

Porfíria em Pequenos Animais*(Porphyria in Small Animals)*ROCHA, Amanda Albuquerque¹, PINHEIRO, Mariana Andrioli¹, COSTA, Paula Priscila Correia^{2*}¹Discente de graduação em medicina veterinária – Universidade Estadual do Ceará²Docente da disciplina de Clínica médica de pequenos animais veterinária – Universidade Estadual do Ceará

*Autor para correspondência: paulaprisilamv@yahoo.com.br

Artigo enviado em: 13/08/2016, aceito para publicação em 04/05/2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v4i1.32569>**RESUMO**

As porfirias são um grupo de doenças, hereditárias ou adquiridas que envolvem as enzimas da síntese do grupo heme, podendo ser devido à inibição ou insuficiência das enzimas. Oito enzimas diferentes participam das etapas da síntese do grupo heme e a deficiência de uma destas enzimas gera o acúmulo dos precursores químicos. As porfirinas podem se acumular nos tecidos, especialmente na medula óssea e no fígado. O excesso de porfirinas pode acarretar em fotossensibilidade, quando os pacientes se tornam sensíveis à luz solar, ou causar lesões nervosas. Existem diversos tipos de porfirias, cada tipo relacionado com a enzima que apresenta o defeito, levando ao acúmulo do seu precursor imediato, e consequentemente desenvolvendo as manifestações clínicas características. Cada tipo de porfíria produz sintomas diferentes e exames específicos para o estabelecimento do diagnóstico e tratamentos individualizados. O objetivo deste trabalho foi abordar este tema que é tão importante na clínica de pequenos animais.

Palavras chave: porfíria; fígado; fotossensibilidade; enzimas; grupo heme.**ABSTRACT**

The porphyrins are a group of diseases, hereditary or acquired involving the enzymes of the heme synthesis, may be due to the inhibition or deficiency of the enzyme. Eight different enzymes participate in the steps of the synthesis of heme and the deficiency of these enzymes generate the accumulation of precursor chemicals. Porphyrins can accumulate in tissues, especially bone marrow and liver. Excess porphyrins can lead to photosensitivity, when patients become sensitive to sunlight, or cause nerve damage. There are several types of porphyria, each type associated with the enzyme having the defect, leading to accumulation of its immediate precursor, and consequently developing the characteristic clinical manifestations. Each type of porphyria symptoms produces various specific tests for the diagnosis and individualized treatments. The aim of this study was to address this issue which is so important in clinical small animal.

Key words: porphyria, liver; photosensitivity; enzymes; heme.**INTRODUÇÃO**

As porfirias são um grupo de doenças, hereditárias ou adquiridas que envolvem as enzimas da síntese do grupo heme, podendo ser

devido à inibição ou insuficiência das enzimas. Também pode ser definida como aquela moléstia que possui uma base hereditária e cursa com aumento da excreção urinária e/ou fecal de

uroporfirina e coproporfirina (ANDERSON, 2007).

As porfirias possuem manifestações muito variáveis e diagnóstico difícil, pois são acarretadas por uma única sequência fisiológica, na síntese do grupo heme (JORGE, 2006). O grupo heme é um composto químico responsável por realizar o transporte de oxigênio e confere a cor vermelha ao sangue, sendo um componente fundamental das hemoproteínas (ANDERSON, 2007).

As lesões de fotossensibilidade decorrentes do aumento da suscetibilidade das camadas superficiais da pele à luz, em decorrência da deposição de agentes fotodinâmicos não são comuns em cães e gatos. Estes agentes apresentam configurações químicas com a capacidade de absorver determinados comprimentos de onda de luz ultravioleta. Posteriormente, a pele sensibilizada é exposta a radiação solar o que acarreta dano celular, afetando o núcleo, a membrana, os lisossomas e as mitocôndrias, desenvolvendo dermatite com liberação de histamina, morte celular local e edema tecidual (SCHILD, 1998).

Existem diversos tipos de porfirias, cada tipo relacionado com a enzima que apresenta o defeito, levando ao acúmulo do seu precursor imediato e, conseqüentemente desenvolvendo as manifestações clínicas características (WILLARD e FOSSUM, 2004). São agrupadas em duas categorias principais, baseadas no tecido onde o problema ocorre, podendo ser porfirias eritropoiéticas (hereditárias) e porfirias hepáticas (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

Quando se considera uma condição adquirida (infecções, anemia hemolítica, distúrbios hepáticos e intoxicações) que cause aumento da excreção de porfirinas

(principalmente coproporfirina) é denominada porfirinúria. Cada tipo de porfíria produz sintomas diferentes e requer exames específicos para o estabelecimento do diagnóstico e tratamentos individualizados (ANDERSON, 2007).

O termo porfíria é derivado da palavra grega *porphura*, que significa pigmento roxo, também é uma referência à coloração arroxeada dos fluidos corporais dos pacientes durante as crises da doença (JORGE, 2006). Estas são usadas para explicar a lenda dos vampiros e dos lobisomens, acreditando-se que os vampiros eram pessoas portadoras da porfíria eritropoiética, doença caracterizada por fotossensibilização extrema, hipertricose no rosto e nas extremidades e coloração avermelhada dos dentes (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

METABOLISMO DA HEMOGLOBINA

A hemoglobina é uma proteína tetramérica conjugada composta de fração heme e globina. Consiste de quatro cadeias polipeptídicas de globina sendo cada uma associada a um grupo heme dentro de uma capa hidrofóbica. Possui um arranjo espacial em alfa hélice (APPELT, 2007).

- **Síntese do Grupo Heme**

A fração heme é uma molécula planar composta de protoporfirina IX tetrapirrole, contendo uma molécula de ferro central. O ferro plasmático está ligado a transferrina, uma beta globulina capaz de se ligar a dois átomos de ferro. A transferrina contendo ferro se liga a receptores na superfície da célula eritróide, sendo o complexo formado (transferrina-ferro-receptor) internalizado. Cerca de 90% vai para a mitocôndria e 10% fica armazenado como ferritina. Esta porção armazenada fica

disponível para ser rapidamente reutilizada (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

Os complexos metal-porfirinas são encontrados disseminados na natureza como constituinte de compostos de fundamental importância aos processos metabólicos. O complexo ferro-porfirina é encontrado na hemoglobina, mioglobina e enzimas heme (citocromo, catalase e peroxidase). A síntese da protoporfirina se inicia com a formação do ácido gama-aminolevulínico (ALA) dentro da mitocôndria a partir da glicina (aminoácido) e do succinil-CoA (intermediário do ciclo de Krebs). Para ocorrer esta biossíntese é necessária a presença da ALA-sintetase como enzima e da vitamina B6 (piridoxina) como cofator. No citosol duas moléculas de ALA condensadas em uma molécula de porfobilinogênio na presença da enzima ALA-desidratase. Com a atuação conjunta das enzimas uroporfirinogênio I sintetase e uroporfirinogênio III cosintetase quatro moléculas de porfobilinogênio se condensam em uroporfirinogênio III, sendo esta descarboxilada (saem quatro moléculas de CO₂) pela ação da enzima uroporfirinogênio-descarboxilase transformando-se em coproporfirinogênio III. Dentro da mitocôndria o coproporfirinogênio III oxidase catalisa a descarboxilação resultando em protoporfirinogênio III, vindo este resultar em protoporfirina IX através da enzima protoporfirinogênio III oxidase. O coproporfirinogênio III, quando em excesso, é também oxidado para coproporfirina III, processo semelhante ocorre o uroporfirinogênio que pode ser oxidado para uroporfirinas (APPELT, 2007).

Ainda dentro da mitocôndria, o ferro (Fe⁺⁺) se liga a protoporfirina IX sob a ação da ferroquelatase para formar o grupo heme. Este

processo pode ocorrer sem enzimas, mas a presença desta acelera em dez vezes a formação. O grupo heme move-se para o citosol onde se liga a porção globina (sintetizada no ribossomo) para formar a hemoglobina. A enzima ALA sintetase é o ponto de controle da síntese do grupo heme, sendo inibida pela ferri-protoporfirina (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

Os intermediários deste ciclo são mantidos dentro da célula, por esta razão normalmente são excretados apenas em pequenas quantidades. Os intermediários e os produtos finais do ciclo diferem marcadamente de tamanho molecular, solubilidade e outras propriedades. As formas oxidadas (uroporfirina, coproporfirina e protoporfirina) podem usualmente aparecer no sistema circulatório. Estas porfirinas livres (oxidadas) são fotorreativas na presença de luz ultravioleta (APPELT, 2007).

O ALA, o porfobilinogênio e a uroporfirina são solúveis em água e excretados principalmente pela urina. A coproporfirina é excretada na urina e bile. A protoporfirina é pouco solúvel em água e, não pode ser excretada pelos rins. Quando acumulada em medula óssea e fígado aparece no plasma, sendo capturados pelo sistema hepático e eliminados através da bile e fezes (APPELT, 2007).

CLASSIFICAÇÃO

As porfirias são classificadas baseadas no órgão que produz os metabólitos porfíricos em excesso, em eritropoiéticas ou hepáticas, na ocorrência ou não de ataques agudos e nas lesões cutâneas e/ou neurológicas produzidas (Tabela 1) (ONUKI et al., 2002).

Tabela 1. Classificação das porfirias

Tipo de porfíria	Herança	Enzima deficiente
Porfirias eritropoiéticas		
Porfíria eritropoiética congênita	AR	Uroporfirínogênio III cosintetase
Protoporfíria eritropoiética	AD	Ferroquelatase
Porfirias hepáticas		
Porfíria por deficiência de ALA-D	AR	ALA desidratase
Porfíria aguda intermitente	AD	Uroporfirínogênio I sintetase
Porfíria cutânea tardia	AD	Uroporfirínogênio descarboxilase
Porfíria hepatoeritropoiética	AR	Uroporfirínogênio descarboxilase
Harderoporfíria	AR	Coproporfirínogênio III oxidase
Coproporfíria hereditária	AD	Coproporfirínogênio III oxidase
Porfíria variegata	AD	Protoporfirínogênio oxidase

A - autossômica, R – recessivo, D – dominante.

O grupo das porfirias eritropoiéticas é composto por: porfíria eritropoiética congênita e protoporfíria eritropoiética; e o grupo das hepáticas por: aguda, intermitente, mista e sintomática, sendo esta última associada ao alcoolismo, doenças sistêmicas ou intoxicação por chumbo (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

1. Porfíria eritropoiética congênita

Doença rara que acomete bovinos, suínos, felinos e humanos (é conhecida como doença de Gunther nessa espécie), é causada pela deficiência de uroporfirínogênio III cosintetase, ocorrendo a formação dos isômeros uroporfirínogênio I e coproporfirínogênio I, que não são convertidos em protoporfirínogênio, não ocorrendo a síntese do grupo heme. Os isômeros são oxidados a uroporfirina e coproporfirina que são acumulados no organismo (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

Se caracteriza pela coloração marrom avermelhada de ossos e dentes dos animais

As porfirias de maior relevância em animais são: porfíria eritropoiética congênita, protoporfíria eritropoiética e porfíria hepática devido à intoxicação por chumbo (VARASCHIN et al., 1998).

portadores. Às vezes essa doença é incorretamente chamada de ósteo-hemocromatose. Também é conhecida vulgarmente como dente róseo devido a descoloração das porfirinas acumuladas na dentina e nos ossos. Os dentes e ossos de animais jovens ficam avermelhados e os dos adultos ficam castanho escuro. Nesses casos, ossos e dentes fluorescem em avermelhado sob radiação ultravioleta. (MCGAVIN e ZACHARY, 2013). Em felinos foi reconhecida em uma família de Siameses (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

SINAIS CLÍNICOS

Nos felinos a doença é observada na época da erupção dos dentes primários, onde estes se apresentam com pigmentação acastanhada e fluorescência vermelho-rosada sob luz ultravioleta. Após a troca para os dentes permanentes esta pigmentação se torna menos visível. Normalmente não são observados sinais sistêmicos em gatos (DEBOWES, 1997). Em outros casos podem ser observados urina cor-de-rosa, dentes marrom-rosados e anemia severa, além de lesões de fotossensibilização (PAGE, 1998). Em cães, por exemplo, a sintomatologia é pouco conhecida, necessitando de estudos mais aprofundados no assunto.

TRATAMENTO

O principal tratamento desta patologia é evitar a exposição à luz solar, além de retirar os animais da reprodução (GONZÁLEZ e SILVA, 2006; PAGE, 1998). O tratamento tópico com antissépticos e pomadas podem ser associados (GARCIA et al., 2007).

2. **Protoporfíria eritropoiética**

A causa desta porfíria é um defeito na enzima ferroquelatase, com conseqüente aumento da protoporfirina, que é excretada pelas fezes (GONZÁLEZ e SILVA, 2006). A ferroquelatase é a última enzima da síntese do grupo heme, é responsável pela incorporação de Fé⁺⁺ a protoporfirina IX, com o defeito nesta enzima ocorre um aumento do protoporfirina no organismo (NAVARRO et al., 2002). A protoporfirina acumulada se deposita na pele, na medula óssea, nos eritrócitos e no plasma sanguíneo. Os pacientes podem desenvolver cálculos biliares e lesões hepáticas (ANDERSON, 2007), devido à deposição do pigmento porfirínico no fígado (NAVARRO et al., 2002).

A protoporfíria eritropoiética acomete bovinos e humanos. Em bovinos foi observada na raça Limousine. É uma doença de herança autossômica dominante em humanos e recessiva em bovinos, podendo estar ligada ao sexo, se manifestando apenas nas fêmeas (GONZÁLEZ e SILVA, 2006). O paciente portador desta doença apresenta apenas fotossensibilidade, sem ter no entanto anemia, pigmentação dentária ou dos ossos nem porfirinúria. Há um aumento da protoporfirina fecal e no eritrócito, devido a um defeito na enzima ferroquelatase. Não há descrição dessa doença em cães ou gatos (APPELT, 2007).

SINAIS CLÍNICOS

As lesões podem ser observadas em poucos minutos a uma hora de exposição solar, são caracterizadas por ardência, prurido, eritema e formação de feridas. Em casos crônicos, a pele se apresenta engrossada e com diminuição da elasticidade. O início das manifestações clínicas é observado na infância, com maior incidência dos sintomas na primavera e verão, devido à maior incidência de raios solares (NAVARRO et al., 2002).

TRATAMENTO

O tratamento consiste em evitar e exposição à luz solar, além disso, podem ser usados betacarotenos, em quantidades suficientes para a pele adquirir uma coloração amarelada, com isso esta se torna mais resistente à radiação solar (ANDERSON, 2007). Em conjunto podem-se utilizar protetores solares e pomadas com óxido de zinco (NAVARRO et al., 2002).

3. **Porfíria hepática**

O nome deste grupo é devido ao fígado ser o local predominante do defeito metabólico. Deficiências de enzimas específicas têm sido identificadas para todas as formas de porfírias hereditárias. A porfíria hepática pode ser de cunho hereditário ou adquirida. São mais freqüentes em humanos do que em animais. As porfírias podem ser subdivididas com base nas manifestações clínicas:

- Aguda intermitente: com tremores e alterações psíquicas em humanos.
- Mista: pode apresentar manifestações cutâneas, manifestação da porfíria do tipo aguda intermitente, ou a combinação de sinais.
- Sintomática: pode ser idiossincrática, associada com alcoolismo em humanos, ou doenças sistêmicas, como hepatomas e intoxicações (porfíria tóxica adquirida) com chumbo ou hexaclorobenzeno, por exemplo. Agentes pesticidas, também, podem causar, além de vários quadros de intoxicações, porfíria e lesões hepáticas. Dentre eles, podemos citar: organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretróides.

A intoxicação por chumbo, plumbismo ou saturnismo, pode ser observada em todos os animais domésticos, porém possui maior relevância em cães, devido à curiosidade e o hábito de comer objetos (GONZÁLEZ e SILVA, 2006). Em aves aquáticas o saturnismo é considerado, hoje, uma das doenças mais importantes, devido à alta taxa de mortalidade e a dificuldade de prevenção e controle. O chumbo é um metal tóxico que existe em abundância e é muito utilizado pelo homem (HEITOR, 2007). É encontrado em tintas

velhas, projéteis, peso de pescaria, soldas, etc. (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

Em relação ao metabolismo do grupo heme, duas enzimas são especialmente sensíveis à intoxicação por chumbo, primeiramente a ALA-desidrogenase, a mais a fortemente inibida, causando um acúmulo de ALA. A segunda enzima mais sensível é a ferroquelatase, que quando inibida eleva o nível de protoporfirina IX livre. As alterações enzimáticas comprometem a síntese do grupo heme levando a uma anemia sideroblástica (APPELT, 2007).

SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos estão associados com alterações no sistema nervoso e gastrointestinal (GONZÁLEZ e SILVA, 2006). Os sintomas gastrointestinais são caracterizados por: perda de peso, diarreia e vômito. Já os sintomas nervosos são manifestados por: paralisia das extremidades inferiores, ataxia, em alguns casos convulsão, além disso, os animais se apresentam com debilidade geral. Os sintomas neurológicos podem variar de estados de convulsão epileptiformes até alterações comportamentais sutis. Tanto o cérebro quanto os nervos periféricos podem ser afetados (HEITOR, 2007). O quadro neurológico causado pelo chumbo deriva-se de alterações morfofisiológicas características que se localizam no córtex cerebral, principalmente na região occipital, onde podem ocorrer amolecimento, cavitação e coloração amarelada da substância cinzenta (RADOSTITS et al. 1994).

Em aves é observado atrofia dos músculos peitorais, desta forma, tornando estas presas fáceis pela dificuldade em levantar voo (HEITOR, 2007). Pode ser observada também

insuficiência renal, fraqueza neuromuscular, ataques de apoplexia e coma (ONUKI et al., 2002).

TRATAMENTO

O tratamento é realizado pela retirada da causa da intoxicação, além de ser necessário utilizar medicamentos quelantes de chumbo, como EDTA cálcico e D-penicilamina (GONZÁLEZ e SILVA, 2006). O EDTA ao entrar em contato com o chumbo substitui seu íon cálcio pelo chumbo, ocorre a formação de um complexo não tóxico que pode ser facilmente eliminado (HEITOR, 2007).

O EDTA cálcico é encontrado em preparações comerciais, deve ser diluído a 1%, 10 mg/ml, em solução salina ou dextrose 5%, após deve ser administrado pela via subcutânea, na dose de 27,5 mg/kg, a cada seis horas, durante cinco dias, é realizada uma pausa de cinco dias e a repetição do tratamento, se necessário. A penicilamina pode se dada por via oral, na dose de 110 mg/kg ao dia, dividida em doses a cada seis ou oito horas, durante uma ou duas semanas (MOUNT, 1996).

Em casos de ingestão de corpos estranhos contendo chumbo, a remoção cirúrgica é indicada (MOUNT, 1996).

DIAGNÓSTICOS

Devido o diagnóstico de porfíria ser muito difícil por se tratar de um grupo de doenças de complexa compreensão tanto na medicina humana quanto na veterinária, o diagnóstico deverá ser estabelecido com bases no histórico, sinais clínicos, alterações laboratoriais e necropsia do animal (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

Os exames laboratoriais são importantes, pois os intermediários do ciclo, de

formação do grupo heme, irão ser excretados das células e serão encontrados tanto no sangue, urina, fezes ou na bile dependendo do tipo de enzima da cadeia que está afetada. Assim, o ALA, porfobilinogênio e uroporfirina que são solúveis em água irão ser identificados na urina. Já a coproporfirina é excretada pela urina e bile, e a protoporfirina é pouco solúvel em água, sendo excretada pela bile (APPELT, 2007).

O padrão ouro para o diagnóstico das porfírias é a análise do DNA, porém, além de oneroso o exame tem pouca aplicabilidade durante os episódios de crise porfírica, sendo mais utilizado nos períodos de remissão para determinar o tipo exato de porfíria (FERREIRA et al, 2011).

As porfírias eritropoiética congênita nos bovinos deve ter diagnósticos diferenciais para protoporfíria eritropoiética, além de outras causas não congênitas como em doenças adquiridas (babesiose) e intoxicação, como por exemplo por: *Lantana spp* e fotossensibilização causada por *Brachiaria spp* (VARASCHIN et al., 1998).

Enquanto, o diagnóstico de porfíria eritropoiética é bem mais difícil devido à protoporfirina ser muito insolúvel e não ser excretada na urina, assim só será detectado em altas concentrações no plasma e nos eritrócitos (ANDERSON, 2007). Desse modo, para obter o diagnóstico faz-se a dosagem de protoporfirina livre, biopsia de pele, dosagem de alguma porfíria na urina e fezes, hemograma completo, função hepática, ecografia do fígado e vias biliares, radiografias e a abolição de qualquer dúvida sobre outra patologia que curse com a fotossensibilização (APPELT, 2007).

Por fim, o diagnóstico de porfíria hepática devido à intoxicação por chumbo é realizado principalmente pela dosagem deste

minério no sangue (GONZÁLEZ e SILVA, 2006). A partir de 0,35 ppm de concentração de chumbo é sugestivo de intoxicação, porém concentrações de 0,60 ppm ou maiores são consideradas como diagnóstico definitivo de intoxicação deste minério (MOUNT, 1996). As dosagens de ALA urinária e de protoporfirina no sangue também podem ser indicativos (APPELT, 2007).

No hemograma do paciente observa-se anemia e hemácias nucleadas na circulação sanguínea, além de diminuição da hemoglobina. Porém em intoxicação crônica de chumbo há eritrócitos nucleados na circulação e basófilos pontilhados mesmo na ausência de anemia. Também pode-se desenvolver anemia microcítica e hipocrômica (MOUNT, 1996).

A radiografia é útil nos casos de deglutição de corpos estranhos e materiais radiodensos (MOUNT, 1996). Nas intoxicações é possível ver linhas de chumbo nas radiografias ósseas, estas linhas são faixas escleróticas de dois a quatro centímetros de espessura, na metafise de osso longos de cães imaturos (APPELT, 2007).

CONCLUSÃO

As porfirias são doenças raras, com pouco impacto econômico, porém devido à grande complexidade dos mecanismos envolvidos, variação de apresentações e dificuldade de diagnóstico, devem ser muito bem compreendidas, para que medidas específicas sejam adotadas garantindo dessa forma boas condições de vida aos animais.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, K.E. **Distúrbios da Nutrição e do Metabolismo** – Cap. 141 – Porfirias. Manual Merck, 2007.

APPELT, Carin Elisabete. **Porfirias em Animais Domésticos**. 2007. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/porfiriass.pdf>>. Acesso em 23/06/2016.

DEBOWES, L.J. **Enfermidades e Cuidados Dentais**. In. HOSKINS, J.D. **Pediatria Veterinária: cães e gatos do nascimento aos seis meses**. 2ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997, 112-119.

FERREIRA, Fernando Rogério Lara; SILVA, Carlos Augusto de Almeida; COSTA, Samantha Xena da. **Porfíria aguda intermitente, um importante e raro diagnóstico diferencial de abdômen agudo: relato de caso e revisão da literatura**: Acute intermittent porphyria, an important and rare differential diagnosis of acute abdomen: case report and literature review. Manaus: Bras Ter Intensiva, 2011. 5 p. Fundação Hospital Adriano Jorge.

GONZÁLEZ, F.H.D.; SILVA, S.C. **Bioquímica clínica de proteínas e compostos nitrogenados** – Bioquímica do grupo heme. In. Introdução à bioquímica clínica veterinária. 2 a. Ed. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio grande do Sul, 2006, p.91-101.

HEITOR, A. O Saturnismo – Doença Silenciosa – 1ª. Parte. **CONFAGRI**. Disponível em: <www.confagri.pt>. Acesso 23/06/2016.

JORGE, S.G. **Porfirias Hepáticas. HEPCENTRO**. Disponível em: <www.hepcentro.com.br/porfíria>. Acesso 23/06/2016.

MCGAVIN, M.D.; ZACHARY, J.F. **Bases da Patologia Veterinária**. 2ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

MOUNT, M.E. **Toxicologia**. In. ETTINGER, S.J. **Manual de Medicina Interna Veterinária**. 1ª. Ed. São Paulo, 1996, 218-231.

ONUJI, J.; TEIXEIRA, P.C.; MEDEIROS, M.H.G.; Di MASCIO, P. Danos ao DNA

Promovidos por Ácido-5-Aminolevulínico: Possível Associação com o Desenvolvimento de Carcinoma Hepatocelular em Portadores de Porfíria Aguda Intermitente. **Química Nova**, vol. 25, n.4, São Paulo, 2002.

PAGE, R.L. Hematologia/Oncologia – Hemácias, Leucócitos e Plaquetas. In. BICHARD, S.J. e SHERDING, R.G. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. 1a. Ed. São Paulo: Editora Rocca, 1998, 165-184.

Radostits O.M., Blood D.C., Gay C.C. 1994. **Veterinary Medicine**. 8th ed. Baillière Tindall, W.B. Saunders, London, p.1763.

SCHILD, A.L. Fotossensibilidade Hepatógena. In. RIET-CORREA, F.; SCHILD, A.L.; MÉNDEZ, M.C. **Doenças de Ruminantes e Equinos**. 1ª. Ed. Pelotas: Ed. Universitária/UFPel, 1998, 458-461.

VARASCHIN, M.S.; WOUTERS, F.; PRADO, E.S. Porfíria Eritropoiética Congênita em Bovino no Estado de Minas Gerais. **Ciência Rural**. v.28, n.4, Santa Maria, 1998. 145, p.1413-1417.

WILLARD, M.D., FOSSUM, T.W. Doenças da vesicular biliar e do sistema biliar extra-hepático. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária. Doenças do cão e do gato**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, v. 2, cap. VARASCHIN, M.S.; WOUTERS, F.; PRADO, E.S. Porfíria Eritropoiética Congênita em Bovino no Estado de Minas Gerais. **Ciência Rural**. v.28, n.4, Santa Maria, 1998.