

BMJ Best Practice

Porfíria aguda intermitente

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	13
Tratamento	14
Abordagem passo a passo do tratamento	14
Visão geral do tratamento	15
Opções de tratamento	16
Novidades	20
Acompanhamento	21
Recomendações	21
Complicações	21
Prognóstico	22
Diretrizes	23
Diretrizes de diagnóstico	23
Diretrizes de tratamento	23
Recursos online	24
Referências	25
Aviso legal	28

Resumo

- ◇ Um distúrbio hereditário autossômico dominante e raro caracterizado por uma deficiência parcial da porfobilinogênio deaminase, que leva ao acúmulo de precursores da porfina no organismo.
- ◇ A maioria dos pacientes permanece assintomática, mas os sintomas podem ser desencadeados pelo uso de alguns medicamentos ou alterações do estado nutricional.
- ◇ As características mais comuns incluem dor no abdome, membros, costas e tórax; taquicardia; hipertensão; náuseas e vômitos; constipação e neuropatia periférica motora.
- ◇ A dor é neuropática e não vem acompanhada de inflamação.
- ◇ A urina avermelhada ou amarronzada resulta de aumentos acentuados na excreção urinária dos intermediários da via do heme. As porfirinas são avermelhadas e fluorescentes quando expostas à luz ultravioleta de ondas longas. O porfobilinogênio não tem cor, mas degrada quando em repouso até formar pigmentos amarronzados.

Definição

A porfiria aguda intermitente (PAI) é um distúrbio hereditário genético raro caracterizado por uma deficiência parcial da porfobilinogênio deaminase (PBGD), também conhecida como hidroximetilbilano sintase, a terceira enzima na via biossintética do heme. Como resultado, os precursores da porfirina, o porfobilinogênio (PBG) e o ácido delta-aminolevulínico (ALA) ficam acumulados no corpo. A excreção urinária do ALA, do PBG e das porfirinas aumenta. A maioria dos pacientes permanece assintomática, com pouca ou nenhuma elevação do ALA, do PBG e das porfirinas, mas a doença pode ser ativada após a puberdade por alguns medicamentos e hormônios corticosteroides ou pela redução da ingestão alimentar.

Epidemiologia

A prevalência combinada de porfirias agudas é de aproximadamente 5 por 100,000 habitantes.[3] É mais comum em mulheres que em homens. A porfiria aguda intermitente (PAI) prevalece especialmente no norte da Suécia (aproximadamente 100 por 100,000 habitantes) devido a um efeito fundador.

Etiologia

A porfiria aguda intermitente (PAI) resulta de uma herança autossômica dominante de uma deficiência no porfobilinogênio deaminase (PBGD), também conhecido como hidroximetilbilano sintase (HMBS), a terceira enzima na via biossintética do heme. O gene PBGD/HMBS fica localizado no cromossomo 11. Várias mutações diferentes desse gene foram identificadas em diferentes famílias com PAI. Tais mutações incluem mutações missense, nonsense e splicing, além de inserções e deleções.[4]

A PAI continua latente na maioria dos heterozigotos. Geralmente, tais pessoas podem ser identificadas em estudos familiares pela medição da atividade do PBGD do eritrócito ou, algo mais confiável, em estudos de ácido desoxirribonucleico (DNA). Alguns heterozigotos podem desenvolver uma variedade de sintomas inespecíficos após a puberdade. Isso pode ocorrer após alterações nutricionais (por exemplo, jejum, dieta), enfermidade intercorrente ou exposição a certos medicamentos ou hormônios.[5] [6] [7] Tais fatores induzem a forma constitutiva da ácido delta-aminolevulínico sintetase (ALA sintetase), a enzima limitante da taxa de biossíntese do heme no fígado, e enzimas citocromo P450 (CYP). Os CYP são hemeoproteínas e precisam da maior parte do heme sintetizado no fígado. Com a indução da ALA sintetase, a deficiência de PBGD se torna significativa e grandes quantidades dos precursores do ácido delta-aminolevulínico (ALA) e do porfobilinogênio (PBG) acumulam-se no corpo.[2]

Fisiopatologia

Com o bloqueio da síntese do heme no estágio de reação da porfobilinogênio deaminase (PBGD), as elevações resultantes na síntese do ácido delta-aminolevulínico (ALA) e do porfobilinogênio (PBG) ocasionam elevações acentuadas da excreção urinária de ambos os precursores, que são incolores, e porfirinas. As porfirinas apresentam uma cor avermelhada e o PBG degrada até a forma de porfobilina, um pigmento amarronzado, frequentemente resultando em urina de coloração vermelho intenso, uma característica da PAI. Cerca de 80% das pessoas que herdam a PAI permanecem assintomáticas, e outras podem apresentar somente um único ataque ou alguns poucos ataques agudos durante a vida.[3]

Os sintomas se devem a:

- Efeitos no sistema nervoso
- Neuropatia periférica e autonômica
- Manifestações psiquiátricas
- Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) que causa hiponatremia.

Os mecanismos das manifestações neurológicas da PAI não são bem conhecidos, mas parece provável que o intermediário ou produto da via do heme é neurotóxico, e o ALA parece ser o candidato mais provável.[2]

Classificação

Definições clínicas[1] [2]

- PAI expressa clinicamente: heterozigotos com sintomas e aumento do porfobilinogênio (PBG).
- PAI expressa bioquimicamente: heterozigotos com aumento do PBG, mas sem sintomas.
- PAI latente: heterozigotos sem sintomas ou aumento do PBG.
- PAI homozigótica: casos raros que ocorrem na infância com graves sintomas neurológicos e retardo no desenvolvimento.

Prevenção primária

É possível identificar uma mutação comprovada da porfobilinogênio deaminase (PBGD) no útero, mas a interrupção da gestação raramente é indicada, pois a maioria dos heterozigotos não apresenta sintomas graves ou permanentes, e a maioria (aproximadamente 80%) continua assintomática.[3] Para prevenir ataques, heterozigotos comprovados devem evitar medicamentos nocivos e outros fatores desencadeantes (por exemplo, alterações nutricionais) sempre que possível. Em geral, os fatores desencadeantes são mais nocivos em pacientes que já desenvolveram sintomas.[10] Geralmente, recomenda-se uma dieta balanceada contendo calorias suficientes para manter o peso corporal e 60% a 70% das calorias totais como carboidrato. Os ataques cíclicos nas mulheres podem ser prevenidos com a administração de um análogo do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) que deve ser iniciado durante os dias 1 a 3 do ciclo menstrual.[8] Com o uso de longo prazo, o estrogênio add-back na forma de adesivo cutâneo de baixa dose ajuda a prevenir a perda óssea. Infusões de hemina de uma a duas vezes por semana podem prevenir ataques não cíclicos.[11] [3]

Rastreamento

O rastreamento de uma mutação patogênica comprovada em uma família com porfíria aguda intermitente (PAI) é mais eficaz para detectar parentes assintomáticos. A medição da atividade do porfobilinogênio deaminase (PBGD) do eritrócito é menos confiável que os métodos de ácido desoxirribonucleico (DNA), mas pode ser usada se um caso índice tiver demonstrado PAI com um aumento da atividade enzimática. Todos os parentes devem passar pela triagem. O rastreamento em crianças é menos urgente que em adultos, pois a expressão clínica em crianças é muito rara.

Prevenção secundária

- A prevenção de outros ataques requer a educação dos pacientes e de seus familiares e médicos.
- Os fatores desencadeantes devem ser identificados e evitados. [British Porphyria Association] [American Porphyria Foundation] [European Porphyria Network]
- As pulseiras de alerta médico e os cartões de saúde podem lembrar os pacientes e a equipe médica do diagnóstico quando houver o desenvolvimento de outras enfermidades e durante emergências.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 30 anos de idade apresenta graves dores abdominais, náuseas, vômitos e diarreia, e é internada no hospital por 2 semanas com suspeita de infecção intestinal. A avaliação, incluindo endoscopias superior e inferior, não estabelece uma causa definitiva para seus sintomas. Ela melhora gradativamente e recebe alta após 2 semanas. Os sintomas voltam 2 anos depois, ocasionando diversas visitas ao pronto-socorro. Ela é internada na unidade psiquiátrica com alterações do estado mental e alucinações e, em seguida, é transferida para o pronto-socorro com dor abdominal, convulsões de grande mal e hiponatremia. No momento da internação em uma unidade médica, seu pulso é de 120 bpm e a pressão arterial (PA) é de 174/114 mmHg. Ela está desorientada, mas sem sinais neurológicos focais. A ressonância nuclear magnética (RNM) mostra anormalidades subcorticais, e o líquido espinhal está normal. Após a colecistectomia para distensão da vesícula biliar, ela recebe alta e fica com um parente em outra cidade, pois os sintomas estão piores e houve o desenvolvimento de fraqueza muscular. Ela é internada no hospital e evolui para quadriparesia, insuficiência respiratória e pneumonia por aspiração. É reportado porfobilinogênio (PBG) urinário de 44 mg/24 horas (intervalo de referência 0-4). Seguindo o tratamento com glicose intravenosa e interrompendo medicamentos nocivos (incluindo fenitoína), ela melhora gradativamente e recebe alta para fisioterapia e reabilitação. Ela se recupera quase por completo em um período de diversos meses, embora sejam notados hiperestesia dolorosa residual nos membros inferiores, fraqueza muscular proximal leve e comprometimento da memória de curto prazo. Ocorrem diversos ataques nos anos seguintes, alguns deles pré-menstruais.

Outras apresentações

A neuropatia periférica motora geralmente é uma manifestação tardia de um ataque de porfíria aguda intermitente (PAI), sobretudo se o ataque não tiver sido diagnosticado ou tratado. Raramente, pode ocorrer o desenvolvimento de uma neuropatia motora de progressão rápida na ausência de sintomas mais comuns, como dor abdominal.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A porfíria aguda geralmente não é considerada nem mesmo quando sintomas, sinais e achados laboratoriais característicos sugerem o diagnóstico. Se não for tratada, a neuropatia motora pode evoluir até a paralisia total do corpo, necessitando de ventilação. O diagnóstico imediato seguido do tratamento ideal melhora bastante os desfechos. Além disso, o risco de evoluir para insuficiência renal e câncer hepático aumenta na porfíria aguda intermitente (PAI).

História geral

A PAI apresenta uma variedade de sintomas e sinais neuroviscerais inespecíficos e mimetiza diversas outras doenças mais comuns.^[12]

- A dor abdominal geralmente é constante e difusa, mas pode ser em cólicas.
- A dor é neuropática e não vem acompanhada de inflamação. A dor e os demais sintomas geralmente ocorrem durante os ataques agudos, mas podem se tornar crônicos.

- Dor abdominal em mulheres durante a fase lútea do ciclo, uma enfermidade previamente intercorrente, exposição a um medicamento nocivo ou restrição alimentar e urina escura ou avermelhada podem ser dicas para o diagnóstico de PAI.[3]
- É comum haver náuseas, vômitos, constipação (diarreia menos frequente) e dor nas costas, no tórax e nos membros. Também pode-se notar hiperestesia dolorosa nos membros inferiores.
- A história familiar pode ser negativa para PAI, pois a maioria dos hospedeiros das características em famílias afetadas são assintomáticos. No entanto, é importante se houver uma história familiar conhecida da doença.
- A fraqueza muscular geralmente se desenvolve posteriormente, mas pode ser um sintoma inicial, e geralmente começa em direção proximal nos membros superiores.
- Podem ocorrer convulsões durante os ataques agudos, que podem ser devidos à hiponatremia ou efeitos agudos da PAI no sistema nervoso.
- Ansiedade, inquietude, agitação, alucinações e outras manifestações psiquiátricas são comuns durante os ataques agudos. Esses sinais podem representar uma encefalopatia metabólica que pode ser acompanhada por achados de ressonância nuclear magnética (RNM) reversíveis similares à síndrome de encefalopatia posterior reversível.
- Pode ocorrer dor crônica e depressão em longo prazo, e o risco de suicídio aumenta.
- Esses sintomas e sinais mimetizam outras doenças, e é necessário excluir outras causas por meio de uma rigorosa avaliação clínica.

Exame físico

- A taquicardia e a hipertensão são os sinais mais comuns.
- Caracteristicamente, a dor abdominal é desproporcional aos achados dos exames.
- Os pacientes podem ficar agitados e desorientados, sobretudo no início de um ataque.
- Os testes para fraqueza muscular proximal por meio de exames neurológicos são importantes para a detecção precoce da neuropatia motora.
- Os reflexos podem estar normais ou hiperativos com clônus no início do desenvolvimento da neuropatia, e se tornar posteriormente ausentes.

Exames laboratoriais

Para o diagnóstico imediato, é essencial testar o aumento do porfobilinogênio (PBG), preferencialmente em uma amostra de urina isolada. A disponibilização de um kit para teste de PBG facilita o diagnóstico rápido.[3] [13] Para a confirmação, a mesma amostra de urina pode ser usada para medir o ácido delta-aminolevulínico (ALA), PBG e porfirinas totais. Se o PBG estiver elevado, o tipo de porfiria aguda é estabelecido com testes adicionais, incluindo:

- Atividade da porfobilinogênio deaminase (PBGD) nos eritrócitos
- Porfirinas urinárias
- Porfirinas plasmáticas
- Porfirinas fecais.

Após a confirmação bioquímica, é importante realizar estudos de ácido desoxirribonucleico (DNA) a fim de identificar uma mutação do gene PBGD/HMBS (que frequentemente é específico da família) para a confirmação e para facilitar os estudos familiares. A avaliação médica completa em tais pacientes agudamente indispostos deve incluir a medição dos níveis de sódio sérico, pois pode haver a presença de hiponatremia devido à síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) provocada pela PAI.

Fatores de risco

Fortes

história familiar

- A porfíria aguda intermitente (PAI) resulta de uma herança autossômica dominante de uma deficiência no porfobilinogênio deaminase (PBGD), a terceira enzima na via biossintética do heme. Muito raramente, uma forma mais grave e distinta de distúrbio é herdada de ambos os pais (doença homozigótica).

sexo feminino

- Os sintomas se desenvolvem mais comumente em mulheres que em homens.[2]

medicamentos

- Certos medicamentos (por exemplo, barbitúricos, fenitoína, progestinas, metoclopramida, antibióticos sulfonamídicos) exacerbam a PAI, e a maioria induz a ácido delta-aminolevulínico sintetase e as enzimas citocromo P450 no fígado.[2]

níveis elevados de progesterona

- Os níveis elevados de progesterona durante a fase lútea parecem estar relacionados aos ataques cíclicos. Alguns metabólitos da progesterona e da testosterona também estão implicados na causa dos ataques.[8]

diminuição calórica ou ingestão de carboidratos

- A restrição de calorias e carboidratos pode exacerbar as porfirias agudas. A ligação mecanicística é realizada por meio da ácido delta-aminolevulínico sintetase. A indução dessa enzima controladora de taxa é elevada em jejum e reprimida com doses de carboidratos.[5] [6] [7]

tabagismo

- O tabagismo induz a síntese do heme e as enzimas citocromo P450 no fígado, e o tabagismo compulsivo em pacientes com PAI está relacionado a ataques mais frequentes.[9]

idade >13 anos

- Os sintomas dessa doença hereditária são raros antes da puberdade.[1] [2]

Fracos

bebidas alcoólicas

- A ingestão de bebidas alcoólicas pode exacerbar a PAI através da indução da ácido delta-aminolevulínico sintetase.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem história familiar de porfíria aguda, gênero feminino, alterações nutricionais (por exemplo, jejum, dieta), enfermidades intercorrentes e exposição a medicamentos ou hormônios que comprovadamente provocam ataques de porfíria aguda intermitente (PAI).

dor abdominal (comum)

- Sintomas desproporcionais ao exame físico e não explicados pelas causas comuns.

taquicardia (comum)

- Achados físicos comuns.

hipertensão (comum)

- Achados físicos comuns. Às vezes se torna crônico.[3]

urina escura ou vermelha (comum)

- Excreção urinária das porfirinas e produtos de degradação do porfobilinogênio (PBG).

Outros fatores de diagnóstico**náuseas (comum)**

- Acompanha dor abdominal e íleo paralítico.

vômitos (comum)

- Acompanha dor abdominal e íleo paralítico.

distensão abdominal (comum)

- Acompanha dor abdominal e íleo paralítico.

constipação (comum)

- Acompanha dor abdominal e íleo paralítico.

hesitação urinária e disúria (comum)

- Reflete uma disfunção neurológica na bexiga.

dor nos membros, nas costas e no tórax (comum)

- Refletem envolvimento do nervo periférico.

fraqueza muscular proximal (comum)

- Em ataques graves. Neuropatia motora precoce.

hiperestesia dolorosa (comum)

- Reflete envolvimento sensorial, e pode-se manifestar sobretudo por dor nos membros.

sintomas mentais (comum)

- Podem variar de alterações comportamentais menores e insônia até depressão, agitação e confusão.

convulsões (comum)

- Manifestação da porfíria no sistema nervoso central (SNC) ou devido à hiponatremia, o que resulta da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) provocada por PAI.

diarreia (incomum)

- Ocorre em 5% a 12% dos pacientes.[3]

quadriparesia (incomum)

- Pode ocorrer durante um ataque grave e prolongado, especialmente se o diagnóstico e o tratamento forem tardios.

insuficiência respiratória (incomum)

- Pode ocorrer em ataques graves e prolongados devido à neuropatia motora avançada e fraqueza dos músculos respiratórios. Geralmente recomenda-se a detecção precoce da insuficiência respiratória e monitoramento na unidade de terapia intensiva.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
porfobilinogênio urinário (PBG) <ul style="list-style-type: none"> • A presença de PBG pode ser confirmada em um espécime de urina de uma única micção.[13] Esse é o teste de rastreamento único mais útil para porfirias agudas, com alta sensibilidade e especificidade durante ou pouco após os ataques agudos. • Os resultados devem ser confirmados por uma medição tardia do ácido delta-aminolevulínico (ALA), do PBG e das porfirinas totais na mesma amostra. 	aumento da cor avermelhada do cromóforo aldeído PBG-Ehrlich
medida quantitativa do porfobilinogênio (PBG) urinário <ul style="list-style-type: none"> • Espécime isolado ou coleta de urina de 24 horas. 	aumentado (20-200 mg/L)
porfirinas urinárias totais <ul style="list-style-type: none"> • Avaliação quantitativa. • Espécime isolado ou coleta de urina de 24 horas. • Menor especificidade que o porfobilinogênio (PBG) urinário. • Pode se manter elevada depois que o ácido delta-aminolevulínico (ALA) e o porfobilinogênio (PBG) estiverem normais. 	aumentada
porfobilinogênio (PBG) sérico <ul style="list-style-type: none"> • Trata-se de um teste inicial solicitado para pacientes com doença renal avançada e suspeita de porfiria aguda intermitente (PAI). • Medição quantitativa do PBG sérico. • Menos sensível que o porfobilinogênio urinário em pacientes com função renal normal. 	aumentada

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ácido delta-aminolevulínico (ALA) <ul style="list-style-type: none"> • Avaliação quantitativa. • Espécime isolado ou coleta de urina de 24 horas. • Menos sensível que o porfobilinogênio (PBG) urinário. 	aumentada

Exame	Resultado
porfirinas plasmáticas totais <ul style="list-style-type: none"> • Teste realizado em pacientes com porfobilinogênio elevado para diferenciar a PAI da porfíria variegada, na qual as porfirinas plasmáticas apresentam-se substancialmente elevadas. A pesquisa de fluorescência do plasma diluído a pH neutro produz um pico que é diagnóstico na porfíria variegada. 	normais ou levemente elevadas na PAI
porfirinas urinárias utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) <ul style="list-style-type: none"> • Ajuda a diferenciar a PAI (sobretudo a uroporfirina) da coproporfíria hereditária e da porfíria variegada (ambas com predominância de coproporfirina). 	aumentada
porfirinas fecais totais <ul style="list-style-type: none"> • Teste realizado em pacientes com porfobilinogênio elevado a fim de diferenciar a PAI da coproporfíria hereditária e da porfíria variegada, nas quais as porfirinas fecais são substancialmente elevadas. 	normais ou levemente elevadas na PAI
porfirinas fecais utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) <ul style="list-style-type: none"> • Auxilia a diferenciar a PAI (normal ou levemente elevada) da coproporfíria hereditária (acentuadamente elevada e predominantemente coproporfirina III) e a porfíria variegada (marcadamente elevada e predominantemente coproporfirina III e protoporfirina).^[14] 	normais ou levemente elevadas na PAI
atividade da porfobilinogênio deaminase (PBGD) nos eritrócitos <ul style="list-style-type: none"> • Ajuda a confirmar um diagnóstico de PAI e a diferenciar a PAI de outras porfirias agudas. • Também é útil na identificação de portadores de um traço de PAI em famílias nas quais o caso índice demonstrou PAI e diminuiu a atividade enzimática.^{[4] [15]} 	reduzida em aproximadamente 50% na maioria dos pacientes
sequenciamento do gene da porfobilinogênio deaminase (PBGD) <ul style="list-style-type: none"> • Mais útil no rastreamento de membros da família com PAI latente. • O sequenciamento pode não detectar algumas mutações crípticas e deleções completas ou grandes. 	identifica uma mutação comprovada de PAI ou uma nova mutação que requer estudos adicionais para demonstrar significância funcional
níveis de sódio sérico <ul style="list-style-type: none"> • Pode haver hiponatremia decorrente de síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD), refletindo envolvimento do hipotálamo. 	abaixo do intervalo de referência
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> • Alterações reversíveis na RNM semelhantes às alterações da síndrome de encefalopatia posterior reversível podem acompanhar períodos de manifestações psiquiátricas como ansiedade, inquietude, agitação ou alucinações, que são comuns durante ataques agudos. 	pode ser anormal durante ataques agudos

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Outras condições que causam dor abdominal	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas de porfíria aguda intermitente (PAI) são neurológicos, não inflamatórios; por isso, sinais peritoneais, febre e leucocitose geralmente não são tão proeminentes quanto em outras condições abdominais. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo para eliminar leucocitose. A presença de porfobilinogênio (PBG) na urina confirma porfíria.
Porfíria com deficiência de delta-aminolevulinato desidratase	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas semelhantes à PAI, mas em doenças extremamente raras.[16] 	<ul style="list-style-type: none"> O ácido delta-aminolevulínico (ALA) e a coproporfirina III são acentuadamente elevados na urina, e o PBG é normal ou levemente elevado.
Coproporfíria hereditária	<ul style="list-style-type: none"> Quadro clínico igual ao da PAI, mas ocasionalmente associado a lesões cutâneas bolhosas. 	<ul style="list-style-type: none"> As porfirinas fecais totais aumentam substancialmente com um aumento acentuado e isolado da coproporfirina III fecal na cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).[14]
Porfíria variegada	<ul style="list-style-type: none"> Pode se apresentar como na PAI, mas frequentemente está associada a lesões cutâneas bolhosas. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da porfíria plasmática com fluorescência máxima no diagnóstico com pH neutro. As porfirinas fecais aumentam substancialmente com uma predominância da coproporfirina III e da protoporfirina por meio da HPLC.[17] [18]

Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo do tratamento é aliviar a recuperação de ataques agudos e evitar complicações. O tratamento tardio pode resultar na evolução de danos neurológicos e até mesmo em óbito.[3]

Ataques agudos

Ataques agudos são tratados com cuidados de suporte e observados cuidadosamente. Geralmente, os pacientes requerem internação em hospital e monitoramento para depressão respiratória e outras complicações.[3] Indica-se a internação em uma unidade de terapia intensiva, especialmente se houver insuficiência respiratória. Os fatores que podem ter desencadeado o ataque são identificados e removidos sempre que possível.

A administração de hemina intravenosa reprime a síntese da ácido delta-aminolevulínico sintetase (ALA sintetase), diminuindo a superprodução de ALA e de porfobilinogênio (PBG). Esse deve ser o tratamento inicial para a maioria dos ataques agudos.[12] A hemina está disponível nos EUA como hematina liofilizada. Ela deve ser reconstituída com albumina humana, e não com água esterilizada, a fim de aumentar a estabilidade[19] e prevenir os efeitos adversos dos produtos de decomposição da hemina (por exemplo, flebite no local da infusão e efeito anticoagulante transitório). O arginato de heme é uma preparação mais estável da hemina e está disponível na Europa e na África do Sul. A melhora clínica geralmente ocorre dentro de 1 a 2 dias se a hemina for iniciada precocemente em um ataque.[3]

A sobrecarga de glicose pode beneficiar alguns pacientes; no entanto, é considerado menos efetivo que a hemina, portanto, é usado para tratar um ataque apenas se for leve (ou seja, dor leve (sem necessidade de analgésicos opioides), ausência de vômitos, convulsões, hiponatremia, parestia ou outras complicações).[3] Quando tolerada, a glicose pode ser administrada por via oral como sacarose, polímeros de glicose ou alimentos ricos em carboidratos. No entanto, a maioria dos ataques são acompanhados de náuseas, vômitos ou distensão abdominal, por isso recomenda-se a administração de pelo menos 300 g de dextrose (10% de glicose) por via intravenosa. Grandes volumes de glicose intravenosa aumentam o risco de hiponatremia. Em ataques graves, a hemina intravenosa é iniciada sem uma tentativa inicial de carboidrato. Embora a glicose não seja contraindicada, geralmente é melhor tratar até ataques leves com hemina, para prevenir a progressão e encurtar doenças e hospitalização. O atraso no início do tratamento com hemina deve ser evitado.

Pode haver a necessidade de uma fluidoterapia intravenosa usando solução salina a 0.9% ou dextrose a 5% com soro fisiológico normal a fim de corrigir a desidratação, a hiponatremia e outros desequilíbrios eletrolíticos. É fornecido tratamento sintomático para dor, náuseas, vômitos, taquicardia e hipertensão, depressão ou convulsões. Medicamentos e doses devem ser prescritos com orientação de um especialista, sobretudo para evitar medicamentos nocivos para porfirias agudas.

Prevenção de ataques agudos recorrentes

É necessária intervenção adicional para alguns pacientes que continuam a apresentar ataques frequentes depois que os fatores estimulantes conhecidos são removidos. Infusões de hemina de uma a duas vezes por semana podem prevenir ataques não cíclicos com recorrência frequente.[3] [11] Os níveis de ferritina sérica devem ser monitorados nesses pacientes, pois existe o risco de sobrecarga de ferro.

Ataques cíclicos e frequentes em mulheres podem ser prevenidos com a administração em longo prazo de um análogo do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), que deve ser iniciado durante os dias 1 a 3 do ciclo menstrual.[8] [20] Se um análogo do GnRH for eficaz, é possível prevenir a perda

óssea durante o tratamento em longo prazo por meio da adição do estrogênio com o uso de um adesivo cutâneo de baixa dose.

Sintomas persistentes que não respondem à terapia medicamentosa

O transplante de fígado é uma opção para casos graves que não respondem a terapias estabelecidas. Foram relatadas melhoras clínicas e bioquímicas acentuadas em diversos casos graves após o transplante de fígado.[21] [22] Um aumento na incidência de trombose na artéria hepática foi relatado em pacientes com porfiria aguda que foram submetidos a transplante de fígado.[23]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)		
ataque agudo leve		
1a	hemina	
mais	cuidados de suporte	
2a	glicose	
mais	cuidados de suporte	
ataque agudo grave		
1a	hemina	
mais	cuidados de suporte	

Em curso (resumo)		
ataques não cíclicos recorrentes		
1a	hemina preventiva	
mulheres com ataques recorrentes frequentes		
1a	análogo do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) preventivo	
sem resposta à terapia medicamentosa		
1a	transplante de fígado	

Opções de tratamento

Agudo

ataque agudo leve

1a hemina

Opções primárias

» **arginato do heme**: 3 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 4 dias

» A hemina intravenosa deve ser o tratamento inicial para a maioria dos ataques agudos.[12] A hemina está disponível nos EUA como hematina liofilizada e deve ser reconstituída com albumina humana, e não com água esterilizada, a fim de aumentar a estabilidade.[19] O arginato do heme é mais estável, e está disponível na Europa e na África do Sul.

» A melhora clínica é rápida, ocorrendo geralmente dentro de 1 a 2 dias se a hemina for iniciada precocemente em um ataque.[3]

mais cuidados de suporte

» Pacientes que apresentam ataque agudo geralmente requerem internação hospitalar para tratamento e monitoramento.[3]

» Pode haver a necessidade de fluidoterapia intravenosa usando solução salina a 0.9% ou dextrose a 5.0% com soro fisiológico normal.

» Os fatores que podem ter desencadeado o ataque são identificados e removidos sempre que possível.

2a glicose

» Pode beneficiar alguns pacientes; no entanto, é considerado menos efetivo que a hemina, portanto, é usado para tratar um ataque apenas se for leve (ou seja, dor leve (sem necessidade de analgésicos opioides), ausência de vômitos, convulsões, hiponatremia, parestesia ou outras complicações).[3]

» Recomenda-se a administração de pelo menos 300 g de dextrose (10% de glicose) por via intravenosa.

» No entanto, grandes volumes de glicose intravenosa aumentam o risco de hiponatremia.

mais cuidados de suporte

Agudo

- » Pacientes que apresentam ataque agudo geralmente requerem internação hospitalar para tratamento e monitoramento.[3]
- » Pode haver a necessidade de fluidoterapia intravenosa usando solução salina a 0.9% ou dextrose a 5.0% com soro fisiológico normal.
- » Os fatores que podem ter desencadeado o ataque são identificados e removidos sempre que possível.

ataque agudo grave

1a hemina

Opções primárias

- » **arginato do heme**: 3 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 4 dias

» A hemina intravenosa deve ser o tratamento inicial para a maioria dos ataques agudos.[12] A hemina está disponível nos EUA como hematina liofilizada e deve ser reconstituída com albumina humana, e não com água esterilizada, a fim de aumentar a estabilidade.[19] O arginato do heme é mais estável, e está disponível na Europa e na África do Sul.

» A melhora clínica é rápida, ocorrendo geralmente dentro de 1 a 2 dias se a hemina for iniciada precocemente em um ataque.[3]

mais cuidados de suporte

» Geralmente, os pacientes com ataques agudos requerem internação em hospital para tratamento e monitoramento para depressão respiratória e outras complicações.[3]

» Indica-se a internação em uma unidade de terapia intensiva se houver insuficiência respiratória.

» Pode haver a necessidade de fluidoterapia intravenosa usando solução salina a 0.9% ou dextrose a 5.0% com soro fisiológico normal.

» Os fatores que podem ter desencadeado o ataque são identificados e removidos sempre que possível.

» O tratamento sintomático de dor, náuseas, vômitos, taquicardia e hipertensão, depressão ou convulsões que acompanham o ataque deve ser realizado sob a orientação de um especialista.

Em curso

ataques não cíclicos recorrentes

1a

hemina preventiva

Opções primárias

» **arginato do heme**: 3 mg/kg por via intravenosa uma ou duas vezes por semana

» É necessária intervenção adicional para alguns pacientes que continuam a apresentar ataques frequentes depois que os fatores estimulantes conhecidos são removidos.

» Infusões de hemina de uma a duas vezes por semana podem prevenir ataques não cíclicos com recorrência frequente.[11] [3] A hemina está disponível nos EUA como hematina liofilizada e deve ser reconstituída com albumina humana, e não com água esterilizada, a fim de aumentar a estabilidade.[19] O arginato do heme é mais estável, e está disponível na Europa e na África do Sul.

» Os níveis de ferritina sérica devem ser monitorados nesses pacientes, pois existe o risco de sobrecarga de ferro.

mulheres com ataques recorrentes frequentes

1a

análogo do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) preventivo

Opções primárias

» **leuprorrelina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

OU

» **gonadorrelina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

OU

» **nafarrelina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

OU

» **gosserrelina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

» Os ataques podem ser prevenidos com a administração em longo prazo de um análogo do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH),

Em curso

que deve ser iniciado durante os dias 1 a 3 do ciclo menstrual.[8] [20]

» Se um análogo do GnRH for eficaz, é possível prevenir a perda óssea durante o tratamento em longo prazo por meio da adição do estrogênio com o uso de um adesivo cutâneo de baixa dose.

» Existem poucas evidências sobre o uso da leuprorrelina, gonadorrelina, nafarrelina ou gosserrelina na PAI. O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

sem resposta à terapia medicamentosa**1a transplante de fígado**

» O transplante de fígado é uma opção para casos graves que não respondem a terapias estabelecidas.

» Foram relatadas melhoras clínicas e bioquímicas acentuadas em diversos casos graves após o transplante de fígado.[21] [22]

» Um aumento na incidência de trombose na artéria hepática foi relatado em pacientes com porfíria aguda que foram submetidos a transplante de fígado.[23]

Novidades

Reposição enzimática

Relatou-se que a infusão intravenosa de porfobilinogênio deaminase (PBGD) humano recombinante diminui o porfobilinogênio (PBG), mas faltou eficácia clínica.[24] Ainda não se conseguiu realizar a reposição enzimática nos hepatócitos.

Terapia gênica

As abordagens da terapia gênica estão sendo estudadas em animais.

Cimetidina

Foi proposta como alternativa para a hemina ou glicose, mas o mecanismo de ação não está claro, e a eficácia é baseada em observações não controladas de pequenas séries de casos.[25] [26] Por isso, não deve ser usada no lugar da hemina ou da glicose.

Givosirana

Em 2017, a givosirana, uma terapia investigacional de RNAi visando a sintase do ácido aminolevulínico 1, recebeu a designação de terapia inovadora da FDA dos Estados Unidos para a profilaxia de ataques em pacientes com porfiria hepática aguda.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes com porfíria aguda intermitente (PAI) devem ser avaliados pelo menos uma vez ao ano.

- O porfobilinogênio (PBG) urinário deve ser acompanhado e pode ter valor prognóstico.
- A hipertensão deve ser controlada, e a função renal e hepática devem ser acompanhadas.
- Elevações crônicas e leves na alanina aminotransferase (ALT) são comuns, mas não se sabe se o risco de cirrose aumenta.
- Recomenda-se o rastreamento por imagem do fígado a cada ano após os 50 anos de idade em pacientes com história de sintomas, especialmente se o PBG urinário continuar elevado, para a detecção precoce do carcinoma hepatocelular.

Instruções ao paciente

Os pacientes são instruídos a informar o médico caso tenham PAI latente ou expressa clinicamente. Eles devem guardar cópias dos registros médicos e relatos laboratoriais que documentem o diagnóstico, fornecendo-os aos médicos quando necessário. Eles devem estar familiarizados com os medicamentos que são nocivos e os que são seguros, e ter acesso a sites recomendados com informações pertinentes. [\[British Porphyria Association\]](#) [\[American Porphyria Foundation\]](#) [\[European Porphyria Network\]](#) Deve-se usar uma pulseira de alerta médico, mas nenhum aviso deve evitar o uso de medicamentos que possam salvar a vida em condições de emergência. Recomenda-se acompanhamento com um médico e rastreamento para insuficiência renal e carcinoma hepatocelular precoce.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hipertensão	longo prazo	baixa
A hipertensão é comum durante os ataques agudos, mas o risco de hipertensão em longo prazo também pode aumentar. Deve ser tratada a fim de evitar complicações, incluindo danos renais. [28]		
insuficiência renal crônica	longo prazo	baixa
Alguns pacientes com porfíria aguda intermitente (PAI) desenvolvem insuficiência renal crônica. O mecanismo não está claro, mas a hipertensão crônica pode contribuir. Uma variante comum do PEPT2, que transporta o ácido delta-aminolevulínico, pode predispor. [29] As porfirinas plasmáticas podem aumentar em pacientes com PAI e insuficiência renal, causando fotossensibilidade bolhosa que se assemelha à porfíria cutânea tardia. [30] Alguns pacientes com PAI e doença renal foram submetidos, com sucesso, a transplante renal [31] ou transplante combinado de fígado e rim. [32]		
carcinoma hepatocelular	longo prazo	baixa
O risco de câncer hepático aumenta claramente na PAI e outras porfirias, e geralmente não está associado ao aumento da alfa-fetoproteína sérica. Recomenda-se pelo menos um rastreamento por imagem a cada ano após os 50 anos de idade em pacientes com história de sintomas, especialmente se o porfobilinogênio (PBG) urinário continuar elevado. [33]		

Prognóstico

Paciente com porfíria aguda intermitente (PAI) latente

Aproximadamente 80% dos heterozigotos continuam assintomáticos e nunca se sentem mal.^[3] Para esses portadores, recomenda-se precaução para evitar fatores nocivos. Confirmar que eles são portadores permite o diagnóstico e tratamento imediatos, em caso de desenvolvimento de sintomas porfíricos.

Pacientes com PAI expressa clinicamente

A mortalidade dos ataques agudos é baixa, e a maioria dos pacientes se recupera por completo, especialmente se o diagnóstico e o tratamento forem imediatos. A recuperação completa de uma neuropatia motora avançada pode levar de alguns meses a vários anos, mas pode haver fraqueza residual ou dor neuropática.

A maioria dos pacientes que desenvolvem os sintomas apresentam um único ataque ou poucos ataques durante a vida. No entanto, alguns pacientes apresentam muitos ataques, mesmo evitando fatores nocivos. Recomenda-se consulta alimentar para detectar indiscrições alimentares não aparentes. Pacientes que respondem às intervenções preventivas, como ao análogo do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) para ataques cíclicos frequentes confinados à fase lútea do ciclo,^[8] ou à hemina profilática administrada semanalmente ou a cada duas semanas para ataques não cíclicos,^[11] também podem apresentar um prognóstico positivo. Alguns pacientes com ataques frequentes desenvolvem sintomas crônicos e persistentes.

Dor crônica

A dor neuropática se torna crônica em alguns pacientes, especialmente após várias exacerbações agudas. Esses pacientes podem precisar de um manejo da dor em longo prazo, incluindo analgésicos narcóticos. Eles estão propensos à depressão e ao suicídio, e devem ser manejados ativamente a fim de prevenir tais desfechos.^[27]

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

Emergency room guidelines for acute porphyrias

Publicado por: American Porphyria Foundation

Última publicação em:
2010

Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias

Publicado por: American Porphyria Foundation

Última publicação em:
2005

Diretrizes de tratamento

América do Norte

Emergency room guidelines for acute porphyrias

Publicado por: American Porphyria Foundation

Última publicação em:
2010

Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias

Publicado por: American Porphyria Foundation

Última publicação em:
2005

Recursos online

1. [British Porphyria Association](#) (*external link*)
2. [American Porphyria Foundation](#) (*external link*)
3. [European Porphyria Network](#) (*external link*)

Artigos principais

- Phillips JD, Anderson KE. The porphyrias (Chapter 58). In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Prchal JT, eds. Williams Hematology, 9th edition. New York: McGraw-Hill, 2016: 889-914.
- Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med. 2005;142:439-450. [Resumo](#)
- Deacon AC, Peters TJ. Identification of acute porphyria: evaluation of a commercial screening test for urinary porphobilinogen. Ann Clin Biochem. 1998;35:726-732. [Resumo](#)
- Anderson KE, Bonkovsky HL, Bloomer JR, et al. Reconstitution of hematin for intravenous infusion. Ann Intern Med. 2006;144:537-538. [Resumo](#)
- Jeans JB, Savik K, Gross CR, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. Am J Med Genet. 1996;11:269-273. [Resumo](#)
- Andant C, Puy H, Bogard C, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. J Hepatol. 2000;32:933-939. [Resumo](#)

Referências

1. Solis C, Martinez-Bermejo A, Naidich TP, et al. Acute intermittent porphyria: studies of the severe homozygous dominant disease provides insights into the neurologic attacks in acute porphyrias. Arch Neurol. 2004;61:1764-1770. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Phillips JD, Anderson KE. The porphyrias (Chapter 58). In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Prchal JT, eds. Williams Hematology, 9th edition. New York: McGraw-Hill, 2016: 889-914.
3. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med. 2005;142:439-450. [Resumo](#)
4. Grandchamp B, Picat C, Mignotte V, et al. Tissue-specific splicing mutation in acute intermittent porphyria. Proc Natl Acad Sci USA. 1989;86:661-664. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Welland FH, Hellman ES, Gaddis EM, et al. Factors affecting the excretion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria. 1. The effect of diet. Metabolism. 1964;13:232-250. [Resumo](#)
6. Bonkovsky HL, Collins A, Doherty JM, et al. The glucose effect in rat liver: studies of δ -aminolevulinatase synthetase and tyrosine aminotransferase. Biochim Biophys Acta. 1973;320:561-576. [Resumo](#)
7. Handschin C, Lin J, Rhee J, et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1alpha. Cell. 2005;122:505-515. [Texto completo](#) [Resumo](#)

8. Anderson KE, Spitz IM, Bardin CW, et al. A GnRH analogue prevents cyclical attacks of porphyria. *Arch Int Med.* 1990;150:1469-1474. [Resumo](#)
9. Lip GYH, McColl KEL, Goldberg A, et al. Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria. *Br Med J.* 1991;302:507. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Mustajoki P, Heinonen J. General anesthesia in "inducible" porphyrias. *Anesthesiology.* 1980;53:15-20. [Resumo](#)
11. Marsden JT, Guppy S, Stein P, et al. Audit of the use of regular haem arginate infusions in patients with acute porphyria to prevent recurrent symptoms. *JIMD Rep.* 2015;22:57-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med.* 2014;127:1233-1241. [Resumo](#)
13. Deacon AC, Peters TJ. Identification of acute porphyria: evaluation of a commercial screening test for urinary porphobilinogen. *Ann Clin Biochem.* 1998;35:726-732. [Resumo](#)
14. Blake D, McManus J, Cronin V, et al. Fecal coproporphyrin isomers in hereditary coproporphyria. *Clin Chem.* 1992;38:96-100. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Anderson KE, Sassa S, Peterson CM, et al. Increased erythrocyte uroporphyrinogen-I-synthetase, γ -aminolevulinic acid dehydratase and protoporphyrin in hemolytic anemias. *Am J Med.* 1977;63:359-364. [Resumo](#)
16. Akagi R, Kato N, Inoue R, et al. Gamma-aminolevulinate dehydratase (ALAD) porphyria: the first case in North America with two novel ALAD mutations. *Mol Genet Metab.* 2006;87:329-336. [Resumo](#)
17. Poh-Fitzpatrick MB. A plasma porphyrin fluorescence marker for variegate porphyria. *Arch Dermatol.* 1980 May;116(5):543-7. [Resumo](#)
18. Hift RJ, Davidson BP, Van der Hooft C, et al. Plasma fluorescence scanning and fecal porphyrin analysis for the diagnosis of variegate porphyria: precise determination of sensitivity and specificity with detection of protoporphyrinogen oxidase mutations as a reference standard. *Clin Chem.* 2004 May;50(5):915-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Anderson KE, Bonkovsky HL, Bloomer JR, et al. Reconstitution of hematin for intravenous infusion. *Ann Intern Med.* 2006;144:537-538. [Resumo](#)
20. Schulenburg-Brand D, Gardiner T, Guppy S, 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. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, et al. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet.* 2004;363:705-706. [Resumo](#)
22. Seth AK, Badminton MN, Mirza D, et al. Liver transplantation for porphyria: who, when, and how? *Liver Transpl.* 2007;13:1219-1227. [Texto completo](#) [Resumo](#)

23. Dowman JK, Gunson BK, Mirza DF, et al. LT-11-056 liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis. *Liver Transpl.* 2012;18:195-200. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Sardh E, Reijkjaer L, Harper P, et al. First clinical trial of i.v. rhPBGD in healthy subjects with and without diagnosed manifest acute intermittent porphyria (AIP). *Physiol Res.* 2003;52(suppl):23S.
25. Horie Y, Tanaka K, Okano J, et al. Cimetidine in the treatment of porphyria cutanea tarda. *Intern Med.* 1996;35:717-719. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Cherem JH, Malagon J, Nellen H. Cimetidine and acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med.* 2005;143:694-695. [Resumo](#)
27. Jeans JB, Savik K, Gross CR, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. *Am J Med Genet.* 1996;11:269-273. [Resumo](#)
28. Church SE, McColl KE, Moore MR, et al. Hypertension and renal impairment as complications of acute porphyria. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7:986-990. [Resumo](#)
29. Tchernitchko D, Tavernier Q, Lamoril J, et al. A variant of peptide transporter 2 predicts the severity of porphyria-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun;28(6):1924-1932. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Sardh E, Andersson DE, Henrichson A, et al. Porphyrin precursors and porphyrins in three patients with acute intermittent porphyria and end-stage renal disease under different therapy regimes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2009;55:66-71. [Resumo](#)
31. Nunez DJ, Williams PF, Herrick AL, et al. Renal transplantation for chronic renal failure in acute porphyria. *Nephrol Dial Transplant.* 1987;2:271-274. [Resumo](#)
32. Wahlin S, Harper P, Sardh E, et al. Combined liver and kidney transplantation in acute intermittent porphyria. *Transpl Int.* 2010;23:e18-e21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Andant C, Puy H, Bogard C, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol.* 2000;32:933-939. [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Gagan Sood, MD

Associate Professor

Department of Medicine and Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: GS is an author of a number of references cited in this topic.

Karl E. Anderson, MD

Professor

Departments of Preventive Medicine and Community Health and Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX

DIVULGAÇÕES: KEA has received grants from the National Institutes of Health, the US Food and Drug Administration, and Alnylam Pharmaceuticals; he is an author of a number of references cited in this topic.

// Colegas revisores:

Alexios Carayannopoulos, MD

Medical Director

Spine Center, Interventional Spine Physiatrist, Pain Medicine Specialist, Burlington, MA

DIVULGAÇÕES: AC declares that he has no competing interests.

Kenneth E.L. McColl, MD, FRCP

Professor of Medical Sciences

Gardiner Institute, Western Infirmary, Glasgow, UK

DIVULGAÇÕES: KELM declares that he has no competing interests.

Neville Pimstone, MD

Professor Emeritus of Medicine

Division of Gastroenterology, UC Davis Medical Group GI Unit, Sacramento, CA

DIVULGAÇÕES: NP declares that he has no competing interests.