

PORFIRIAS EM ANIMAIS DOMÉSTICOS*

Introdução

As porfirias são um grupo de doenças, hereditárias ou adquiridas que envolvem as enzimas da síntese do grupo heme (JORGE, 2006), esta deficiência pode ser devida à inibição ou insuficiência das enzimas (ONUKI et al., 2002). É provavelmente o grupo de doenças de mais difícil compreensão, em toda a medicina, pois são acarretadas por uma única seqüência fisiológica, na síntese do grupo heme, e possuem manifestações muito variáveis e diagnóstico difícil (JORGE, 2006). O grupo heme é um composto químico que realiza o transporte do oxigênio e confere a cor vermelha ao sangue, é um componente fundamental das hemoproteínas (ANDERSON, 2007).

Oito enzimas diferentes participam das etapas da síntese do grupo heme, a deficiência de uma destas enzimas gera o acúmulo dos precursores químicos, as porfirinas, que podem se acumular nos tecidos, especialmente na medula óssea e no fígado. As porfirinas em excesso aparecem então no sangue e são excretadas na urina ou nas fezes. O excesso de porfirinas pode acarretar fotossensibilidade, onde os pacientes se tornam sensíveis à luz solar, ou causar lesões nervosas (ANDERSON, 2007).

As lesões de fotossensibilidade ocorrem devido ao aumento da suscetibilidade das camadas superficiais da pele à luz, em decorrência da deposição de agentes fotodinâmicos. Estes agentes apresentam configurações químicas com a capacidade de absorver determinados comprimentos de onda de luz ultravioleta. Posteriormente, a pele sensibilidade é exposta a radiação solar o que acarreta dano celular, afetando o núcleo, a membrana, os lisossomos 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 (NAVARRO et al., 2002). São agrupadas em duas categorias principais, baseadas no tecido onde o problema ocorre,

* Seminário apresentado pela aluna CARIN ELISABETE APPELT na disciplina TRANSTORNOS METABÓLICOS DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no segundo semestre de 2007. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

em porfirias eritropoiéticas (hereditárias) e porfirias hepáticas. A forma hereditária é a mais comum nos bovinos (VARASCHIN et al., 1998) e a forma hepática é mais comum nos humanos (GONZÁLEZ & SILVA, 2006). Cada tipo de porfiria produz sintomas diferentes, requerem exames específicos para o estabelecimento do diagnóstico e tratamentos individualizados (ANDERSON, 2007).

O termo porfiria é derivado da palavra grega *porphura*, que significa pigmento roxo, também é uma referência à coloração arroxeadada dos fluidos corporais dos pacientes durante as crises da doença (JORGE, 2006).

Historicamente, existem relatos de que vários componentes da realeza britânica, como Rei Jorge III e a Rainha Maria, além de artistas, como Van Gogh e Aleijadinho, sofriam de tipos de porfirias. Além disso, as porfirias são usadas para explicar a lenda dos vampiros e dos lobisomens, acredita-se que os vampiros eram pessoas portadoras da porfiria eritropoiética, doença caracterizada por fotossensibilização extrema, hipertricose no rosto e nas extremidades e coloração avermelhada dos dentes (GONZÁLEZ & SILVA, 2006).

Síntese do grupo heme

O grupo heme é composto por um anel orgânico heterocíclico, chamado porfirina, com um átomo de ferro no centro, o ferro se encontra na forma ferrosa (Fe^{++}). As porfirinas são uma classe de moléculas orgânicas, que possuem estrutura de um macrociclo tetrapirrólico, formado por quatro anéis pirrol, ligados por pontes metínicas, com um espaço, em seu centro, apropriado para acomodar um íon metálico. Os exemplos de porfirinas são: o grupo heme, com um núcleo de ferro; a clorofila, que possui magnésio; e os pigmentos biliares. As porfirinas são pigmentos de cor púrpura de origem natural (JORGE, 2006).

O grupo heme (Figura 1) é um composto funcional presente em várias proteínas, exemplo a hemoglobina e os citocromos, além de algumas enzimas como a catalase. Este composto participa de reações de óxido-redução e realiza o transporte do oxigênio, devido à presença do íon ferro. É produzido em quase todos os tecidos do organismo dos mamíferos, mas possui sua síntese mais significativa na medula óssea (nos reticulócitos) e no fígado. Sua síntese é mais pronunciada nestes tecidos devido à necessidade de hemoglobina, dos eritrócitos (medula óssea) e dos citocromos (fígado) (GONZÁLEZ & SILVA, 2006).

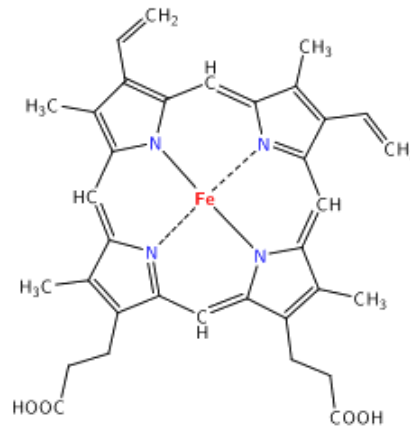
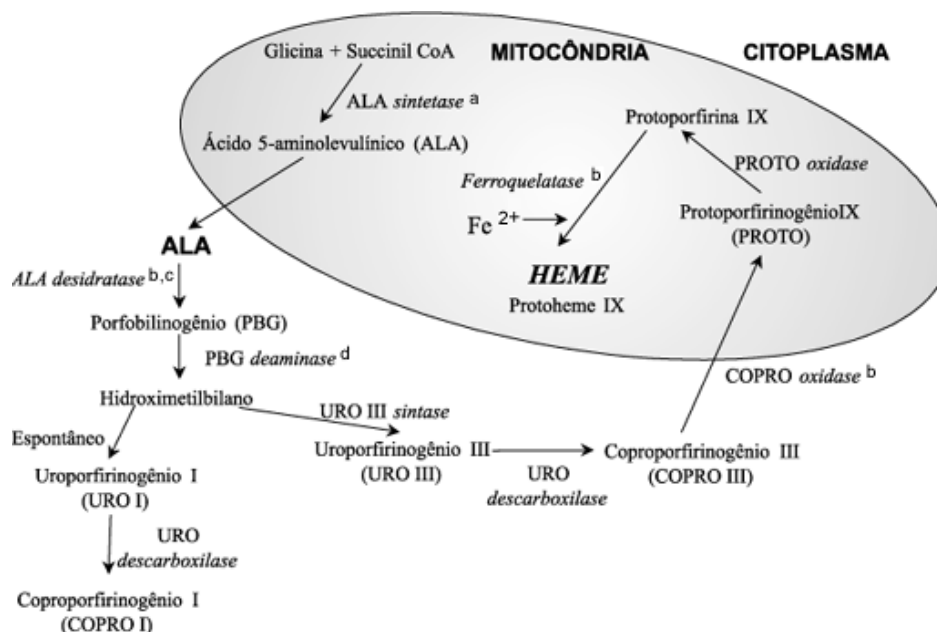


Figura 1. Molécula do heme porfírico (JORGE, 2006)

O grupo heme é formado por uma seqüência de oito reações enzimáticas, cada reação possui uma enzima específica, estas reações envolvem tanto a mitocôndria quanto o citosol celular. Um problema em uma das enzimas leva ao acúmulo do componente anterior da reação, com isso ocorre a diminuição da produção do grupo heme. Mesmo com pouca atividade enzimática ocorre a produção do grupo heme, mas isto não é o maior problema das porfirias, e sim o acúmulo dos precursores do grupo heme, que são tóxicos ao organismo (JORGE, 2006). O esquema seguinte (ONUKI et al., 2002) ilustra as reações da formação do grupo heme.



Esquema 1. Via biossintética do grupo heme, indicando as deficiências enzimáticas em porfirias com acúmulo de ácido 5-aminolevulínico (ALA)

a - Retroinibição por heme, em AIP, ativada por drogas e metabólitos; b - Inibição por chumbo (Saturnismo); c - Inibição por succinilacetona (Tirosinemia); d - Biossíntese deficiente em Porfíria aguda intermitente

A síntese do grupo heme é iniciada pela formação do ácido gama-aminilevulínico (ALA), dentro da mitocôndria, a partir do aminoácido glicina e o do intermediário do ciclo de Krebs acetil-coA, esta reação é realizada pela enzima ALA sintetase (STEDILE, 2004). O ponto de controle da biossíntese é a enzima ALA sintetase, esta é inibida pela hemina (ferri-protoporfirina) e possui como co-fator a vitamina B6, piridoxal-fosfato. Problemas de deficiência desta vitamina vão acarretar diminuição da síntese do grupo heme e da hemoglobina, conseqüentemente anemia (GONZÁLEZ & SILVA, 2006).

Os intermediários do ciclo, de formação do heme, são mantidos dentro das células, por isso são excretados em pequenas quantidades. O ALA, porfobilinogênio e uroporfirina são solúveis em água e excretados pela urina. A coproporfirina é excretada pela urina e bile, e a protoporfirina é pouco solúvel em água, sendo excretada pela bile (STEDILE, 2004).

Classificação das porfirias

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

Tipo de porfíria	Aguda	Hepática	Cutânea
Porfíria deficiente em ALA desidratase	X	X	
Porfíria aguda intermitente (AIP)	X	X	
Coproporfíria hereditária (HCP)	X	X	X
Porfíria variegata (VP)	X	X	X
Porfíria cutânea tarda (PCT)		X	X
Porfíria eritropoiética congênita (CEP)			X
Protoporfíria eritropoiética (EPP)			X

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 & SILVA, 2006).

As porfirias de maior relevância em animais são: porfíria eritropoiética congênita, protoporfíria eritropoiética e porfíria hepática devido à intoxicação por chumbo.

Porfíria eritropoiética congênita

A porfíria eritropoiética congênita é uma doença rara que acomete bovinos, suínos, felinos e humanos, em humanos é conhecida como doença de Gunther. Esta é uma patologia de herança autossômica recessiva em bovinos, sendo os heterozigotos normais, e autossômica dominante em felinos, suínos e humanos. Nos bovinos é observada nas raças Shorthorn, Holandesa e Ayrshire (GONZÁLEZ & SILVA, 2006).

Etiologia

A causa desta porfíria é a deficiência da enzima uroporfirinogênio III sintetase, ocorre a formação dos isômeros uroporfinogênio I e coproporfinogênio I, que não são convertidos em protoporfirinogênio e nem ocorre a síntese do grupo heme. Os isômeros são oxidados a uroporfirina e coproporfirina que são acumulados no organismo (GONZÁLEZ & SILVA, 2006).

Sinais clínicos

Em bovinos a sintomatologia é caracterizada por lesões de fotossensibilização, coloração marrom avermelhada nos dentes, ossos e urina, anemia, normocítica e hipocrômica, esplenomegalia e fragilidade óssea (GONZÁLEZ & SILVA, 2006). A fotossensibilização é caracterizada por eritema agudo, edema e necrose superficial nas partes não pigmentadas da pele (VARASCHIN et al., 1998).

As lesões de fotossensibilização são devidas à deposição das porfirinas nos tecidos, estes quando expostos à radiação solar liberam calor que gera as lesões na pele (GONZÁLEZ & SILVA, 2006), ocorre formação de radicais livres de oxigênio no citosol da célula, com ruptura de mitocôndrias e lisossomos, degranulação de mastócitos cutâneos, degradação da membrana fosfolipídica, polipeptídeos protéicos e ácidos nucléicos, gerando muita inflamação na pele (SALA et al., 2007). Existem três tipos de lesões de fotossensibilização: tipo I ou primária, causada por pigmentos vegetais ou medicamentos fotodinâmicos; tipo II, porfíria eritropoiética congênita ou protoporfíria eritropoiética, causada por um defeito hereditário no metabolismo das porfirinas; e tipo III, hepatóxica ou hepatógena, causada por alterações na excreção da filioeritrina, metabólito da clorofila (SALA et al., 2007).

Devido à deposição das porfirinas nos eritrócitos, estes acabam por ter uma meia-vida menor, sendo mais sujeitos à destruição, acarretando hemólise (GONZÁLEZ & SILVA, 2006). Adicionalmente, com diminuição na síntese do heme, ocorre também demora da maturação dos eritrócitos, o que acentua a anemia (VARASCHIN et al., 1998).

Em suínos a sintomatologia é caracterizada apenas por coloração marrom dos dentes, não sendo observadas lesões de pele (GONZÁLEZ & SILVA, 2006).

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).

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido com bases no histórico, sinais clínicos, alterações laboratoriais, como dosagem de uroporfirina e coproporfirina na urina, e necropsia (GONZÁLEZ & SILVA, 2006). Na necropsia os ossos aparecem com coloração marrom ou marrom-avermelhada. Os pigmentos porfirínicos se depositam nos ossos e dentes por possuírem afinidade pelos componentes minerais destes tecidos. Além disso, as porfirinas podem se depositar em outros órgãos como pulmões, baço e rins (VARASCHIN et al., 1998).

Diagnóstico diferencial

A porfiria eritropoiética congênita nos bovinos deve ser diferenciada de: protoporfiria eritropoiética, babesiose, intoxicação por *Lantana* spp e fotossensibilização causada por *Brachiaria* spp (VARASCHIN et al., 1998).

A protoporfiria eritropoiética ocorre, geralmente, na raça Limousine e apresenta apenas lesões de fotossensibilização. Na babesiose os animais apresentam febre e os demais sinais desta patologia. Os casos de intoxicação por *Lantana* spp ocorrem em surtos e a planta é observada na propriedade. E os casos de fotossensibilização por ingestão de *Brachiaria* spp apresentam apenas as lesões de pele e a presença da planta nas pastagens (VARASCHIN et al., 1998).

A fotossensibilização por *Brachiaria* spp é uma doença provocada pelo acúmulo de clorofila na pele associada à incidência de raios solares, problema que se desenvolve quando existem em conjunto lesões hepáticas, normalmente causadas pelo fungo *Pithomyces chartarum*, este fungo é observado principalmente em pastagens de *Brachiaria* spp (GARCIA et al., 2007).

Tratamento

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

Protoporfiria eritropoiética

A protoporfiria 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 & SILVA, 2006).

Etiologia

A causa desta porfíria é um defeito na enzima ferroquelatase, com conseqüente aumento da protoporfirina, que é excretada pelas fezes (GONZÁLEZ & SILVA, 2006). A ferroquelatase é a última enzima da síntese do heme, é responsável pela incorporação de Fe^{+2} 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).

Sinais clínicos

Os sinais clínicos apresentados são apenas lesões de fotossensibilização, não ocorrendo anemia, pigmentação nos dentes e ossos e nem porfirinúria (GONZÁLEZ & SILVA, 2006). 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).

Diagnóstico

O diagnóstico desta porfíria é difícil porque o protoporfirina é muito insolúvel e não é excretada na urina, sendo assim, só é estabelecido quando são detectadas altas concentrações de protoporfirina no plasma e nos eritrócitos (ANDERSON, 2007). Para auxiliar na obtenção do diagnóstico podem ser realizados: dosagem de protoporfirina livre, biopsia de pele, dosagem de porfirinas na urina e fezes, hemograma completo, função hepática, ecografia do fígado e vias biliares, radiografias e a eliminação de outras patologias que cursem com fotossensibilização (NAVARRO et al., 2002).

Tratamento

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

Porfíria hepática por intoxicação por chumbo

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 & 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 & SILVA, 2006).

Etiologia

Nesta porfiria ocorre inibição das enzimas ALA-desidrogenase, levando ao acúmulo de ALA, e da enzima ferroquelatase, acumulando protoporfirina IX livre. A síntese do grupo heme fica então comprometida (GONZÁLEZ & SILVA, 2006). A enzima coproporfinogênio oxidase também pode estar inibida, levando ao aumento de coproporfirina (ONUKI et al., 2002).

Sinais clínicos

Os sinais clínicos estão associados com alterações no sistema nervoso e gastrointestinal (GONZÁLEZ & 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 (HEITOR, 2007). Os sintomas neurológicos podem variar de estados de convulsão epileptiformes até alterações comportamentais sutis (MOUNT, 1996). Tanto o cérebro quanto os nervos periféricos podem ser afetados (CAVALIERI-COSTA et al., 1944).

Em aves é observado atrofia dos músculos peitorais, desta forma, tornando estas presas fáceis pela dificuldade em levantar vôo (HEITOR, 2007). Pode ser observada também insuficiência renal, fraqueza neuromuscular, ataques de apoplexia e coma (ONUKI et al., 2002).

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado principalmente pela dosagem do chumbo no sangue (GONZÁLEZ & SILVA, 2006). As concentrações de chumbo de 0,35 ppm ou maiores, são indicativas de intoxicação por chumbo, porém concentrações de 0,60 ppm ou mais são consideradas diagnósticas (MOUNT, 1996). As dosagens de ALA urinária e de protoporfirina no sangue também podem ser indicativos (ONUKI et al., 2002).

No hemograma é observado anemia e hemácias nucleadas na circulação sanguínea (BISTNER & FORD, 1997), além de diminuição da hemoglobina (HEITOR, 2007). A presença de eritrócitos nucleados na circulação, basófilos pontilhados, na ausência de anemia é característico de exposição crônica ao chumbo. Porém, pode também se desenvolver anemia microcítica e hipocrômica (MOUNT, 1996).

A radiografia é útil nos casos de ingestão de corpos estranhos (HEITOR, 2007) e materiais radiodensos (MOUNT, 1996). Podem ser observadas linhas de chumbo nas radiografias ósseas, estas linhas são faixas escleróticas de dois a quatro centímetros de espessura, na metáfise de osso longos de cães imaturos (NEWTON & BIERLY, 1996).

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

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, pois quando o clínico se depara com uma destas patologias pode ter a segurança das medidas a tomar, como tratamento específico e principalmente a retirada destes animais da reprodução para que tais alterações não se perpetuem.

Referências bibliográficas

- ANDERSON, K.E. Distúrbios da Nutrição e do Metabolismo – Cap. 141 – Porfirias. **Manual Merck**, 2007. Disponível em: www.msd-brazil.com. Acesso em 15/11/2007.
- BISTNER, S.I.; FORD, R.B. Hematologia: Interpretação de Achados Laboratoriais. In. **Manual de Procedimentos Veterinários e Tratamento de Emergências**. Rocca, 6a. Ed., São Paulo, 1997, 611-655.
- COSTA-CAVALIERI, R.; STAPE, C.A.; SUZUKI, I.; BERNABÉ, A.C.; MIRANDA, F.G.; CASTRO, W.H.; LAGE, L.A. Saturnismo causado por projétil de arma de fogo no quadril – Relato de três casos. **Revista Brasileira de Ortopedia**. Vol. 29, n. 6, 1994.
- 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.
- GARCIA, M.; DELLA IBERA, A.M.M.P.; BARROS FILHO, I.R. Afecções de pele e anexos. **Guia on line de clínica buiátrica**. Disponível em: www.mgar.com.br. Acesso em: 18/11/2007.
- 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 em: 15/12/2007.
- JORGE, S.G. Porfirias Hepáticas. **HEPCENTRO**. Disponível em: www.hepcentro.com.br/porfirie. Acesso em: 16/12/2007.
- MOUNT, M.E. Toxicologia. In. ETTINGER, S.J. **Manual de Medicina Interna Veterinária**. 1ª. Ed. São Paulo, 1996, 218-231.
- NAVARRO, G.E.; CAMA, J.C.; GONZALÉS, V.D. Protoporfiria Eritropoyética: Reporte de um Caso y Revisión de la Literatura. **Folia Dermatológica Peruana**, vol. 13, n. 1, 2002.
- NEWTON, C. & BIERY, D.N. Moléstias Esqueléticas. In. ETTINGER, S.J. **Manual de Medicina Interna Veterinária**. 1ª. Ed. São Paulo, 1996, 895-905.
- ONUKI, 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 Porfirie Aguda Intermitente. **Química Nova**, vol. 25, n.4, São Paulo, 2002.
- PAGE, R.L. Hematologia/Oncologia – Hemácias, Leucócitos e Plaquetas. In. BICHARD, S.J. & SHERDING, R.G. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. 1a. Ed. São Paulo: Editora Rocca, 1998, 165-184.
- SALA, R.V.; CREMASCO, A.C.M.; CALDEIRA, C.P.; BANDARRA, M.B.; NERY, R.; SANCHES, C.D.C.; PINCZOWSKI, P.; THOMÉ, H.E.; MOURA, V.M.B.D. BANDARRA, E.P. Fotossensibilização hepatógena em bovinos associada à ingestão de *Brachiaria brizantha*. **UNIFEOB**. Disponível em: www.unifeob.edu.br. Acesso em: 18/11/2007.
- 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.
- STEDILE, R. Porfirias e Icterícia. **Bioquímica e Biologia Molecular**. Disponível em: www6.ufrgs.br/bioquimica/. Acesso em: 11/12/2007.
- VARASCHIN, M.S.; WOUTERS, F.; PRADO, E.S. Porfirie Eritropeiética Congênita em Bovino no Estado de Minas Gerais. **Ciência Rural**. v.28, n.4, Santa Maria, 1998.