



Brasília, DF | Novembro de 2024

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

Relatório preliminar

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Deficiência de Biotinidase

2024 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.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – 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.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As diretrizes clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um

representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Deficiência de Biotinidase é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os PCDT. Esta versão do PCDT apresenta uma atualização de recomendações sobre o cuidado de pacientes diagnosticados ou com suspeita de deficiência de biotinidase, baseando-se na melhor evidência disponível.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

Deliberação inicial

Os membros da Conitec presentes na 135ª Reunião do Comitê de PCDT, realizada no dia 06 de novembro de 2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE

1. INTRODUÇÃO

A deficiência de biotinidase é uma doença metabólica hereditária autossômica recessiva, decorrente de duas variantes patogênicas no gene da biotinidase humana (*BTD*), localizado no cromossomo 3p25. Nessa desordem, tanto a biotina, também conhecida por vitamina H ou vitamina B7, quanto suas carboxilases dependentes, essenciais em processos como gliconeogênese, síntese de ácidos graxos e catabolismo de alguns aminoácidos^{1,2}, não são adequadamente metabolizados, levando a manifestação de sinais e sintomas da doença³⁻⁵.

De acordo com o nível da atividade da enzima, a deficiência de biotinidase pode ser classificada em deficiência profunda ou deficiência parcial, de acordo com o nível da atividade da biotinidase⁶. As manifestações clínicas da doença são variáveis, com sintomas que podem surgir a partir da sétima semana de vida^{7,8} ou permanecer imperceptíveis por vários anos. Indivíduos com deficiência parcial não tratada podem apresentar as mesmas manifestações clínicas que os pacientes com deficiência profunda, porém, usualmente, os sintomas são mais moderados e aparecem em situações de estresse^{9,10}. As principais manifestações clínicas afetam pele e anexos, e envolvem o sistema auditivo, oftalmológico, respiratório e neurológico, podendo progredir para casos graves, incluindo coma ou morte^{6,7,11,12}.

A nível mundial, a incidência da deficiência de biotinidase oscila de um em cada 40.000 a 60.000 nascimentos, proporção que pode variar de acordo com o país¹³. No Brasil, os estudos epidemiológicos sobre a deficiência de biotinidase apresentam uma grande variabilidade. Em um estudo realizado com cerca de 225 mil bebês nascidos em diversos estados brasileiros, estimou-se uma alta incidência de deficiência de biotinidase combinada (a soma de deficiência parcial e deficiência profunda) – um em cada 9.000 nascimentos¹⁴. No Paraná, observou-se uma incidência de deficiência de biotinidase combinada de dois neonatos em cada 125.000 nascimentos rastreados¹⁵. Já em Minas Gerais, entre os anos de 2013 e 2018, foi estimada uma incidência de deficiência de biotinidase combinada de um em cada 13.909 nascidos vivos; um em cada 14.979 nascidos vivos para deficiência parcial, e um em cada 194.731 nascidos vivos para deficiência profunda. Além disso, foram identificadas 36 variantes patogênicas diferentes, das quais nove eram variantes inéditas¹⁶.

A Rede Nacional de Doenças Raras¹⁷ identificou entre os anos de 2018 e 2023, por meio da triagem neonatal e pós-natal, 24 indivíduos com deficiência de biotinidase e três com diagnóstico suspeito, em nove centros de saúde brasileiros. Os pacientes tinham em média 11,1 anos de idade e eram em sua maioria do sexo feminino, atendidos principalmente no Centro-Oeste, Norte e Nordeste do país¹⁷. Além disso, no período de 2000 a 2022 foram notificados 38 óbitos causados pela deficiência de outras vitaminas especificadas do grupo B (CID-10 E53), que inclui a deficiência de biotinidase¹⁸.

Além da deficiência de biotinidase, a indisponibilidade de biotina no organismo pode ser também resultante de baixo consumo de alimentos fonte dessa vitamina (fígado, leite, gema de ovos e carnes)^{3,19}, uso prolongado de nutrição parenteral total sem reposição adequada de biotina ou do uso de medicamentos como carbamazepina, fenitoína, primidona e alguns antibióticos²⁰.

Embora a deficiência de biotinidase seja uma doença complexa e com manifestações clínicas bastante variáveis, que podem incluir danos neurológicos e até mesmo levar à morte, seu tratamento é relativamente simples, e consiste na administração oral de biotina livre. Assim, é importante que profissionais de saúde conheçam a deficiência de biotinidase, de modo a não subestimar a implementação de cuidados adequados. A identificação precoce por meio da triagem neonatal e o tratamento contínuo são fundamentais para prevenir o surgimento de manifestações clínicas e possibilitar um desenvolvimento normal para a criança^{7,21}.

Dessa forma, a identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. A colaboração entre profissionais de saúde, a educação permanente sobre a deficiência de biotinidase e a adesão ao tratamento são fundamentais para garantir que os pacientes afetados possam alcançar seu pleno potencial, evidenciando a necessidade de uma abordagem integrada e informada no cuidado da saúde.

O presente Protocolo visa a estabelecer os critérios de rastreamento, diagnóstico, tratamento e monitoramento de indivíduos com deficiência de biotinidase, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). O público-alvo deste Protocolo são profissionais da saúde envolvidos no cuidado integral desses indivíduos, no âmbito da atenção primária e da atenção especializada à saúde, bem como, gestores da saúde, com vistas a subsidiar as decisões clínicas e otimizar a qualidade do cuidado ofertado a esses pacientes.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde²². Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste PCDT encontra-se descrito no Apêndice 2.

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

O diagnóstico da deficiência de biotinidase deve ser realizado de modo mais precoce possível, antes mesmo da manifestação dos primeiros sintomas. Recomenda-se que o rastreio seja realizado nos primeiros dias de vida, por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), triagem neonatal (qualitativa), mais conhecida como “teste do pezinho”²³. A partir dela

é possível identificar os casos suspeitos e prosseguir com a dosagem quantitativa da atividade da biotinidase para estabelecimento do diagnóstico^{12,24}.

A demora ou ausência de diagnóstico pode levar a consequências sérias para os indivíduos, desencadeando as manifestações clínicas e suas respectivas complicações, que podem levar ao óbito. Diante desse cenário, é fundamental que, ao suspeitar da deficiência de biotinidase, priorize-se a confirmação diagnóstica por meio da dosagem quantitativa da atividade da biotinidase e o início imediato do tratamento^{6,7,24,25}.

4.1. Rastreamento por meio da triagem neonatal

A triagem neonatal (teste do pezinho) permite a identificação precoce de pacientes com doenças metabólicas, genéticas, enzimáticas e endocrinológicas. O teste de triagem neonatal ou teste qualitativo para deficiência de biotinidase é realizado por meio da coleta de sangue impregnado em papel-filtro²⁶, após 48 horas do nascimento e até o 5º dia de vida do recém-nascido²⁷.

Pacientes com resultado alterado no primeiro teste qualitativo em papel filtro devem repetir o teste. Se o segundo teste também apresentar alterações, o recém-nascido deve ser encaminhado à consulta médica em serviço de atenção especializada. Estes pacientes devem ser classificados como suspeitos até a confirmação ou exclusão do diagnóstico pela dosagem quantitativa da atividade da biotinidase²⁶.

Alguns cuidados e recomendações antes e após a coleta da amostra são fundamentais para evitar resultados falso-positivos ou falso-negativos. Antes da coleta, recomenda-se armazenar os cartões com papel filtro fora da geladeira, visto que locais com alto índice de umidade podem modificar as características fundamentais de absorção. Logo após a coleta, as amostras devem ser submetidas ao processo de secagem em temperatura ambiente (cerca de 15 °C a 20 °C), por cerca de três horas, em superfície plana e horizontal, isolada, para que a área contendo sangue não tenham qualquer contato com possíveis substâncias que alterem o resultado do teste²⁶. As amostras devem estar completamente secas antes de serem enviadas ao laboratório, pois a umidade reduz de maneira significativa a atividade da enzima¹².

Caso as amostras não sejam enviadas ao laboratório logo após a secagem completa, elas podem ser empilhadas para serem armazenadas, ao abrigo da luz, vento, umidade, calor excessivo ou mesmo ar-condicionado, podendo utilizar caixa de isopor para melhor preservação, porém sem o uso de gelo. As amostras não devem ficar retidas mais do que dois dias na unidade de coleta. Em casos de coleta aos finais de semana ou lugares distantes, recomenda-se entrar em contato com o laboratório de referência da unidade para obter orientações sobre o procedimento mais apropriado para o armazenamento prolongado²⁶.

Amostras molhadas, contaminadas ou até emboloradas são problemas comuns relatados pelos laboratórios. É indispensável que as diretrizes estabelecidas para o armazenamento e conservação da amostra, bem como para a agilidade no transporte, sejam estritamente seguidas, especialmente pelo fato de que a atividade da biotinidase diminui ao longo do tempo, podendo resultar em um aumento de casos com resultados falso-positivos²⁶.

Grande parte dos resultados falso-positivos ocorrem em consequência do manuseio incorreto da amostra ou devido ao nascimento prematuro do recém-nascido^{28,29}. Fatores

bioquímicos como hipoalbuminemia, bilirrubina elevada²⁶ ou níveis altos de triglicérides, bem como o tratamento medicamentoso com ácido valproico, também podem resultar em falso-positivos para a deficiência de biotinidase. De maneira semelhante, o uso de medicamentos da classe das sulfonamidas, como sulfadiazina, sulfametoxazol e a sulfassalazina, pode interferir no resultado do exame, desencadeando um resultado falso-negativo⁶.

Recém-nascidos que receberam transfusão de hemoderivados também podem apresentar resultados incorretos, embora o real efeito da transfusão no nível de atividade da biotinidase ainda não esteja bem estabelecido¹². Nesses casos, recomenda-se aguardar 90 dias após a última transfusão para realizar a coleta de sangue em papel filtro. Em crianças que tiveram a primeira coleta com resultado alterado e que necessitem de transfusão antes da segunda coleta, preconiza-se iniciar o tratamento com biotina e postergar a segunda coleta para após 90 dias da última transfusão²⁶.

Níveis baixos de biotinidase podem ser observados em recém-nascidos prematuros, podendo durar até o período correspondente à 40ª semana gestacional. Para estes casos, recomenda-se que, ao apresentar resultado alterado na 2ª coleta em papel filtro, se inicie o tratamento e realize uma terceira coleta quando a criança completar a idade gestacional corrigida mínima de 37 semanas e máxima de 41 semanas. Se na terceira coleta o resultado se mantiver alterado, deve-se encaminhar a criança ao serviço médico especializado²⁶.

O conhecimento da equipe multiprofissional acerca do rastreio neonatal constitui um dos principais fatores quanto ao diagnóstico da deficiência de biotinidase. Por isso, programas de educação permanente para profissionais de saúde são necessários, para promover a assistência adequada ao paciente e à família, desde o pré-natal, com orientação aos pais sobre a importância do diagnóstico no tempo correto e os agravos do diagnóstico tardio³⁰.

4.2. Suspeita clínica

A suspeita clínica pode ser observada por meio da presença de uma ou mais manifestações clínicas (Quadro 1), especialmente em indivíduos que possivelmente não tenham sido submetidos à triagem neonatal entre o 3º dia e o 5º dia de vida ou que não tenham sido adequadamente rastreados para a deficiência de biotinidase. No Brasil, o exame de triagem neonatal para a deficiência de biotinidase está incluído no PNTN desde 2012³¹.

Quadro 1. Principais manifestações clínicas da deficiência de biotinidase.

Órgãos ou sistemas afetados	Manifestações clínicas
Neurológico	Hipotonia, letargia, convulsões, ataxia e déficits cognitivos*
Pele e anexos	Erupção cutânea eczematosa, alopecia
Auditivo	Perda auditiva**
Oftalmológico	Atrofia óptica e conjuntivite
Respiratório	Hiperventilação, estridor laríngeo e apneia***

Legenda: Se não tratados, ou tratados tardiamente, podem progredir para: *coma ou morte^{6,11}; **perda auditiva sensorial, de gravidade severa a profunda^{6,11}; ***quadros mais severos como acidose láctica, cetoacidose⁷ e hiperamonemia¹².

Fonte: Adaptado de Wolf (2010), Wolf (2012), Azevedo *et al.* (2022) e Strovel *et al.* (2017)^{6,7,11,12}.

No entanto, é fundamental reforçar que o diagnóstico definitivo da deficiência de biotinidase deve ser estabelecido pelos exames laboratoriais, como a dosagem quantitativa da atividade da biotinidase, ou pela detecção molecular de variante patogênica gene *BTBD*. De maneira complementar, deve-se avaliar e descartar outras doenças com manifestações clínicas semelhantes (diagnóstico diferencial)³²⁻³⁴.

Uma vez confirmado um diagnóstico, os irmãos dos indivíduos com a doença deverão ser convidados a realizar o exame de triagem e, se necessário, o teste quantitativo. Os pais serão orientados quanto ao risco de recorrência em outros filhos em consulta de aconselhamento genético²⁶.

4.3. Diagnóstico laboratorial

A confirmação diagnóstica da deficiência de biotinidase, inclui os seguintes procedimentos:

- a. **Dosagem quantitativa da atividade da biotinidase:** consiste na dosagem quantitativa da atividade da biotinidase em amostra de soro ou plasma. Indicado para pacientes que apresentem manifestações clínicas da deficiência de biotinidase que, por qualquer razão, não tenham sido submetidos à triagem neonatal no período adequado^{21,35}; e os casos com resultados alterados na triagem neonatal para a deficiência de biotinidase.
- b. **Detecção molecular de variante patogênica em deficiência de biotinidase:** consiste no exame por técnica molecular, realizado em amostras de sangue, para elucidação diagnóstica dos casos em que a dosagem quantitativa da atividade da biotinidase apresentou resultados contraditórios na investigação da deficiência de biotinidase^{21,35}.

4.3.1. Dosagem quantitativa da atividade da biotinidase

A dosagem quantitativa da atividade da biotinidase é o procedimento recomendado para confirmação do diagnóstico de deficiência de biotinidase, tanto em recém-nascidos que apresentaram alterações no teste de triagem neonatal, quanto em indivíduos que apresentem manifestações clínicas compatíveis com a doença e que porventura não tenham sido submetidos a triagem^{12,36}.

Através da dosagem quantitativa é possível classificar o fenótipo bioquímico da doença, diferenciando-a em deficiência profunda, parcial ou com perfil heterozigoto. Essas classificações

assumem como referência a média da atividade da biotinidase em indivíduos que não possuem a deficiência de biotinidase^{12,36}.

A atividade média da biotinidase em indivíduos que não possuem a deficiência de biotinidase pode estar em torno de 7,57 nmol/min/mL, com desvio padrão de $\pm 1,41$ nmol/minuto/mL. Devido à variabilidade entre os laboratórios, a atividade média da enzima e os intervalos de referência devem ser estabelecidos internamente por cada serviço. Idealmente, deve-se utilizar o maior número possível de indivíduos em cada uma das categorias enzimáticas, atualizando esses intervalos periodicamente, à medida que amostras adicionais de indivíduos são testadas e pacientes com deficiência de biotinidase são identificados^{12,36}. As faixas de referência da atividade enzimática da biotinidase utilizadas para a classificação da deficiência de biotinidase são apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2. Classificação da deficiência de biotinidase conforme atividade enzimática da biotinidase

Classificação	Atividade enzimática da biotinidase
Deficiência profunda	Menor que 10% da média da atividade sérica normal
Deficiência parcial	Entre 10% e 30% da média da atividade sérica normal
Heterozigose para deficiência profunda	Aproximadamente 50% da média da atividade sérica normal

Fonte: Adaptado de Strovel *et al.* (2017) e Cowan *et al.* (2010)^{12,36}.

Apenas a dosagem quantitativa da atividade da biotinidase a partir de amostras de soro está disponível no SUS. Contudo, a literatura aponta que a dosagem da atividade enzimática pode ser medida de forma precisa em amostras obtidas a partir do soro e do plasma^{12,37}. Já a análise em outros tipos de amostras, como fibroblastos, leucócitos e outros extratos, pode apresentar desafios adicionais¹².

A detecção da atividade da enzima biotinidase pode ser realizada por meio de ensaios colorimétricos, fluorimétricos ou outros disponíveis, preferencialmente aqueles devidamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)²⁶. O método colorimétrico é utilizado com maior frequência para a análise⁵, através do uso do ácido biotina-4-aminobenzóico como substrato artificial. Em substituição ao ensaio colorimétrico, pode-se aplicar o método por técnica fluorescente, utilizando biotinil-6-aminoquilina como substrato^{38,39}. Especificações quanto ao tipo de amostra, volume de coleta, manuseio e condições de envio devem ser estabelecidas pelo laboratório de referência e disponibilizadas para a equipe de saúde. De forma geral, a literatura recomenda coletar aproximadamente 2 mL a 3 mL de sangue total, por punção venosa, em um tubo com heparina sódica ou heparina de lítio, a fim de se obter um volume de 1 mL a 2 mL de soro ou plasma sanguíneo^{12,26}.

Caso haja necessidade de transporte entre o ponto de coleta e o laboratório local, a amostra de sangue deve ser mantida resfriada entre 4°C e 8°C²⁶. A separação do plasma ou soro deve ser realizada por centrifugação refrigerada^{12,26}, idealmente em um período máximo de 1 hora após a coleta¹². A biotinidase não é estável e pode perder sua atividade na amostra armazenada em temperatura ambiente ou refrigerada entre 4°C e -20°C, já que a enzima só permanece estável

na temperatura entre -70°C e -80°C ⁷. Sendo assim, após a centrifugação, as amostras devem ser imediatamente congeladas a -80°C e permanecer neste estado até o momento do teste^{12,26}.

O envio da amostra ao laboratório referenciado deve seguir as orientações pré-estabelecidas pelo mesmo, que, no geral, consiste em armazenar a amostra em uma embalagem térmica (caixa de isopor ou similar), com aproximadamente 5 kg de gelo seco, seguindo as normas vigentes de envio de amostra biológica, para que se garanta o recebimento das amostras ainda congeladas²⁶.

É importante destacar que a dosagem quantitativa de biotinidase em indivíduos em tratamento medicamentoso com biotina é válida, visto que embora a biotina seja uma inibidora competitiva da biotinidase, a quantidade necessária de biotina para afetar significativamente a atividade da biotinidase é extremamente alta. Além disso, a concentração sérica no ensaio padrão para dosagem quantitativa da biotinidase é comumente diluída cerca de 40 vezes, dessa forma quando o indivíduo já está em tratamento com a biotina, a concentração no ensaio não afetará de forma significativa os resultados da atividade enzimática⁷.

De maneira semelhante ao teste de triagem, os principais fatores responsáveis por resultados falso-positivos na dosagem quantitativa da atividade da biotinidase são a prematuridade do recém-nascido e os aspectos relacionados aos cuidados com a amostra. Para a ocorrência de resultados falso-negativos, os principais fatores são o uso de sulfonamidas e a transfusão de hemoderivados antes da coleta²⁶.

Existem raros casos de indivíduos com deficiência de biotinidase que apresentam variantes Km da enzima biotinidase, situação em que ocorre alteração da afinidade da enzima pela biotina. Esses indivíduos exibem atividade enzimática normal nos testes usualmente realizados, que empregam biocitina como substrato. No entanto, a testagem com substratos mais específicos evidencia a diminuição de afinidade pela enzima e, conseqüentemente, um resultado diminuído da atividade enzimática, caracterizando a deficiência de biotinidase⁴⁰. Na maioria das vezes, são indivíduos clinicamente assintomáticos, mas que eventualmente podem apresentar quadros clínicos variáveis, necessitando de tratamento⁴¹. Em virtude da restrição de uso, este exame não está disponível no SUS e sua realização não é recomendada por este Protocolo.

4.3.2. Detecção molecular de variante patogênica em deficiência de biotinidase

A detecção molecular de variantes patogênicas associadas à deficiência de biotinidase é um método complementar disponível no SUS para elucidação diagnóstica dos casos em que a dosagem quantitativa da atividade da biotinidase apresentou resultados contraditórios^{21,35}. Embora a dosagem quantitativa da atividade da biotinidase seja geralmente suficiente para confirmar o diagnóstico, ela pode não conseguir discriminar de forma adequada se uma pessoa tem deficiência parcial ou perfil heterozigoto para a deficiência de biotinidase profunda⁷, bem como apresentar resultados contraditórios.

Os testes de detecção molecular podem ser realizados por meio da análise direcionada de variantes patogênicas do gene *BTD* ou do sequenciamento genético completo^{42,43}. A análise é realizada em ácido desoxirribonucleico (DNA) extraídos a partir de leucócitos, fibroblastos ou manchas de sangue seco, obtidos de 1 mL a 2 mL de sangue total coletado em tubo contendo

ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Recomenda-se que as amostras para testes de DNA sejam enviadas ao laboratório o quanto antes, mesmo permanecendo estáveis por vários dias após a coleta¹².

O gene *BTD* está localizado na região 25 do braço curto do cromossomo 3 (3p25) e possui quatro éxons, com comprimento total de 1.629 pares de bases^{44,45}. Mais de 200 variantes patogênicas já foram reconhecidas e é provável que a lista de variantes que causam a deficiência de biotinidase⁴⁶. No Brasil, um estudo identificou 39 variantes do gene *BTD*, com maior ocorrência da c.1330G>C (p.D444H), c.755A>G (p.D252G) e c.[1330G>C;511G>A] (p.[D444H;A171T]), com frequências alélicas de 46,7%, 5,8% e 3,6%, respectivamente⁴⁷.

Variantes patogênicas do gene *BTD* são frequentemente associadas a fenótipos específicos da deficiência de biotinidase. A deficiência de biotinidase profunda está frequentemente ligada a variantes patogênicas graves em homozigose (casos em que o indivíduo possui duas cópias idênticas de um alelo variante para o gene) ou em heterozigose composta (casos em que o indivíduo possui dois alelos variantes diferentes para o gene). Já a deficiência parcial é mais associada a condições de heterozigose composta, em especial entre a variante c.1330G>C (p.D444H) e outra variante grave⁶. Além das combinações de variantes mais comumente encontradas na deficiência profunda e na deficiência parcial, o indivíduo pode apresentar uma variante associada à deficiência profunda e outro alelo normal, o que é denominado como perfil heterozigoto para deficiência profunda. Em geral, esse é o caso dos pais de pacientes com deficiência profunda de biotinidase⁴⁸.

Como quase todos os indivíduos com deficiência parcial apresentam a variante patogênica D444H, uma detecção molecular direcionada, com rastreamento da variante D444H e de variantes que comumente causam a deficiência profunda, pode ser útil para o diagnóstico⁷. Essa abordagem, embora raramente necessária, permite elucidar alguns casos. No entanto, muitas vezes os resultados não influenciam nas decisões de tratamento devido à baixa correlação entre genótipo e fenótipo⁷.

4.4. Diagnóstico diferencial

Muitas das manifestações clínicas da deficiência de biotinidase assemelham-se aos sinais e sintomas de outras condições clínicas, de modo que o diagnóstico diferencial é essencial para a correta identificação da doença²¹.

Manifestações como hipotonia e convulsões, seguidas de cetoacidose e acidose láctica ou hiperamonemia leve podem ser comuns a outras doenças metabólicas hereditárias. Erupção cutânea e alopecia também podem ocorrer em crianças com deficiência nutricional de biotina, deficiência de holocarboxilase sintetase ou deficiência de zinco²¹.

A deficiência nutricional de biotina, seja pelo perfil da dieta ou por alimentação prolongada por nutrição parenteral sem suplementação de biotina, também pode desencadear manifestações clínicas semelhantes à da deficiência de biotinidase⁶. Nesse caso, é possível realizar o diagnóstico diferencial através do histórico da dieta, como, por exemplo, indivíduos que consomem ovos crus; ou pelo histórico de nutrição parenteral prolongada²¹.

Casos de deficiência de carboxilase isolada podem ser diferenciados da deficiência de biotinidase pela análise de ácidos orgânicos urinários, ou pelo teste com administração de biotina, visto que na deficiência isolada de carboxilase não há resposta ao tratamento²¹.

Na deficiência de holocarboxilase sintetase observa-se também a redução da atividade de três carboxilases mitocondriais em leucócitos. Essa similaridade torna a diferenciação clínica mais desafiadora. No entanto, é possível efetuar essa distinção medindo a atividade da biotinidase, que nesses casos, apresenta-se dentro dos valores de referência²¹.

A deficiência de zinco envolve um desequilíbrio na homeostase desse mineral, resultando em dificuldades na sua utilização ou na interrupção de vias metabólicas essenciais para a integridade da pele. As lesões cutâneas são bastante características dessa condição, porém não é comum que o paciente apresente sinais ou sintomas como déficit cognitivo, cetoacidose, acidose lática ou hiperamonemia. Nos casos de deficiência de zinco, a suplementação promove a resolução dos sintomas, o que não ocorre na DB, onde o único tratamento disponível é a suplementação de biotina livre⁴⁹.

A perda auditiva neurossensorial tem muitas causas, sendo importante medir a atividade da biotinidase em crianças que apresentam outras características clínicas compatíveis com a deficiência de biotinidase²¹.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nesse PCDT todos os indivíduos com diagnóstico confirmado de deficiência de biotinidase por meio da dosagem quantitativa da atividade da biotinidase ou da detecção molecular de variante patogênica no gene *BTD*. Indivíduos com triagem neonatal alterada para deficiência de biotinidase ou com achados clínicos e laboratoriais compatíveis com deficiência de biotinidase devem ser incluídos neste Protocolo até a confirmação ou exclusão do diagnóstico de deficiência de biotinidase.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicações ao uso de biotina ou a qualquer procedimento preconizado por este Protocolo, estão excluídos do uso do respectivo medicamento ou procedimento.

7. CASOS ESPECIAIS

A detecção molecular de variantes patogênicas não é usada rotineiramente no diagnóstico da deficiência de biotinidase pela ausência de uma evidente correlação genótipo-fenótipo e não se mostra uma ferramenta diagnóstica útil para o estabelecimento do prognóstico

desses pacientes^{47,50,51}. Assim, esse tipo de exame fica restrito a casos especiais, quando há necessidade de elucidação de resultados enzimáticos contraditórios.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Não há cura para a deficiência de biotinidase, portanto, o tratamento deve ser iniciado quando houver suspeita da doença, por meio das manifestações clínicas ou do resultado da triagem neonatal alterada para deficiência de biotinidase e, após a confirmação efetiva do diagnóstico, deve ser mantido por toda a vida⁵². Quanto mais precoce for o diagnóstico de deficiência de biotinidase, maior o benefício do tratamento e menor a probabilidade de manifestações clínicas^{3,7,21,53}. Recomenda-se que o uso de biotina não seja interrompido, visto que os sintomas da deficiência de biotinidase retornam quando a farmacoterapia é descontinuada, seja acidentalmente ou por falha de adesão ao tratamento⁷.

8.1. Tratamento não medicamentoso

Até o momento, inexistente tratamento não-medicamentoso para a deficiência de biotinidase com evidências científicas robustas.

8.2. Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso disponível e recomendado para a deficiência de biotinidase consiste na suplementação de biotina oral em sua forma livre⁵². O tratamento com biotina é recomendado para indivíduos com deficiência profunda ou parcial, por toda a vida, uma vez que ambas resultam em chances aumentadas de manifestações clínicas²¹.

Embora haja controvérsias da terapia direcionada em pacientes com deficiência parcial, os benefícios potenciais do tratamento superam os riscos de danos irreversíveis causados pela doença metabólica hereditária¹³. Por isso, há um consenso de que pacientes com deficiência parcial devem receber a suplementação com biotina oral em doses baixas^{8,13,21,26}. Seguindo nessa mesma direção, a bula da biotina recomenda a suplementação com biotina em pacientes com deficiência profunda e deficiência parcial, de maneira vitalícia e sem interrupções⁵³. Além da eficácia e efetividade, o tratamento com biotina traz vantagens adicionais devido ao seu baixo custo, e por ter mostrado segurança mesmo em altas concentrações^{13,54}.

Após o início do tratamento com biotina em pacientes sintomáticos, o tempo para melhora das manifestações clínicas pode variar entre horas e semanas. A maioria dos indivíduos sintomáticos apresenta melhora em sintomas como alopecia, erupção cutânea, ataxia e atraso no desenvolvimento mental^{3,13}. Em uma busca sistematizada para atualização deste Protocolo, foram identificados três estudos, sendo dois publicados em 2015^{55,56}, posteriormente à publicação do

Relatório de Recomendação da Biotina da Conitec (2012)⁵². Em um desses estudos, Szymańska *et al.* (2015)⁵⁶, descreveram o acompanhamento de 22 pacientes pediátricos com deficiência de biotinidase na Polônia, os quais foram diagnosticados a partir das manifestações clínicas e por triagem familiar. Os pacientes foram acompanhados por um período que variou de um a 20 anos, durante o qual todos receberam suplementação oral de biotina. As crianças sintomáticas iniciaram com uma dose diária de 20 mg, gradualmente reduzida para 5 mg, enquanto os pacientes assintomáticos receberam uma dose fixa de 5 mg por dia. Na maioria dos pacientes sintomáticos que receberam uma dose de biotina de 20 mg, gradualmente reduzida para 5 mg, observou-se uma rápida melhora nas habilidades psicomotoras, e aqueles com manifestações cutâneas alcançaram resolução completa do quadro. Distúrbios comportamentais e leve retardo intelectual foram observados na maioria dos pacientes sintomáticos, mesmo após o início do tratamento. Nos pacientes que já apresentavam atrofia progressiva do nervo óptico, não foi observada deterioração óptica adicional após a suplementação com biotina oral. Da mesma forma, nos pacientes que já apresentavam perda auditiva neurossensorial antes do tratamento não houve reversão ou progressão dos sintomas. Nenhum dos pacientes assintomáticos apresentou manifestações clínicas após o início do tratamento⁵⁶.

Já o estudo norte-americano realizado por Jay *et al.* (2015)⁵⁵ acompanhou 142 crianças com deficiência de biotinidase ao longo de um período de 25 anos, todas diagnosticadas pela triagem neonatal. Dentre os pacientes, 22 apresentavam deficiência profunda e 120 apresentavam deficiência parcial. As crianças com deficiência profunda de biotinidase, foram tratadas com suplementação oral de biotina, recebendo doses diárias entre 10 mg e 15 mg. Nenhuma dessas crianças apresentou hipotonia, convulsões, atraso no desenvolvimento, atrofia óptica ou problemas auditivos. No entanto, sete crianças apresentaram manifestações cutâneas, necessitando ajuste da dose diária de biotina de 10 mg para 15 mg. Cinco crianças apresentaram problemas de visão, como astigmatismo ou a necessidade de uso de óculos. Os pacientes com deficiência parcial receberam, em média, uma dose diária de 5 mg de biotina. De forma geral, a terapia com biotina preveniu o desenvolvimento de problemas neurológicos e cutâneos⁵⁵.

8.2.1. Medicamentos

- Biotina: cápsulas de 2,5 mg

Nota: Algumas apresentações magistrais líquidas da biotina podem estar disponíveis. Entretanto, alguns aspectos farmacotécnicos relacionados à biotina nessas formulações levantam preocupações, como: 1) a baixa solubilidade da biotina em soluções aquosas, exigindo técnicas de solubilização muitas vezes não disponíveis nas farmácias; 2) a quantidade visível de biotina para preparar uma solução ou xarope na concentração de 10 mg/5 mL é extremamente pequena, dificultando a inspeção de solubilização da mesma; 3) a necessidade de refrigeração dessas formulações reduzem ainda mais a solubilidade da biotina e, mesmo que a formulação seja bem agitada antes da administração, a dose efetivamente administrada de biotina pode ser consideravelmente baixa e inconsistente⁷. Tais limitações justificam a oferta exclusiva das cápsulas de biotina no âmbito do SUS, sendo essa a única apresentação com registro sanitário válido junto à Anvisa⁵³.

8.2.2. Esquemas de administração

Para pacientes com diagnóstico de deficiência parcial de biotinidase, deve ser utilizada biotina na dose oral inicial de 5 mg/dia, independentemente do peso corporal. Para pacientes com diagnóstico de deficiência profunda, deve ser utilizada biotina na dose oral inicial de 10 mg/dia, independentemente do peso corporal. Para casos sem resposta com a dose-padrão ou com exacerbações da doença, o que raramente ocorre, doses maiores podem ser utilizadas^{26,53}. Meninas na fase da puberdade que apresentarem queda de cabelos e anormalidades cutâneas deverão receber a dose máxima: 20 mg/dia²⁶.

Quanto à administração da cápsula, é importante orientar o paciente a degluti-la inteira, sem mordê-la ou mastigá-la⁵³. No caso de lactentes, pré-escolares ou pacientes com dificuldades de deglutição, a Anvisa ressalta algumas particularidades para a administração da biotina, podendo-se retirar o conteúdo da cápsula e administrá-lo junto ao leite materno, fórmula infantil ou outro leite, com uma colher ou dispensador^{7,21,53}. O Quadro 3 apresenta o passo-a-passo para esse modo de administração.

Quadro 3. Preparação da biotina para administração em pacientes impossibilitados ou com dificuldades em deglutir cápsulas

Antes do preparo ⁵⁷	Passo 1: Lave com água e sabão a colher ou o dispensador que será usado para a administração do medicamento. Em seguida, seque-o completamente com um pano limpo e seco;
	Passo 2: Cubra um espaço previamente higienizado com um pano limpo ou um papel toalha novo;
	Passo 3: Higienize as mãos com água e sabão, secando-as por completo com toalha ou pano limpo;
Preparo e administração ^{7,21,53}	Passo 4: Adicione leite materno, fórmula infantil ou outro tipo de leite na colher ou dosador que será utilizado para administração;
	Passo 5: Abra a cápsula do medicamento e despeje o conteúdo dentro da colher ou do dosador. É importante verificar a quantidade de cápsulas prescritas pelo médico. Se forem duas ou mais cápsulas, abra uma cápsula por vez e despeje o conteúdo dentro da colher ou dosador, de maneira cuidadosa, para não espalhar o pó e perder dose;
	Passo 6: Administre o conteúdo da colher ou do dosador ao paciente;
	Passo 7: Preencha novamente a colher ou o dosador com o líquido utilizado no passo anterior e administre ao paciente. Dessa forma, serão removidos quaisquer resíduos do conteúdo da cápsula da colher ou do dosador, administrando a dose completa.
Cuidados Especiais ^{21,57}	Evite preparar o medicamento no banheiro ou na cozinha devido ao excesso de calor e umidade. Certifique-se de que não há corrente de ventilação no local para que não corra o risco de o vento espalhar o conteúdo da cápsula.

	Não é recomendado colocar o conteúdo da cápsula dentro de uma garrafa, frasco ou mamadeira, visto que parte da biotina pode aderir ao material da parede desses utensílios, reduzindo a dose total administrada e assim prejudicando o tratamento.
--	--

Fonte: Adaptado de Wolf (2010), Wolf (2000), Anvisa (2021) e Ministério da Saúde (2021)^{7,21,53,57}.

8.2.3. Critérios de interrupção

O tratamento com a biotina é vitalício, ou seja, deve ser realizado por toda a vida, mesmo que não haja sinais e sintomas da doença. A interrupção ou baixa adesão da administração da biotina possibilita o retorno ou surgimento das manifestações clínicas características da deficiência de biotinidase^{7,53}.

Pacientes que começaram o tratamento com biotina por serem inicialmente suspeitos para a deficiência de biotinidase, mas cujo diagnóstico foi descartado após dosagem quantitativa da atividade da biotinidase ou pela detecção molecular de variantes patogênicas devem interromper o tratamento para deficiência de biotinidase.

8.2.4. Eventos adversos

Os eventos adversos da biotina são raros, mas há relatos de desconforto gastrointestinal e irritações de pele⁵³. A biotina é bem tolerada na dose de até 20 mg ao dia. Em uma revisão da literatura sobre o uso de biotina em pacientes com deficiência de biotinidase, não foram encontrados trabalhos que descrevessem complicações agudas ou tardias com o uso prolongado da biotina²¹, não sendo verificado evento adverso algum ao longo de mais de 20 anos de experiência no tratamento de deficiência de biotinidase⁵⁸, nem registro de acúmulo de biocitina (metabólito tóxico da biotina) nos fluidos corporais, o que anteriormente suspeitava-se ser um possível risco⁵⁹.

Recomenda-se cuidado ao diagnosticar pacientes em uso de biotina com hipertireoidismo, visto que, em alguns casos, pode haver falsa elevação dos níveis de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) e falsa diminuição dos níveis do hormônio estimulador da tireoide (TSH) causados pelo uso contínuo da biotina⁶⁰.

8.2.5. Efetividade e adesão ao tratamento medicamentoso

O monitoramento dos ácidos orgânicos urinários é sugerido na literatura como forma de avaliar a efetividade e adesão do tratamento⁷. Embora cerca de 20% dos pacientes com deficiência de biotinidase, não tratados, apresentem excreção urinária normal⁶¹ desses ácidos, sua monitorização parece ser o único método para avaliar a dose de biotina⁷. Altas concentrações desses ácidos orgânicos em pacientes com deficiência de biotinidase e em tratamento com biotina podem indicar a necessidade de aumento de dose de biotina ou ainda, de baixa adesão ao tratamento⁷. No entanto, não há um consenso sobre sua aplicabilidade e esta avaliação não é recomendada neste Protocolo.

Já o monitoramento do nível sérico de biotina para avaliar a necessidade de ajuste de dose tem pouco valor na prática clínica, pois a quantidade de biotina fornecida na terapia está em doses farmacológicas e as concentrações elevadas de biotina no sangue apenas confirmam que o paciente está utilizando a biotina. Portanto, as determinações da concentração de biotina podem auxiliar na avaliação da adesão ao tratamento, mas não na necessidade de ajuste de dose. Além disso, o método utilizado para determinar a concentração de biotina muitas vezes não discrimina a biotina de seus metabólitos⁷.

8.2.6. Tratamento em populações específicas

8.2.6.1. Gestação

A Anvisa classifica a biotina como categoria de risco C no caso do tratamento de mulheres gestantes e não há evidências científicas de segurança para as que estão no período de amamentação. Recomenda-se nestes casos que a biotina oral só deva ser utilizada conforme orientação médica⁵³. Filhos de mães com deficiência de biotinidase parecem não apresentar aumento de risco significativo de malformações fetais⁶². Há poucos dados a respeito dos desfechos em gestações, mas um estudo publicado em 2005⁶² descreveu uma primigesta de 20 anos com o diagnóstico desde os sete meses de vida, cuja gestação evoluiu sem intercorrências e com controles laboratoriais normais, mantendo-se durante todo o período gestacional o uso de biotina⁶².

Estudos com animais (porcos e camundongos) também mostraram que altas doses de biotina na gestação não afetam o desenvolvimento embrionário nem aumentam o risco de malformações fetais ou desfechos perinatais desfavoráveis^{63,64}. De forma contrária, quando a deficiência de biotinidase não foi tratada com suplementação de biotina na gestação, foi demonstrada teratogenia em camundongos, com alta frequência de defeitos congênitos: fenda palatina (100%), micrognatia (100%) e micromelia (91,4%)^{48,64}.

Wolf *et al.* (2000)²¹ relataram que gestantes com deficiência profunda em tratamento com biotina não exibiram alterações nas gestações e os recém-nascidos foram considerados saudáveis. Isso indica a possibilidade de que a biotina possa ser um agente não teratogênico. O estudo ainda ressalta a recomendação de manter a suplementação regular para mulheres gestantes com deficiência de biotinidase, também prevenindo o desenvolvimento de doença metabólica hereditária pelo bebê. Apesar disso, essas evidências não são suficientes para uma recomendação padrão e ainda não há uma dose de biotina definida para gestantes. Logo, é essencial que essas pacientes sejam acompanhadas e sigam as orientações dos profissionais de saúde²¹.

9. MONITORAMENTO

Os pacientes com deficiência de biotinidase devem ser monitorizados por uma equipe multidisciplinar, de acordo com as manifestações multissistêmicas da doença²¹. O aconselhamento genético deve ser realizado aos pais, uma vez que a doença é autossômica recessiva e pode haver risco de ocorrência da deficiência de biotinidase entre outros irmãos do paciente²⁶.

Recomenda-se que o acompanhamento clínico ambulatorial que se segue ao diagnóstico seja realizado com frequência mínima mensal, até que haja remissão completa do quadro clínico. Após o controle total dos sintomas, recomenda-se uma frequência mínima trimestral para o acompanhamento durante o primeiro ano de vida; semestral entre 1 ano e 5 anos de idade; e anual após os 5 anos. Para os pacientes diagnosticados ainda assintomáticos, sugerem-se avaliações audiológica e oftalmológica, no mínimo, a cada 2 anos até os 16 anos de vida. Pacientes que já apresentavam essas manifestações clínicas no momento do diagnóstico devem ser monitorados pelo menos anualmente até os 16 anos de vida. Após essa idade, as avaliações podem manter-se bianuais ou conforme a sintomatologia^{6,65}.

Sugere-se incluir a avaliação para anormalidades neurológicas, achados cutâneos e infecções no exame físico desses pacientes⁶⁶. Na deficiência de biotinidase com resposta clínica à reposição de biotina na dose de 10 mg ao dia, as anormalidades bioquímicas e convulsões tendem a se resolver rapidamente após a instalação do tratamento, sendo posteriormente acompanhadas de melhora das manifestações cutâneas. Nas crianças com alopecia, o crescimento do cabelo tende a retornar durante um período de semanas a meses. Atrofia óptica e perda auditiva podem ser resistentes à terapia, especialmente se decorrido longo período entre as manifestações clínicas e o início do tratamento^{21,67}. Assim sendo, considera-se resposta terapêutica ao tratamento, a melhora clínica da doença em relação aos sintomas neurológicos e dermatológicos, não sendo necessária a realização de exames laboratoriais adicionais³³.

Os anticonvulsivantes, como a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e a pirimidona, são antagonistas da biotina, podendo diminuir a sua absorção e reduzir os níveis séricos quando administrados simultaneamente. Portanto, recomenda-se que o uso concomitante de anticonvulsivantes e biotina seja feito com cautela e monitoramento contínuo da resposta clínica⁵³.

Casos que não apresentem resposta adequada ao tratamento devem ser devidamente justificados pelo médico assistente em Centro de Referência para aumento da dose de biotina até 20 mg ao dia.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses de medicamento prescritas e dispensadas e da adequação de uso durante o tratamento. Pacientes com deficiência de biotinidase devem ser atendidos em serviços especializados em doenças raras para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento. O cuidado dos pacientes com deficiência de biotinidase deve estar articulado com o Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde.

Pacientes com deficiência de biotinidase devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de eventos adversos.

Pacientes com suspeita de deficiência de biotinidase devem ser encaminhados, preferencialmente, a um serviço especializado ou de referência em doenças raras para seu adequado diagnóstico. Cabe destacar que, sempre que possível, o atendimento da pessoa com deficiência de biotinidase deve ocorrer por equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a adoção de terapias de apoio conforme sua necessidade funcional e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde.

Deve-se verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03), terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e medicamentos (Grupo 06) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada. Os procedimentos citados neste PCDT, coleta de sangue para triagem neonatal (1), o teste de triagem neonatal ou qualitativo para a deficiência de biotinidase (2), a dosagem quantitativa da atividade da biotinidase (3), a detecção molecular de variante patogênica em deficiência de biotinidase (4), o acompanhamento médico em centro especializado (5) e a biotina cápsulas de 2,5 mg (6), são compatíveis, respectivamente, com os seguintes códigos no SIGTAP:

02.01.02.005-0 - COLETA DE SANGUE PARA TRIAGEM NEONATAL;

02.02.11.010-9 - DOSAGEM DA ATIVIDADE DA BIOTINIDASE EM AMOSTRAS DE SANGUE EM PAPEL DE FILTRO (COMPONENTE DO TESTE DO PEZINHO);

02.02.11.011-7 - DOSAGEM QUANTITATIVA DA ATIVIDADE DA BIOTINIDASE EM AMOSTRAS DE SORO;

02.02.11.013-3 - DETECÇÃO MOLECULAR DE MUTAÇÃO EM DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE;

03.01.12.007-2 - ACOMPANHAMENTO EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE TRIAGEM NEONATAL (SRTN) PACIENTE COM DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE;

06.04.63.002-6 - BIOTINA 2,5 MG CÁPSULA.

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 (consolidada no Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº

2/2017 e na Seção XIV do Capítulo II do Título III da Portaria de Consolidação GM/MS nº 6/2017), relativas à Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras^{68,69}.

A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Primária e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde. A Atenção Primária é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção primária.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações beneficentes e voluntárias são o lócus da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras.

Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os serviços de atenção especializada em doenças raras.

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pacientes com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

12. REFERÊNCIAS

1. Moss J, Lane MD. The biotin-dependent enzymes. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 1971;35:321-442.
2. Wolf B, Hsia YE, Sweetman L, Feldman G, Boychuk RB, Bart RD, et al. Multiple carboxylase deficiency: clinical and biochemical improvement following neonatal biotin treatment. *Pediatrics.* 1981;68(1):113-118.
3. Saleem H, Simpson B. Biotinidase Deficiency. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL)2023.
4. Hymes J, Wolf B. Biotinidase and its roles in biotin metabolism. *Clin Chim Acta.* 1996;255(1):1-11.
5. 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(3):273-281.
6. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genet Med.* 2012;14(6):565-575.
7. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2010;100(1):6-13.
8. Lara MT, Aguiar MJB, Giannetti JG, Januário JN. Deficiência de biotinidase: aspectos clínicos, diagnósticos e triagem neonatal. *Rev Med Minas Gerais.* 2014;24(3):388-396.
9. McVoy JR, Levy HL, Lawler M, Schmidt MA, Ebers DD, Hart PS, et al. Partial biotinidase deficiency: clinical and biochemical features. *J Pediatr.* 1990;116(1):78-83.
10. Suormala TM, Baumgartner ER, Wick H, Scheibenreiter S, Schweitzer S. Comparison of patients with complete and partial biotinidase deficiency: biochemical studies. *J Inher Metab Dis.* 1990;13(1):76-92.
11. Azevedo TM, Carvalho EAA, Carvalho SAS, Starling ALP, Arantes RR, Rodrigues VLG, et al. Hearing disorders and biotinidase deficiency: an integrative literature review. *Rev CEFAC.* 2022;24(1).
12. Strovel ET, Cowan TM, Scott AI, Wolf B. Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017;19(10).
13. Canda E, Kalkan Ucar S, Coker M. Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact And Management Strategies. *Pediatric Health Med Ther.* 2020;11:127-133.
14. Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhos C, et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(3):295-299.
15. Pinto AL, Raymond KM, Bruck I, Antoniuk SA. [Prevalence study of biotinidase deficiency in newborns]. *Rev Saude Publica.* 1998;32(2):148-152.
16. Carvalho NO, Januário JN, Felix GLP, Nolasco DM, Ladeira RVP, Del Castillo DM, et al. Frequency of biotinidase gene variants and incidence of biotinidase deficiency in the Newborn Screening Program in Minas Gerais, Brazil. *J Med Screen.* 2020;27(3):115-120.
17. Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS), 2024. Cenário de doenças raras no Brasil. Disponível em: <https://raras.org.br/>. Acesso em: 12 de junho.
18. Ministério da Saúde, DATASUS, 2022. DATASUS – SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade. Disponível em: <http://sim.saude.gov.br/default.asp>.
19. Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL, Parker WD, et al. Phenotypic variation in biotinidase deficiency. *J Pediatr.* 1983;103(2):233-237.

20. Arantes RR, Rodrigues VM, Norton RC, Starling ALP. Deficiência de biotinidase: da triagem neonatal à confirmação diagnóstica e ao tratamento. *Rev Med Minas Gerais*. 2016;26:S48-S51.
21. Wolf B. Biotinidase Deficiency. *GeneReviews*®. 2000:1993-2023.
22. Ministério da Saúde, Tecnologia Secretária de Ciência, Inovação e Complexo da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, 2023. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Diretrizes Clínicas. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes-metodologicas-elaboracao-de-diretrizes-clinicas-2020.pdf.
23. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática, 2016. Triagem neonatal biológica: manual técnico. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf. Acesso em: 01 de Março.
24. Silva AF, Moraes CV, Pelissari GA, Carneiro ZA, Lopes MA, Borsatto T, et al. Hipoventilação relacionada ao sono de origem central secundária à deficiência de biotinidase: relato de caso. *Revistas USP - Medicina (Ribeirão Preto)*. 2021;54(1):e166390.
25. Wolf B, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Lott IT, Baumgartner ER, Suormala T, et al. Delayed-onset profound biotinidase deficiency. *J Pediatr*. 1998;132(2):362-365.
26. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática, 2015. Triagem neonatal: deficiência de biotinidase Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_deficiencia_biotinidase.pdf.
27. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática, Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados, 2023. NOTA TÉCNICA Nº 76/2023-CGSH/DAET/SAES/MS. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/legislacao/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-76-2023-cgsh-daet-saes-ms/view>.
28. Thibodeau DL, Andrews W, Meyer J, Mitchell P, Wolf B. Comparison of the effects of season and prematurity on the enzymatic newborn screening tests for galactosemia and biotinidase deficiency. *Screening*. 1993;2(1):19-27.
29. Suormala T, Wick H, Baumgartner ER. Low biotinidase activity in plasma of some preterm infants: possible source of false-positive screening results. *Eur J Pediatr*. 1988;147(5):478-480.
30. Mesquita APhR, Marqui ABT, Silva-Grecco RL, Balarin MAS. Profissionais de Unidades Básicas de Saúde sobre a triagem neonatal. *Revista De Ciências Médicas*. 2017;26(1):1-7.
31. Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro, 2012. PORTARIA Nº 2.829, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2012. Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria nº 822/GM/MS, de 6 de junho de 2001. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829_14_12_2012.html. Acesso em: 13 de junho.
32. Wolf B. Disorders of biotin metabolism. In: McGraw Hill, ed. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8 ed: McGraw Hill, New York; 2001:3935-3962.
33. Silvestre CPC, Cortés BM. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. Déficit múltiple de carboxilasas. In: Ergon, ed. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2 ed. Madrid 2006:393-406.
34. Baumgartner M, Suormala T. Biotin-responsive Disorders. In: Spring-Verlag H, ed. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 3 ed. Berlin 2000:223-231.
35. Asgari A, Rouhi Dehnabeh S, Zargari M, Khani S, Mozafari H, Varasteh A, et al. Clinical, Biochemical and Genetic Analysis of Biotinidase Deficiency in Iranian Population. *Arch Iran Med*. 2016;19(11):774-778.
36. Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B, Committee Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genet Med*. 2010;12(7):464-470.
37. Wolf B, Secor McVoy J. A sensitive radioassay for biotinidase activity: deficient activity in tissues of serum biotinidase-deficient individuals. *Clin Chim Acta*. 1983;135(3):275-281.

38. Wastell H, Dale G, Bartlett K. A sensitive fluorimetric rate assay for biotinidase using a new derivative of biotin, biotinyl-6-aminoquinoline. *Anal Biochem.* 1984;140(1):69-73.
39. Broda E, Baumgartner ER, Scholl S, Stopsack M, Horn A, Rhode H. Biotinidase determination in serum and dried blood spots--high sensitivity fluorimetric ultramicro-assay. *Clin Chim Acta.* 2001;314(1-2):175-185.
40. Suormala T, Ramaekers VT, Schweitzer S, Fowler B, Laub MC, Schwermer C, et al. Biotinidase Km-variants: detection and detailed biochemical investigations. *J Inher Metab Dis.* 1995;18(6):689-700.
41. Ramaekers VT, Brab M, Rau G, Heimann G. Recovery from neurological deficits following biotin treatment in a biotinidase Km variant. *Neuropediatrics.* 1993;24(2):98-102.
42. Dobrowolski SF, Angeletti J, Banas RA, Naylor EW. Real time PCR assays to detect common mutations in the biotinidase gene and application of mutational analysis to newborn screening for biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2003;78(2):100-107.
43. Pomponio RJ, Hymes J, Reynolds TR, Meyers GA, Fleischhauer K, Buck GA, et al. Mutations in the human biotinidase gene that cause profound biotinidase deficiency in symptomatic children: molecular, biochemical, and clinical analysis. *Pediatr Res.* 1997;42(6):840-848.
44. Cole H, Reynolds TR, Lockyer JM, Buck GA, Denson T, Spence JE, et al. Human serum biotinidase. cDNA cloning, sequence, and characterization. *J Biol Chem.* 1994;269(9):6566-6570.
45. Knight HC, Reynolds TR, Meyers GA, Pomponio RJ, Buck GA, Wolf B. Structure of the human biotinidase gene. *Mamm Genome.* 1998;9(4):327-330.
46. Procter M, Wolf B, Mao R. Forty-eight novel mutations causing biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2016;117(3):369-372.
47. Borsatto T, Sperb-Ludwig F, Lima SE, Carvalho MRS, Fonseca PAS, Camelo Jr JS, et al. Biotinidase deficiency: Genotype-biochemical phenotype association in Brazilian patients. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177503.
48. Wolf B. First microdeletion involving only the biotinidase gene that can cause biotinidase deficiency: A lesson for clinical practice. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;6:74-76.
49. Bellini T, Bustaffa M, Tubino B, Giordano B, Formigoni C, Fueri E, et al. Acquired and Inherited Zinc Deficiency-Related Diseases in Children: A Case Series and a Narrative Review. *Pediatr Rep.* 2024;16(3):602-617.
50. Muhl A, Moslinger D, Item CB, Stockler-Ipsiroglu S. Molecular characterisation of 34 patients with biotinidase deficiency ascertained by newborn screening and family investigation. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(4):237-243.
51. 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:S46-49.
52. Ministério da Saúde, Tecnologia e Insumos Estratégicos Secretaria de Ciência, 2012. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC: Biotina para o Tratamento da Deficiência de Biotinidase. Disponível em: <http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Incorporados/Biotina-final.pdf>. Acesso em: 14 de junho.
53. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2021. Untral® - Biotina (Bula). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Untral>. Acesso em: 15 de Junho.
54. Maguolo A, Rodella G, Dianin A, Monge I, Messina M, Rigotti E, et al. Newborn Screening for Biotinidase Deficiency. The Experience of a Regional Center in Italy. *Front Pediatr.* 2021;9:661416.
55. Jay AM, Conway RL, Feldman GL, Nahhas F, Spencer L, Wolf B. Outcomes of individuals with profound and partial biotinidase deficiency ascertained by newborn screening in Michigan over 25 years. *Genet Med.* 2015;17(3):205-209.

- 56.Szymanska E, Sredzinska M, Lugowska A, Pajdowska M, Rokicki D, Tylki-Szymanska A. Outcomes of oral biotin treatment in patients with biotinidase deficiency - Twenty years follow-up. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;5:33-35.
- 57.Ministério da Saúde, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Coordenação Diagnóstica e Terapêutica (CDT) - Farmácia, 2021. Orientação sobre o uso de medicamentos. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/01/cartilha_farmacia_medicamento_iff_fiocruz.pdf. Acesso em: 01 de Fevereiro.
- 58.Wolf B. Biotinidase Deficiency: New Directions and Practical Concerns. *Curr Treat Options Neurol.* 2003;5(4):321-328.
- 59.Suormala TM, Baumgartner ER, Bausch J, Holick W, Wick H. Quantitative determination of biocytin in urine of patients with biotinidase deficiency using high-performance liquid chromatography (HPLC). *Clin Chim Acta.* 1988;177(3):253-269.
- 60.Odhaib SA, Mansour AA, Haddad NS. How Biotin Induces Misleading Results in Thyroid Bioassays: Case Series. *Cureus.* 2019;11(5):e4727.
- 61.Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA, McVoy JR, Grier RE, Leshner RT. Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis. *Ann Neurol.* 1985;18(5):614-617.
- 62.Hendriksz CJ, Preece MA, Chakrapani A. Successful pregnancy in a treated patient with biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(5):791-792.
- 63.Hamilton CR, Veum TL. Response of sows and litters to added dietary biotin in environmentally regulated facilities. *J Anim Sci.* 1984;59(1):151-157.
- 64.Watanabe T. Morphological and biochemical effects of excessive amounts of biotin on embryonic development in mice. *Experientia.* 1996;52(2):149-154.
- 65.Burlina A, Walter J. Various organic acidurias. In: Springer, ed. *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic disease.* 1 ed: Springer Berlin, Heidelberg; 2006:93-97.
- 66.Leon-Del-Rio A. Biotin in metabolism, gene expression, and human disease. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):647-654.
- 67.Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(7):481-484.
- 68.Ministério da Saúde, Brasil, 2017. Portaria de Consolidação GM/MS nº2, de 28 de setembro de 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html.
- 69.Ministério da Saúde, Brasil, 2017. Portaria de Consolidação GM/MS nº6, de 28 de setembro de 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0006_03_10_2017.html.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

BIOTINA

Eu, _____
(nome do[a] paciente ou seu responsável), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de biotina, indicada para o tratamento de deficiência de biotinidase.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- evita o aparecimento de manifestações da doença, bem como é importante para o desenvolvimento intelectual normal;
- melhora os sintomas da doença;
- previne as complicações da doença.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos:

- Medicamento classificado na gestação como categoria C (não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas);
- Os eventos adversos mais comuns do medicamento biotina são: desconforto gastrointestinal e irritação de pele;
- O medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) à biotina ou componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim/pela pessoa sob minha responsável (cujo nome está registrado neste termo), comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas a este 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: _____		

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Deficiência de Biotinidase, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (DGITS/SECTICS/MS). O painel de especialistas incluiu profissionais das áreas da genética médica, pediatria, farmácia, biologia e enfermagem. Também participaram representantes do Ministério da Saúde, metodologistas e representante de pacientes.

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, enviado ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

O público-alvo deste PCDT é composto por profissionais de saúde envolvidos no atendimento de pacientes com deficiência de biotinidase, em especial pediatras, neurologistas, dermatologistas, geneticistas, nutricionistas, enfermeiros, além de gestores/farmacêuticos envolvidos na disponibilização das intervenções apresentadas e gestores do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Os pacientes com diagnóstico confirmado ou casos suspeitos de deficiência de biotinidase são a população-alvo destas recomendações.

O processo de atualização iniciou-se com uma reunião para delimitação do pré-escopo do referido documento, realizada virtualmente por videoconferência, no dia 12 de junho de 2023. Em 12 de julho de 2023, ocorreu a reunião de escopo, realizada virtualmente por videoconferência, norteadas por uma revisão prévia de diretrizes clínicas e de revisões sistemáticas publicadas. Foram discutidas as condutas clínicas e tecnologias em saúde que poderiam ser priorizadas para elaboração de revisão das evidências com ou sem formulação de recomendações. Na reunião, foi definido que o texto do PCDT vigente deveria ser atualizado para incluir evidências mais recentes sobre a epidemiologia, critérios diagnósticos, tratamento e monitorização da doença. Não foi identificada nenhuma tecnologia em saúde para o diagnóstico ou tratamento da deficiência de biotinidase para avaliação de incorporação ao SUS.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Deficiência de Biotinidase foi apresentada na 118ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em setembro de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA).

4. Busca da evidência e recomendações

O processo de atualização desse PCDT incluiu buscas sistematizadas da literatura com o objetivo de embasar o texto do documento. A primeira busca teve como objetivo identificar diretrizes clínicas nacionais e internacionais e revisões sistemáticas sobre o cuidado da deficiência de biotinidase ou, ainda, estudos ou documentos nacionais que considerassem a perspectiva ou incluísse pacientes brasileiros na análise. A segunda busca procurou identificar estudos que abordassem a utilização da biotina (tecnologia em saúde recomendada neste PCDT) para o tratamento da deficiência de biotinidase. As publicações identificadas por meio das duas buscas foram utilizadas na composição do texto atualizado do PCDT. Dada a reconhecida escassez de evidências sobre deficiência de biotinidase, para abordar todos os pontos definidos no escopo deste PCDT, foram realizadas buscas manuais complementares, bem como realizada a consulta de outros recursos, de acordo com a solicitação dos especialistas do painel de escopo.

Como a biotina já é recomendada para o tratamento de deficiência de biotinidase, conforme PCDT publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 13, de 4/2018, esta recomendação não foi graduada.

5. Métodos e resultados da busca

Atualização do texto

Para a identificação de diretrizes clínicas nacionais e internacionais e revisões sistemáticas sobre o cuidado da deficiência de biotinidase e ou, ainda, estudos ou documentos nacionais que considerassem a perspectiva ou incluísse pacientes brasileiros na análise, foi utilizada a seguinte pergunta de pesquisa, considerando o acrônimo PCC (População, Conceito, Contexto):

População: Pacientes com deficiência de biotinidase.

Conceito: Publicações que focam ou fornecem recomendações sobre o cuidado da deficiência de biotinidase.

Contexto: Diretrizes clínicas internacionais e nacionais, revisões sistemáticas ou estudos com perspectiva brasileira.

Com base na pergunta de pesquisa descrita acima, foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Lilacs (via BVS). A busca foi realizada no dia 09 de março de 2023, sem restrições de data. Com o objetivo de tornar a busca mais sensível, foram considerados apenas os termos da condição clínica (deficiência de biotinidase). As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro A.

Quadro A. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de diretrizes clínicas, revisões sistemáticas ou documentos/estudos brasileiros sobre a deficiência de biotinidase

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE (via Pubmed)	"Biotinidase Deficiency"[Mesh] OR (Biotinidase Deficiencies) OR (Deficiencies, Biotinidase) OR (Deficiency, Biotinidase) OR (Deficiency, Multiple Carboxylase, Late-Onset) OR (Late-Onset Multiple Carboxylase Deficiency) OR (Late Onset Multiple Carboxylase Deficiency) OR (Multiple Carboxylase Deficiency, Late-Onset) OR (Multiple Carboxylase Deficiency, Late Onset) OR (BTD Deficiencies) OR (Deficiencies, BTD)OR (BTD Deficiency)OR (Deficiency, BTD) OR (Carboxylase Deficiency, Multiple, Late-Onset)OR (Late-Onset Biotin-Responsive Multiple Carboxylase Deficiency)OR (Late Onset Biotin Responsive Multiple Carboxylase Deficiency)	684
EMBASE	('biotinidase deficiency'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	321
LILACS (via BVS)	((("Biotinidase" OR "Biotinidasa" OR "Deficiência de Biotinidase" OR "Deficiência Múltipla de Carboxilase de Início Tardio" OR "Biotinidase Deficiency" OR "Biotinidase Deficiencies" OR "BTD Deficiencies" OR "BTD Deficiency" OR "Carboxylase Deficiency, Multiple, Late-Onset" OR "Deficiencies, Biotinidase" OR "Deficiencies, BTD" OR "Deficiency, Biotinidase" OR "Deficiency, BTD" OR "Deficiency, Multiple Carboxylase, Late-Onset" OR "Late Onset Biotin Responsive Multiple Carboxylase Deficiency" OR "Late Onset Multiple Carboxylase Deficiency" OR "Late-Onset Biotin-Responsive Multiple Carboxylase Deficiency" OR "Late-Onset Multiple Carboxylase Deficiency" OR "Multiple Carboxylase Deficiency, Late Onset" OR "Multiple Carboxylase Deficiency, Late-Onset" OR "Deficiencia de Biotinidasa"))	21

Fonte: autoria própria.

A elegibilidade dos estudos identificados foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes e as discrepâncias, quando necessário, foram resolvidas por um terceiro revisor. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma

Rayyan QCRI^{®1}. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, mantendo-se diretrizes clínicas e revisões sistemáticas que abordassem a deficiência de biotinidase, ou qualquer documento ou estudo nacional publicado que fornecesse informações sobre características da condição no Brasil.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

- (a) **Tema:** deficiência de biotinidase;
- (b) **Tipos de estudos:** Diretrizes clínicas e revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, ou qualquer tipo de documento ou estudo brasileiro publicado;
- (c) **Idioma:** português, inglês e espanhol.

Foram identificados 1.026 registros. Após a exclusão das duplicatas (n=64) e triagem pela leitura de títulos e resumos (n=962), 17 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo, sendo duas publicações não encontradas e 14 publicações incluídas. A Figura A, adaptada do modelo de fluxograma disponibilizado pela plataforma PRISMA², esquematiza o processo de seleção das evidências científicas e o Quadro B apresenta as principais características dos estudos incluídos.

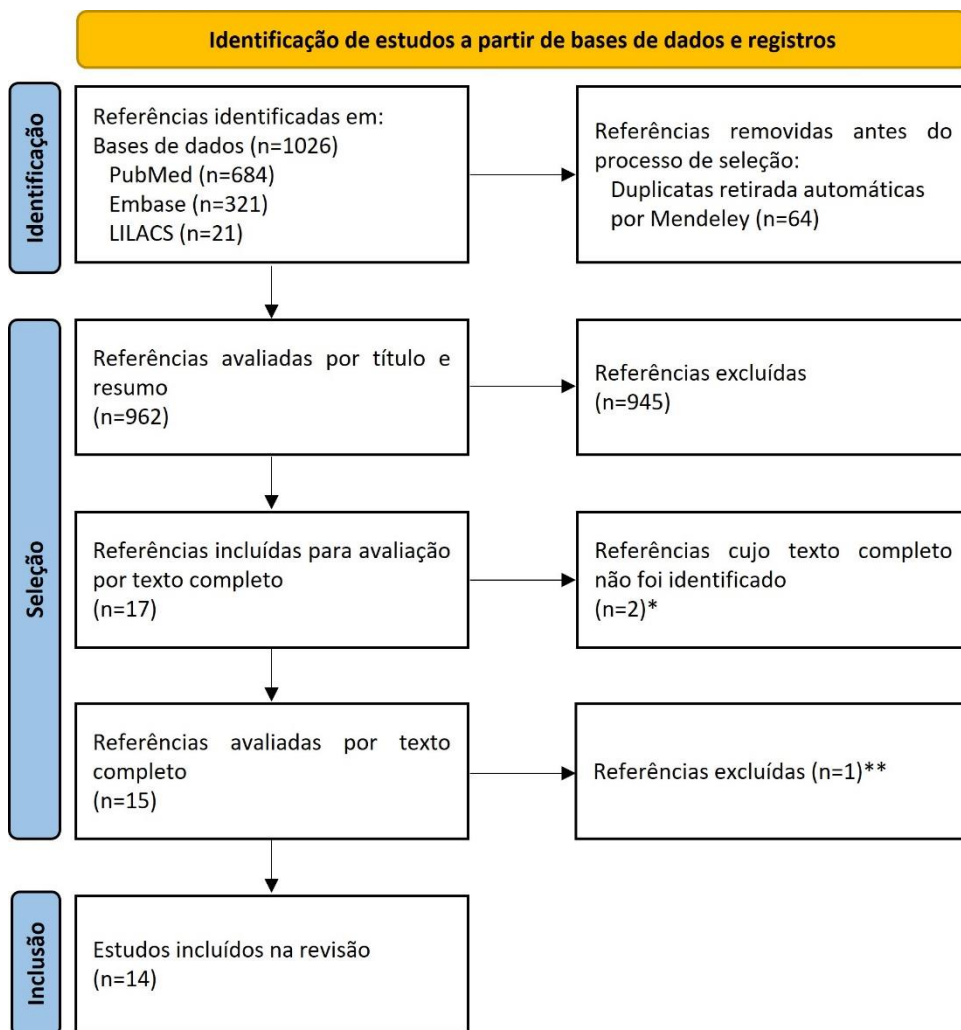


Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos

* Thomas J, Antonialli G, Viegas M, Oliveira R, Medeiros L, Silvestre AC, et al. Five years of expanded newborn screening program at Brazil's capital. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2017;5:65;

* Pinto L, Zago B, Coan C, Carvalho FL, Luca G, Goes J. Neonatal screening for biotinidase deficiency: Experience of the first six years in the state of Santa Catarina. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2017;5:49–50.

** Carvalho NO. Caracterização bioquímica e genética da deficiência de biotinidase no Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais: estudo prospectivo de cinco anos. Belo Horizonte: 2022. 96f. (Tese de Doutorado).

Fonte: autoria própria.

Quadro B. Características dos estudos incluídos

Autor (data)	Delineamento do estudo	Objetivo do estudo
Pinto (1998) ³	Observacional	Verificar a prevalência da deficiência de biotinidase e validar o teste de triagem neonatal, considerando a relação custo/benefício.
Thomason (1998) ⁴	Revisão sistemática	Avaliar as evidências da adequação de programas de triagem neonatal para erros congênitos do metabolismo.
Neto (2004) ⁵	Observacional	Descrever a triagem de recém-nascidos para deficiência de biotinidase em um programa privado.

Autor (data)	Delineamento do estudo	Objetivo do estudo
Luz (2008) ⁶	Observacional	Verificar a prevalência das doenças diagnosticadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).
Ministério da Saúde (2012) ⁷	Relatório de Recomendação	Recomendações sobre o uso da biotina para o tratamento da deficiência de biotinidase.
Borsatto (2014) ⁸	Experimental	Descrever o perfil clínico e genético de pacientes com atividade reduzida da biotinidase.
Lara (2015) ⁹	Observacional	Avaliar a incidência de deficiência de biotinidase entre recém-nascidos e seu desfecho clínico até um ano de idade.
Ministério da Saúde (2015) ¹⁰	Manual	Recomendações sobre a triagem neonatal de pacientes com deficiência de biotinidase.
Borsatto (2017) ¹¹	Experimental	Investigar a associação genótipo-fenótipo bioquímico em pacientes com baixa atividade de biotinidase.
Mesquita (2017) ¹²	Observacional	Descrever o conhecimento dos profissionais de saúde sobre a triagem neonatal.
Strovel (2017) ¹³	Diretriz clínica	Recomendações sobre as melhores práticas laboratoriais para testes de deficiência de biotinidase.
Carvalho (2019) ¹⁴	Observacional	Relatar novas variantes patogênicas que causam deficiência profunda ou parcial de biotinidase.
Carvalho (2020) ¹⁵	Observacional	Determinar a incidência de deficiência parcial e profunda de biotinidase e calcular a frequência de variantes do gene da biotinidase em um programa de triagem neonatal.
Silva (2021) ¹⁶	Observacional	Descrever o caso de uma paciente de três anos, com irregularidades respiratórias e bradicardia durante o sono, de origem central secundária à deficiência de biotinidase.

Fonte: autoria própria.

Tecnologia recomendada (Biotina)

Para atualização das evidências do PCDT de deficiência de biotinidase, foi realizada uma busca de evidências da literatura para identificação de estudos que avaliassem a biotina para o tratamento da deficiência de biotinidase. A pergunta de pesquisa utilizada, considerando o acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparador, *Outcome* – desfecho) foi:

População: pacientes diagnosticados com deficiência de biotinidase;

Intervenção: biotina;

Comparador: placebo, cuidado usual;

Desfechos: sintomas cutâneos, neurológicos, auditivos ou oftalmológicos avaliados pelo paciente ou observador, qualidade de vida, atividade da biotinidase e eventos adversos.

Foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane CENTRAL e Lilacs (via BVS). A busca foi realizada no dia 09 de maio de 2023, sem restrições para comparador, desfechos ou tipo de estudo. Não foram aplicados filtros de data. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro C.

Quadro C. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos sobre o uso da biotina para o tratamento da deficiência de biotinidase

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE (via Pubmed)	("Biotinidase Deficiency"[Mesh] OR (Biotinidase Deficiencies) OR (Deficiencies, Biotinidase) OR (Deficiency, Biotinidase) OR (Deficiency, Multiple Carboxylase, Late-Onset) OR (Late-Onset Multiple Carboxylase Deficiency) OR (Late Onset Multiple Carboxylase Deficiency) OR (Multiple Carboxylase Deficiency, Late-Onset) OR (Multiple Carboxylase Deficiency, Late Onset) OR (BTD Deficiency) OR (BTD Deficiencies) OR (Deficiencies, BTD) OR (Deficiency, BTD) OR (Carboxylase Deficiency, Multiple, Late-Onset) OR (Late-Onset Biotin-Responsive Multiple Carboxylase Deficiency) OR (Late Onset Biotin Responsive Multiple Carboxylase Deficiency)) AND ("Biotin"[Mesh] OR (Vitamin H) OR (Deacura) OR (Gabunat) OR (Medebiotin) OR (Medobiotin) OR (Biodermatin) OR (Biokur) OR (Biotin Gelfert) OR (Gelfert, Biotin) OR (Biotin Hermes) OR (Hermes, Biotin) OR (Biotin-Ratiopharm) OR (Biotin Ratiopharm) OR (Biotine Roche) OR (Roche, Biotine) OR (Rombellin))	459
Embase	'biotinidase deficiency'/exp OR 'biotinidase deficiency' AND 'biotin'/exp OR 'bio h tin' OR 'bioepiderm' OR 'bios ii' OR 'biotine' OR 'cis tetrahydro 2 oxothieno [3, 4 d] imidazoline 4 valeric acid' OR 'coenzyme r' OR 'd biotin' OR 'dextro biotin' OR 'hexahydro 2 oxo (1h) thieno [3, 4 d] imidazole 4 valeric acid' OR 'hexahydro 2 oxo 1h thieno [3, 4 d] imidazole 4 pentanoic acid' OR 'hexahydro 2 oxo 1h thieno [3, 4 d] imidazole 4 valeric acid' OR 'qizenday' OR 'vitamin bw' OR 'vitamin h' OR 'biotin' AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	166
Cochrane CENTRAL	#1 MeSH descriptor: [Biotinidase Deficiency] explode all trees #2 Biotinidase Deficiencies #3 Late Onset Multiple Carboxylase Deficiency #4 BTD Deficiency #5 Deficiency, BTD	4

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#6 Carboxylase Deficiency, Multiple, Late-Onset #7 Deficiencies, Biotinidase #8 Deficiency, Biotinidase #9 Multiple Carboxylase Deficiency, Late-Onset #10 Deficiency, Multiple Carboxylase, Late-Onset #11 Late Onset Biotin Responsive Multiple Carboxylase Deficiency #12 BTB Deficiencies #13 Late-Onset Multiple Carboxylase Deficiency #14 Late-Onset Biotin-Responsive Multiple Carboxylase Deficiency #15 Deficiencies, BTB #16 Multiple Carboxylase Deficiency, Late Onset #17 - #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 #18 MeSH descriptor: [Biotin] explode all trees #19 Biodermatin #20 Medobiotin #21 Biotin Ratiopharm #22 Biotin-Ratiopharm #23 Biotin Hermes #24 Hermes, Biotin #25 Deacura #26 Gabunat #27 Medebiotin #28 Biotin Gelfert #29 Gelfert, Biotin #30 Vitamin H #31 Biokur #32 Roche, Biotine #33 Biotine Roche #34 Rombellin #35 - #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 # 36 - #17 AND #35</p>	
Lilacs (via BVS)	<p>(mh:"Deficiência de Biotinidase" OR (deficiência de biotinidase) OR (deficiencia de biotinidasa) OR (biotinidase deficiency) OR (deficiência múltipla de carboxilase de início tardio) OR mh:c16.320.565.100.620.100* OR mh:c16.320.565.202.720.100* OR mh:c18.452.648.100.620.100* OR mh:c18.452.648.202.720.100*) AND (mh:"Biotina" OR (biotin) OR (biotina) OR (vitamina h) OR</p>	12

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	mh:d03.383.129.308.080* OR mh: d08.211.096*) AND (db:("LILACS"))	

Fonte: autoria própria.

A elegibilidade dos estudos identificados foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes e as discrepâncias, quando necessário, foram resolvidas por um terceiro revisor. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI^{®1}. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, mantendo-se estudos clínicos ou observacionais que avaliassem a biotina para o tratamento da deficiência de biotinidase.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

- (a) **Tipos de participantes:** pacientes (adultos e crianças) diagnosticados com deficiência de biotinidase;
- (b) **Tipo de intervenção:** biotina, administrada em qualquer dose;
- (c) **Tipos de estudos:** ensaios clínicos, randomizados ou não, ou estudos observacionais;
- (d) **Comparador:** cuidado usual ou placebo;
- (d) **Desfechos:** sintomas cutâneos avaliados pelo paciente ou observador, sintomas cutâneos avaliados por paciente ou observador, qualidade de vida, eventos adversos;
- (e) **Idioma:** apenas textos publicados em inglês, português ou espanhol.
- (f) **Crítérios de exclusão:** foram excluídos estudos que utilizassem como comparador medicamentos não incorporados ao SUS; relatos e série de casos; qualquer tipo de estudo não publicado em português, inglês ou espanhol.

Foram identificados inicialmente 641 registros. Após a exclusão das duplicatas (n=40) e triagem pela leitura de títulos e resumos (n=601), três publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo, sendo todas incluídas. A Figura B, adaptada do modelo de fluxograma disponibilizado pela plataforma PRISMA², esquematiza o processo de seleção das evidências científicas.

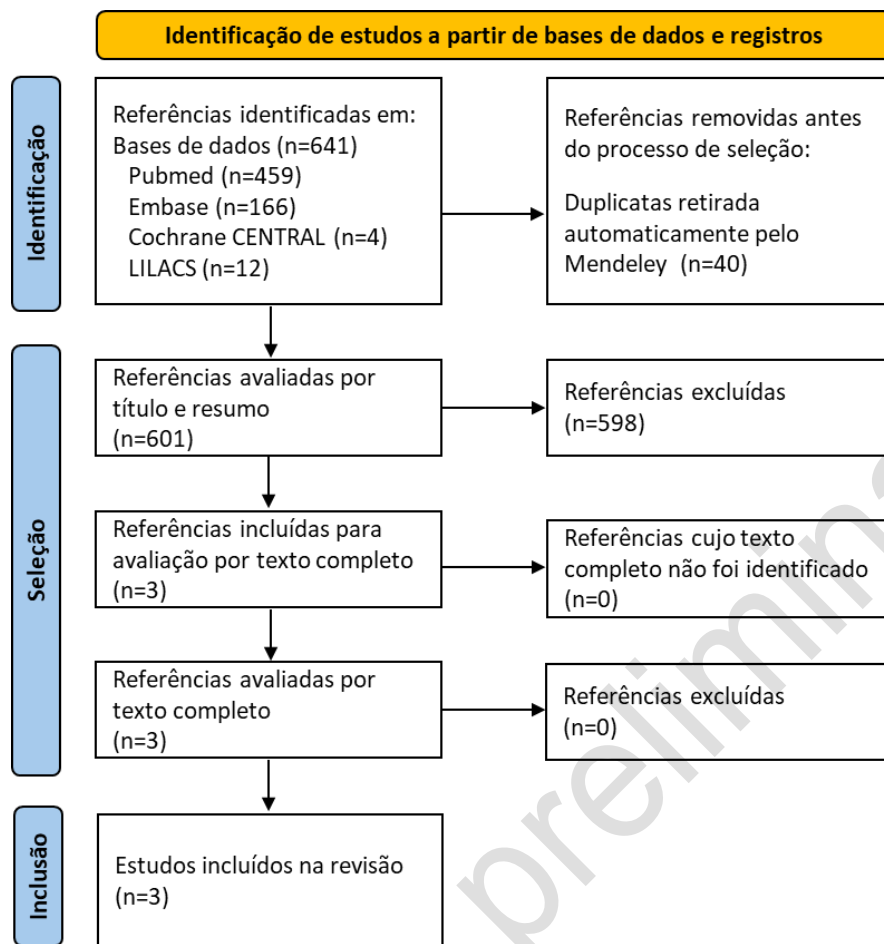


Figura B. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos
Fonte: autoria própria.

Dentre as três publicações selecionadas na busca sistemática da tecnologia recomendada (biotina), utilizando critérios rígidos, verificou-se que duas foram publicadas após a incorporação da biotina ao SUS, em 2012. O Quadro D apresenta as principais características dos estudos incluídos.

Quadro D. Características dos estudos incluídos

Autor (data)	Delineamento do estudo	Objetivo do estudo
Georgala (1996) ¹⁷	Observacional	Avaliar a atividade da biotinidase em pacientes com alopecia areata antes e após a terapia com biotina.
Jay (2015) ¹⁸	Observacional	Relatar a experiência e os resultados de crianças identificadas com deficiência profunda e parcial de biotinidase.
Szymańska (2015) ¹⁹	Observacional	Avaliar os resultados clínicos e a eficácia da suplementação oral de biotina introduzida em vários estágios da doença em pacientes com deficiência de biotinidase.

Fonte: autoria própria.

6. Referências

1. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*. 2016;5:210.
2. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
3. Pinto AL, Raymond KM, Bruck I, Antoniuk SA. [Prevalence study of biotinidase deficiency in newborns]. *Rev Saude Publica*. 1998;32(2):148–52.
4. Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, et al. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med*. 1998;20(3):331–43.
5. Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhos C, et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(3):295–9.
6. Luz GS, Carvalho MDB, Pelloso SM, Higarashi IH. Prevalência das doenças diagnosticadas pelo programa de triagem neonatal em Maringá, Paraná, Brasil: 2001-2006 / Prevalence of diseases diagnosed by the Program of Neonatal Screening in Maringá, Paraná, Brazil: 2001-2006. *Revista gaúcha de enfermagem*. 2008;9(3):446–53.
7. Ministério da Saúde, Tecnologia e Insumos Estratégicos Secretaria de Ciência, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, 2012. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC: Biotina para o Tratamento da Deficiência de Biotinidase. Available from: <http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Incorporados/Biotina-final.pdf>.
8. Borsatto T, Sperb-Ludwig F, Pinto LL, Luca GR, Carvalho FL, Souza CF, et al. Biotinidase deficiency: clinical and genetic studies of 38 Brazilian patients. *BMC Med Genet*. 2014;15:96.
9. Lara MT, Gurgel-Giannetti J, Aguiar MJ, Ladeira RV, Carvalho NO, Del Castillo M, et al. High Incidence of Biotinidase Deficiency from a Pilot Newborn Screening Study in Minas Gerais, Brazil. *JIMD Rep*. 2015;24:103–7.
10. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal: deficiência de biotinidase. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_deficiencia_biotinidase.pdf.
11. Borsatto T, Sperb-Ludwig F, Lima SE, Carvalho MRS, Fonseca PAS, Camelo JrJS, et al. Biotinidase deficiency: Genotype-biochemical phenotype association in Brazilian patients. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177503.
12. Mesquita APHR, Marqui ABT, Silva-Grecco RL, Balarin MAS. Profissionais de Unidades Básicas de Saúde sobre a triagem neonatal. *Revista De Ciências Médicas*. 2017;26(1):1–7.
13. Strovel ET, Cowan TM, Scott AI, Wolf B. Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2017;19(10).
14. Carvalho NO, Del Castillo DM, Januario JN, Starling ALP, Arantes RR, Norton RC, et al. Novel mutations causing biotinidase deficiency in individuals identified by the newborn screening program in Minas Gerais, Brazil. *Am J Med Genet A*. 2019;179(6):978–82.
15. Carvalho NO, Januário JN, Felix GLP, Nolasco DM, Ladeira RVP, Del Castillo DM, et al. Frequency of biotinidase gene variants and incidence of biotinidase deficiency in the Newborn Screening Program in Minas Gerais, Brazil. *J Med Screen*. 2020;27(3):115–20.
16. Silva AF, Moraes CV, Pelissari GA, Carneiro ZA, Lopes MA, Borsatto T, et al. Hipoventilação relacionada ao sono de origem central secundária à deficiência de biotinidase: relato de caso. *Revistas USP - Medicina (Ribeirão Preto)*. 2021;54(1):e166390.

17. Georgala S, Schulpis K, Papakonstantinou ED, Kalogirou S, Michas T. Possible involvement of partial biotinidase deficiency in alopecia areata. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1996;7(2):135-8.
18. Jay AM, Conway RL, Feldman GL, Nahhas F, Spencer L, Wolf B. Outcomes of individuals with profound and partial biotinidase deficiency ascertained by newborn screening in Michigan over 25 years. *Genet Med*. 2015;17(3):205-9.
19. Szymanska E, Sredzinska M, Lugowska A, Pajdowska M, Rokicki D, Tylki-Szymanska A. Outcomes of oral biotin treatment in patients with biotinidase deficiency - Twenty years follow-up. *Mol Genet Metab Rep*. 2015;5:33-5.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2- HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação nº x/2024	Atualização do PCDT	-	-
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 13, de 4 de maio de 2018 [Relatório de Recomendação nº 294/2017]	Primeira versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Deficiência de Biotinidase	Biotina para tratamento da deficiência de biotinidase [Portaria SCTIE nº 34, de 27 de setembro de 2012; Relatório de Recomendação nº 06/2012].	-



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136