

MINISTÉRIO DA SAÚDE



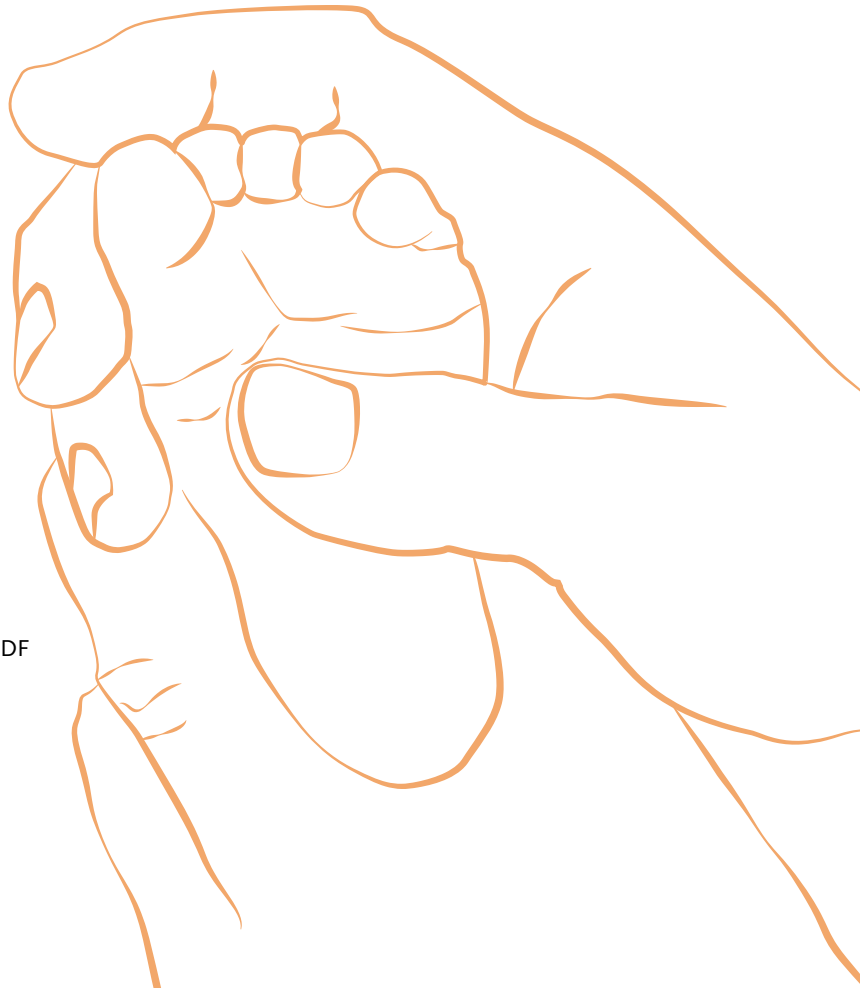
Triagem Neonatal Deficiência de Biotinidase

Brasília – DF
2015

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática

Triagem Neonatal

Deficiência de Biotinidase



Brasília – DF
2015

2015 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <www.saude.gov.br/bvs>.

Tiragem: 1ª edição – 2015 – 1.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados
SAF Sul, trecho 2, Ed. Premium, torre 2, ala B, sala 202
CEP: 70070-600 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-6169
Site: www.saude.gov.br
E-mail: sangue@saude.gov.br
triagemneonatal@saude.gov.br

Coordenação:

João Paulo Baccara Araújo

Elaboração de texto:

José Simon Camelo Junior
Juliana Gurgel Gianetti
Mara Lúcia Schmitz Ferreira Santos
Mouseline Torquato Domingos
Roberto Giugliani
Roberto Wagner Puglia Ladeira
Rosana Marques Pereira

Revisão técnica:

Ana Stela Goldbeck
Tania Marini de Carvalho

Colaboradores:

Ana Clécia Santos Marchi
Ana Stela Goldbeck
Paula Juliana Antoniazzi Zamaro
Tania Marini de Carvalho

Capa, projeto gráfico e diagramação:

Fabiano Bastos

Editora responsável:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria-Executiva
Subsecretaria de Assuntos Administrativos
Coordenação-Geral de Documentação e Informação
Coordenação de Gestão Editorial
SIA, Trecho 4, lotes 540/610
CEP: 71200-040 – Brasília/DF
Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7794
Fax: (61) 3233-9558
Site: <http://editora.saude.gov.br>
E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Normalização:

Delano de Aquino Silva

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática.

Triagem neonatal : deficiência de biotinidase / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015.
32 p. : il.

ISBN 978-85-334-2266-7

1. Sangue. 2. Triagem Neonatal. 3. Deficiência de Biotinidase. I. Título.

CDU 616-053.31

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2015/0240

Titulos para indexação:

Em inglês: Newborn Screening: Biotinidase Deficiency

Em espanhol: Tamizaje Neonatal: Deficiencia de Biotinidasa

Sumário

Introdução	5
Diagnóstico	9
Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID -10)	9
Triagem Neonatal para Deficiência de Biotinidase	9
Teste de triagem (qualitativo)	9
Cuidados com a amostra	9
Protocolo do teste de triagem neonatal qualitativo em papel-filtro	10
Interpretação dos Resultados	10
Teste Confirmatório (quantitativo)	10
Cuidados com a amostra	11
Interpretação dos resultados:	11
Fatores responsáveis por falso-positivos e falso-negativos nos testes de triagem neonatal para DB	12
Situações Especiais	15
Triagem neonatal de recém-nascidos prematuros	15
Cuidados com recém-nascidos que receberam transfusão de hemoderivados	16
Avaliação e acompanhamento dos pacientes	16
Tratamento Medicamentoso	21
Apresentação Medicamentosa	23
Cuidados com a dieta	25
Implantação ideal da triagem de Deficiência de Biotinidase	27
Referências	29



Introdução

A deficiência de biotinidase (DB) é uma doença metabólica hereditária na qual há um defeito no metabolismo da biotina. Como consequência, ocorre uma depleção da biotina endógena devido a uma incapacidade de o organismo fazer a sua reciclagem ou de usar a biotina ligada à proteína fornecida pela dieta. Assim, como a maioria dos erros inatos do metabolismo, essa doença apresenta uma herança autossômica recessiva, com mais de 140 mutações descritas (WOLF, 2010; PINDOLIA; JORDAN; WOLF, 2010).

Clinicamente, manifesta-se geralmente a partir da sétima semana de vida, com distúrbios neurológicos e cutâneos, tais como crises epiléticas, hipotonia, microcefalia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, alopecia e dermatite eczematóide. Nos pacientes com diagnóstico tardio observam-se, frequentemente, distúrbios visuais, auditivos, assim como atraso motor e de linguagem (WOLF, 2011).

O diagnóstico consiste na detecção da atividade da enzima no soro dos pacientes. Baseado nessa análise pode-se classificar os pacientes em dois subgrupos: deficiência profunda ou parcial, na qual a atividade da enzima encontra-se, respectivamente, menor que 10% da atividade média normal ou entre 10% a 30% da atividade média normal (WOLF, 2010; CAMARGO NETO et al., 2004). Esse método bioquímico pode ser complementado por meio de estudo de DNA, para detecção de mutações no gene biotinidase (gene *BTD*) localizado no cromossomo 3p25.

O tratamento dessa condição é muito simples e de baixo custo, pois consiste na reposição oral de biotina, na dose de 10 mg/dia a 20 mg/dia.



Em vários países, essa doença foi incluída na triagem neonatal (teste do pezinho). A partir dessa experiência, vários trabalhos vêm mostrando diferenças significativas no seguimento em longo prazo dos pacientes detectados no período neonatal (assintomáticos) em comparação com aqueles diagnosticados em vigência das manifestações clínicas da doença (sintomáticos). Weber, Scholl e Baumgartner (2004) publicaram um estudo de seguimento de pacientes com DB, e concluíram que os pacientes diagnosticados em período sintomático frequentemente apresentam atraso do desenvolvimento e risco de desenvolverem sequelas auditiva, visual e de funções nervosas superiores irreversíveis, ao contrário do que se observou nos pacientes diagnosticados em fase pré-sintomática (período neonatal).

A prevalência da DB pode variar de acordo com a população estudada. Em 2001, em um estudo realizado na Áustria (MOSLINGER et al., 2001; KASPER et al., 2010), em que foram triados 1,1 milhão de recém-nascidos (RN), encontrou-se uma incidência de 1:59.800 para deficiência profunda e de 1:89.700 para deficiência parcial. Em 2005, nos EUA, uma incidência semelhante foi descrita, em torno de 1:60.000 (HOFFMAN; SIMON; FICICIOGLU, 2005). Mesmo com a baixa incidência descrita, em vista do excelente custo/benefício, a triagem neonatal para DB é realizado nos 50 estados norte-americanos, dentro de um painel mínimo recomendado de 29 doenças metabólicas hereditárias (NATIONAL NEWBORN SCREENING AND GENETICS RESOURCE CENTER, 2012).

No Brasil existem poucos estudos sobre a prevalência da DB e há uma discordância nos resultados encontrados. Entre eles, citam-se o estudo de Pinto et al. (1998), realizado na cidade de Curitiba, no qual foram analisadas 125.000 amostras de RN, nas quais foram detectados dois pacientes com deficiência profunda e um com deficiência parcial de biotinidase, configurando uma incidência de 1:41.000. Camargo Neto et al. (2004) estudaram 225.136 amostras recebidas de várias regiões do Brasil e encontraram uma incidência de 1:9.000. Os autores sugeriram que a incidência da doença em nosso país possa ser superior à observada em outros países. No estado de Minas Gerais, em 2008 a 2009, foram triadas aproximadamente 180.000 amostras,

sendo identificados 10 pacientes com deficiência parcial de biotinidase, porém nenhum caso com deficiência total.

Dessa forma, a Deficiência de Biotinidase preenche critérios revisados de Wilson & Jungner para ser incluída na triagem neonatal (teste do pezinho):

- ▶ Os pacientes afetados não mostram sinais clínicos nesse período da vida;
- ▶ É uma doença com alta morbidade e mortalidade;
- ▶ Possui um tratamento simples e efetivo, que modifica a história natural da doença e,
- ▶ Não é uma doença extremamente rara (POLLITT et al., 1997).

Diagnóstico

Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID -10)

E88.8 – Outros distúrbios especificados do metabolismo

Triagem Neonatal para Deficiência de Biotinidase

Para a triagem neonatal da deficiência de biotinidase é necessária a realização de um teste de triagem (qualitativo), de um teste confirmatório (quantitativo) e do estudo complementar dos pacientes afetados e familiares, além do acompanhamento ambulatorial e tratamento das crianças identificadas como portadoras da deficiência de biotinidase.

Teste de triagem (qualitativo)

Cuidados com a amostra

A coleta de sangue em papel-filtro deverá ser feita entre o **3º e 5º dias** de vida do recém-nascido, seguindo as mesmas instruções para as demais doenças.



Sugere-se que o transporte da amostra seja priorizado desde a sua coleta na Unidade de Saúde até o Laboratório Especializado em Triagem Neonatal do estado. Deve-se avaliar a possibilidade de identificação dessa amostra no Correio como prioritária. Isso se faz necessário uma vez que a atividade da biotinidase decai com o tempo, podendo esse ser um fator de risco para aumentar o número de falso-positivos.

É importante que as orientações previamente definidas para a amostra de sangue em papel-filtro para triagem neonatal sejam rigorosamente respeitadas, especialmente em relação à temperatura, conservação e agilidade no transporte da amostra.

Protocolo do teste de triagem neonatal qualitativo em papel-filtro

Poderão ser utilizados ensaios colorimétricos, fluorimétricos ou outros disponíveis para detectar a atividade da enzima biotinidase em amostras de sangue de recém-nascidos, coletadas em papel-filtro. Devem ser usados *kits* comerciais, registrados na Anvisa.

Interpretação dos Resultados

Os pacientes com testes de triagem alterados (parcial ou total) serão classificados como suspeitos até a confirmação ou não do diagnóstico, que será estabelecido a partir do teste quantitativo da atividade de biotinidase, podendo ser complementado com estudo genético-molecular.

Teste Confirmatório (quantitativo)

O teste confirmatório consiste na dosagem quantitativa da atividade da biotinidase, que pode ser realizado de acordo com a metodologia proposta por Wolf et al. (1983), recomendada pelo Comitê de Controle de Qualidade Laboratorial – Grupo de Trabalho do Colégio Americano de Genética Médica (ACMG) (COWAN et al., 2010).

Cuidados com a amostra

O teste quantitativo confirmatório deverá ser feito seguindo as seguintes orientações de processamento e armazenamento para realização imediata do teste:

- ▶ Coletar aproximadamente 2 mL a 3 mL de sangue total em tubo heparinizado com a finalidade de obter aproximadamente 1,2 mL a 1,8 mL de plasma (se houver necessidade de transporte entre o local de coleta e o laboratório, essa amostra deverá ser mantida resfriada entre 4 °C e 8 °C). Separar o plasma preferencialmente em centrífuga refrigerada e congelar o plasma, preferencialmente a – 80 °C, até análise ou envio ao laboratório referenciado;
- ▶ O envio da amostra deverá seguir orientações do laboratório referenciado utilizando *kit* específico para esse envio, que consiste em embalagem térmica (caixa de isopor ou similar) com aproximadamente 5 kg de gelo seco, observando as normas vigentes de envio de amostras biológicas estabelecidas pelos Correios, via SEDEX 10 ou equivalente, para que o laboratório referenciado receba a amostra ainda congelada, se possível em até 24 horas;

Para análise genético-molecular opcional por sequenciamento do gene *BTD* (PINDOLIA; JORDAN; WOLF, 2010):

- ▶ Coletar 1 mL de sangue em tubo com EDTA, manter esse sangue resfriado entre 4 °C e 8 °C até envio ao laboratório referenciado utilizando *kit* específico para envio.

Interpretação dos resultados

- ▶ **Deficiência profunda de biotinidase:** atividade enzimática menor que 10% considerando o limite inferior de referência para indivíduos não portadores de deficiência de biotinidase;
- ▶ **Deficiência parcial de biotinidase:** atividade enzimática entre 10% e 30%, considerando o limite inferior de referência para indivíduos não portadores de deficiência de biotinidase;

- ▶ **Sem deficiência de biotinidase:** atividade enzimática acima de 30%, considerando o limite inferior de referência para indivíduos não portadores de deficiência de biotinidase.

Fatores responsáveis por falso-positivos e falso-negativos nos testes de triagem neonatal para DB

Os testes utilizados para triagem neonatal de DB, tanto em sangue seco como em dosagem sérica da atividade de biotinidase podem sofrer a interferência de alguns fatores, sendo possíveis causadores de testes falso-positivos ou falso-negativos, os quais serão relatados abaixo.

Fatores responsáveis por falso-positivos:

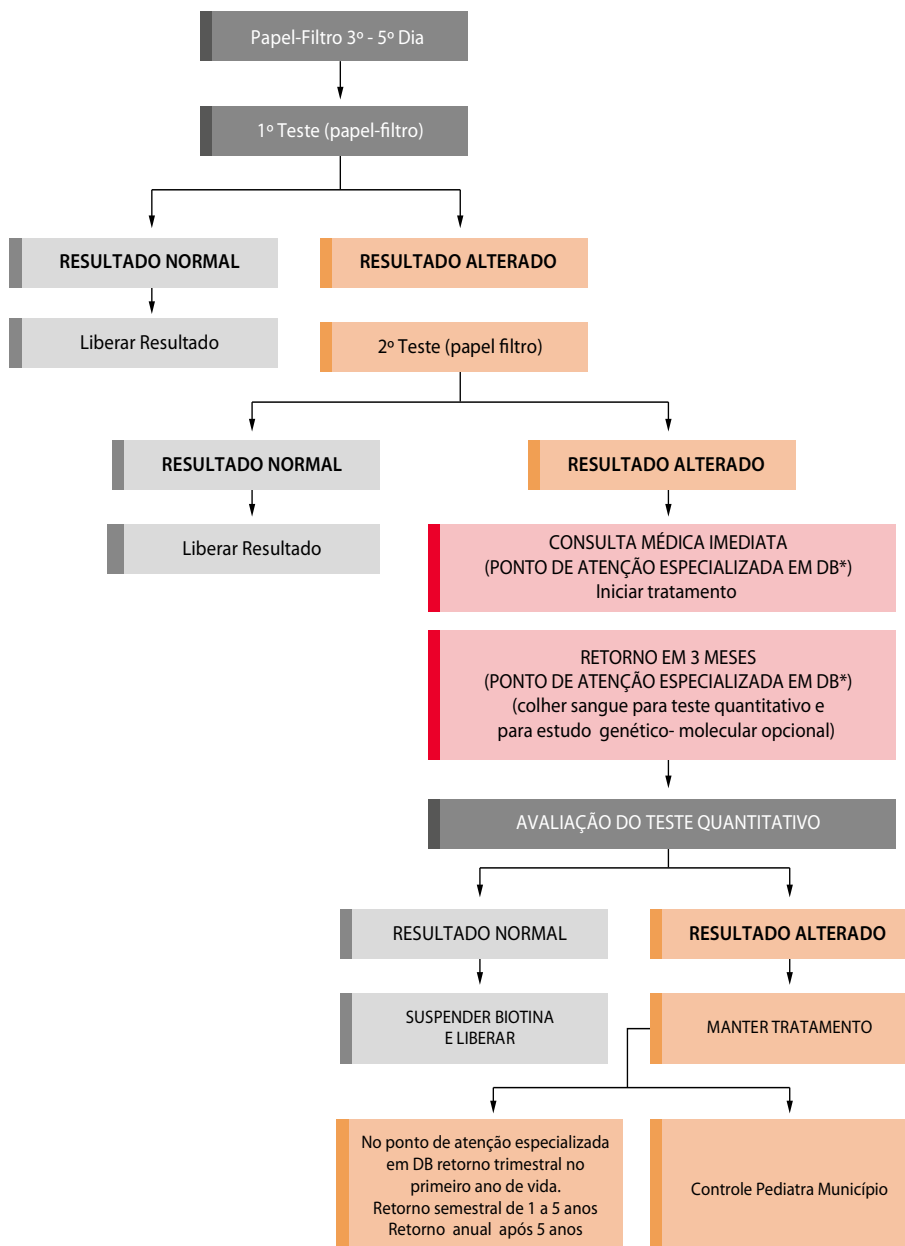
1. Prematuridade;
2. Doença hepática;
3. Icterícia;
4. Fatores ambientais e técnicos (cuidados com a coleta, conservação da amostra, tempo de processamento e transporte, etc.).

Fatores responsáveis por falso-negativos

1. Uso de sulfonamidas;
2. Transfusão de hemoderivados.

Encontra-se, a seguir, fluxograma proposto para o acompanhamento de recém-nascidos submetidos à triagem neonatal para Deficiência de Biotinidase.

Figura 1 – Acompanhamento de recém-nascidos submetidos à triagem neonatal para Deficiência de Biotinidase



Fonte: PNTN – CGSH/DAET/SAS/MS.

* PONTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA EM DB: serão ponto de atenção especializada em DB aqueles estabelecimentos de saúde designados pela Secretaria Estadual de Saúde (SES) para atender os pacientes advindos da triagem neonatal no estado.

Situações Especiais

Triagem neonatal de recém-nascidos prematuros

- ▶ Primeira coleta de sangue em papel-filtro do 3º ao 5º dia ou o mais rápido possível, desde que a criança não tenha recebido transfusão de hemoderivados (ver item específico em situações especiais);
- ▶ SE resultado alterado na primeira coleta, coletar segunda amostra de sangue em papel-filtro imediatamente;
- ▶ SE resultado alterado na segunda amostra, iniciar tratamento com biotina;
- ▶ Terceira coleta de sangue em papel-filtro quando a criança completar a idade gestacional corrigida para o termo (mínimo de 37 e máximo de 41 semanas de idade gestacional corrigida) = SE resultado normal, suspender tratamento e liberar a criança e SE resultado alterado, seguir fluxograma;
- ▶ Exame confirmatório (quantitativo): três meses após a coleta da terceira amostra em papel-filtro ou quando a criança completar três meses de idade corrigida (a partir do termo) (WOLF, 2010; 2012).



Cuidados com recém-nascidos que receberam transfusão de hemoderivados

- ▶ Nos recém-nascidos que necessitem receber transfusão de hemoderivados, realizar qualquer coleta de sangue em papel-filtro previamente à transfusão, se possível.
- ▶ Caso o recém-nascido tenha recebido transfusão de hemoderivados, aguardar 90 dias após a última transfusão para realizar a coleta de sangue em papel-filtro;
- ▶ Em crianças que tiveram primeira coleta com resultado alterado e que receberam ou que necessitem de transfusão de hemoderivados anteriormente à segunda coleta, iniciar o tratamento com biotina e postergar a segunda coleta para 90 dias após a última transfusão (KAYE; THE COMMITTEE ON GENETICS, 2006a; 2006b).

Avaliação e acompanhamento dos pacientes

Os pais/responsáveis dos pacientes, cujo teste de triagem da DB for compatível com deficiência de biotinidase (parcial ou total), serão contatados para que a criança seja submetida a uma segunda coleta de sangue em papel-filtro.

Se o resultado da segunda amostra em papel-filtro for alterado, o paciente e seus pais/responsáveis serão convocados para consulta a ser realizada nos Pontos de Atenção Especializada em DB, onde serão feitos os seguintes procedimentos (WEBER; SCHOLL; BAUMGARTNER, 2004; WOLF, 2012):

- ▶ Consulta médica para avaliação clínica da criança e esclarecimento das dúvidas dos pais;
- ▶ Início de tratamento com biotina;

- ▶ Programação de retorno em três meses para avaliação clínica e coleta de material para estudos confirmatórios: dosagem quantitativa da atividade enzimática e análise genético-molecular opcional.

Conduas após o resultado do teste confirmatório (enzimático quantitativo):

- ▶ **Resultado enzimático quantitativo normal:** suspender uso da biotina e liberar a criança com alta do Ponto de Atenção Especializada em DB;
- ▶ **Resultado enzimático quantitativo alterado:**
 - Manter o tratamento com biotina com acompanhamento no Ponto de Atenção Especializada em DB: trimestral durante o primeiro ano de vida; semestral entre 1 e 5 anos, e anual após os 5 anos de idade.
 - Realizar avaliações oftalmológicas e audiológicas assim que confirmado o diagnóstico, com revisões anuais na deficiência enzimática profunda, e bianuais na deficiência enzimática parcial.
 - Se possível, realizar análise genético-molecular e reavaliar a conduta conforme os resultados.
 - Aconselhamento genético e recrutamento dos irmãos do caso índice para realizar inicialmente análise da atividade enzimática qualitativa e, se necessário, atividade enzimática quantitativa e molecular.

A criança também deverá ser acompanhada em sua cidade na Unidade de Saúde local mais próxima de sua residência, em consultas regulares de puericultura, de acordo com o calendário de rotina para sua faixa etária. Nessa consulta, será preenchida a ficha de contrarreferência. Se forem identificadas alterações relacionadas aos sintomas da deficiência de biotinidase, o Ponto de Atenção Especializada em DB deverá ser contatado e a consulta da criança será antecipada.

Uma vez confirmado o diagnóstico pelo teste quantitativo, os irmãos das crianças afetadas deverão ser convidados a realizar o exame de triagem e, se necessário, o teste quantitativo. Os pais serão orientados quanto ao risco de recorrência de novas crianças afetadas mediante a consulta de aconselhamento genético, que deverá ser feita no Ponto de Atenção Especializada em DB.

Durante o acompanhamento, diante de evolução clínica desfavorável ou suspeita de má adesão ao tratamento, poderá ser indicada a realização de dosagem de ácidos orgânicos urinários para confirmar se o quadro clínico consiste em descompensação da doença.

As crianças com diagnóstico de Deficiência de Biotinidase confirmada serão submetidas à avaliação oftalmológica e auditiva. Entre 6 e 7 anos de idade os pacientes deverão ser submetidos a avaliação neuropsicológica para avaliação objetiva da sua cognição.



Tratamento Medicamentoso

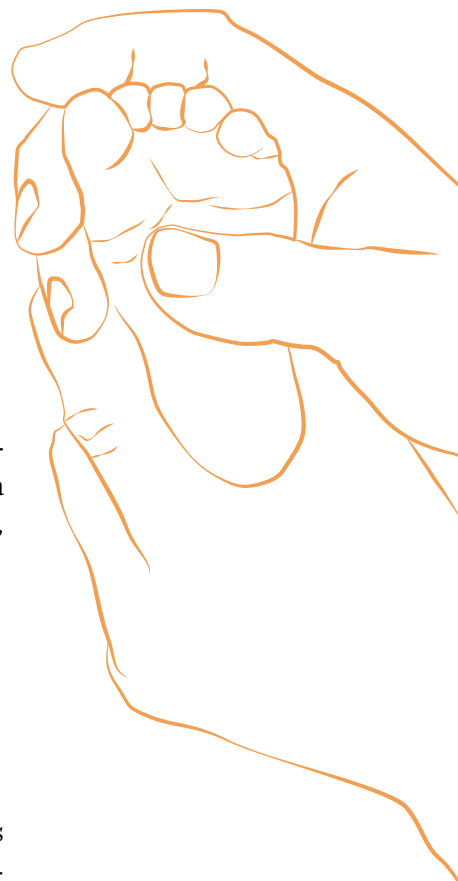
O tratamento medicamentoso consiste na utilização de biotina em doses diárias de acordo com a subclassificação da deficiência de biotina, baseada no teste quantitativo (WOLF, 2010; 2012):

- ▶ Crianças com deficiência parcial de biotinidase:
5 mg/ dia a 10 mg/dia;
- ▶ Crianças com deficiência profunda de biotinidase:
10 mg/dia a 20 mg/dia.

Destaca-se que os pacientes com teste de triagem alterados (casos suspeitos) e que aguardam a realização do teste quantitativo deverão receber a biotina oral na dose de 5 mg/dia a 10 mg/dia, com ajustes de dose após o resultado do teste confirmatório ou de acordo com a evolução clínica.

A suspeita de dose insuficiente ou não adesão ao tratamento, por surgimento ou agudização de sinais e sintomas da DB, poderá indicar a dosagem do perfil de ácidos orgânicos urinários por GC-MS, e a presença de ácidos orgânicos compatíveis com a deficiência de múltiplas carboxilases poderá indicar necessidade de aumento da dose ou ajuste da adesão ao tratamento.

Meninas na puberdade que apresentarem queda de cabelos e anormalidades cutâneas deverão receber dose máxima (20 mg/dia).



Apresentação Medicamentosa

Biotina deve ser administrada às crianças em apresentação de cápsulas com a dose apropriada (5 mg e 10 mg). A(s) cápsula(s) deve(m) ser integralmente deglutida(s) por crianças maiores (escolares e adolescentes) ou seu conteúdo deve ser finamente amassado em uma colher (ou dispensador medicinal infantil) e administrado a lactentes ou pré-escolares conjuntamente com leite materno, fórmula infantil ou leite, “lavando-se” a colher, a seguir, com leite ou fórmula adicional para que a criança receba toda a quantidade necessária da biotina.

Apresentações líquidas não são confiáveis, pois, devido à baixa solubilidade da biotina em solução aquosa, forma-se realmente uma suspensão e não uma solução, com distribuição irregular e decantação da biotina. Portanto, apresentações líquidas não são recomendadas (WOLF, 2012).

Na possibilidade de utilização de comprimidos dispersíveis, seguir as recomendações descritas na bula.



Cuidados com a dieta

Na deficiência de biotinidase não é necessária utilização de dieta específica ou restrição de proteínas. No entanto ressalta-se que ovos crus devem ser evitados, porque contêm avidina, uma proteína do ovo que se liga à biotina, diminuindo assim a sua biodisponibilidade. Ovos bem cozidos não apresentam nenhum problema uma vez que o aquecimento inativa a avidina, tornando-a incapaz de se ligar à biotina.



Implantação ideal da triagem de Deficiência de Biotinidase

- ▶ Teste de triagem – primeira coleta;
- ▶ Teste de triagem – recoleta;
- ▶ Teste quantitativo;
- ▶ *Kit* de envio do teste quantitativo;
- ▶ Dosagem de ácidos orgânicos (conforme especificação anterior, para crianças com suspeita de má adesão ao tratamento ou má evolução clínica);
- ▶ Análise genético-molecular do gene DB;
- ▶ Consultas de acompanhamento dos pacientes nos Pontos de Atenção Especializada em DB;
- ▶ Teste de triagem e, se necessário, o teste quantitativo para irmãos de pacientes identificados como portadores de DB;
- ▶ Cartilhas para divulgação sobre as doenças: uma para pais e outra para profissionais da área de saúde;
- ▶ Formas de financiamento para gastos com sistema de busca ativa e acolhimento de casos suspeitos;
- ▶ Custos operacionais com acompanhamento de tratamento.



Referências

CAMARGO NETO, E. et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 295-299, 2004.

COWAN, T. M. et al. Laboratory Quality Assurance Committee. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. **Genetics in Medicine**, Baltimore, v. 12, n. 7, p. 464-470, 2010.

HOFFMAN, T.; SIMON, E. M.; FICICIOGLU, C. Biotinidase deficiency: importance of adequate follow-up for an inconclusive newborn screening result. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 164, n. 5, p. 298-301, 2005.

KASPER, D. C. et al. The National Austrian Newborn Screening Program – Eight years experience with mass spectrometry. Past, presente and future goals. **Wiener Klinische Wochenschrift**, Wien, v. 122, n. 21-22, p. 607-613, 2010.

KAYE, C. I.; THE COMMITTEE ON GENETICS. Introduction to the newborn screening fact sheets. **Pediatrics**, Burlington, v. 118, n. 3, p. 1304-1312, 2006a. doi:10.1542/peds.2006-1782.

KAYE, C. I.; THE COMMITTEE ON GENETICS. Newborn screening fact sheets. **Pediatrics**, Burlington, v. 118, n. 3, p. e934-e963, 2006b. doi:10.1542/peds.2006-1783.



MÖSLINGER, D. et al. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and Family studies in Austria. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 160, n. 5, p. 277-282, 2001.

NATIONAL NEWBORN SCREENING AND GENETICS RESOURCE CENTER. **National Newborn Screening Status Report, Austin, TX, USA**: updated 15/02/2012, 2012. Disponível em: <<https://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf>>. Acesso em: ago. 2012.

PINDOLIA, K.; JORDAN, M.; WOLF, B. Analysis of mutations causing biotinidase deficiency. **Human Mutation**, New York, v. 31, n. 9, p. 983-991, 2010.

PINTO, A. L. et al. Prevalence study of biotinidase deficiency in newborns. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 148-152, 1998.

POLLITT, R. J. et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. **Health Technology Assessment**, Winchester, v. 1, n. 7, p. i-iv, 1-202, 1997.

WEBER, P.; SCHOLL, S.; BAUMGARTNER, E. R. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 46, n. 7, p. 481–484, 2004.

WOLF, B. et al. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect of late-onset multiple carboxylase deficiency. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdã, v. 131, n. 3, p. 273-281, 1983.

WOLF, B. Biotinidase deficiency: “if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have”. **Genetics in Medicine**, Baltimore, v. 14, n. 6, p. 565-575, Jun. 2012. doi: 10.1038/gim.2011.6. Epub 2012 Jan 5.

WOLF, B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 100, n. 1, p. 6-13, 2010.

_____. The neurology of biotinidase deficiency. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 104, n. 1-2, p. 27-34, 2011.



POLÍTICA NACIONAL DE SANGUE E HEMODERIVADOS | 

Programa Nacional de **Triagem Neonatal**

DISQUE SAÚDE

136

Ouvidoria Geral do SUS

www.saude.gov.br

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs



Ministério da Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PÁTRIA EDUCADORA