

Nutroterapia na porfiria aguda intermitente: Da UTI ao ambulatório

Nutrotherapy in Acute Intermittent Porphyrria: From the Intensive Care Unit to the Outpatient Clinic

Paulo Venancio da Silva Filho¹

¹ Departamento de Clínica Médica, Fundação Hospitalar de São Simão, São Simão, GO, Brasil

Address for correspondence: Paulo Venancio da Silva Filho, MD, Rua 36, 16, Centro, São Simão, GO, 75890-000, Brasil
(e-mail: paulovenanciofilho@hotmail.com).

Int J Nutrol 2019;12:18–22.

Resumo

A porfiria aguda intermitente é uma doença genética rara, autossômica dominante, com penetrância variável, que ocasiona erro no metabolismo hepático da via do heme, com acúmulo de intermediários tóxicos ao organismo. Manifesta-se por crises de sintomatologia multissistêmica com diagnóstico muitas vezes difícil. Os achados principais são dor abdominal intensa, polineuropatia motora, disautonomia, e distúrbios neuropsiquiátricos. Varia de quadros leves a muito graves, com arritmia maligna e paralisia bulbar, e às vezes com insuficiência ventilatória, que causa necessidade de ventilação mecânica e internação em unidade de terapia intensiva. A confirmação diagnóstica é bioquímica e genética. O tratamento da crise é feito afastando-se fatores precipitantes e especificamente com dieta rica em carboidratos e hematina, com efeito positivo na via de biossíntese do heme. Dentro da equipe multidisciplinar, sobressai o papel do médico nutrólogo, que avalia e orienta a terapia nutrológica, tanto nas crises como no acompanhamento ambulatorial desses pacientes.

Palavras-chave

- porfiria aguda intermitente
- nutrição

Abstract

Acute intermittent porphyria is a rare genetic disease, autosomal dominant, with variable penetrance, which causes error in the heme metabolism pathway of the liver, with accumulation of intermediate metabolites that are toxic to the body. It is manifested by crisis with multisystem symptoms, and diagnosis is often difficult. The main findings are severe abdominal pain, polyneuropathy, autonomic dysfunction, and neuropsychiatric disorders. It ranges from mild to very severe with malignant arrhythmia and bulbar paralysis with respiratory failure requiring mechanical ventilation and admission to the intensive care unit. The diagnosis is confirmed biochemistry and genetics. Treatment of the crisis is done away from precipitating factors and specifically with a diet rich in carbohydrates and hematin, with positive effect on the heme biosynthetic pathway. Within the multidisciplinary team, it must be highlighted the role of the nutrition specialist doctor, who evaluates and guides the nutrition therapy, both in crises and in the clinical monitoring of these patients.

Keywords

- acute intermittent porphyria
- nutrition

Introdução

A porfíria aguda intermitente (PAI) é um distúrbio metabólico genético raro que pertence a um grupo heterogêneo de doenças denominadas porfirias as quais resultam de deficiências enzimáticas da via hepática da biossíntese do heme.¹ A PAI ocupa lugar de destaque, pois os pacientes podem desenvolver crises neuroviscerais potencialmente fatais e caracteriza-se por sinais e sintomas geralmente intermitentes, que incluem dor abdominal, náuseas, vômitos, constipação ou diarreia, distensão abdominal, íleo adinâmico, retenção ou incontinência urinária, taquicardia, sudorese, tremores, febre, neuropatia periférica, distúrbios hidroeletrólíticos e psiquiátricos. A PAI ocorre por deficiência da enzima porfobilinogênio desaminase,² e é mais frequente em mulheres do que em homens. Durante as crises, há um acúmulo excessivo de precursores neurotóxicos, como o ácido delta-aminolevulínico (ALA) e o porfobilinogênio (PBG), que levam às manifestações de toxicidade. É característica a ocorrência de urina avermelhada, marrom-escuro, ou ocasionalmente púrpura, associada a sedimento urinário normal. Esta deve-se à excreção urinária maciça de ALA e PBG, que se coloram com a exposição à luz.

O portador de PAI pode nunca manifestar sintomas, apresentar um único episódio ou ter várias crises no decorrer da vida, cuja intensidade varia de leve a extremamente incapacitante, sendo necessário um desencadeador da crise, que pode ser desde fármacos, dieta hipocalórica e pobre em carboidratos, jejum, alterações hormonais, consumo de tabaco e/ou de bebidas alcoólicas, infecções intercorrentes, doença concomitante, cirurgia, e até estresse psicológico.

Embora seja de herança autossômica dominante, sua penetrância é de 10%, mas com manifestação infrequente, de modo que a maioria dos portadores permanece assintomática no decorrer de suas vidas.³ Fatores ambientais desempenham papel importante no desencadeamento e curso desta doença.

Muitos medicamentos como analgésicos (dipirona e acetaminofen), barbitúricos, anticonvulsivantes (ácido valproico, fenitoína e carbamazepina), bloqueadores dos canais de cálcio, alguns sedativos, antibióticos (sulfonamidas), antifúngicos (griseofulvina), e hormônios (estrogênios e principalmente progesterona) podem desencadear os sintomas.

Ao contrário da grande maioria dos erros inatos do metabolismo, as porfirias manifestam-se usualmente após a puberdade, sendo rara sua ocorrência na infância, o que reflete a menor exposição de crianças suscetíveis aos fatores desencadeantes, especialmente os hormonais.

Seu diagnóstico é feito por exames laboratoriais de urina em 24 horas que apresentam ALA e PBG em taxas bastante elevadas, durante a crise.¹

O tratamento das crises de PAI consiste em tratar os sintomas com drogas consideradas seguras, suspender medicamentos porfirinogênicos, fornecer um aporte elevado de glicose e utilizar hematina (hemina) de acordo com a gravidade do quadro.

Sintomatologia

A PAI é doença latente, com período assintomático variável, entrecortado por crises de manifestações clínicas variadas e recuperação total ou parcial, com sintomas residuais arrasados ou progressivos.⁴ Manifesta-se frequentemente pela tríade diagnóstica clássica de dor abdominal, neuropatia, e alteração do estado mental.

A apresentação usual é um quadro agudo de dor abdominal intensa, difusa, em cólica, às vezes com distensão, diminuição dos ruídos hidroaéreos e defesa, vômitos, constipação, às vezes diarreia, podendo haver febre e leucocitose sem infecção.⁵ Não responde a analgésicos usuais, que, quando utilizados, ainda podem piorar a crise. A dor abdominal é o sintoma mais comum da crise, e a confusão diagnóstica do quadro abdominal agudo com obstrução intestinal com sofrimento de alça pode resultar em indicação errônea de cirurgia (laparotomia branca).⁶ Raramente, a dor pode irradiar para tórax anterior e posterior e para os membros.

Há manifestações neurológicas diversas, geralmente após o quadro abdominal. Apresenta-se como neuropatia periférica motora, aguda ou subaguda, com paresia flácida proximal dos membros. Há geralmente manifestações sensitivas, disautonomia cardiovascular (oscilação da pressão arterial, da frequência cardíaca e arritmias), diaforese, tremores, e acometimento de pares cranianos (levando a sintomas como dislalia, disfagia, diplopia e paralisia facial) concomitantes. Casos graves evoluem com arritmias ventriculares malignas, e tetraplegia com insuficiência respiratória (paralisia bulbar) que torna necessária a ventilação mecânica em ambiente de unidade de terapia intensiva (UTI), com morbimortalidade considerável.⁷

A neuropatia autonômica esplâncnica gastrointestinal manifesta-se por dor abdominal difusa e inespecífica, náuseas, vômitos (gastroparesia), constipação (pseudo-obstrução) ou diarreia, e disfunção esfíncteriana (retenção ou incontinência urinária).

Há disfunção do sistema nervoso central com alterações do estado mental, desordens psiquiátricas, e quadros epiléticos. Pode haver agitação psicomotora, rebaixamento do nível de consciência e até coma.⁸ Desordens psiquiátricas diversas são comuns, sendo a depressão, inclusive com ideiação suicida, alucinações e delírios as mais frequentes. Alterações cognitivas e comportamentais, apatia, histeria, fobias, mania, e psicose também são descritos. Podem ocorrer quadros convulsivos focais ou generalizados na evolução. A crise epilética e o coma também são causas de internação em UTI.⁹

Também pode ocorrer secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIAHD, na sigla em inglês) com hiponatremia, às vezes importante, que exacerba as manifestações neuropsiquiátricas e convulsivas. A hiponatremia pode ser secundária a um conjunto de fatores, tais como diarreia, vômitos, além de baixa ingestão e em especial, perda renal excessiva e SIAHD.⁸

A neuropatia motora tende a ter recuperação mais lenta e sujeita a quadro residual, às vezes cumulativo nas crises sucessivas, evoluindo com déficit funcional variável, às vezes importante.

Apesar de manifestar-se mais raramente em crianças, o quadro clínico da PAI é semelhante.

A longo prazo, há risco de carcinoma hepatocelular, não relacionado com hepatopatia aguda ou crônica além de insuficiência renal crônica por mecanismo indefinido.

O principal diagnóstico diferencial é com polineuropatias e quadros neuromusculares similares, como síndrome de Guillain-Barré e polimiosite.⁷ Atentar para dores abdominais em crises, de etiologias comuns e também raras, tais como intoxicação pelo chumbo, tirosinemia hereditária, e vasculites, além de doenças psiquiátricas, como esquizofrenia, depressão, e desordens de somatização.

Diagnóstico

Nos pacientes sintomáticos, o diagnóstico se baseia na história clínica associada ao aumento das porfirinas no sangue, urina, e/ou fezes, indicando um acúmulo de intermediários da via hepática do heme devido à deficiência enzimática.

O primeiro passo no diagnóstico da PAI é a dosagem urinária de 24 horas, nas crises, de ALA e de PBG. A excreção urinária em 24 horas de ALA, em pessoas normais, costuma ser abaixo de 7 mg/l, e a de PBG abaixo de 200 mg/l.³ Nas crises, a quantidade excretada de ambos pode ser várias vezes esse valor.

Nos indivíduos assintomáticos, fora da crise aguda da doença, a dosagem de intermediários da via do heme geralmente não é útil, pois em sua maioria estas se encontrarão dentro dos valores normais. Dessa forma, recorre-se à avaliação da atividade enzimática em eritrócitos e ao teste genético. A medida da atividade da enzima porfobiligênio deaminase nas hemácias é suficiente para confirmar o diagnóstico de PAI em 95% dos casos. Se normal, não afasta o diagnóstico. Também pode ser usada no rastreamento dos familiares.¹ Nesse rastreamento, eventualmente a ALA e o PBG podem estar elevados, o que permite o diagnóstico de PAI latente em parentes próximos de um portador sintomático.

O diagnóstico definitivo, seja em pacientes com sintomas característicos e dosagens de ALA e PBG aumentadas ou em parentes de primeiro grau dos mesmos, é desejável e é realizado pela pesquisa do gene mutante que codifica enzimas da via de síntese do heme através de teste genético molecular, com uma capacidade de detecção superior a 98%. Chama-se atenção para o fato de que 80% dos indivíduos com alguma mutação genética nunca desenvolverem sintomas.

Tratamento

Geralmente o manejo da crise é feito com o paciente internado.⁸ Inicialmente, afastam-se os fatores que podem ter desencadeado a exacerbação, assim como o uso apenas de medicações seguras na PAI.

Iniciar terapia sintomática com hidratação e correção de distúrbios metabólicos e eletrolíticos, analgesia adequada com opioides e antieméticos. Podem ser necessários psicotrópicos (clorpromazina) na agitação psicomotora e betabloqueadores na hiperatividade simpática.⁸ Pode-se usar diazepam e midazolam para as crises convulsivas ou sedação com propofol nos

estados de mal convulsivo. Tratar infecções intercorrentes e garantir suporte ventilatório efetivo, além de fisioterapia respiratória e motora.

A terapia específica se dá com dieta com alto teor de carboidratos e administração de hematina.

A terapia nutrológica consiste em fornecer um aporte elevado de glicose, com dieta rica em carboidratos (de alto índice glicêmico), por via enteral, quando possível e necessário, atentando-se para síndrome de dumping, além de infusão endovenosa de glicose hipertônica, de acordo com a gravidade dos sintomas. A terapia padrão baseia-se na infusão endovenosa de glicose de 300 a 500 g ao dia, atentando-se para a hiponatremia induzida pela solução glicosada, devido a sobrecarga de água livre. Após a melhora inicial, atentar para a manutenção de dieta oral à base de carboidratos e buscar um estado nutricional adequado.

A sobrecarga de carboidratos fornece um reforço nutricional, tem algum efeito repressivo sobre a ALA sintetase hepática, diminuindo a formação de porfirina e seus metabólitos, e foi o tratamento padrão para crises agudas durante muitas décadas. Embora menos eficaz do que a hematina, a sobrecarga de carboidratos pode bastar para crises leves em pacientes sem hiponatremia ou paresia. Sacarose, polímeros de glicose e alimentos ricos em carboidratos podem ser dados aos pacientes sem distensão abdominal ou íleo e que podem tolerar tratamento oral. O regime intravenoso padrão é glicose a 10% para um total de pelo menos 300 g diários. Quantidade de até 500 g diárias pode ser mais eficaz. Entretanto, grandes volumes de glicose a 10% podem aumentar o risco de hiponatremia. Nos casos de SIHAD com hiponatremia severa, pode ser necessário restrição hídrica e/ou uso do tolvaptan, medicamento inibidor do hormônio antidiurético (HAD).¹⁰

Nas crises severas ou prolongadas com íleo paralítico, utiliza-se a nutrição parenteral total através de cateter inserido na grande veia central, com aporte de glicose e todos os outros nutrientes (vitaminas, minerais, aminoácidos, e lipídeos) conforme requerimentos diários totais. A alimentação oral pode ser introduzida gradualmente após os ataques agudos, quando há sinais de funcionamento gastrointestinal. Pode ser ofertada glicose por via oral ou carboidrato metabolizável (açúcar) em sucos adoçados ou doces. Após a crise, deve ser prescrita uma dieta balanceada com alta carga de carboidratos.

A terapia modificadora de doença é direcionada à supressão da enzima ALA sintase, e deve ser iniciada tão logo quanto possível, pois altera o prognóstico do paciente e a evolução do quadro. Sendo essa enzima o passo limitante de toda a via de formação do heme, sua supressão leva à redução de intermediários tóxicos da via, reduzindo assim a lesão neurológica e possibilitando a melhora clínica, em tempo variável. O tratamento de escolha, quando disponível, é a terapia com hematina, um complexo férrico tetrapirrólico semelhante ao heme humano, de uso endovenoso, que tem ação similar à glicose porém mais potente, propiciando melhora mais rápida.

Apesar de ser útil na agudização da doença, a terapia com hematina não previne novas exacerbações no futuro, além de não agir na neuropatia já instalada e nos sintomas que permanecem a longo prazo. Este tipo de terapia é frequentemente usado nos Estados Unidos da América e na Europa, e

não é facilmente disponível no mercado brasileiro. Atualmente é o tratamento inicial de escolha, mas ainda é muito importante a administração de glicose e outros nutrientes.

O transplante de fígado tem sido feito com sucesso em pacientes selecionados com PAI, com a normalização bioquímica e prevenção das crises da doença.⁴ Há pesquisas com terapia genética em andamento.⁴

Acompanhamento e Prognóstico

É muito importante a educação do paciente para identificar e evitar fatores desencadeantes das crises. Usar somente medicamentos realmente necessários e que não interfiram com a fisiopatologia da doença. É fundamental manter uma dieta adequada, programa de atividade física regular, evitar uso de drogas lícitas ou ilícitas, e equilibrar a esfera psicoemocional. Manter vacinação atualizada para influenza e pneumococo. Vacinar contra hepatites A e B e varicela-zoster, se o paciente já teve varicela. Essas medidas têm uma boa resposta, com a maioria dos pacientes livres de crises recorrentes relacionadas a doenças infecciosas imunopreveníveis.

Mulheres em idade fértil podem ter crises no meio do ciclo menstrual, provocadas pelo pico de progesterona da ovulação. Nos casos recorrentes, as pacientes podem necessitar do uso de anovulatórios hormonais em baixas dosagens, ou, em casos selecionados, bloqueio do ciclo com antagonistas do hormônio liberador de gonadotropina (goserelina), que inibem o hormônio luteinizante (LH).^{2,3,5,7} Outra opção é a administração profilática de hematina somente no meio do ciclo (período da ovulação).

A PAI implica em riscos multissistêmicos, podendo necessitar de acompanhamento multiprofissional: neurologista e fisioterapeuta para tratar as dores neuropáticas e polineuropatias crônicas residuais; pediatra para acompanhar a vacinação e o desenvolvimento de crianças e adolescentes; ginecologista para orientação e anticoncepção adequada; psicoterapeuta e psiquiatra para tratar transtornos neuropsiquiátricos; clínico para acompanhamento de vacinação, disautonomia com hipertensão arterial, e risco de disfunção renal; hepatologista, devido ao maior risco de hepatocarcinoma; hematologista para rastreamento e prevenção de hemocromatose secundária ao uso frequente de hematina (rica em ferro), e geneticista para aconselhamento e investigação genética familiar.

Destaca-se o papel do médico nutrólogo na orientação da alimentação do paciente, garantindo a aderência ao plano alimentar e ingestão oral adequada à base de carboidratos; evitando alimentação irregular, jejum prolongado, e dieta com restrição de carboidratos e/ou hipo/hipercalórica. O médico nutrólogo maneja ainda o uso dos suplementos calórico, proteico, e vitamínico-mineral porventura necessários para o bem estar clínico do paciente, seu desenvolvimento, manutenção do peso adequado e evitando a desnutrição e também a obesidade. Também pode agir como gerenciador das interconsultas com os outros profissionais porventura necessários no acompanhamento evolutivo do paciente.

O princípio da boa nutrição é o mesmo que para qualquer outro paciente. Garantir a necessidade energética diária na

faixa normal de 30 a 35 kcal por kg de peso corporal, favorecendo a manutenção do peso corporal desejável. Atentar para dieta com predominância de carboidratos, variada e balanceada para todos os outros nutrientes: lipídeos, proteínas, fibras, vitaminas, e minerais.¹¹ Assim, evitam-se as crises de PAI relacionadas à dieta e previnem-se deficiências nutricionais, mantendo o peso normal.

Orientar consumo moderado e balanceado de carboidratos, proteínas, e lipídeos. A ingestão de carboidratos deve ser de 55 a 60% do total energético. Evitar grande quantidade de açúcar refinado (sacarose), e xarope de milho (frutose). A glicose é prescrita nos ataques agudos da PAI, mas no dia-a-dia, deve-se evitar grande quantidade desta, assim como da frutose. Adoçantes sintéticos são aceitáveis.

A ingestão proteica deve seguir a *recommended daily allowance* (RDA). A necessidade pode estar aumentada em idosos sarcopênicos e reduzida em nefropatas. A proteína pode ser de origem animal ou vegetal. Uma alimentação variada garante a ingestão de aminoácidos sulfurados (metionina e cisteína) e essenciais (histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina), sendo os últimos não produzidos no nosso organismo. Evitar dieta hiperproteica, que pode ser desencadeadora de ataques agudos na PAI.¹¹

A ingestão total de lipídeos deve ser menor que 30% do total de calorias. Em pacientes com hipercolesterolemia, a gordura saturada deve ser menor que 10% da ingestão, poli-insaturada de 6 a 8%, e o restante de monoinsaturada. Para reduzir o risco cardiovascular, evitar ácidos graxos *trans* e preferir uma maior proporção de ácidos graxos insaturados (óleo de oliva e girassol), evitando ácidos graxos saturados, como a gordura animal. A ingestão de colesterol deve ser menor que 300 mg ao dia.

A ingestão de sal deve ser moderada, sendo mais importante no controle de pacientes hipertensos.

A ingestão de vitaminas e minerais deve respeitar as RDAs.¹¹ A ingestão de cálcio em mulheres deve ser de ao menos 1 g ao dia. Pacientes que consomem poucos produtos lácteos (leite, iogurte, coalhada, queijo), idosos, principalmente mulheres, ou qualquer paciente que se expõe pouco à luz solar, estão propensos a desenvolver deficiência de vitamina D, além daqueles com ingestão inadequada de cálcio. Deve ser dosada a 25-OH-vitamina D e suplementada conforme a necessidade. Há de se ter cuidado com reposição excessiva de vitamina D e cálcio, pelo risco de intoxicação grave e calcificação de tecidos moles. Já as vitaminas hidrossolúveis (vitaminas B e C) apresentam benefícios e riscos menores no seu uso. Não há razão para suplementação de rotina de cobre, zinco, selênio, cromo, prata, ouro, e outros metais. A alimentação variada garante aporte de vitaminas e minerais, dispensando a suplementação.

A ingestão de ferro deve ser adequada para evitar deficiência do mesmo. Mulheres com menometrorragia e pacientes com perdas hemorrágicas por outras patologias podem necessitar de maior quantidade de ferro. Como o ferro é componente do heme, sua deficiência pode comprometer a síntese deste e exacerbar a PAI. A deficiência precoce de ferro pode ser pesquisada por testes laboratoriais como ferro sérico, ferritina sérica, e capacidade total de ligação do ferro, antes mesmo da manifestação de anemia no hemograma.

A ingestão de fibras deve ser em torno de 40 g diários. Evitar ingestão maior de 50 g ao dia, pois pode aumentar a necessidade de cálcio, ferro, e minerais-traços pela menor absorção. A alta ingestão de fibras deve ser evitada em pacientes com dismotilidade do trato gastrointestinal superior (esôfago e estômago), pois pode formar bezoares. Às vezes pode causar cólicas abdominais, diarreia, e flatulência, que podem ser minimizados pelo aumento gradual da ingestão de fibras.

Em pacientes obesos, manejar perda de peso gradual com plano alimentar formal, supervisionado.

A libação alcoólica é desencadeadora de crises, e pacientes com PAI devem preferencialmente evitar a ingestão de bebida alcoólica, sendo tolerável até dois drinques/dia para homens e um drinque/dia para mulheres. Atentar para o ganho de peso relacionado à ingestão alcoólica.

Moderação com certos alimentos que possam conter substâncias químicas que induzem a ALA sintase 1, como refeições queimadas como carvão (contem químicos semelhantes aos do cigarro), repolho, e couve de Bruxelas.¹¹ Ainda é desconhecido o efeito de variadas substâncias químicas de certos alimentos na PAI, devendo-se suspeitar quando houver crises repetidas sem fator desencadeador evidente.

Orientar ao paciente cuidado com o modismo do uso sem orientação profissional de medicamentos e suplementos herbais, já que estes têm composição e pureza duvidosas, além do risco de alteração e/ou contaminação com substâncias potencialmente tóxicas. Estas podem estimular a ALA sintase, exacerbando a doença.

Conclusão

Por ser doença rara e de manifestação inespecífica e multiorgânica, a PAI é de diagnóstico difícil e muitas vezes tardio, o que piora o prognóstico do paciente. Deve-se atentar para quadros gastroenterológicos, neurológicos e psiquiátricos em crises, desproporcionais ou graves e com investigação inicial inconclusiva, dentro do contexto da exposição a fatores desencadeantes. Atentar para pacientes em pós-operatório gastrointestinal e aqueles submetidos a jejum prolongado ou dieta restritiva após gastroplastia, quando crises podem ser desencadeadas. Pesquisar antecedente familiar de PAI. Colher os exames diagnósticos adequados e iniciar prontamente o tratamento suportivo e específico, a fim de maximizar a recuperação do paciente com o mínimo de sequelas.

É frequente o diagnóstico no ambiente de UTI, devendo-se ter atuação multidisciplinar com médicos intensivistas, psiquiatras, neurologistas, cirurgiões digestivos, e nutrólogos,

assim como o apoio de outros profissionais, como nutricionistas e fisioterapeutas.

Destaca-se a atuação do médico nutrólogo no manejo adequado do plano alimentar do paciente, com alta ingestão de carboidratos (acima de 300 a 500 g ao dia), tanto na fase aguda das crises em ambiente de UTI quanto a nível ambulatorial. O médico nutrólogo atua em todas as fases da vida, na promoção da saúde e na prevenção de agudizações da doença.

Devido à raridade da PAI, observa-se a escassez de literatura sobre esta patologia, resumindo-se a alguns relatos de casos, sendo ainda mais incomum publicações sobre o manejo nutricional nessa doença.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Bibliografia

- 1 Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *BMJ* 2000;320(7250):1647-1651
- 2 Cojocaru IM, Sapira V, Socoliuc G, et al. Acute intermittent porphyria—diagnostic and treatment traps. *Rom J Intern Med* 2012;50(01):33-41
- 3 Arandia MC, Aparicio FMO. Porfiria Aguda Intermitente - La Importancia de Ampliar la Perspectiva del Diagnóstico Diferencial. *Rev. Cient. Cienc. Med.* 2012;15(02):45-48
- 4 Schwambach FW, et al. Porfiria Aguda: O Que Precisamos Saber. *Rev. Med. UFPR* 2014;1(01):15-20
- 5 Dos Santos AR, De Albuquerque RR, Doriquri MJ, Costa GC, Dos Santos AP. Biochemical and hematological analysis in acute intermittent porphyria (AIP): a case report. *An Acad Bras Cienc* 2013;85(03):1207-1214
- 6 Indika NLR, Kesavan T, Dilanthi HW, et al. Many pitfalls in diagnosis of acute intermittent porphyria: a case report. *BMC Res Notes* 2018;11(01):552
- 7 Gázquez Sisteré I, Luján Mavila K, Chordá Ribelles J, Touzón López C. [Acute intermittent porphyria: a diagnostic dilemma]. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33(06):436-439
- 8 Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005;142(06):439-450
- 9 Zheng X, Liu X, Wang Y, et al. Acute intermittent porphyria presenting with seizures and posterior reversible encephalopathy syndrome: Two case reports and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(36):e11665
- 10 Morris JH, Bohm NM, Nemecek BD, et al. Rapidity of correction of hyponatremia due to syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone following tolvaptan. *Am J Kidney Dis* 2018; 71(06):772-782
- 11 Bonkovsky HL, Philip J. Nutritional Advice for Persons with Porphyria. <http://www.porphyrifoundation.com/diet-information-for-all-porphyrrias>. Acessado em 20/03/2019.