadas a deficiências em enzimas específicas desta via (1). A primeira enzima da via e as últimas três são mitocondriais, enquanto as outras quatro são citosólicas.

As porfirias hereditárias são classificadas como hepáticas ou eritrocitárias, de acordo com o principal local de expressão da deficiência enzimática (8, 9). A tabela 1 apresenta um resumo dos tipos de porfirias, sua classificação e sintomas característicos. Quatro tipos de porfirias hepáticas – porfiria aguda intermitente (PAI) (10); coproporfiria hereditária (CPH) (11); porfiria variegada (PV) (12); e porfiria por

deficiência da 5-aminolevulinato desidratase (PALAD) (13,14) – são classificadas como “porfirias agudas”, pois estão associadas a ataques caracterizados por disfunções neuroviscerais idênticas (neuropatia) e produção excessiva dos precursores porfirínicos, ácido 5-aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio (PBG) (15,16) (tabela 1).

Tabela 1. Classificação e características das principais porfirias humanas (8)

Doença	Herança	Classificação	Sintomatologia
Porfiria eritropoiética congênita	Autossômica recessiva	Eritropoiética	Fotossensibilidade
Protoporfiria eritropoiética	Autossômica dominante	Eritropoiética	Fotossensibilidade
Porfiria por deficiência da ALA-desidratase ^a	Autossômica recessiva	Hepática	Alterações neuroviscerais
Porfiria aguda intermitente ^a	Autossômica dominante	Hepática	Alterações neuroviscerais
Coproporfiria hereditária ^a	Autossômica dominante	Hepática	Alterações neuroviscerais/fotossensibilidade
Porfiria variegada ^a	Autossômica dominante	Hepática	Alterações neuroviscerais/fotossensibilidade
Porfiria cutânea tardia	Variável	Hepática	Fotossensibilidade

^aPorfirias agudas, as quais são acompanhadas de aumentos na excreção de ALA.

Os ataques observados nas porfirias agudas são caracterizados, inicialmente, pelo comprometimento do sistema nervoso autônomo (neuropatia autonômica): dor abdominal, náuseas, vômitos, constipação, hipertensão, taquicardia (17); e podem progredir para uma neuropatia periférica, predominantemente motora: fraqueza nos músculos distais e alterações sensoriais leves (16,18-20). O comprometimento do sistema nervoso central (encefalopatia porfírica) é comum e se caracteriza por diversos sintomas, tais como ansiedade, insônia, depressão, confusão, alucinações, agitação e paranóia (16,21,22). As convulsões são relativamente raras, mas dificultam o tratamento dos pacientes, uma vez que a maioria das drogas anticonvulsivantes em uso, com exceção dos brometos, podem precipitar os ataques de porfiria (23). Os ataques podem durar vários dias e geralmente são seguidos de uma completa recuperação.

As porfirias agudas ocorrem em todas as raças. A prevalência estimada na maioria dos países da Europa, com exceção da Suécia, é de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes (24), sendo a PAI o tipo mais comum. No entanto, tem sido observada uma prevalência bem maior na população psiquiátrica (210 por 100.000 habitantes, nos Estados Unidos), o que foi atribuído a diagnósticos equivocados devido aos sintomas neuropsiquiátricos das porfirias (25).

Fatores predisponentes nas porfirias agudas

Os pacientes com porfirias agudas podem permanecer assintomáticos durante anos. A expressão clínica da doença geralmente está ligada a fatores ambientais ou adquiridos que precipitam os ataques agudos por aumentar a demanda de heme, estimulando a síntese da enzima ALA-S (8,26). Esta enzima

é responsável pela regulação da biossíntese hepática do heme, cujo controle é feito por retroalimentação (controle negativo), pela concentração intracelular de heme livre (8). O fator predisponente mais importante é a ingestão de medicamentos que sofrem metabolização pelo sistema citocromo P₄₅₀ (dependente de heme). Esses medicamentos induzem a síntese desse complexo enzimático, aumentando o consumo de heme (27,28). Tais medicamentos são contra-indicados para pacientes com porfirias agudas (29). A tabela 2 apresenta uma lista desses medicamentos.

Outros fatores que predispoem aos ataques agudos incluem consumo de álcool, fumo, jejum, estresse, infecções e hormônios esteróides (28,30,31). Os ataques são cinco vezes mais freqüentes em mulheres do que em homens (24). Além disso, tem sido observado que algumas mulheres sofrem ataques pré-menstruais regulares, enquanto outras sofrem ataques durante a gravidez, o que indica que oscilações fisiológicas nos níveis de hormônios esteróides também podem exacerbar as porfirias agudas (32). Os ataques raramente ocorrem antes da puberdade, com exceção dos casos de porfiria por deficiência da ALA-D.

Os pacientes devem ser cuidadosamente aconselhados sobre os fatores predisponentes, estimulados a seguir uma dieta adequada e a abster-se completamente da ingestão de álcool e de medicamentos potencialmente perigosos.

Patogênese

Os mecanismos pelos quais uma deficiência parcial na via de biossíntese do heme provocam uma disfunção transitória dos sistemas nervoso central, periférico e autônomo ainda não estão completamente elucidados. As características bioquímicas comuns a todas as porfirias agudas são: aumento da atividade da ALA-S, superprodução de ALA e deficiência hepática de heme. Atualmente, as hipóteses mais prováveis para explicar a patogênese das porfirias são efeitos neurotóxicos decorrentes

do acúmulo de ALA ou de uma depleção do grupamento heme.

Tem sido proposto que uma deficiência cerebral na biossíntese do heme poderia limitar a sua disponibilidade neste tecido, prejudicando o funcionamento de hemoproteínas importantes para o sistema nervoso, tais como o sistema citocromo P₄₅₀ (33). Alternativamente, uma deficiência periférica na atividade de enzimas heme-dependentes poderia afetar o sistema nervoso. Nesse sentido, foi proposto que a redução na atividade da enzima hepática heme-dependente triptofano pirrolase seria a responsável pelo aumento no nível de triptofano circulante e de serotonina no sistema nervoso central dos pacientes. Essas alterações poderiam estar envolvidas em sintomas tais como náuseas, dores abdominais e distúrbios psicomotores (34-38).

Por outro lado, numerosas observações clínicas têm associado o ALA aos ataques agudos: os ataques ocorrem apenas quando aumenta a excreção de ALA, e os tratamentos efetivos (administração de glicose e hematina) reduzem a excreção de ALA (8,24). Além disso, pacientes com tirosinemia hereditária do tipo I ou intoxicação com chumbo, doenças associadas a aumentos na excreção urinária de ALA, apresentam sintomas semelhantes àqueles dos pacientes com porfirias agudas hereditárias (39, 40-42).

Além das observações clínicas, evidências experimentais reforçam a hipótese de um efeito neurotóxico do ALA. *In vitro*, os efeitos do ALA no sistema nervoso incluem alterações na neurotransmissão mediada por glutamato (43) e GABA (44-47), além da inibição das enzimas Na⁺,K⁺-ATPase (48) e adenilato ciclase (49). *In vivo*, a administração intracerebral de ALA induz convulsões por mecanismos glutamatérgicos (50). Também foi observado que o ALA pode aumentar a sensibilidade a convulsões induzidas por outras drogas (51). No entanto, a administração oral e parenteral de ALA não produziu nenhum efeito tóxico comportamental (52,53), provavelmente devido à reduzida permeabilidade da barreira hematoencefálica a esse composto. Por outro

Tabela 2. Medicamentos potencialmente perigosos para pacientes com porfirias agudas (8)

Perigosos	Potencialmente perigosos
Antipirina	Acetato de alfadolona
Aminodipirina	Alfaxolona
Aminoglutetimida	Agentes alquilantes
Barbitúricos	2-Alil-oxi-3-metilbenzamida
Carbamazepina	Bemegrade
Carbromal	Clonidine
Chlorpramida	Clorofórmio
Danazol	Cloroquina
Dapsone	Colistin
Doclofenaco	Etomidato
Difenilhidatioína	Eritromicina
Preparações ergot	Fluroxona
Ethclorvinol	Aditivos alimentares
Etinamato	Metais pesados
Glutetimida	Hidralazina
Griseofulvina	Quetamina
Isopropilmeprobamato	Metildopa
Mefentoína	Metoclopramida
Meprobamato	Metirapona
Metilprilon	Ácido nalidíxico
Brometo de N-metilescopolamonio	Niquetamida
Novobiocina	Nitrazepam
Fenilbutazona	Nortriptilina
Primadona	o.p'-DDD
Preparações de pirazolona	Pargilina
Succinimidas	Pentazocina
Sulfonamidas	Pentilenetetrazola
Sulfonmetana	Pirazinamida
Estrógenos sintéticos, progestagenos	Rifampina
Tolazamida	Espironolactona
Tolbutamida	Teofilina
Trimetadiona	Tolazamida
Ácido valpróico	Tranilcipromina

lado, a administração sistêmica de ALA provocou uma redução dos níveis plasmáticos de melatonina semelhante à observada em pacientes (54,55). Também foi demonstrado que o ALA pode sofrer auto-oxidação, produzindo radicais livres, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (56,57). Tem-se proposto (58) que lesões oxidativas do DNA, induzidas pelo ALA, seriam responsáveis pela maior incidência de carcinoma hepático primário em pacientes que

sofreram vários ataques de porfiria aguda intermitente do que em portadores assintomáticos (59-62).

No entanto, apesar das diversas evidências de que o ALA exerce numerosas ações neurofarmacológicas *in vitro* e alguns efeitos *in vivo*, ainda existem controvérsias quanto ao papel do ALA na patogênese das porfirias agudas. Recentemente, foi demonstrado que ratos com uma deficiência

genética da enzima PBGD apresentam uma neuropatia periférica semelhante àquela observada nos pacientes (63), mas não apresentam aumento significativo nos níveis de ALA. As causas da neuropatia periférica ainda não foram estabelecidas, mas sugere-se que possam estar relacionadas a uma depleção de heme. Outros fatores que têm contribuído para aumentar a controvérsia em relação ao papel do ALA são: i) as dificuldades em correlacionar alguns efeitos do ALA observados experimentalmente com os sintomas e as concentrações de ALA encontradas nos pacientes, ii) evidências de alta excreção de ALA em alguns pacientes assintomáticos e iii) a inexistência de sinais clínicos de disfunção neurológica após a administração de ALA a voluntários saudáveis (16). Em relação a este último aspecto, convém mencionar que a administração breve de ALA em condições nas quais a biossíntese do grupo heme não está alterada provavelmente não reflete o aumento crônico de ALA observado nas porfirias.

Conclusões

Apesar das evidências recentes de que a neuropatia periférica observada em pacientes com porfirias agudas não estaria relacionada a um aumento na concentração de ALA nos tecidos, parece-nos muito simplista atribuir todos os sintomas neurológicos destas desordens a uma depleção de heme hepático. Isso fica evidente se compararmos os sintomas clínicos e o perfil bioquímico das porfirias agudas hepáticas com a porfiria cutânea tardia, uma porfiria hepática não-aguda. A porfiria cutânea tardia dos tipos I e III se caracteriza por uma deficiência apenas na enzima uroporfirinogênio descarboxilase hepática, sem alteração na atividade da enzima eritrocitária (8). Nesta doença, as crises caracterizadas por fotossensibilidade, são induzidas por agentes porfirínicos que provocam uma depleção do heme hepático, mas os pacientes não apresentam aumentos na excreção urinária de ALA, nem sintomas neurológicos (8).

Considerando os trabalhos desenvolvidos por nosso grupo, bem como diversas evidências da literatura, discutidas acima, nos parece razoável propor que as disfunções neurológicas características das porfirias agudas resultam de mecanismos múltiplos que devem operar paralelamente ou em seqüência, provavelmente influenciando uns aos outros.

Parece claro que o ALA está envolvido em alguns aspectos da patogênese, especialmente na redução dos níveis plasmáticos de melatonina observada nos pacientes (54,55), o que poderia estar relacionado com o caráter intermitente e cíclico das crises de porfiria, bem como com algumas das alterações psicológicas observadas na fase prodrômica (insônia, depressão, alterações emocionais). Também tem sido sugerido que efeitos oxidantes do ALA no DNA (64,65), poderiam explicar a maior suscetibilidade dos pacientes com porfiria ao desenvolvimento de carcinomas hepáticos (59,60,61). Podemos propor que os efeitos excitatórios do ALA estejam envolvidos nas convulsões apresentadas pelos pacientes com porfiria. No entanto, é provável que o envolvimento de mecanismos glutamatérgicos seja limitado, uma vez que os pacientes apresentam poucas lesões neurológicas permanentes, e elas não apresentam muita semelhança com lesões excitotóxicas.

Agradecimentos. Financiamento CNPq (463703/00-6) e FAPERGS (00/1716-8). CAP foi bolsista de iniciação científica da FAPERGS (03/2000 a 02/2001). TE é bolsista pesquisadora do CNPq (processo 520678/00-1).

Referências

1. Sassa S, Kappas A. Molecular aspects of the inherited porphyrias. *J Int Med* 2000;247:169-78.
2. Rocha JBT, Pereira ME, Emanuelli T, Christofari RS, Souza DO. Effects of mercury chloride and lead acetate treatment during the second stage of rapid postnatal brain growth on ALA-D activity in brain, liver, kidney and blood of suckling rats. *Toxicology* 1995;100:27-37.

3. Rocha JBT, Rocha, LK, Emanuelli T, Pereira ME. Effect of mercuric chloride and lead acetate treatment during the second stage of rapid postnatal brain growth on the behavioral response to chlorpromazine and on d-ALA-D activity in weaning rats. *Toxicol Lett* 2001;125:143-50.
4. Rocha JBT, Freitas AJ, Marquez MB, Pereira ME, Emanuelli T, Souza DO. Effects of methylmercury exposure during the second stage of rapid postnatal brain growth on delta-aminolevulinate dehydratase (E.C. 4.2.1.24) of suckling rats. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:1077-83.
5. Emanuelli T, Rocha JBT, Pereira ME, Porciúncula LO, Souza DO. Effects of mercuric chloride intoxication and 2,3-dimercaptopropanol (BAL) treatment on delta-aminolevulinate dehydratase from brain, kidney and liver of adult mice. *Pharmacol Toxicol* 1996;79:136-43.
6. Barbosa NBV, Rocha JBT, Zeni G, Emanuelli T, Beque MC, Braga AL. Effect of organic forms of selenium on delta-aminolevulinate dehydratase from liver, kidney and brain of adult rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;149:243-53.
7. Krijt J, Stranska P, Maruna P, Vokurka M, Sanitrac J. Herbicide-induced experimental variegated porphyria in mice: tissue porphyrinogen accumulation and response to porphyrinogenic drugs. *Can J Physiol Pharmacol* 1997;75:1181-7.
8. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y. The porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly inherited disease. 7th ed. New York: McGraw Hill; 1995. Pp. 2103-60.
9. Sassa S. Hematologic aspects of the porphyrias. *Int J Hematol* 2000;71:1-17.
10. Grandchamp B. Acute intermittent porphyria. *Semin Liver Dis* 1998;18:17-24.
11. Martásek P. Hereditary coproporphyria. *Semin Liver Dis* 1998;18:25-32.
12. Kirsch RE, Meissner PN, Hift RJ. Variegated porphyria. *Semin Liver Dis* 1998;18:33-41.
13. Gross U, Sassa S, Jacob K, et al. 5-Aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria: a twenty-year clinical and biochemical follow-up. *Clin Chem* 1998;44:1892-6.
14. Sassa S. ALAD porphyria. *Semin Liver Dis* 1998;18:95-101.
15. Moore MR. Biochemistry of porphyrias. *Int J Biochem* 1993;25:1353-68.
16. Meyer UA, Schurmans MM, Lindberg RLP. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis* 1998;18:43-52.
17. Blom H, Andersson C, Olofsson B -O, Bjerle P, Wiklund U, Lithner F. Assessment of autonomic nerve function in acute intermittent porphyria; a study based on spectral analysis of heart rate variability. *J Int Med* 1996;240:73-9.
18. Ridley A. The neuropathy of acute intermittent porphyria. *Q J Med* 1969;38:307-33.
19. Mustajoki P, Seppäläinen AM. Neuropathy in latent hereditary hepatic porphyria. *Brit Med J* 1975;2:310-2.
20. Yeung Laiwah AC, MacPhee GJA, Boyle P, Moore MR, Goldberg A. Autonomic neuropathy in acute intermittent porphyria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1025-30.
21. Santosh PJ, Malhotra S. Varied psychiatric manifestations of acute intermittent porphyria. *Biol Psychiatry* 1994;36:744-7.
22. Burgoyne K, Swartz R, Ananth J. Porphyria: reexamination of psychiatric implications. *Psychother Psychosom* 1995;64:121-30.
23. Bylesjö I, Forsgren L, Lithner F, Boman K. Epidemiology and clinical characteristics of seizures in patients with acute intermittent porphyria. *Epilepsia* 1996;37:230-5.
24. Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. *Lancet* 1997;349:1613-7.
25. Tishler PV, Woodward B, O'Connor J, et al. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry* 1985;142:1430-6.
26. Moore MR. International review of drugs in acute porphyria. *Int J Biochem* 1980;12:1089-97.
27. Moore MR. Laboratory investigation of disturbances of porphyrin metabolism. BMA, London (UK): Association of Clinical Pathologists, Broadsheet 109; 1983.
28. De Matteis, F. Toxicological aspects of liver heme biosynthesis. *Semin Hematol* 1988;25:321-9.
29. Meissner PN, Moore MR, Deybach J-C. Drugs and porphyria. *Mol Aspects Med* 1990;11:113-23.
30. Piper WN. Role of heme in endocrine function. *Semin Hematol* 1988;25:330-5.
31. Lip GYH, McColl KEL, Goldberg A, Moore MR. Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria. *Br Med J* 1991;302:507-8.
32. McColl KEL, Wallace AM, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. Alterations in heme biosynthesis during the human menstrual cycle: studies with normal subjects and patients with latent and active, acute intermittent porphyria. *Clin Sci* 1982;62:409-20.

33. Watson CJ. Hematin and porphyria [editorial]. *N Engl J Med* 1975;209:605-7.
34. Price JM, Brown RR, Peters HA. Tryptophan metabolism in porphyria, schizophrenia and a variety of neurologic and psychiatric diseases. *Neurology* 1959;7:456-68.
35. Smith B, Prockop DJ. Central nervous system effects of ingestion of L-tryptophan by normal subjects. *N Engl J Med* 1962;276:1338-41.
36. Hosobuchi Y. Tryptophan reversal of tolerance to analgesia induced by central gray stimulation. *Lancet* 1978;2:47.
37. Litman DA, Correia MA. L-tryptophan: A common denominator of biochemical and neurological events of acute hepatic porphyria. *Science* 1983;22:1031-3.
38. Litman DA, Correia MA. Elevated brain tryptophan and enhanced 5-hydroxytryptamine turnover in acute hepatic heme deficiency: Clinical implications. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;232:337-45.
39. Sassa S, Kappas A. Hereditary tyrosinemia and the heme biosynthetic pathway. *J Clin Invest* 1983;71:625-34.
40. Sakai T, Morita Y. d-Aminolevulinic acid in plasma or whole blood as a sensitive indicator of lead effects, and its relation to the other heme-related parameters. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68:126-32.
41. Mitchell GA, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill; 1995. Pp. 1077-106.
42. Klaassen CD. Heavy metals and heavy-metal antagonists. In: Wonsiewics MJ, McCurdy P. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 1996. Pp. 1649-71.
43. Brennan MJW, Cantrill RC. The effect of delta-aminolevulinic acid on the uptake and efflux of amino acid neurotransmitters in rat brain synaptosomes. *J Neurochem* 1979;33:721-5.
44. Brennan MJW, Cantrill RC. Delta-aminolevulinic acid is a potent agonist for GABA autoreceptors. *Nature (London)* 1979;280:514-5.
45. Bryson SJ, Cutler MG, Moore MR. Picrotoxin antagonizes responses to d-aminolevulinic acid in rat jejunum and uterus. *Br J Pharmacol* 1988;95(Suppl):736.
46. Cutler MG, Turner JM, Moore MR. A comparative study of the effects of delta-aminolaevulinic acid and the GABA_A agonist muscimol, in rat jejunal preparations. *Pharmacol Toxicol* 1991;69:52-5.
47. Emanuelli T, Pagel FW, Alves LB, Regner A, Souza DO. 5-Aminolevulinic acid inhibits [³H]muscimol binding to human and rat brain synaptic membranes. *Neurochem Res* 2001;26:101-5.
48. Russell VA, Lamm MCL, Taljaard JJF. Inhibition of Na⁺,K⁺-ATPase activity by d-aminolevulinic acid. *Neurochem Res* 1983;8:1407-15.
49. Emanuelli T, Pagel FW, Alves LB, Regner A, Souza DO. Inhibition of adenylate cyclase activity by 5-aminolevulinic acid in rat and human brain. *Neurochem Int* 2001;38:213-8.
50. Emanuelli T, Prauchner CA, Dacanal J, et al. Intraestriatal administration of 5-aminolevulinic acid induces convulsions and body asymetry through glutamatergic mechanisms. *Brain Res* 2000;868:88-94.
51. Kosower NS, Rock RA. Seizures in experimental porphyria. *Nature* 1968;217:565-7.
52. Edwards SR, Shanley BC, Reynoldson JA. Neuropharmacology of delta-aminolaevulinic acid 1. Effect of acute administration in rodents. *Neuropharmacology* 1984;23:477-81.
53. Edwards SR, Shanley BC, Reynoldson, JA. Neuropharmacology of delta-aminolaevulinic acid 1. Effect of acute administration in rodents. *Neurosci Lett* 1984;50:169-73.
54. Puy H, Deybach JC, Beaudry P, Callebert J, Touitou Y, Nordmann Y. Decreased nocturnal plasma melatonin levels in patients with recurrent acute intermittent porphyria attacks. *Life Sci* 1993;53:621-7.
55. Puy H, Deybach JC, Bogdan A, et al. Increased d-aminolevulinic acid and decreased pineal melatonin production: a common event in acute porphyria studies in the rat. *J Clin Invest* 1996;97:104-10.
56. Pereira B, Curi R, Kokubun E, Bechara EJJ. 5-Aminolevulinic acid-induced alterations of oxidative metabolism in sedentary and exercise-trained rats. *J Appl Physiol* 1992;72:226-30.
57. Demasi M, Penatti CAA, Roberto D, Bechara EJJ. The prooxidant effect of 5-aminolevulinic acid in the brain tissue of rats: implications in neuropsychiatric manifestations in porphyrias. *Free Radical Biol Med* 1996;20:291-9.

58. Bechara EJH, Medeiros MHG, Monteiro HP, et al. A free radical hypothesis of lead poisoning and inborn porphyrias associated with 5-aminolevulinic acid overload. *Química Nova* 1993;16:385-92.
59. Kauppinen R, Mustajoki P. Acute hepatic porphyria and hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1988;57:117-20.
60. Gubler JG, Bargetzi MJ, Meyer UA. Primary liver carcinoma in two sisters with acute intermittent porphyria. *Am J Med* 1990;89:540-1.
61. Thunnissen PL, Meyer J, Koning RW. Acute intermittent porphyria primary liver-cell carcinoma. *Neth J Med* 1991;38:171-4.
62. Rocha MEM, Bandy B, Costa CA, Barros MP, Pinto AMP, Bechara EJH. Iron mobilization by succinylacetone methyl ester in rats. A model study for hereditary tyrosinemia and porphyrias characterized by 5-aminolevulinic acid overload. *Free Rad Res* 2000;32:343-53.
63. Lindberg RLP, Martini R, Baumgartner M, et al. Motor neuropathy in porphobilinogen deaminase-deficient mice imitates the peripheral neuropathy of human porphyria. *J Clin Invest* 1999;103:1127-34.
64. Fraga CG, Onuki J, Lucesoli F, Bechara EJH, Di Mascio P. 5-Aminolevulinic acid mediates the in vivo and in vitro formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA. *Carcinogenesis* 1994;15:2241-4.
65. Onuki J, Medeiros MHG, Bechara EJH, Di Mascio P. 5-Aminolevulinic acid induces single-strand breaks in plasmid pBR322 DNA in the presence of Fe²⁺ ions. *Biochem Biophys Acta* 1993;1225:259-63.