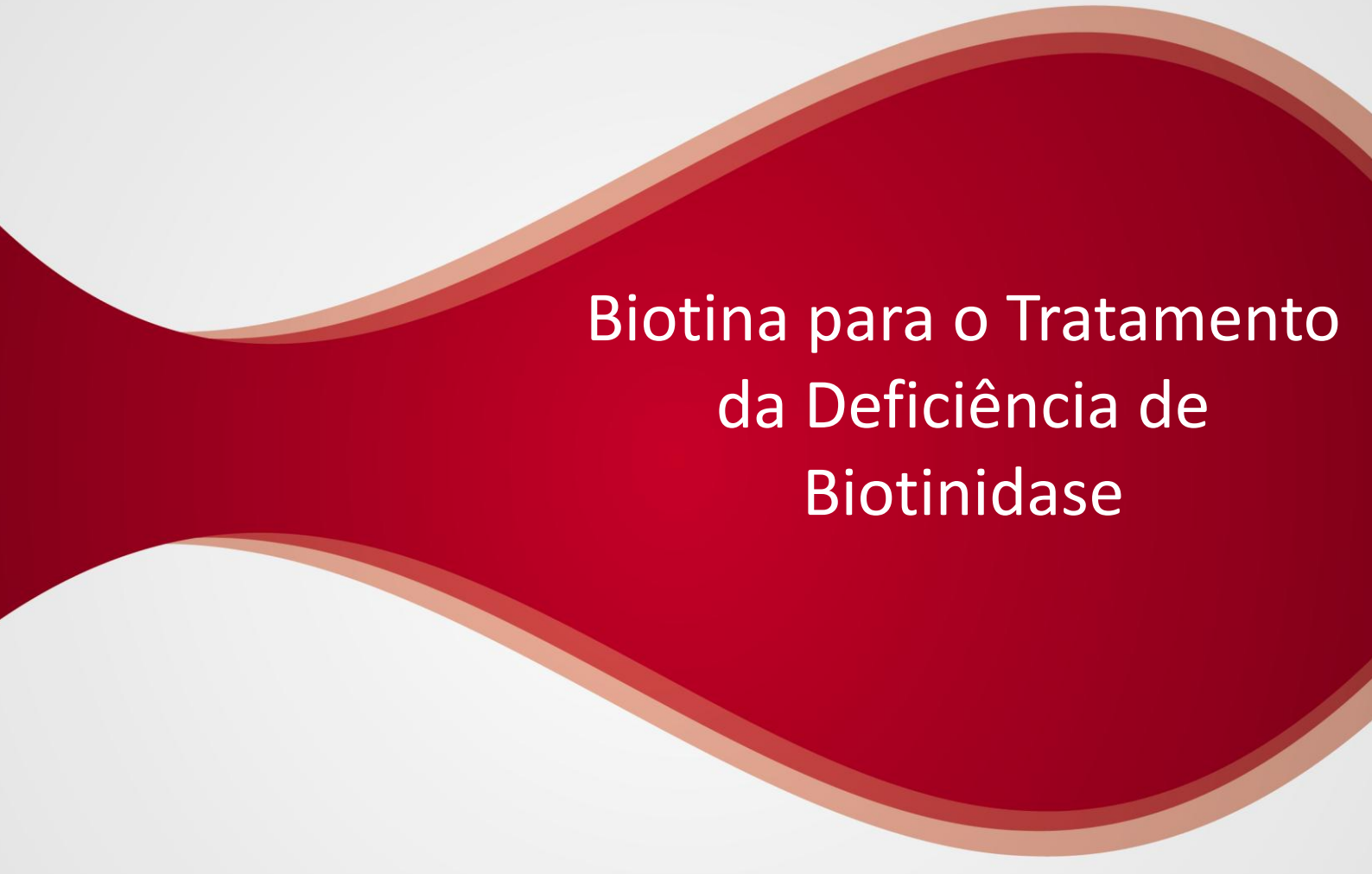


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Biotina para o Tratamento da Deficiência de Biotinidase

Outubro de 2012

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 06

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a

tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1. A DOENÇA	5
2. A TECNOLOGIA.....	6
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	7
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	11
5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	12
6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	12
7. CONSULTA PÚBLICA.....	13
8. DELIBERAÇÃO FINAL.....	13
9. DECISÃO	14
10. REFERÊNCIAS	15

1. A DOENÇA

A deficiência de biotinidase é um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva. Na deficiência de biotinidase, a biotina não pode ser liberada a partir de pequenos biotinilpeptídeos e da biocitina. Assim, pacientes com esta deficiência são incapazes de reciclar a biotina endógena ou de usar a biotina ligada às proteínas da dieta, conseqüentemente a biotina é perdida na urina. ⁽¹⁾

Os pacientes com deficiência de biotinidase apresentam uma grande variabilidade de manifestações clínicas da doença, bem como na idade de apresentação dos sintomas. O quadro clínico completo já foi relatado a partir de 7 semanas de vida, mas sintomas neurológicos mais discretos podem ocorrer mais cedo, ainda no período neonatal⁽²⁾; no entanto, algumas crianças podem não desenvolver sintomas até a adolescência.⁽³⁾ As manifestações neurológicas como hipotonia muscular, letargia, crises convulsivas mioclônicas e ataxia são os sinais clínicos iniciais mais freqüentes. ⁽⁴⁾

Devido à variabilidade e inespecificidade das manifestações clínicas, há um grande risco de atraso no diagnóstico, quando esse não é feito por meio de triagem neonatal.⁽⁵⁾ Pacientes com diagnóstico tardio, na maioria das vezes, têm retardo psicomotor e outros sintomas neurológicos, que podem ser irreversíveis e até mesmo fatais. ^(6, 7, 8)

O diagnóstico neonatal pode ser feito por meio de triagem neonatal (teste do pezinho ampliado) em pacientes ainda assintomáticos.⁽¹¹⁾ O diagnóstico definitivo da deficiência de biotinidase exige a confirmação laboratorial⁽⁹⁾, que deve ser realizada por meio da medida da atividade da biotinidase, feita em plasma por método colorimétrico.⁽¹⁰⁾

Com base no nível da atividade de biotinidase, os pacientes são classificados em três grupos principais:

1. Pacientes com deficiência de biotinidase profunda: possuem menos de 10% da média atividade sérica normal de biotinidase.

2. Pacientes com deficiência de biotinidase parcial: com 10-30% da média atividade sérica normal de biotinidase.

3. Pacientes com diminuição da afinidade da biotinidase pela biocitina: esses pacientes tem atividade enzimática normal aos testes, usualmente realizados; mas a testagem com substratos mais específicos evidencia a diminuição de afinidade.

No Brasil, estima-se que possam existir aproximadamente 3.200 pacientes com Deficiência de Biotinidase (incidência aproximada de 1 para 60.000, em uma população de cerca de 190 milhões de habitantes).

2. A TECNOLOGIA

Tipo: fórmula alimentar

Princípio Ativo: biotina

A biotina (ou vitamina H) é um composto pertencente ao grupo de vitaminas hidrossolúveis do complexo B, necessária em diversas funções metabólicas.

Indicação aprovada na Anvisa: a ANVISA liberou o uso e comercialização da biotina (ou vitamina H) somente em associação de polivitamínicos, em doses abaixo das recomendadas para o tratamento de biotinidase. A sua comercialização na forma isolada (sem associações a outras substâncias) é obtida somente em farmácias de manipulação.

Indicação proposta: Indicado para o tratamento da Deficiência de Biotinidase, comprovada por meio de dosagem enzimática em plasma.

Posologia e Forma de Administração: O medicamento biotina é disponibilizado sob a forma de cápsula, comprimidos ou solução líquida, em geral na dose de 10mg ou 10mg/mL (nas soluções líquidas), sendo sua administração oral e preferencialmente fora das refeições, uma vez ao dia.

Tempo de tratamento: uso crônico

Eventos adversos e contraindicação: Não existem relatos de complicações ou efeitos adversos maiores associados ao uso de biotina em pacientes com Deficiência de Biotinidase. Evidentemente, pacientes que apresentam hipersensibilidade a esse componente devem evitar o consumo do mesmo. Até o momento, não foram relatados casos de interações medicamentosas com o uso do produto.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Departamento de Atenção Especializada (DAE/SAS).

Tipos de estudos: foram apresentados apenas séries e relatos de casos.

Resumo das conclusões dos estudos:

Láslo et al, 2003⁽¹²⁾ descreveram a evolução clínica de 20 pacientes de um grupo de 58 indivíduos diagnosticados com Deficiência de Biotinidase, por meio do programa de triagem neonatal da Hungria, no período de 1989 a 2001. Desses 20 pacientes, 11 deles (55%) possuíam deficiência profunda, 7 (35%) deficiência parcial e 2 (10%) eram heterozigotos. Os autores relatam que todos os pacientes em tratamento com biotina permaneceram assintomáticos, sendo que em 3 deles houve períodos de piora e remissão, relacionados à não-aderência ao tratamento.

Möslinger et al, 2001⁽¹³⁾ publicaram um trabalho descrevendo desfechos clínicos e neuropsicológicos em 33 pacientes diagnosticados com Deficiência de Biotinidase por meio do programa de triagem neonatal na Áustria. Do total de 30 pacientes provenientes desse programa, 18 possuíam deficiência profunda e 12 deficiência parcial. Entre os desfechos clínicos, 12 pacientes com deficiência profunda que iniciaram o uso de biotina antes de 8 semanas de vida permaneceram assintomáticos até a última revisão clínica e tiveram o escore de QI dentro do normal. Em nove pacientes que descontinuaram ou atrasaram o início do tratamento, foi

descrito QI abaixo do normal em três deles e atraso na aquisição da fala em um paciente. Cinco desses nove pacientes realizaram exames de potencial evocado auditivo e visual, que foram normais.

Möslinger et al, 2003⁽¹⁴⁾ publicaram novamente um trabalho descrevendo desfechos neuropsicológicos de 21 pacientes, dos quais 18 foram diagnosticados por meio de triagem neonatal e 3 por testagem de familiares. Os pacientes submetidos e diagnosticados por triagem neonatal (n=18) tiveram seu diagnóstico estabelecido entre 4 a 8 semanas de vida. Doze pacientes que iniciaram tratamento com biotina até a 8ª semana de vida permaneceram clínica e neurologicamente assintomáticos até a última revisão dos autores, tendo escores de QI dentro da média. Nove pacientes tiveram atraso, descontinuação ou não-aderência ao tratamento com biotina, mas permaneceram assintomáticos clínica e neurologicamente. No entanto, em 3 deles (33,3%) houve documentação de redução do escore de QI abaixo do valor normal. Assim, os autores frisam que todos os pacientes, mesmo com deficiência profunda de biotinidase, quando iniciam o tratamento dentro das primeiras semanas de vida, mantêm-se assintomáticos e com escores de QI dentro da normalidade.

Weber et al, 2004⁽¹⁵⁾ publicou um trabalho sobre crianças com Deficiência de Biotinidase detectadas pela triagem neonatal na Suíça e que foram tratadas ainda assintomáticas (n=26) e crianças diagnosticadas e tratadas já sintomáticas (n=11). No seguimento desses pacientes, foram avaliadas questões de desenvolvimento neurológico, adaptação social e comportamental e seqüelas residuais pelos médicos e pais dos pacientes. Algumas (n=6/11) das crianças sintomáticas tiveram seqüelas residuais após o tratamento: deficiência auditiva (n=2), atrofia óptica (n=2), deficiência auditiva e visual (n=2). Nenhuma criança com deficiência profunda de biotinidase detectada por triagem neonatal (n=25) e com tratamento iniciado no período pré-sintomático teve perda auditiva ou visual. Crianças que iniciaram o tratamento já sintomáticas mostram maior ocorrência de problemas visuais e auditivos. Além disso, esses pacientes tiveram maior atraso na aquisição da marcha após os 18 meses de vida e na aquisição da fala após 17 meses de vida, quando comparadas às que foram tratadas assintomáticas. Não houve diferença significativa na adaptação social ou problemas de comportamento entre crianças sintomáticas e assintomáticas.

Kaye et al, 2006⁽¹⁶⁾ reforça que uma vez introduzido o tratamento com biotina, os sintomas cutâneos, assim como as crises convulsivas e quadro atáxico, tendem a se resolver rapidamente, diferentemente do sintomas oftalmológicos e audiológico que são menos reversíveis.

Genc et al, 2007⁽¹⁷⁾ descreveu os achados audiológicos em 20 pacientes com Deficiência de Biotinidase em tratamento com biotina (10mg/dia), em 17 deles o diagnóstico foi estabelecido no período sintomático. Os três pacientes diagnosticados ainda assintomáticos (por meio de história familiar de irmãos afetados) apresentaram avaliação auditiva normal, sem perda da acuidade. Os tempos de latência e limiares de resposta dos potenciais evocados auditivos foram significativamente maiores nas crianças com diagnóstico tardio, do que nas com diagnóstico no período pré-sintomático, indicando a importância do tratamento precoce como forma de evitar complicações, muitas vezes irreversíveis como a perda auditiva nesses pacientes.

Wallace, 1985⁽¹⁸⁾ publicou o caso de um paciente diagnosticado com 2 semanas de vida, que iniciou o tratamento com 10 mg/dia de biotina, evoluindo sem alterações visuais e auditivas aos 2 meses de vida. Foi reavaliado com 7 e 14 meses de vida, permanecendo sem complicações visuais, auditivas, cutâneas ou neurológicas.

Ramaekers et al, 1993⁽¹⁹⁾ publicaram o relato de um paciente de 15 anos de idade, com neuropatia óptica bilateral progressiva de início agudo aos 10 anos, que evoluiu para tetraparaparesia espástica e neuropatia motora axonal nos quatro membros. Após a suplementação diária por via oral de 10 mg de biotina, houve melhora metabólica imediata, seguida de recuperação significativa dos sintomas neuro oftalmológicos, motores e déficits cognitivos.

Casado de Frías et al, 1997⁽²⁰⁾ descreveram um menino com graves sintomas de Deficiência de Biotinidase diagnosticada aos 12 anos que mostrou uma grande melhora de seu quadro neurológico e normalização das anormalidades cerebrais logo após a instituição de biotina por via oral.

Tsao et al, 2002⁽²¹⁾ descreveu uma menina que aos 17 meses apresentou ataxia episódica, que evoluiu para ataxia progressiva grave em dois meses. Esse quadro clínico, segundo os autores, foi completamente resolvido após o tratamento com biotina. Além disso, a surdez neurosensorial moderada que a paciente apresentava também voltou à normalidade.

Bay et al, 2010⁽²²⁾ descreve um paciente com 58 dias de vida que apresenta quadro de acidose láctica, alteração do sensório, atraso neuropsicomotor, alopecia e rash cutâneo e que após o diagnóstico e o tratamento com biotina, evolui com melhora rápida da crise metabólica, seguida posteriormente de melhora dos sinais neurológicos e desaparecimento das lesões cutâneas.

Haagerup et al, 1997⁽²³⁾ descreveu duas crianças com apresentações precoces da Deficiência de Biotinidase (2 e 3 semanas de vida), ambas com sintomas neurológicos graves, alterações na ressonância magnética cerebral, que após o tratamento com biotina desaparecem dentro de algumas semanas.

Grünwald et al, 2004⁽²⁴⁾ revisaram a história clínica e achados neurorradiológicos de 5 pacientes com Deficiência de Biotinidase, diagnosticados no Reino Unido, já sintomáticos neurologicamente. No seguimento dos pacientes após o tratamento com biotina houve melhora na mielinização, mas em um dos casos o paciente apresentou atrofia progressiva e degeneração cística. A maioria dos pacientes tiveram seqüelas neurológicas, apesar da melhora e não-progressão da doença.

Yang et al., 2007⁽²⁵⁾ descreveu o comprometimento da medula espinhal, uma complicação rara da doença. No relato de três pacientes chineses com desmielinização progressiva da medula espinhal associada à Deficiência de Biotinidase, a suplementação de biotina conduziu a uma melhora dramática dos sintomas clínicos nos 3 pacientes, bem como desaparecimento dos sinais radiológicos na medula espinhal, reforçando a importância do diagnóstico precoce e do tratamento com biotina.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos publicados até o dia 01/05/2012.

Busca na base de dados Medline/Pubmed⁽²⁶⁾: utilizando-se os termos "Biotinidase deficiency" [Mesh] e "Therapeutics" [Mesh], restringindo-se para estudos em humanos, identificou-se 9 estudos. Quando se utilizou os termos "Biotinidase deficiency" [Mesh] e "Treatment" [Mesh], restringindo-se para estudos em humanos, identificou-se 138 estudos.

Busca na base de dados Embase⁽²⁷⁾: utilizando-se os termos "Biotinidase deficiency" e "Treatment", restringindo-se para estudos em humanos, identificou-se 155 estudos.

Busca na base de dados Cochrane⁽²⁸⁾: utilizando-se o termo "Biotinidase deficiency", foram identificados 3 trabalhos: uma revisão sistemática sobre triagem neonatal de erros inatos do metabolismo, um estudo de custo-utilidade sobre estratégias de triagem neonatal, uma avaliação econômica sobre programas de triagem neonatal sistemática. Nenhuma metá-análise sobre tratamento de Deficiência de Biotinidase foi identificada.

Foram encontrados apenas relatos e série de casos, portanto nenhuma revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado (ECR), que seriam as melhores evidências para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para tratamento. Foram revisados todos os artigos clínicos em língua inglesa, espanhola e portuguesa, sem restrição de data, que se referissem à abordagem terapêutica da Deficiência de Biotinidase em humanos (independente do sexo e idade).

Observou-se uma concordância com que foi descrito no Parecer Técnico-Científico e não foram encontrados artigos mais recentes aos descritos

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Considerando a posologia de uma cápsula de 10mg de biotina por dia, o consumo seria de 30 cápsulas ao mês. O preço médio do tratamento mensal (30 cápsulas) é de R\$ 23,84 e o custo anual do tratamento por paciente, R\$ 286,10. Estimando que haja em torno de 3.200 pacientes com Deficiência de Biotinidase no Brasil, o impacto financeiro da incorporação do medicamento no CEAF é em torno de R\$ 915.520,00 por ano

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 10/05/2012 apreciaram a proposta de incorporação da biotina para a deficiência de biotinidase. Os estudos disponíveis sobre a biotina apresentam semelhantes resultados, todos afirmam que a maioria dos pacientes sintomáticos com Deficiência de Biotinidase melhoraram após o tratamento com biotina. Em crianças diagnosticadas precocemente, o uso de biotina preveniu as anormalidades clínicas e bioquímicas. Todos os estudos demonstram que quanto mais precocemente o tratamento é instituído, melhor é a resposta clínica. Com relação à segurança, todos os estudos publicados com a descrição de uso da biotina demonstraram não haver, até hoje, relato de efeito adverso grave relacionado ao seu uso.

Apesar das limitações metodológicas dos estudos, os resultados do tratamento da deficiência de biotinidase com biotina foram favoráveis, demonstrando que o tratamento é capaz de modificar de forma favorável a história natural da doença, revertendo os sinais e sintomas clínicos nos pacientes sintomáticos e evitando a ocorrência dos mesmos nos ainda assintomáticos. Com relação à segurança, não há qualquer descrição de efeitos adversos ou intolerância ao uso desse medicamento e não foram encontrados trabalhos que descrevessem complicações agudas ou tardias com o uso prolongado do medicamento.

No Brasil, a ANVISA liberou a comercialização da biotina somente em associação de polivitamínicos, sendo assim, não há disponível comercialmente a apresentação de biotina isolada, a qual deverá ser manipulada.

A posologia recomendada é de 10mg ao dia (independente do peso corporal) e o tratamento deverá ser mantido por toda a vida, já que a interrupção das medidas terapêuticas produz o retorno ao quadro bioquímico inicial e suas conseqüentes manifestações clínicas. O custo do tratamento é acessível e não há outras alternativas de tratamento para a doença em questão.

Considerando o exposto, a CONITEC recomenda a incorporação da Biotina para o tratamento da Deficiência da Biotinidase.

7. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 22/05/2012 ao dia 31/05/2012. Durante o período de realização da consulta pública, não foram recebidas contribuições sobre o tema.

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 1ª reunião extraordinária do dia 04/07/2012, por unanimidade, ratificaram a deliberação de recomendar a incorporação da Biotina para o Tratamento da Deficiência de Biotinidase, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo seu plenário.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 06/2012.

9. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 34, DE 27 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de incorporar o medicamento Biotina para o Tratamento da Deficiência de Biotinidase no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado no SUS o medicamento Biotina para o Tratamento da Deficiência de Biotinidase, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 193, de 04 de outubro de 2012, pág. 53.

10. REFERÊNCIAS

- 1- Baumgartner ER, Suormala T . Multiple carboxylase deficiency: inherited and acquired disorders of biotin metabolism. *Int J Vit Nutr Res* 1997, 67:377-384.
- 2- Baumgartner ER, Suormala TM, Wick H, Bausch J, Bonjour JP. Biotinidase deficiency associated with renal loss of biocytin and biotin. *Ann NY Acad Sci* 1985, 447:272-286.
- 3- Wolf B, Pompionio RJ, Norrgard KJ et al. Delayed onset profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 1998, 132:362-365.
- 4- Baumgartner ER, Suormala TM, Wick H et al. Biotinidase deficiency: a cause of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). Report of a case with lethal outcome. *Pediatr Res* 1989, 26:260-266.
- 5- Grünewald S, Champion MP, Leonard JV, Schaper J, Morris AA. Biotinidase deficiency: a treatable leukoencephalopathy. *Neuropediatrics* 2004, 35:211-216.
- 6- Ramaekers VTH, Suormala TM, Brab M. A biotinidase Km variant causing late onset bilateral optic neuropathy. *Arch Dis Child* 1992, 67:115-119.
- 7- Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 2004, 46:481-484.
- 8- Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 2002, 140:242-246.
- 9- Kaye CI, Committee on Genetics, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, Bradley S, Michele ALP. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006, 118:e934-63.
- 10- Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clin Chim Acta* 1983, 131:273-281
- 11- Bay LB, de Pinho S, Eiroa HD, Otegui I, Rodríguez R . The importance of a law on time: presentation of a girl with biotinidase deficiency who was not picked up through the neonatal screening. *Arch Argent Pediatr* 2010, 108:e13-6.
- 12- László A, Schuler EA, Sallay E, Endreffy E, Somogyi C, Várkonyi A, Havass Z, Jansen KP, Wolf B. Neonatal screening for biotinidase deficiency in Hungary: clinical, biochemical and molecular studies. *J Inherit Metab Dis* 2003, 26:693-698
- 13- Möslinger D, Stöckler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, Tiefenthaler M, Mühl A, Seidl R, Strobl W, Plecko B, Suormala T, Baumgartner ER. Clinical and neuropsychological

outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. *Eur J Pediatr* 2001, 160:277-282.

14- Möslinger D, Mühl A, Suormala T, Baumgartner R, Stöckler-Ipsiroglu S. Molecular characterisation and neuropsychological outcome of 21 patients with profound biotinidase deficiency detected by newborn screening and family studies. *Eur J Pediatr* 2003, 162 Suppl 1:S46-9.

15- Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 2004, 46:481-484.

16- Kaye CI, Committee on Genetics, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, Bradley S, Michele ALP. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006, 118:e934-63.

17- Genc GA, Sivri-Kalkanoglu HS, Dursun A, Aydin HI, Tokatli A, Sennaroglu L, Belgin E, Wolf B, Coşkun T. Audiologic findings in children with biotinidase deficiency in Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007, 71:333-339.

18- Wallace SJ. Biotinidase deficiency: presymptomatic treatment. *Arch Dis Child* 1985, 60:574-575.

19- Ramaekers VT, Brab M, Rau G, Heimann G. Recovery from neurological deficits following biotin treatment in a biotinidase Km variant. *Neuropediatrics* 1993, 24:98-102.

20- Casado de Frías E, Campos-Castelló J, Careaga Maldonado J, Pérez Cerdá C. Biotinidase deficiency: result of treatment with biotin from age 12 years. *Eur J Paediatr Neurol* 1997, 1:173-176

21- Tsao CY, Kien CL. Complete biotinidase deficiency presenting as reversible progressive ataxia and sensorineural deafness. *J Child Neurol* 2002, 17:146.

22- Bay LB, de Pinho S, Eiroa HD, Otegui I, Rodríguez R . The importance of a law on time: presentation of a girl with biotinidase deficiency who was not picked up through the neonatal screening. *Arch Argent Pediatr* 2010, 108:e13-6.

23- Haagerup A, Andersen JB, Blichfeldt S, Christensen MF. Biotinidase deficiency: two cases of very early presentation. *Dev Med Child Neurol* 1997, 39:832-835.

24- Grünewald S, Champion MP, Leonard JV, Schaper J, Morris AA. Biotinidase deficiency: a treatable leukoencephalopathy. *Neuropediatrics* 2004, 35:211-216.

25- Yang Y, Li C, Qi Z, Xiao J, Zhang Y, Yamaguchi S, Hasegawa Y, Tagami Y, Jiang Y, Xiong H, Zhang Y, Qin J, Wu XR. Spinal cord demyelination associated with biotinidase deficiency in 3 Chinese patients. *J Child Neurol* 2007, 22:156-160.

26-Medline, via *Pubmed*. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>> Acessado em 01/05/2012.

27-Embase. Disponível em:

<<http://www.embase.com/>> Acessado em 01/05/2012

28- The Cochrane Library. Disponível em:

<<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=pt&lib=COC>> Acessado em 01/05/2012.