

ABORDAGENS SOBRE PORFIRIAS AGUDAS

Extraído de:

A TERAPIA SEGUE O DIAGNÓSTICO; ANTIGAS E NOVAS ABORDAGENS PARA O TRATAMENTO DE PORFIRIAS AGUDAS, O QUE SABEMOS E O QUE DEVERÍAMOS SABER.

Petro E. Petrides^{1,2}

- ¹Centro de Oncologia Hematologia e Centro EPNET para Porfirias Agudas Munique, Zweibrückenstr. 2, 80331 Munique, Alemanha.
- ²Escola de Medicina de Munique, Universidade Ludwig Maximilians (LMU), 80539 Munique, Alemanha.

Paolo Ventura, Editor Acadêmico

Veja o texto completo em

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35885523/>

As porfirias agudas são causadas por erros inatos da biossíntese do heme.

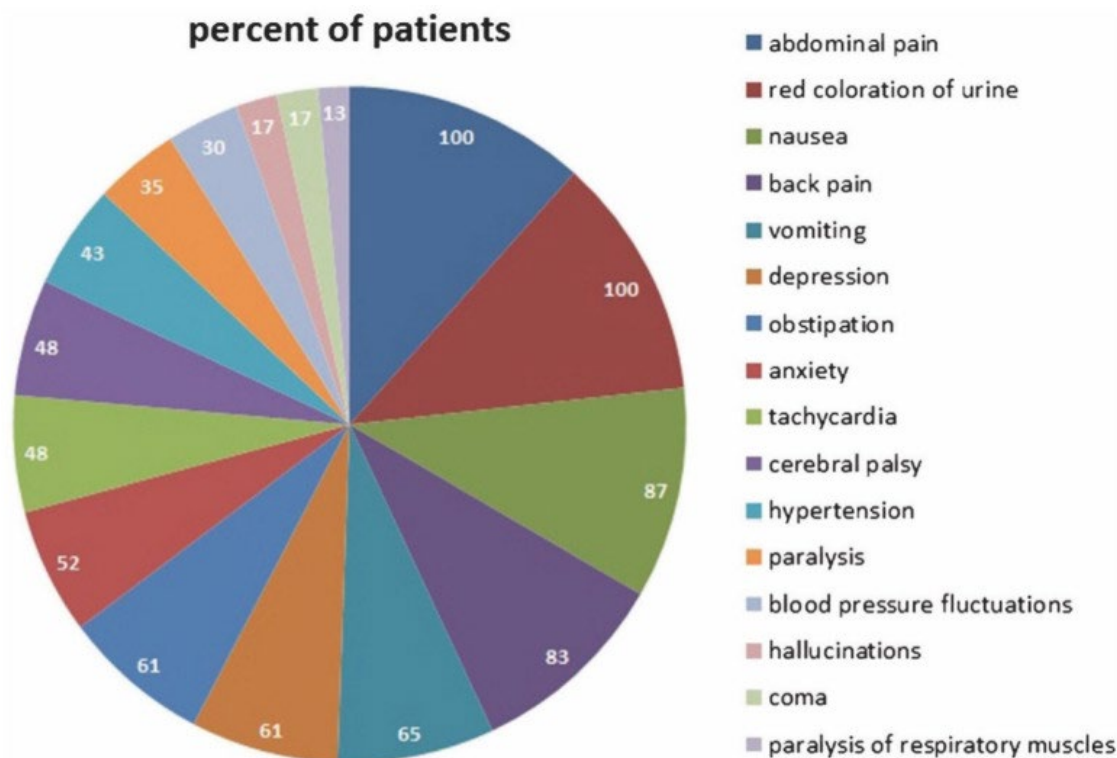
Mutações no gene PBG-desaminase, coproporfinóxidase e protoporfinóxidase causam porfiria aguda intermitente (PAI), coproporfiria hereditária (HCP) e porfiria variegada (VP). Transmitidas de forma autossômica dominante são muito mais comuns que a porfiria 5-ALA-desidratase, de herança recessiva.

A penetração é baixa (10–20%) nas três porfirias dominantes.

As porfirias agudas são caracterizadas por ataques agudos que ocorrem quando a necessidade de heme excede a capacidade prejudicada da via de biossíntese.

Essa necessidade pode ser aumentada pelos fatores que induzem as enzimas CYP no fígado, não incluindo apenas medicamentos, mas também hormônios esteroides, alimentos ou ervas medicinais ou alterações no metabolismo, como fome.

Os ataques são caracterizados por vários sintomas, sendo o mais proeminente a dor abdominal. Também podem ocorrer outros, como náuseas, taquicardia e complicações neurológicas graves (desde alteração da sensação até paralisia com risco de vida).



Muitos pacientes gravemente doentes também desenvolvem hiponatremia, o que contribui para os sintomas neurológicos.

O 5-ALA e o PBG aumentam fortemente na urina durante os ataques, além disso, alguns portadores do gene apresentam elevada excreção de 5-ALA e PBG sem se tornarem sintomáticos. São os chamados “altos excretadores”. Isto indica que a elevação do 5-ALA é necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento de um ataque agudo.

Os erros inatos do metabolismo das porfirinas comprometem a síntese normal nomeadamente a família das porfirias.

Muitas vezes, o diagnóstico das porfirias é difícil e, portanto, tardio.

A terapia pode ser igualmente complicada.

Nos últimos 50 anos, diversas estratégias foram desenvolvidas.

Devido à sua integração com outras partes do metabolismo intermediário, a infusão de glicose (efeito glicose) foi uma das primeiras tentativas de contrabalançar a desregulação da síntese de porfirinas nas porfirias.

A reposição infusional do heme foi o próximo passo terapêutico importante.

Recentemente, a tecnologia siRNA foi introduzida para regular negativamente a 5-ALA-sintase 1, o que contribui para a fisiopatologia destas doenças.

Além disso, outras novas terapias utilizando substituição enzimática de proteínas, técnicas de mRNA ou reguladores de proteostase estão sendo desenvolvidas.

PACIENTES GRAVES, NÃO GRAVES E CRÔNICOS

Na maioria dos pacientes, a porfiria aguda é diagnosticada no hospital quando os sintomas, após permanecerem não reconhecidos durante anos, tornam-se tão graves que o tratamento na unidade de terapia intensiva se torna necessário.

Se diagnosticado com precisão e tratados adequadamente, muitos pacientes não sofrem outro ataque na vida. As diretrizes de acompanhamento de pacientes da **REDE INTERNACIONAL DE PORFIRIA – IPNET** <https://new.porphyrinet.org/> agrupam esses indivíduos no grupo A.

Alguns pacientes apresentam um ou mais ataques adicionais apesar da mudança no estilo de vida (como evitar drogas porfirinogênicas, álcool, nicotina). Uma vez que estes ataques são antecipados, geralmente não são graves e podem ser imediatamente tratados quando os sintomas prodrômicos se tornam aparentes.

Um terceiro grupo, no entanto, requer a nossa atenção especial: trata-se majoritariamente mulheres jovens entre os 20 e os 40 anos de idade, que sofrem de graves prejuízos na sua qualidade de vida, uma vez que, até recentemente, nenhum tratamento eficaz estava disponível.

É o grupo de pacientes que têm mais de quatro ataques recorrentes por ano, requerendo tratamento profilático (o paciente “crônico”).

Embora pacientes crônicos evitem os principais fatores precipitantes, a causa da recorrência permanece não identificada. É provável que abriguem alterações genéticas adicionais que favoreçam os ataques recorrentes.

Muitas questões permanecem sem resposta e devem ser abordadas em pesquisas futuras

Ainda não está claro qual(is) substância(s) causa(m) os sintomas neurológicos.

TERAPIA

Aspectos Gerais e Justificativa

A primeira medida é identificar fatores que precipitam ataques agudos, como certos medicamentos e interromper seu uso.

A seguir, várias medidas farmacológicas tornaram-se disponíveis nas últimas cinco décadas. Todas elas visam reverter a dramática desregulação metabólica que leva a ataques agudos.

Terapia de glicose - prós e contras

Heme e Metabolismo Energético

Há quase 60 anos tem sido demonstrado que a dieta pode influenciar a excreção de precursores de porfirina (PBG e ALA).

Uma dieta constante e adequada em conteúdo de proteína, gordura e carboidratos, (mantendo o peso) podem diminuir a excreção dos precursores, enquanto a redução da ingestão calórica foi associada ao aumento de 5-ALA e PBG. Este efeito deve-se principalmente ao conteúdo de proteínas e carboidratos, e não ao conteúdo calórico total da dieta.

O aumento da ingestão total de energia está correlacionado com a diminuição da atividade bioquímica da doença: a ingestão de açúcar e doces foi maior em indivíduos com níveis mais baixos de 5-ALA na urina.

O nível de insulina plasmática foi menor naqueles com níveis elevados de PBG, enquanto hiperinsulinemia foi observada na porfiria aguda descompensada.

A partir destas observações, o “efeito glicose” foi postulado: quando foram administradas infusões ricas em carboidratos (aproximadamente até 500 g/24 h), principalmente na forma de infusões de glicose, diminuições consistentes e significativas de precursores de porfirina acompanhadas de melhora clínica na maioria dos casos. os pacientes foram observados.

Para outros, no entanto, a terapia com glicose não é suficiente para alcançar a remissão clínica e bioquímica em ataques mais graves. Isto pode ser devido ao fato de os autores suecos utilizarem 200 em vez de 500 g de glicose por dia. Outros investigadores aplicaram quantidades de glicose de 450 a 600 g por dia [24].

O efeito dos carboidratos não parece estar limitado à glicose, uma vez que a levulose intravenosa (frutose) e o glicerol oral também demonstraram ser ativos.

Estas observações estabeleceram a carga de carboidratos como a abordagem terapêutica de primeira linha para regular negativamente a transcrição hepática de 5-ALAS1.

No entanto, a resposta de diferentes pacientes à carga de carboidratos varia de espetacular a pouco ou nenhum efeito.

Isto pode ser em parte devido às diferentes dosagens de glicose utilizadas (300 a 500 g, com ou sem insulina).

A infusão de glicose é particularmente valiosa porque o açúcar está prontamente disponível e é barato.

Portanto, a carga de carboidratos é útil como terapia de ponte (pro).

Em pacientes com hiponatremia, entretanto, é necessária cautela, pois a infusão de glicose pode agravar a hiponatremia. Como o efeito não é forte e duradouro o suficiente para neutralizar complicações graves (em particular neurológicas) de ataques porfíricos, terapias mais eficazes tiveram que ser desenvolvidas.

Terapia Heme/Hemin – Prós e Contras

Heme/Hemin para tratamento de ataques agudos inibe a atividade do 5-ALAS-1 e, ao mesmo tempo, reabastece o pool de heme.

O hemin (Panhematin ®) foi aprovado nos EUA em 1983, o heme arginato (Normosang ®) em 2006 na União Europeia.

Um lote de Panhematin ® contém 350 mg de pó preto de hemina liofilizado, enquanto um frasco de 10 mL de Normosang ® contém 250 mg de hemina humana mais arginina (como contra-íon) mais etanol (como solvente). O teor alcoólico corresponde a 24 mL de cerveja ou 10 mL de vinho por ampola.

250 mg de heme contém 23 mg de ferro.

Quando são necessárias infusões repetidas, o melhor acesso é através de uma porta de acesso venoso totalmente implantável que evitará o risco de flebite de veia periférica.

Hemin/heme foi estabelecido como o padrão de tratamento para o tratamento de ataques agudos.

Vários outros regimes foram utilizados: três vezes por semana, duas vezes por semana, a cada duas ou quatro semanas, infusões diárias durante três dias a cada seis semanas, infusões duas vezes ao dia a cada uma ou duas semanas, etc.

Os efeitos colaterais foram dor de cabeça, náusea, flebite, complicações do cateter, dor e reações cutâneas.

Os pesquisadores concluem que “o uso profilático de hemina (Panhematin ®) é comum (31% dos pacientes) e é percebido como eficaz em até 68% dos pacientes”. Acrescentam que há pouca informação sobre como a hemina deve ser usada na prática clínica.

Quando utilizado profilaticamente, o tratamento deve ser individualizado, mas a estratégia ideal com critérios de tratamento ainda não é conhecida.

Os ataques recorrentes resultaram em elevados custos médicos e taxas de desemprego.

A sobrecarga de ferro é uma preocupação no tratamento com heme: quando os pacientes são tratados profilaticamente, uma medição quantitativa básica de ferro no fígado por T2*MRI deve ser realizada e usada para acompanhamento, uma vez que as determinações de ferritina não são totalmente confiáveis (a ferritina também é um reagente de fase aguda) e pode flutuar drasticamente em pacientes com PAI. Um aumento do teor de ferro no fígado deve ser contrariado precocemente com medidas de remoção de ferro.

Terapia Givosiran – Prós e Contras

A terapia com Givosiran baseada na tecnologia siRNA (pequena interferência) foi uma introdução revolucionária no campo: este sistema terapêutico foi desenvolvido pelo grupo de Thomas Tüchel em Göttingen (Instituto Max Planck) e patentado [103]. Com os siRNAs, a transcrição de certos mRNAs pode ser bloqueada em uma célula alvo. Se a primeira enzima da biossíntese da porfirina, a 5-ALA sintase 1, pudesse ser parcialmente inibida no hepatócito, isso levaria a uma inibição da inundação do organismo com 5-ALA e PBG durante a descompensação da biossíntese do heme durante ataques agudos.

Pacientes com ataques recorrentes apresentaram a frequência de ataques reduzida, uso reduzido de hemina e menos dor diária, melhorando a qualidade de vida.

No entanto, no que diz respeito à segurança, existem algumas preocupações importantes: além da doença renal crônica [108], foram observados efeitos adversos graves, como trombose venosa cerebral, embolia pulmonar e pancreatite. Pelo menos em parte, esses eventos adversos graves poderiam ser explicados pelas elevações excessivas de homocisteína (até 400 µmol/L), que já havíamos observado em 2020 e publicado em 2021 com base em nossos dois pacientes do Envision

[109]. Na maioria dos pacientes com porfiria ativa já existe um leve distúrbio do metabolismo da homocisteína. Foram feitas várias tentativas de dosagem para lidar com o problema através de suplementação vitamínica.

Atualmente, a estratégia ideal é debatida por um grupo internacional de especialistas: 80 mg de vitamina B6 por dia parece ser o melhor regime disponível [114].

As observações dos autores também sugerem que o givosiran é mais eficaz quando administrado no início da evolução da doença.

O fato desta terapia atuar através da inibição parcial de uma via metabólica pode ter impacto indesejado em outras vias metabólicas.

No futuro, será necessário desenvolver um algoritmo terapêutico que incorpore tratamentos com heme e givosiran.

A terapia de substituição enzimática foi investigada na porfiria aguda intermitente: uma vez que o direcionamento da enzima recombinante Porphozym® (Zymenex Corporation, Hillerod, Dinamarca) para o hepatócito não teve sucesso em um estudo clínico, esta abordagem infelizmente foi abandonada [118]. Uma nova abordagem que acopla PBG-desaminase recombinante com apolipoproteína A1 e subsequente injeção intravenosa ou subcutânea levou a um efeito terapêutico duradouro [119].

Estratégias terapêuticas alternativas também estão sendo desenvolvidas. Podemos, portanto, esperar que, nos próximos anos, novas opções terapêuticas interessantes estejam disponíveis.

Conclusões

O campo da compreensão molecular das porfirias agudas e do tratamento de pacientes com estas doenças atingiu uma fase fascinante: terapias estabelecidas, como a carga de hidratos de carbono e a terapia com heme, estão a ser investigadas mais detalhadamente para otimizar a sua eficácia. Terapias inovadoras, como abordagens de siRNA, estão sendo desenvolvidas para alcançar uma relação risco-benefício aceitável. Além disso, outras novas abordagens estão a caminho da clínica para o benefício dos nossos pacientes.

Referências

1. Zhang L. Heme Biologia: Heme atua como uma molécula de sinalização versátil que regula diversos processos biológicos. 2ª edição. Científico Mundial; Hackensack, NJ, EUA: 2020. [[Google Scholar](#)]
2. Shimizu T., Lengalova A., Martínek V., Martíňková M. Heme: Papéis emergentes do heme na transdução de sinal, regulação funcional e como centros catalíticos. *Química. Soc. Rev.* 2019; 48 :5624–5657. doi: 10.1039/C9CS00268E. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Kühl T., Imhof D. Regulatório Fe II/III Heme: A reconstrução da biografia de uma molécula. *QuímicaBioChem.* 2014; 15 :2024–2035. doi: 10.1002/cbic.201402218. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Taoka S., Lepore BW, Kabil O., Ojha S., Ringe D., Banerjee R. A cistationina beta-sintase humana é uma proteína sensora heme. Evidência de que o sensor redox é heme e não as cisteínas vicinais no motivo CXXC visto na estrutura cristalina da enzima truncada. *Bioquímica.* 2002; 41 :10454–10461. [[PubMed](#)] [[Google Acadêmico](#)]
5. Tolosano E., Fagoonee S., Morello N., Vinchi F., Fiorito V. Eliminação de heme e as outras facetas da hemopexina. *Antioxidante. Sinal Redox.* 2010; 12 :305–320. doi: 10.1089/ars.2009.2787. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW O papel fundamental da anaplerose e cataplerose para a função do ciclo do ácido cítrico. *J. Biol. Química.* 2002; 277 :30409–30412. doi: 10.1074/jbc.R200006200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Ryter SW Heme Oxygenase-1, um modulador cardinal de morte celular regulada e inflamação. *Células.* 2021; 10 :515. doi: 10.3390/células10030515. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Yoshida Y., Ashino T., Kobayashi Y. Mudanças recíprocas e induzidas por produtos químicos no metabolismo do heme, síntese do citocromo P450 e outras no fígado de humanos e roedores. *J. Toxicol. Ciência.* 2016; 41 :SP89–SP103. doi: 10.2131/jts.41.SP89. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Biossíntese de Philipps JD Heme e as porfirias. *Mol. General Metab.* 2019; 128 :164–177. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.04.008. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Hahn D., Shin SH, Bae JS Compostos antioxidantes e antiinflamatórios naturais em alimentos ou ervas medicinais que induzem a expressão da heme oxigenase-1. *Antioxidantes.* 2020; 9 :1191. doi: 10.3390/antiox9121191. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Yasuda M., Chen B., Desnick RJ Avanços recentes na genética da porfiria: penetrância e heterogeneidade molecular, incluindo novos genes modificadores/causadores. *Mol. General Metab.* 2019; 128 :320–331. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. To-Figueras J., Lopez RM, Deulofeu R., Herrero C. Relatório preliminar: Hiperhomocisteinemia em pacientes com porfiria aguda intermitente. *Metabolismo.* 2010; 59 :1809–1810. doi: 10.1016/j.metabol.2010.05.016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Ventura P., Corradini E., Di Pierro E., Marchini S., Marcacci M., Cuoghi C., Buzzetti E., Pietrangelo A. Hiperhomocisteinemia em pacientes com porfirias agudas: uma encruzilhada metabólica potencialmente perigosa? *EUR. J. Estagiário. Med.* 2020; 79 :101–107. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Gomez-Gomez A., Aguilera P., Langohr K., Casals G., Pavon C., Marcos J., To-Figueras J., Pozo OJ Avaliação de alterações metabólicas em pacientes com porfiria aguda intermitente por metabóloma direcionada. *Internacional J. Mol. Ciência.* 2022; 23 :3219. doi: 10.3390/ijms23063219. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Bronisch O., Stauch T., Haverkamp T., Beykirch MK, Petrides PE Porfirias agudas: Um estudo monocêntrico alemão dos dados bioquímicos, genéticos moleculares e clínicos de 62 famílias. *Ana. Hematol.* 2019; 98 :2683–2691. doi: 10.1007/s00277-019-03831-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Zainuddin NM, Sthnashwar P., DB Vethakkan SR Porfiria aguda intermitente: uma causa rara de hiponatremia. *Malaio. J. Pathol.* 2019; 41 :369–372. [[PubMed](#)] [[Google Acadêmico](#)]

17. Ricci A., Di Pierro E., Marcacci M., Ventura P. Mecanismos de dano neuronal em porfirias hepáticas agudas. *Diagnóstico*. 2021; 11 :2205. doi: 10.3390/diagnostico11122205. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Mustajoki P., Timonen K., Gorchein A., Seppäläinen AM, Matikainen E., Tenhunen R. Alta concentração plasmática sustentada de ácido 5-aminolevulínico em um voluntário: Sem sintomas porfíricos. *EUR. J. Clin. Investigue*. 1992; 22 :407–411. doi: 10.1111/j.1365-2362.1992.tb01482.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Edwards S., Jackson D., Reynoldson J., Shanley B. Neurofarmacologia do ácido δ -aminolevulínico. II. Efeito da administração crônica em camundongos. *Neurosci. Vamos*. 1984; 50 :169–173. [[PubMed](#)] [[Google Acadêmico](#)]
20. Cozzens JW, Lokaitis BC, Moore BE, Amin DV, Espinosa JA, MacGregor M., Michael AP, Jones BA Um estudo de escalonamento de dose de fase 1 de ácido 5-aminolevulínico oral em pacientes adultos submetidos à ressecção de um recém-diagnosticado ou recorrente Glioma de alto grau. *Neurocirurgia*. 2017; 81 :46–55. doi: 10.1093/neuros/nyw182. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Higashikawa F., Noda M., Awaya T., Tanaka T., Sugiyama M. O ácido 5-aminolevulínico, um precursor do heme, reduz os níveis de glicose em jejum e pós-prandial em indivíduos levemente hiperglicêmicos. *Nutrição*. 2013; 29 :1030–1036. doi: 10.1016/j.nut.2013.02.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Nakamura Y., Haraguchi A., Shigeno R., Ito A., Horie I., Kawakami A., Abiru N. Um estudo de intervenção de braço único e aberto para investigar a melhoria da tolerância à glicose após a administração de o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) nos pacientes com diabetes mellitus mitocondrial. *Medicamento*. 2021; 100 :e25100. doi: 10.1097/MD.00000000000025100. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Higashikawa F., Kanno K., Ogata A., Sugiyama M. Redução da fadiga e raiva-hostilidade pela administração oral de fosfato de ácido 5-aminolevulínico: um estudo paralelo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Ciência. Rep.* 2020; 10 :16004. doi: 10.1038/s41598-020-72763-4. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Bonkowsky HL, Tschudy DP, Collins A., Doherty J., Bossenmaier I., Cardinal R., Watson CJ Repressão da superprodução de precursores de porfirina na porfiria aguda intermitente por infusões intravenosas de hematina. *Processo. Nacional. Acad. Ciência. EUA*. 1971; 68 :2725–2729. doi: 10.1073/pnas.68.11.2725. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Bechara EJH, Ramos LD, Stevani CV Ácido 5-aminolevulínico: Uma questão de vida e advertências. *J. Fotoquímica. Fotobiol.* 2021; 7 :100036. doi: 10.1016/j.jpap.2021.100036. [[CrossRef](#)] [[Google Acadêmico](#)]
26. Bechara EJH, Dutra F., Cardoso VES, Sartori A., Olympio KPK, Penatti CAA, Adhikari A., Assunção NAA dupla face das alfa-aminocetonas endógenas: armas metabólicas pró-oxidantes. *Comp. Bioquímica. Fisiol. Parte C Toxicol. Farmacol.* 2007; 146 :88–110. doi: 10.1016/j.cbpc.2006.07.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Gouya L., Ventura P., Balwani M., Bissell DM, Rees DC, Stölzel U., Phillips JD, Kauppinen R., Langendonk JG, Desnick RJ, et al. Explorar: Um estudo prospectivo, multinacional e de história natural de pacientes com porfiria hepática aguda com ataques recorrentes. *Hepatologia*. 2020; 71 :1546–1558. doi: 10.1002/hep.30936. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Naik H., Stoecker M., Sanderson SC, Balwani M., Desnick RJ Experiências e preocupações de pacientes com ataques recorrentes de porfiria hepática aguda: Um estudo qualitativo. *Mol. Geneta. Metab.* 2016; 119 :278–283. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.08.006. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Karczewski K., Snyder M. Ómicas integrativas para saúde e doença. *Nat. Rev.* 2018; 19 :299–310. doi: 10.1038/nrg.2018.4. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Goncharova M., Pshenichnikova O., Luchinina Y., Pustovoi Y., Karpova I., Surin V. Estudo genético molecular da porfiria aguda intermitente na Rússia: espectro de mutação do gene HMBS e problema de penetrância. *Clin. Geneta.* 2019; 96 :91–97. doi: 10.1111/cge.13558. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Lenglet H., Schmitt C., Grange T., Manceau H., Karboul N., Bouchet-Crivat F., Robreau AM, Nicolas G., Lamoril J., Simonin S., et al. De um modelo de herança dominante a oligogênico com modificadores ambientais na porfiria aguda intermitente. *Zumbir. Mol. Geneta.* 2018; 27 :1164–1173. doi: 10.1093/hmg/ddy030. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Welland FH, Hellman ES, Gaddis EM, Collins G., Hunter GW, Jr., Tschudy DP Fatores que afetam a excreção de precursores de porfirina por pacientes com porfiria aguda intermitente. I. O efeito da dieta. *Metabolismo*. 1964; 13 :232–250. doi: 10.1016/0026-0495(64)90103-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Storjord E., Dahl JA, Landsem A., Ludviksen JK, Karlsen MB, Karlsen BO, Brekke OL Fatores de estilo de vida, incluindo dieta e biomarcadores bioquímicos na porfiria aguda intermitente: Resultados de um estudo de caso-controle no norte da Noruega. *Mol. Geneta. Metab.* 2019; 128 :254–270. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.12.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Sixel-Dietrich F., Verspohl F., Doss M. Hyperinsulinemia em porfiria aguda intermitente. *Hormônio. Metab. Res.* 1985; 17 :375–376. doi: 10.1055/s-2007-1013547. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Yalouris AG, Raptis SA Efeito do diabetes nos ataques porfíricos. *BMJ*. 1987; 295 :1237–1238. doi: 10.1136/bmj.295.6608.1237-a. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Lithner F. Efeito benéfico do diabetes na porfiria aguda intermitente. *Cuidados com diabetes*. 2002; 25 :797–798. doi: 10.2337/diacare.25.4.797. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Andersson C., Bylesjö I., Lithner F. Efeitos do diabetes mellitus em pacientes com porfiria aguda intermitente. *J. Estagiário. Med.* 1999; 245 :193–197. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.0448e.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Bitar M., Weiner M. Diabetes induziu alterações na síntese e degradação do heme e várias enzimas contendo heme em ratos. *Diabetes*. 1984; 33 :37–44. doi: 10.2337/diab.33.1.37. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Doss M., Sixel-Dietrich F., Verspohl F. "Efeito da glicose" e função limitante da taxa da uroporfirinogênio sintase no metabolismo da porfirina na cultura de hepatócitos: Relação com porfirias hepáticas agudas humanas. *Clin. Química. Laboratório. Med.* 1981; 23 :505–513. doi: 10.1515/cclm.1985.23.9.505. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Sardh E., Harper P., Andersson DE, Floderus Y. Plasma porphobilinogen como um biomarcador sensível para monitorar o curso clínico e terapêutico de ataques agudos de porfiria intermitente. *EUR. J. Estagiário. Med.* 2009; 20 :201–207. doi: 10.1016/j.ejim.2008.06.012. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Brodie MD, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. O tratamento da porfiria aguda intermitente com laevulose. *Clin. Ciência. Mol. Med.* 1977; 53 :365–371. doi: 10.1042/cs0530365. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Bonkowsky HL, Magnussen CR, Collins AR, Doherty JM, Hess RA, Tschudy DP Efeitos comparativos de glicerol e dextrose na excreção de precursores de porfirina na porfiria aguda intermitente. *Metabolismo*. 1976; 25 :405–414. doi: 10.1016/0026-0495(76)90072-X. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Di Pierro E., Granata F. Nutrientes e Porfiria: Um crosstalk intrigante. *Internacional J. Mol. Ciência.* 2020; 21 :3462. doi: 10.3390/ijms21103462. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Liang H., Ward WF PGC-1alpha: Um regulador chave do metabolismo energético. *Av. Fisiol. Educ.* 2006; 30 :145–151. doi: 10.1152/advan.00052.2006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Handschin C., Spiegelman BM Coativadores do coativador gama 1 do receptor ativado por proliferador de peroxissoma, homeostase energética e metabolismo. *Endócrino. Rev.* 2006; 27 :728–735. doi: 10.1210/er.2006-0037. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Handschin C., Lin J., Rhee J., Peyer AK, Chin S., Wu PH, Meyer UA, Spiegelman BM Regulação nutricional da biossíntese hepática de heme e porfiria através de PGC-1alfa. *Célula*. 2005; 122 :505–515. doi: 10.1016/j.cell.2005.06.040. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Li D. PGC-1alpha: Olhando por trás do doce para porfiria. *Célula*. 2005; 122 :487–489. doi: 10.1016/j.cell.2005.08.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Simcox JA, Mitchell TC, Gao Y., Just SF, Cooksey R., Cox J., Ajioka R., Jones D., Lee SH, King D., et al. O ferro dietético controla o metabolismo circadiano da glicose hepática através da síntese do heme. *Diabetes*. 2015; 64 :1108–1119. doi: 10.2337/db14-0646. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

49. Yin L., Wu N., Curtin JC, Qatanani M., Szwergold NR, Reid RA, Waitt GM, Parks DJ, Pearce KH, Wisely GB, et al. Rev-erbalph, um sensor heme que coordena as vias metabólicas e circadianas. *Ciência*. 2007; 318 :1786–1789. doi: 10.1126/science.1150179. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Solares I., Izquierdo-Sánchez L., Morales-Conejo M., Jericó D., Castelbón FJ, Córdoba KM, Sampedro A., Lumberras C., Moreno-Aliaga MJ, Enríquez De Salamanca R., et al. Alta prevalência de resistência à insulina em pacientes assintomáticos com porfiria aguda intermitente e insulina direcionada ao fígado como uma nova abordagem terapêutica. *Biomedicamentos*. 2021; 9 :255. doi: 10.3390/biomedicines9030255. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Herrick AL, Fisher BM, Moore MR, Cathcart S., Mccoll KE, Goldberg A. Elevação dos níveis de lactato e piruvato no sangue na porfiria aguda intermitente - um reflexo da deficiência de heme? *Clin. Chim. Acta*. 1990; 190 :157–162. doi: 10.1016/0009-8981(90)90169-S. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Delaby C., To-Figueras J., Deybach JC, Casamitjana R., Puy H., Herrero C. Papel de dois marcadores hepáticos nutricionais (fator de crescimento semelhante à insulina 1 e transtiretina) na avaliação clínica e acompanhamento de pacientes com porfiria aguda intermitente. *J. Estagiário. Med*. 2009; 266 :277–285. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02118.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Matkovic LB, D'andrea F., Fomes D., San Martín De Viale LC, Mazzetti MB Como os medicamentos porfirinogênicos que modelam a porfiria aguda prejudicam o estado hormonal que regula o metabolismo da glicose. Sua relevância no aparecimento desta doença. *Toxicologia*. 2011; 290 :22–30. [[PubMed](#)] [[Google Acadêmico](#)]
54. Collantes M., Serrano-Mendioroz I., Benito M., Molinet-Dronza F., Delgado M., Vinaixa M., Sampedro A., Enríquez de Salamanca R., Prieto E., Pozo MA, et al. O metabolismo da glicose durante o jejum é alterado na deficiência experimental de porfobilinogênio desaminase. *Zumbir. Mol. Geneta*. 2016; 25 :1318–1327. doi: 10.1093/hmg/ddw013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Carichon M., Pallet N., Schmitt C., Lefebvre T., Gouya L., Talbi N., Deybach JC, Beaune P., Vasos P., Puy H., et al. Impressão digital metabólica urinária de porfiria aguda intermitente analisada por espectroscopia de RMN (1)H. *Anal. Química*. 2014; 86 :2166–2174. doi: 10.1021/ac403837r. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Luck M., Schmitt C., Talbi N., Gouya L., Caradeuc C., Puy H., Bertho G., Pallet N. Perfil metabólico urinário de porfiria aguda intermitente assintomática usando um algoritmo baseado em mineração de regras. *Metabólica*. 2018; 14:10 . doi: 10.1007/s11306-017-1305-9. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Lin C., Shiao M., Cheng M., Chen C., Kuo H. Perfil de metabólitos séricos de porfiria aguda intermitente e portadores de mutação HMBS assintomáticos. *Células*. 2021; 10 :2579. doi: 10.3390/células10102579. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Dixon N., Li T., Marion B., Faust D., Dozier S., Molina A., Rudnick S., Bonkovsky HL Estudo piloto de bioenergética mitocondrial em indivíduos com porfirias agudas. *Mol. Geneta. Metab*. 2019; 128 :228–235. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.05.010. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Chacko B., Culp ML, Bloomer J., Phillips J., Kuo Y., Darley-USmar V., Singal AK Viabilidade da bioenergética celular como biomarcador em pacientes com porfiria. *Mol. Geneta. Metab. Rep*. 2019; 19 :100451. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100451. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Longo M., Paolini E., Meroni M., Duca L., Motta I., Fracanzani AL, Di Pliero E., Dongiovanni P. O ácido α -lipóico melhora as disfunções metabólicas hepáticas na porfiria aguda intermitente: uma prova de -Estudo de conceito. *Diagnóstico*. 2021; 11 :1628. doi: 10.3390/diagnóstico11091628. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Storjord E., Dahl JA, Landsem A., Fure H., Ludviksen JK, Goldbeck-Wood S., Karlsen BO, Berg KS, Mollnes TE, Nielsen EW, et al. Inflamação sistêmica na porfiria aguda intermitente: um estudo caso-controle. *Clin. Exp. Imunol*. 2017; 187 :466–479. doi: 10.1111/cei.12899. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Saitoh S., Okano S., Nohara H., Nakano H., Shirasawa N., Naito A., Yamamoto M., Kelly VP, Takahashi K., Tanaka T., et al. A deficiência de ácido 5-aminolevulínico (ALA) causa tolerância diminuída à glicose e resistência à insulina, coincidente com uma atenuação da função mitocondrial em camundongos idosos. *PLoS UM*. 2018; 13 :e0189593. doi: 10.1371/journal.pone.0189593. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Solares I., Tejedor M., Jericó D., Molares-Conejo M., de Salamanca RE, Fontanellas A. Manejo da hiponatremia associada à porfiria-proposta para o uso de tolvaptan. *Ana. Trad. Med*. 2020; 8 :1098. doi: 10.21037/atm-20-1529. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Bonkovsky HL, Healey JF, Lourie AN, Gerron GG Heme-albumina intravenosa na porfiria aguda intermitente: evidência de reposição de hemoproteínas hepáticas e pools de heme regulatórios. *Sou. J. Gastroenterol*. 1991; 86 :1050–1056. [[PubMed](#)] [[Google Acadêmico](#)]
65. Anderson KE, Bonkovsky HL, Bloomer JR, Shedlofsky SI Reconstituição de hematina para infusão intravenosa. *Ana. Estagiário. Med*. 2006; 144 :537–538. doi: 10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00023. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Goetsch CA, Bissell DM Instabilidade da hematina utilizada no tratamento da porfiria hepática aguda. *N. Engl. J. Med*. 1986; 315 :235–238. doi: 10.1056/NEJM198607243150406. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Pass IJ, Schwartz S., Watson CJ A conversão de hematina em bilirrubina após administração intravenosa em seres humanos. *J. Clin. Investigue*. 1945; 24 :283–291. doi: 10.1172/JCI101604. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Dhar GJ, Bossenmaier I., Petryka ZJ, Cardinal R., Watson CJ Efeitos da hematina na porfiria hepática. Estudos adicionais. *Ana. Estagiário. Med*. 1975; 83 :20–30. doi: 10.7326/0003-4819-83-1-20. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Peterson A., Bossenmaier I., Cardeal R., Watson CJ Tratamento com hematin na porfiria aguda. Remissão precoce de uma recaída quase fatal. *JAMA*. 1976; 235 :520–522. doi: 10.1001/jama.1976.03260310034018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Watson CJ, Pierach CA, Bossenmaier I., Cardinal R. Deficiência postulada de heme hepático e reparo por infusões de hematina nas porfirias hepáticas “induzíveis”. *Processo. Nacional. Acad. Ciência. EUA*. 1977; 74 :2118–2120. doi: 10.1073/pnas.74.5.2118. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Watson CJ, Pierach CA, Bossenmaier I., Cardinal R. Uso de hematina no ataque agudo das profirias hepáticas “induzíveis”. *Av. Estagiário. Med*. 1978; 23 :265–286. [[PubMed](#)] [[Google Acadêmico](#)]
72. Lamon JM, Frykholm BC, Hess RA, Tschudy DP Terapia com hematina para porfiria aguda. *Medicamento*. 1979; 58 :252–269. doi: 10.1097/00005792-197905000-00005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. McColl KE, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. Tratamento com hematina na porfiria hepática aguda. *QJM*. 1981; 50 :161–174. [[PubMed](#)] [[Google Acadêmico](#)]
74. Pierach CA, Bossenmaier I., Cardinal R., Weimer M., Watson CJ Terapia com hematina em ataques porfíricos. *Klin. Wochenschr*. 1980; 58 :829–832. doi: 10.1007/BF01491103. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Pierach CA Hematin terapia para ataque porfírico. *Semin. Doença hepática*. 1982; 2 :125–131. doi: 10.1055/s-2008-1040702. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Kuo HC, Lee MJ, Chuang WL, Huang CC Porfiria aguda intermitente com neuropatia periférica: um estudo de acompanhamento após tratamento com hematina. *J. Neurol. Ciência*. 2007; 260 :231–235. doi: 10.1016/j.jns.2007.03.018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Attarian S., Yu C., Anderson KE, Friedman EW Efeitos da hemina e da hemodíalise em um paciente com porfiria aguda intermitente e insuficiência renal. *Sangue Adv*. 2017; 1 :915–917. doi: 10.1182/bloodadvances.2017005660. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Mustajoki P., Tenhunen R., Tokola O., Gothoni G. Haem arginato no tratamento de porfirias hepáticas agudas. *BMJ*. 1986; 293 :538–539. doi: 10.1136/bmj.293.6546.538-a. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Herrick A., McColl KE, Mclellan A., Moore MR, Brodie MJ, Goldberg A. Efeito da terapia com haem arginato no metabolismo da porfirina e atividade da oxigenase de função mista na porfiria hepática aguda. *Lanceta*. 1987; 2 :1178–1179. doi: 10.1016/S0140-6736(87)91320-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Tokola O., Mustajoki P., Himberg JJ Haem arginato melhora o metabolismo oxidativo hepático na porfiria variegada. *Ir. J. Clin. Farmacol*. 1988; 26 :753–757. doi: 10.1111/j.1365-2125.1988.tb05315.x. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

81. Volin L., Rasi V., Vahtera E., Tenhunen R. Heme arginato: Efeitos na hemostasia. *Sangue*. 1988; 71 :625–628. doi: 10.1182/sangue.V71.3.625.625. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Herrick AL, McColl KE, Moore MR, Cook A., Goldberg A. Ensaio controlado de haem arginato na porfiria hepática aguda. *Lanceta*. 1989; 1 :1295–1297. doi: 10.1016/S0140-6736(89)92688-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Kostrzewska E., Gregor A., Tarczyńska-Nosal S. Heme arginato (Normosang) no tratamento de ataques de porfirias hepáticas agudas. *Materia. Med. Pol. J. Med. Farmacêutico*. 1991; 23 :259–262. [[PubMed](#)] [[Google Acadêmico](#)]
84. Mustajoki P., Nordmann Y. Administração precoce de heme arginato para ataques porfíricos agudos. *Arco. Estagiário. Med*. 1993; 153 :2004–2008. doi: 10.1001/archinte.1993.00410170078008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Muthane UB, Vengamma B., Bharathi KC, Mamatha P. Neuropatia porfírica: Prevenção da progressão usando heme-arginato. *J. Estagiário. Med*. 1993; 234 :611–613. doi: 10.1111/j.1365-2796.1993.tb01022.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Ma E., Mar V., Varigos G., Nicoll A., Ross G. Haem arginato como terapia de manutenção eficaz para coproporfiria hereditária. Austrália. *J. Dermatol*. 2011; 52 :135–138. doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00747.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Lahiji AP, Anderson KE, Chan A., Simon A., Desnick RJ, Ramanujam VMS Porfiria de 5-aminolevulinato desidratase: Atualização sobre a indução da sintase do ácido 5-aminolevulinico hepático e resposta de longo prazo à hemina. *Mol. Geneta. Metab*. 2020; 131 :418–423. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.10.011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Chapman E., Leal D., Matijasevic E., Garcia E. Dessensibilização em pacientes com hipersensibilidade ao haem arginato: relato de caso. *Órgão Mundial de Alergia. J*. 2019; 12 :100002. doi: 10.1016/j.waojou.2018.11.002. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Dover SB, Graham A., Fitzsimons E., Moore MR, Mccoll KEL Haem-arginato mais estanho-protoporfirina para porfiria hepática aguda. *Lanceta*. 1991; 338 :263. doi: 10.1016/0140-6736(91)90411-H. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Isenschmid M., König C., Fässli C., Haenel A., Hänggi W., Schneider H. Akute intermittierende Porphyrie in der Schwangerschaft: Therapie mit Glukose oder Hämatin? Porfiria aguda intermitente na gravidez: terapia com glicose ou hematina? *Suço. Med. Wochenschr*. 1992; 122 :1741–1745. [[PubMed](#)] [[Google Acadêmico](#)]
91. Kuo H., Lin C., Tang Y. Infusão profilática de arginato de heme para porfiria aguda intermitente. *Frente. Farmacol*. 2021; 12 :712305. doi: 10.3389/fphar.2021.712305. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Yarra P., Faust D., Bennett M., Rudnick S., Bonkovsky HL Benefícios da terapia profilática com heme na porfiria aguda intermitente grave. *Mol. Geneta. Metab. Rep*. 2019; 19 :100450. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.01.002. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Anderson KE, Collins S. Estudo aberto de hemina para porfiria aguda: implicações na prática clínica. *Sou. J. Med*. 2006; 119 :801.e1–801.e6. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.05.026. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C., Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, Phillips JD, Naik H., Peter I., Baillargeon G., et al. Porfirias agudas nos EUA: características de 108 indivíduos do consórcio de porfirias. *Sou. J. Med*. 2014; 127 :1233–1241. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.036. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Marsden JT, Guppy S., Stein P., Cox TM, Badminton M., Gardiner T., Barth JH, Stewart MF, Rees DC Auditoria do uso de infusões regulares de arginato de haem em pacientes com porfiria aguda para prevenir sintomas recorrentes. *Representante JIMD 2015*; 22 :57–65. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Schmitt C., Lenglet H., Yu A., Delaby C., Benecke A., Lefebvre T., Letteron P., Paradis V., Wahlin S., Sandberg S., et al. Ataques recorrentes de porfiria hepática aguda: papel importante da resposta inflamatória crônica no fígado. *J. Estagiário. Med*. 2018; 284 :78–91. doi: 10.1111/joim.12750. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Willandt B., Langendonk JG, Biermann K., Meersseman W., D'Heygere F., George C., Verslype C., Monbaliu D., Cassiman D. Fibrose hepática associada ao acúmulo de ferro devido ao heme de longo prazo -Tratamento com arginato na porfiria aguda intermitente: uma série de casos. *Representante JIMD 2016*; 25 :77–81. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Connolly MP, Kotsopoulos N., Vermeersch S., Patris J., Cassiman D. Estimativa das consequências fiscais mais amplas da porfiria hepática aguda (AHP) com ataques recorrentes na Bélgica utilizando um quadro analítico econômico público. *Orphanet J. Raro Dis*. 2021; 16 :346. doi: 10.1186/s13023-021-01966-3. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Neeleman RA, Wagenmakers M., Koolesuis RH, Mijnhout GS, Wilson J., Friesema E., Langendonk JG Carga médica e financeira da porfiria aguda intermitente. *J. Herdar. Metab. Dis*. 2018; 41 :809–817. doi: 10.1007/s10545-018-0178-z. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Blaylock B., Epstein J., Stickler P. Utilização e despesas anualizadas de cuidados de saúde no mundo real entre pacientes segurados dos EUA com porfiria aguda intermitente (AIP) tratados com hemina. *J. Med. Economia*. 2020; 23 :537–545. doi: 10.1080/13696998.2020.1724118. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Bonkovsky HL, Sinclair PR, Sinclair JF Metabolismo heme hepático e seu controle. *Yale J. Biol. Med*. 1979; 52 :13–37. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Waxman AD, Collins A., Tschudy DP Oscilações da sintetase do ácido δ-aminolevulinico hepático produzida in vivo pelo heme. *Bioquímica. Biofísica. Res. Comum*. 1966; 24 :675–683. doi: 10.1016/0006-291X(66)90377-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Elbashir SM, Harborth J., Lendeckel W., Yalcin A., Weber K., Tuschl T. Duplexes de RNAs de 21 nucleotídeos medeiam a interferência de RNA em células de mamíferos cultivadas. *Natureza*. 2001; 411 :494–498. doi: 10.1038/35078107. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Yasuda M., Gan L., Chen B., Kadirvel S., Yu C., Phillips JD, New MI, Liebow A., Fitzgerald K., Querbes W., et al. O silenciamento mediado por RNAi do Alas1 hepático previne e trata eficazmente os ataques agudos induzidos em camundongos com porfiria aguda intermitente. *Processo. Nacional. Acad. Ciência. EUA*. 2021; 111 :7777–7782. doi: 10.1073/pnas.1406228111. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Vassiliou D., Sardi E., Harper P., Simon AR, Clausen VA, Najafian N., Robbie GJ, Agarwal S. Um estudo de interação droga-droga avaliando o efeito do givosiran, um pequeno ácido ribonucleico interferente, no citocromo Atividade P450 no Fígado. *Clin. Farmacol. Lá*. 2021; 110 :1250–1260. doi: 10.1002/cpt.2419. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Balwani M., Sardi E., Ventura P., Peiró PA, Rees DC, Stölzel U., Bissell DM, Bonkovsky HL, Windyga J., Anderson KE, et al. Ensaio de Fase 3 do Givosiran Terapêutico RNAi para Porfiria Aguda Intermitente. *Novo Inglês. J. Med*. 2020; 382 :2289–2301. doi: 10.1056/NEJMoa1913147. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Ventura P., Bonkovsky HL, Gouya L., Aguilera-Peiro P., Montgomery Bissell D., Stein PE, Balwani M., Anderson D., Parker C., Kuter DJ, et al. Visualize investigadores. Eficácia e segurança do givosiran para porfiria hepática aguda: análise interina de 24 meses do estudo randomizado de fase 3 ENVISION. *Fígado Int*. 2022; 42 :161–172. doi: 10.1111/liv.15090. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Lazareth H., Poli A., Bignon Y., Mirmiran A., Rabant M., Cohen R., Schmitt C., Puy H., Karras A., Gouya L., et al. Declínio da função renal com pequeno RNA interferente silenciando ácido aminolevulinico sintase 1 (ALAS1) *Kidney Int. Rep*. 2021; 6 :1904–1911. doi: 10.1016/j.ekir.2021.04.004. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Petrides PE, Klein M., Schuhmann E., Torkler H., Molitor B., Loehr C., Obermeier Z., Beykirch MK Homocisteinemia grave em dois pacientes com porfiria tratados com givosiran: a deficiência de heme livre é a culpada? *Ana. Hematol*. 2021; 100 :1685–1693. doi: 10.1007/s00277-021-04547-3. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. To-Figueras J., Wijngaard R., Garcia-Villoria J., Aarsand AK, Aguilera P., Deulofeu R., Brunet M., Gómez-Gómez À., Pozo OJ, Sandberg S. Disregulação da homeostase da homocisteína em pacientes com porfiria aguda intermitente recebendo arginato de heme ou givosiran. *J. Herdar. Metab. Dis*. 2021; 44 :961–971. doi: 10.1002/jimd.12391. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Ricci A., Marcacci M., Cuoghi C., Pietrangelo A., Ventura P. Hiperhomocisteinemia em pacientes com porfirias agudas: Um possível efeito da modulação ALAS1 pela terapia com siRNAm e seu controle pela suplementação vitamínica. *EUR. J. Estagiário. Med*. 2021; 92 :121–123. doi: 10.1016/j.ejim.2021.06.023. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

112. Fontanellas A., Ávila MA, Arranz E., Enríquez de Salamanca R., Morales-Conejo M. Porfiria aguda intermitente, givosiran e homocisteína. *J. Herdar. Metab. Dis.* 2021; 44 :790–791. doi: 10.1002/jimd.12411. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Vassiliou D., Sardh E. Elevação da homocisteína no tratamento com givosiran: efeito sugerido do siRNA ALAS1 na cistationina beta-sintase. *J. Estagiário. Med.* 2021; 290 :928–930. doi: 10.1111/joim.13341. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Ventura P., Sardh E., Longo N., Balwani M., Plutsky J., Gouya L., Philipps J., Rhyee S., Fanelli M.-J., Sweetser MT, et al. Hiper-homocisteinemia na porfiria hepática aguda (PHA) e implicações no tratamento com givosiran. 2022. Manuscrito revisado submetido .
115. Poli A., Schmitt C., Moulouel B., Mirmiran A., Talbi N., Rivière S., Cerutti D., Bouchoule I., Faivre A., Grobost V., et al. Givosiran na porfiria aguda intermitente: uma abordagem de medicina personalizada. *Mol. Geneta. Metab.* 2022; 135 :206–214. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.01.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Hausdorf G., Roggenbuck D., Feist E., Büttner T., Jungblut PR, Conrad K., Berg C., Klein R. Autoanticorpos para receptor de asialoglicoproteína (ASGPR) medido por um novo ELISA - Revivificação de uma doença- marcador de atividade na hepatite autoimune. *Clin. Chim. Acta.* 2009; 408 :19–24. doi: 10.1016/j.cca.2009.06.035. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Massachi S., Epstein J., Hurd J., Bonkovsky HL Economia de custos com hemina versus givosiran para o tratamento de pacientes com porfiria aguda intermitente (AIP) *J. Med. Economia.* 2020; 23 :1441–1449. doi: 10.1080/13696998.2020.1835306. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Sardh E., Rejkaer L., Andersson DE, Harper P. Segurança, farmacocinética e farmacodinâmica da porfobilinogênio desaminase humana recombinante em indivíduos saudáveis e portadores assintomáticos do gene da porfiria aguda intermitente que aumentaram a excreção do precursor da porfirina. *Clin. Farmacocineta.* 2007; 46 :335–349. doi: 10.2165/00003088-200746040-00006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Córdoba KM, Serrano-Mendioroz I., Jericó D., Merino M., Jiang L., Sampedro A., Alegre M., Corrales F., Garrido MJ, Martini P., et al. A porfobilinogênio desaminase recombinante direcionada ao fígado corrige a enzimopenia em um modelo de porfiria aguda intermitente em camundongos. *Ciência. Trad. Med.* 2022; 14 :eabc0700. doi: 10.1126/scitranslmed.abc0700. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Jiang L., Berraondo P., Jericó D., Guey LT, Sampedro A., Frassetto A., Benenato KE, Burke K., Santamaría E., Alegre M., et al. RNA mensageiro sistêmico como tratamento etiológico da porfiria aguda intermitente. *Nat. Med.* 2018; 24 :1899–1909. doi: 10.1038/s41591-018-0199-z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Bustad HJ, Kallio JP, Vorland M., Fiorentino V., Sandberg S., Schmitt C., Aarsand AK, Martinez A. Porfiria aguda intermitente: uma visão geral do desenvolvimento da terapia e perspectivas futuras com foco na estabilização de HMBS e reguladores de proteostase . *Internacional J. Mol. Ciência.* 2021; 22 :675. doi: 10.3390/ijms22020675. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Os artigos da Diagnostics são fornecidos aqui, cortesia do Mdisciplinar Digital Publishing Institute (MDPI)

Como terapia de ponte (isto é, até que o medicamento seja entregue à unidade de tratamento) ou para pacientes com crises mais leves, as infusões de glicose ainda mantêm seu valor.