

Transtorno de Ansiedade Generalizada? Não, porfiria aguda intermitente!

Generalized Anxiety Disorder? No, porphyria, acute intermittent!

DOI:10.34119/bjhrv5n6-202

Recebimento dos originais: 04/11/2022

Aceitação para publicação: 13/12/2022

João Pedro Martins de Albuquerque

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: R. Maj. Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas – MG

E-mail: joaopma@unipam.edu.br

Fernando de Queiroz Nunes e Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: R. Maj. Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas – MG

E-mail: fernandoqnes@unipam.edu.br

Júlio Carneiro do Amaral Neto

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: R. Maj. Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas – MG

E-mail: julioamaral@unipam.edu.br

Karina Alvarenga Ribeiro

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Triângulo

Endereço: R. Maj. Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas – MG

E-mail: karinaalvarenga@unipam.edu.br

RESUMO

Introdução: O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) está entre os principais diagnósticos psiquiátricos do século XXI, sua gama sintomatológica é ampla assim como a lista de possíveis diagnósticos diferenciais. Dentre o grupo de condições metabólicas que mimetizam essa condição está a Porfiria Aguda Intermitente (PAI), uma doença metabólica rara resultante da deficiência da terceira enzima da via de síntese do heme, a hidroximetilbilano-sintase, HMB-sintase. **Justificativa:** A discussão sobre o tema é recente e relevante, no entanto são poucos os artigos em língua portuguesa disponibilizados nas bases de dados. **Objetivos:** Relatar o caso de T. D. F., paciente com longa história de sintomas orgânicos e psiquiátricos inespecíficos, que a levaram por um longo atraso diagnóstico da a Porfiria Aguda Intermitente (PAI). **Metodologia:** Coleta de informações do caso via revisão de prontuário associado a revisão de leitura tipo overview, utilizando as bases Web of Science e BVS. **Conclusão:** O diagnóstico diferencial do transtorno de ansiedade generalizada deve incluir distúrbios metabólicos como a porfiria aguda intermitente.

Palavras-chave: porfiria aguda intermitente, deficiência da Hidroximetilbilano sintase, deficiência da Uroporfirinogênio sintase, transtorno de Ansiedade generalizada.

ABSTRACT

Introduction: Generalized Anxiety Disorder (GAD) is among the main psychiatric diagnoses of the 21st century, its symptomatological range is wide as well as the list of possible differential diagnoses. Among the group of metabolic conditions that mimic this condition is Acute Intermittent Porphyrria (AIP), a rare metabolic disease resulting from the deficiency of the third enzyme of the heme synthesis pathway, hydroxymethylbilane synthase, HMB-synthase. **Justification:** The discussion on the topic is recent and relevant, however there are few articles available in the databases. **Objectives:** To report the case of T.D.F., a patient with a long history of nonspecific organic and psychiatric symptoms, which led to a long delay in the diagnosis of Acute Intermittent Porphyrria (AIP). **Methodology:** Collection of case information via chart review associated with an revision study of literature based on overview methods, using the Web of Science and VHL databases. **Conclusion:** The differential diagnosis of generalized anxiety disorder should include metabolic disorders such as acute intermittent porphyria.

Keywords: porphyria, acute intermittent, Hydroxymethylbilane synthase deficiency, Uroporphyrinogen synthase deficiency, generalized Anxiety disorder.

1 INTRODUÇÃO

A ansiedade pode ser conceituada como um sentimento de angústia, inquietação, temor ou preocupação quanto ao futuro, acompanhada das sensações de tontura, tremores, calafrios, sudorese, aperto no peito, taquicardia e cólicas na ausência de patologias que justifiquem essa sintomatologia. ⁽¹⁾ Embora seja desgastante, essa emoção é uma reação fisiológica às potenciais ameaças do ambiente e importante para desencadear uma resposta adaptativa aos estímulos estressantes. ⁽²⁾ No entanto, a ansiedade torna-se patológica quando expressa de maneira inadequada ou provoca prejuízos sociofuncionais significativos. ^(1, 3) Nesse contexto disfuncional, está o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), um distúrbio caracterizado por ansiedade e preocupação de intensidade e duração desproporcional à probabilidade ou ao impacto do evento antecipado e que interfere de forma significativa na qualidade de vida do indivíduo. ⁽⁴⁾

A prevalência do TAG em adolescentes é de aproximadamente 0,9% e nos adultos varia de 2,9% a 6%. ^(1, 4, 5, 6) Em serviços de atenção primária esse distúrbio é mais comum, podendo chegar à prevalência atual de 22% e ao longo da vida de 40%. ⁽¹⁾ Somado a isso, há a tendência de predomínio no sexo feminino e na meia-idade, com declínio no número de diagnósticos nos anos subsequentes de vida. ⁽⁴⁾

Na ansiedade, a conduta do indivíduo está relacionada à prevenção de riscos e à antecipação de desfechos negativos. ⁽²⁾ A dificuldade para alterar o repertório comportamental caracteriza o TAG e os enfermos manifestam sintomas físicos e psicológicos. ⁽¹⁾ Dessa forma, tensão muscular, tremores, dificuldade para relaxar, fadiga, cefaleia, palpitação, sudorese,

tontura, ondas de frio e calor, dispneia, urgência urinária, diarreia, dores abdominais e no corpo são expressões clínicas do TAG. Somado a essas manifestações somáticas, insônia, irritabilidade, dificuldade de concentração e prejuízo à memória também estão presentes. ^(1, 4, 5) Esses fenômenos estão associados a possíveis consequências negativas relacionados ao estudo, ao trabalho ou à relação conjugal. ^(2, 4, 5)

O diagnóstico de TAG é feito quando há ansiedade e preocupação excessivas na maioria dos dias por pelo menos seis meses e nos diversos eventos ou atividades, como desempenho acadêmico ou profissional. Além disso, a ansiedade deve ser considerada de difícil controle pelo indivíduo e estar associada a pelo menos três dos seguintes seis sintomas: inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele, fatigabilidade, dificuldade em concentrar-se ou sensações de “branco” na mente, irritabilidade, tensão muscular e perturbação do sono. Somado a isso, a ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos devem causar sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo ao funcionamento social, profissional e em outras áreas relevantes da vida. O quadro clínico não é justificado pelo efeito fisiológico de substâncias, como abuso de drogas ou medicamentos, nem mais bem explicado por outro transtorno mental. ⁽⁴⁾

O quadro clínico do TAG é pouco específico e a avaliação preliminar das diferentes funções orgânicas é essencial para excluir outras possíveis causas da sintomatologia. Assim, os diagnósticos diferenciais a serem considerados são diversos e incluem as etiologias plausíveis dos sinais e sintomas identificados, como condições cardiológicas ou endocrinológicas. ⁽⁵⁾ Dentre essas, convém expor a Porfíria Aguda Intermitente (PAI), um distúrbio metabólico raro resultante da deficiência da terceira enzima da via de síntese do heme, a hidroximetilbilano-sintase, HMB-sintase. Essa condição pode produzir distúrbios psiquiátricos graves e simular o quadro clínico do TAG. ⁽⁶⁾

O diagnóstico e o estabelecimento da terapêutica da PAI é um trabalho árduo para os médicos, devido à falta de conhecimento sobre a patologia. Assim, a delonga para o diagnóstico final, e o uso de tratamentos inadequados está associado ao aparecimento de complicações que impactam severamente na vida dos indivíduos que manifestam essa patologia e torna relevante estudos de casos sobre a PAI.

2 RELATO DE CASO

“T. D. F”, 29 anos, sexo feminino, caucasiana, solteira, natural de Serra do Salitre, Minas Gerais e procedente de Patrocínio, Minas Gerais, ensino médio completo e profissão de recepcionista de rádio.

Desde 2010 a paciente apresentava episódios de hiperêmese associados a perda de peso com frequência de um a cada 6 meses e nos últimos anos um a cada 3 meses. O primeiro episódio foi após ingestão de um sanduiche quando apresentou quadro de hiperêmese e resultando em internação por 15 dias com suspeita de intoxicação alimentar. Nesse período houve perda de 14 kg. Recebeu alta hospitalar com medicamentos para vômitos, no entanto os vômitos não cessaram, retornando à internação por mais 30 dias. Liberada após cessar o quadro de hiperêmese, porém sem diagnóstico.

No período em que ocorrem os episódios, a paciente relatava que apresentava piora da insônia, sono não reparador com muitos movimentos dos membros inferiores durante a noite, dor em cólica por todo abdome, constipação intestinal por até 10 dias, dores nas pernas e braços, muitos episódios de vômitos e humor ansioso e deprimido, acompanhados de perda de peso. Em um episódio apresentou também epistaxe e o fluxo menstrual mais intenso. A paciente relacionava os episódios ao período pré-menstrual, sendo os ciclos menstruais irregulares.

Em virtude de as avaliações clínicas não terem proporcionado uma conclusão diagnóstica, a equipe médica que a acompanhava levantou a hipótese de etiologia psiquiátrica. Em abril de 2012 iniciou acompanhamento psiquiátrico, sendo evidenciado discurso organizado e minucioso, pensamento lógico e juízo crítico preservado, associado com relatos de angústia e dores no peito e levantada a hipótese diagnóstica de transtorno de ansiedade não especificado e prescrito: Paroxetina (10mg/dia), Clonazepam (3gts/dia) e Nortriptilina (50mg/dia). Oito meses após iniciada essa terapêutica, a paciente retorna com medos intensos e piora do humor sendo a medicação trocada por Olanzapina (2,5mg/dia), Clonazepam (2mg/dia) e Paroxetina (10mg/dia), com melhora parcial dos sintomas. Em setembro de 2017 a paciente queixava-se de vômitos frequentes, crises de ansiedade, dores no corpo, voz rouca e mantinha perda de peso. Dormia por poucas horas e apresentava palpitações. O eletrocardiograma mostrava uma frequência de 106 bpm. Foi prescrito trileptal 600 mg/dia e Olanzapina 2,5mg/dia, com melhora parcial dos sintomas, apesar de manter o baixo peso, entre 37,8kg a 41,1kg ao longo de dois meses.

Em abril de 2017, paciente procura consulta médica com endocrinologista com queixa de anorexia e intensão de ganhar peso. No momento apresentava $IMC = 13,42\text{kg/m}^2$ com redução de peso referido desde 2010, acompanhado de baixa autoestima, humor deprimido e com comprometimento da volição. A alimentação era rica em açúcares, carboidratos e lipídios com pouca ingestão de proteínas, vegetais e frutas. Não ingeria quantidade de proteínas adequadas. Ao exame físico apresentava-se corada, hidratada, muito emagrecida, acianótica, anictérica, pelos e fâneros normais, sistema respiratório sem alterações, abdome livre e indolor

à palpação, não se observando alterações cardiológicas. Foi estabelecido terapêutica envolvendo medidas de suporte para reeducação alimentar e orientação com relação a atividade física objetivando hipertrofia. Foi descartado anorexia, pois paciente tinha o desejo de ganhar peso.

Em outubro de 2017 solicitou uma consulta de emergência com a endocrinologista durante a qual apresentava histórico de intensa perda de peso, vômitos incoercíveis, dispnéia subjetiva, apetite muito reduzido, paladar sem alterações, muitas dores pelo corpo, parestesia que prejudicava as atividades de vida diária, dores em cólica em todo abdome, astenia intensa e prostração de forma a interromper as atividades laborais, apresentação clínica iniciada no período pré-menstrual. Nesse momento foi solicitada internação para melhor investigação. Durante a internação, a paciente apresentou alucinações auditivas e visuais como sintomas diferentes do quadro anterior. Os exames realizados apresentaram apenas insuficiência renal. Entre as hipóteses diagnósticas mais raras levantadas, foi sugerido Porfíria Aguda Intermitente. O primeiro exame realizado foi o teste da urina exposto à luz solar que mostrou mudança na cor da urina seguido pelo teste de Watson-Schwartz, que faz uma pesquisa qualitativa do porfobilinogênio na urina, também positivo. Foram solicitados os testes quantitativos para a dosagem do porfobilinogênio e ácido deltaminolevulínico que confirmaram Porfíria Aguda Intermitente.

Ela foi transferida para um hospital de referência e em 10 dias de internação teve a administração da primeira dose de Hemantina por meio de acesso central. Após uso da medicação, a paciente manteve estável com menos episódios de agudização.

Em dezembro de 2020 a paciente realizou o sequenciamento e análise molecular dos genes HMBS, PPOX, CPOX e FECH. Os resultados indicaram que T.D.F. é heterozigota para a variante c.423-1G>A do gene HMBS, uma alteração que afeta um sítio de splice no íntron 7 do gene e provavelmente resulta em um produto proteico ausente ou defeituoso. Essa variante não estava presente em bancos de dados populacionais nem relatada na literatura em indivíduos com doença relacionada ao HMBS. No entanto, uma mutação semelhante que afeta o mesmo nucleotídeo, c.423-1G>T, foi determinada como patológica. Por essas razões, o laboratório Invitae classificou a variante como patogênica.

A paciente permanece em acompanhamento em ambulatório de neurologia para controle das complicações musculares, nefrologia para controle da insuficiência renal e ginecologia para uso de Leuprorrelina para indução da menopausa já que as crises são desencadeadas pelo ciclo menstrual. Paciente segue com ganho de peso adequado, em uso de Olanzapina e Leuprorrelina, com agudizações esporádicas e rapidamente controladas.

3 DISCUSSÃO

As porfirias são distúrbios metabólicos resultantes da deficiência ou do aumento da atividade de enzimas que participam da biossíntese do heme. Essa molécula é sintetizada principalmente na medula óssea para a produção de hemoglobina, aproximadamente 85% do total, e no fígado para a síntese de hemoproteínas críticas como as enzimas do citocromo P450, 15% do montante. Assim, essas patologias são classificadas em hepáticas ou eritropoiéticas conforme o local primário no qual ocorre o acúmulo e o excesso das porfirinas ou dos seus precursores, embora algumas exibam características superpostas. O primeiro grupo inclui Porfíria aguda intermitente, Porfíria variegata, Coproporfíria hereditária, Porfíria por deficiência de ALA-desidratase e Porfíria cutânea tardia e o segundo Protoporfíria eritropoiética e Porfíria eritropoiética congênita. (6, 7) A Porfíria aguda intermitente (PAI) é uma porfíria hepática com herança autossômica dominante e baixa penetrância provocada pelos níveis de atividade de 50% do normal da terceira enzima da via de síntese do heme, a hidroximetilbilano-sintase (HMBS), uma proteína responsável pela formação do hidroximetilbilano a partir da desaminação e condensação de quatro moléculas de porfobilinogênio (PBG). (8, 9)

Um estudo prospectivo realizado durante 3 anos com pacientes diagnosticados com porfirias em 11 países na Europa relatou uma incidência anual de porfíria aguda sintomática de 1:5.000.000 e uma prevalência de 1:100.000. Essa pesquisa também descreveu incidência estimada de 0,13:1.000.000 e prevalência de 5,4:1.000.000 na PAI. Esses números são semelhantes em todos os países, exceto na Suécia, a qual demonstrou prevalência de PAI de 23:1.000.000 devido a uma mutação fundadora transmitida secularmente. (10, 11)

O principal componente envolvido na indução da enzima hepática limitadora de velocidade, a ALA-sintase, é o gene HMBS, o qual sofre mutações na PAI e sintetiza parcialmente a enzima hidroximetilbilano-sintase (HMB-sintase ou PBG-desaminase), uma proteína responsável por catalisar a condensação entre a cabeça e a cauda de quatro moléculas de PBG por uma série de desaminações, com a formação do tetrapirrol linear hidroximetilbilano. (11, 12, 13) Esse comprometimento enzimático promove o acúmulo de porfirinas (ácido deltaminolevulínico e porfobilinogênio) e a redução dos níveis de heme, de forma a ocasionar um *feedback* negativo sobre toda a via de síntese, com aumento da produção, do acúmulo tecidual e da excreção de porfirinas. (11, 13)

Portadores de variantes mutantes do gene HMBS podem ter a doença induzida pelo uso de álcool, tabaco, progesterona, estrógeno, febre, restrição calórica, medicamentos e período

menstrual, fato relatado por T.D.F. e observado em sua história clínica. Esses agentes induzem o citocromo P450, de forma a aumentar a atividade do ácido deltaminolevulínico (ALA).^(7, 11)

As manifestações clínicas na porfiria aguda intermitente incluem sintomas neuroviscerais generalizados, com acometimento de sistemas periférico, central, autônomo e visceral. A sintomatologia mais frequente se caracteriza por uma dor abdominal difusa, indeterminada, de forte intensidade, estando presente em 90% dos quadros agudos e quase sempre associada a náuseas e a vômitos.^(10,13)

Os sintomas neurológicos mais prevalentes são neuropatia, predominantemente motora, com fraqueza muscular generalizada, inicialmente proximal que pode progredir para tetraplegia, paralisia respiratória e bulbar em evolução rápida, e neuropatia periférica, secundária à degeneração axonal, a qual afeta primariamente os neurônios motores.^(10,13) As alterações psiquiátricas mais prevalentes são a insônia, agitação, confusão mental e convulsão, os quais eram proeminentes na apresentação clínica de T.D.F. e fizeram com que a equipe médica a diagnosticasse incorretamente com TAG e não PAI.⁽¹⁰⁾ Também pode ocorrer hiponatremia é resultado da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, sendo o distúrbio hidroeletrólítico mais frequente.⁽¹³⁾

A suspeita diagnóstica de PAI pode ser um desafio devido a sua ampla sintomatologia, mas a presença de dor abdominal ou outros sintomas inespecíficos aliados à dosagem de ALA e PBG urinários podem auxiliar no diagnóstico.^(8, 9)

Um título expressivo de PBG urinário confirma que o paciente apresenta defeito em um dos genes que levam as diferentes porfirias. Além da dosagem de precursores da porfirina, a quantificação das porfirinas urinárias, fecais e plasmáticas podem contribuir no raciocínio. As frações urinárias tendem a estar aumentadas na PAI, podendo deixar a urina avermelhada se o paciente tiver concentrações muito altas. Já as frações fecais e plasmáticas costumam estar normais ou ligeiramente aumentadas.⁽⁸⁾

Para concluir o diagnóstico de PAI é necessário a verificação da atividade enzimática do HMBS e a realização dos testes genéticos. Para detectar *missense*, *nonsense*, *frameshift* e mutações *splice*, o uso da técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) e o sequenciamento direto dos exóons são geralmente suficientes. Em casos de grandes deleções ou duplicações intragênicas, a Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação (MLPA) e PCR fluorescente/tempo real é mais recomendada e sensível. A sensibilidade para mutações no GENE HMBS é de 97-100%.⁽⁹⁾

As medidas terapêuticas mais utilizadas na clínica incluem infusões de heme, suporte calórico, terapia de interferência de ácido ribonucleico, terapia de reposição enzimática e

transplante de hepatócitos. ⁽¹³⁾ De maneira geral, a hospitalização é necessária para avaliação e tratamento da doença, com a finalidade de evitar desequilíbrios hidroeletrolíticos e complicações neurológicas. Quanto ao tratamento farmacológico, opiáceos são usualmente utilizados para a dor e doses baixas a moderadas de uma fenotiazina estão indicadas para náusea, vômito, ansiedade e agitação. Alterações do ritmo cardíaco e distúrbios pressóricos requerem o uso de bloqueadores adrenérgicos, os quais devem ser administrados com cautela em pacientes com hipovolemia, nos quais o mecanismo compensatório baseado na secreção aumentada de catecolaminas pode levar a um agravamento do quadro volêmico. ⁽¹³⁾ O uso de anticonvulsivantes durante quadros neurológicos é contraindicado devido à grande probabilidade de exacerbação da crise, no entanto, estudos apontam relativa segurança com o uso de gabapentina, vigabatrina e determinados benzodiazepínicos. A correção dos quadros de hiponatremia e hipomagnesemia, é importante, particularmente quando estas condições estão associadas a convulsões. ⁽¹³⁾ Assim que os primeiros sintomas neurológicos surgem, a terapia de infusão de heme está indicada, havendo melhora a partir de 48h. Por atuar como um fator de transcrição limitante da enzima hepática ALAS1, promove queda da exceção de ALA e PBG normalmente chegada a valores esperados em três a seis dias, no entanto nem todos os pacientes respondem ao tratamento, cerca de metade dos pacientes serão considerados respondedores à terapia com heme. ⁽¹⁶⁾ Além disso, outra medida que auxilia em qualquer escolha farmacológica é o suporte calórico adequado devido ao efeito repressivo sobre a ALA sintase hepática, em especial quando o paciente possui crises induzidos ou exacerbados por baixa ingesta calórica e sintomatologia leve. A dor persistente na PAI não deve ser negligenciada, e o uso de opiáceos e gabapentina é primordial, visto que a ativação de vias nociceptivas e neuroendócrinas ativam o ALAS1, o que induz ou piora os sintomas. ⁽¹⁶⁾ Antes da terapia de infusão de heme se tornar o tratamento de escolha para os ataques graves ou duradouros, sobretudo naqueles com hiponatremia, convulsões, psicose ou neuropatia, a carga de carboidratos era considerada por muitos o tratamento padrão para uma crise aguda de porfiria. O uso de carboidrato baseia-se no efeito antagônico da glicose no ALAS1 e ainda é frequentemente relevante no manejo das crises leves. A sua via de administração com maior consenso é a oral, visto que a carga intravenosa causa risco potencial de hiponatremia, edema cerebral e desmielinização osmótica. ⁽¹⁰⁾ Por ser a principal fonte de produção excessiva de precursores do heme, em pacientes com grave comprometimento devido à PAI com crises agudas fortes e recorrentes, o transplante hepático pode ser uma opção. O transplante extingue o defeito metabólico, normalizando os níveis de ALA e PBG. Outra técnica mais recente é o transplante de hepatócitos, método menos invasivo e mais acessível economicamente. Em estudos com camundongos, a intervenção possibilitou a

redução de cerca 50% em ALA e PBG no plasma. Todavia, é uma terapêutica que ainda demanda mais investigações, principalmente no que se refere ao acompanhamento longitudinal dos resultados de melhora metabólica. ⁽¹³⁾

4 CONCLUSÃO

As porfirias são distúrbios metabólicos resultantes da deficiência ou do aumento da função de proteínas que constituem a via de biossíntese do heme. A PAI é uma porfiria hepática provocada pelos níveis reduzidos de atividade da HMBS. Suas manifestações clínicas incluem sintomas neuroviscerais generalizados, como dor abdominal difusa, neurológicos, como neuropatia motora, e psiquiátricos, como ansiedade difusa. Essa história clínica inespecífica e diversa justifica a ampla lista de diagnósticos diferenciais, dentre os quais estão os transtornos psiquiátricos, como o TAG. Nesse contexto, identificar a PAI de forma rápida é fundamental para evitar o uso de medicamentos que possam piorar a doença e iniciar a terapêutica adequada.

REFERÊNCIAS

1. Alvarenga, Pedro Gomes de; Andrade, Arthur Guerra de. **Fundamentos em Psiquiatria**. São Paulo: Manole, 2018.
2. Miguel, Euripedes Constantino; et al. **Clínica Psiquiátrica**. 2. ed. v. 2. São Paulo: Manole, 2021.
3. Bear, Mark F.; Connors, Barry W.; Paradiso, Michael A. **Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
4. American Psychiatric Association. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Porto Alegre: Artmed, 2014.
5. Sadock, Benjamin J. Sadock, Virginia A. Ruiz, Pedro. **Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica**. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.
6. Jameson, J. Larry; et al. **Medicina Interna de Harrison**. 20. ed. Porto Alegre: AMGH, 2020.
7. Yasuda, Makiko; Chen, Brenden; Desnick, Robert J. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. **Molecular Genetics and Metabolism**. [s. l.], v. 128, n. 3, p. 320-331, nov. 2019.
8. Phillips, John D. Heme Biosynthesis and the Porphyrins. **Molecular Genetics and Metabolism**. [s. l.], v. 128, n. 3, p. 164-177, nov. 2019.
9. Szlendak, Urszula; Bykowska, Ksenia; Lipniacka, Agnieszka. Clinical, Biochemical and Molecular Characteristics of the Main Types of Porphyria. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**. [s. l.], v. 25, n. 3, p. 361-368, abr. 2016.
10. Stein, Penelope E.; Badminton, Michael N.; Ress, David C. Update review of the acute porphyrias. **British Journal of Haematology**. [s. l.], v. 176, n. 4, p. 527-538, dez. 2016.
11. Ma, Liyan et al. Recent advances in the epidemiology and genetics of acute intermittent porphyria. **Intractable & Rare Diseases Research**. [s. l.], v. 9, n. 4, p. 196-204, nov. 2020.
12. Ferreira, Fernando R. L., Silva, Carlos A. A., Costa, Samantha X. Porfíria aguda intermitente, um importante e raro diagnóstico diferencial de abdômen agudo: relato de caso e revisão da literatura. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. [s. l.], v. 23, n. 4, p. 510-514, dez, 2011.
13. Bustad HJ, et.al. Acute Intermittent Porphyria: An Overview of Therapy Developments and Future Perspectives Focusing on Stabilisation of HMBS and Proteostasis Regulators. **International journal of molecular sciences**. [s. l.], v.12, n. 22(2), p. 675, jan, 2021.
14. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrins. **Lancet**. [s. l.] V.13, n.375 (9718), p. 924-37, mar, 2010.
15. Stölzel, Ulrich; doss, Manfred O.; schuppan, Detlef. Clinical Guide and Update on Porphyrins. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 157, p. 365-381, 2019.