

Consenso Português de Porfirias Agudas: Diagnóstico, Tratamento, Monitorização e Referenciação

Portuguese Consensus on Acute Porphyrrias: Diagnosis, Treatment, Monitoring and Patient Referral

Luís BRITO-AVÓ^{1,2,3}, Luísa PEREIRA^{3,4}, Anabela OLIVEIRA⁵, Filipa FERREIRA⁶, Paulo FILIPE⁷, Inês COELHO RODRIGUES⁸, Eduarda COUTO⁹, Fátima FERREIRA¹⁰, André AIROSA PARDAL¹¹, Pedro MORGADO^{12,13,14}, Sónia MOREIRA^{3,15,16}
Acta Med Port 2023 Nov;**36(11):753-764** ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.20323>

RESUMO

As porfirias agudas são um grupo de doenças metabólicas raras, causadas pela deficiência numa das enzimas envolvidas na biossíntese do heme, originando uma elevada e anormal acumulação de intermediários tóxicos. As porfirias agudas são caracterizadas por crises potencialmente fatais e, em alguns doentes, por manifestações crónicas que têm um impacto negativo no funcionamento diário e na qualidade de vida. As manifestações clínicas incluem um amplo espectro de sintomas gastrointestinais, neuropsiquiátricos e/ou dermatológicos. Existem métodos de diagnóstico eficazes amplamente disponíveis, mas devido à heterogeneidade e inespecificidade das manifestações clínicas, muitas vezes decorrem vários anos desde o início dos sintomas até ao diagnóstico das porfirias agudas, atrasando o tratamento e aumentando a morbilidade. Assim, o aumento da consciencialização para as porfirias agudas entre os profissionais de saúde é considerado fundamental para reduzir o impacto da doença. O tratamento centra-se na eliminação dos potenciais precipitantes, tratamento sintomático e supressão da via hepática de síntese do heme, através da administração de hemina ou givosiran. Além disso, a monitorização adequada dos doentes com porfirias agudas e dos seus familiares é crucial para prevenir crises agudas, hospitalização e complicações a longo prazo. Considerando isto, um painel multidisciplinar elaborou um consenso nacional, com o objetivo de fornecer orientações para o diagnóstico rápido e eficiente das porfirias agudas, assim como recomendações, baseadas em evidência científica, para o tratamento e monitorização de doentes com estas patologias e as suas famílias, em Portugal. Para tal, a evidência científica atual sobre porfirias agudas disponível na literatura foi exaustivamente revista e discutida por todos os autores entre novembro de 2022 e maio de 2023.

Palavras-chave: Consenso; Encaminhamento e Consulta; Porfirias/diagnóstico; Porfirias/tratamento; Porfria Aguda Intermitente/diagnóstico; Porfria Aguda Intermitente/tratamento; Portugal

ABSTRACT

Acute porphyrias are a group of rare genetic metabolic disorders, caused by a defect in one of the enzymes involved in the heme biosynthesis, which results in an abnormally high accumulation of toxic intermediates. Acute porphyrias are characterized by potentially life-threatening attacks and, for some patients, by chronic manifestations that negatively impact daily functioning and quality of life. Clinical manifestations include a nonspecific set of gastrointestinal, neuropsychiatric, and/or cutaneous symptoms. Effective diagnostic methods are widely available, but due to their clinical heterogeneity and non-specificity, many years often elapse from symptom onset to diagnosis of acute porphyrias, delaying the treatment and increasing morbidity. Therefore, increased awareness of acute porphyrias among healthcare professionals is paramount to reducing disease burden. Treatment of acute porphyrias is centered on eliminating the potential precipitants, symptomatic treatment, and suppressing the hepatic heme pathway, through the administration of hemin or givosiran. Moreover, properly monitoring patients with acute porphyrias and their relatives is fundamental to preventing acute attacks, hospitalization, and long-term complications. Considering this, a multidisciplinary panel elaborated a consensus paper, aiming to provide guidance for an efficient and timely diagnosis of acute porphyrias, and evidence-based recommendations for treating and monitoring patients and their families in Portugal. To this end, all authors exhaustively reviewed and discussed the current scientific evidence on acute porphyrias available in the literature, between November 2022 and May 2023.

Keywords: Consensus; Porphyria, Acute Intermittent/diagnosis; Porphyria, Acute Intermittent/therapy; Porphyrias/diagnosis; Porphyrias/therapy; Portugal; Referral and Consultation

1. Serviço de Medicina Interna. Hospital CUF Tejo. Lisboa. Portugal.
2. Unidade de Doenças Raras. Hospital CUF Tejo. Lisboa. Portugal.
3. Núcleo de Estudos de Doenças Raras da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Lisboa. Portugal.
4. Unidade de Cuidados Paliativos. Hospital CUF Tejo. Lisboa. Portugal.
5. Serviço de Medicina I. Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.
6. Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética. Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Porto. Portugal.
7. Unidade de Investigação de Dermatologia. Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes. Lisboa. Portugal.
8. Serviço de Gastroenterologia. Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.
9. Departamento de Medicina Interna. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar Póvoa de Varzim - Vila do Conde. Póvoa de Varzim. Portugal.
10. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar e Universitário de São João. Porto. Portugal.
11. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal.
12. Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde. Escola de Medicina. Universidade do Minho. Braga. Portugal.
13. Laboratório Associado do Governo Português ICVS/3B's. Braga/Guimarães. Portugal.
14. Serviço de Psiquiatria. Hospital de Braga. Braga. Portugal.
15. Serviço de Medicina Interna. Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.
16. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Luís Brito-Avó. luisavo@netcabo.pt

Recebido/Received: 21/06/2023 - **Aceite/Accepted:** 11/09/2023 - **Publicado/Published:** 02/11/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



INTRODUÇÃO

As porfirias são um grupo de doenças metabólicas genéticas raras, causadas pela deficiência de uma das enzimas envolvidas na biossíntese do heme, originando uma acumulação de precursores específicos do heme.^{1,2} As porfirias podem ser classificadas como porfirias agudas ou porfirias fotocutâneas não agudas, caracterizadas por crises neuroviscerais intermitentes ou por fotossensibilidade cutânea moderada a grave, respetivamente.³⁻⁵

As porfirias agudas compreendem três doenças autosómicas dominantes – a porfiria aguda intermitente (AIP), a coproporfiria hereditária (HCP) e a porfiria variegada (VP) – e uma forma rara de doença autossómica recessiva, a porfiria por deficiência de ácido aminolevulínico desidratase (ADP).^{3,5,6}

As porfirias agudas são caracterizadas por crises agudas potencialmente fatais, que consistem frequentemente em dor acompanhada ou precedida por sintomas neuropsiquiátricos e neuropatia periférica. Nas VP e HCP também podem formar-se lesões cutâneas resultantes da exposição solar. As crises agudas recorrentes predispõem de modo crescente a sintomas crónicos e a complicações a longo prazo.⁷⁻⁹

FISIOPATOLOGIA

As porfirias agudas resultam de uma mutação genética que provoca uma deficiência parcial numa das quatro enzimas específicas da biossíntese do heme. Detalhadamente, a ADP é causada por uma função anormal da ácido aminolevulínico desidratase e a AIP por uma deficiência na hidroximetilbilano sintase; a HCP é causada por um defeito na coproporfirinogénio oxidase, e a VP por uma deficiência na protoporfirinogénio oxidase.^{3,5,6}

A disfunção destas enzimas é uma condição essencial, mas não suficiente para desenvolver porfiria aguda. De facto, a atividade da aminolevulínico ácido sintase 1 (ALAS1), a primeira enzima limitante na biossíntese do heme no fígado, é determinante para o desenvolvimento de porfiria aguda. A atividade da ALAS1 pode ser induzida direta ou indiretamente por diversos fatores ambientais e fisiológicos, como determinados medicamentos, stresse, infeção, restrição calórica, uso de álcool, tabagismo e flutuação das hormonas sexuais femininas.^{3,5}

A regulação positiva da ALAS1 associada à deficiência de uma das enzimas a jusante origina uma acumulação anormal e tóxica de porfirinas e dos seus precursores, ácido aminolevulínico (ALA) e porfobilinogénio (PBG). O aumento da libertação destes intermediários na circulação sanguínea pode causar lesões no sistema nervoso e noutros órgãos.^{3,5,10}

EPIDEMIOLOGIA

As porfirias agudas têm uma prevalência combinada de aproximadamente cinco casos por cada 100 000 indivíduos em todo o mundo.^{5,10-12} A AIP é o tipo mais comum, com uma prevalência estimada das mutações relacionadas com a doença que varia entre 1:1299 e 1:1700 na popula-

ção geral.^{13,14} Nos países europeus, a incidência foi calculada como 0,13, 0,08 e 0,02 novos casos/ano por milhão de habitantes para a AIP, VP e HCP, respetivamente, e a prevalência foi determinada como 5,4 e 3,2 por milhão de habitantes para AIP e VP, respetivamente.¹² A ADP é uma porfiria extremamente rara, com menos de 10 casos descritos na literatura.³ Em Portugal, a incidência e prevalência das porfirias agudas não são atualmente conhecidas.

A penetrância clínica das porfirias agudas é baixa, e estima-se que seja de 1% nos doentes com uma mutação associada a AIP, o que sugere um papel importante dos genes modificadores e/ou fatores ambientais no desencadeamento de crises agudas.^{13,14}

DIAGNÓSTICO

As porfirias agudas são raras e caracterizadas por um conjunto inespecífico de manifestações; consequentemente, muitos doentes permanecem sem diagnóstico ou são frequentemente diagnosticados erroneamente com outras condições médicas. Um estudo populacional reportou um atraso de até 15 anos desde o início dos sintomas até ao diagnóstico de porfirias agudas.¹⁵ Um diagnóstico precoce é fundamental para o tratamento rápido e eficaz, para reduzir os custos de saúde e para obter melhores resultados.¹⁶

Manifestações clínicas e laboratoriais

Crises agudas

As crises agudas podem ocorrer em todas as porfirias agudas e são clinicamente indistinguíveis. Os doentes geralmente apresentam um conjunto de sinais e sintomas inespecíficos causados por disfunção nos sistemas nervoso autónomo, central e periférico (Fig. 1). Classicamente, dor abdominal, neuropatia periférica e alterações no estado mental constituem a tríade sintomática de uma crise aguda.^{6,7,17}

A dor abdominal intensa é muitas vezes o sintoma inicial de uma crise, e é o sintoma mais comum reportado pelos doentes (74% - 100%). A dor normalmente persiste durante horas a vários dias, e diminui gradualmente. O padrão da dor é difuso, de natureza cólica, e é comumente acompanhado de náuseas e vômitos (42% - 88%) e obstipação (50%). Muitas vezes, o exame abdominal não mostra alterações significativas. Dores nas costas, pernas, braços ou peito também são frequentes (72% - 77%).^{6,7,18}

Alterações comportamentais podem preceder uma crise aguda e um amplo espectro de sintomas psiquiátricos pode ocorrer durante uma crise. Entre os doentes com porfirias agudas, 20% a 58% apresentam sintomas neuropsiquiátricos antes e durante as exacerbações agudas. O amplo espectro de manifestações psiquiátricas inclui irritabilidade e perturbações subtis de humor, ansiedade, distúrbios comportamentais e do sono, depressão grave, psicose, alterações de personalidade, catatonia e demência.¹⁹⁻²¹ O mesmo doente pode apresentar manifestações variadas entre diferentes crises.²²

Os doentes podem também apresentar fraqueza motora

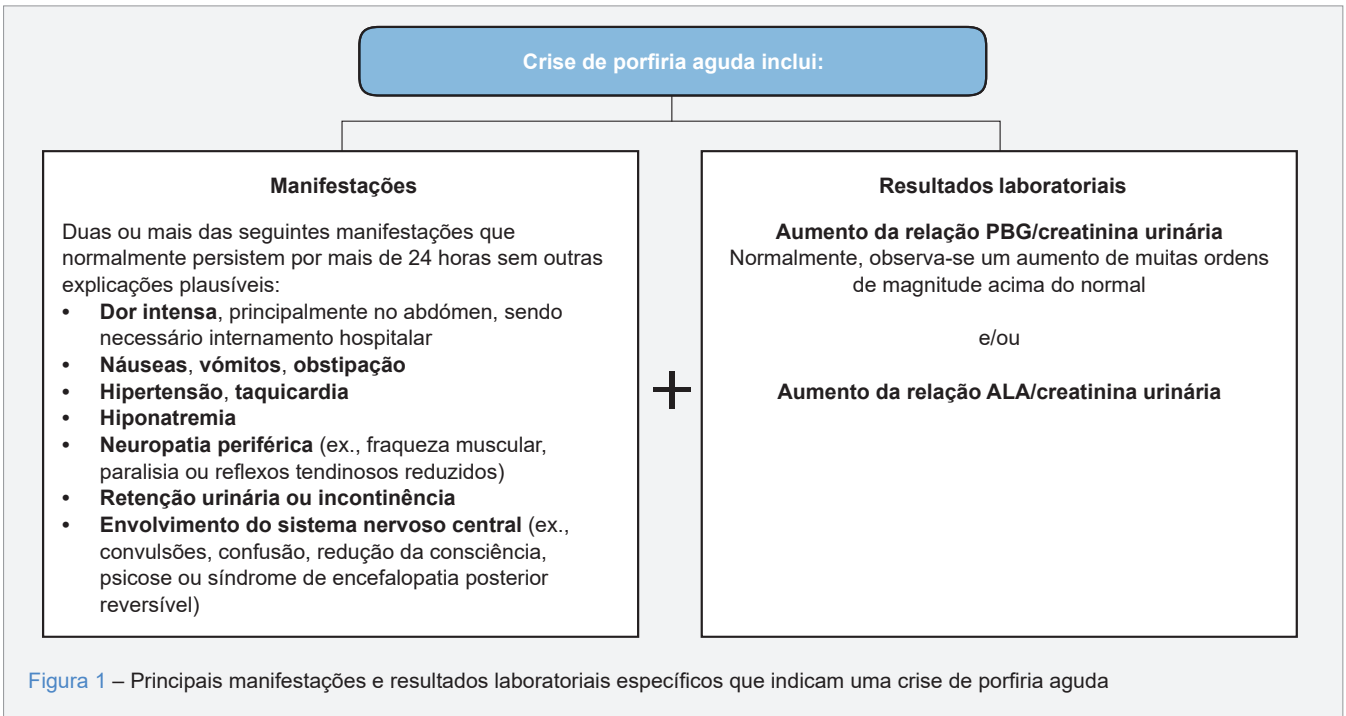


Figura 1 – Principais manifestações e resultados laboratoriais específicos que indicam uma crise de porfiria aguda

e alterações de sensibilidade tipicamente ligeiras em gravidade, que melhoram à medida que a dor desaparece. Raramente, a fraqueza motora progressiva pode evoluir para paralisia completa, incontinência ou retenção urinária, dificuldades de deglutição e insuficiência respiratória.^{5,20,23}

A hiponatremia é uma característica comum (25% - 60% das crises agudas) e um marcador da gravidade da crise. A hiponatremia deve-se principalmente ao envolvimento do hipotálamo, que resulta na síndrome de secreção inadequada da hormona diurética (SIADH).²⁴ Outras alterações laboratoriais, como hipomagnesemia, elevações discretas das aminotransferases, anemia, leucocitose, e aumento da proteína C reativa também podem ser detetadas.^{4,25,26}

As convulsões ocorrem em até 20% dos doentes com AIP e estão frequentemente associadas a hiponatremia grave.^{2,20,27} Casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível induzida por porfiria têm sido relatados.²⁸

O aumento da atividade simpática leva a taquicardia, sudorese excessiva e hipertensão, que ocorrem em cerca de 60% das crises agudas. Disritmias cardíacas ocorrem em situações raras.⁷

A maioria dos doentes não tem crises agudas ou apresenta apenas algumas durante a sua vida; no entanto, alguns doentes sofrem crises recorrentes (≥ quatro crises/ano) e/ou apresentam sintomas graves e crónicos.^{12,29} Por definição, os doentes sintomáticos são aqueles que tiveram pelo menos uma crise de porfiria aguda nos últimos dois anos; enquanto os doentes assintomáticos são aqueles que sofreram pelo menos uma crise de porfiria aguda no passado, mas não tiveram manifestações relacionadas com porfiria aguda durante os últimos dois anos. Os doentes assintomáticos podem ainda ser distinguidos como

doentes em remissão ou excretores elevados, de acordo com a relação PBG/creatinina urinária – menor ou superior a quatro vezes o limite superior do normal, respetivamente.⁶

Manifestações cutâneas

A porfiria variegada e HCP podem estar associadas a lesões fotocutâneas, que resultam da produção excessiva e acumulação cutânea de porfirinas fotorreativas.³⁰ As manifestações cutâneas podem ocorrer isoladamente ou associadas a sintomas agudos, e em 60% dos doentes com VP, estas podem ser o único sinal da doença.^{31,32}

Clinicamente, as bolhas ou lesões vesiculares estão limitadas à pele exposta ao sol, como o dorso das mãos e pés, face, pescoço e pernas. Outras manifestações cutâneas incluem fragilidade da pele, hipertricose e aumento da pigmentação das áreas expostas ao sol. As manifestações cutâneas variam sazonalmente, sendo mais intensas no verão e outono.³¹

Sintomas crónicos

Embora a maioria dos doentes sintomáticos com porfiria aguda tenha resolução completa dos seus sintomas entre as crises, os doentes com múltiplas crises recorrentes podem desenvolver sintomas crónicos. Num estudo de quatro anos de história natural da doença, quase 75% dos doentes relataram sintomas crónicos entre as crises.³³ Noutro estudo observacional, foram relatados sintomas crónicos em 85% dos doentes com AIP com crises esporádicas (< quatro crises/ano) e 46% dos doentes com AIP latente (sem crises).³⁴

A dor crónica é geralmente o sintoma mais reportado,

seguida de cansaço, ansiedade, náuseas e insónia.^{29,34-36} As manifestações crónicas afetam negativamente muitos aspetos da vida diária e contribuem para uma redução considerável da qualidade de vida relacionada com a saúde de doentes com porfiria aguda.^{29,34,36}

Complicações a longo prazo

A doença hepática subclínica é comum na porfiria aguda e manifesta-se como transaminite progressiva, fibrose, cirrose, ou carcinoma hepatocelular levando à morte prematura. Numa revisão sistemática recente envolvendo 7381 doentes com porfiria, o cancro primário de fígado foi diagnosticado em 4,8% dos doentes, dos quais 3,3% (do total) tinham carcinoma hepatocelular.³⁷ A presença de fibrose hepática avançada e cirrose não são pré-requisitos para a formação de carcinoma hepatocelular em doentes com porfiria aguda.^{37,38}

A doença renal crónica também é comum, particularmente em doentes sintomáticos com AIP. Num estudo de coorte de 10 anos, a doença renal crónica ocorreu aproximadamente em 59% dos doentes sintomáticos com AIP, com um declínio na taxa de filtração glomerular de ~1 mL/min/1,73 m² anualmente.³⁹ Entre estes doentes, 2,7% progrediram para doença renal terminal.³⁹ Adicionalmente, um estudo recente reportou um risco cinco vezes maior de doença renal crónica avançada em doentes com porfiria aguda relativamente à população geral.⁴⁰ A doença renal associada à porfiria apresenta-se tipicamente como lesão tubulointersticial crónica e hiperplasia íntima fibrosa crónica com atrofia cortical focal.^{41,42}

O declínio da função renal também pode estar relacionado com hipertensão crónica. De facto, no estudo de 10 anos acima mencionado, a hipertensão foi descrita em 62% dos doentes sintomáticos.³⁹ Além disso, a hipertensão pode também ocorrer em doentes com função renal normal. A hipertensão crónica é mais frequente nos casos sintomáticos (71% - 73%), do que nos assintomáticos (26%).⁴³

Por fim, a morte pode ocorrer durante as crises agudas e/ou como resultado de complicações a longo prazo.^{44,45}

Diagnóstico laboratorial

Testes de primeira linha

Em doentes sintomáticos, o diagnóstico bioquímico de primeira linha consiste na análise de PBG, ALA e porfirinas numa amostra única de urina. O Teste de Hoesch, com reagente de Erhlich, é um teste rápido para a determinação de PBG na urina.⁴⁶ O momento ideal para recolher a amostra de urina é durante ou logo após uma crise, quando os níveis de PBG ou ALA se encontram mais elevados. A coloração avermelhada, roxa ou castanha da urina é comum durante as crises agudas, e a urina pode escurecer ainda mais após a exposição à luz. A amostra de urina deve ser protegida da luz e congelada (preferencialmente) ou refrigerada durante o transporte e armazenamento. Os resultados devem ser normalizados para a concentração de creatinina para uma interpretação mais fiável (por favor consulte o artigo de Stein *et al*⁶, que apresenta considerações detalhadas sobre a interpretação da relação PBG/creatinina na urina).^{6,17,46,47}

O diagnóstico da AIP, VP e HCP requer a presença de níveis aumentados de PBG na urina, que estão frequentemente muitas ordens de magnitude acima do normal, o que não ocorre em nenhuma outra patologia médica (Tabela 1).^{6,48} Este elevado grau de especificidade permite a rápida identificação e tratamento. Excepcionalmente, na ultra rara ADP, os níveis de PBG estão normais, mas os níveis de ALA estão tipicamente elevados.^{17,46,47}

A determinação das porfirinas na urina é importante para garantir que a VP ou HCP não sejam diagnosticadas erradamente, isto porque os níveis de PBG na urina estão frequentemente menos elevados e retornam ao normal mais rapidamente na VP e HCP do que na AIP.⁶ Os aumentos gerais das porfirinas

Tabela 1 – Resultados dos testes de diagnóstico para cada subtipo de porfiria aguda. Adaptado da referência¹⁷

Subtipo de porfiria aguda	Apresentação clínica	Testes de primeira linha			Testes de segunda linha		Testes de terceira linha Testes genéticos
		PBG urinário	ALA urinário	Porfirinas urinárias	Porfirinas plasmáticas por análise de fluorescência	Porfirinas fecais	
ADP	Crises agudas	Normal ou ligeiro ↑	↑↑	COPRO III ↑	Sem pico ou ~619 nm	Normal ou ligeiro ↑	ALAD
AIP	Crises agudas	↑↑	↑	URO, COPRO III ↑	Sem pico ou ~619 nm	Normal ou ligeiro ↑	PBGD
HCP	Crises agudas e/ou sintomas cutâneos	↑	↑	URO, COPRO III normal ou ↑	Sem pico ou ~619 nm	COPRO III ↑↑ COPRO III/COPRO I > 2	CPOX
VP	Crises agudas e/ou sintomas cutâneos	↑	↑	URO, COPRO III normal ou ↑	~626 nm	PROTO ↑ >> COPRO III	PPOX

ADP: porfiria por deficiência de ALA desidratase; AIP: porfiria aguda intermitente; ALA: ácido aminolévulinico; COPRO III: coproporfirina III; HCP: coproporfirina hereditária; PBG: porfobilinogénio; PROTO: protoporfirina; URO: uroporfirina; VP: porfiria variegada; ↑ aumento.

EDITORIAL
PERSPECTIVA
ARTIGO ORIGINAL
ARTIGO DE REVISÃO
CASO CLÍNICO
IMAGENS MÉDICAS
NORMAS ORIENTAÇÃO
CARTAS

não são específicos das porfirias e podem ser encontrados noutras doenças hepáticas de várias causas; no entanto, existe um padrão específico de porfirinas em cada subtipo de porfiria aguda (Tabela 1).^{17,46,47}

Testes de segunda linha

A determinação de porfirinas plasmáticas e fecais e a análise de fluorescência do plasma são testes diagnósticos de segunda linha úteis para confirmar ou excluir porfirias ou para determinar o subtipo de porfiria aguda (Tabela 1). Na HCP, o isómero da coproporfirina (COPRO) III encontra-se mais elevado nas fezes do que na urina, e a relação CO-PROIII/COPRO I é geralmente superior a dois; na VP há um pico distinto de emissão de fluorescência de porfirina plasmática aos 624 - 628 nm e, nas fezes, a protoporfirina (PROTO) encontra-se mais elevada do que o isómero COPRO III.^{17,46,47}

Testes de terceira linha

A análise genética identifica a mutação familiar patogénica dos genes associados a porfirias agudas, e é útil para caracterizar completamente o caso índice e prevenir crises agudas de doentes em risco (Tabela 1).^{49,50} A identificação de uma mutação de porfiria aguda revela a predisposição genética para a doença, mas, por si só, é insuficiente para estabelecer um diagnóstico ou determinar uma porfiria aguda bioquimicamente ativa, devido à baixa penetrância clínica desta patologia.^{13,14,46,47}

Diagnóstico diferencial

Os sintomas de porfiria aguda assemelham-se muitas vezes aos de outras doenças gastrointestinais, neurológicas ou neuropsiquiátricas (Tabela 2).^{21,51-55}

Deve-se suspeitar de porfiria aguda quando a dor abdominal intensa de causa desconhecida é acompanhada por outros sintomas que sugerem envolvimento do

Tabela 2 – Patologias comuns com sintomas semelhantes aos observados durante uma crise de porfiria aguda^{21,51-55}

Patologias gastrointestinais	Gastroenterite aguda Apendicite Cólica biliar/ Colecistite aguda Oclusão intestinal Pancreatite Doença de úlcera péptica Peritonite
Patologias geniturinárias	Nefrolitíase Infecção do trato urinário Doença pélvica inflamatória Complicações da gravidez
Patologias metabólicas/endócrinas	Hipoadrenalismo agudo (Crise de Addison) Hipoparatiroidismo agudo e crise hipocalcémica Feocromocitoma
Patologias neuropsiquiátricas	Miopatia aguda Episódio psicótico agudo Estado confusional agudo Epilepsia Hemicrania Síndrome de Guillain-Barré Ataque de pânico/ ansiedade
Patologias cardiovasculares	Crise hipertensiva Taquiarritmia
Patologias hematológicas	Crise drepanocítica aguda Crise hemolítica aguda
Outras patologias	Intoxicação por chumbo Pseudoporfiria Tirosinemia

sistema nervoso central, periférico ou autónomo (Fig. 1). Adicionalmente, a porfiria aguda deve ser considerada quando fatores frequentemente associados a crises estão presentes, tais como sexo feminino, fase lútea do ciclo menstrual, perda de peso, abuso de álcool, stress, infeção ou medicamentos porfirinogénicos que podem induzir crises de porfiria (consulte a base de dados de medicamentos porfirinogénicos em www.drugs-porphyrria.org).^{11,17,51}

Na porfiria aguda, a característica diferencial mais importante é a presença de PBG e/ou ALA urinários marcadamente elevados (Fig. 1). A intoxicação por chumbo e a tirosinemia hereditária também podem apresentar níveis elevados de ALA (mas PBG normal) e sintomas indistinguíveis das crises agudas de ADP.^{56,57} Em caso de intoxicação por chumbo, a análise do chumbo no sangue é definitiva para o diagnóstico. No caso da tirosinemia hereditária, esta geralmente manifesta-se na infância ou na primeira infância, enquanto a porfiria aguda raramente está ativa antes da puberdade.⁵⁸

TRATAMENTO

Os medicamentos porfirinogénicos podem potencialmente desencadear uma crise de porfiria aguda.¹¹ Portanto, antes de iniciar qualquer tratamento farmacológico em doentes com porfiria aguda, a base de dados de medicamentos da IPNET (www.drugs-porphyrria.org) deve ser consultada para verificar o potencial porfirinogénico dos diferentes medicamentos.⁵⁹

Tratamento de crises agudas

As crises agudas podem progredir para quadros graves e potencialmente fatais, se não forem adequadamente tratadas. O tratamento deve ser iniciado imediatamente após a manifestação dos sintomas típicos e deteção do aumento de PBG.^{7,60,61}

A hospitalização é normalmente necessária, particularmente quando são necessários tratamentos intravenosos e a monitorização rigorosa do doente. Mediante falência orgânica, a admissão nos cuidados intensivos é obrigatória. No caso de doentes bem caracterizados, com um padrão regular de crises recorrentes, que respondem prontamente à terapia, o tratamento pode ser realizado em ambulatório.¹⁷

O tratamento deve ser focado na supressão da atividade da ALAS1 e no tratamento sintomático (Fig. 2). Todos os potenciais fatores precipitantes devem ser identificados e eliminados. Para os sintomas iniciais de uma crise (por exemplo, dor leve, sem paresia), deve iniciar-se uma dieta rica em hidratos de carbono, se a ingestão oral for tolerada. Se não for tolerada, os hidratos de carbono podem ser fornecidos através de dextrose a 5% intravenosa em soro fisiológico até 2 L por dia. Os doentes devem ser monitorizados clinicamente de forma regular, incluindo a avaliação da intensidade da dor, da função neurológica e dos níveis plasmáticos de sódio. Se os sintomas não melhorarem ou progredirem para dor intensa, com hiponatremia significativa, neuropatia periférica, retenção ou incontinência urinária,

envolvimento do SNC ou arritmias, deve administrar-se hemina 3 mg/kg por dia (até 250 mg/dia) por via intravenosa durante quatro dias consecutivos. No caso da hemina não estar disponível, deve administrar-se por via intravenosa glicose 10% - 20% em soro fisiológico até 2 L por dia.^{7,60-66}

O tratamento sintomático deve ser iniciado conforme necessário (Fig. 2). Na dor leve, o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são os agentes analgésicos de primeira linha, enquanto para a dor grave e insuportável, devem ser administrados medicamentos opioides parenterais. As benzodiazepinas, como o lorazepam, podem ser utilizadas para potenciar o efeito analgésico e diminuir a ansiedade concomitante. A gabapentina e a pregabalina devem ser usadas quando estão presentes características neuropáticas claras.¹⁸

As náuseas e os vômitos podem ser eficazmente controlados com ondansetrom, clorpromazina ou prometazina, e a obstipação pode ser tratada com lactulose ou enemas repetidos. O controlo da taquicardia e da hipertensão arterial sistémica pode ser alcançado com betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores de canais de cálcio.^{7,61}

As convulsões devem ser tratadas com benzodiazepinas, gabapentina ou levetiracetam; o estado de mal epiléptico requer sedação com propofol. A hiponatremia deve ser cuidadosamente corrigida, particularmente quando associada a convulsões. Na porfiria aguda, a hiponatremia é comumente associada à SIADH, e a sua correção deve ser realizada de acordo com as orientações específicas.^{67,68} A restrição de líquidos é a melhor opção para tratar a SIADH, no entanto, é mal tolerada. A perfusão com soro fisiológico e os diuréticos da ansa são opções de segunda e terceira linha para SIADH, respetivamente.^{7,61}

A ansiedade e a insónia podem ser controladas com doses baixas de benzodiazepinas e hipnóticos. A agitação e psicose devem ser tratadas com olanzapina, clozapina ou haloperidol. Para a depressão, a fluoxetina, venlafaxina ou duloxetina podem ser prescritas com segurança em doentes com porfiria aguda.^{19,61,69}

Tratamento de longa duração

A educação do doente é um aspeto crítico na gestão das porfirias a longo prazo. Os doentes devem ser aconselhados a evitar ou minimizar os fatores desencadeantes e a manter uma dieta equilibrada com ingestão adequada de hidratos de carbono e calorias.^{61,64,66} Paralelamente, o tratamento dos sintomas persistentes e/ou a administração de terapias modificadoras da doença devem ser considerados individualmente para cada doente.

Tratamento sintomático

As opções de primeira linha para a dor neuropática crónica incluem os antidepressivos duloxetina, fluoxetina e amitriptilina, e os antiepiléticos pregabalina e gabapentina. As opções de segunda e terceira linha incluem o tramadol e opioides mais fortes, como a oxicodona e hidrocodona,

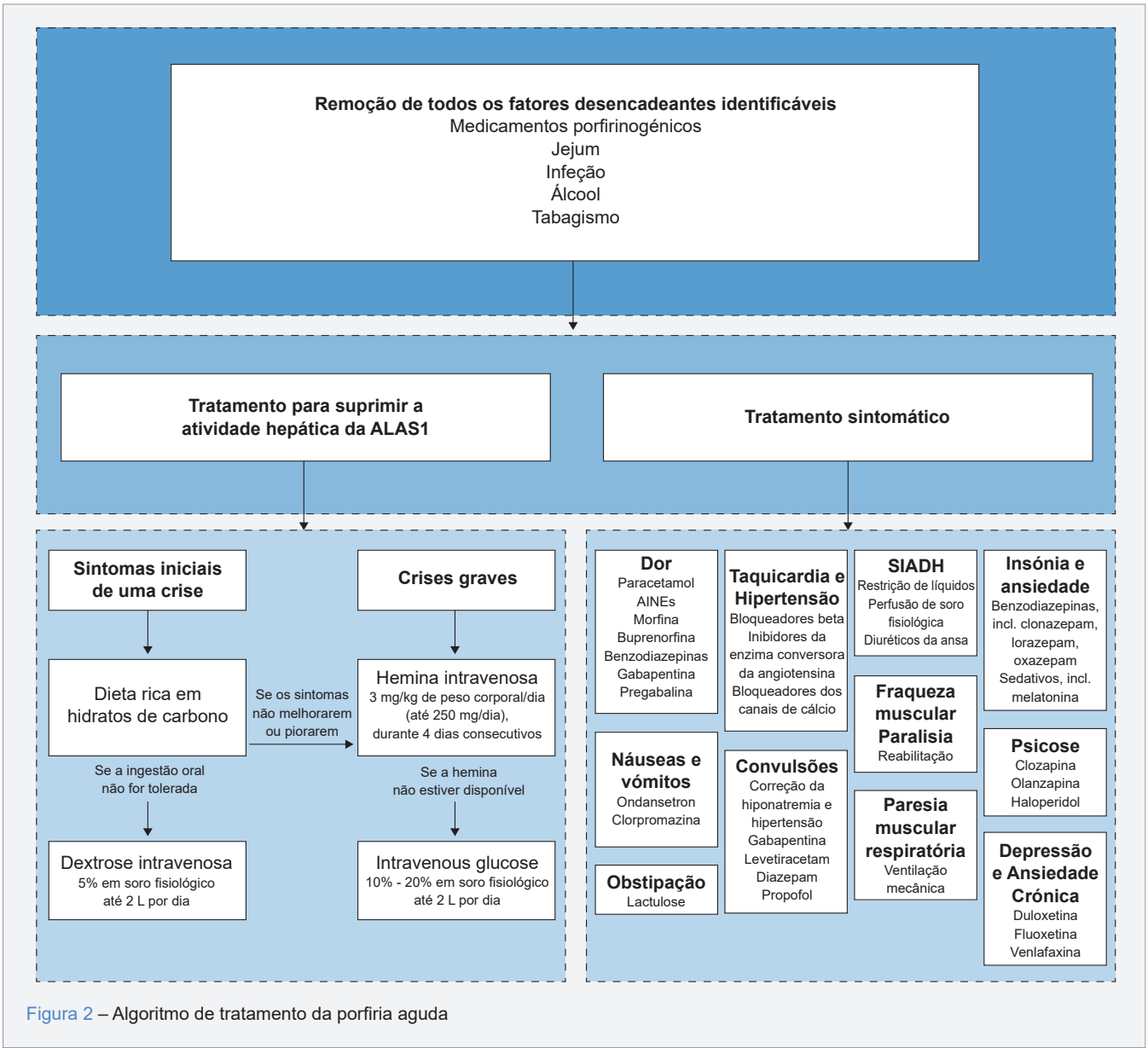


Figura 2 – Algoritmo de tratamento da porfiria aguda

respetivamente; mas estes devem ser prescritos sob avaliação cuidadosa dos riscos de dependência. Os AINEs e o paracetamol só são recomendados para a dor musculoesquelética leve.¹⁸

Os doentes com fraqueza muscular e/ou paralisia precisarão de fisioterapia intensiva regular para recuperação da função, que normalmente requer seis a 12 meses. Em caso de paresia ou falência muscular respiratória, pode ser necessária ventilação artificial durante vários meses.^{7,61} Outros sintomas crónicos podem ser tratados com as opções farmacológicas apresentadas na Fig. 2.

Tratamento modificador da doença

Givosiran é um pequeno RNA interferente que diminui

a expressão da ALAS1 nos hepatócitos, resultando numa redução dos níveis circulantes dos intermediários neurotóxicos ALA e PBG. Givosiran é aprovado para o tratamento de porfirias agudas em doentes com idade ≥ 12 anos, com uma dose recomendada de 2,5 mg/kg uma vez por mês, por via subcutânea.⁷⁰⁻⁷²

O estudo de fase 3 de seis meses (givosiran 2,5 mg/kg vs placebo),⁷³ e os dados de 24 meses do estudo de extensão aberta (givosiran 2,5 mg/kg ou 1,25 mg/kg)⁷⁴ demonstraram que os doentes com AIP com crises recorrentes tratados com givosiran tiveram uma redução significativa no número de crises agudas e uma redução sustentada nos níveis urinários de ALA e PBG, assim como uma diminuição da dor diária e melhoria da qualidade de vida.^{70,75,76}

Os dados de experiência no mundo real demonstraram que givosiran preveniu crises recorrentes em doentes com AIP grave e que é mais eficaz quando administrado no início da doença.⁷⁷ Os dados de eficácia e segurança de givosiran na VP, HCP e ADP são limitados.

Givosiran tem potenciais efeitos adversos, especialmente o risco de efeitos hepáticos, renais e cutâneos e de hiperhomocisteinemia.^{70,78,79} Nos ensaios clínicos, foram observados aumentos da alanina aminotransferase (ALT) entre três e seis meses após o início de givosiran; a maioria destas elevações foi transitória e/ou resolvida com a diminuição das doses mensais.⁷⁰ Givosiran também está associado a um declínio precoce e reversível da função renal; no entanto, é difícil distinguir os efeitos a longo prazo de givosiran dos efeitos da progressão natural da doença renal associada à porfiria aguda.⁷⁸ O significado clínico da hiperhomocisteinemia associada a givosiran não é completamente compreendido, mas pode potencialmente originar doenças cardiovasculares e pancreatite. Uma estratégia ideal para minimizar a hiperhomocisteinemia continua a ser debatida, e atualmente 80 mg/dia de vitamina B6 parece ser a melhor opção disponível.⁷⁹

Prevenção de crises

A educação adequada dos doentes para evitar fatores precipitantes e potenciais medicamentos porfirinogénicos é fundamental para prevenir crises agudas.^{10,58}

Adicionalmente, preparações profiláticas *off-label* de hemina são usadas em muitos países para evitar crises recorrentes. A administração profilática semanal de hemina (3 - 4 mg/kg) diminuiu as crises agudas e aumentou a qualidade de vida em doentes com crises recorrentes.^{80,81} No entanto, o uso prolongado de hemina pode estar associado a sobrecarga hepática de ferro, trombocitopenia, flebite e taquifilaxia.^{66,80}

Em mulheres que sofrem de crises catameniais, a utilização de agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas para suprimir a ovulação pode proporcionar alívio, mas a maioria das doentes sofre efeitos adversos graves associados à deficiência de estrogénio.⁸² A progesterona é identificada como um agente desencadeante; portanto, os contraceptivos hormonais devem ser geralmente evitados.^{7,10}

Nas manifestações cutâneas, o tratamento deve ser centrado em evitar a exposição solar e usar roupas protetoras. Apesar da suplementação dietética com vitaminas C e E poder atenuar o dano oxidativo na VP, a evidência de benefício é limitada.⁸³⁻⁸⁵

Em casos extremos de crises recorrentes que não respondem a outros tratamentos, o transplante hepático pode ser uma opção. Este restaura eficazmente a via de biossíntese do heme no fígado, e é curativo. Num estudo que analisou a experiência europeia com o transplante hepático, as taxas de sobrevivência a um e cinco anos foram semelhantes entre os doentes com AIP e os doentes que receberam transplantes para outras doenças metabólicas durante o mesmo período. Foi observada uma melhoria da

neuropatia relacionada com a porfiria, mas a presença no pré-transplante de neuropatia grave e compromisso renal avançado aumentou o risco de maus resultados.⁸⁶ De um modo geral, dada a escassez de dados e os elevados riscos associados ao procedimento, esta opção deve ser reservada para última linha de tratamento.^{7,65}

MONITORIZAÇÃO

A monitorização de doentes com porfiria aguda deve ser individualizada e é fundamental para prevenir crises agudas, hospitalização e complicações a longo prazo.

Os doentes devem receber informação adequada sobre a sua doença, potenciais fármacos porfirinogénicos e fatores desencadeantes. Os sinais e sintomas durante e entre as crises, os medicamentos e os potenciais fatores desencadeantes devem ser cuidadosamente documentados nos registos clínicos do doente. Além disso, os doentes sintomáticos devem ser monitorizados rotineiramente quanto à atividade da porfiria aguda, complicações a longo prazo e segurança do tratamento, através de análises laboratoriais e métodos complementares de diagnóstico e terapia (Tabela 3). Os doentes assintomáticos devem ser monitorizados anualmente.

Apesar da gravidez aumentar a suscetibilidade das mulheres a crises agudas, a maioria das doentes tem gestações completamente normais.⁸⁷ Recomenda-se uma avaliação pré-concepcional, e as doentes devem ser acompanhadas por um obstetra por se tratar de uma gravidez de alto risco e no período pós-parto.^{7,87}

RECOMENDAÇÕES PARA ESTUDO FAMILIAR

Os doentes com porfirias agudas podem ter familiares geneticamente afetados, que são frequentemente assintomáticos. O rastreio familiar para identificar indivíduos com doença latente é essencial para minimizar o risco de crises agudas.^{7,8,32}

A análise genética é o método de eleição; uma vez identificada a mutação do caso índice, os familiares de primeiro grau devem ser submetidos a uma análise direcionada da mutação.^{17,50} Os familiares que herdaram uma mutação patogénica estão em risco de desenvolver sintomas, pelo que devem ser devidamente educados para o reconhecimento precoce dos sintomas da doença e para evitar fatores desencadeantes. Os doentes em risco devem ser avaliados clinicamente e submetidos a testes bioquímicos anualmente para determinar a atividade da doença.⁴⁷

REFERENCIAÇÃO DE DOENTES

Em Portugal, os doentes com diagnóstico ou suspeita de porfiria aguda devem ser referenciados para os cinco Centros de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, nomeadamente o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, o Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, o Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte, o Centro Hospitalar e Universitário de São João, e o Centro Hospitalar e Universitário do Porto.⁸⁸ Nos centros de referência é realizado o estudo bioquímico inicial da

Tabela 3 – Monitorização de doentes com porfirias agudas^{5-7,10,17,20,38,41,58,61,70}

Parâmetro	Frequência	
	Doentes sintomáticos (≥ 1 crise nos últimos 2 anos)	
	Crises esporádicas (1 - 3 crises/ano)	Crises recorrentes (≥ 4 crises/ano)
Monitorização clínica		
História clínica de manifestações de porfiria aguda	A cada 6 meses	A cada 3 meses
Exame físico	A cada 6 meses	A cada 3 meses
Revisão da medicação	A cada 6 meses	A cada 3 meses
Qualidade de vida	A cada 6 meses	A cada 3 meses
Monitorização laboratorial		
Biomarcadores de porfiria aguda ALA e PBG urinários	A cada 6 meses e conforme clinicamente indicado	
RNAm exossomal ALAS1	Conforme clinicamente indicado – biomarcador investigacional (ainda não disponível na prática clínica)	
Análises padrão ao sangue e urina Hemograma completo Painel metabólico abrangente Painel de função renal Painel de função hepática	A cada 6 meses e em crises agudas	
Homocisteína plasmática*	Anualmente	
Alfa-fetoproteína	Anualmente	
Se estiver em tratamento com givosiran Homocisteína plasmática total Vitamina B6, B9, B12 Testes de função hepática Testes de função renal	Mensalmente durante os primeiros 3 meses Depois, a cada 3 - 6 meses	
Se estiver em tratamento profilático com hemina Ferritina com estudos de ferro	A cada 3 meses	
Monitorização através de métodos complementares de diagnóstico e terapêutica		
Ressonância magnética cerebral	Se clinicamente indicado ou anualmente em doentes sintomáticos ou com crises recorrentes	
Eletromiografia	Anualmente ou se clinicamente indicado	
Monitorização por Holter	Anualmente	
Teste de TILT	Anualmente	
Ecografia abdominal	Anualmente	
Ecografia renal	Anualmente	
Monitorização ambulatória da pressão arterial	Anualmente	
Ecocardiograma	Anualmente	
Se estiver em tratamento com um análogo de GnRH Densitometria óssea Rastreio ginecológico	Anualmente Anualmente	
Os doentes assintomáticos (sem crises nos últimos 2 anos) devem ser monitorizados anualmente		

* Se a homocisteína estiver persistentemente elevada, realizar teste genético para homocistinúria

porfiria, avaliando os níveis de PBG, ALA e porfirinas na urina. Para a realização dos testes bioquímicos e genéticos completos e precisos, as amostras devem ser enviadas para a Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética (URN) - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo

Jorge (INSA, Porto).

Os doentes com porfiria aguda devem ser acompanhados por uma equipa multidisciplinar constituída por um internista ou pediatra, neurologista, psiquiatra e dermatologista. O apoio suplementar de um nefrologista,

cardiologista, gastroenterologista, geneticista, ginecologista e/ou hematologista pode ser necessário. Os serviços de assistência social, psicologia e nutrição também devem ser envolvidos na gestão do doente. Todos os profissionais de saúde devem ter uma formação sólida em porfiria.

Atualmente, está a ser desenvolvida uma base de dados *online* para o registo epidemiológico de doentes com porfirias agudas em Portugal. Para obter informações adicionais sobre esta base de dados e sobre como registar doentes com porfiria aguda, utilize o seguinte endereço de e-mail registonacionaldasporfirias@outlook.pt.

CONCLUSÃO

Dada a raridade das porfirias agudas e a sua apresentação heterogénea e muitas vezes inespecífica, os doentes permanecem sem diagnóstico ou são diagnosticados erradamente com outras condições médicas. Um atraso de vários anos geralmente ocorre desde o início dos sintomas até ao diagnóstico. Assim, o aumento da consciencialização para as porfirias agudas entre os profissionais de saúde é fundamental para o diagnóstico precoce e rápido, bem como para um tratamento adequado. Adicionalmente, está a surgir nova evidência sobre tratamentos inovadores. Neste consenso, são fornecidas orientações para o diagnóstico rápido e eficiente das porfirias agudas, assim como recomendações, baseadas em evidência clínica, para o tratamento e monitorização dos doentes e das suas famílias.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a Andreia Mónico e Lígia Ferreira (Owlpharma – Consulting Lda) pelo apoio prestado na redação do manuscrito. O apoio na redação do manuscrito foi financiado pela Alnylam Pharmaceuticals.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

LBA: Coordenação do projeto, conceção e redação do manuscrito.

LP, AO, FiF, PF, ICR, EC, FaF, AAP, PM, SM: Conceção e redação do manuscrito.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFLITOS DE INTERESSE

Todos os autores declararam que a Alnylam Pharmaceuticals providenciou apoio financeiro à Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI) para a redação do manuscrito.

LBA recebeu honorários por palestras, apresentações, e como orador, e apoio para participar em reuniões e/ou viagens da Alnylam Pharmaceuticals, Sanofi e Takeda.

LP recebeu honorários por participar como oradora e moderadora em eventos patrocinados por Sanofi Genzyme, Eusa Pharma, e SPMI; recebeu apoio para participar em reuniões e/ou viagens da Sanofi Genzyme; participou num conselho consultivo da Eusa Pharma; tem cargos sem fins lucrativos como coordenadora do Núcleo de Estudos de Doenças Raras (NEDR) da SPMI e como diretora do Programa Rare Awareness.

AO recebeu bolsas ou contratos, pagamentos ou honorários para palestras, apresentações, reuniões de oradores, redação de manuscrito ou eventos educacionais, e apoio para participar em reuniões e/ou viagens de Amicus e Sanofi; participou num conselho consultivo da Gilead.

FiF recebeu honorários por palestras, apresentações, e como oradora, e apoio para participar em reuniões e/ou viagens da Alnylam Pharmaceuticals.

EC recebeu honorários por palestras, apresentações, e como oradora, e apoio para participar em reuniões e/ou viagens da Alnylam Pharmaceuticals.

FaF recebeu apoio para participar em reuniões e/ou viagens da Alnylam Pharmaceuticals e participou num conselho consultivo da Alnylam Pharmaceuticals.

AAP recebeu apoio para participar em reuniões e/ou viagens da Alnylam Pharmaceuticals, Takeda, Abbvie e AstraZeneca.

PM recebeu bolsas ou contratos da Fundação Luso-Americana para o Desenvolvimento (FLAD), Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) e Centro de Estudos Sociais (CES); recebeu honorários de consultoria da Angelini, Janssen e Bial; recebeu pagamentos ou honorários para palestras, apresentações, reuniões de oradores, redação de manuscrito ou eventos educacionais da Novartis, Teva, Viartis e Tecnimede; recebeu apoio para participar em reuniões e/ou viagens da Lundbeck, Bial e Angelini; desempenha uma função de liderança ou fiduciária no Colégio de Especialidade de Psiquiatria, Sociedade Portuguesa de Comunicação Clínica, Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental, Alumni Medicina e Liga de Amigos do Hospital de Braga.

SM recebeu bolsas ou contratos, pagamentos ou honorários para palestras, apresentações, reuniões de oradores, redação de manuscrito ou eventos educacionais da Alnylam Pharmaceuticals; recebeu apoio para participar em reuniões e/ou viagens da Alnylam Pharmaceuticals, Bial, BioMarin, Daiichi Sankyo, Mylan, Novartis Farma, Sanofi; participou em conselhos consultivos da Alnylam Pharmaceuticals e BioMarin.

PF e ICR declararam não ter outros conflitos de interesses.

FONTES DE FINANCIAMENTO

A Alnylam Pharmaceuticals prestou apoio financeiro à Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI) para a redação do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Heymans B, Meersseman W. Porphyria: awareness is the key to diagnosis! *Acta Clin Belg.* 2022;77:703-9.
- Ma Y, Teng Q, Zhang Y, Zhang S. Acute intermittent porphyria: focus on possible mechanisms of acute and chronic manifestations. *Intractable Rare Dis Res.* 2020;9:187-95.
- Phillips JD. Heme biosynthesis and the porphyrias. *Mol Genet Metab.* 2019;128:164-77.
- Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute hepatic porphyrias: review and recent progress. *HepatoL Commun.* 2019;3:193-206.
- de Souza PV, Badia BM, Farias IB, Pinto W, Oliveira AS. Acute hepatic porphyria: pathophysiological basis of neuromuscular manifestations. *Front Neurosci.* 2021;15:715523.
- Stein PE, Edel Y, Mansoura R, Mustafa RA, Sandberg S, Members of the Acute Porphyria Expert P, et al. Key terms and definitions in acute porphyrias: results of an international delphi consensus led by the European Porphyria Network. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46:662-74.
- Schulenburg-Brand D, Stewart F, Stein P, Rees D, Badminton M. Update on the diagnosis and management of the autosomal dominant acute hepatic porphyrias. *J Clin Pathol.* 2022;75:537-43.
- Neeleman RA, Wensink D, Wagenmakers M, Mijnhout GS, Friesema EC, Langendonk JG. Diagnostic and therapeutic strategies for porphyrias. *Neth J Med.* 2020;78:149-60.
- Spiritos Z, Salvador S, Mosquera D, Wilder J. Acute intermittent porphyria: current perspectives and case presentation. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1443-51.
- Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, et al. Acute hepatic porphyrias: recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology.* 2017;66:1314-22.
- Bonkovsky HL, Dixon N, Rudnick S. Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs). *Mol Genet Metab.* 2019;128:213-8.
- Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:849-57.
- Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, Qiao W, Srinivasan RR, Yasuda M, et al. Acute intermittent porphyria: predicted pathogenicity of HMBS variants indicates extremely low penetrance of the autosomal dominant disease. *Hum Mutat.* 2016;37:1215-22.
- Lenglet H, Schmitt C, Grange T, Manceau H, Karboul N, Bouchet-Crivat F, et al. From a dominant to an oligogenic model of inheritance with environmental modifiers in acute intermittent porphyria. *Hum Mol Genet.* 2018;27:1164-73.
- Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med.* 2014;127:1233-41.
- Edel Y, Mamet R, Cohen S, Shepshelovich D, Levi A, Sagy I. The clinical importance of early acute hepatic porphyria diagnosis: a national cohort. *Intern Emerg Med.* 2021;16:133-9.
- Anderson KE. Acute hepatic porphyrias: current diagnosis & management. *Mol Genet Metab.* 2019;128:219-27.
- Kazamel M, Pischik E, Desnick RJ. Pain in acute hepatic porphyrias: updates on pathophysiology and management. *Front Neurol.* 2022;13:1004125.
- Duque-Serrano L, Patarroyo-Rodríguez L, Gotlib D, Molano-Eslava JC. Psychiatric aspects of acute porphyria: a comprehensive review. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20:5.
- Oliveira Santos M, Leal Rato M. Neurology of the acute hepatic porphyrias. *J Neurol Sci.* 2021;428:117605.
- Suh Y, Gandhi J, Seyam O, Jiang W, Joshi G, Smith NL, et al. Neurological and neuropsychiatric manifestations of porphyria. *Int J Neurosci.* 2019;129:1226-33.
- Santosh PJ, Malhotra S. Varied psychiatric manifestations of acute intermittent porphyria. *Biol Psychiatry.* 1994;36:744-7.
- Gerischer LM, Scheibe F, Numann A, Kohnlein M, Stolzel U, Meisel A. Acute porphyrias - a neurological perspective. *Brain Behav.* 2022;11:e2389.
- Solares I, Tejedor M, Jerico D, Morales-Conejo M, Enriquez de Salamanca R, Fontanellas A, et al. Management of hyponatremia associated with acute porphyria-proposal for the use of tolvaptan. *Ann Transl Med.* 2020;8:1098.
- Dos Santos AR, De Albuquerque RR, Doriqui MJ, Costa GC, Dos Santos AP. Biochemical and hematological analysis in acute intermittent porphyria (AIP): a case report. *An Acad Bras Cienc.* 2013;85:1207-14.
- Norton J, Hymers C, Stein P, Jenkins JM, Bew D. Acute porphyria presenting as major trauma: case report and literature review. *J Emerg Med.* 2016;51:e115-22.
- Bylesjo I, Forsgren L, Lithner F, Boman K. Epidemiology and clinical characteristics of seizures in patients with acute intermittent porphyria. *Epilepsia.* 1996;37:230-5.
- Jaramillo-Calle DA, Solano JM, Rabinstein AA, Bonkovsky HL. Porphyria-induced posterior reversible encephalopathy syndrome and central nervous system dysfunction. *Mol Genet Metab.* 2019;128:242-53.
- Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stolzel U, et al. EXPLORE: a prospective, multinational, natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent attacks. *Hepatology.* 2020;71:1546-58.
- Kakoullis L, Louppides S, Papachristodoulou E, Panos G. Porphyrias and photosensitivity: pathophysiology for the clinician. *Postgrad Med.* 2018;130:673-86.
- Dawe R. An overview of the cutaneous porphyrias. *F1000Res.* 2017;6:1906.
- Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach JC, Gouya L, Puy H. Porphyrias: a 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39:412-25.
- Cassiman D, Kauppinen R, Monroy S, Lee MJ, Bonkovsky HL, Thapar M, et al. EXPLORE B: A prospective, long-term natural history study of patients with acute hepatic porphyria with chronic symptoms. *J Inherit Metab Dis.* 2022;45:1163-74.
- Buendia-Martinez J, Barreda-Sanchez M, Rodriguez-Pena L, Ballesta-Martinez MJ, Lopez-Gonzalez V, Sanchez-Soler MJ, et al. Health impact of acute intermittent porphyria in latent and non-recurrent attacks patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:106.
- Simon A, Pompilus F, Querbes W, Wei A, Strzok S, Penz C, et al. Patient perspective on acute intermittent porphyria with frequent attacks: a disease with intermittent and chronic manifestations. *Patient.* 2018;11:527-37.
- Wheeden K, Lyon Howe D, Burrell S, Gill L, Chamberlayne J, Williams ER, et al. Patient perspective on acute hepatic porphyria with sporadic attacks: a chronic disease with substantial health-related quality of life impacts. *Adv Ther.* 2022;39:4330-45.
- Ramai D, Deliwala SS, Chandan S, Lester J, Singh J, Samanta J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with porphyria: a systematic review. *Cancers.* 2022;14:2947.
- Saberi B, Naik H, Overbey JR, Erwin AL, Anderson KE, Bissell DM, et al. Hepatocellular carcinoma in acute hepatic porphyrias: results from the longitudinal study of the U.S. Porphyrias Consortium. *Hepatology.* 2021;73:1736-46.
- Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, Francois A, Rabant M, et al. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. *Kidney Int.* 2015;88:386-95.
- Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y, Harper P, Yan J, Hagstrom H, et al. Risk for incident comorbidities, non-hepatic cancer and mortality in acute hepatic porphyria: a matched cohort study in 1,244 individuals. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46:286-99.
- Ricci A, Guida CC, Manzini P, Cuoghi C, Ventura P. Kidney involvement in acute hepatic porphyrias: pathophysiology and diagnostic implications. *Diagnostics.* 2021;11:2324.
- Pallet N, Karras A, Therivet E, Gouya L, Karim Z, Puy H. Porphyria and kidney diseases. *Clin Kidney J.* 2018;11:191-7.
- Neeleman RA, Wagenmakers M, Koole-Lesuis RH, Mijnhout GS, Wilson JHP, Friesema ECH, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41:809-17.
- Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. *Am J Med Genet.* 1996;65:269-73.
- Baravelli CM, Aarsand AK, Sandberg S, Tollanes MC. Sick leave, disability, and mortality in acute hepatic porphyria: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:56.

46. Di Pierro E, De Canio M, Mercadante R, Savino M, Granata F, Tavazzi D, et al. Laboratory diagnosis of porphyria. *Diagnostics*. 2021;11:1343.
47. Anderson KE, Lobo R, Salazar D, Schloetter M, Spitzer G, White AL, et al. Biochemical diagnosis of acute hepatic porphyria: updated expert recommendations for primary care physicians. *Am J Med Sci*. 2021;362:113-21.
48. Agarwal S, Habtemariam B, Xu Y, Simon AR, Kim JB, Robbie GJ. Normal reference ranges for urinary delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen levels. *JIMD Rep*. 2021;57:85-93.
49. Whatley SD, Mason NG, Woolf JR, Newcombe RG, Elder GH, Badminton MN. Diagnostic strategies for autosomal dominant acute porphyrias: retrospective analysis of 467 unrelated patients referred for mutational analysis of the HMBS, CPOX, or PPOX gene. *Clin Chem*. 2009;55:1406-14.
50. Whatley SD, Badminton MN. Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. *Ann Clin Biochem*. 2013;50:204-16.
51. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E, Gruppo Italiano P. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: recommendations for diagnosing acute porphyrias. *Eur J Intern Med*. 2014;25:497-505.
52. Schanbacher CF, Vanness ER, Daoud MS, Tefferi A, Su WP. Pseudo-porphyrinuria: a clinical and biochemical study of 20 patients. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:488-92.
53. Sardh E, Harper P, Balwani M, Stein P, Rees D, Bissell DM, et al. Phase 1 trial of an RNA interference therapy for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 2019;380:549-58.
54. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol*. 2017;176:527-38.
55. Linenberger M, Fertrin KY. Updates on the diagnosis and management of the most common hereditary porphyrias: AIP and EPP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020:400-10.
56. Akshatha LN, Rukmini MS, Mamatha TS, Sadashiva RP, Prashanth, B. Lead poisoning mimicking acute porphyria! *J Clin Diagn Res*. 2014;8:CD01-2.
57. Sassa S, Kappas A. Hereditary tyrosinemia and the heme biosynthetic pathway. Profound inhibition of delta-aminolevulinic acid dehydratase activity by succinylacetone. *J Clin Invest*. 1983;71:625-34.
58. Wang B. The acute hepatic porphyrias. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:24.
59. NAPOS-database. The drug database for acute porphyria of the Norwegian Porphyria Centre (NAPOS). 2023. [consultado 2023 jan 06]. Disponível em: <http://www.drugs-porphyrin.org>.
60. Marcacci M, Ricci A, Cuoghi C, Marchini S, Pietrangelo A, Ventura P. Challenges in diagnosis and management of acute hepatic porphyrias: from an uncommon pediatric onset to innovative treatments and perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:160.
61. Zhao L, Wang X, Zhang X, Liu X, Ma N, Zhang Y, et al. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. *Intractable Rare Dis Res*. 2020;9:205-16.
62. Gilles A, Vermeersch S, Vermeersch P, Wolff F, Cotton F, Tilleux S, et al. Expert consensus statement on acute hepatic porphyria in Belgium. *Acta Clin Belg*. 2022;77:735-41.
63. Jerico D, Cordoba KM, Sampedro A, Jiang L, Joucla G, Cabanne C, et al. Recent insights into the pathogenesis of acute porphyria attacks and increasing hepatic PBGD as an etiological treatment. *Life*. 2022;12:1858.
64. Rigor J, Pinto SA, Martins-Mendes D. Porphyrias: a clinically based approach. *Eur J Intern Med*. 2019;67:24-9.
65. Wang B. Novel treatment options for acute hepatic porphyrias. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021b;37:194-9.
66. Petrides PE. Therapy follows diagnosis: old and new approaches for the treatment of acute porphyrias, what we know and what we should know. *Diagnostics*. 2022;12:1618.
67. Spasovski G, Vanholder R, Alloilo B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:G1-47.
68. Mrozek S, Rousset D, Geeraerts T. Pharmacotherapy of sodium disorders in neurocritical care. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25:132-7.
69. Jain G, Bennett JI, Resch DS, Godwin JE. Schizoaffective disorder with missed diagnosis of acute porphyria: a case report and overview. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011;13:PCC.11br01234.
70. Majeed CN, Ma CD, Xiao T, Rudnick S, Bonkovsky HL. Spotlight on givosiran as a treatment option for adults with acute hepatic porphyria: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:1827-45.
71. Traber GM, Yu AM. RNAi-Based therapeutics and novel RNA bioengineering technologies. *J Pharmacol Exp Ther*. 2023;384:133-54.
72. SmPC-Givlaari®. Product information of Givlaari® 189 mg/mL solution for injection. 2022. [consultado 2023 jan 06]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_en.pdf.
73. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiro PA, Rees DC, Stolzel U, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 2020;382:2289-301.
74. Ventura P, Bonkovsky HL, Gouya L, Aguilera-Peiro P, Montgomery Bissell D, Stein PE, et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study. *Liver Int*. 2022;42:161-72.
75. Wang B, Ventura P, Takase KI, Thapar M, Cassiman D, Kubisch I, et al. Disease burden in patients with acute hepatic porphyria: experience from the phase 3 ENVISION study. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:327.
76. Sardh E, Harper P. RNAi therapy with givosiran significantly reduces attack rates in acute intermittent porphyria. *J Intern Med*. 2022;291:593-610.
77. Poli A, Schmitt C, Moulouel B, Mirmiran A, Talbi N, Riviere S, et al. Givosiran in acute intermittent porphyria: a personalized medicine approach. *Mol Genet Metab*. 2022;135:206-14.
78. Lazareth H, Poli A, Bignon Y, Mirmiran A, Rabant M, Cohen R, et al. Renal function decline with small interfering RNA silencing aminolevulinic acid synthase 1 (ALAS1). *Kidney Int Rep*. 2021;6:1904-11.
79. Ventura P, Sardh E, Longo N, Balwani M, Plutzky J, Gouya L, et al. Hyperhomocysteinemia in acute hepatic porphyria (AHP) and implications for treatment with givosiran. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;16:879-94.
80. Kuo HC, Lin CN, Tang YF. Prophylactic heme arginate infusion for acute intermittent porphyria. *Front Pharmacol*. 2021;12:712305.
81. Yarra P, Faust D, Bennett M, Rudnick S, Bonkovsky HL. Benefits of prophylactic heme therapy in severe acute intermittent porphyria. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;19:100450.
82. Schulenburg-Brand D, Gardiner T, Guppy S, Rees DC, Stein P, Barth J, et al. An audit of the use of gonadorelin analogues to prevent recurrent acute symptoms in patients with acute porphyria in the United Kingdom. *JIMD Rep*. 2017;36:99-107.
83. Singal AK, Anderson KE. Variegated porphyria. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, Seattle. [consultado 2023 jan 05]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121283/>.
84. Wang BB, Bissell DM. Hereditary coproporphria. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, Seattle. [consultado 2023 jan 05]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114807/>.
85. Ferrer MD, Tauler P, Sureda A, Palacin C, Tur JA, Pons A. Variegated porphyria induces plasma and neutrophil oxidative stress: effects of dietary supplementation with vitamins E and C. *Br J Nutr*. 2010;103:69-76.
86. Lissing M, Nowak G, Adam R, Karam V, Boyd A, Gouya L, et al. Liver transplantation for acute intermittent porphyria. *Liver Transpl*. 2021;27:491-501.
87. Vassiliou D, Sardh E. Acute hepatic porphyria and maternal health: clinical and biochemical follow-up of 44 pregnancies. *J Intern Med*. 2022;291:81-94.
88. Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas (SPDM). Lista de centros de referência de doenças hereditárias do metabolismo. 2023. [consultado 2023 set 06]. Disponível em: <https://www.spdm.org.pt/crefer%C3%AAncia/centros-de-refer%C3%AAncias-doen%C3%A7as-heredit%C3%A1rias-do-metabolismo-dhm/>.