

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Embase, Cochrane, Center for Review and dissemination, bem como GeneReviews e livros-texto em 15/07/2012.

Busca na base de dados Medline/Pubmed: foram utilizados os termos "Biotinidase deficiency" AND Therapeutics, restringindo-se para estudos em humanos, idiomas português, espanhol e inglês, sem limite de data. Identificou-se 7 estudos, dos quais foram incluídos apenas dois trabalhos, já que os demais tratavam de aspectos outros que o objeto da busca, como diagnóstico diferencial da deficiência de biotinidase, triagem neonatal e aspectos clínicos sem menção a terapêutica. Utilizando-se os termos "Biotinidase deficiency" AND Treatment restringindo-se para estudos em humanos, idiomas português, espanhol e inglês, sem limite de data, identificou-se 110 estudos, não sendo encontrada nenhuma meta-análise e nem ensaio clínico randomizado. Destes, foram incluídos 31 trabalhos, já que os demais tratavam de aspectos outros que o objeto da busca, como diagnóstico diferencial da deficiência de biotinidase, triagem neonatal e aspectos clínicos sem menção a terapêutica. Cabe ressaltar que quando se refinou a busca para "Clinical trials", "Practice Guidelines" and "systematic reviews", o número de artigos se restringiu a seis no total, dos quais apenas um foi incluído já que entre os demais dois tratavam de triagem neonatal, um relato de caso, dois sobre aspectos bioquímicos/diagnóstico.

Busca na base de dados Embase: foram utilizados os termos "Biotinidase deficiency" e Treatment, restringindo-se para estudos em humanos, idiomas português, espanhol e inglês, sem limite de data, sendo identificados 123 estudos. Destes, foram incluídos 24 trabalhos, já que os demais tratavam de aspectos outros que o objeto da busca, como diagnóstico diferencial da deficiência de biotinidase, triagem neonatal e aspectos clínicos sem menção a terapêutica, estudos em animais, aspectos genéticos e bioquímicos.

Busca na base de dados Cochrane: foi utilizado o termo Biotinidase deficiency sendo identificado um trabalho (sobre aspectos econômicos de triagem neonatal) que não foi incluído.

Busca na base de dados Center for Review and Dissemination - CRD: foi utilizado o termo Biotinidase deficiency não sendo identificado nenhum trabalho.

2. INTRODUÇÃO

A deficiência de biotinidase (DB) é um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva, na qual a biotinidase, que é a enzima responsável pela capacidade de obtenção da vitamina biotina a partir dos alimentos, tem sua atividade catalítica diminuída ou ausente. Na DB, a biotina - ou vitamina H, pertencente ao grupo de vitaminas hidrossolúveis do complexo B - não pode ser liberada a partir de pequenos biotinilpeptídeos e da biocitina, presentes em alimentos, como leite, ovos, carne, nozes e arroz integral. Essa vitamina é cofator de diversas enzimas carboxilases, envolvidas na síntese de ácidos graxos, metabolismo da isoleucina e valina, bem como na gluconeogênese. Assim, pacientes com DB são incapazes de reciclar a biotina endógena ou usar a biotina ligada às proteínas da dieta (1). Consequentemente, a biotina é perdida na urina, principalmente sob a forma de biocitina, ocorrendo o esgotamento progressivo.

Os pacientes com DB apresentam uma grande variabilidade nas manifestações clínicas da doença, bem como na idade de apresentação dos sintomas. Uma das principais características clínicas da doença é o desenvolvimento gradual dos sintomas e da ocorrência de episódios de remissão (que podem estar correlacionados ao aumento da ingestão de biotina livre na dieta). 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 na adolescência (3) e até mesmo na idade adulta (4). Manifestações neurológicas como hipotonia muscular, letargia, crises convulsivas mioclônicas e ataxia são os sinais clínicos iniciais mais frequentes. Além disso, anormalidades respiratórias, tais como o estridor, episódios de hiperventilação e apneias ocorrem com frequência (podendo ser, geralmente, de origem neurológica) (5). Rash cutâneo e alopecia são achados característicos da doença, no entanto, eles podem ocorrer mais tardiamente ou até mesmo não ocorrer em alguns pacientes (6, 7). As lesões de pele usualmente são desiguais, próximas dos orifícios, com características eritematosas e exsudativas. Dermate eczematosa também tem sido observada em grandes áreas do corpo, acompanhadas ou não de ceratoconjuntivite e perda de cabelo (desde pequenas a grandes quantidades, incluindo cílios e supercílios) (8).

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 (9). Pacientes com diagnóstico tardio, na maioria das vezes, têm retardo psicomotor e outros sintomas neurológicos, tais como leucoencefalopatia, perda auditiva e atrofia óptica, que podem ser irreversíveis e até mesmo fatais (10-12).

O diagnóstico definitivo de DB exige a confirmação laboratorial (13), que deve ser realizada pela medida da atividade enzimática, que é feita em plasma por método colorimétrico (14) ou fluorimétrico (15). O diagnóstico neonatal pode ser feito por meio de triagem neonatal (condição ideal) em pacientes ainda assintomáticos. Para triagem neonatal se utilizam cartões de papel filtro impregnado de sangue, nos quais é possível aferir a atividade de biotinidase por meio de um ensaio colorimétrico qualitativo, que utiliza biotinil-p-aminobenzoato como substrato (16). Os resultados da triagem neonatal quando indicativos de DB (seja parcial ou total) devem ser posteriormente confirmados em medida em plasma (16,17).

Em 1990, Wolf e Heard (18) publicaram um trabalho com uma amostra de 12 países (Austrália, Austrália, Austrália, Itália, Japão, México, Nova Zelândia, Escócia, Espanha, Suíça, Alemanha e Estados Unidos) composta por 4.396.834 recém-nascidos submetidos a programas de triagem neonatal, estimando dessa forma a incidência mundial de DB profunda ou parcial em 1 a cada 61.067 recém-nascidos (IC95% de 1/49.500 a 1/79.544). Outros trabalhos que usam dados nacionais de sistemas públicos de triagem neonatal mostram incidências que variaram de 1 para 11.614 (Turquia) a 1 para 35.900 (Áustria) (19, 20).

Um trabalho brasileiro realizado por Pinto e colaboradores em 1998 (20) no estado do Paraná, em uma amostra de 125.000 recém-nascidos submetidos à triagem neonatal em um período de 8 meses, revelou uma incidência de 1 para cada 62.500 recém-nascidos, o que parece estar de acordo com o publicado na literatura internacional. No entanto, outro trabalho brasileiro, publicado em 2004 por Neto e colaboradores (17), em uma amostra de 225.136 recém-nascidos (entre 2 e 30 dias de vida) submetidos à triagem neonatal privada em um período de 4 anos, revelou inicialmente uma atividade baixa ou ausente em 272 amostras, das quais 240 foram retestadas em papel-filtro, sendo que 204 destas tiveram atividade enzimática normal e nas 36 demais a atividade esteve abaixo de 30%. Vinte e dois destes casos (22/36, aproximadamente 60%) foram confirmados por análises em plasma, obtendo-se uma incidência estimada de 1 para cada 9.000 recém-nascidos (amostra total final ajustada de 198.694). No entanto, cabe ressaltar que os 22 pacientes acima foram testados e em apenas 15 deles (68,2%) foram detectadas mutações em homozigose (4 eram heterozigotos e 3 normais), dos quais apenas 3 possuíam deficiência profunda de biotinidase. Após essas análises, a incidência reduz-se significativamente para 1:15.500 recém-nascidos (quando consideramos DB profunda ou parcial) e 1:75.000 recém-nascidos (quando consideramos somente casos de DB profunda). As amostras do trabalho de Neto et al.(17) eram provenientes de diversas regiões do Brasil, estando, portanto, submetidas a uma grande variação de temperatura durante o seu transporte e armazenagem. Como a biotinidase é uma enzima termossensível, há que se cogitar a possibilidade de aumento de falso-positivos nesse trabalho, em decorrência dessa variável.

No Brasil, com base nos dados acima discutidos e extrapolando os resultados encontrados pelos pesquisadores brasileiros, estima-se que possam existir aproximadamente 3.200 pacientes com DB (incidência aproximada de 1 para 60.000 nascidos vivos, em uma população de cerca de 190 milhões de habitantes).

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E53.8 Deficiência de outras vitaminas especificadas do grupo B

4. DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Idealmente, o diagnóstico deve ocorrer no período pré-sintomático. No entanto, o diagnóstico em crianças que não tenham realizado triagem neonatal (diagnóstico tardio) deve ser suspeitado quando da presença de um ou mais sinais clínicos clássicos: crises convulsivas mioclônicas refratárias ao tratamento, associadas à dermatite atópica ou seborréica, alopecia, ataxia, conjuntivite e candidíase (8). Outros sintomas clínicos frequentes nesses pacientes são: hipotonia, problemas respiratórios (como hiperventilação, estridor laríngeo, apneias), atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (por comprometimento crônico), surdez e atrofia óptica. No entanto, o diagnóstico definitivo dessa condição deve ser estabelecido com base em anormalidades bioquímicas específicas confirmadas laboratorialmente (8, 22, 23).

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico ideal é aquele realizado em programas de triagem neonatal, pois permite tratamento precoce e prevenção do desenvolvimento do quadro clínico (8). Para triagem neonatal o sangue é coletado e impregnado em cartões de papel filtro, nos quais é possível aferir a atividade de biotinidase por meio de um ensaio colorimétrico qualitativo, que utiliza biotinil-p-aminobenzoato como substrato (16). Os resultados da triagem neonatal quando indicativos de DB (seja parcial ou total) devem ser posteriormente confirmados em medida em plasma (16, 17).

Como referido anteriormente, o diagnóstico definitivo de DB exige a confirmação laboratorial (8, 13, 23), que deve ser realizada pela medida da atividade enzimática em plasma (24). A medida da atividade enzimática de biotinidase é feita por método colorimétrico e fluorimétrico (15). Cabe ressaltar que a ingestão de biotina por um indivíduo a ser testado para DB (medida da atividade enzimática) não interfere no resultado do exame (25).

Com base no nível da atividade de biotinidase, os pacientes são classificados em três grupos principais (23):

1. Pacientes com atividade normal: possuem pelo menos mais de 30% da média da atividade sérica normal de biotinidase (em relação ao controle do padrão laboratorial);

2. Pacientes com DB parcial: com 10%-30% da média da atividade sérica normal de biotinidase (em relação ao controle do o padrão laboratorial);

3. Pacientes com DB profunda: possuem menos de 10% da média da atividade sérica normal de biotinidase (em relação ao controle do o padrão laboratorial).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo todos os pacientes que apresentarem o diagnóstico de DB confirmado pela medida plasmática da atividade enzimática da biotinidase (teste laboratorial) e com atividade residual inferior a 30% da atividade normal - isto é, deficiência profunda ou parcial de biotinidase (23).

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo todos os pacientes que apresentarem hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula.

7. CASOS ESPECIAIS

A análise de DNA (pesquisa de mutações) não é usada rotineiramente no diagnóstico da doença, pela baixa disponibilidade laboratorial e altos custos associados. Além disso, os trabalhos até hoje publicados não identificaram uma clara correlação genótipo-fenótipo, não sendo, portanto, uma ferramenta diagnóstica útil para o estabelecimento do prognóstico desses pacientes (26, 27). Esse tipo de exame diagnóstico fica restrito a casos especiais quando há necessidade de elucidação diagnóstica em resultados enzimáticos contraditórios ou diagnósticos pré-natais, por exemplo.

Existem raros casos de pacientes com DB que apresentam variantes Km da enzima biotinidase. Esses indivíduos apresentam atividade enzimática normal aos testes usualmente realizados, que utilizam como substrato biocitina; mas a testagem com substratos mais específicos evidenciam a diminuição de afinidade e logo resultado diminuído da atividade enzimática, caracterizando a DB (28). Na grande maioria das vezes, são pacientes assintomáticos clinicamente, mas eventualmente podem apresentar quadros clínicos variáveis que necessitam tratamento (29).

8. COMITÊ DE ESPECIALISTAS/CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)

O aconselhamento genético e o atendimento dos casos deve ser realizado conforme o estabelecido pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (SRTN), do Ministério da Saúde.

9. TRATAMENTO

Todos os indivíduos com DB, mesmo aqueles que têm alguma atividade enzimática residual de biotinidase, devem ser tratados com biotina por meio da suplementação com biotina oral em sua forma livre (não-conjugada) (30). Pacientes com DB parcial também devem ser tratados pois também podem apresentar manifestações clínicas (31,32).

É importante frisar que o uso contínuo e diário é fundamental para o tratamento, uma vez que a depleção da biotina ocorre rapidamente (2). Após a confirmação definitiva do diagnóstico, o tratamento deve ser instituído sem demora, pois os pacientes tornam-se deficientes em biotina dentro de poucos dias após o nascimento (2). De modo geral, todos os pacientes toleraram biotina oral, sem efeitos colaterais, sendo que medidas dietéticas ou restrições alimentares, não são necessárias (33).

Fica evidenciado perante a revisão na literatura científica que a maior parte do que se sabe sobre as características clínicas e história natural da DB é proveniente de relatos ou pequenas séries de casos, em geral, de pacientes que foram diagnosticados após o aparecimento dos sintomas. Nenhum ensaio clínico randomizado foi encontrado, mas todos os pacientes tratados com biotina apresentam melhora do quadro clínico e laboratorial, que pode resultar em pouca (pacientes sintomáticos com tratamento precoce) ou nenhuma (pacientes assintomáticos tratados) seqüela neurológica residual (25).

Entre as séries de casos encontradas na busca da literatura, foram encontrados cinco trabalhos com mais de 20 pacientes incluídos, que descrevem aspectos clínicos de pacientes com DB sintomáticos e assintomáticos tratados com biotina. Láslo e colaboradores em 2003 (32) descreveram a evolução clínica de 20 pacientes húngaros com DB (55% DB profunda) diagnosticados por meio de triagem neonatal, no período de 1989 a 2001, sendo que todos os pacientes em tratamento com biotina permaneceram assintomáticos, havendo períodos de piora e remissão em três deles por não-aderência ao tratamento.

Em 2001, Möslinger e colaboradores (20) publicaram um trabalho descrevendo 30 pacientes austríacos provenientes do programa de triagem neonatal (18/30 com deficiência profunda), sendo que os pacientes que possuíam atividade enzimática residual acima de 1% se mantiveram assintomáticos (n=13), até a finalização do diag-

nóstico (em média 8 semanas). Os pacientes com DB profunda tratados com biotina antes de 8 semanas de vida permaneceram assintomáticos até a última revisão clínica (idades entre 1,5-10 anos) e tiveram o escore de QI dentro do normal (variando de 85 a 114). Nos pacientes (n=9) que descontinuaram ou atrasaram o início do tratamento, foi descrito QI abaixo do normal e atraso na aquisição da fala. Posteriormente, em 2003, Möslinger e colaboradores (27) publicaram novamente um trabalho descrevendo desfechos neuropsicológicos de 21 pacientes, dos quais 18 foram diagnosticados por meio de triagem neonatal. Não há referência ao trabalho anterior (de 2001), mas há indícios claros de se tratar da mesma amostra de pacientes. Os pacientes diagnosticados por triagem neonatal (n=18) tiveram seu diagnóstico estabelecido entre 4 a 8 semanas de vida; os pacientes que iniciaram tratamento com biotina até a 8ª semana de vida permaneceram clínica e neurologicamente assintomáticos até a última revisão dos autores (idades entre 2 a 12 anos), tendo escores de QI dentro da média (variando de 85 a 110,5). Em três (3/18) com descontinuação ou má aderência ao tratamento deles houve documentação de redução do escore de QI abaixo do valor normal (66,5; 65 e 77), reforçando não só a ideia de tratamento precoce como a manutenção deste.

Weber et al. Em 2004 (11) descreveu os resultados do tratamento com biotina em pacientes com DB ainda assintomáticos (n=26) e sintomáticos (n=11). Nenhuma criança com deficiência profunda de biotinidase detectada por triagem neonatal (n=26) e com tratamento iniciado no período pré-sintomático teve perda auditiva ou visual, atraso no desenvolvimento da fala e nas aquisições motoras. Entre os tratados já sintomáticos houve maior ocorrência de problemas visuais (p<0,001), problemas auditivos (p=0,004), atraso na aquisição da marcha (p=0,002) e na aquisição da fala (p=0,022), quando comparadas às que foram tratadas assintomáticas. Não houve diferença significativa na adaptação social ou problemas de comportamento entre crianças sintomáticas e assintomáticas. Do ponto de vista audiológico, Genc et al em 2007(34) verificou em uma série de 20 pacientes com DB em tratamento com biotina (10mg/dia), que 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 (p<0,05), sendo que em quase 65% dos pacientes que iniciaram o tratamento sintomáticos já havia algum grau de perda auditiva.

Diversos relatos de casos foram publicados ao longo dos últimos 25 anos, descrevendo o sucesso do tratamento em prevenir a ocorrência de sintomas em pacientes assintomáticos e a melhora naqueles sintomáticos. Entre esses trabalhos está descrito a prevenção do aparecimento de alterações visuais e auditivas (35), bem como a recuperação dessas manifestações quando já instaladas, tanto do ponto de vista clínico (13, 29, 36-38) quanto em relação a parâmetros eletrofisiológicos (como potenciais evocados e eletroneurografia) (29), neurorradiológicos (por exemplo, ressonância nuclear magnética) (9, 37, 39, 40) e laboratoriais (como acidose láctica) (38), levando assim manutenção ou recuperação do desenvolvimento neuropsicomotor normal (40), mesmo que em alguns casos a grande demora no início do tratamento leve a irreversibilidade das sequelas neurológicas, oftálmicas (especialmente, atrofia óptica) e auditivas (surdez neurossensorial) (9, 13).

Gestantes com DB parecem não apresentar um aumento de risco significativo de malformações fetais, nem desfechos perinatais desfavoráveis (41) quando tratadas com biotina em doses de até 30 mg/dia. Não foram encontrados estudos em humanos descrevendo efeitos teratogênicos da DB. No entanto, trabalhos experimentais com modelos animais evidenciaram que a deficiência de biotina está fortemente associada a uma série de mal-formações fetais (42), sendo a suplementação de biotina mesmo em altas doses segura (43, 44). Dessa forma, a recomendação atual é de manter o tratamento de forma regular e com alta adesão em todas gestantes com DB, não havendo contra-indicação de aumento da dose prescrito de biotina, caso seja necessário durante o período gestacional.

9.1 FÁRMACOS

Biotina: cápsulas de 5 mg e suspensão oral de 5 mg/mL.

9.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

A biotina deve ser utilizada na dose oral inicial diária de 5 mg (independente do peso corporal), para todos os pacientes com diagnóstico de DB parcial e 10 mg ao dia (independente do peso corporal), para todos os pacientes com diagnóstico de DB profunda. Apenas casos isolados, raramente, necessitam doses maiores (até 30 mg/dia). Esse ajuste de dose deve ser realizado pelo atendimento especializado realizado em serviços de referência de triagem neonatal (SRTN), baseado na resposta clínica do paciente, isto é, quando não houver resposta com a dose padrão ou em casos de exacerbações da doença.

9.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO

O tratamento preconizado deverá ser mantido por toda a vida, já que a interrupção das medidas terapêuticas produz o retorno ao quadro bioquímico inicial e suas consequentes manifestações clínicas. Cabe ressaltar que em pacientes assintomáticos ou que apresentaram boa resposta clínica, o tratamento deve ter suas doses mantidas, não havendo indicação de redução de dose.

9.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os resultados de estudos de crianças com DB tratadas com biotina indicam que esse medicamento é eficaz na prevenção de sintomas (11,20,27). Os benefícios clínicos esperados no tratamento da DB variam de acordo com o momento da instituição do tratamento, isto é, se antes (diagnóstico neonatal ou em assintomáticos) ou após as primeiras manifestações clínicas.

Nos casos em que o diagnóstico é realizado em recém-nascidos, como nos casos identificados em testes de triagem neonatal, os objetivos das medidas terapêuticas são, idealmente, evitar o aparecimento de qualquer manifestação da doença, bem como garantir o desenvolvimento intelectual normal (35). Espera-se que com o tra-

com biotina haja manutenção dos parâmetros neuropsicomotores normais nos pacientes com diagnóstico precoce e que tiveram a instituição do tratamento adequado antes dos primeiros sintomas clínicos.

No entanto, nos casos com diagnóstico tardio, muitas vezes, complicações já ocorreram e os benefícios esperados do tratamento com biotina consistem na prevenção do agravamento do quadro clínico e a melhoria gradual das alterações neuropsicológicas e dermatológicas. Em muitos casos, mesmo com o quadro clínico completo estabelecido pode haver a remissão importante dos sinais e sintomas clínicos, sejam eles convulsões (45), leucoencefalopatia (9), surdez (46) e alterações neuroradiológicas (47).

10. MONITORIZAÇÃO

Os pacientes com DB devem ser monitorados com o acompanhamento feito por uma equipe multidisciplinar (clínico/pediatra, neurologista, dermatologista e geneticista), uma vez que as manifestações multissistêmicas da doença assim o exigem (33). O aconselhamento genético deve ser sempre realizado, uma vez que o risco de recorrência para novos filhos do casal é de 25%.

O acompanhamento clínico ambulatorial que se segue após o diagnóstico deve ser mensal até que haja remissão completa do quadro clínico, sendo feito anualmente após o controle total dos sintomas (48).

Os pacientes diagnosticados ainda assintomáticos devem fazer avaliação oftalmológica e auditiva a cada 5 anos até os 16 anos de vida. Nos pacientes cujo diagnóstico foi estabelecido já com manifestações audiológicas ou oftalmológicas, as avaliações de monitorização devem ocorrer pelo menos a cada dois anos até os 16 anos de vida. Após os 16 anos, as avaliações podem manter-se bianuais ou conforme a sintomatologia assim o requeira (48).

Na DB a resposta clínica à reposição de biotina na dose de 10mg/dia, as anormalidades bioquímicas e convulsões tendem a se resolver rapidamente após a instalação do tratamento, sendo posteriormente acompanhadas da melhora das manifestações cutâneas. Nas crianças com alopecia, o crescimento do cabelo tende a retornar durante um período de semanas a meses. A atrofia óptica e perda auditiva podem ser resistentes à terapia, especialmente se decorrido longo período entre o seu início e o início do tratamento (11, 33). Assim sendo, considera-se resposta terapêutica ao tratamento a melhora clínica da doença (tanto dos sintomas neurológicos, quanto dermatológicos), não sendo necessária a realização de exames laboratoriais para tanto (22).

Após a melhora clínica, ou mesmo a remissão completa dos sintomas, a dose deve ser continuada ao longo da vida. Isso também vale para os pacientes que iniciaram o tratamento ainda assintomático. Nos casos em não houve resposta adequada, aumentos de doses até 30 mg deverão ser decididos pelo Comitê Estadual de Especialistas designado pelo Gestor Estadual.

O uso de biotina na dose de até 30 mg por dia é bem tolerada, e não há qualquer descrição de efeitos adversos ou intolerância ao uso desse medicamento. Após revisão na literatura do uso de biotina em pacientes com DB, não foram encontrados trabalhos que descrevessem complicações agudas ou tardias com o uso prolongado do medicamento (33), não sendo verificado efeito adverso algum ao longo de mais de 20 anos de experiência no tratamento de DB (30) e, não há acúmulo de biocitina (metabólito tóxico da biotina) nos fluidos corporais (49), o que anteriormente se suspeitava ser um possível risco.

Gestantes com DB parecem não apresentar um aumento de risco significativo de malformações fetais (41). Há poucos dados a respeito dos desfechos em gestações nessas pacientes, mas um trabalho publicado por Hendriksz e colaboradores em 2005 (41) descreve uma mulher primigesta de 20 anos de idade com o diagnóstico desde os 7 meses de vida, cuja gestação evoluiu sem intercorrências e com controles laboratorial normais, mantendo-se durante todo o período gestacional com uso de biotina na dose de 30 mg/dia. Estudos com animais (porcos e camundongos) também mostram que altas doses de biotina na gestação não afetam o desenvolvimento embrionário e não aumentam o risco de malformações fetais ou desfechos perinatais desfavoráveis (43, 44). De forma contrária, a DB quando não tratada na gestação (ausência de suplementação de biotina) em camundongos mostrou-se teratogênica, com alta frequência de defeitos congênitos: fenda palatina (100%), micrognatia (100%), e micromelia (91,4%) (42), reforçando a indicação de tratamento em gestantes com DB.

11. REGULAÇÃO/ CONTROLE/ AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

A atenção aos doentes com deficiência de biotinidase deve estar articulada com o Programa Nacional de Triagem Neonatal.

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos benefícios e potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos e tratamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baumgartner ER, Suormala T (1997) Multiple carboxylase deficiency: inherited and acquired disorders of biotin metabolism. *Int J Vit Nutr Res* 67:377-384.
2. Baumgartner ER, Suormala TM, Wick H, Bausch J, Bonjour JP (1985) Biotinidase deficiency associated with renal loss of biocytin and biotin. *Ann NY Acad Sci* 447:272-286.
3. Wolf B, Pompionio RJ, Norrgard KJ et al (1998) Delayed onset profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 132:362-365.
4. Baykal T, Gokcay G, Gokdemir Y, Demir F, Seckin Y, Demirkol M, Jensen K, Wolf B. (2005) Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases. *J Inherit Metab Dis* 28:903-912.

5. Baumgartner ER, Suormala TM, Wick H et al (1989) Biotinidase deficiency: a cause of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). Report of a case with lethal outcome. *Pediatr Res* 26:260-266.
6. Wastell HJ, Bartlett K, Dale G, Shein A (1988) Biotinidase deficiency: a survey of 10 cases. *Arch Dis Child* 63:1244-1249.
7. Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA et al (1985) Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis. *Ann Neurol* 18:614-617.
8. Wolf, B (2001) Disorders of Biotin Metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw Hill.
9. Grünewald S, Champion MP, Leonard JV, Schaper J, Morris AA (2004) Biotinidase deficiency: a treatable leukoencephalopathy. *Neuropediatrics* 35:211-216
10. Ramaekers VTH, Suormala TM, Brab M et al (1992) A biotinidase Km variant causing late onset bilateral optic neuropathy. *Arch Dis Child* 67:115-119.
11. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER (2004) Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 46:481-484.
12. Wolf B, Spencer R, Gleason T (2002) Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 140:242-246.
13. Kaye CI, Committee on Genetics, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, Bradley S, Michele ALP (2006) Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 118:e934-63.
14. Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL (1983) Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clin Chim Acta* 131:273-281.
15. Wastell H, Dale G, Bartlett K (1984) A sensitive fluorimetric rate for biotinidase using a new derivative of biotin, biotinyl-6-aminoquinoline. *Anal Biochem* 140:69-73.
16. Heard GS, Secor McVoy JR, Wolf B (1984) A screening method for biotinidase deficiency in newborns. *Clinical Chemistry*, 30:125-127.
17. Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhos C, Brites A, Giugliani R, Jensen KP, Wolf B (2004) Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Braz J Med Biol Res* 37:295-299.
18. Wolf B, Heard GS (1990) Screening for biotinidase deficiency in newborns: worldwide experience. *Pediatrics* 85:512-517.
19. Baykal T, Hüner G, Sarbat G, Demirkol M (1998) Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr* 87:1102-3.
20. Möslinger D, Stöckler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, Tiefenthaler M, Mühl A, Seidl R, Strobl W, Plecko B, Suormala T, Baumgartner ER (2001) Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. *Eur J Pediatr* 160:277-282.
21. Pinto AL, Raymond KM, Bruck I, Antoniuk SA (1998) Prevalence study of biotinidase deficiency in newborns. *Rev Saude Publica* 32:148-152.
22. Silvestre CPC, Cortés BM. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. Déficit múltiple de carboxilasas. In: Sanjurjo P, Baldellou A (eds). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, 2^a ed. Madrid: Ergon, 2006. pp393-406.
23. Baumgartner MR, Suormala T. Biotin-Responsive Disorders. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Bergh G (eds) *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. 3rd ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2000. pp223-231.
24. Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B, Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee (2010) Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genet Med* 12:464-470.
25. Wolf B (2010) Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 100:6-13.
26. Mühl A, Möslinger D, Item CB, Stöckler-Ipsiroglu S (2001) Molecular characterization of 34 patients with biotinidase deficiency ascertained by newborn screening and family investigation. *Eur J Hum Genet* 9:237-243
27. Möslinger D, Mühl A, Suormala T, Baumgartner R, Stöckler-Ipsiroglu S (2003) Molecular characterisation and neuropsychological outcome of 21 patients with profound biotinidase deficiency detected by newborn screening and family studies. *Eur J Pediatr* 162 Suppl 1:S46-9.
28. Suormala T, Ramaekers VTH, Schweitzer S (1995) Biotinidase Km-variants: detection and detailed biochemical investigations. *J Inherit Metab Dis* 18:689-700.
29. Ramaekers VT, Brab M, Rau G, Heimann G (1993) Recovery from neurological deficits following biotin treatment in a biotinidase Km variant. *Neuropediatrics* 24:98-102.
30. Wolf B (2003) Biotinidase deficiency: new directions and practical concerns. *Curr Treat Options Neurol* 5:321-328.
31. Secor McVoy JR, Levy HL, Lawler M (1990) Partial biotinidase deficiency: clinical and biochemical features. *J Pediatr* 116:78-83.
32. László A, Schuler EA, Sallay E, Endreffy E, Somogyi C, Várkonyi A, Havass Z, Jansen KP, Wolf B (2003) Neonatal screening for biotinidase deficiency in Hungary: clinical, biochemical and molecular studies. *J Inherit Metab Dis* 26:693-698.
33. Wolf B (2011) Biotinidase deficiency: GeneReviews. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2011.

34. Genc GA, Sivri-Kalkanoglu HS, Dursun A, Aydin HI, Tokatli A, Sennaroglu L, Belgin E, Wolf B, Coskun T (2007) Audiologic findings in children with biotinidase deficiency in Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71:333-339.
35. Wallace SJ (1985) Biotinidase deficiency: presymptomatic treatment. *Arch Dis Child* 60:574-575.
36. Tsao CY, Kien CL (2002) Complete biotinidase deficiency presenting as reversible progressive ataxia and sensorineural deafness. *J Child Neurol* 17:146.
37. 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 (2007) Spinal cord demyelination associated with biotinidase deficiency in 3 Chinese patients. *J Child Neurol* 22:156-160.
38. Bay LB, de Pinho S, Eiroa HD, Otegui I, Rodríguez R (2010) 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* 108:e13-6.
39. Casado de Frías E, Campos-Castelló J, Careaga Maldonado J, Pérez Cerdá C (1997) Biotinidase deficiency: result of treatment with biotin from age 12 years. *Eur J Paediatr Neurol* 1:173-176.
40. Haagerup A, Andersen JB, Blichfeldt S, Christensen MF (1997) Biotinidase deficiency: two cases of very early presentation. *Dev Med Child Neurol* 39:832-835.
41. Hendriksz CJ, Preece MA, Chakrapani A (2005) Successful pregnancy in a treated patient with biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 28:791-792.
42. Watanabe T, Nagai Y, Taniguchi A, Ebara S, Kimura S, Fukui T (2009) Effects of biotin deficiency on embryonic development in mice. *Nutrition* 25:78-84.
43. Hamilton CR, Veum TL (1984) Response of sows and litters to added dietary biotin in environmentally regulated facilities. *J Anim Sci* 59:151-157.
44. Watanabe T (1996) Morphological and biochemical effects of excessive amounts of biotin on embryonic development in mice. *Experientia* 52:149-154.
45. Joshi SN, Fathalla M, Koul R, Maney MA, Bayoumi R (2010) Biotin responsive seizures and encephalopathy due to biotinidase deficiency. *Neurol India* 58:323-324.
46. Straussberg R, Saieg E, Harel L, Korman SH, Amir J (2000) Reversible deafness caused by biotinidase deficiency. *Pediatr Neurol* 23:269-70.
47. Desai S, Ganesan K, Hegde A (2008) Biotinidase deficiency: a reversible metabolic encephalopathy. Neuroimaging and MR spectroscopic findings in a series of four patients. *Pediatr Radiol* 38:848-856.
48. Burlina A, Walter J. Various organic acidurias. In: Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR (eds). *Physician's Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Disease*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2006. pp.93-97.
49. Suormala TM, Baumgartner ER, Bausch J (1988) Quantitative determination of biocytin in urine of patients with biotinidase deficiency using high-performance liquid chromatography (HPLC). *Clin Chim Acta* 177:253-270.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
BIOTINA
Eu _____
(nome do (a) paciente), abaixo identificado (a) e firmado (a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento biotina, indicado para o tratamento da deficiência de biotinidase .
Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso o tratamento seja interrompido.
Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve). Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.
Assim declaro que fui claramente informado de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:
- evitar o aparecimento de qualquer manifestação da doença, bem como garantir o desenvolvimento intelectual normal;
- melhorar os sintomas da minha doença;
- prevenir as complicações associadas com a minha doença.
Fui também claramente informado a respeito dos potenciais efeitos colaterais, contra-indicações e riscos:
- medicamento classificado na gestação como fator de risco B (não existem estudos bem adequados em mulheres grávidas, embora estudos em animais não tenham demonstrado efeitos prejudiciais do uso do medicamento na gravidez);
- contra-indicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula;
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		

Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:

Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.