

## Artigos de revisão

Alterações auditivas e deficiência de biotinidase:  
revisão integrativa da literatura*Hearing disorders and biotinidase deficiency: an integrative literature review*Tamara Miranda de Azevedo<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-6421-3521>Elaine Alvarenga de Almeida Carvalho<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0002-8015-8523>Sirley Alves da Silva Carvalho<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0003-3705-9471>Ana Lúcia Pimenta Starling<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0003-4312-5711>Rodrigo Rezende Arantes<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0002-5041-1102>Valeska Letícia Gonçalves Rodrigues<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0003-1536-9057>Adriane da Silva Assis<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-7422-1277>Vinícius Soares Garcia<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-6038-709X>Patrícia Cotta Mancini<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0002-6535-1413>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Faculdade de Medicina, Departamento de Fonoaudiologia, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Fontes de auxílio: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Conflito de interesses: Inexistente



Recebido em: 02/02/2021

Aceito em: 11/10/2021

**Autor para correspondência:**

Patrícia Cotta Mancini  
Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal de Minas Gerais  
Avenida Alfredo Balena, 190 sala 251  
CEP: 30130-100 - Belo Horizonte,  
Minas Gerais, Brasil  
E-mail: patmancini@gmail.com

**RESUMO**

**Objetivo:** revisar a literatura disponível sobre a relação entre alterações auditivas e deficiência da biotinidase.

**Métodos:** a busca foi realizada entre outubro de 2018 e agosto de 2021, nas bases de dados: ELSEVIER, MEDLINE, SciELO, LILACS. Utilizaram-se descritores em português, inglês e espanhol, além das ferramentas PRISMA para seleção dos artigos e STROBE para análise dos mesmos.

**Revisão da Literatura:** foram selecionados artigos publicados entre 1983 e 2020 que respondiam à pergunta norteadora da pesquisa. Foram incluídos estudos observacionais, estudos de série de casos e relatos de caso, e excluídos os artigos sem descrição dos métodos utilizados, realizados pelo mesmo autor e com a mesma amostra. A estratégia de busca inicial identificou 152 artigos. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, 14 artigos foram incluídos na presente revisão.

**Conclusão:** a presença de biotina foi frequentemente associada à gênese das vias auditivas. Foi observada uma relação sugerida pela literatura entre deficiência da biotinidase e alterações auditivas.

**Descritores:** Biotinidase; Deficiência de Biotinidase; Audição; Perda Auditiva; Fonoaudiologia

**ABSTRACT**

**Purpose:** to review the available literature on the relationship between hearing disorders and Biotinidase deficiency.

**Methods:** a literature search carried out between October 2018 and August 2021, in the following databases: ELSEVIER, MEDLINE, SciELO, LILACS. Descriptors were used in Portuguese, English and Spanish. PRISMA tools were used to select the articles and STROBE was used to analyze them.

**Literature Review:** the selected articles were published between 1983 and 2020 and answered the guiding question of the research. Observational studies, case series studies, and case reports were included. Articles without a methodology description, or carried out by the same author and with the same sample were excluded. The initial search strategy identified 152 articles. After applying the inclusion and exclusion criteria, 14 articles were selected for this review.

**Conclusion:** the presence of Biotin was frequently associated with auditory pathways origins. The literature suggested a relationship between Biotinidase deficiency and hearing disorders.

**Keywords:** Biotinidase; Biotinidase Deficiency; Hearing; Hearing Loss; Speech, Language and Hearing Sciences

## INTRODUÇÃO

A deficiência da biotinidase (DB) é uma doença metabólica hereditária, de herança autossômica recessiva, na qual há defeito no metabolismo da biotina, ocasionando uma deficiência orgânica dessa vitamina<sup>1</sup>. A biotina é uma vitamina do complexo B (vitamina B7 ou Vitamina H), hidrossolúvel e fundamental no processamento do metabolismo como a glicogênese, síntese de ácidos graxos e catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada, sendo obtida por meio dos alimentos, pela produção da microbiota intestinal e pela reciclagem após o uso pelo organismo<sup>2</sup>. A absorção intestinal da biotina é propiciada pela ação da biotinidase, enzima necessária para a liberação da vitamina dos alimentos. Sem a ação enzimática, a biotina ingerida é perdida pelas fezes sem ser absorvida pelo organismo<sup>2</sup>.

A DB pode ser classificada em parcial (DPaB), quando a atividade sérica da biotinidase está entre 10%-30% ou profunda (DPB), quando a atividade sérica está inferior a 10%<sup>3,4</sup>. O diagnóstico é estabelecido de forma eficaz por meio do teste do pezinho, no qual um valor da atividade da biotinidase inferior a 60 nanomol por minuto por decilitro sugere DB<sup>3-6</sup>. Diversas questões podem influenciar no diagnóstico correto, incluindo a temperatura da amostra durante o armazenamento e transporte, a presença de icterícia, prematuridade e até mesmo a idade pós-natal<sup>7</sup>. O sequenciamento genético é um método que também pode ser utilizado para estabelecer o diagnóstico correto e subsidiar decisões sobre o tratamento<sup>7</sup>.

O tratamento da DB é realizado por meio de doses farmacológicas de biotina. Crianças com DB identificadas pela triagem neonatal iniciam o tratamento com 5-10mg de biotina oral por dia precocemente e, quando a biotina é utilizada de forma contínua, podem permanecer assintomáticas ao longo da vida<sup>6,8-10</sup>.

A falta da biotina pode levar a alterações neurológicas, auditivas, oculares, cutâneas e infecciosas. Nos pacientes com diagnóstico tardio observam-se, frequentemente, distúrbios visuais, auditivos, assim como atraso motor e de linguagem<sup>6</sup>. Os sintomas e manifestações clínicas aparecem em média nos primeiros meses, entre o 2º e o 6º mês de vida, em geral após o esgotamento do estoque de biotina adquirida no período gestacional<sup>6</sup>. Em alguns casos, os sintomas podem aparecer de forma precoce na primeira semana de vida, mais tardiamente na infância ou no final da adolescência, ou mesmo nunca se

manifestar. As manifestações clínicas podem se diferenciar entre indivíduos da mesma família<sup>1,2</sup>.

No Brasil, a incidência combinada de DPB e DPaB é de 1:60.089 nascidos vivos, porém há diferenças entre as incidências encontradas nos diversos estados brasileiros<sup>5,8</sup>. No Paraná foi encontrada a prevalência combinada de DB 1:62.500 nascidos vivos, de DPB 1:121.000 nascidos vivos e DPaB 1:121.000 nascidos vivos<sup>5</sup>. No estado de Minas Gerais encontrou-se a prevalência de DPaB 1:18.289 nascidos vivos, sem caso de DPB<sup>5</sup>.

No mundo, a incidência da DB varia de 1:40.000 a 1:60.000 nascidos vivos<sup>9</sup>. Em alguns países, tais como Turquia e Arábia Saudita, a prevalência é mais elevada devido às altas taxas de consanguinidade<sup>11</sup>. Nos Estados Unidos, os dados da triagem neonatal evidenciaram incidência de DPB 1:80.000 e DPaB entre 1:31.000 e 1:40.000<sup>12</sup>.

Ainda não há consenso sobre a exata fisiopatologia da DB e a sua relação com as alterações auditivas. No entanto, alguns estudos destacam o papel da enzima biotinidase nos processos metabólicos das estruturas cocleares, nas vias auditivas até o tronco cerebral<sup>13,14</sup>. Sabe-se que a biotinidase é uma enzima responsável pela absorção da biotina, vitamina do complexo B, envolvida em importantes processos metabólicos como a glicogênese, a síntese de ácidos graxos e o catabolismo de vários aminoácidos de cadeia ramificada. As carboxilases precisam da biotina para serem ativadas, sendo elas importantes no metabolismo de algumas gorduras, carboidratos e proteínas<sup>1,5</sup>. Sabe-se que diversas alterações metabólicas influenciam o funcionamento normal da cóclea, ocasionando perdas auditivas. Da mesma forma, a DB pode afetar diretamente as vias auditivas, sendo, portanto, importante a investigação da função coclear nesses pacientes.

Existem poucas pesquisas sobre a DB e suas consequências na audição. Também não há evidências sobre quando as alterações auditivas aparecem, e se podem ser reversíveis após o tratamento. O objetivo deste trabalho é revisar a literatura disponível sobre a presença de alterações auditivas em pacientes com DB.

## MÉTODOS

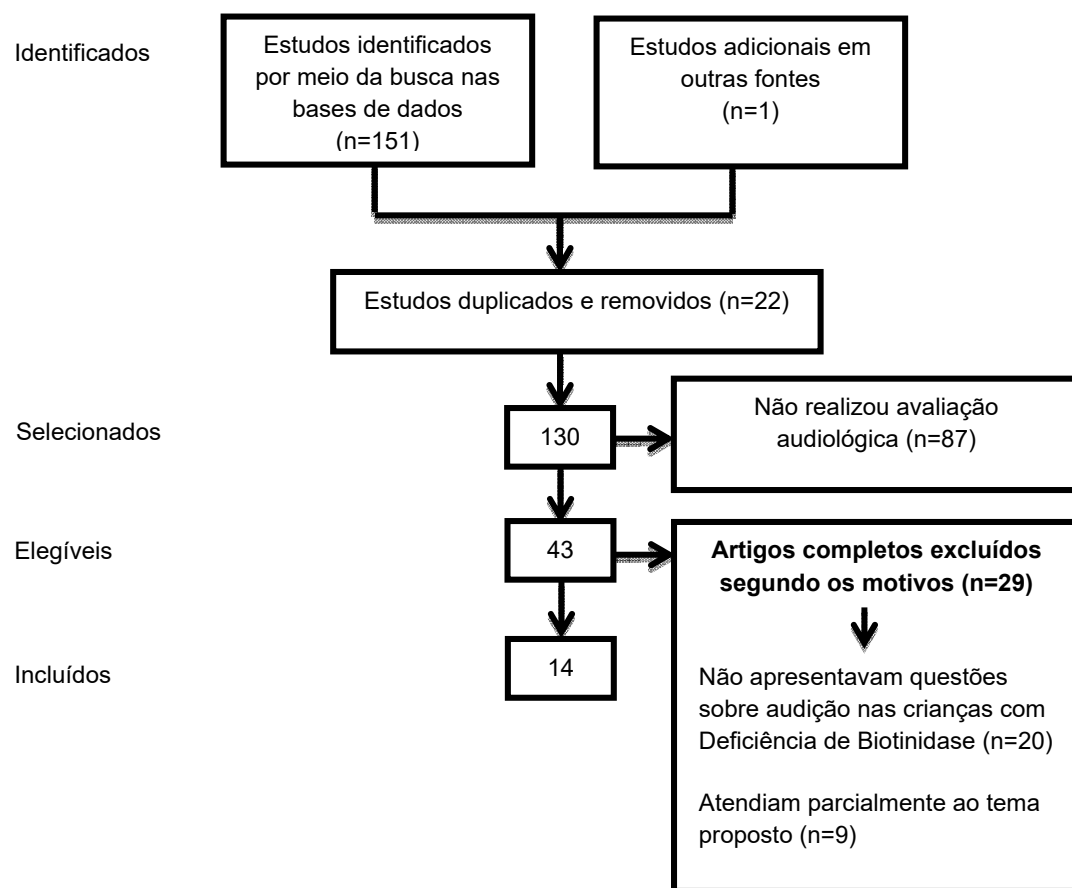
A revisão integrativa foi elaborada em seis etapas distintas, a saber<sup>15</sup>: (1) a identificação do tema e seleção da pergunta norteadora da pesquisa; (2) o estabelecimento de critérios para busca na literatura, inclusão e exclusão dos estudos; (3) definição das informações

a serem extraídas dos estudos selecionados; (4) avaliação dos estudos incluídos; (5) interpretação dos resultados; e (6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

A pergunta norteadora da revisão integrativa foi: *Indivíduos com deficiência de biotinidase apresentam alterações auditivas?* Para a busca dos artigos, foram realizadas pesquisas nas bases de dados eletrônicas, portal de periódicos CAPES, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), ELSEVIER, por meio das plataformas PubMed (US National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE, EUA (Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line) e SciELO (The Scientific Electronic Library Online). Foi realizada ainda busca manual dos artigos com base na análise das referências bibliográficas de estudos incluídos na presente revisão. No período de outubro de 2018 a agosto de 2021 foram revisados artigos originais e de revisão em inglês, português e espanhol publicados no período de 1983 a 2020.

Foram utilizados descritores MeSH, da US National Library of Medicine, para a plataforma PubMed. Na plataforma BVS-LILACS, utilizou-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Testes de impedância acústica, Pessoas com Deficiência Auditiva, Audição, Surdez, Transtornos da audição, Perda auditiva, Deficiência da biotinidase e Biotinidase, em português, inglês e espanhol, combinados entre si com a utilização dos operadores booleanos AND e OR.

As estratégias de busca utilizadas nas respectivas bases de dados e os motivos da exclusão dos estudos foram apresentadas no fluxograma (Figura 1), como recomendado pela iniciativa PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*)<sup>16</sup>. Foram incluídos nesta revisão estudos observacionais, estudos de série de casos e relatos de caso. Foram excluídos os artigos sem descrição da metodologia utilizada, estudos realizados pelo mesmo autor e com a mesma amostra. Dois pesquisadores participaram de forma independente da avaliação de elegibilidade e posterior análise das publicações, sendo os desacordos resolvidos por consenso.



**Figura 1.** Fluxograma para seleção dos estudos identificados, segundo PRISMA

Os estudos observacionais foram analisados por meio da leitura dos títulos, do resumo e do texto completo dos artigos, de acordo com o proposto pela Iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)<sup>17</sup>, que foi elaborada com o objetivo de ajudar na qualidade da descrição dos estudos. Para análise dos resultados obtidos em todos os estudos, foi elaborada uma tabela para identificação das pesquisas conforme seu autor, ano, país, título, objetivo, método, resultados, discussão e se atendia total ou parcialmente à pergunta de pesquisa. Os artigos que apenas citavam a presença de alterações auditivas atendiam parcialmente ao tema proposto, enquanto que os estudos que caracterizavam o tipo de alteração auditiva

encontrada atendiam ao tema proposto, sendo esses últimos incluídos na análise da presente revisão.

## REVISÃO DA LITERATURA

Foram incluídos 14 artigos em síntese quantitativa que respondiam à pergunta da pesquisa, publicados entre 1983 e 2020, que apresentaram informações audiológicas e de vias auditivas centrais de forma clara. Após leitura de cada um dos artigos selecionados, os mesmos foram sintetizados considerando os seguintes aspectos: autor, ano, país, delineamento do estudo, número amostral, objetivo, achados audiológicos, instrumentos de avaliação, média da idade do diagnóstico e se houve melhora da audição com uso da biotina (Tabela 1).

**Tabela 1.** Síntese dos artigos analisados na presente revisão.

Autor(es) (ano), País	Delineamento do estudo (Amostra)	PA (N)	Achados Audiológicos (instrumento utilizado)	Faixa etária do início dos sintomas (média da idade)	Faixa etária do início do tratamento com biotina (média da idade)	Melhora da PA após uso de biotina?	Outros achados
Bilge et al. (2020), Turquia <sup>18</sup>	Relato de Caso (n=1)	Sim	PA bilateral sem o grau de classificação (não consta)	1 ano	20 anos	Não	-
Talebi et al. (2016), Irã <sup>2</sup>	Relato de Caso (n=1)	Sim	PA bilateral de grau severa/profunda (audiometria) Curva tipo A e reflexos ipsi e contralaterais ausentes (imitancimetria) Ausência de resposta em alta frequência (PEATE) Presente (EOAT)	2 anos	Não consta	Não consta	Sugestivo de Neuropatia auditiva
Singh et al. (2015), Índia <sup>19</sup>	Observacional Retrospectivo (n=10)	Sim (N=5) Não (N=1) Não avaliado (N=4)	PA bilateral sem o grau de classificação (não consta)	1-84 meses (35 meses)	1-84 meses (35 meses)	Não consta	A criança que não apresentou PA foi a única diagnosticada e tratada com 1 mês de idade
Cabasson et al. (2015), França <sup>4</sup>	Estudo de Caso (N=1)	Sim	PA bilateral de grau leve (audiometria)	Não consta	4 anos	Não	-

Autor(es) (ano), País	Delineamento do estudo (Amostra)	PA (N)	Achados Audiológicos (instrumento utilizado)	Faixa etária do início dos sintomas (média da idade)	Faixa etária do início do tratamento com biotina (média da idade)	Melhora da PA após uso de biotina?	Outros achados
Bhat et al. (2015), Índia <sup>20</sup>	Relato de Caso (N=1)	Sim	PA unilateral de grau leve à esquerda aos 4 meses de idade (PEATE)	4 meses	2 anos e meio	Não	-
			PA bilateral de grau moderada aos 9 meses (PEATE)				
			PA bilateral de grau moderada aos 3 anos de idade (PEATE)				
			PA bilateral de grau severa aos 14 anos (audiometria)				
Desai et al. (2008), Índia <sup>21</sup>	Série de Casos (n=4)	Sim (N=1)	PA bilateral sem o grau de classificação (PEATE)	1-3 meses	1-3 meses	Não	A criança com PA apresentava DPB e as demais apresentam DPaB
		Não (N=3)		(2 meses)	(2 meses)		
Welling (2007), EUA <sup>22</sup>	Relato de Caso (n=1)	Sim (N=1)	PA bilateral de grau discreto aos 16 meses (audiometria)	16 meses	40 meses	Não	Houve estabilização do grau da PA após o uso da biotina
			PA bilateral de grau leve aos 36 meses (audiometria)				
Genç et al. (2007), Turquia <sup>23</sup>	Observacional transversal (n=20)	Sim (N=11)	PA bilateral sem do grau de classificação (audiometria)	Não consta a faixa etária (média de idade para crianças com PA=6,9 meses)	Não consta a faixa etária (média de idade para crianças com PA= 21,5 meses)	Não	Das crianças sem PA, 6 apresentaram ausência de onda V no PEATE. As outras 3 crianças não tiveram alterações de onda no PEATE foram tratadas ao nascimento.
		Não (N=9)	Curva tipo A em todos os pacientes (timpanometria)				
			Ausente em todas as crianças (EOAT e EOAPD)				
			Alteração de onda em crianças assintomáticas (PEATE)	Não consta a faixa etária (média de idade para crianças sem PA= 18,6 meses)	Não consta a faixa etária (média de idade sem PA=15,4 meses)		

Autor(es) (ano), País	Delineamento do estudo (Amostra)	PA (N)	Achados Audiológicos (instrumento utilizado)	Faixa etária do início dos sintomas (média da idade)	Faixa etária do início do tratamento com biotina (média da idade)	Melhora da PA após uso de biotina?	Outros achados
Weber et al. (2004), Suíça <sup>24</sup>	Observacional transversal (n=37)	Sim (N=11) Não (N=26)	PA bilateral sem descrição do grau de acometimento	Não consta faixa etária (crianças com PA=17,5 meses) Não consta faixa etária (crianças sem PA=11 dias)	Não consta faixa etária (crianças com PA=23 meses) Não consta faixa etária (crianças sem PA=40 dias)	Não consta	Todas as crianças que foram identificadas na triagem neonatal e tratadas não apresentaram sintomas.
Tsao et al. (2002), EUA <sup>25</sup>	Relato de Caso (N=1)	Sim	PA bilateral de grau moderado aos 19 meses (não consta) Audição normal aos 27 meses (não consta)	17 meses	19 meses	Sim	Melhora da PA com 8 meses após o uso de biotina. O autor relata ter sido um caso raro.
Wolf et al. (2002), EUA <sup>10</sup>	Observacional retrospectivo (N=33)	Sim (N=25) Não (N=8)	PA bilateral de grau severo a profundo (audiometria)	Não consta faixa etária (crianças com PA=9,6 meses) Não consta faixa etária (crianças sem PA=28 meses)	Não consta faixa etária (crianças com PA=27,9 meses) Não consta faixa etária (crianças sem PA=42,5 meses)	Não consta	Nenhuma criança foi diagnosticada ao nascimento.
Straussberg et al. (2000), Israel <sup>26</sup>	Relato de Caso (n=1)	Sim	PA bilateral de grau profundo aos 3 meses de idade (PEATE) PA bilateral de grau moderado aos 12 meses de idade	3 meses	3 meses	Sim	-
Wastell et al. (1988), Reino Unido <sup>27</sup>	Série de Casos (n=10)	Sim (N=5) Não (N=5)	PA bilateral sem o grau de classificação (não consta)	1,5 a 18 meses (8 meses)	2,5 a 24 meses (14 meses)	Não consta	-
Taitz et al. (1985), Reino Unido <sup>28</sup>	Série de Caso (n=3)	Sim (N=2) Não (N=1)	PA bilateral sem descrição de classificação (não consta)	9;6 e 3 meses	15; 19 e 22 meses respectivamente	Não	-

**Legenda:** EOAPD= Emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção, EOAT= Emissões otoacústicas evocadas transientes, PA= Perda auditiva, PAEE= Potencial auditivo de estado estável, PEATE= Potencial evocado auditivo de tronco encefálico, EUA: Estados Unidos da América, DPB= Deficiência Profunda de Biotinidase, DPaB= Deficiência Parcial de Biotinidase.

A partir dos resultados encontrados, foi observado que o número de estudos realizados acerca da audição nos indivíduos com DB ainda é pouco expressivo, havendo poucas publicações na literatura. No Brasil, não há artigos publicados sobre esse tema.

Com relação aos delineamentos de pesquisas utilizados, foram encontrados poucos estudos que avaliaram a relação entre audição e DB a partir de metodologias científicas. Das publicações encontradas, não houve nenhuma revisão da literatura, 10 eram relatos de casos<sup>2,4,18,20-22,25-28</sup> e quatro eram estudos observacionais<sup>10,19,23,24</sup>. Outro fator importante diz respeito aos instrumentos utilizados para a avaliação audiológica, sendo essa avaliação heterogênea e com poucos detalhes sobre os resultados obtidos. Dentre os instrumentos de avaliação utilizados nos estudos foram encontrados: Emissões Otoacústicas, Audiometria, Imitancimetria e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (Tabela 1).

A DB e sua relação com a perda auditiva foi relatada primeiramente por Wolf em 1983<sup>29</sup>, como um achado incomum em três crianças em tratamento com o uso da biotina. Já a ocorrência da perda auditiva (PA) relacionada à deficiência profunda de biotinidase foi observada no estudo de Wolf et al. (2002)<sup>10</sup>, realizado com crianças identificadas na triagem neonatal. Em todos os estudos incluídos na pesquisa houve a presença de PA nos pacientes com DB.

Quanto ao tipo de perda auditiva encontrada nos estudos, foi observada a presença do tipo neurosensorial de grau variado, de leve a severo<sup>2,4,10,18-28</sup>. Não há relatos na literatura que evidenciem os fatores que estão relacionados aos diferentes graus de PA, porém, a PA foi relatada apenas em crianças com DPB.

Em relação ao tempo de aparecimento da PA nas crianças, não há consenso na literatura, mas pode-se observar que o início dos sintomas ocorre após o 1º mês de vida nas crianças não diagnosticadas ao nascimento<sup>10,19,22</sup>.

Diversas pesquisas apontam que o diagnóstico e tratamento precoce são fatores primordiais na prevenção da PA e de outras alterações causadas pela DB<sup>2,4,18-28</sup>. O tratamento tardio pode contribuir para outras alterações causadas pela DB, com exceção da PA e deficiência visual.

Quanto ao uso da biotina após o diagnóstico da PA, observou-se, na maioria dos estudos analisados, que não há mudança no desfecho, mesmo após o tratamento farmacológico<sup>4,18,20-23,28</sup>. Apenas dois relatos de caso<sup>25,26</sup> evidenciaram melhora da audição após o

uso da biotina: no estudo de Tsao e Kien (2002)<sup>25</sup>, os autores destacaram que a melhora da audição foi um evento raro; no estudo de Straussberg et al. (2006)<sup>26</sup>, houve melhora parcial da audição após a ingestão de biotina.

Sobre o local da lesão na via auditiva, também não há um consenso nos estudos analisados. No entanto, pesquisas que realizaram potenciais evocados auditivos do tronco encefálico (PEATE) em indivíduos com DB evidenciaram alterações nas vias auditivas centrais<sup>2,20,21,23,26</sup>. Um autor sugeriu a hipótese de neuropatia auditiva após identificar PA à audiometria, com emissões otoacústicas transientes presentes e alterações nos PEATE<sup>2</sup>. Não foram encontradas outras pesquisas com foco na hipótese em questão, porém no estudo de Genç et al. (2007)<sup>23</sup> foi citada a ausência e alteração de ondas no PEATE em crianças com audição normal que não foram diagnosticadas com DB ao nascimento.

Em relação à fisiopatologia da DB na audição, estudos experimentais relatam a presença da biotina em várias áreas cerebrais e com maior concentração nas células ciliadas internas e nas principais vias auditivas<sup>14,15</sup>. Sabe-se que a biotinidase é uma enzima responsável pela absorção da biotina, vitamina do complexo B, envolvida em importantes processos metabólicos como a glicogênese, a síntese de ácidos graxos e o catabolismo de vários aminoácidos de cadeia ramificada. As carboxilases precisam da biotina para serem ativadas, sendo importantes no metabolismo de algumas gorduras, carboidratos e proteínas. Sabe-se também que diversas alterações metabólicas influenciam o funcionamento da cóclea, ocasionando perdas auditivas. Da mesma forma, a DB pode afetar diretamente as vias auditivas, sendo, portanto, importante a investigação da função coclear nesses pacientes.

Com base nos estudos analisados na presente revisão, verifica-se que indivíduos com DB apresentam alterações auditivas. Os achados audiológicos mais frequentes foram de perda auditiva do tipo neurosensorial de grau severo a profundo, nos casos de DB profunda não tratada, ou tratada tardiamente. Observa-se ainda que essas alterações parecem ser irreversíveis em crianças que não são tratadas com biotina precocemente. O fator idade foi observado como importante para a possibilidade de reversão da alteração auditiva. O diagnóstico e o tratamento precoces demonstraram ser a forma mais eficaz de prevenção de PA em crianças com DB. Atualmente

estima-se que crianças com DB identificadas pela triagem neonatal têm 93% de chance de permanecerem assintomáticas após administração da biotina<sup>7,28</sup>.

## CONCLUSÃO

Foi observada uma relação sugerida pela literatura entre deficiência da biotinidase e alterações auditivas, evidenciadas principalmente nos casos de DB profunda não tratada, ou tratada tardiamente.

## REFERÊNCIAS

1. 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(5):S48-S51.
2. Talebi H, Yaghini O. Auditory neuropathy/dyssynchrony in biotinidase deficiency. *J Audiol Otol*. 2016;20(1):53-4. doi: 10.7874/jao.2016.20.1.53.
3. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0177503
4. Cabasson S, Rivera S, Mesli S, Dulubac E. Brainstem and spinal cord lesions associated with skin changes and hearing loss: think of biotinidase deficiency. *J Pediatr*. 2015;166(3):771-1.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.023
5. Lara MT, Aguiar MJB, Giannetti JG, Januario JN. Deficiência de biotinidase: aspectos clínicos, diagnósticos e triagem neonatal. *Rev Med Minas Gerais*. 2013;24(3):388-96.
6. Lott IT, Lottenberg S, Nyhan WL, Buchsbaum MJ. Cerebral metabolic change after treatment in biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 1993;16(2):399-407. doi: 10.1007/BF00710288.
7. Möslinger D, Mühl A, Suormala T, Baumgartner R, Stöckler-Ipsiroglu SI. 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. doi: 10.1007/s00431-003-1351-3.
8. 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*. 2003;37(3):295-99.
9. Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase deficiency: prevalence, impact and management strategies. *Pediatric Health Med Ther*. 2020;11:127-33. doi: 10.2147/PHMT.S198656. PMID: 32440248; PMCID: PMC7211084
10. Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr*. 2002;140(2):242-6.
11. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2010;100(1):6-13. doi:10.1016/j.ymgme.2010.01.003
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):Oct. doi:10.1038/gim.2017.84
13. Wolf B. Biotinidase deficiency: if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have. *Genet Med*. 2012;14(6):565-75. doi: 10.1038/gim.2011.6.
14. Maheras JK, Pindolia K, Wolf B, Gow A. Developmental window of sensorineural deafness in biotinidase-deficient mice. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(5):733-44. doi: 10.1007/s10545-017-0049-z.
15. Ercole FF, Melo LS, Alcoforado CLGC. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. *Rev Min Enferm*. 2014;18(1):9-11. doi: 10.5935/1415-2762.20140001
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(6):e1000097. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097
17. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(3):559-65.
18. Bilge N, Yevgi R. Biotinidase deficiency in differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102280. doi: 10.1016/j.msard.2020.102280.



19. Singh A, Lomash A, Pandey S, Kapoor S. Clinical, biochemical and outcome profile of biotinidase deficient patients from Tertiary Centre in Northern India. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(12):SC08–SC10. doi: 10.7860/JCDR/2015/12958.6941
20. Bhat N, Dhotre R, Tawade H. ENT considerations in biotinidase deficiency. *Astrocyte.* 2015;2(2):101-2. doi: 10.4103/2349-0977.172674.
21. Desai S, Ganesan K, Hegde A. Biotinidase deficiency: a reversible metabolic encephalopathy. Neuroimaging and MR spectroscopic findings in a series of four patients. *Pediatr Radiol.* 2008;38(8):848-56. doi: 10.1007/s00247-008-0904-z
22. Welling DB. Long-term follow-up of hearing loss in biotinidase deficiency. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1055-7. doi: 10.1177/0883073807305789
23. Genç GA, Sivri KHS, Dursun A, Aydin HI, Tokatli A, Sennaroglu L et al. Audiologic findings in children with biotinidase deficiency in Turkey. *Int J Ped Otorhinolaryngol.* 2006;71(2):333-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.11.001
24. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(7):481-4. doi: 10.1017/s0012162204000799.
25. Tsao CY, Kien CL. Complete biotinidase deficiency presenting as reversible progressive ataxia and sensorineural deafness. *J Child Neurol.* 2002;17(2):146. doi: 10.1177/088307380201700212
26. Straussberg R, Saiag E, Harel L, Korman SH, Amir J. Reversible deafness caused by biotinidase deficiency. *Pediatr Neurol.* 2000;23(3):269-70. doi: 10.1016/s0887-8994(00)00190-9
27. Wastell HJ, Bartlett K, Dale G, Shein A. Biotinidase deficiency: a survey of 10 cases. *Arch Dis Child.* 1988;63(10):1244-9. doi: 10.1136/adc.63.10.1244
28. Taitz LS, Leonard JV, Bartlett K. Long-term auditory and visual complications of biotinidase deficiency. *Early Hum Dev.* 1985;11(3-4):325-31. doi: 10.1016/0378-3782(85)90086-6
29. Wolf B, Grier RE, Heard GS. Hearing loss in biotinidase deficiency. *Lancet.* 1983;2:1365.