



# **AVALIAÇÃO DO USO DO TESTE DE CREATINA QUINASE NA TRIAGEM NEONATAL DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**

MAIO, 2022

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

**Participação:** Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Universitário Júlio Muller- NATS/HUJM e do NATS do Laboratório de pesquisa sobre Cuidados em Saúde/LAPECS.

**Grupo de trabalho:** Ariane Hidalgo Mansano Pletsch; Elton Hugo Maia Teixeira; Graciane Catarina Batista Magalhães; Helder Cassio de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Luisa Daige Marques; Maria do Carmo Souza; Priscilla Perez da Silva Pereira.

**Consultoria Técnica:** Dr. Marcial Francis Galera.

**Especialistas convidados:** Dr. Marcial Francis Galera; Dra. Ivana Cristina Alcântara; Melissa Cristina Silva.

**Revisão do texto:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Priscilla Perez da Silva Pereira; Dra. Ivana Cristina Alcântara.

**Declaração de conflito de interesse:** A equipe de elaboração, redação e revisão declara não haver qualquer conflito de interesse em relação às tecnologias aqui envolvidas.

## Resumo Executivo

Demandante	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Câmara Municipal de Sorriso – MT</li> <li>- Gabinete do governador.</li> </ul>
Tecnologia avaliada	Teste de creatina quinase – CK para triagem neonatal da Distrofia Muscular de Duchenne – DMD.
Problema de saúde relacionado	Distrofia Muscular de Duchenne – DMD: é uma doença genética que atinge especialmente meninos e se caracteriza pela ausência de uma proteína chamada distrofina o que leva a perda progressiva da função muscular, inclusive a deambulação.
Objetivo	Avaliar a viabilidade, eficácia e adequação da inclusão do teste de creatina quinase – CK na triagem neonatal da DMD em Mato Grosso.
Perguntas de avaliação	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O teste de creatina quinase – CK é simples, seguro, preciso e validado para realizar triagem neonatal para DMD?</li> <li>- Quais tratamentos em fase pré-sintomática podem modificar a história natural da doença ou retardar sua progressão em indivíduos rastreados para DMD?</li> <li>- Exercícios/fisioterapia/reabilitação em fase pré-sintomática levam a melhores resultados em indivíduos rastreados para DMD?</li> <li>- Glicocorticoide em fase pré-sintomática modifica a história natural da doença/retarda a progressão da doença em indivíduos rastreados para DMD?</li> <li>- A triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne pode trazer implicações para as famílias dos neonatos triados em termos de ansiedade, atitudes em relação ao teste, relação mãe: filho e padrões reprodutivos em relação a não triagem?</li> </ul>
Evidências	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O teste de CK é um teste simples, de baixo custo e se mostra eficaz para triagem de casos de DMD mesmo em fase pré-clínica. Entretanto, deve ser seguido da análise genética e em alguns casos, biópsia muscular para confirmar diagnóstico.</li> <li>- Até o momento nenhuma terapia (medicamentosa ou não) se mostrou eficaz na fase pré-sintomática, de forma a alterar o curso da doença.</li> <li>- Não foram localizados estudos de eficácia de exercícios, fisioterapia e reabilitação para manejo de DMD na fase pré-clínica.</li> <li>- Glicocorticoides duas vezes por semana é bem tolerado em bebês e meninos jovens com DMD e pode resultar em melhora na escala de pontuação motora.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Triagem neonatal para DMD não parece resultar em danos psicossociais significativos para famílias de crianças triadas, incluindo famílias com teste de triagem transitoriamente positivos.</li> <li>- Estudos em outros países demonstraram uma boa aceitação do teste de triagem neonatal para DMD por parte de pais e futuros pais sendo que o principal motivo para a atitude frente a testagem é evitar atrasos no diagnóstico.</li> </ul>
Programas para triagem neonatal de DMD ao redor do mundo	<p>Atualmente, nenhum país do mundo inclui a Distrofia Muscular de Duchenne – DMD em seu programa nacional de triagem neonatal obrigatória. Entretanto, diversos países já tiveram experiências com a triagem neonatal de DMD, todos utilizando o teste de CK. A maioria desses programas foram descontinuados pelo fato de não haver intervenções, com potencial para mudar o curso natural da doença, a serem ofertadas aos indivíduos identificados na triagem.</p> <p>A única intervenção possível após a identificação por triagem neonatal de um indivíduo com DMD é o aconselhamento genético com a finalidade de evitar um novo caso de DMD.</p>
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Teste de triagem: a empresa PerkinElmer desenvolveu um teste de CK-MM para uso em sangue seco, adequado para triagem neonatal. Entretanto, o teste ainda não possui registro sanitário no Brasil.</li> <li>- Medicamentos para o manejo da DMD: algumas terapias gênicas estão em andamento com a promessa de restaurar a produção de distrofina; entretanto são terapias específicas e beneficiam indivíduos com variantes genéticas específicas. Outras terapias como o edasalonexent podem ser utilizadas para todos os indivíduos com DMD e promete preservar a função muscular bloqueando o mecanismo da perda da distrofina.</li> </ul>
Pesquisa de aceitação do teste de creatina quinase em Mato Grosso	<p>-Em Mato Grosso 94,5% dos pais estariam totalmente dispostos a submeter seus filhos a triagem neonatal para DMD.</p>
Impacto Orçamentário - IO	<p>-Considerando uma triagem apenas em bebês do sexo masculino e uma taxa de implantação de 30%, 40%, 50%, 60% e 70% do primeiro ao quinto ano e, apenas custos diretos com os exames o impacto orçamentário é da ordem de:</p> <p>-Ano 1: R\$ 79.783,61</p> <p>-Ano 2: R\$ 106.378,14</p>



	<p>-Ano 3: R\$ 132.972,68  -ano 4: R\$ 159.567,21  -ano 5: R\$ 186.161,75</p>
Avaliação de critérios e princípios de prática de rastreamento de doenças.	<p><b>-A doença:</b> é um importante problema de saúde por sua gravidade. Sua história natural é conhecida e há dados estimados de incidência no Brasil.</p> <p><b>-Teste de triagem:</b> o teste é barato, de fácil execução e acurado para realizar a triagem.</p> <p><b>-Testes confirmatórios:</b> disponíveis testes genéticos e biópsia para confirmação diagnóstica após a triagem.</p> <p><b>-Tratamento:</b> até o momento não há tratamento específico para a fase pré-clínica.</p> <p><b>-Custos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Do teste de triagem: R\$ 3,68</li> <li>✓ Por caso detectado: R\$ 37.989,65</li> <li>✓ Custo total da triagem: para uma população de 27.165 meninos/ano – R\$ 265.927,53</li> </ul> <p><b>-Viabilidade:</b> a triagem foi julgada como inviável devido aos seguintes pontos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ausência de tratamento na fase pré clínica. Não há perspectiva de benefício clínico claro para o indivíduo rastreado.</li> <li>✓ Necessidade de coleta de sangue periférico.</li> <li>✓ Identificação de um teste de triagem a partir de sangue capilar no horizonte tecnológico.</li> <li>✓ Logística complexa (coleta, armazenamento, transporte e processamento da amostra) com necessidade de envolver todos os municípios.</li> <li>✓ Ausência de serviço contratualizado no estado para realização de biópsia muscular.</li> <li>✓ Em Mato Grosso não há um estabelecimento de saúde habilitados como serviço de referência em doenças raras.</li> <li>✓ Custo de oportunidade.</li> <li>✓ Ausência de sistema de informação para gestão e monitoramento do programa.</li> </ul>
Recomendação	FORTE em DESFAVOR da implantação da triagem neonatal para DMD em Mato Grosso.
Sugestões do painel de especialistas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fomentar uma melhor e mais oportuna identificação de possíveis casos de DMD por meio de educação continuada das equipes da atenção básica e pediatras para identificar sinais de DMD.</li> <li>- Fortalecer o programa de triagem neonatal já existente.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimular a população a realizar a triagem neonatal já existente em tempo oportuno.</li> <li>- Viabilizar a implantação de demanda espontânea na coleta do teste do pezinho nas unidades de saúde de forma que seja ampliado o horário disponível para coleta.</li> </ul>
--	--

## Contextualização

À secretaria de estado da saúde de Mato Grosso foi demandada um requerimento que versa sobre a inclusão de exame de creatina quinase – CK, em crianças recém-nascidas, na rede pública de saúde com a finalidade de diagnosticar precocemente a Distrofia Muscular de Duchenne.

O pedido é fundamentado no fato da distrofia muscular de Duchenne ser uma doença genética severa e comum em relações a outras distrofias musculares. E ainda porque tem um caráter progressivo levando a incapacidade de caminhar por volta dos oito aos doze anos; além da possibilidade de ocorrer consequências respiratórias e cardíacas em decorrência da fraqueza muscular.

O peticionante alega que a doença é incurável. Entretanto, os pacientes podem ser beneficiados com o prolongamento da sobrevida em decorrência da oferta de tratamento multiprofissional incluindo medicamentos, fisioterapia, órteses, ventilação não invasiva, sessões de fonoaudiologia e psicologia, dentre outros.

Assim, por se tratar de inclusão de rastreio de doenças em recém-natos e por entender que um programa de triagem de doenças exige muito mais do que um teste de triagem adequado e de baixo custo - requer estrutura capaz de ofertar confirmação diagnóstica, educação, aconselhamento, intervenções e acompanhamento adequado e em tempo oportuno - é imprescindível a avaliação da viabilidade do pedido.

Este parecer tem por objetivo avaliar a viabilidade da inclusão da triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne no sistema público de saúde de Mato Grosso.



## 1 - Exames de triagem populacional

A triagem corresponde a um processo por meio do qual se identifica dentro de uma população assintomática indivíduos com probabilidade de desenvolver uma doença ou agravio à saúde e que, desta forma possam se beneficiar de uma confirmação diagnóstica e consequentemente da oferta de ações preventivas e/ou terapêuticas (1,2). Quando a triagem ocorre do nascimento até os 28 primeiros dias de vida é chamada de triagem neonatal.

Em 1968, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou princípios e prática de rastreamento de doenças. Estes critérios clássicos de seleção ficaram conhecidos como os Critérios de Wilson e Jungner e considerados padrão ouro até os dias atuais (2,3). Segundo o documento da OMS, um teste de triagem deve cumprir os seguintes critérios: (a) a condição investigada precisa ser um problema de saúde relevante; (b) deve existir um tratamento aceito para pacientes identificados com a doença; (c) disponibilidade de teste diagnósticos confirmatórios da doença; (d) deve haver um estágio sintomático inicial ou latente reconhecível; (e) deve haver um teste ou exame adequado; (f) o teste proposto precisa ter uma boa aceitabilidade da população; (g) a história natural da doença, incluindo o desenvolvimento de uma doença latente a declarada, deve ser adequadamente compreendida; (h) deve haver um protocolo que defina quem deve ser tratado como paciente; (i) O custo da busca de casos (incluindo diagnóstico e tratamento de pacientes diagnosticados) deve ser economicamente equilibrado em relação a possíveis custos com cuidados médicos como um todo; (j) a busca de casos deve ser um processo contínuo. Porém, segundo Wilson e Jungner (1968) um teste de triagem apropriado exige mais do que o cumprimento dos dez critérios citados. Se faz necessário considerar premissas logísticas, sociais e éticas (2).

Aos critérios de Wilson e Jungner, Khoury e colaboradores (2003) apontaram a relevância de avaliar a efetividade do teste de triagem por meio de seus valores preditivos positivo e negativos, além de observar a segurança do mesmo na população-alvo. Esses autores orientam que políticas de triagem neonatal sejam fundamentadas nos princípios de evidência científica; aceitação do teste pela população-alvo; infraestrutura apropriada para acompanhamento e avaliação do programa; prevenção, tratamento, capacitação, aconselhamento genético e suporte social; avaliação de custo-efetividade; acesso efetivo



ao teste e as intervenções para a população-alvo, além da garantia de privacidade dos dados (4).

Ao longo das décadas, após 1968 quando foram publicados os critérios de Wilson e Jungner, pesquisadores da área foram acrescentando e modificando as primícias básicas para um teste de triagem. Assim, segundo Andermann e colaboradores (2008), atualmente há um entendimento que esses testes devem atender os seguintes critérios: (a) o programa de triagem deve responder a uma necessidade reconhecida. (b) os objetivos da triagem devem ser definidos desde o início. (c) deve haver uma população-alvo definida. (d) deve haver evidência científica da eficácia do programa de triagem. (e) o programa deve integrar educação, testes, serviços clínicos e gerenciamento de programas. (f) deve haver garantia de qualidade, com mecanismos para minimizar os riscos potenciais da triagem. (g) o programa deve garantir escolha informada, confidencialidade e respeito à autonomia. (h) o programa deve promover a equidade e o acesso à triagem para toda a população-alvo. (i) a avaliação do programa deve ser planejada desde o início. (j) os benefícios gerais da triagem devem superar os danos (3).

Para estabelecer uma política de triagem é necessário estabelecer critérios para avaliar sua viabilidade, eficácia e adequação. Neste sentido, o Reino Unido, por exemplo, categorizou esses critérios em 5 dimensões: (a) a doença/condição (deve corresponder a um problema de saúde frequente ou grave com história natural e epidemiologia conhecida); (b) o teste (deve ser simples, seguro, preciso, validado e com boa aceitação por parte da população-alvo e ainda, deve haver um ponto de corte estabelecido); (c) a intervenção (deve haver uma intervenção com perspectiva de benefício para o indivíduo rastreado); (d) o programa de triagem (deve haver evidências robustas de que o programa de triagem é eficaz quando avaliado em termos de mortalidade ou morbidade e que é socialmente, eticamente e clinicamente aceito por profissionais e público-alvo. O benefício do programa deve superar danos e ainda com resultados satisfatórios para análises de custo-benefício e / ou custo-efetividade.); (e) implementação (deve haver um plano para gerenciar e monitorar o programa de triagem e um conjunto acordado de padrões de garantia de qualidade) (5).

O Brasil possui um programa de triagem neonatal sob a denominação “Teste do Pezinho”. Foi instituído nos anos de 1970 para identificar apenas duas: doenças fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito. Em 1992, o teste se tornou obrigatório em



todo território e em 2001, o Ministério da Saúde estabeleceu o Programa Nacional de Triagem Neonatal que inclui a triagem para as seguintes condições: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias, fibrose cística, deficiência de biotinidase e hiperplasia adrenal congênita. Recentemente foi incluída a triagem para toxoplasmose. O programa apresentou uma cobertura nos últimos 10 anos entre 80,88% a 85,80% e registrou um aumento significativo de unidades de coleta que em 2017 eram 22.353, distribuídas em todo o território nacional (6).

## **2 - Metodologia**

Com a finalidade de avaliar o pedido de incorporação do exame de creatina quinase – CK como triagem neonatal no estado de Mato Grosso foi formado um grupo de trabalho multidisciplinar com o intuito de planejar, levantar e interpretar evidências referentes ao tema e executar as demais etapas próprias do processo de avaliação de tecnologias em saúde.

A implantação de um programa de triagem neonatal exige uma avaliação prévia de sua viabilidade e adequação por meio da análise de alguns critérios, dentre eles a aceitabilidade do público-alvo. Assim, foi proposta uma pesquisa de aceitação entre pais de recém-natos de um exame de laboratório chamado creatina quinase – CK que mensura distrofias musculares como a distrofia muscular de Duchenne – DMD. O projeto foi submetido ao comitê de ética em pesquisa sob o número 35665220.4.0000.5164 e seus resultados encontram-se descritos na sessão “10”.

O passo subsequente foi a elaboração de perguntas de pesquisa. Questões estas que orientaram o escopo do documento, bem como a estratégia de busca de evidências nas bases de dados. As seguintes perguntas foram formuladas inicialmente:

**Pergunta 1:** O teste de creatina quinase é simples, seguro, preciso e validado para realizar triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne?

**Pergunta 2:** Quais tratamentos (farmacológico e não farmacológico) em fase pré-sintomática levam a melhores resultados (modifica a história natural da doença/retarda a progressão da doença) em indivíduos rastreados para Distrofia Muscular de Duchenne?

**Pergunta 3:** Exercícios/fisioterapia/reabilitação em fase pré-sintomática levam a melhores resultados (modifica a história natural da doença/retarda a progressão da



doença) em indivíduos rastreados para Distrofia Muscular de Duchenne em comparação com os cuidados usuais?

**Pergunta 4:** Glicocorticoide em fase pré-sintomática levam a melhores resultados (modifica a história natural da doença/retarda a progressão da doença) em indivíduos rastreados para Distrofia Muscular de Duchenne em comparação com os cuidados usuais?

**Pergunta 5:** A triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne pode trazer implicações para as famílias dos neonatos triados em termos de ansiedade, atitudes em relação ao teste, relação mãe: filho e padrões reprodutivos em relação a não triagem?

Com base na definição das perguntas de pesquisa e nos critérios de elegibilidade foi realizada uma busca inicial na base de dados Pubmed utilizando os termos mais relevantes. Foram feitas algumas simulações na tentativa de obter um equilíbrio entre especificidade e sensibilidade. Após alguns testes a estratégia de busca foi aprovada para a primeira base de dados e adaptada para as demais. Esse processo foi realizado por pares de forma independente.

Com a finalidade de obter uma boa cobertura sobre o assunto foram utilizadas as bases de dados MEDLINE (via Pubmed); Lilacs; Scopus; Web of Science; Cochrane Library, EMBASE e PEDro. A estratégia de busca é detalhada no Apêndice 1. Buscas manuais por programas de triagem neonatal para DMD também foram realizadas.

Os estudos recuperados no processo de busca foram importados para o software, gerenciador de referência, *Endnote web* que permitiu a identificação dos títulos duplicados. Na sequência os estudos foram triados com base na leitura de títulos e resumos. Os critérios de inclusão e exclusão assumidos para esta etapa são descritos no Apêndice 1. Ainda com o objetivo de reduzir os impactos da subjetividade esta etapa contou com dois pesquisadores de forma independente, que buscaram uma postura conservadora eliminando apenas estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. As divergências presentes nesta etapa foram resolvidas por meio de consenso ou intervenção de um terceiro revisor.

A extração de dados dos estudos selecionados para leitura completa foi realizada por um pesquisador e conferida por um segundo. Os estudos que não cumpriram os critérios de elegibilidade foram excluídos com apresentação das respectivas justificativas (vide apêndice 3).



A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando ferramentas apropriadas para cada tipo de desenho de estudo conforme apêndice 4.

Após a síntese das evidências encontradas para responder as perguntas de pesquisa propostas neste parecer e com base no desenvolvimento da análise de impacto orçamentário foram avaliados outros critérios inerentes a uma boa prática de triagem neonatal usando cinco dimensões, a saber: problema de saúde; teste de triagem; impactos do teste na vida do sujeito triado; programa de triagem e viabilidade da implantação/implementação do programa. Tais dimensões e critérios foram construídos com base no documento “Guinche Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme” sendo apresentados no apêndice 5.

Uma tabela de síntese de evidências (vide apêndice 6) foi apresentada em 22 de abril de 2022 a um painel de especialistas que contou com pediatra, geneticista, gestores do programa estadual de triagem neonatal e metodologistas em avaliação de tecnologias em saúde. O painel foi realizado com o objetivo de formular uma recomendação que poderia ter duas direções: a favor ou contra a triagem proposta acompanhada da certeza da evidência que poderia ser fraca (balanço entre benefício e risco ainda possui incertezas) ou forte (há muita confiança de que os benefícios superam os riscos).

Para a pergunta 1 foi realizada uma revisão sistemática intitulada “Creatine kinase test diagnostic accuracy in neonatal screening for Duchenne Muscular Dystrophy: A systematic review” (PMID: 34626608 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.09.010).

### **3 - Do agravo: Distrofia Muscular de Duchenne**

A Distrofia Muscular de Duchenne - DMD é um distúrbio neuromuscular herdado como característica recessiva ligada ao cromossomo X, de curso progressivo que ocorre mais frequentemente no sexo masculino (7,8).

Mutações no gene da distrofina são responsáveis pelo distúrbio e, por este motivo, a DMD é classificada como uma distrofinopatia. O principal processo patológico de distúrbios miopáticos como este é a degeneração das fibras musculares, o que explica o sintoma central, a fraqueza muscular progressiva (8).



Estima-se que a doença afete aproximadamente 1/3.500 a 1/5.000 nascidos vivos masculinos (9). A prevalência mundial de DMD foi relatada como 4,78/100.000 homens (10). Mendell (2012) relatou uma prevalência de 15,9 por 100.000 recém-nascidos em Ohio nos Estados Unidos no período de 2007 a 2011 (11). No Brasil estima-se 700 novos casos a cada ano de Distrofia Muscular de Duchenne (12).

Embora o distúrbio esteja presente desde o nascimento, o início clínico com a observação dos primeiros sintomas como atraso na caminhada; dificuldades para correr ou subir escadas e quedas frequentes costumam ser evidenciados a partir do primeiro ao terceiro ano de vida (8).

A ausência de distrofina, típica da doença, leva a uma degeneração irreversível do tecido muscular que evolui para perda da deambulação por volta dos oito aos 12 anos. Esta condição, por sua vez parece guardar relação com escoliose progressiva e consequente perda da função pulmonar. Além disso, no final da adolescência podem surgir sintomas de cardiomiopatia (7,8).

Deve-se suspeitar de Distrofia Muscular de Duchenne - DMD na presença dos seguintes indicadores: histórico familiar de DMD; atraso na caminhada; maior esforço para subir ou descer escadas; dificuldade para levantar do chão, caminhar e correr; frequência elevada de quedas; hipertrofia da panturrilha; fraqueza muscular e sinal de Gowers, também chamado de levantamento miotático<sup>1</sup> (7,9). Entretanto, outros sinais e sintomas como marcha desajeitada; comprometimento cognitivo; caminhada na ponta dos pés; controle da cabeça reduzido; pés chatos; relato de dor e câimbras podem estar presentes.

A avaliação clínica e a dosagem de creatina quinase – CK no sangue são estratégias de triagem diagnóstica para DMD. Contudo é o teste genético molecular que confirma o diagnóstico. No entanto, em alguns casos é necessário lançar mão de uma biópsia muscular com análise da distrofina para obter um diagnóstico conclusivo. Isso porque ausência de distrofina caracteriza DMD (9).

Indivíduos com DMD têm uma sobrevida reduzida. Estudos realizados na Itália, França e Alemanha descrevem uma sobrevida média entre 24 e 26 anos (13-15). Um estudo conduzido na Alemanha demonstrou uma sobrevida mediana de 24 anos (IC 21,3-

---

<sup>1</sup> Execução de um rolamento para se pôr de joelhos usando os antebraços estendidos apoiados no chão, de forma a levantar as nádegas e um joelho para então ficar de pé.



26,7) para pacientes diagnosticados com teste molecular e nascidos nos anos 1970 e 1980. Nesse estudo a probabilidade de atingir 24 anos foi de 67% para indivíduos com DMD diagnosticada apenas clinicamente (15).

Não há cura para o DMD e as opções de tratamento atuais se concentram no alívio dos sintomas e no gerenciamento de complicações. Assim, o manejo da doença pode ser realizado com glicocorticoides, reabilitação, gerenciamento respiratório e cardíaco, cuidados psicossociais, dentre outros, a depender do estágio da doença (8).

O custo econômico do DMD aumenta de forma significativa com a progressão da doença. Um estudo realizado na Alemanha que avaliou custos diretos, indiretos e informais de assistência na distrofia muscular de Duchenne demonstrou um aditivo nos custos diretos médicos de aproximadamente 16 vezes no estágio 5 (indivíduo não ambulatorial em confinamento no leito) em comparação com o estágio 1 (ambulatorial precoce com comprometimento leve). Para a DMD o estudo sugere que custos diretos médicos, custos médicos indiretos e custos indiretos respondem a respectivamente 25%, 39% e 36% dos custos da doença (16).

#### **4 - Diagnóstico**

A Distrofia Muscular de Duchenne-DMD é diagnosticada na maioria dos casos por volta dos cinco anos de idade ou mais, quando os sinais e sintomas ficam aparentes e alertam para uma investigação do problema (17).

As complicações inerentes da doença são de natureza progressiva e, portanto, se faz necessário identificá-las para que por meio de um manejo adequado o paciente goze dos benefícios tangíveis (17).

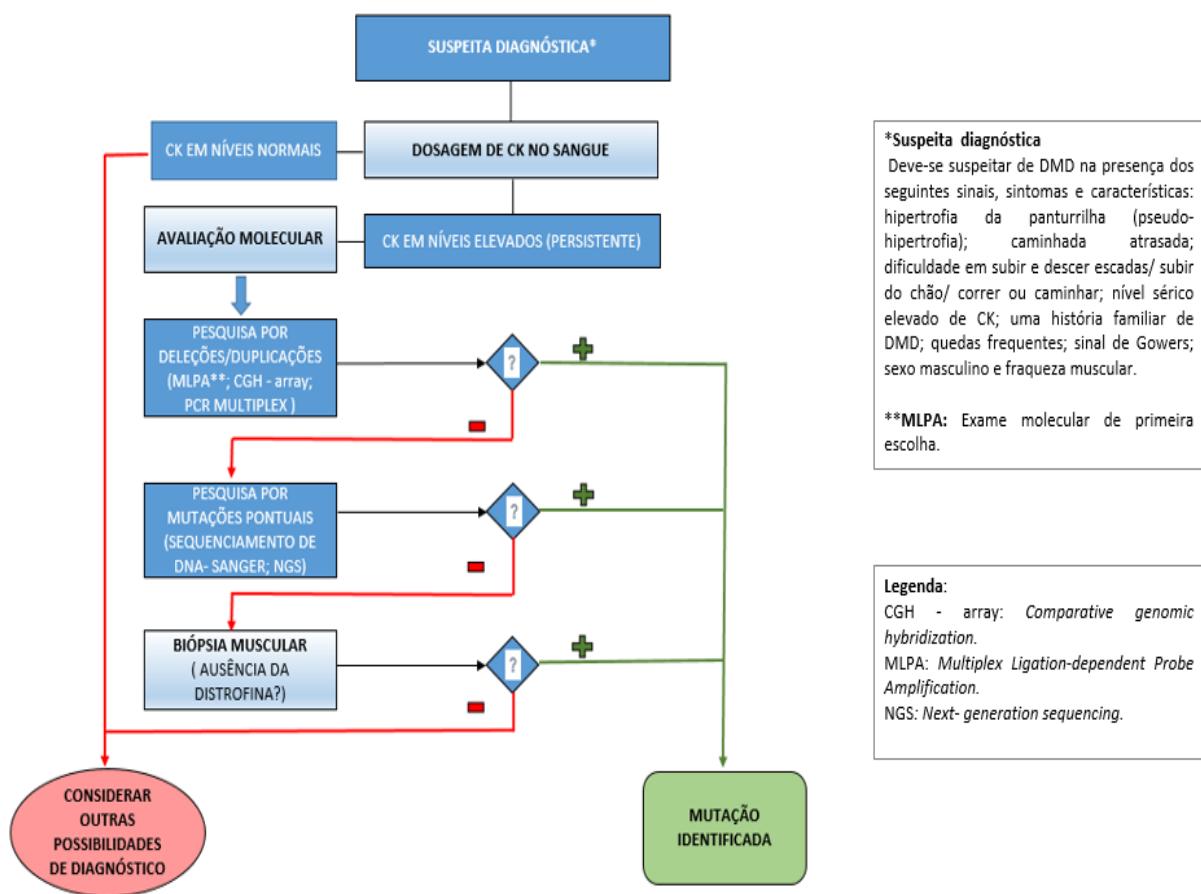
Diversos programas pelo mundo têm se voltado para pesquisa e validação de exames que favoreçam o diagnóstico precoce de DMD e possibilitem a aplicação de abordagens terapêuticas que retardem consequências duras e irreversíveis da doença (11).

Assim, o diagnóstico de DMD é baseado no quadro clínico do paciente, no histórico familiar e na realização de exames de triagem, confirmatórios e complementares.

A figura 1 abaixo apresenta o ordenamento para o diagnóstico da Distrofia Muscular de Duchenne.



Figura 1 – Investigação diagnóstica para Distrofia Muscular de Duchenne.



### Dosagem de Creatina quinase (CPK ou CK)

A creatina quinase é uma enzima encontrada principalmente na musculatura esquelética, cérebro e coração. É um marcador sensível, presente em agravos como no infarto agudo do miocárdio, na distrofia muscular e na realização de exercícios físicos (17).

Por meio de uma amostra de sangue é possível identificar os níveis desta enzima e quando estas se apresentam elevadas podem indicar lesões e doenças de ordem muscular (17).

Em muitos estudos nota-se a aplicação deste exame como triagem inicial e associados a outros exames, nos processos de diagnóstico da Muscular de Duchenne – DMD (18).



Pacientes com DMD apresentam CK significativamente elevada desde o nascimento podendo atingir, por volta dos dois anos de idade, um valor sérico que supere o limite máximo para adultos em 10 a 20 vezes. No entanto, esses níveis tendem a sofrer reduções graduais na dependência da evolução da degeneração muscular num proporção aproximada de um para quatro a cada ano (8).

### **Eletromiografia (EMG)**

A eletromiografia - EMG estuda a função muscular por meio dos sinais elétricos possibilitando a coleta de informações sobre a atividade do músculo através de eletrodos conectados a equipamentos para amplificação e registro dos sinais. Esta técnica caracteriza-se como um método não invasivo que permite a monitoração de grandes músculos ou grupos de músculos superficiais (18)

Na Distrofia Muscular de Duchenne - DMD a eletromiografia apresenta-se com um padrão miopático; entretanto esse mesmo padrão pode ser revelado na Distrofia de Becker. Ainda que a EMG possa ser utilizada como guia para a biópsia muscular uma vez que identifica a musculatura afetada, seu uso tem sido pouco comum no diagnóstico de DMD (8,18).

### **Biópsia Muscular**

A biópsia muscular é um exame invasivo que avalia a quantidade e qualidade da proteína distrofina no músculo do paciente. Assim, através de uma incisão é possível coletar uma amostra de tecido muscular e realizar a confirmação da miopatia investigada (17,18).

O padrão de biópsia para DMD é de ausência ou inatividade de distrofina. Sendo assim, esse exame é particularmente útil nos casos de mutações causadoras da doença de difícil detecção por testes moleculares completos, bem como no auxílio de diagnóstico diferencial entre distrofinopatias.



## Avaliação molecular/Genética

A análise molecular em DMD se propõe a confirmar o diagnóstico da doença através da identificação de anormalidades genéticas como as deleções, mutações pontuais e duplicações no gene onde ocorre a codificação da distrofina, proteína importante na sustentação das fibras musculares. Nos casos de Duchenne a mesma encontra-se ausente nos músculos ou em quantidade deficiente (17,18).

O uso da análise molecular tem benefícios tanto para o paciente, que é poupadão de exames invasivos e dolorosos como a biópsia e eletromiografia, quanto em cooperar com o diagnóstico diferencial de outras formas de distrofias (19). Esta área tem evoluído e viabilizado diversos meios para a detecção da doença, tais como: amplificação por PCR multiplex, amplificação por sonda dependente de ligação multiplex (MLPA), sequenciamento de Sanger baseado em PCR, hibridação genômica comparativa baseada em micro arrays (CGH-array) e sequenciamento de próxima geração direcionado (NGS) (20).

O diagnóstico molecular é guiado pela frequência de eventos genéticos. Desta forma, as deleções e duplicações são as primeiras avaliações a serem realizadas já que são as mais frequentes (70 a 80% dos casos), seguidas pela pesquisa por mutações pontuais que podem estar presentes em 20 a 30% dos casos (20).

Duplicações e deleções normalmente são identificadas pelas técnicas de MLPA; CGH-array e PCR multiplex. Já a pesquisa por mutações pontuais pode ser identificada pelas técnicas de NGS e sequenciamento de Sanger (20).

## Diagnóstico diferencial

As distrofias musculares apresentam diferentes tipos de distúrbio que variam em características clínicas, patológicas e herança. Uma característica comum entre elas é a degeneração muscular progressiva.

Ainda que sejam muitas as miopatias, semelhanças clínicas são especialmente notadas entre a Distrofia Muscular de Duchenne - DMD, Distrofia de Becker e Distrofia de cintura. Frente a isto, o diagnóstico diferencial pode ser realizado a fim de evitar equívocos e morosidade na confirmação do agravo que acomete o paciente (8).



A Distrofia de Becker é mais benigna e menos comum que a DMD, com evolução mais lenta, cujas manifestações clínicas presentes são apresentadas mais tarde entre 5 e 15 anos, embora possuam características clínicas semelhantes.

Outro fator que diferencia Becker de DMD é a quantidade baixa da proteína distrofina nos tecidos musculares que em DMD está ausente ou apresenta-se não-funcional (21). Assim, quando os testes genéticos são inconclusivos a biópsia muscular com avaliação da distrofina é um importante exame de diagnóstico diferencial (8,22).

Já as distrofias da cintura são agravos herdados, autossônicos dominantes ou recessivos causadas por alterações e mutações em diferentes genes que codificam diversos tipos de proteínas (21). Assim, a avaliação molecular é importante para diferencia-la de outras distrofias musculares, incluindo a DMD (8).

## 5 - Tratamento Atual da Distrofia Muscular de Duchenne

A perda das fibras musculares com consequente fibrose, típica da Distrofia Muscular de Duchenne - DMD provoca fraqueza muscular progressiva e leva a problemas cardíacos, pulmonares, nutricionais, ortopédicos e de crescimento. Também associada a doença estão problemas intelectuais e de comportamento que têm potencial para afetar o aprendizado e a socialização. Desta forma, o manejo da doença consiste em um atendimento multidisciplinar incluindo medicamentos, fisioterapia, terapia ocupacional, terapia da fala e linguagem de acordo com a imposição do estágio da doença e necessidade individual (23).

A DMD costuma se dividir em 5 fases: fase 1 - pré sintomática (atraso do início da marcha); fase 2 - deambulante precoce (sinal de Gowers, sobe escadas, marcha desajeitada); fase 3 – deambulante tardio (não sobe escadas, nem levanta do chão e marcha difícil); fase 4 – não deambulante precoce (realiza algumas atividades de vida diária; desequilíbrio muscular de pelve e coluna); fase 5 – não deambulante tardio (função de membros inferiores e superiores limitada; confinamento de leito) (23).

**Manejo neuromuscular:** indicado em todas as fases da doença inclui o acesso a um atendimento multidisciplinar; aconselhamento genético; educação para a doença e oferta



de glicocorticoides. Nas fases de 2 a 5 recomenda-se avaliar a função motora, a força e os movimentos, além da oferta e acompanhamento do uso de glicocorticoides (23).

**Reabilitação:** na DMD a reabilitação requer múltiplas avaliações e uso de várias intervenções com a finalidade de potencializar a função dos indivíduos acometidos pela doença. Assim, deve proporcionar avaliações e tratamento direto e individualizado com fisioterapeutas, fonoaudiólogos e terapeutas ocupacionais. Esta estratégia inclui avaliação funcional e de faixas de movimento, extensibilidade muscular, postura, força e participação em tarefas do dia-a-dia. Nas fases 1 e 2 da doença o objetivo é cooperar com a prevenção de contratura ou deformidade, esforço excessivo, e queda; oportunizar exercícios e atividades adequadas e conservação de energia; além da oferta de órteses, equipamentos e apoio à aprendizagem. Os glicocorticoides também são intervenções indicadas nestas fases. Nas fases 3, 4 e 5 deve ser adicionado a oferta de tecnologias assistivas; dispositivos de mobilidade; gestão da dor e da fratura (8,23).

**Manejo nutricional e gastrointestinal:** abrange avaliação e acompanhamento com nutricionista com objetivo de prevenir a obesidade e gerir o baixo peso; fomentar uma dieta balanceada com ingesta de vitamina D e cálcio. Nas fase 2 a 5 avaliar a deglutição, obstipação e refluxo gastroesofágico. A partir da fase 3 discutir que um tubo de gastrostomia poderá vir a ser necessário quando ocorrer desnutrição que não se resolve com ingesta via oral ou nos casos de problemas de deglutição. A oferta de laxantes osmóticos ou lactulose podem ser necessários para resolver a obstipação (8,23).

**Manejo do sistema endócrino:** inclui a gestão do crescimento, do atraso da puberdade e insuficiência adrenal. No que tange ao crescimento, a altura deve ser acompanhada a cada 6 meses, até a fase 3, por meio da altura de pé. Nas fases com perda da ambulação (fase 4 e 5) a avaliação pode lançar mão da envergadura, comprimento da tíbia, comprimento ulnar e altura do joelho. Já o estado puberal deve ser avaliado a partir dos nove anos e caso necessário pode-se lançar mão de terapia de reposição de testosterona. Quanto a insuficiência adrenal, a família do indivíduo afetado deve ser orientada de forma a reconhecer sinais de crise adrenal (fraqueza, fadiga, mialgia, artralgia e hipoglicemia) e para um possível uso de hidrocortisona intramuscular em casa em caráter emergencial (8,23).

**Manejo respiratório:** tem por objetivo evitar complicações respiratórias como fadiga muscular respiratória, atelectasia, obstrução mucosa, pneumonia e insuficiência



respiratória. A capacidade vital deve ser monitorada por meio de espirometria. Assim, as intervenções recomendadas são principalmente vacinas contra pneumonia e gripe (8,23).

Um estudo do sono com capnografia deve ser ofertado, independente da fase da doença, se houver ganho de peso em excesso, para excluir apneia do sono ou para os casos de distúrbios respiratórios do sono. Após a perda de deambulação pode haver necessidade das seguintes terapias: recrutamento de volume pulmonar, tosse assistida, ventilação noturna e subsequente ventilação diurna (8).

**Manejo cardíaco:** logo após o diagnóstico é recomendado uma avaliação da função cardíaca, por meio de eletrocardiograma e imagem cardíaca não invasiva. O uso de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou de um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) é recomendado para meninos a partir dos 10 anos. Para os casos de manifestação de insuficiência cardíaca é indicado diuréticos e digoxina (8).

**Manejo psicossocial:** o objetivo da gestão psicossocial é estimular a independência e o desenvolvimento social compatível com cada fase de vida (idade); para tanto é necessário a oferta de acompanhamento com psicólogo e intervenções ligadas a aprendizagem ao componente emocional e comportamental (23).

**Manejo da saúde óssea:** pacientes em uso de glicocorticoides devem ser acompanhados com raios X da coluna vertebral. A prevenção de quedas e fraturas é uma intervenção importante. Desta forma, o ambiente doméstico deve ser avaliado e, se necessário, deve ser modificado para remover obstáculos e corrigir superfícies irregulares ou escorregadias, instalação de corrimãos em escadas e barras para auxiliar o uso do chuveiro (8).

**Manejo ortopédico:** a fisioterapia deve ser ofertada com o objetivo de estimular a mobilidade e evitar contraturas e atrofias musculares. As principais intervenções são exercícios e monitoramento da escoliose. Os exercícios mais apropriados são os de alongamento passivo em joelhos, quadris e tornozelo. Em estágios mais avançados da doença o alongamento do punho, mãos e pescoço pode ser necessário. Já a escoliose deve ser monitorada a partir do estágio 2; entretanto, nos estágios de perda da deambulação o acompanhamento deve ganhar uma frequência maior. Outras intervenções como cadeira de roda motorizada, órteses, talas, procedimento cirúrgico de liberação de contratura e correção de escoliose podem ser necessários (8,23).



**Tratamento medicamentoso:** o uso de corticoide é um dos pilares do tratamento medicamentoso de DMD. Esses agentes melhoram a função motora e pulmonar e promovem vantagens como atrasar a perda da deambulação, diminuir o risco de escoliose e retardar a cardiomiopatia (8). Já as recentes terapias modificadoras da doença procuram atuar na fisiopatologia da doença na produção de distrofina funcional (23).

## 6-Da tecnologia

### Dosagem de Creatina Quinase – CK

A dosagem da enzima creatina quinase - CK é um exame laboratorial rápido, de baixo custo, sensível na detecção de lesões musculares e por esta razão pode corroborar no diagnóstico de diversos agravos, inclusive levantar a suspeita para uma distrofinopatia como a Distrofia Muscular de Duchenne - DMD. Ademais, trata-se de um exame com procedimento simples, realizado a partir de amostras preferencialmente frescas de soro ou plasma sanguíneo heparinizado.

Níveis elevados desta enzima são encontrados em recém-nascidos com DMD. No entanto, os níveis de referência de CK considerados normais, podem ser discretamente variáveis frente as diferentes medidas utilizadas pelos laboratórios (17,18).

Devido ao perfil de custo e realização do exame, a dosagem de CK pode ser facilmente encontrada em laboratórios habilitados, incluindo aí a rede pública de saúde.

A tabela 1 abaixo apresenta informações inerentes ao exame laboratorial de CK oferecido pelo SUS extraídas do Sistema de Gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPME do SUS – SIGTAP (24).

**Tabela 1.** Exame de Creatina quinase (CK) segundo da tabela de procedimentos, medicamentos e OPME do SUS-SIGTAP.

Nº Procedimento	Exame	Tipo do Serviço	Preço por exame	Código Renases
02.02.01.032-5	Creatinofosfoquinase (CPK)	Serviço Ambulatorial	R\$ 3,68	Código 086-Exames Complementares de Diagnóstico: Exames Bioquímicos.



## 7 – Evidências

### 7.1 – Pergunta 1

Com a finalidade de responder a pergunta: “O teste de creatina quinase é simples, seguro, preciso e validado para realizar triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne - DMD?” foram elegíveis 14 estudos. Destes, 12 foram desenvolvidos num programa de triagem neonatal para DMD e por apresentarem semelhanças nos objetivos e desenhos foram agrupados na tabela 2. Os demais são descritos separadamente. Informações mais detalhadas do conjunto de estudos incluídos podem ser encontradas no Apêndice 2.

#### **Gatheridge, M.A 2016 (25)**

Trata-se de um estudo cujo objetivo era identificar quais outras doenças musculares são comumente identificadas durante as triagens neonatais com base no exame de creatina quinase - CK e assim fazer recomendações para o acompanhamento em neonatos com níveis séricos elevados de CK e achados negativos para o gene DMD. Esse estudo analisou 10 programas de triagem neonatal para DMD, incluindo os programas da Nova Zelândia, País de Gales, Chipre, Bélgica, França, Alemanha, Canadá (Manitoba), Escócia e Estados Unidos (Ohio e Pensilvânia) que estiveram ativos de 1975 a dezembro de 2011.

Os desfechos considerados foram: número de falso-negativo e falso-positivo nos programas de triagem neonatal para DMD. Programas de triagem para DMD cuja população não era recém natos e programas com duração inferior a 6 semanas não foram incluídos.

Os resultados apontaram que os 10 programas de triagem diagnosticaram 344 amostras com DMD, a maioria meninos. Considerando todos os programas 80 pacientes tiveram resultados positivos para distúrbios não relacionados ao DMD, incluindo Distrofia Muscular de Becker e formas de cinta dos membros e outras distrofias musculares congênitas, e 21 pacientes apresentaram achados falso-negativos para DMD.

Os autores concluem que a triagem de recém-nascidos para níveis elevados de CK em manchas de sangue seco, seguida por análise genética de DMD, é um método eficaz para identificar pacientes com DMD antes do início da fibrose muscular e dos sintomas clinicamente manifestados.



Recomendam incluir testes adicionais para distrofias musculares comuns da cintura escapular mais comumente identificadas como:  $\alpha$ -sarcoglicanopatia e disferlinopatia, os quais estão sendo considerados para ensaios de terapia gênica.

**Rosenberg, T. 1993 (26)**

Trata-se de um estudo econômico cujo objetivo foi estimar e analisar os custos diretos totais para evitar um caso de DMD; além de comparar esses custos com custos da triagem neonatal para distúrbios metabólicos como fenilcetonúria (PKU), hipotireoidismo, galactosemia, hiperplasia adrenal congênita, deficiência de biotinidase e aminoacidopatias. Para tanto o estudo considerou o seguinte desfecho: custo para evitar um caso de criança afetada por DMD.

Os resultados apontam que, para evitar um caso novo de DMD, incluindo diagnóstico pré-natal e intervenção, os custos totais e incrementais por triagem neonatal são de US \$ 172.000 e US \$ 83.100, respectivamente. Já o custo por caso para DMD foi de US \$ 82, 944.00. Para deficiência de biotinase US \$ 7647.50; hipotireoidismo US \$ 16,574,04; fenilcetonúria US \$ 20, 215.00; hiperplasia adrenal congênita US \$ 39, 519.62; galactosemia US \$ 77.542.50; doença na urina do xarope de bordo US \$ 119, 011.50.

Os autores concluem que um programa de triagem neonatal para DMD apresenta custos incrementais diretos próximo aos de triagem para algumas doenças metabólicas; sendo inferiores aos incorridos na triagem para leucinose.



Tabela 2 – Características de estudos realizados em programas de triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne (27-36).

Estudo/ Período/Local	Ponto de corte	Dados da intervenção	Critérios de inclusão/exclusão	Amostra	DMD confirmados	Resultados
Moat et al. (2013) / 1990-2011/ País de Gales (Reino Unido) <sup>27</sup>	CK ≥ 250U/l	- Coleta entre o 5º e 8º dias de vida. - Teste realizado em sangue seco.	Inclusão: recém-natos do sexo masculino autorizados pelos pais. Exclusão: sexo feminino.	Amostra: 369.780 Nº triados: 343.170	56	Incidência de 1/5.136 Sensibilidade: 81,6%. Especificidade: 99,97%. Valor preditivo positivo (VPP): 38,6%.
Drousiotou A et al., 1998/ (1992-1997 - primeiros 6 anos do programa) / Ilha de Chipre <sup>28</sup>	CK ≥ 300UI/l	- Coleta entre o 3º e 7º dias de vida. - Teste de CK realizado pelo método de bioluminescência em microplacas em sangue seco.	Inclusão: recém-natos do sexo masculino, com consentimento dos pais. Exclusão: sexo feminino.	30.014	04	Taxa de falso positivo: de 0,10%.
Drummond L M et al., 1979/ 1979/ Nova Zelândia <sup>29</sup>	CK ≥ 378UI/l  (Maior que 20 desvios padrão acima da média obtida com dosagem de CK em adultos normais)	- Análise de CK realizadas por fotometria	Inclusão: meninos nascidos na área de Auckland, na Nova Zelândia.	10.000	02	Incidência: 1/5.000.
Plauchu et al, 1989/ 1975 a 1986(* primeiros 21 meses) / França <sup>30</sup>	168 UI /l (Início do programa) 210UI/l (A partir de 1989)	- Análise da CK em manchas de sangue em papel de filtro.	Inclusão: recém-nascidos do sexo masculino.	218.851	07	Incidência: 1/5.330.
Skinner et al., 1982/ Nov.1976 a set 1980/ Edimburgo (Reino Unido) <sup>31</sup> .	CK ≥ 400 UI/l	- Testagem do nível de CK em sangue seco.	Exclusão: meninas (a partir de maio de 1978).	2703 (Total)	01	Taxa global de falsos positivos: 0,74%.



		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Período da coleta: até o quinto dia após o nascimento no hospital e após este período em casa pela parteira comunitária</li> </ul>		367 (feminino) 2336 (masculino)		
Scheuerbrant et al., 1986/ mar 1977 a dez. 1984/ Alemanha Ocidental <sup>32</sup> .	CK ≥ 300 UI/l	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Testagem de CK em sangue seco por bioluminescência.</li> <li>-Idade média de testagem: entre 4 e 6 semanas de idade</li> </ul>	Inclusão: meninos.	253.767  176.600 (1 <sup>º</sup> etapa)  77.167 (2 <sup>º</sup> etapa)	68* (*provável DMD)	Incidência (primeira etapa): 1 caso para 3.679 crianças e 20 na segunda etapa do programa, com incidência de 1 caso para 3.858 crianças. - Testes falsos positivos: 0,061% ou 1: 1642
Eysken et al., 2006/ ago 1979 a dez 2003/ Antwerp, Bélgica <sup>33</sup> .	CK ≥ 500 UI/l	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Testagem de CK em manchas de sangue seco.</li> <li>Idade da testagem: quinto dia de vida.</li> <li>- Confirmação diagnóstica com base em teste de DNA e biópsia muscular.</li> </ul>	Inclusão: recém-nascidos.  Exclusão: sexo feminino (meninas), a partir de maio de 1978.	281.214	47	Valor preditivo positivo: 54,8%. Valor preditivo negativo: 99,99%. Falso-positivos: 42 meninos (0,02%). -Prevalência de distrofinopatias: 1/5.500 meninos.
Greenberg et al., 1991/ Manitoba, Canadá/ jan 1986 a dez 1988 <sup>34</sup> .	CK ≥ 180 UI/l	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Testagem de CK em sangue seco inicialmente por bioluminescência (método A) e os seguintes por fluorescência.</li> <li>- Confirmação diagnóstica: realizada por análise de DNA; biópsia muscular com estudo da distrofina.</li> </ul>	Inclusão: meninos recém nascidos.	27.176	8	Frequência de DMD: 1/3.397.
Mendell et al., 2012/ Ohio, EUA/ 2007 a 2011 <sup>11</sup> .	CK ≥ 600 UI/l (1 <sup>º</sup> e 2 <sup>º</sup> fase)  CK ≥ 750 UI/l (3 <sup>º</sup> e 4 <sup>º</sup> fase)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Testagem de CK usando um ensaio fluorimétrico na amostra de sangue seco.</li> <li>- Confirmação por teste genético.</li> <li>- Idade média da testagem: entre 24 e 48 horas após o</li> </ul>	Inclusão: na fase 1 recém-nascidos de todos os sexos.  Exclusão: fase 2, 3 e 4 excluiu meninas.	37.649	6	Fase 2 - CK acima do ponto de corte: 110 /6.926. - Verdadeiros positivos: 2 /6.926 (confirmados com DNA). - Falsos positivos: 108 / 6.926 (taxa de 1,6%). Fase 3



		nascimento com confirmação na semana 4 a 6 de vida.				<ul style="list-style-type: none"> <li>- CK acima do ponto de corte: 58/10.937.</li> <li>- Verdadeiros positivos: 1 /10.937</li> <li>- Falsos positivos: 57/10.936 (taxa de 0,52%).</li> </ul> <p>Fase 4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CK acima CK <math>\geq</math> 750U em meninos: 308/ 19.884.</li> <li>- CK acima de 2.000UI/l em meninos: 10/ 19.884.</li> <li>- CK <math>\geq</math> 750U/l em meninas: 242/18.763.</li> <li>- CK <math>\geq</math> 2.000U/l em meninas: 2/18.763.</li> </ul>
Dellamonica C et al., 1983/ França <sup>35</sup>	Não relatado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Testagem de CK em sangue seco pelo método de bioluminescência.</li> <li>- Idade da testagem: entre 4 e 8 dias de vida com amostra confirmatória coletada no período de 20 a 40 dias após o parto.</li> </ul>	<p>Inclusão: recém-natos.</p> <p>Exclusão: crianças com idade superior a 8 dias de vida.</p>	138.579	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Prevalência de DMD: 1/5.929 para neonatos-homens com 8 dias de vida ou 1/11.548 nascidos vivos.</li> <li>-12 crianças foram confirmadas com DMD, 01 confirmada para Becker e 6 casos foram tidos como inexplicados.</li> <li>-Falso positivo: 108/71.091 (0,15%) para os meninos. Para meninas é 101/65.488 testes (0,15%).</li> </ul>
Naylor et al.,1991/ Pensilvânia, Ohio e Brasil/ 1986 a 1991 <sup>36</sup> .	Não relatado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Testes de CK em sangue seco (com repetição para casos alterados).</li> <li>- Confirmação diagnóstica por meio de testes genéticos.</li> </ul>	<p>Inclusão: recém-nascidos de ambos os sexos.</p>	73.000	10	<ul style="list-style-type: none"> <li>-111 casos iniciais com elevações de CK, 12 elevações persistentes em testes repetidos e dez casos confirmados de DMD.</li> <li>- Incidência: 1/7.300 nascidos-vivos considerando ambos os sexos.</li> </ul>



## 7.2 – Perguntas 2, 3 e 4 (37).

Nenhum estudo foi elegível para responder as perguntas 2 e 3.

O estudo de Connolly AM et al. 2019 foi o único que apresentou critérios de inclusão para responder a pergunta 4: “Glicocorticoide em fase pré-sintomática levam a melhores resultados (modifica a história natural da doença/retarda a progressão da doença) em indivíduos rastreados para Distrofia Muscular de Duchenne - DMD em comparação com os cuidados usuais?”

Trata-se de um estudo intervencionista de fase 2, multicêntrico, realizado nos Estados Unidos, de grupo único e aberto cujo objetivo foi o de determinar se a prednisona oral em dose alta (5 mg/kg/dia), administrada duas vezes por semana é segura e melhora o desenvolvimento motor em bebês e meninos com DMD.

O estudo recrutou 25 crianças com DMD (88% brancas) com idade de 1 a 30 meses e considerou o seguinte desfecho: pontuação em escala motora bruta de Bayley III avaliado em comparação com a linha de base e em comparação com uma coorte anterior de meninos com DMD não tratados.

Na linha de base 88% das crianças recrutadas eram de raça branca; apresentavam pontuação média para função motora grossa (segundo Bayley III) de 4,2, com desvio padrão de 2,5.

Eventos adversos como infecção do trato respiratório superior [14/25 (56,00%)]; gastroenterite [5/25 (20,00%)]; otite [5/25 (20,00%)]; irritabilidade [4/25 (16,00%); febre [4/25 (16,00%)] e erupções cutâneas [3/25 (12,00%)] foram os mais frequentemente relatados.

Os autores concluem que o uso de glicocorticoides duas vezes por semana é bem tolerado em bebês e meninos jovens com DMD e pode resultar em melhora na escala de pontuação motora. Relatam ainda que o ganho de peso é uma risco potencial da terapia com glicocorticoide e portanto, é necessário um acompanhamento mais longo para determinar se o início precoce dessa terapia é possível em bebês e meninos com DMD.

Um maior detalhamento sobre o estudo encontra-se no apêndice 2.



### **7.3 – Pergunta 5**

**Parsons EP et al., 2002 (38)**

Trata-se de um estudo de acompanhamento psicossocial de longo prazo de famílias identificadas durante um programa de triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne - DMD no país de Gales. O estudo utilizou questionários, visita domiciliar e entrevistas e envolveu noventa e sete famílias incluindo famílias de indivíduos afetados por DMD; famílias com teste transitório positivo; famílias com diagnóstico tardio e uma amostra aleatória; sendo os dois últimos grupos utilizados como controle.

As famílias foram seguidas por 4 anos e os desfechos considerados foram: atitudes em relação à triagem neonatal; impacto da triagem na relação mãe-bebê; ansiedade / bem-estar; padrões reprodutivos nas famílias de um menino afetado.

A aceitação do teste de triagem entre os grupos variou de 85% a 88%. Na maioria dos casos a atitude frente a triagem era com base na escolha reprodutiva e no tempo de preparação emocional para lidar com a doença. Não houve evidência a longo prazo de interrupção na relação mãe-bebê. Quanto aos níveis de ansiedade estes foram ligeiramente acima do limiar para as famílias de indivíduos triados; no entanto houve normalização no transcorrer do estudo e os indivíduos que tiveram o teste transitório positivo parecem não ter sofrido nenhum dano em relação ao desfecho ansiedade. Os padrões reprodutivos em famílias de meninos afetados mostraram sinais de mudança com o resultado do diagnóstico, manifestas por meio da decisão contra outra gravidez ou adiamento desta.

Os autores concluem que uma triagem neonatal para DMD pode ser feita desde que o teste seja opcional e os serviços de suporte sejam estruturados e contínuos.

**Wood MF, 2013 (39)**

Esses autores conduziram um estudo do tipo transversal com aplicação de questionário cujo objetivo foi avaliar a aceitabilidade do teste de triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne e Becker e atrofia muscular espinhal (DMD, BMD e AME) entre futuros pais e pais de crianças afetadas; além de determinar quais fatores podem influenciar as opiniões dos pais.



A amostra foi de 525 pais divididos em três grupos; sendo 2 deles de pais de crianças afetadas e um grupo (n = 431) de futuros pais.

Entre os dois grupos de pais de crianças afetadas a aceitação geral do teste de triagem variou de 95,9% a 100%. Quando perguntados se submeteriam um futuro filho a triagem, a aceitação foi de 85,3% a 86,4%. A maioria dos pais (54,2% a 63,6%) era a favor de um teste não obrigatório realizado mediante consentimento dos pais. Já no grupo de futuros pais a aceitação geral do teste foi de 92,6%.

Para o desfecho “fatores que influenciam a atitude em relação ao teste” (n = 372): 222/372 (59,7%) responderam que o diagnóstico precoce foi o fator mais influente para sua decisão.

Os autores concluem que há fortes evidências de que ambos os pais das crianças afetadas e futuros pais têm boa aceitação para a triagem neonatal para DMD, BMD e AME.

#### **Plass, 2018 (40)**

Trata-se de um estudo transversal que investigou a opinião de futuros pais sobre a triagem neonatal para doenças que são incuráveis (tratáveis e não tratáveis) incluindo a doença de Duchenne e considerou os seguintes desfechos: atitudes em relação à triagem neonatal; padrões reprodutivos nas famílias.

A amostra consistiu de 1.372 indivíduos abordados numa feira nacional de gravidez realizada na Holanda utilizando questionário eletrônico disponibilizado por um período de 16 dias.

Os entrevistados mostraram uma atitude positiva em relação à inclusão de triagem neonatal para problemas menos tratáveis (88%) ou intratáveis (73%).

O estudo apontou que a maioria dos entrevistados eram a favor da triagem de distúrbios genéticos no início da infância, assim que um teste válido estivesse disponível, independentemente da tratabilidade da doença.

Considerando que uma pontuação 1 indica uma atitude negativa, enquanto que uma pontuação de 5 indica uma atitude positiva a aceitação do teste de triagem de DMD para doenças tratáveis, menos tratáveis e intratáveis atingiram a seguinte pontuação



respectivamente 4,8; 4,1 e 3,7. Com relação ao desfecho fatores que podem influenciar as opiniões dos pais “evitar atrasos no diagnóstico” figurou como o principal fator relacionado a aceitação do teste.

Os autores concluíram que futuros pais da população holandesa parecem interessados na triagem neonatal para distúrbios intratáveis de início na infância.

### **Campbell, 2003 (41)**

Trata-se de um estudo transversal que utilizou entrevista semiestruturada por metodologia de grupo focal com o intuito de obter informações sobre as atitudes, crenças e preocupações dos pais sobre a triagem neonatal e testes para condições tratáveis e intratáveis que se apresentam na infância.

O estudo incluiu 102 indivíduos e considerou os seguintes desfechos: aceitação do teste de triagem neonatal e motivos das atitudes frente ao teste de triagem.

O teste de triagem para DMD teve menor aceitação em relação a fenilcetonúria. Os pais entrevistados relataram os seguintes benefícios do rastreamento para DMD no nascimento: reduzir o atraso no diagnóstico; potencial para os pais tomarem decisões reprodutivas futuras informadas; preparação da família - emocional e financeira. Já os riscos citados foram: risco reprodutivo (arrependimento futuro dos pais) pode ser que os pais se arrependam mais tarde de quaisquer decisões com base em sua percepção do fardo da doença e potenciais riscos psicossociais ligados a estigma.

Os autores concluíram que os pais desejam ter o teste de triagem disponível e serem informados para tomar decisões quanto a autorizar ou não que seus filhos sejam triados.

## **8 - Programas de triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne ao redor do mundo**

A triagem neonatal é um programa preventivo essencial de saúde pública para a identificação precoce de desordens cujo tratamento pode levar a uma redução significativa na morbimortalidade. A triagem neonatal para DMD tem sido considerada uma ação polêmica por pesquisadores ao longo de muitos anos por causa de falsos



positivos, falta de medicamentos eficazes e necessidade de mais dados sobre eficácia da triagem. O diagnóstico tardio ainda alto da DMD e a disponibilidade atual de medicamentos como esteroides, ataluren, eteplirsen, golodirsen e futuros medicamentos melhoram as condições clínicas se iniciados precocemente. Assim, retomar a discussão entre as partes interessadas para identificar as melhores práticas para a triagem de DMD neste momento é pertinente (42).

Historicamente, a principal abordagem para a triagem neonatal da DMD tem sido a detecção da atividade da enzima creatina-kinase (CK) no soro por medição de fluorescência (43,44). Os níveis de CK em recém-nascidos com Duchenne são significativamente mais altos do que os níveis transitoriamente elevados detectados após o nascimento, indicando que uma abordagem baseada em ponto de corte para triagem neonatal era viável (45). Este conceito de ensaio foi convertido para uso com amostras de mancha de sangue seco em programas de triagem neonatal para Duchenne. Desde 1975, dez programas triagem neonatal para Duchenne (43) ofereceram oportunidades para estudar protocolos de triagem, resultados e respostas dos pais. Esses programas usaram testes desenvolvidos em laboratório para detectar níveis elevados de atividade da enzima CK em manchas de sangue seco para a triagem inicial, com o diagnóstico de Duchenne com base nos achados de acompanhamento clínico, biópsia muscular ou teste mutacional direto do gene DMD. Os programas examinaram mais de 1,8 milhão de recém-nascidos entre 1975 e 2011 e 344 foram diagnosticados com Duchenne.

O desenvolvimento de ensaios de dosagem de creatina-kinase (CK) no sangue potencializou o rastreamento da DMD em recém-nascidos (42,43). No entanto, houve dúvidas sobre o potencial de dano causado pela triagem no recém-nascido, pois não havia tratamento curativo. Isso levou ao debate em revistas médicas e esforços para encontrar maneiras alternativas de apresentar o diagnóstico precoce de outras maneiras (46). Contudo, a evidência de danos para a família decorrentes de diagnósticos tardios (43,44) e a persistência de atrasos, (49,50) levaram a vários programas pilotos de triagem diferentes em todo o mundo nas últimas 4 décadas, usando teste de CK em amostra de sangue (51). Diferentes protocolos de triagem foram utilizados ajustados às restrições da infraestrutura de serviços de saúde em cada um dos países: Nova Zelândia (52), Escócia (31), França (53), Alemanha (32), Canadá (54), Brasil/EUA (36), Áustria (55), Chipre (28), Bélgica (33) e EUA (Ohio) (11).



Zellweger e Antonik (43) descreveram a triagem de 1.500 crianças do sexo masculino para DMD por medição da creatinina kinase (CK) nas manchas de sangue de recém-nascidos de dois hospitais do Centro-Oeste dos Estados Unidos (43). Tendo estabelecido o teste de CK em pontos de sangue seco, o primeiro programa de triagem neonatal para DMD começou na Nova Zelândia em 1979 (29). Dez mil meninos foram rastreados e dois casos de DMD foram identificados. Programas de triagem neonatal em Edimburgo, Alemanha Ocidental, Canadá, França, Bélgica e Chipre se seguiram (11).

Em 1990, com apoio do Grupo de Distrofia Muscular do Reino Unido, o País de Gales começou a rastrear recém-nascidos do sexo masculino para DMD medindo CK na mancha de sangue. Naquele momento, o programa de triagem neonatal do País de Gales apenas testou fenilcetonúria (PKU) e hipotireoidismo, sendo que ambas condições exigem tratamento imediato. A decisão foi tornar o teste para DMD opcional e exigir um serviço separado “porque a doença é intratável e da incerteza sobre os efeitos de um diagnóstico tão precoce sobre a família” (56).

A experiência com as primeiras poucas famílias com triagem positiva levou a equipe do programa a modificar seu protocolo que então permaneceu estável pelo resto da duração do programa (56). No geral, nos 21 anos em que o programa foi executado no País de Gales, aproximadamente 94% das famílias de lactentes do sexo masculino concordaram em fazer a triagem, com 145 casos com atividade CK inicialmente aumentada (250U/l) e no seguimento, com aproximadamente seis semanas de idade, retornou ao normal em 79 casos, mas permaneceu elevada nos outros 66 bebês. Desse total, 56 meninos tinham DMD, cinco tinham distrofia muscular de Becker e os outros cinco tiveram distúrbios musculares raros e diferentes (27).

Embora o programa de triagem neonatal para DMD do País de Gales não tenha sido o primeiro a rastrear a doença, foi o mais longo programa em execução (1990-2011) e coletou dados clínicos e psicossociais (26). Nos primeiros 03 anos, 34.219 meninos foram rastreados e nove meninos afetados foram identificados. No primeiro relatório, os autores observaram que 8 de 9 famílias estavam satisfeitas com o processo (57).

A maioria dos pais de crianças afetadas com DMD no País de Gales acreditava que os benefícios da triagem superavam os danos à criança e à família, em parte porque evitava a odisseia diagnóstica (48,58). Embora os dados de Gales fossem tranquilizadores, para a maioria dos pais que expressaram satisfação, os dados não



forneceram prova de que fosse do interesse de um menino afetado que seus pais tivessem essas informações antes que ele se tornasse sintomático.

Em 1991, os Estados Unidos (EUA) relataram a triagem de aproximadamente 73.000 recém-nascidos, incluindo 20.000 espécimes de São Paulo, Brasil. O objetivo único desse programa era “fornecer confirmação rápida do diagnóstico o mais cedo possível”, usando “amplificação de DNA por PCR Multiplex das amostras de sangue inicialmente filtradas” (36).

Em 2007, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) financiou dois estudos para avaliar a captação para o rastreamento de DMD. Em Ohio, a triagem para DMD foi realizada no período neonatal (11) e na Geórgia, a triagem para DMD foi realizada em aproximadamente 12 meses de vida (59). Nos dois programas, amostras com medições elevadas de CK foram submetidas a testes genéticos sem uma amostra adicional ou permissão parental adicional solicitada. O nível de aceitação foi muito maior em recém-nascidos quando foi realizado como um teste complementar à mancha de sangue neonatal (Ohio). Da mesma forma na Alemanha, a aceitação foi muito menor quando os pais receberam triagem para DMD que exigia uma amostra de sangue separada em 6 semanas (32).

O estudo piloto da triagem neonatal em Ohio (2007–2011) forneceu um excelente modelo para implementar efetivamente a triagem neonatal para DMD em nível nacional. Apoiado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), com co-financiamento do Projeto Pai de Distrofia Muscular (PPMD) e do Instituto Nacional de Saúde (NHI), o piloto de Ohio foi um estudo de quatro fases que validou um sistema de dois níveis para a realização de triagem para DMD: uma triagem inicial para o nível de creatina kinase – CK (previamente validado, em 1979, como biomarcador para Duchenne no nascimento), seguido de isolamento de DNA e teste do gene DMD na mesma mancha de sangue seco (11). Todas as amostras de DNA foram analisadas quanto a deleções/duplicações de um ou mais exons no gene.

O relatório do 195º Workshop Internacional do Centro Neuromuscular Europeu (2012) apresentou as discussões sobre a triagem neonatal para DMD; a reunião contou com a presença de 21 especialistas de 7 países. Foi discutido que a introdução de triagem neonatal para DMD usando o teste de CK ajudaria a detectar a doença mais cedo em pacientes e reduzir o risco de ter outros filhos com DMD (61). Na ocasião, um estudo piloto nos EUA demonstrou a viabilidade de um sistema triagem neonatal de duas camadas para DMD usando manchas de sangue seco para testar os níveis de CK, seguido



pelo teste do gene DMD (11); no entanto, existem muitas complexidades envolvidas nos programas de triagem neonatal.

O relatório resumiu que, embora (na época do estudo) houvesse 17 programas piloto de triagem neonatal, nenhum país possuía um programa nacional de triagem para DMD (60). O grupo do workshop recomendou que, devido ao risco de resultados falso-positivos e falso-negativos com o teste de CK no sangue, um sistema de duas camadas devia ser empregado. Essa abordagem usaria um teste inicial de CK seguido de testes do gene DMD para aqueles com níveis elevados de CK (11,27,61). A viabilidade dessa abordagem foi demonstrada por Mendell et al. (11,62). Os benefícios de uma triagem neonatal incluíram diagnóstico precoce e reconhecimento de sintomas previamente esquecidos. O relatório também destacou que a fisioterapia e o tratamento com corticosteroide puderam ser implementados mais cedo como resultado de programas da triagem neonatal (61). Embora apenas estudos piloto tenham sido realizados até 2017, um programa de triagem para DMD foi iniciado na província de Zhejiang na China naquele ano (59).

Nos últimos anos, o entusiasmo pela triagem neonatal para diagnóstico precoce da DMD aumentou entre médicos e associações de pacientes (63). Na Europa, a situação geral da triagem neonatal varia muito, de 5 doenças na França a 9 no Reino Unido e 14 na Alemanha. Os países mais avançados são a Suécia, Finlândia, Hungria e Polônia, onde variam de 22 a 26 doenças são obrigatoriamente rastreadas ao nascimento. Entre os países europeus, a Itália se apresenta como líder com mais de 40 doenças, embora nem todas sejam adotadas em todas as regiões. Entretanto, nenhum país ainda inclui a DMD.

O Consenso baseado em evidências e revisão sistemática para redução do tempo de diagnóstico da distrofia muscular de Duchenne (2018), cujo grupo autoral é oriundo de países como: Holanda (Leiden), Estados Unidos (Georgia/Atlanta, Flórida/Miami, Nova Jersey/Hanckensak, Califórnia/Los Angeles), Catar (Doha), Itália (Roma, Ferrara), Espanha (Barcelona), França (Paris, Montpellier), Polônia (Varsóvia), Brasil (Porto Alegre), Áustria (Viana), Suécia (Estocolmo), Turquia (Istambul), Reino Unido (Londres) e Los Angeles, define que, na presença de história familiar da doença, o teste de creatina kinase em paciente pré-sintomático levaria à detecção mais precoce e, portanto, ao tratamento adiantado de pacientes com DMD, mas seria dependente de legislação específica de cada país (64).

Quando questionados se o teste de CK deve ser oferecido aos irmãos mais jovens, assintomáticos ou pré-sintomáticos, com risco de DMD, 100% dos membros do grupo de



consenso responderam que sim (13/13). Ante ao questionamento se a triagem neonatal para DMD deveria ser realizada: 47% (7/15) dos membros responderam “sim”; 47% (7/15) responderam “não tenho certeza”; e um respondeu “não”. A razão para 47% dos membros responderem “não tenho certeza” foi primariamente relacionado à ausência de tratamentos disponíveis para pacientes menores de 5 anos. Contudo, o tratamento precoce de pacientes com corticosteroides tem mostrado ser benéfico (65,66). Por fim, os membros do grupo do consenso foram questionados se eles sentiam que a triagem neonatal baseada na dosagem da creatina kinase levaria ao diagnóstico genético mais cedo e melhora dos padrões do cuidado, estudos da história natural, aconselhamento genético e planejamento familiar: 75% dos membros (12/16) responderam “sim”.

## **9 - Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

### **9.1 – Tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne**

Para elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas na base de dados “Clinical Trials” a fim de localizar medicamentos com potencial para modificar a história natural ou retardar a progressão da distrofia muscular de Duchenne.

A pesquisa utilizando o termo “Duchenne Muscular Dystrophy” encontrou 283 estudos clínicos. Não foram considerados estudos de fase 1 e 2, nem aqueles que não envolvessem a população de crianças; assim resultaram 28 estudos. A busca foi atualizada para 04/04/2022 e nove novos estudos foram localizados.

Os estudos interrompidos por falta de eficácia do tratamento foram excluídos da lista de potenciais medicamentos utilizados no manejo da distrofia muscular de Duchenne. Foram também excluídos desta busca os possíveis medicamentos relacionados ao tratamento de distrofia muscular não específica. O quadro 1 abaixo traz de forma resumida informações dos estudos.



Quadro 1 - Potenciais medicamentos para manejo da distrofia muscular de Duchenne (em fase clínica) segundo registro na base *Clinical Trials*.

<b>Dados do estudo</b>	<b>Medicamento estudado</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Objetivo/Conclusão</b>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT01995032</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico randomizado de fase 3 com cegamento de participante, prestador de cuidados, investigador e avaliador de desfechos.</p> <p><b>Amostra:</b> 47 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> entre 6,5 e 10 anos no momento da triagem.</p> <p><b>Status:</b> concluído, mas sem postagem de resultados.</p>	<p><b>Tratamento:</b> Metformina (750mg) e L-citrulina (7,5g) diariamente.</p> <p><b>Comparador:</b> Placebo.</p> <p><b>Duração do tratamento:</b> 26 semanas.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	<p>O mecanismo de ação principal da metformina está na redução da produção hepática de glicose e secundário aumento da captação periférica pelo músculo. L-Citrulina é um aminoácido não essencial, que tem papel na síntese muscular e sustentação da homeostase.</p>	<p>Mostrar que a ingestão de L-citrulina e metformina melhora a função muscular e o atraso na progressão da doença em pacientes com distrofia muscular de Duchenne.</p>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT00110669.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico fase 3, multicêntrico, randomizado, cego (participante, profissional de saúde, pesquisador), controlado por placebo.</p> <p><b>Amostra:</b> 64 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 4 a 10 anos (ambulantes).</p> <p><b>Status:</b> concluído, mas sem postagem de resultados.</p>	<p><b>Tratamento:</b> Altas doses semanais de Prednisona a 10mg/kg/semana.</p> <p><b>Comparador:</b> Prednisona a 0,75 mg/kg/dia.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	<p>Ação anti-inflamatória, antirreumática, antialérgica e imunossupressora.</p>	<p>Determinar se um curso semanal de altas doses de terapia com prednisona é mais seguro e pelo menos tão eficaz quanto a terapia com doses diárias para pessoas com distrofia muscular de Duchenne (DMD).</p>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT00018109.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico fase 3, randomizado e com cegamento.</p> <p><b>Amostra:</b> não informado.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> não informado.</p>	<p><b>Tratamento:</b> Glutamina (0,6/kg/dia) e creatina monohidratada (5g/dia).</p> <p><b>Comparador:</b> Placebo.</p> <p><b>Duração do tratamento:</b> 6 meses.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	<p>Glutamina – aminoácido livre que promove o crescimento muscular. Creatina monohidratada – fornece energia em forma de ATP para a contração muscular.</p>	<p>Avaliar o efeito terapêutico da glutamina e creatina monohidratada na força muscular em crianças com DMD.</p>



Dados do estudo	Medicamento estudado	Mecanismo de ação	Objetivo/Conclusão
<p><b>Status:</b> concluído em 2005, mas sem postagem de resultados.</p> <p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT02255552</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico fase 3, aberto e multicêntrico.</p> <p><b>Amostra:</b> 109 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 7 a 16 anos.</p> <p><b>Status:</b> concluído em 2019, mas sem postagem de resultados.</p>	<p><b>Tratamento:</b> Eteplirsen (30mg/kg) 1 vez por semana por 96 semanas.</p> <p><b>Comparador:</b> nenhuma intervenção.</p> <p><b>Via de administração:</b> infusão intravenosa.</p>	<p>Eteplirsen promove a produção de distrofina por restaurar a leitura transcrecional, pulando especificamente o exon 51 (variante genético defeituoso na produção da proteína).</p>	<p>Fornecer evidências da eficácia e segurança do eteplirsen (AVI-4658) em pacientes com distrofia muscular de Duchenne que são passíveis de pular o exon 51.</p>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT01183767</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico, fase 2/3, randomizado, multicêntrico, prospectivo, cego (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados), controlado por placebo.</p> <p><b>Amostra:</b> 33 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 5 a 10 anos.</p> <p><b>Status:</b> concluído em 2020, mas sem postagem de resultados.</p>	<p><b>Tratamento:</b> Epigallocatechin-Gallate (10mg/kg) por 12 meses.</p> <p><b>Comparador:</b> Placebo.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	<p>- Trata-se de um polifenol encontrado no chá verde que tem efeito neuroprotetor de vias de transcrição de transdução de sinais. Assim influencia a expressão da regulação gênica de sobrevivência à morte celular programada, assim como a função da mitocôndria.</p>	<p>Investigar a segurança e a tolerância ao epigallocatequinagalato (EGCG, o principal polifenol do chá verde) em pacientes com distrofia muscular do tipo Duchenne.</p>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT01027884.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico fase 3, multicêntrico, randomizado, cego (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados), controlado por placebo.</p> <p><b>Amostra:</b> 65 participantes.</p>	<p><b>Tratamento:</b> Idebenone (900mg/dia) 3 vezes ao dia.</p> <p><b>Comparador:</b> Placebo.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	<p>Análogo da ubiquinona – atua aumentando a produção de ATP, reduz radicais livres (reduz danos oxidativos) e age como transportador no canal de transporte de elétrons nas mitocôndrias.</p>	<p>- Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da idebenona na função pulmonar, função motora, força muscular e qualidade de vida em pacientes com DMD.</p> <p><b>Conclusão dos autores:</b> A idebenona reduziu a perda da função respiratória e representa uma nova opção de tratamento</p>



Dados do estudo	Medicamento estudado	Mecanismo de ação	Objetivo/Conclusão
<b>Idade dos participantes:</b> 10 a 18 anos de idade. <b>Status:</b> concluído com resultados publicados. <b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT02354352 <b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico fase 3, randomizado cego (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados). <b>Amostra:</b> 52 participantes. <b>Idade dos participantes:</b> 7 anos ou mais. <b>Status:</b> concluído com resultados publicados.	<b>Tratamento:</b> Eplerenone. <b>Comparador:</b> espironolactona (50mg/dia) por 12 meses. <b>Via de administração:</b> oral.	Antagonistas seletivos da aldosterona. Atua como diurético, poupadão de potássio.	para pacientes com distrofia muscular de Duchenne. Demonstrar a não inferioridade da espironolactona versus eplerenona na preservação da função cardíaca e pulmonar em pacientes com fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo. <b>Conclusão dos autores:</b> Em meninos com DMD e fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo, a espironolactona adicionada à terapia de base não é inferior à eplerenona na preservação da função contrátil.
<b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT02432885. <b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico fase 3, randomizado de rótulo aberto. <b>Amostra:</b> 76 participantes. <b>Idade dos participantes:</b> 6 anos ou mais. <b>Status:</b> concluído em 2015 sem resultado publicado no <i>Clinical Trials</i> .	<b>Tratamento:</b> Enalapril (até 20mg/dia). <b>Comparador:</b> Não utilizado. <b>Via de administração:</b> oral.	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA). Usado nos casos em que ocorre mutação específica com envolvimento do miocárdio. Função de retardar a progressão de fibrose do miocárdio na distrofia muscular de Duchenne.	Avaliar a progressão da fibrose miocárdica na distrofia muscular de Duchenne e Becker, bem como a influência dos inibidores da ECA na progressão da fibrose. Além disso, este estudo tem como objetivo determinar preditores genéticos de comprometimento cardíaco nessas distrofias.
<b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT01557400. <b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico de fase 3, rótulo aberto, de grupo único.	<b>Tratamento:</b> Translarna (Atalureno). 40 mg/kg/dia (10mg/kg de manhã, 10mg/kg à tarde e 20mg/kg à noite). <b>Via de administração:</b> oral.	Reverte a mutação “nonsense” no gene da distrofina. Essa mutação consiste em um códon de terminação prematuro no interior do RNA mensageiro. A terminação prematura do códon causa doença ao	Avaliar a segurança e tolerabilidade a longo prazo de 10 e 20 mg / kg de atalureno em pacientes com nmDBMD que tiveram exposição prévia ao ataluren em um ensaio clínico



Dados do estudo	Medicamento estudado	Mecanismo de ação	Objetivo/Conclusão
<p><b>Amostra:</b> 95 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> criança, adulto, idoso.</p> <p><b>Status:</b> concluído em 2019 sem resultado publicado no <i>Clinical Trials</i>.</p> <p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT03917719.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico de extensão, fase 3, aberto de grupo único.</p> <p><b>Amostra:</b> 140 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 4 a 12 anos.</p> <p><b>Status:</b> ativo, recrutamento a convite com previsão de término em 2022.</p>		terminar a tradução antes de ter gerado uma proteína de comprimento completo.	patrocinado pela <i>PTC Therapeutics</i> .
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT03703882.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico randomizado, multicêntrico com atribuição paralela e cegamento de participante, profissional de saúde, pesquisador.</p> <p><b>Amostra:</b> 131 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 4 a 7 anos.</p> <p><b>Status:</b> ativo, não recrutando com previsão de conclusão em 09/2020.</p>	<p><b>Tratamento:</b> Edasalonexent 100mg / kg / dia. Cápsulas tomadas por via oral três vezes ao dia.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	Age inibindo o fator de transcrição NF-kB, que é um elo fundamental entre a perda de distrofina e a patologia da doença.	Avaliar a segurança, tolerabilidade e durabilidade do efeito na dosagem a longo prazo de edasalonexent em pacientes pediátricos com um diagnóstico geneticamente confirmado de DMD.
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT04371666.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico randomizado, fase 3, cego (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados).</p> <p><b>Amostra:</b> 90 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 12 anos ou mais (criança, adulto, idoso).</p>	<p><b>Tratamento:</b> pamrevlumabe 35 mg / kg IV + deflazacort sistêmico ou potência equivalente de corticosteroides administrados por via oral a cada 2 semanas por até 52 semanas.</p> <p><b>Controle:</b> placebo + deflazacort em esquema correspondente a intervenção.</p> <p><b>Via de administração:</b> pamrevlumabe (intravenoso) e deflazacort (oral).</p>	Trata-se de um anticorpo monoclonal humano totalmente recombinante contra o fator de crescimento do tecido conjuntivo.	Avaliar a eficácia e segurança de pamrevlumabe versus placebo em combinação com corticosteroides sistêmicos em indivíduos com distrofia muscular de Duchenne não ambulantes.



Dados do estudo	Medicamento estudado	Mecanismo de ação	Objetivo/Conclusão
<p><b>Status:</b> recrutando com previsão de conclusão para setembro 2022.</p> <p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT04281485.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico, randomizado de fase 3, cego (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados).</p> <p><b>Amostra:</b> 99 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 4 a 7 anos.</p> <p><b>Status:</b> ainda não recrutando com previsão de término em junho de 2027.</p>	<p><b>Tratamento:</b> O PF-06939926 será administrado como uma infusão intravenosa única no ano 1 da Coorte 1 e no ano 2 na coorte 2.</p> <p><b>Controle:</b> placebo.</p> <p><b>Via de administração:</b> intravenosa.</p>	Não informado.	Avaliar a segurança e a eficácia da terapia gênica PF-06939926 na função ambulatorial, em meninos com DMD.
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT04060199.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico randomizado, fase 3, multicêntrico e cego (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados).</p> <p><b>Amostra:</b> 74 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 4 a 7 anos.</p> <p><b>Status:</b> recrutando com previsão para conclusão em Dezembro 2024.</p>	<p><b>Tratamento:</b> pacientes passíveis de pular o exon 53 receberão infusões intravenosas de viltolarsen (IV), semanalmente, a 80 mg / kg por até 48 semanas.</p> <p><b>Controle:</b> placebo.</p> <p><b>Via de administração:</b> intravenosa.</p>	Terapia gênica: pular o exon 53 para restaurar a estrutura de leitura do mRNA da distrofina.	Avaliar a eficácia e segurança de viltolarsen em meninos ambulatoriais com distrofia muscular de Duchenne.
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT03992430.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico randomizado de atribuição paralela, cego (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados).</p> <p><b>Amostra:</b> 152 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 7 a 13 anos.</p>	<p><b>Tratamento: Parte 1:</b> dose alta nível 1 de eteplirsen uma vez por semana por 4 semanas, seguido de um nível alto de dose 2 de eteplirsen uma vez por semana por pelo menos 4 semanas. A dose alta selecionada continua por até 144 semanas.</p> <p><b>Controle:</b> 30 mg / kg de eteplirsen uma vez por semana por até 144 semanas.</p> <p><b>Via de administração:</b> intravenosa.</p>	Terapia gênica: eteplirsen é um oligonucleotídeo que liga-se ao exon 51 do pré-mRNA do gene que codifica a distrofina. Assim, sua finalidade é permitir a produção de distrofina endógena.	Parte 1: avaliar a segurança e tolerabilidade de duas doses de eteplirsen em 8 pacientes. Parte 2: determinar uma dose alta (nível de dose alta 1 versus nível de dose alta 2) e comparar com a dose de 30 mg / kg de eteplirsen em pacientes com DMD com mutações de deleção geneticamente confirmadas



Dados do estudo	Medicamento estudado	Mecanismo de ação	Objetivo/Conclusão
<p><b>Status:</b> recrutando com previsão de término para Outubro 2024.</p> <p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT03603288.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico de extensão de grupo único, multicêntrico, fase 3.</p> <p><b>Amostra:</b> 266 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 11 anos ou mais (Criança, Adulto, Idoso).</p> <p><b>Status:</b> em andamento com previsão para conclusão em janeiro 2024.</p>	<p><b>Tratamento:</b> 900 mg de idebenona/dia (2 comprimidos a serem tomados 3 vezes ao dia com as refeições).</p> <p><b>Controle:</b> sem controle.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	<p>Idebenona é uma substância análoga à coenzima Q10 endógena com potencial efeito antioxidant e anti-inflamatório.</p>	<p>passíveis de tratamento pulando o exon 51.</p> <p>Avaliar a segurança e eficácia a longo prazo da idebenona em pacientes com distrofia muscular de Duchenne que concluíram o estudo SIDEROS.</p>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT03532542.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico de extensão, fase 3, não randomizado, não cego, multicêntrico.</p> <p><b>Amostra:</b> 260 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 7 a 23 anos (criança, adulto).</p> <p><b>Status:</b> inscrição por convite com previsão de término em 10 de agosto de 2026.</p>	<p><b>Tratamento:</b></p> <p><b>(1) casimersen</b> - pacientes passíveis de pular o exon 45: 30 mg / kg por infusão intravenosa por até 144 semanas.</p> <p><b>(2) golodirsen</b> - pacientes passíveis de pular o exon 53: 30 mg / kg por infusão intravenosa por até 144 semanas.</p> <p><b>Controle:</b> sem controle.</p> <p><b>Via de administração:</b> intravenosa.</p>	<p>- Casimersen é um composto que usa tecnologia de pular exon 45 permitindo a produção de uma proteína distrofina funcional, embora curta com o objetivo de retardar a perda de massa muscular.</p> <p>- O golodirsen se liga ao exon 53 do pré-mRNA da distrofina no gene DMD, excluindo esta unidade de codificação da proteína durante o processamento do mRNA, o que induz, indiretamente a produção de distrofina.</p>	<p>Avaliar a tolerabilidade e segurança do tratamento a longo prazo com casimersen ou golodirsen em pacientes com distrofia muscular de Duchenne.</p>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT03354039.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico randomizado, fase 3, cego (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados)</p> <p><b>Amostra:</b> 99 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 78 meses a 16 anos (criança).</p>	<p><b>Tratamento:</b> tamoxifeno 20 mg (0,6 mg / kg) uma vez ao dia.</p> <p><b>Controle:</b> placebo equivalente.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	<p>O tamoxifeno é um agente antineoplásico com hipótese de redução das alterações patológicas e melhora da força em pacientes com DMD.</p>	<p>Testar se o tratamento com tamoxifeno, em comparação com o placebo, reduz a progressão da doença em pacientes com DMD ambulatoriais de 6,5 a 12 anos.</p>



Dados do estudo	Medicamento estudado	Mecanismo de ação	Objetivo/Conclusão
<p><b>Status:</b> em andamento com previsão de conclusão em Junho 2020.</p> <p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT02851797.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> estudo randomizado (2:1), fase 3, cego (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados), controlado por placebo.</p> <p><b>Amostra:</b> 213 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 6 a 17 anos (Criança).</p> <p><b>Status:</b> em andamento com previsão de término em Março de 2022.</p>	<p><b>Tratamento:</b> givinostat (10 mg / mL) administrada em 2 doses orais diárias, de acordo com o peso da criança.</p> <p><b>Controle:</b> placebo.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	<p>O givinostat inibe a atividade das enzimas chamadas histona desacetilases. Assim, pode colaborar na ativação dos mecanismos de reparo muscular para aumentar a regeneração das fibras musculares, reduzir a inflamação e a fibrose.</p>	<p>Avaliar a eficácia e a segurança do givinostat em pacientes ambulatoriais com distrofia muscular de Duchenne.</p>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT02814019.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico, fase 3, randomizado, cego (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados), multicêntrico.</p> <p><b>Amostra:</b> 255 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 10 anos ou mais (criança, adulto, idoso).</p> <p><b>Status:</b> ativo com previsão de conclusão em Agosto de 2021.</p>	<p><b>Tratamento:</b> 900 mg de idebenona/dia (2 comprimidos a serem tomados 3 vezes ao dia com as refeições).</p> <p><b>Controle:</b> placebo correspondente.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	<p>Idebenona é uma substância análoga à coenzima Q10 endógena com potencial efeito antioxidante e anti-inflamatório.</p>	<p>Avaliar a eficácia da idebenona em retardar a perda da função respiratória em pacientes com DMD que recebem glicocorticoides concomitantes.</p>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT02500381.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico, randomizado, multicêntrico, cego (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados), controlado por placebo.</p> <p><b>Amostra:</b> 222 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 7 a 13 anos (criança).</p> <p><b>Status:</b> ativo com previsão de conclusão em Maio 2023.</p>	<p><b>Tratamento:</b> infusões intravenosas (IV) semanais de 30 mg/kg SRP-4045 ou 30 mg/kg SRP-4053, respectivamente por até 96 semanas.</p> <p><b>Controle:</b> placebo correspondente.</p> <p><b>Via de administração:</b> intravenosa.</p>	<p>Terapia gênica do tipo “pular” exon.</p>	<p>Avaliar a eficácia do SRP-4045 e SRP-4053 em comparação ao placebo em pacientes com distrofia muscular de Duchenne com mutações de deleção passíveis de pular o exon 45 e exon 53, respectivamente.</p>



Dados do estudo	Medicamento estudado	Mecanismo de ação	Objetivo/Conclusão
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT01999075.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico randomizado, fase 4, multicêntrico com cegamento do investigador.</p> <p><b>Amostra:</b> 70 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 6 a 16 anos (criança).</p> <p><b>Status:</b> concluído sem resultados postados.</p>	<p><b>Tratamento:</b> tratamento convencional mais exercícios LVR duas vezes ao dia realizados com um aparelho portátil e bolsa de ressuscitação auto inflável contendo válvula unidirecional e bocal.</p> <p><b>Controle:</b> tratamento convencional (ventilação não invasiva, suplementação nutricional, fisioterapia e / ou antibióticos, conforme decidido pelo médico assistente).</p>	<p>"Recrutamento do volume pulmonar" é uma técnica realizada usando uma máscara facial ou bocal e uma bolsa de ressuscitação manual para empilhar respirações, inflar os pulmões e ajudar a limpar as vias aéreas das secreções, aumentando a força de uma tosse. A hipótese é que a oferta dessa intervenção reduza a perda constante da função pulmonar, previna infecções pulmonares e melhore a qualidade de vida.</p>	<p>Comparar o resultado de um grupo de indivíduos com DMD tratados com tratamento padrão com outro grupo que também recebe tratamento padrão associado a recrutamento de volume pulmonar, do inglês, <i>lung volume recruitment</i> (LVR).</p>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT01865084.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico fase 3, randomizado, cego (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados), multicêntrico (Argentina, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Itália, Japão, Coréia, República da, Holanda, Porto Rico, Federação Russa, Espanha, Taiwan, Turquia, Reino Unido, Estados Unidos).</p> <p><b>Amostra:</b> 331 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 7 a 14 anos (criança).</p> <p><b>Status:</b> concluído sem postagem de resultados.</p>	<p><b>Tratamento:</b></p> <p><b>Braço 1:</b> 0,3 miligrama por quilograma (mg / kg) de tadalafil via oral uma vez ao dia.</p> <p><b>Braço 2:</b> 0,6 miligrama por quilograma (mg / kg) de tadalafil via oral uma vez ao dia.</p> <p><b>Controle:</b> placebo correspondente.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	<p>Não relatado.</p>	<p>Determinar se tadalafil é seguro e capaz de retardar o declínio na capacidade de caminhar de meninos com distrofia muscular de Duchenne.</p>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT01648634.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico randomizado, cego (participante, pesquisador), fase 3, multicêntrico.</p> <p><b>Amostra:</b> 51 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 10 a 15 anos (criança).</p> <p><b>Status:</b> ativo com previsão para conclusão em Junho de 2021.</p>	<p><b>Tratamento:</b> nebivolol 5 mg /dia (7,5 mg/dia para pacientes com peso &gt; 60 kg).</p> <p><b>Controle:</b> placebo correspondente.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	<p>Nebivolol é um beta bloqueador.</p>	<p>Avaliar o efeito do nebivolol, para a prevenção da disfunção sistólica ventricular em pacientes com distrofia muscular de Duchenne.</p>



Dados do estudo	Medicamento estudado	Mecanismo de ação	Objetivo/Conclusão
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT01603407.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico randomizado, fase 3, cego (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados), multicêntrico.</p> <p><b>Amostra:</b> 196 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 4 e 7 anos.</p> <p><b>Status:</b> concluído sem resultados postados na base.</p>	<p><b>Tratamento:</b>  <b>Braço 1:</b> prednisona diária (0,75 mg / kg / dia).  <b>Braço 2:</b> prednisona intermitente (0,75 mg / kg / dia, 10 dias após, 10 dias de folga).  <b>Braço 3:</b> deflazacort diário (0,9 mg / kg / dia)  <b>Controle:</b> sem controle.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	<p>Os corticosteroides demonstram aumentar a força muscular em meninos com DMD gerando benefícios como: aumento no tempo em que os meninos podem continuar ambulantes, redução no desenvolvimento da curvatura da coluna vertebral, maior tempo de respiração adequada e possível proteção contra o desenvolvimento de problemas cardíacos.</p>	<p>Encontrar o regime ideal de corticoide para a distrofia muscular de Duchenne. Para isso o objetivo é comparar três regimes de administração de corticosteroides avaliando o aumento da força muscular e efeitos colaterais.</p>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT01247207.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico multicêntrico, de grupo único, sem cegamento.</p> <p><b>Amostra:</b> 160 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> criança, adulto, idoso.</p> <p><b>Status:</b> em andamento com previsão de término em 31 de dezembro de 2020.</p>	<p><b>Tratamento:</b> 3 doses de suspensão oral de atalureno por dia (10 mg / kg pela manhã, 10 mg / kg no meio do dia e 20 mg / kg à noite).</p> <p><b>Controle:</b> sem controle.</p> <p><b>Via de administração:</b> oral.</p>	<p>Reverte a mutação “nonsense” no gene da distrofina. Essa mutação consiste em um códon de terminação prematuro no interior do RNA mensageiro. A terminação prematura do códon causa doença ao terminar a tradução antes de ter gerado uma proteína de comprimento completo.</p>	<p>Avaliar a segurança de atalureno em pacientes com DMD que tiveram exposição prévia ao medicamento em um ensaio clínico ou plano de tratamento patrocinado pela <i>PTC Therapeutics</i>.</p>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT00308113.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico, randomizado, não cego de fase 3.</p> <p><b>Amostra:</b> 3 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 10 a 18 anos.</p>	<p><b>Tratamento:</b>  <b>Braço 1:</b> coenzima Q10 (<math>\geq 2,5 \mu\text{g} / \text{mL}</math>) tomada uma vez por dia, todas as manhãs, por via oral.  <b>Braço 2:</b> prednisona (0,75 mg / kg / dia) uma vez ao dia todas as manhãs por via oral.  <b>Braço 3:</b> coenzima Q10 e a prednisona são tomadas uma vez ao dia pela manhã, por via oral.  <b>Controle:</b> sem controle.</p>	<p>Não informado.</p>	<p>Avaliar se a Coenzima Q10 e prednisona, isoladamente ou em associação, reduzem o declínio da função muscular cardiopulmonar e esquelética que ocorre na fase confinada em cadeira de rodas da DMD.</p>



Dados do estudo	Medicamento estudado	Mecanismo de ação	Objetivo/Conclusão
<p><b>Status:</b> concluído. Em dezembro de 2007, o Conselho de Monitoramento e Segurança de Dados do CINRG recomendou o fechamento do estudo e que todos os pacientes com DMD recebessem tratamento com corticosteroides.</p> <p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT05126758</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, fase 3.</p> <p><b>Amostra:</b> 68 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 10 anos ou mais criança, adultos e idoso do sexo masculino.</p> <p><b>Status:</b> ativo com previsão para conclusão em 30 de junho de 2024.</p>	<p><b>Tratamento: Biológico:</b> CAP-1002</p> <p><b>Comparador:</b> placebo</p> <p><b>Duração do tratamento.</b></p> <p><b>Intervenção:</b> os pacientes receberão 150 milhões de células derivadas da cardiosfera (CDCs) por infusão intravenosa a cada 3 meses para um total de 4 doses.</p> <p><b>Comparador:</b> os pacientes receberão uma solução placebo via infusão intravenosa a cada 3 meses para um total de 4 doses.</p> <p><b>Via de administração:</b> Intravenosa</p>	<p>O ingrediente farmacêutico ativo em CAP-1002 é Cardiosphere-Derived Cells (CDCs). Os CDCs são conhecidos por segregar numerosos elementos bioativos (fatores de crescimento, exossomos) que impactam os benefícios da terapia baseada em células. O mecanismo de ação é a capacidade composta de ser imunomodulador, antimofágico e regenerativo.</p>	<p>Avaliar a segurança e a eficácia de uma terapia celular chamada CAP-1002 em participantes do estudo com distrofia muscular de Duchenne (DMD).</p>
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT05096221</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Fase 3.</p> <p><b>Amostra:</b> 120 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> meninos de 4 a 7 anos</p> <p><b>Status:</b> ativo com previsão para conclusão em 30 de novembro de 2024.</p>	<p><b>Tratamento: Genético</b> SRP-9001</p> <p><b>Comparador:</b> Placebo</p> <p><b>Braço 1:</b> Experimental: SRP-9001 seguido por placebo</p> <p>Os participantes receberão infusão intravenosa única (IV) de SRP-9001 no dia 1. Em seguida, uma única infusão IV de placebo correspondente no Ano 2.</p> <p><b>Intervenções:</b></p> <p><b>Braço 2:</b> Comparador placebo: Placebo seguido por SRP-9001</p> <p>Os participantes receberão infusão placebo IV correspondente no dia 1. Em seguida, os</p>	<p>Não informado.</p>	<p>Avaliar a segurança e a eficácia da terapia de transferência genética em meninos com DMD.</p>



Dados do estudo	Medicamento estudado	Mecanismo de ação	Objetivo/Conclusão
	participantes terão a oportunidade de receber uma única infusão IV de SRP-9001 no Ano 2.		
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT05066633</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.</p> <p><b>Amostra:</b> 150 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 8-17 anos, sexo masculino.</p> <p><b>Status:</b> ativo com previsão para conclusão em 30 junho de 2026.</p>	<p><b>Tratamento:</b> metoprolol succinato.</p> <p><b>Comparador:</b> placebo</p> <p><b>Via de administração:</b> oral</p> <p><b>Comparador placebo:</b> oferta de placebo nos mesmos moldes do metoprolol.</p> <p>O succinato de metoprolol em comprimidos com a seguinte dosagem: de 25mg e 100mg. A droga será administrada oralmente em doses diárias singulares que variam de 0,75 a 4,5 mg/kg durante um Período de Tratamento Duplo-Cego (DBTP) de até 60 meses ou menos dependente do tempo de matrícula. O período de tratamento começará com até 12 semanas de fase de up-titration, durante a qual a dose será gradualmente intensificada. Se o paciente apresentar sinais e sintomas de intolerância, a dose pode ser temporariamente ou permanentemente rebaixada a critério do médico. A titulação para cima termina com o nível máximo de dose tolerada ou em uma dose correspondente a 4,5 mg/kg.</p>	Não informado.	Avaliar a eficácia e segurança do Metoprolol como tratamento complementar ao padrão de cuidado na prevenção da cardiomiopatia em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne.
<p><b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT04768062; NCT04687020.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> Ensaio clínico (Estudo de Extensão), Multicêntrico, aberto. Fase 3/4</p> <p><b>Amostra:</b> 74 participantes.</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> 4 anos a 7 anos (meninos)</p>	<p><b>Tratamento:</b> Viltolarsen</p> <p><b>Comparador:</b> Placebo</p> <p><b>Via de administração:</b> Intravenosa</p> <p><b>Braço Intervenção</b> Infusões intravenosas de viltolarsen (IV), semanalmente, a 80 mg/kg por até 48 semanas.</p> <p><b>Comparador:</b> Placebo</p>	Não informado.	Avaliar a eficácia e a segurança de Viltolarsen em meninos ambulantes com distrofia muscular de Duchenne.



<b>Dados do estudo</b>	<b>Medicamento estudado</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Objetivo/Conclusão</b>
<b>Status:</b> ativo com previsão para conclusão em junho de 2026.	Infusões intravenosas de placebo (IV), semanalmente, por até 48 semanas.		
<b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT04708314  <b>Desenho do estudo:</b> Ensaio clinico (intervencionista) fase 4. <b>Amostra:</b> 2 participantes.  <b>Idade dos participantes:</b> 7 anos ou mais (criança, adulto, idoso) do sexo masculino. <b>Status:</b> conclusão do estudo em 13 de maio de 2021.	<b>Tratamento:</b> Golodirsen 50 MG/1 ML Solução Intravenosa <b>Comparador:</b> sem comparador.  Golodirsen 30 mg/kg será administrado como infusão intravenosa (IV) durante aproximadamente 35 a 60 minutos uma vez por semana durante o período de tratamento (até 96 semanas). Após o período de tratamento, os pacientes podem entrar em um período de extensão de segurança (não exceder 48 semanas) até que o paciente seja capaz de fazer a transição para um medicamento comercialmente disponível ou um estudo separado de golodirsen.	Não informado.	Avaliar a segurança e a tolerabilidade da injeção de golodirsen em pacientes com DMD não ambulante com mutações genéticas confirmadas favoráveis ao tratamento por exon 53 skipping.
<b>Número identificador (Clinical Trials):</b> NCT04632940  <b>Desenho do estudo:</b> Ensaio clinico randomizado, duplo-cego de fase 3. <b>Amostra:</b> 70 participantes.  <b>Idade dos participantes:</b> entre 6 a 11 anos (sexo masculino). <b>Status:</b> conclusão do estudo em 31 de março de 2023.	<b>Tratamento:</b> Pamrevlumab <b>Comparador:</b> Placebo Cada sujeito receberá pamrevlumab ou placebo a 35 mg/kg a cada 2 semanas por até 52 semanas. Os indivíduos que completarem 52 semanas de tratamento podem ser elegíveis para uma extensão de rótulo aberto (OLE), oferecendo tratamento estendido com pamrevlumab.	Não informado.	Avaliar a eficácia e a segurança do pamrevlumab versus placebo em combinação com corticosteroides sistêmicos administrados a cada duas semanas em indivíduos ambulatoriais com distrofia muscular de Duchenne (idade de 6 a <12 anos).



## 9.2 - Testes de triagem para Distrofia Muscular de Duchenne

No Brasil não há registro sanitário de testes de creatina quinase para uso em sangue seco, o que é ideal para teste de triagem em recém-natos.

A empresa PerkinElmer desenvolveu um teste que mede a creatina quinase específica do músculo, a fração CK-MM, em manchas de sangue secas. Trata-se do chamado kit GSP® de creatina quinase neonatal (67).

O teste é um imunoensaio para mensurar CK-MM em recém-nascidos por meio de amostras de sangue seco em papel de filtro. O kit está disponível para um analisador bioquímico automatizado, o GSP® da PerkinElmer. Este equipamento tem o seguinte desempenho: processa uma placa em 4 horas e 50 minutos e tem capacidade para 26 placas / 15 horas (67,68,69).

O kit para dosagem de CK-MM em sangue seco recebeu autorização para comercialização da *Food and Drug Administration* - FDA, autoridade sanitária dos Estados Unidos da América (70).

O teste de CK-MM do kit GSP® possui uma faixa de medição de 6.8 – 8000 ng/ml e uma linearidade (capacidade para alcançar resultados analíticos diretamente proporcionais à concentração de um analito em uma amostra) de 6.8-8780 ng/mL. Já a reação cruzada com outras frações de CK como a CK-MB e CK-BB é de menos de 5% e 0%, respectivamente (68).

## 10 – Pesquisa de aceitação do uso do teste de triagem de creatina para triagem de Distrofia Muscular de Duchenne – DMD

### 10.1- Objetivos e métodos

Com o objetivo de avaliar a aceitação da dosagem sérica de creatina quinase como triagem neonatal para DMD na rede pública de saúde no Estado de Mato Grosso foi realizado um estudo descritivo, de seguimento transversal com pais e mães de recém-nascidos. A produção de dados foi feita utilizando-se da estratégia de entrevista telefônica guiada por um roteiro semiestruturado.



O roteiro de entrevista constou de uma abordagem inicial explicativa, seguida de perguntas incluindo três critérios: aceitação do teste; acesso e acessibilidade, além de um espaço para capturar características sócio demográficas (sexo; idade; raça; renda e escolaridade) dos respondentes. Para os critérios, aceitação e acesso, as respostas foram coletadas com base na escala de Likert [(A) concorda; (B) concorda fracamente; (C) neutralidade; (D) discorda fracamente ou (E) discorda]. Já para o critério acessibilidade foram realizadas duas perguntas abertas que capturaram facilidades e dificuldades relacionadas a aceitação do teste.

A amostra foi randomizada a partir do cadastro de recém natos do estado de Mato Grosso no sistema SISNEO - Sistema de Informação em Triagem Neonatal referente aos registros dos nascidos nos últimos 60 dias.

Foram incluídos pais biológicos e/ou não biológicos de recém-nascidos que após terem conhecimento do termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE optaram por fazer parte da pesquisa. Já pais de outras nacionalidades residentes em Mato Grosso sem domínio suficiente da língua portuguesa para compreender as questões apresentadas mediante entrevista foram excluídos da pesquisa.

Os dados coletados através do roteiro de entrevista estruturado foram armazenados no programa excel e analisados com auxílio do sistema R.

A pesquisa, CAAE 35665220.4.0000.5164, foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Estadual de Saúde do Mato Grosso.

## 10.2- Resultados

Seiscentos e cinco pais foram entrevistados; cinco foram excluídos por não atenderem os critérios de elegibilidade. A maioria era do sexo feminino com idade média de 28,02 anos (desvio padrão 7,017). Essas e outras características sócio demográficas são apresentadas na tabela 3.

Tabela 3 – Características sócio demográficas dos entrevistados.

		Frequência (n)	Porcentagem (%)
Idade	16 a 19 anos	58	9,7
	20 a 29 anos	307	51,2



	30 a 39 anos	193	32,2
	Maior ou igual a 40 anos	40	6,7
	Não declarado	2	0,3
Raça	Branca	125	20,8
	Preta	86	14,3
	Parda	362	60,3
	Amarela	18	3,0
	Indígena	2	0,3
	Não declarado	7	1,2
Sexo do neonato	Masculino	301	50,2
	Feminino	299	49,8
Sexo do entrevistado	Masculino	76	12,7
	Feminino	524	87,3
Renda	R\$ 2038,00	401	66,8
	R\$ 2038,00 a R\$ 4.156,00	158	26,3
	R\$4.156,00 a R\$ 10.390,00	30	5,0
	R\$ 10.390,00 a R\$ 20.780,00	1	0,2
	Não declarada	10	1,7
	Sem instrução ou menos de 1 ano de estudo.	1	0,2
Grau de instrução	Ensino fundamental incompleto	45	7,5
	Ensino fundamental completo	44	7,3
	Ensino médio incompleto	138	23,0
	Ensino médio completo	238	39,7
	Ensino superior incompleto	50	8,3
	Ensino superior completo	65	10,8
	Pós graduação	11	1,8
	Não declarado	8	1,3

Quanto ao desfecho “aceitação do teste” a maioria dos entrevistados posicionaram-se como “totalmente a favor” do teste conforme tabela 4 abaixo:

Tabela 4 - Aceitação do teste CK entre pais de recém natos.

		Frequência (n)	Porcentagem (%)
	Sou totalmente a favor da implantação desse teste no SUS.	567	94,5
	Sou parcialmente a favor da implantação desse teste no SUS.	15	2,5
	Sou indiferente. Para mim tanto faz se o teste for ou não implantado	8	1,3



Sou totalmente contra o SUS implantar um teste como esse.	6	1,0
Sou parcialmente contra o SUS implantar um teste como esse.	4	0,7
Total	600	100,0

Quando questionados se o local de realização do teste de triagem influenciaria na decisão de levar o filho (a) para realizar o teste, mais da metade dos pais responderam que estariam dispostos a fazer o teste independentemente do seu local de realização. Apenas 3,2% afirmaram que não aceitariam fazer o teste se este estivesse disponível longe de suas casas. A tabela “5” abaixo detalha as respostas dos pais.

Tabela 5 – Posicionamento dos pais quanto ao critério de acesso do teste de triagem.

	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Estaria totalmente disposto a fazer o teste no meu filho (a) independentemente do local de realização do teste.	335	55,8
Submeteria meu filho (a) ao teste apenas se este fosse realizado no mesmo local do teste do pezinho.	143	23,8
Sou indiferente	94	15,7
Não levaria meu filho (a) para fazer o teste se seu local de realização fosse longe da minha casa.	19	3,2
Não levaria meu filho (a) para fazer o teste, independentemente do local de realização do mesmo.	9	1,5
Total	600	100,0

No que se refere ao critério “acessibilidade” a tabela 6 abaixo apresenta a resposta dos pais as seguintes questões abertas: (1) O que facilitaria você aceitar a realização do teste de triagem? (2) O que dificultaria você aceitar a realização do teste de triagem?

Tabela 6 – Dificuldades e facilidades para aceitação do teste de CK segundo os pais entrevistados.

Facilidades	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Informações sobre a doença e o teste /Divulgação do teste durante o pré natal, em unidade básicas de saúde e nas diversas mídias televisivas e sociais.	173	28,6



	Dificuldades	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Qualidade/facilidade no atendimento do SUS (acolhimento, agendamento, redução de filas, redução no tempo de espera)	15	2,5	
Pontualidade na entrega dos resultados	6	1,0	
Coleta de sangue capilar para realização do teste	4	0,7	
Local destinado a coleta de exame de fácil acesso	172	28,4	
Obrigatoriedade do teste de triagem	18	3,0	
Realizar a triagem para DMD junto ao teste do pezinho	40	6,6	
Cuidado ao recém-nascido (possibilidade de obter um diagnóstico de DMD mais precoce; ofertar cuidados a criança; preparar-se para o futuro; buscar um programa de seguimento após a triagem para os casos de DMD identificados)	82	13,6	
A triagem ser gratuita	23	3,8	
Transporte gratuito ou facilitado pelo ente público para o local de realização do teste	18	3,0	
Equipe treinada para realização da coleta do exame	03	0,5	
Estender o período de oferta da triagem	01	0,17	
Ofertar um teste de triagem que não ofereça risco a criança	01	0,17	
Triagem indicada pelo médico	02	0,33	
Sem opinião formada	46	7,6	
Dificuldades de acesso ao SUS (fila; burocracia; irregularidade nos atendimentos; falta de insumos; demora nos resultados; dificuldade em agendamento; escassez de pediatra na rede de serviços)	47	7,8	
Sair do trabalho para utilizar os serviços do SUS	04	0,7	
Distância/necessidade de se deslocar	152	25,3	
Receio de machucar o bebê/medo do resultado	23	3,83	
Falta de informação sobre a doença e sobre a importância do teste	34	5,7	
Coleta de sangue periférico	07	1,2	
Custo para realizar o teste	22	3,6	
Nada dificultaria realizar o exame	298	49,7	



---

Realizar a triagem para DMD separada do teste do pezinho	06	1,0
Realizar teste em bebê saudável	03	0,5
Ser obrigatório	01	0,17
<u>Realizar o teste após alta hospitalar</u>	<u>03</u>	<u>0,5</u>

O teste de CK-MM com coleta de sangue por punção capilar foi identificado no monitoramento do horizonte tecnológico. Assim, com a intenção de verificar se a coleta de sangue periférico seria uma barreira para a aceitação do teste de CK foi avaliado sua aceitação junto aos pais de recém natos. O resultado obtido foi inferior ao de CK conforme detalhado na tabela 7.

Tabela 7 - Aceitação teste CK-MM por pais de recém natos

	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Sou totalmente a favor da implantação desse teste no SUS.	533	88,8
Sou parcialmente a favor da implantação desse teste no SUS.	24	4,0
Sou indiferente. Para mim tanto faz se o teste for ou não implantado	30	5,0
Sou totalmente contra o SUS implantar um teste como esse.	11	1,8
Sou parcialmente contra o SUS implantar um teste como esse.	2	0,3
<b>Total</b>	<b>600</b>	<b>100,0</b>

## 11 - Impacto Orçamentário

Uma análise de impacto orçamentário, com horizonte temporal de 5 anos, na perspectiva do pagador foi realizada com o objetivo de avaliar as consequências financeiras para o SUS, no âmbito do estado de Mato Grosso, de uma possível adoção do teste de creatina quinase na triagem neonatal da distrofia muscular de Duchenne.

A análise foi realizada por modelagem determinística no programa *Microsoft Excel* versão 2013.



## 11.1 – Metodologia utilizada

### Delimitação da população de interesse

Tendo em vista que a intervenção, triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) através do teste de creatina quinase – CK, deve ser ofertada a neonatos e que a doença acomete especialmente meninos; sendo as meninas, normalmente, apenas portadoras do gene, foi utilizada a série histórica de nascidos vivos do sexo masculino em Mato Grosso dos anos de 2009 a 2018 para projetar a demanda futura do teste de triagem (71).

O teste de correlação de *Sperman* foi aplicado para avaliar o comportamento da série histórica; tendo tal coeficiente apresentado valor negativo (- 474,2), confirmando, assim que a série é estacionária e permitindo o uso do método de alisamento exponencial para prevê a demanda futura. Na busca de um valor ideal para a constante de amortecimento ( $\alpha$ ) a ferramenta *solver* disponível no *excell* 2013 foi utilizada, a qual sugeriu um alfa de 0,7.

A população elegível para receber a intervenção foi obtida multiplicando-se a demanda prevista para testes de CK na triagem de DMD pelo percentual de aceitação da intervenção por parte dos pais de neonatos, obtido em pesquisa de campo conforme detalhado no item “10”.

### Cálculo da oferta de testes diagnósticos

Com o objetivo de estimar a demanda por testes diagnósticos de triagem e confirmatórios para DMD considerou-se:

- O teste de creatina quinase é o teste de triagem que pode levar a suspeita diagnóstica de DMD quando este está elevado.
- A causa mais comum da DMD é um defeito no gene da distrofina devido a exclusão ou duplicação de exons; seguida de pequenas mutações e em menor proporção em função de rearranjos complexos e profundas alterações intrônicas (10,12).
- Em alguns poucos casos os testes genéticos não são suficientes para fechar diagnóstico, sendo necessário a realização de biópsia muscular (10,12).



Assim com base na frequência com que ocorre as mutações no gene da distrofina e nos exames laboratoriais capazes de detectar tais alterações foi estimado a necessidade de oferta de exames genéticos e biópsia conforme tabela 8.

Tabela 8 – Parâmetros empregados para alimentar o modelo de impacto orçamentário segundo necessidade de oferta de testes diagnóstico.

Teste	Frequência	Referência
Percentual de indivíduos triados com teste de creatina quinase elevado.	0,20%	Dellamonica C et al., 1983 <sup>35</sup>
Pesquisa de deleção duplicação	75%	Mah JK et al. (2011): (75%) <sup>10</sup> Falzarano MS et al (2015): (71-75%) <sup>72</sup>
Pesquisa de mutações pontuais	25%	Mah JK et al., 2011 <sup>10</sup>
Biópsia	2%	Mah JK et al., 2011 <sup>10</sup>

### Taxa de implantação

As taxas de implantação para ajustar à difusão e à velocidade de incorporação da nova tecnologia, nos anos 1, 2, 3, 4 e 5 foram assumidas como 30%, 40%, 50%, 60% e 70%, respectivamente. Tal pressuposto foi assumido com base nos seguintes pontos:

- Não há programa de triagem para DMD em Mato Grosso. Portanto, não há teste/triagem concorrente.
- A aceitação (total e parcial) do teste de triagem entre os pais de recém natos em Mato Grosso foi de 97%.
- 71,1% das pessoas na região centro-oeste não têm acesso a saúde suplementar segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, pressupondo-se então que dependem do SUS (73).
- A realização da triagem não obrigatória.
- Necessidade de divulgação do teste.

### Custos

Foram considerados apenas custos diretos com a intervenção e testes diagnósticos confirmatórios sob a perspectiva do pagador, Secretaria de Estado da Saúde de Mato Grosso.



Conforme a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, os testes de diagnóstico devem ser ofertados pelos Serviço de Atenção Especializada em Doenças Raras ou Serviço de Referência em Doenças Raras credenciados ao SUS. Como em Mato Grosso não há serviço credenciado foi considerado o custo da rede privada.

A tabela de procedimentos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - tabela SIGTAP foi utilizada como base para obter os custos dos procedimentos já incorporados no SUS. Já os custos dos exames não disponíveis na rede SUS foram obtidos na rede privada por meio de cotação de serviços.

A tabela 9 abaixo apresenta os parâmetros considerados no cálculo dos custos, incluindo os custos diretos com exames para diagnóstico de DMD.

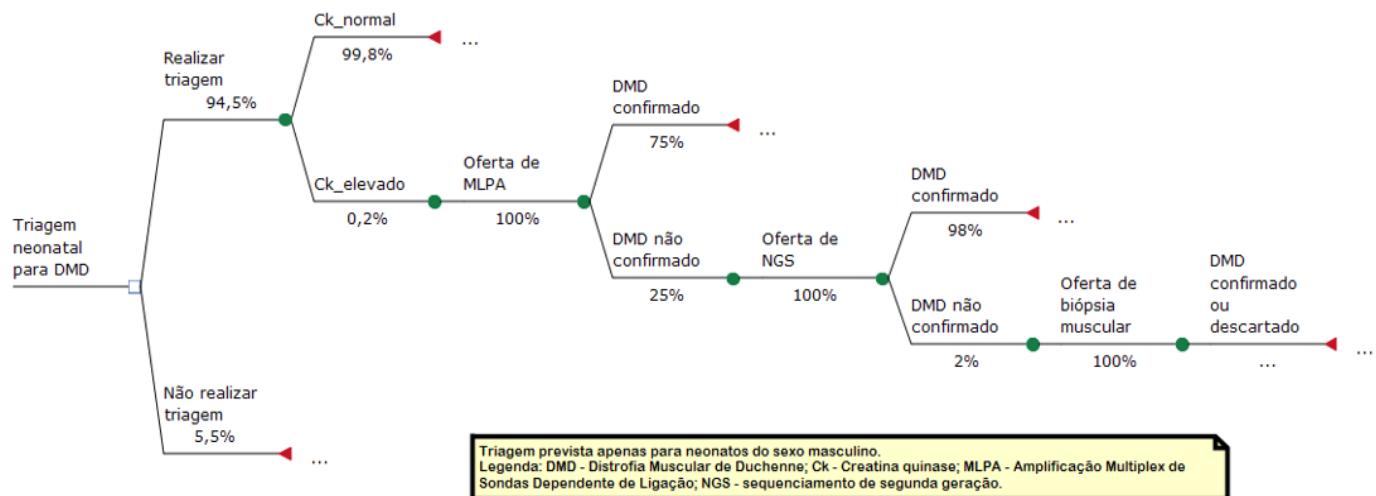
Tabela 9 – Parâmetros considerados no cálculo dos custos diretos

Custo direto com exames para diagnóstico de DMD segundo tabela SIGTAP e rede privada de serviços.			
Procedimento	Finalidade	Custo unitário (R\$)	Fonte
Análise de DNA por MLPA	Detectar deleções e duplicações de genes.	2.142,00	Pesquisa de preço na rede privada <sup>74</sup>
Sequenciamento de Segunda Geração (NGS)	Identificar mutações pontuais.	3.591,00	Pesquisa de preço na rede privada <sup>74</sup>
Creatinofosfoquinase (CPK)	Dosar CPK no sangue periférico.	3,68	Tabela SIGTAP <sup>24</sup>
Biópsia muscular	Analizar qualitativa e quantitativamente o músculo.	18,33	Tabela SIGTAP <sup>24</sup>
Outros parâmetros			
Incidência de DMD estimada	Calcular o custo por caso detectado	1/4.046	Moat et al. (2013) <sup>27</sup>
Taxa de aceitação do teste de triagem	Ajustar a população elegível para triagem	94,5%	Pesquisa de campo

Para estimar os custos foi considerado a necessidade de oferta de testes genéticos confirmatórios além do teste de triagem e de biópsia muscular seguindo o seguinte racional.



Figura 2. Modelo de decisão baseado na estratégia de intenção de diagnosticar



O referido modelo não considerou os casos de distrofia não-DMD que possivelmente seriam detectados numa triagem para DMD. Essa decisão baseou-se na revisão sistemática de Gatheridge (2016) cujo objetivo foi o de revisar distúrbios musculares não-DMD identificados por programas anteriores de rastreamento de DMD. A referida revisão identificou 80 distúrbios não-DMD em uma amostra de 1,8 milhões de recém natos triados (25). Desta forma, assumindo essa proporção de DMD para a amostra de Mato Grosso teríamos aproximadamente 1 caso/ano de não-DMD.

### Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade multivariada foi realizada com o propósito de testar a solidez dos resultados, assim como avaliar o impacto das incertezas sobre os resultados encontrados.

Considerando que os exames genéticos utilizados para confirmação da doença em estudo são passíveis de sofrer alteração de preço em decorrência do câmbio, a taxa de câmbio do Banco Central (janeiro de 2020 a abril de 2022) foi utilizada para obter a variação entre a menor e maior média/semestral da taxa cambial (75).

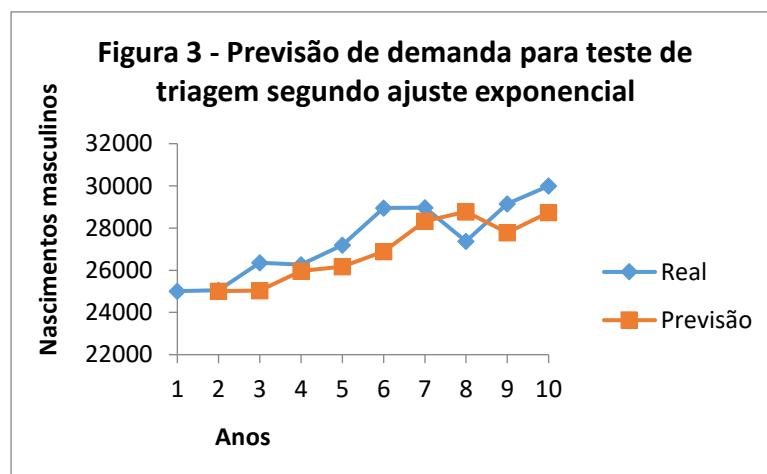
Já a taxa de implantação foi variada com base na variação do número de indivíduos com acesso a planos de saúde em Mato Grosso no período de março de 2019 a dezembro de 2021 (74).



Desta forma os parâmetros taxa de implantação e custos foram variados em  $\pm 10\%$  e  $25\%$ , respectivamente.

## 11.2 - Resultados

Com a aplicação da técnica de alisamento exponencial o valor previsto para a demanda futura de teste de triagem para DMD foi de 28.746 (vide figura 3).

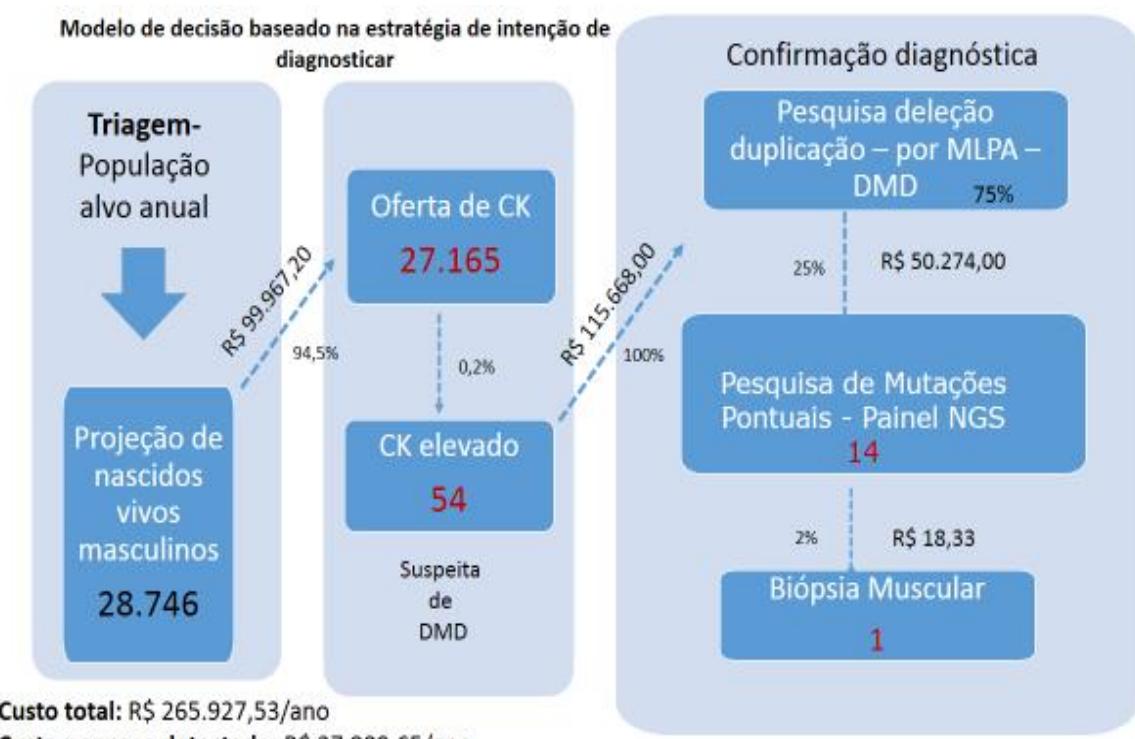


Entretanto, considerando que 94,5% dos pais teriam disposição de submeter seus filhos a triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne a população elegível para receber a intervenção foi de **27.165**.

Os custos diretos com a triagem considerando a intenção de diagnosticar são apresentados na figura 4 abaixo.



Figura 4 – Custos segundo estratégia de intenção de diagnosticar.



### Impacto orçamentário

A implantação da triagem neonatal para DMD considerando apenas custos diretos com testes diagnósticos em 5 anos é apresentado na tabela 10.

Tabela 10. Impacto orçamentário para um horizonte temporal de 5 anos.

Ano	Impacto orçamentário
Ano 1	R\$ 79.783,61
Ano 2	R\$ 106.378,14
Ano 3	R\$ 132.972,68
Ano 4	R\$ 159.567,21
Ano 5	R\$ 186.161,75
Impacto cumulativo	R\$ 664.863,38



## Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade considerando um cenário mais otimista, um menos otimista e um intermediário é apresentado na tabela 11 abaixo.

Tabela 11. Análise de sensibilidade segundo melhor e pior cenário.

Ano	Melhor cenário	Cenário intermediário	Pior cenário
Ano 1	R\$ 53.835,60	<b>R\$ 79.783,61</b>	R\$ 109.724,87
Ano 2	R\$ 71.780,80	<b>R\$ 106.378,14</b>	R\$ 146.299,82
Ano 3	R\$ 89.726,00	<b>R\$ 132.972,68</b>	R\$ 182.874,78
Ano 4	R\$ 107.671,19	<b>R\$ 159.567,21</b>	R\$ 219.449,74
Ano 5	R\$ 125.616,39	<b>R\$ 186.161,75</b>	R\$ 256.024,69

## Limitações

Essa análise incluiu apenas custos diretos com exames diagnóstico e considerou a capacidade instalada do SUS.

## 12. Viabilidade da implantação da triagem

A viabilidade da implantação da triagem neonatal para DMD foi realizada por meio de um painel de especialistas que contou com geneticista, pediatra, enfermeiro, gestores do programa estadual de triagem neonatal e metodologistas em avaliação de tecnologias em saúde.

As seguintes dimensões foram consideradas para avaliar a viabilidade da implantação da triagem neonatal para DMD: problema de saúde; teste de triagem; impactos do teste na vida do sujeito triado; programa de triagem (eficácia, sobrediagnóstico, aceitação do público-alvo, equidade, custos, impacto orçamentário, custo de oportunidade); implementação do programa (infraestrutura adequada para o programa incluindo triagem, confirmação diagnóstica e acompanhamento dos indivíduos identificados na triagem; plano para gerenciar e monitorar o programa).



O painel entendeu que o balanço entre vantagens e desvantagens da triagem desfavorece a triagem e não recomendou sua adoção. Todos os argumentos e apontamentos do painel encontram-se detalhados no apêndice 5.



## Referências

- 1-Wald NJ. The definition of screening. *J Med Screen.* 2001; 8(1):1. doi:10.1136/jms.8.1.1
- 2- Wilson, James Maxwell Glover, Jungner, Gunnar & World Health Organization. (1968). Principles and practice of screening for disease / J. M. G. Wilson, G. Jungner. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>.
- 3- Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ.* 2008; 86(4):317-319. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647421/>
- 4-Khoury, M, McCabe, LL, McCabe, ERB. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med*, 2003. 348(1): p. 50-58.
- 5-Public Health England [homepage na internet]. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme [acesso 08 jun 2020]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>.
- 6- Ministério da Saúde [homepage na internet]. Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) [acesso 08 jun 2020]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/indicadores-da-triagem-neonatal-no-brasil>
- 7-Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1):79.
- 8- UpToDate. Muscular Dystrophy, Duchenne [Internet]. [Acesso 06 nov 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-clinical-features-and-diagnosis?search=Muscular%20Dystrophy,Duchenne>
- 9- Araujo APQC, Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, saute JAM, Carvalhos E, Junior MCF et. al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;104-113.
- 10- Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014; 24:482–491.
- 11- Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster J et. al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2012; 71(3):304–13.



- 12- Zatz M, Pessoa OF. Novidades sobre as distrofias musculares progressivas. Ciênc. Hoje, Rio de Janeiro, v. 5, n. 26, p. 26-34, 1986.
- 13- Passamano L, Taglia A, Palladino A, Viggiano E, D'Ambrosio P, Scutifero M, Rosaria Cecio M et. al. Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol.* 2012; 31(2):121–5.
- 14 - Kieny P, Chollet S, Delalande P, Le Fort M, Magot A, Pereon Y, Perrouin Verbe B. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. *Ann Phys Rehabil Med.* 2013; 56(6):443–54.
- 15-Rall S, Grimm T. Survival in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2012;31(2):117–20.
- 16-Schreiber-Katz O, Klug C, Thiele S, et al. Comparative cost of illness analysis and assessment of health care burden of Duchenne and Becker muscular dystrophies in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:210. Published 2014 Dec 18.
- 17-National Center for Advancing Translational Sciences (NIH). Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). Learning About Duchenne Muscular Dystrophy. National Human Genome Research Institute (NHGRI). April 18, 2013. Disponível em: <https://www.genome.gov/19518854/> Acesso em: 03/04/2020.
- 18-National Center for Advancing Translational Sciences (NIH). Duchenne and Becker muscular dystrophy. Genetics Home Reference (GHR). February 2012. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy#diagnosis>>. Acesso em: 06/04/2020.
- 19-Zatz, M. A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. *Ciências e Saúde Coletiva.* São Paulo. 7(1) 85-99. 2002
- 20-Nallamilli, B. R. R., Ankala, A., & Hegde, M. (2014). Molecular Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. *Current Protocols in Human Genetics*, 9.25.1–9.25.29.
- 21-Gavi MBRO, Pimentel MN, Silva MN, Bortolini ER, Nascimento AC. Distrofia muscular de Becker. Relato de caso e revisão de literatura. *Acta Fisiátr.* 1996;3(3):18-23
- 22-Frezza RM, Silva SRN, Fagundes SL. Atualização do tratamento fisioterapêutico das Distrofias Musculares de Duchenne e de Becker. *RBPS* 2005; 18(1):41-9.
- 23 - Birnkrant, DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management *Lancet Neurol.* 2018; 17: 251–67



24-Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/procedimento/exibir/0202010325/04/2020>>. Acesso em: 04/05/2020.

25-Gatheridge MA, Kwon JM, Mendell JM, et al. Identifying Non-Duchenne Muscular Dystrophy-Positive and False Negative Results in Prior Duchenne Muscular Dystrophy Newborn Screening Programs: A Review. *JAMA Neurol.* 2016;73(1):111-116.

26- Rosenberg T, Jacobs HK, Thompson R, Horne JM. Cost-effectiveness of neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy--how does this compare to existing neonatal screening for metabolic disorders?. *Soc Sci Med.* 1993;37(4):541-547.

27- Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years' experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet.* 2013;21(10):1049-1053.

28- Drousiotou A, Ioannou P, Georgiou T, Mavrikiou E, Christopoulos G, Kyriakides T et al. Neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy: a novel semiquantitative application of the bioluminescence test for creatine kinase in a pilot national program in Cyprus. *Genet Test* 1998; 2(1): 55–60.

29- Drummond LM. Creatine phosphokinase levels in the newborn and their use in screening for Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* 1979;54:362-366.

30-Plauchu H, Dorche C, Cordier MP, Guibaud P, Robert JM. Duchenne muscular dystrophy: neonatal screening and prenatal diagnosis. *Lancet.* 1989;1(8639):669.

31- Skinner R, Emery AE, Scheuerbrandt G, Syme J. Feasibility of neonatal screening for DMD. *J Med Genet.* 1982; 19(1): 1–3.

32- Scheuerbrandt G, Lundin A, Lovgren T, Mortier W. Screening for Duchenne muscular dystrophy—an improved screening test for creatine kinase and its application in an infant screening program. *Muscle Nerve.* 1986; 9(1): 11–23.

33- Eyskens F, Philips E. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. The experience in the province of Antwerp. *Neuromuscul Disord.* 2006; 16(9-10): 721.

34- Greenberg CR, Jacobs HK, Halliday W, Wrogemann K. Three Years' Experience With Neonatal Screening for Duchenne/Becker Muscular Dystrophy: Gene Analysis, Gene Expression, and Phenotype Prediction. *American Journal of Medical Genetics* 39:68-75 (1991).

35- Dellamonica C, Collombel C, Cotte J, Addis P. Screening for neonatal Duchenne muscular dystrophy by bioluminescence measurement of creatine kinase in a blood sample spotted on paper. *Clin Chem.* 1983;29(1):161-163.

36- Naylor EW. New technologies in newborn screening. *Yale J Biol Med.* 1991; 64(1): 21–24.



37-Connolly AM, Zaidman CM, Golumbek PT, et al. Twice-weekly glucocorticosteroids in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2019; 59(6):650-657. doi:10.1002/mus.26441

38 - Parsons EP, Clarke AJ, Hood K, Lycett E, Bradley DM. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: a psychosocial study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002 Mar; 86(2):F91-5.

39 - Wood MF, Hughes SC, Hache LP, Naylor EW, Abdel-Hamid HZ, Barmada MM, Dobrowolski SF, Stickler DE, Clemens PR. Parental attitudes toward newborn screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2014 Jun; 49(6):822-8.

40- Plass AM, van El CG, Pieters T, Cornel MC. Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents' opinions. *Pediatrics*. 2010 Jan; 125(1):e99-106.

41 - Campbell E, Ross LF. Parental attitudes regarding newborn screening of PKU and DMD. *Am J Med Genet A*. 2003 Jul 15; 120A (2):209-14.

42 -Vita GL, Vita G. Is it the right time for an infant screening for Duchenne muscular dystrophy? *Neurol Sci*. 2020; 1-7.

43 - Zellweger H, Antonik A. Newborn Screening for Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*. 1975; 55(1):30-34.

44 - Orfanos AP, Naylor EW. A rapid screening test for Duchenne muscular dystrophy using dried blood specimens. *Clin Chim Acta*. 1984; 138(3):267-274.

45 - Rudolph N, Gross RT. Creatine phosphokinase activity in serum of newborn infants as an indicator of fetal trauma during birth. *Pediatrics*. 1966; 38(6):1044-1045.

46 - Smith R, Rogers M, Bradley D, Sibert J, Harper P. Screening for Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 1989; 64(7): 1017-1021.

47 - Firth M, Gardner-Medwin D, Hosking G, Wilkinson E. Interviews with parents of boys suffering from Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 1983; 25(4): 466-471.

48 - Firth MA. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: experiences of parents of sufferers. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 286(6366): 700-701.

49 - Bushby K, Hill A, Steele J. Failure of early diagnosis in symptomatic duchenne muscular dystrophy. *Lancet*. 1999; 353(9168): 557-558.

50 - Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. Developmental progress in Duchenne muscular dystrophy: lessons for earlier detection. *Eur J Paed Neurol*. 2004; 8(3): 145-153.

51 - Bradley DM, Parsons E. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Semin Neonatol*. 1998; 3(1): 27-34.



- 52 - Drummond LM, Veale AM. Muscular dystrophy screening. *Lancet* 1978; 311(8076): 1258–1259.
- 53 - Plauchu H, Cordier MP, Carrier HN, Dellamonica C, Dorche C, Guibaud P et al. Systematic neonatal detection of Duchenne's muscular dystrophy. Results after 10 years' of experience in Lyons (France). *J Genet Hum.* 1987; 35(4): 217–230.
- 54 - Greenberg CR, Rohringer M, Jacobs HK, Averill N, Nylen E, van Ommen GJ et al. Gene studies in newborn males with DMD detected by neonatal screening. *Lancet.* 1988; 2(8608): 425–427.
- 55 - Hauser E, Toifl K, Mad A, Bittner R. The incidence of Duchenne muscular dystrophy in Eastern Austria. The controversy regarding CK screening. *Wien Klin Wochenschr.* 1993; 105(15): 433–436.
- 56 - Parsons EP, Bradley D, Clarke A. Disclosure of Duchenne muscular dystrophy after newborn screening. *Arch Dis Child.* 1996; 74(6):550-553.
- 57 - Bradley DM, Parsons EP, Clarke AJ. Experience with screening newborns for Duchenne muscular dystrophy in Wales. *BMJ.* 1993; 306(6874):357-360.
- 58 - Parsons E, Clarke A, Lyncett E, Bradley DM. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: a psychosocial study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86(2):F91-F95.
- 59 - Cyrus A, Street N, Quary S, Kable J, Kenneson A, Fernhoff P. Clinic-based infant screening for Duchenne muscular dystrophy: a feasibility study. *PLoS Curr.* 2012:e4f99c5654147a.
- 60 - Moore SA, Shilling CJ, Westra S, Wall C, Wicklund MP, Stolle C et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the United States. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006; 65(10):995–1003.
- 61 - Ellis JA, Vroom E, Muntoni F. 195th ENMC International Workshop: newborn screening for Duchenne muscular dystrophy December 14- 16, 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2013; 23(8):682-689.
- 62 - Kwon JM, Abdel-Hamid HZ, Al-Zaidy SA, Mendell JR, Kennedy A, Kinnett K, et al. Clinical follow-up for Duchenne muscular dystrophy newborn screening: a proposal. *Muscle Nerve.* 2016; 54(2):186-191.
- 63 - Ke Q, Zhao ZY, Griggs R, Wiley V, Connolly A, Kwon J, et al. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy in China: follow-up diagnosis and subsequent treatment. *World J Pediatr.* 2017; 13(3):197-201.
- 64 - Aartsma-Rus A, Hegde M, Ben-Omran T, Buccella F, Ferlini A, Gallano P et al. Evidence-Based Consensus and Systematic Review on Reducing the Time to Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. *The Journal of Pediatrics* 2019; 204: 305-313.



- 65 - Merlini L, Cicognani A, Malaspina E, Gennari M, Gnudi S, Talim B, et al. Early prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2003; 27(2):222-227.
- 66 - Merlini L, Gennari M, Malaspina E, Cecconi I, Armaroli A, Gnudi S, et al. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up. *Muscle Nerve*. 2012; 45(6):796-802.
- 67 - GSP® Neonatal creatine kinase - MM Kit. [Folheto]. Finland: PerkinElmer; January 2018.
- 68 - GSP® Neonatal creatine kinase - MM Kit. [Folheto]. USA: PerkinElmer; 2020.
- 69 - PerkinElmer [homepage na internet]. GSP Neonatal Creatine Kinase -MM kit [acesso em 21 jul 2020]. Disponível em: [https://newbornscreening.perkinelmer.com/products/gsp\\_instrument/gsp\\_neonatal\\_creatine\\_kinase\\_mm\\_kit](https://newbornscreening.perkinelmer.com/products/gsp_instrument/gsp_neonatal_creatine_kinase_mm_kit)
- 70 - Food and Drug Administration – FDA [homepage na internet]. FDA authorizes first test to aid in newborn screening for Duchenne Muscular Dystrophy [acesso em 21 jul 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-first-test-aid-newborn-screening-duchenne-muscular-dystrophy>.
- 71- Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC [Homepage na Internet]. Nascimento por residência da mãe por ano do nascimento segundo unidade da federação [acesso em 07 abr 2022]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
- 72- Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. *Molecules*. 2015 Oct 7;20(10):18168-84. doi: 10.3390/molecules201018168. PMID: 26457695; PMCID: PMC6332113.
- 73- Agência Nacional de Saúde - ANS Tabnet [Internet]. Dados. [acesso 04 abr 2022]. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/tabnet?dados/tabnet\\_br.def](http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/tabnet?dados/tabnet_br.def)
- 74- Genotyping - Diagnósticos Genéticos. Orçamento de testes genéticos. [mensagem institucional]. Mensagem recebida por: [farmaciaterapeutica@ses.mt.gov.br](mailto:farmaciaterapeutica@ses.mt.gov.br). Em junho 2020.
- 75- Banco Central do Brasil [Internet]. Cotações e Boletins. [acesso em 07 abr 2022]. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadafinanceira/historicocotacoes>



## Apêndice 1 – Estratégia de busca segundo pergunta de avaliação e base de dados pesquisada e número de artigos recuperados.

Estratégia de busca.									
<b>Pergunta 1</b> - O teste de creatina quinase é simples, seguro, preciso e validado para realizar triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne?									
Base/Data	Recuperados (n)	Duplicata (n)	Seleção/ Triagem (n)	Elegibilidade (n)	Inclusão (n)				
Pubmed (16/04/2020)	61	181	81	15	13				
LILACS (16/04/2020)	56								
Scopus (16/04/2020)	57								
Cochrane (16/04/2020)	01								
EMBASE (16/04/2020)	44								
Web of Science (16/04/2020)	43								
➤ <b>Descritores/palavras-chave</b>									
<b>Descriptor 1:</b> Creatine kinase. <b>Sinônimos:</b> Kinase, Creatine; Creatine Phosphokinase; Phosphokinase, Creatine.									
<b>Descriptor 2:</b> Muscular Dystrophy, Duchenne. <b>Sinônimo:</b> Duchenne Muscular Dystrophy.									
<b>Palavras-chave:</b> neonatal screening; newborn screening.									
➤ <b>Critérios de elegibilidade dos estudos</b>									
<b>Critérios de inclusão:</b> tipo de estudo (estudos de vida real de triagem neonatal para DMD; coortes; revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica; estudos de acurácia diagnóstica); população (crianças em período neonatal).									
<b>Critérios de exclusão:</b> tipo de estudo (estudo de caso-controle; protocolo de estudo); população (mulheres adultas; criança fora do período neonatal; triagem de famílias portadoras); intervenção (exames genéticos sem comparação com CK; estudos de terapias medicamentosas; fisioterapia; estudos sobre diagnóstico tardio).									
Pergunta 2									
<b>Pergunta 2</b> - Quais tratamentos (farmacológico e não farmacológico) em fase pré-sintomática levam a melhores resultados (modifica a história natural da doença/retarda a progressão da doença) em indivíduos rastreados para Distrofia Muscular de Duchenne?									
Base/Data	Recuperados (n)	Seleção (n)	Elegibilidade (n)	Inclusão (n)					
Pubmed (09/07/2020)	111	0	0	0					
EMBASE (10/07/2020)	121								
Cochrane (09/07/2020)	10								



### ➤ Descriptores/palavras-chave

**Descriptor:** Muscular Dystrophy, Duchenne.

**Palavras-chave:** "Asymptomatic State" OR "Presymptomatic" OR "Asymptomatic Conditions" OR "early stage" OR "non-symptomatic" OR "pre-clinical phase".

### ➤ Critérios de elegibilidade dos estudos

**Critérios de inclusão:** tipo de estudo (ensaios clínicos; estudos observacionais; coortes); população (crianças com DMD em fase pré-sintomática [< 5anos]); intervenção (qualquer intervenção: fisioterapia; exercícios; natação; reabilitação; medicamentos).

**Critérios de exclusão:** tipo de estudo (revisão de literatura; relato de caso; protocolos de estudo; estudos *in vitro* ou em animais; estudos de caso controle); população (crianças acima de 5 anos; adolescentes e adultos; outras distrofias musculares que não DMD); intervenção (aconselhamento genético).

### Pergunta 3

**Pergunta 3** - Exercícios/fisioterapia/reabilitação em fase pré-sintomática levam a melhores resultados (modifica a história natural da doença/retarda a progressão da doença) em indivíduos rastreados para Distrofia Muscular de Duchenne em comparação com os cuidados usuais?

Base/Data	Recuperados (n)	Duplicata (n)	Seleção (n)	Elegibilidade (n)	Inclusão (n)
PEDro (13/03/2020)	33	25	0	0	0
Pubmed (13/03/2020)	256				

### ➤ Descriptores/palavras-chave

**Descriptor 1:** Muscular Dystrophy, Duchenne. **Sinônimo:** Duchenne Muscular Dystrophy.

**Descriptor 2:** "Exercise Therapy" or Therapy, Exercise or Exercise Therapies or Therapies, Exercise or Rehabilitation Exercise or Exercise, Rehabilitation or Exercises, Rehabilitation or Rehabilitation Exercises or Rehabilitation.

### ➤ Critérios de elegibilidade dos estudos

**Critérios de inclusão:** tipo de estudo (ensaios clínicos; estudos observacionais; coortes); população (crianças com DMD em fase pré-sintomática [< 5anos]).

**Critérios de exclusão:** tipo de estudo (revisão de literatura; relato de caso; protocolos de estudo; estudos *in vitro* ou em animais; estudos de caso controle); população (crianças acima de 5 anos; adolescentes e adultos; outras distrofias musculares que não DMD).

### Pergunta 4

**Pergunta 4:** Glicocorticoide em fase pré-sintomática levam a melhores resultados (modifica a história natural da doença/retarda a progressão da doença) em indivíduos rastreados para Distrofia Muscular de Duchenne em comparação com os cuidados usuais?



Base/Data	Recuperados (n)	Duplicata (n)	Seleção/Triagem (n)	Elegibilidade (n)	Inclusão (n)
Pubmed (20/05/2020)	167	101	573	01	01
EMBASE (20/05/2020)	498				
Cochrane (20/05/2020)	09				

➤ **Descritores/palavras-chave**

**Descriptor 1:** Muscular Dystrophy, Duchenne. **Sinônimo:** Duchenne Muscular Dystrophy.

**Descriptor 2:** Glucocorticoids.

➤ **Critérios de elegibilidade dos estudos**

**Critérios de inclusão:** tipo de estudo (ensaios clínicos; estudos observacionais; coortes); população (crianças com DMD em fase pré-sintomática [< 5 anos]).

**Critérios de exclusão:** tipo de estudo (revisão de literatura não sistemática; relato de caso; protocolos de estudo; estudos *in vitro* ou em animais; estudos de caso controle); população (crianças acima de 5 anos; adolescentes e adultos; outras distrofias musculares que não DMD).

**Pergunta 5**

**Pergunta:** A triagem neonatal para DMD pode trazer implicações/desvantagens para as famílias dos neonatos triados em termos de ansiedade, atitudes em relação ao teste, relação mãe: filho e padrões reprodutivos em relação a não triagem?

Base/Data	Recuperados (n)	Duplicata (n)	Seleção/Triagem (n)	Elegibilidade (n)	Inclusão (n)
Pubmed	291	8	4	4	4
Cochrane	08				

➤ **Descritores**

**Descriptor 1:** Muscular Dystrophy, Duchenne. **Sinônimo:** Duchenne Muscular Dystrophy.

**Palavras-chave:** "neonatal screening"; "screening"; "newborn screening".

**Observação:** as buscas nas bases de dados Pubmed, Cochrane e PEDro foram atualizadas para 23 de março de 2022. Nenhum estudo adicional atendeu os critérios de inclusão.



**Apêndice 2 - Sistematização de dados dos estudos selecionados conforme pergunta de pesquisa.**

Moat SJ et al., 2013	
Título	Newborn bloodspot screening for Duchenne Muscular Dystrophy: 21 years' experience in Wales (UK).
Desenho do estudo	Transversal (programa de triagem neonatal).
Descrição do estudo	Trata-se do registro da experiência da triagem neonatal para DMD no País de Gales (Reino Unido) durante um período de 21 anos (de 1990 a 2011). O objetivo do programa era evitar o atraso no diagnóstico; ofertar aconselhamento genético e permitir que as famílias planejassem um futuro com uma criança com deficiência.
Dados da intervenção	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervenção: programa de triagem neonatal por meio da testagem de CK em sangue seco na modalidade “opt in”.</li> <li>- Testagem de CK: realizada em sangue seco. De 1990 a 1998 foi realizado teste semi-quantitativo e de 1998 a 2011 foi realizado micro titulação pelo método de fluorescência.</li> <li>- Período da coleta: entre os dias 5 e 8 de vida. Com acompanhamento de CK sérica no seguimento de 6-8 semanas, se CK <math>\geq</math> 200U/l.</li> <li>- Ponto de corte: CK: <math>\geq</math> 250U/l.</li> <li>- Testes positivos (resultados iguais ou superiores ao ponto de corte) foram confirmados por coleta de sangue venoso.</li> </ul>
Amostra	- N= 369.780 amostras analisadas.
Objetivo	Relatar os resultados do programa de triagem neonatal para DMD no País de Gales em todo o período em que esteve ativo.
Desfechos considerados	- Presença de DMD
Critérios de inclusão	- Recém natos (5 a 8 dias de vida) do sexo masculino autorizados pelos pais.
Critérios de Exclusão	- Recém natos do sexo feminino.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram incluídos um total de 369.780 cartões de sangue de meninos nascidos no País de Gales. Destes, 343.170 (92,8%) foram testados para CK na mancha de sangue após o consentimento dos pais, 21.942 (5,9%) tiveram recusa dos pais e 4.668 (1,3%) os pais não consentiram nem recusaram ter o filho rastreado. A proporção de meninos bebês cujos pais recusaram o teste foi relativamente constante ao longo dos 21 anos, em média 5-6%.</li> <li>- Das amostras de sangue analisadas, 145 apresentaram aumento da atividade de CK (0,042%). No seguimento de 6 a 8 semanas, 79 desses casos foram considerados como tendo uma CK transitória elevada, com base em uma CK sérica normal com uma taxa de falso positivo (RPF) de 0,023%.</li> <li>- No total, 66 meninos tiveram aumento da CK na consulta de acompanhamento, 56 foram confirmados para DMD, 5 tiveram distrofia muscular de Becker e 5 foram confirmados para ter outras formas mais raras de distrofia muscular.</li> <li>- Um total de 72 meninos com DMD foi identificado (56 positivos, 13 falsos negativos, 2 cujos pais recusaram a triagem e 1 caso em que o cartão foi marcado como feminino), dando uma incidência de 1: 5.136 para DMD no País de Gales.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Os casos de DMD confirmados geneticamente tiveram uma CK no sangue de 1123U / l (intervalo 371-2406U / l).</li> <li>-<b>Sensibilidade:</b> 81,6%.</li> <li>-<b>Especificidade:</b> 99,97%.</li> <li>-<b>Valor preditivo positivo (VPP):</b> 38,6%.</li> </ul>
Conclusões	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A triagem reduziu o atraso no diagnóstico, permitindo a escolha reprodutiva dos pais dos meninos afetados e a administração precoce das terapias disponíveis.</li> <li>- A incidência de DMD antes do programa de triagem foi de 1: 4.046 (de 1971 a 1986), maior que durante o programa que foi de 1: 5.136. Entretanto, não é possível atribuir o efeito total ao programa de triagem neonatal.</li> <li>- A prevenção de outros meninos afetados em famílias onde a primeira criança afetada é diagnosticada precocemente é uma consequência importante da triagem.</li> <li>- O desenvolvimento de um imunoensaio para detectar a isoforma CK-MM em manchas de sangue melhoraria a sensibilidade e a especificidade e permitiria uma triagem robusta.</li> </ul>
Conflito de interesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autores declaram ausência de conflito de interesse.</li> </ul>
Drousiotou A et al., 1998	
Título	Neonatal Screening for Duchenne Muscular Dystrophy: A Novel Semiquantitative Application of the Bioluminescence Test for Creatine Kinase in a Pilot National Program in Cyprus.
Desenho do estudo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal (programa de triagem neonatal).</li> </ul>
Descrição do estudo	Trata-se de um estudo realizado na ilha de Chipre que avaliou uma técnica semiquantitativa do teste de CK em manchas de sangue seco durante os primeiros 6 anos do programa (1992-1997).
Dados da intervenção	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervenção: programa de triagem neonatal por meio da testagem de CK em sangue seco de abrangência nacional.</li> <li>- As amostras foram coletadas por picada no calcanhar em bebês com idade de 3-7 dias de idade (média de idade de 4,7 dias).</li> <li>- Teste de CK realizado pelo método de bioluminescência em microplacas.</li> <li>- Ponto de corte para o teste de CK: 300 UI / litro.</li> <li>- Teste de CK por espectrofotometria clássica foi realizado, por volta de 6 semanas de idade, nos bebês com CK <math>\geq</math> 300UI/l na análise do cartão de sangue seco. Seguida de análise de DNA para os que mantiveram nível de CK acima do ponto de corte.</li> </ul>
Amostra	N= 30.014 amostras.
Objetivo	Avaliar uma nova aplicação semiquantitativa do teste de bioluminescência para a triagem de recém-nascidos para distrofia muscular de Duchenne (DMD) e para usar esta técnica em um programa piloto nacional.
Desfechos considerados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doença de DMD.</li> </ul>
Critérios de inclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recém natos com idade de 3 a 7 dias, do sexo masculino, com consentimento dos pais.</li> </ul>
Critérios de Exclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recém natos do sexo feminino.</li> </ul>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A taxa de participação média no programa ao longo do período de 6 anos foi de aproximadamente 98%.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram analisadas 30.014 amostras. Dessas, 43 tinham valores inicialmente altos de CK. Conseguimos obter amostras repetidas em 35 casos. Das amostras repetidas, 30 foram encontradas com atividade normal. Cinco meninos tiveram elevações persistentes da CK e foram confirmados para DMD ou Becker (BMD) por análise de DNA e / ou análise de distrofina.</li> <li>- Dos valores persistentemente altos da CK, 83,8% eram DMD e 13,2% da DMO contra 2,9% de outras doenças.</li> <li>- <b>Taxa de falso positivo:</b> de 0,10%.</li> </ul>
Conclusões	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A aplicação semiquantitativa do ensaio de bioluminescência da CK que introduzimos provou ser um método rápido e confiável para rastrear um grande número de amostras para DMD. Possui baixa taxa de falsos positivos, o que compara favoravelmente com o de outros programas de rastreamento DMD.</li> <li>- Rastreio neonatal para a DMD tem sido mostrado para ser aceitável e benéfico para a população de Chipre.</li> </ul>
Conflito de interesse	Não declarado no artigo.
<b>Drummond L M et al.,1979</b>	
Título	Creatine phosphokinase levels in the newborn and their use in screening for Duchenne muscular dystrophy
Descrição do estudo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trata-se de um estudo com duas "fases". A primeira avaliou os níveis de CPK nos recém natos nos primeiros dias de vida, bem como investigou a relação de níveis de CPK elevado com as seguintes variáveis: peso ao nascer, tempo de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> etapas do trabalho de parto, número de gestações, maturidade do feto e tipo de parto. Na fase 2 o estudo descreve um programa de triagem neonatal realizado em 10.000 bebês.</li> </ul>
Dados da intervenção	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervenção: programa de triagem de neonatos para DMD por meio do exame de CPK.</li> <li>- As análise de CPK foram realizadas por fotometria.</li> <li>- Ponto de corte: CPK eram tidos como "positivos" se maior que 20 desvios padrão acima da média obtida com dosagem de CPK em adultos normais.</li> <li>- Resultados de CPK elevados eram repetidos e em permanecendo alterados era coletado sangue (acesso venoso ou arterial)</li> </ul>
Dados da amostra	<p><b>Amostra para determinar o melhor dia da coleta – fase 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-A amostra foi composta por 101 nascidos vivos no Hospital St Helen, Auckland, Nova Zelândia.</li> <li>- Duas amostras (manchas de sangue seco de picadas no calcanhar) de cada bebê foram testadas; um em 24 horas do nascimento e outra no quarto dia.</li> </ul> <p><b>Amostra para programa de triagem – fase 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 10.000 crianças nascidas do sexo masculino nas áreas de Auckland, na Nova Zelândia foram rastreadas.</li> </ul>
Objetivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase 1: Investigar os níveis sanguíneos de CPK no período neonatal para estabelecer se o sangue coletado no quarto dia seria satisfatório para triagem DMD.</li> <li>- Fase 2: Realizar a triagem DMD em uma população definida usando a amostra de CPK.</li> </ul>
Desfechos considerados	- DMD
Critérios de inclusão	- Para fase 1: nascidos vivos (sexo feminino ou masculino) no Hospital St Helen, Auckland, Nova Zelândia.



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para o programa de triagem: recém-nascidos do sexo masculino na região de Auckland, Nova Zelândia.</li> </ul>
Critérios de Exclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para fase 1: crianças nascidas em outros hospitais ou regiões diferentes do Hospital St Helen, Auckland, Nova Zelândia.</li> <li>- Para fase 2: programa de triagem: recém-nascidos do sexo feminino.</li> </ul>
Resultados	<p><b>Resultados para fase 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No dia 1 os níveis de CPK na amostra total; em meninos e nas meninas foi de respectivamente: 153,6; 135,9 e 169,7. Já no dia 4 os níveis de CPK foram 45,2; 44 e 46,3 na amostra total; no grupo de meninos e no grupo de meninas, respectivamente.</li> <li>- Análise de regressão múltipla das variáveis peso ao nascer, duração da 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> etapas do trabalho de parto, número de gestações e maturidade do feto – foi realizada com os dados obtidos para 96 bebês que nasceram de parto normal. A regressão múltipla mostrou a correlação entre o coeficiente de peso ao nascer e duração do 1º estágio do trabalho de parto com o nível de CPK para 0,36 (<math>0,01 &lt; P &lt; 0,05</math>). Já a correlação do coeficiente de peso ao nascer com o CPK foi de 0,29 (<math>P &lt; 0,01</math>).</li> <li>- Dois valores muito elevados foram encontrados e confirmada em amostra sérica. Exame físico dos dois meninos era normal. Uma biópsia muscular confirmou o diagnóstico de DMD. Um bebê deu níveis alterados no dia 5 e teve o diagnóstico confirmado para Becker.</li> <li>- O erro padrão de uma medição é 8%.</li> </ul>
Conclusões	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo confirmou a variabilidade dos níveis de CPK nas primeiras 24 horas, mas até o quarto dia níveis elevados, tão altos quanto os associados à DMD (30 a 40 vezes o limite superior da faixa normal de adultos), caiu para 3 vezes o limite superior da faixa normal de adultos. O estudo aponta que amostras coletadas após o terceiro dia de vida são apropriadas para triagem neonatal de DMD.</li> <li>- Não houve diferença significativa nos níveis de CPK entre meninos e meninas no dia 1 ou no dia 4.</li> <li>- Trabalho de parto difícil está associado a níveis elevados de CPK.</li> <li>- Dos 10.000 bebês testados, a incidência de DMD no norte da Ilha Norte de Nova Zelândia pode ser calculada em 1 em 5000.</li> </ul>
Conflito de interesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O autor declara que o estudo foi financiado pela Distrofia Muscular Associação de Pesquisa da Austrália Ocidental, O Conselho de Pesquisa Médica da Nova Zelândia e A Fundação Neurológica da Nova Zelândia.</li> </ul>
<b>Plauchu H et al., 1989</b>	
Título	Duchenne muscular dystrophy: neonatal screening and prenatal diagnosis.
Desenho do estudo	Transversal (programa de triagem neonatal).
Descrição do estudo	Trata-se do relato de experiências dos primeiros 21 meses do uso de um novo teste de fluorimetria para medir CK em manchas de sangue dentro do programa de triagem neonatal para DMD na França.
Dados da intervenção	<p><b>Programa geral de triagem neonatal para DMD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Triagem de meninos recém-nascidos para distrofia muscular de Duchenne (DMD) através da análise da creatina quinase (CK) em manchas de sangue em papel de filtro.</li> <li>- Em dez anos (1975 a 1986) um total de 218.851 recém-nascidos do sexo masculino foram triados. Desses, 48 casos de DMD foram identificados em 45 famílias.</li> </ul>



	<p>- Análise de DNA foi proposta a membros de todas as famílias. Dessas 13 famílias tiveram estudos concluídos sendo que três deleções foram identificados nos casos de DMD.</p> <p>Ponto de corte de CK no início do programa: 168 UI / l (levou a uma nova testagem de 0,34%).</p> <p><b>Teste de CK no período de 21 meses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Teste de CK: Os resultados foram avaliados qualitativamente por fluorescência em papel de filtro seco e quantitativamente em um ensaio espectrofotométrico.</li> <li>- Ponto de corte para CK a partir de 1989: 210UI/l.</li> </ul>
Dados da amostra	N = 37.312 meninos recém-nascidos.
Objetivo	- Relatar a experiência dos primeiros 21 meses com um novo teste fluorimétrico baseada na medição da CK em manchas de sangue.
Desfechos considerados	- Casos de DMD.
Critérios de inclusão	- Recém-nascidos do sexo masculino.
Critérios de Exclusão	- Recém-nascidos do sexo feminino.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram analisados 37.312 meninos recém-nascidos e 7 casos de DMD foram encontrados. A incidência foi, portanto, 1/5330.</li> <li>- A significância do teste não foi calculada já que a diferença no número de testes não permitiu uma comparação.</li> </ul>
Conclusões	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acreditamos que programas de triagem neonatal agora tem um lugar crescente entre programas preventivos para desordens genéticas.</li> <li>- O benefício da triagem neonatal para DMD para as famílias aumentou muito com o advento da análise de DNA dos portadores e da disponibilidade de diagnóstico pré-natal específico.</li> </ul>
Conflito de interesse	Não declarado.
<b>Skinner R et al., 1982</b>	
Título	Feasibility of neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy.
Desenho do estudo	Transversal (programa de triagem neonatal).
Descrição do estudo	Estudo realizado em Edimburgo (Reino Unido) no período de novembro de 1976 a setembro de 1980, com o objetivo de determinar a viabilidade da triagem neonatal para DMD nesta população.
Dados da intervenção	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervenção: programa de triagem por meio de testagem do nível de creatina quinase CK em sangue seco.</li> <li>- Testagem de CK: realizada em discos de 3,2 mm de diâmetro no mesmo momento que a realização do teste de triagem de rotina para fenilcetonúria. As amostras eram tratadas por cerca de 30 minutos a 250°C com uma solução contendo adenosina monofosfato (AMP) e os desvios do sistema luciferina-luciferase. Numa segunda etapa, a adição de ADP, de fosfato de creatina e do inibidor de AK diadenosina pentafosfato inicia a reação catalisada por CK que sintetiza novo ATP. O aumento da concentração de ATP é monitorado por 10 a 20 segundos</li> </ul>



	<p>pela reação luciferina-luciferase, que produz intensidades crescentes de luz visível.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A atividade enzimática em amostras de sangue seco permaneceu estável por até duas semanas à temperatura ambiente (desde que o calor ou a luz solar direta fossem evitados) sem perda significativa da atividade da enzima. Assim, as amostras podem ser enviadas com segurança e conveniência ao laboratório de testes por correio.</li> <li>- Período da coleta: até o quinto dia após o nascimento no hospital e após este período foi testada em casa pela parteira comunitária visitante, usando um cartão enviado para casa com a mãe pelo berçário. O cartão foi então enviado ao laboratório.</li> <li>- Ponto de corte: CK acima de 400 UI / l, a amostra era reavaliada. Se o nível ainda estivesse alto, o padrão de CK isoenzima era estudado, pois um padrão de isoenzima predominantemente CK-MM poderia indicar uma miopatia.</li> <li>- Um nível significativamente aumentado de CK, com um padrão de isoenzima CK-MM, em uma segunda amostra seria uma indicação para uma investigação mais aprofundada do bebê com determinações convencionais de enzimas séricas e talvez também eletromiografia e biópsia muscular para procurar evidências de miopatia pré-clínica.</li> </ul>
Amostra	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 2703 bebês - 367 eram do sexo feminino e 2336 do sexo masculino (de novembro de 1976 a maio de 1978 eram coletados de todos os bebês, a partir de desta data foram coletados apenas de meninos).</li> </ul>
Objetivo	Determinar a viabilidade da triagem neonatal para DMD em um hospital de Edimburgo (Reino Unido)
Desfechos considerados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presença de DMD.</li> </ul>
Critérios de inclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recém-nascidos.</li> </ul>
Critérios de Exclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A partir de maio de 1978 excluídas as meninas.</li> </ul>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No início um nível mais baixo de corte de CK foi usado para detectar os portadores de DMD entre as meninas, porém, um nível moderadamente elevado de CK em um recém-nascido feminino não foi conclusivo para o diagnóstico. O nível de corte mais baixo estava gerando solicitações desnecessárias de segundas amostras que preocupavam desnecessariamente os pais por isso o teste de bebês do sexo feminino foi abandonado.</li> <li>- Dos 2336 bebês do sexo masculino testados, 16 tinham CKs altas o suficiente para garantir a obtenção de um segundo espécime, mas nenhum deles apresentou um nível significativamente aumentado de CK ao testar novamente. Das 367 meninas testadas, quatro exigiram uma amostra de acompanhamento.</li> <li>- Outro bebê do sexo masculino que provou ter um nível inicialmente alto de CK associado a um padrão de isoenzima predominantemente CK-MM morreu antes que uma segunda amostra pudesse ser obtida.</li> <li><b>- A taxa global de falsos positivos foi 0,74%.</b></li> </ul>



Conclusões	O teste utilizado demonstrou ser um método preciso e altamente confiável para detectar casos pré-clínicos neonatais de DMD. A triagem neonatal para DMD parece viável e parece que esse programa pode ser considerado desejável pela maioria dos pais.
Conflito de interesse	- O trabalho foi apoiado, em parte, pelo Grupo de Distrofia Muscular de Grã Bretanha.
<b>Scheuerbrant G et al., 1986</b>	
Título	Screening for Duchenne muscular dystrophy: an improved screening test for creatine kinase and its application in an infant screening program.
Desenho do estudo	- Transversal (programa de triagem neonatal).
Descrição do estudo	Trata-se de um estudo realizado para comparar duas técnicas (abreviada e estendida) a partir de amostras de programa de triagem voluntário em âmbito nacional para meninos na Alemanha Ocidental no período de 1 de março de 1977 até 31 de dezembro de 1984 (em duas etapas).
Dados da intervenção	<p>- Intervenção: programa de triagem neonatal voluntário por meio da testagem de creatina quinase (CK) em sangue seco. <b>Método de análise bioluminescência</b></p> <p>- Gota de sangue total nos cartões de teste de papel de filtro. Os pontos são deixados secar por algumas horas em temperatura ambiente, sem exposição ao calor ou luz solar direta. Os cartões são então enviados por correio para o teste.</p> <p>- Descreve o procedimento de análise usando um método abreviado e um estendido.</p> <p>Para os dois tipos de análise os primeiros passos são:</p> <p>Do centro de cada ponto de sangue seco é perfurado um disco de 1,8 mm de diâmetro em um tubo de ensaio com cerca de 50 mm de comprimento e 7 mm de diâmetro interno. Então adiciona-se o reagente CK em cada tubo de ensaio e realiza incubação por pelo menos 15 minutos a 25°C. Para triagem de rotina, lotes de 100 amostras são preparados para incubação a cada 45 minutos. Após a pipetagem, todos os tubos são agitados em um misturador rotativo, pelo que a maioria dos discos de amostra assenta no fundo dos tubos.</p> <p><b>Método abreviado:</b></p> <p>Adicionado soluções de substrato adenosina difosfato reconstituído (ADP) e fosfato creatina (CP) combinadas, misturado e registrado o aumento da emissão de luz a 25°C por cerca de 10 segundos. Para avaliar os resultados do teste, os gradientes dos traçados do gravador são medidos em milímetros por minuto com um goniômetro. O computador calcula o gradiente médio e o desvio padrão (DP) e indica os resultados que estão acima da média e desvio padrão.</p> <p><b>Método estendido:</b></p> <p>Adicionado ADP, misturado e registrado o aumento da emissão de luz, adenilato quinase (AK), por cerca de 10 segundos a 25°C. Após, era adicionado CP, misturado e os subregistros ADP registram o aumento da emissão de luz, adenilato quinase (AK), da mesma maneira que na etapa anterior. Adicionava-se a solução padrão ATP, misturando e registrando</p>



	<p>o aumento repentino da emissão de luz I (ATP) e para outros poucos segundos a continuação da inclinação da CK. Era mensurado CK, AK em milímetros por minuto e I (ATP) em milímetros.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ponto de corte para o teste de CK: 300 UI / litro.</li> <li>- A ocorrência de alta atividade de CK-MM ou CK-BB em uma mancha de sangue foi confirmada em cada caso por um segundo teste no mesmo local; isso foi seguido pela obtenção e teste de uma segunda amostra (repetição), que levou a praticamente o mesmo resultado.</li> </ul>
Amostra	N = 253.767 meninos – 176.600 na primeira etapa do programa e 77.167 na segunda etapa (99,7% tinham até um ano de idade). No ano de 1983, na Alemanha Ocidental, 14,4% dos recém-nascidos participaram do teste voluntário.
Objetivo	Descrever um teste aprimorado de triagem de bio-luminescência para CK em manchas de sangue seco, usando condições de reação otimizadas e a aplicação desse teste em um programa de triagem voluntário em âmbito nacional para meninos do sexo masculino na Alemanha Ocidental.
Desfechos considerados	- Doença de DMD.
Critérios de inclusão	- Crianças em que os pais concordarem em realizar a triagem e que fossem atendidas em um dos 500 departamentos de obstetrícia da Alemanha Ocidental.
Critérios de Exclusão	Não descrito.
Resultados	<p><b>Comparação entre as duas técnicas de análise:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Precisão: o desvio padrão para amostras de sangue seco é maior que para amostras de soro líquido devido a falta de homogeneidade do papel de filtro.</li> <li>- Estabilidade: a atividade da CK em manchas de sangue seco diminui cerca de 30% em uma semana, quando mantida à temperatura ambiente e à umidade normal do ar. A estabilidade pode ser melhorada mantendo as amostras em uma atmosfera seca e esfriando-as. A atividade permanece estável por pelo menos um ano, quando os cartões de teste são congelados em um recipiente fechado sobre sílica gel seca.</li> <li>- Para o método abreviado: a média foi de 25,7 mm/min, (desvio padrão 6,7 mm/min) excluindo da amostra um caso que apresentou 682 mm/min. e atividade CK superior a 3000 U/litros.</li> <li>- Para demonstrar a diferença entre os resultados dos testes para crianças normais e aquelas com DMD ou com DMD suspeita, os dados de 15 testes com altas atividades CK-MM foram comparados com os dados estatísticos das séries de testes em que ocorreram e o procedimento de triagem é praticamente certo para detectar todas as crianças com DMD.</li> <li>- Número de meninos com aumento da enzima CK-MM = 68. Na primeira etapa n=48 e incidência de 1 caso para 3.679 crianças e 20 na segunda etapa do programa, com incidência de 1 caso para 3.858 crianças.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de meninos com aumento de CK-BB = 69. Na primeira etapa =52 e incidência de 1 caso para 3.396 crianças e 17 na segunda etapa do programa, com incidência de 1 caso para 4.539 crianças.</li> <li>- Testes falsos positivos: casos limítrofes (180-300 U/litros) = 35 (0,0045%); casos com altos valores (300U/litro) = 12 (0,016%) total de testes falso positivos = 47 (0,061%)</li> <li>- Não houve resultado falso positivo em amostras com CK muito alto, porém, amostras com mais de 14 dias eram analisadas, mas era solicitada uma segunda mancha de sangue para minimizar o risco de resultados falso-negativos devido à inativação da atividade da CK durante o trânsito.</li> <li>- Cerca de 65% de todos os meninos testados no final de 1984 tinham entre 4 e 6 semanas de idade; 23% entre 6 semanas e 6 meses, 2% entre 6 semanas e 0,3% tinham mais de 1 ano de idade.</li> <li>- 19 (37%) das crianças detectadas têm parentes com distrofia muscular, 13(25%) não têm parentes afetados e em 19 casos(37%), ainda não sabemos se têm parentes com distrofia muscular.</li> </ul>
Conclusões	A triagem de CK com o teste de triagem bioluminescente aprimorado atende a todos os requisitos geralmente aceitos para triagem, exceto para um tratamento médico eficaz.
Conflito de interesse	Não declarado no artigo, porém há descrito no texto que os reagentes utilizados são comercializados pelo primeiro autor.
<b>Eysken F et al., 2006</b>	
Título	Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. The experience in the province of Antwerp.
Desenho do estudo	Transversal (programa de triagem neonatal).
Descrição do estudo	Estudo realizado na província de Antwerp, Bélgica, no período de 1 de agosto de 1979 e 31 de dezembro de 2003, com o objetivo de determinar a viabilidade da triagem neonatal para DMD nesta população.
Dados da intervenção	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervenção: programa de triagem para DMD realizado em manchas de sangue seco obtidas no quinto dia de vida.</li> <li>- Testagem de CK: em manchas de sangue de 3 mm de diâmetro. De 1984 a 1999 foi realizada uma modificação do teste de fluorescência e a partir de 2000, foi realizado um teste quantitativo em todas as amostras.</li> <li>- Tanto na triagem quanto no teste quantitativo, CK-LinTrol (Sigma C 1773) foi usado para as manchas de sangue padrão. O limite de detecção é de 150 U / L.</li> <li>- A atividade da CK nas manchas sanguíneas diminuiu 25% por semana quando armazenada a 20 ° C.</li> <li>- Valor de corte: acima de 500 U / L.</li> <li>- Em todos os resultados positivos da triagem, uma amostra de sangue repetida foi solicitada com 4 a 6 semanas de idade. Quando esse teste de repetição também revelava um nível aumentado de CK (mais de 500 U / L), o garoto era tido como altamente suspeito de ter uma distrofinopatia.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Confirmação diagnóstica foi feita com base em teste de DNA e biópsia muscular. O programa forneceu aconselhamento genético nos casos necessários.</li> </ul>
Amostra	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 281.214 meninos.</li> </ul>
Objetivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar a viabilidade da triagem neonatal para DMD na Bélgica.</li> </ul>
Desfechos considerados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presença de DMD.</li> </ul>
Critérios de inclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recém-nascidos.</li> </ul>
Critérios de Exclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo feminino (meninas), a partir de maio de 1978.</li> </ul>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevalência de distrofinopatias: 1/5.500 meninos.</li> <li>- Cinquenta e um meninos apresentavam atividade CK-MM persistentemente alta e foram considerados como portadores de DMD ou BMD.</li> <li>- Falso-positivos: 42 meninos (0,02%) - resultados positivos transitórios, com teste de repetição normal.</li> <li>- Falso negativos: Apenas dois meninos com DMD foram perdidos por este procedimento de triagem.</li> <li>- A triagem usada possui alta sensibilidade e especificidade, com um valor preditivo positivo de 54,8% e um valor preditivo negativo de 99,99%.</li> </ul>
Conclusões	<p>Um programa de rastreamento justifica-se pela detecção precoce de distrofinopatias que permite apoio médico precoce e aconselhamento genético. Os autores propõem que a triagem seja realizada em todos os recém-nascidos do sexo masculino após os pais serem bem informados.</p>
Conflito de interesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não declarado.</li> </ul>
<b>Greenberg CR et al., 1991</b>	
Título	Three Years' Experience With Neonatal Screening for Duchenne/Becker Muscular Dystrophy: Gene Analysis, Gene Expression, and Phenotype Prediction.
Desenho do estudo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal (programa de triagem neonatal).</li> </ul>
Descrição do estudo	<p>Trata-se da descrição da identificação, confirmação diagnóstica e caracterização de uma coorte de oito meninos que apresentaram níveis de CK alterados num programa de triagem para Distrofia Muscular de Duchenne e Becker no período de janeiro de 1986 a 31 de dezembro de 1988 em Manitoba, Canadá.</p>
Dados da intervenção	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram triados 27.176 meninos (99,9% dos meninos nascidos vivos em Manitoba no período) por meio de teste de CK em sangue seco.</li> <li>- Os primeiros 18.152 meninos foram rastreados com o teste de bioluminescência (método A) e os seguintes 9.024 foram rastreados com o teste de fluorescência (método B) – métodos descritos no artigo de Jacobs et al., 1989.</li> <li>- Oito meninos apresentaram CK alterado. Desses, cinco apresentaram atividade de CK acima de 10 desvios-padrão (concentrações acima da</li> </ul>



	<p>média do normal no método A) e três meninos (triados pelo método B) confirmaram níveis grosseiramente elevados de CK em amostras de sangue venoso repetidas após dois meses de idade (acima de 180 U/l).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dos oito meninos triados, 7 eram casos isolados na família e 1 teve um tio afetado.</li> <li>- Ponto de corte para CK: 180U/l.</li> <li>- Confirmação diagnóstica: realizada por análise de DNA; biópsia muscular com estudo da distrofina.</li> </ul>
Amostra	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamanho da amostra do teste de triagem: N = 27.176 meninos rastreados no programa de triagem (mais de 99,9% dos recém-nascidos do sexo masculino).</li> <li>- Tamanho da amostra para confirmação diagnóstica de DMD: 8 meninos com CK elevados em mancha de sangue seco que mantiveram a elevação da enzima após repetição no segundo mês de vida.</li> </ul>
Objetivo	Descrever os resultados da análise gênica e do teste de distrofina em 8 lactentes do sexo masculino com diagnóstico presuntivo de DMD pré-sintomática descobertos em programa de triagem neonatal.
Desfechos considerados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doença de DMD.</li> </ul>
Critérios de inclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meninos recém nascidos.</li> </ul>
Critérios de Exclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito.</li> </ul>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os 8 meninos recém-nascidos assintomáticos com níveis grosseiramente elevados de creatina quinase, tiveram um processo distrófico primário ativo do músculo e deficiência completa de distrofina confirmada.</li> <li>- 5 dos oito meninos apresentaram alterações moleculares do teste genético (deleção Exons 13-57; duplicação exões 50-54; duplicação exões 3-17; deleção Exons 46-51; deleção Exons 48-53).</li> <li>- A distrofina não foi detectada nos 8 meninos.</li> </ul>
Conclusões	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os oito meninos foram confirmados como DMD.</li> <li>- O impacto desse programa de triagem possibilita a tomada de decisão no que se refere a saúde reprodutiva nessas famílias. Quando a doença já está estabelecida em bebês pré-sintomáticos, à medida que as estratégias de tratamento evoluem, o tratamento pré-sintomático precoce será sem dúvida o mais eficaz. Como a previsão precisa do curso clínico é absolutamente essencial para avaliar a eficácia do tratamento, nossa coorte de recém-nascidos fornece uma população modelo para estudo.</li> </ul>
Conflito de interesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não declarado pelos autores.</li> <li>- Os estudos genéticos foram apoiados pela Associação de Distrofia Muscular do Canadá e Fundação do Coração de Manitoba.</li> </ul>
Mendell JR et al., 2012	
Título	Evidence-Based Path to Newborn Screening for Duchenne Muscular Dystrophy.
Desenho do estudo	Transversal (programa de triagem neonatal).



Descrição do estudo	Programa piloto de triagem em Ohio, EUA, entre 2007 e 2011 que combinou a triagem de CK com a confirmação genética em casos positivos.
Dados da intervenção	<p><b>Triagem neonatal de DMD por meio da testagem de creatina quinase (CK), análise de DNA e GENE em sangue seco.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Teste inicial de CK usando um ensaio fluorimétrico na amostra de sangue seco, geralmente coletado entre 24 e 48 horas após o nascimento.</li> <li>- Teste de CK elevados eram validados por um novo teste de CK em amostra de sangue venoso entre 4 e 6 semanas de idade com subsequente análise do gene DMD.</li> <li>- Aqueles com níveis de CK acima de um limite especificado fizeram testes de DNA na mesma mancha de sangue seco. (Na fase 2, foi utilizado um limiar de CK <math>\geq 600\text{U} / \text{l}</math> para teste de DNA, que foi aumentado para <math>\geq 750\text{U} / \text{l}</math> posteriormente.)</li> <li>- Para resultados de CK acima do limiar que apresentaram teste de DNA negativos para DMD, uma CK de sangue venoso foi solicitada através do médico de cuidados primários. Se algum garoto foi identificado como tendo aumentado a CK nesta fase, a equipe de pesquisa ofereceu consulta para o menino na clínica da Associação de Distrofia Muscular mais próxima para mais testes.</li> </ul> <p><b>Fases do programa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- O programa foi dividido em 4 fases:</li> <li>- Fase 1: teve o objetivo de construir um ponto de corte para CK de forma a orientar a oferta de exame de DNA por meio da distribuição populacional dos valores de CK.</li> <li>- Fase 2: pais de recém-nascidos do sexo masculino foram convidados a participar de um estudo piloto de triagem neonatal realizado em qualquer de 4 grandes hospitais de parto em Columbus e Cincinnati, Ohio, entre março de 2007 e setembro de 2008.</li> <li>- Fase 3: expansão do programa de triagem para todo o estado de Ohio, passando a incluir 43 hospitais, com recrutamento iniciando em outubro de 2008 e estendendo-se até setembro de 2010.</li> <li>- Fase 4: manchas de sangue dos cartões de triagem neonatal de machos e fêmeas foram novamente rastreadas anonimamente através do Departamento de Saúde de Ohio no período de junho de 2010 a janeiro de 2011.</li> </ul>
Amostra	<p>N = 37.649</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase 1: n = 30.547 amostras de recém-nascidos (masculino e feminino) anônimos.</li> <li>- Fase 2: n = 6.928 amostras de recém-nascidos masculinos de qualquer um dos quatro maiores hospitais de parto.</li> <li>- Fase 3: n = 10.937 amostras de recém-nascidos masculinos de 43 hospitais do estado de Ohio.</li> <li>- Fase 4: n = 19.884 meninos e 18.763 amostras de meninas com objetivo de expandir o tamanho da amostra.</li> <li>- Amostra para DNA: 37.649 recém-nascidos do sexo masculino.</li> </ul>
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaliar o desempenho de um método de duas camadas para triagem neonatal para DMD em mancha de sangue seco composto por uma triagem inicial para CK seguida de isolamento de DNA e análise do gene DMD na mesma mancha de sangue seco.</li> </ul>



	<p>- O uso da análise de DNA na mesma amostra sanguínea teve como objetivo se adequar ao sistema norte-americano, onde o acompanhamento de bebês para testar novamente o sangue venoso várias semanas após o nascimento foi considerado impraticável. Além disso, visava reduzir o número de falsos positivos que seriam esperados com base apenas na CK.</p>
Desfechos considerados	Doença de DMD.
Critérios de inclusão	<p>Fase 1: Recém-nascidos do sexo masculino e feminino.</p> <p>Fase 2: recém-nascidos do sexo masculino nascidos em 1 dos quais hospitais que participaram do programa.</p> <p>Fase 3: recém-nascidos do sexo masculino nascidos em 43 hospitais que participaram do programa.</p> <p>Fase 4: Recém-nascidos do sexo masculino e feminino.</p>
Resultados	<p><b>Fase 1:</b></p> <p>- Não foi encontrado diferença significativa na média de valores de CK entre meninos e meninas, nem tampouco relação de níveis de CK com o peso ao nascer. Amostras coletadas em até 48 horas de nascimento não foram muito diferentes daquelas coletadas entre 48 e 120 horas. Optamos por usar o ponto de corte para encaminhamento da amostra para teste de DNA em 600UI/l.</p> <p><b>Fase 2 (limiar de CK <math>\geq</math> 600U / l):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6% dos pais se recusaram em participar (n= 478).</li> <li>- CK acima do ponto de corte: 110 / 6.926.</li> <li>- Verdadeiros positivos: 2 / 6.926 (confirmados com DNA).</li> <li>- Falsos positivos: 108 / 6.926 (taxa de 1,6%). Esses resultados sugeriram o aumento do limiar para <math>\geq</math>750U / l na fase 3 de forma a reduzir os falsos positivos.</li> </ul> <p><b>Fase 3 (limiar de CK <math>\geq</math> 750U / l):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram rastreados 10.937 meninos.</li> <li>- CK acima do ponto de corte: 58/10.937.</li> <li>- Verdadeiros positivos: 1 /10.937 Um recém-nascido apresentou uma mutação DMD.</li> <li>- Falsos positivos: 57/10.936 (taxa de 0,52%).</li> </ul> <p><b>Novo teste de CK venosa em exames positivos sem mutações na DMD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 43 dos 165 falsos positivos foram testados novamente quanto aos níveis venosos de CK. Na maioria dos casos, a CK venosa de acompanhamento foi inferior à derivada da mancha de sangue. A CK sem DMD mais alta foi de 1.700U / l, no entanto, repetida no sangue venoso apresentou uma CK de 46 U / l. Em dois casos, a CK permaneceu ligeiramente elevada <math>&gt;</math> 500U / l. Não foram relatados se esses indivíduos foram testados quanto a mutações na DMD ou outras causas de CK elevada.</li> </ul> <p><b>Fase 4 (limiar de CK <math>\geq</math> 750U / l):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Os testes de DNA limitados para meninos.</li> <li>- CK acima CK <math>\geq</math> 750U em meninos: 308 / 19.884.</li> <li>- CK acima de 2.000UI/l em meninos: 10/ 19.884.</li> <li>- CK <math>\geq</math> 750U/l em meninas: 242/18.763.</li> <li>- CK <math>\geq</math> 2.000U/l em meninas: 2/18.763.</li> </ul>



	<p><b>Análise de mutação (fase 2, 3 e 4):</b> foram encontradas mutações genéticas no DMD (todas as deleções exônicas) em 6 dos 37.649 recém-nascidos do sexo masculino, todos com níveis de CK &gt; 2.000U / l.</p> <p>- Em 3 recém-nascidos com CK 2.000U / l nos quais não foram encontradas anormalidades no gene DMD, foram identificadas mutações no gene da distrofia muscular da cintura afetando DYSF, DYSF e FKRP.</p>
Conclusões	<p>- A elevação da CK em manchas de sangue seco pode ser atribuída a trauma no nascimento e responde pela maioria dos valores acima do normal.</p> <p>- Os autores concluíram que essa forma de triagem neonatal se encaixa no sistema de saúde, minimiza os testes falso-positivos e é usual em níveis predeterminados de CK em manchas de sangue seco para prever mutações no gene DMD.</p>
Conflito de interesse	Declarado: alguns autores são consultores da indústria farmacêutica (Genzyme; GSK) e outros receberam incentivo e despesas de viagens do Instituto Nacional do Câncer.
<p><b>Comentários sobre o estudo:</b></p> <p>Nenhum acompanhamento sistemático foi relatado para identificar possíveis falsos negativos; portanto, eles podem ter sido perdidos.</p>	
<p><b>Rosenberg T et al., 1993</b></p>	
Título	Cost-effectiveness of neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy- how does this compare to existing neonatal screening for metabolic disorders?
Descrição do estudo	Trata-se de um estudo econômico que levanta os custos e a relação custo-efetividade entre os programas de triagem neonatal para DMD e programa de triagem neonatal para doenças metabólicas.
Desenho do estudo	Custo-efetividade.
Dados da intervenção	<p><b>Programa de Triagem Neonatal para evitar casos repetidos de DMD</b></p> <p>- <b>Componentes da parte neonatal do programa:</b> 1) teste de CK em recém-nascidos, meninos. Teste -bioluminescente para CK em sangue seco total; 2) repetição do teste na sexta semana de vida se primeiro teste apresentasse alta nos níveis de CK; 3) as crianças com elevação persistente da CK obtiveram confirmação do diagnóstico por biópsia muscular, eletroneuromiografia e estudos genéticos.</p> <p>- <b>Componentes da parte Pré-natal do programa:</b> as mães de crianças triadas como portadoras do gene DMD, receberam aconselhamento de um geneticista clínico, onde os riscos e opções reprodutivas futuras foram discutidas. Para estas portadoras que se encontravam gestantes, era oferecido o exame de amniocentese para obtenção de uma amostra de células e realização da sonda genética e estudos para determinar se o feto tinha DMD. Assim, a interrupção da gravidez podia ser oferecida neste caso.</p>
Comparador	<p><b>Triagem de doenças metabólicas</b></p> <p>- Rastreamento de rotina (fenil-cetonúria (PKU), hipotireoidismo, galactosemia, hiperplasia adrenal congênita, deficiência de biotinidasee aminoacidopatias).</p>
Amostra	<p>N = 18.152 recém-nascidos do sexo masculino.</p> <p>- Coleta: uma gota de sangue retirada dos calcanhares; esta amostra foi obtida ao mesmo tempo e no mesmo cartão de doenças metabólicas que eram triadas rotineiramente nos recém-nascidos.</p>



Objetivos do estudo	Estimar e analisar os custos diretos totais para evitar um caso de DMD; comparar esses custos com custos semelhantes para a triagem neonatal para distúrbios metabólicos.
Desfechos considerados	Custo para evitar um caso de criança afetada por DMD.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Eficácia da triagem:</b> para evitar um caso de DMD, oito devem ser detectados (considerando que a proporção do número de casos que poderiam ser evitados por uma triagem no programa de 12,5%).</li> <li>- <b>Os custos totais e incrementais</b> para evitar um caso de DMD por triagem neonatal, incluindo diagnóstico pré-natal e intervenção são US \$ 172.000 e US \$ 83.100, respectivamente. Este é o custo para atingir o objetivo declarado de impedir um caso repetido de DMD.</li> <li>- O custo por caso para DMD foi de US \$ 82,944.00. Para deficiência de biotinase US \$ 7647.50; hipotireoidismo US \$ 16,574,04; fenilcetonúria US \$ 20,215.00; hiperplasia adrenal congênita US \$ 39,519.62; galactosemia US \$ 77.542.50; doença na urina do xarope de bordo US \$ 119,011.50.</li> <li>- Em Manitoba, os custos anuais totais foram US \$ 59.500 e de US \$ 27.300 o custo incremental.</li> <li>- A maior proporção dos custos está no teste de CK em laboratório. Isso equivale a 74% do total e 90% dos custos incrementais.</li> <li>- O reagente sozinho é responsável por 58% do total. Todos os outros custos de componentes são insignificantes em comparação, nenhum excedendo 9% do total.</li> <li>- A comparação com o programa de triagem de doenças metabólicas revela que os custos com triagem laboratorial em destaque para os casos de galactosemia são quase os mesmos que para DMD, enquanto os gastos com doença da urina de xarope de bordo (leucinose) excedem o último em 68%.</li> <li>- Todas as outras doenças examinadas têm custos de testes laboratoriais mais baixos que o DMD, sendo relativamente barato o teste da deficiência de biotinidase.</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uma análise de sensibilidade demonstrou que os custos do programa são altamente sensíveis aos custos dos reagentes. Se os custos de cada um dos vários componentes do programa (reagente, gastos de capital, análise genética, diagnóstico e intervenção pré-natal) dobrassem o aumento respectivo no custo total (descontado) seria de 28% pela duplicação do preço do reagente, 8% para custos de capital, 4% para estudos genéticos e 2% para diagnóstico e intervenção pré-natal. Da mesma forma, uma redução de 50% no preço do reagente levaria a uma redução de 14% no custo total.</li> <li>- A sensibilidade do ensaio bioluminescente para CK ainda não foi estabelecida conclusivamente em Manitoba, mas parece ser muito alta. No entanto, se isso fosse 90%, a duração da triagem aumentaria para 3,55 anos e os custos aumentariam 10%. Da mesma forma, para uma sensibilidade de teste de 80% (4 anos) e 75% (4,26 anos), seria de esperar um aumento de 23% e 30% nos custos.</li> <li>- Todos os 5 casos encontrados pela triagem foram confirmados por testes independentes. Essas crianças desenvolveram os sintomas típicos da DMD.</li> <li>- Nenhum dos outros 31 recém-nascidos considerados inicialmente positivos foi relatado como tendo desenvolvido DMD. No entanto, a possibilidade de casos falso-negativos deve ser lembrada.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O cumprimento do aconselhamento genético continua sendo uma área de grande incerteza. Assumindo uma taxa de eficácia de 12,5%, se apenas 75% das famílias portadoras seguirem o conselho, os anos de triagem necessários aumentarão para 4,26 (3,2 / 0,75). Por sua vez, isso levaria a um aumento de 30% nos custos. Da mesma forma, para uma taxa de conformidade de 50% e 25%, pode-se esperar um aumento de 86% e 221% no custo total.</li> <li>- Das 5 mães identificadas neste estudo, 3 não tiveram mais filhos. Uma mãe teve um bebê após a triagem do diagnóstico de DMD em seu filho. - A quinta mãe engravidou, não procurou aconselhamento pré-natal e acabou dando à luz outro menino com DMD. Este último caso mostra que declarações sobre a eficácia do programa requerem observações de longo prazo, cobrindo o resto da vida reprodutiva das mulheres envolvidas, isto é, um período de tempo de 20 a 30 anos após a descoberta de um caso de DMD por triagem. No entanto, após 10 anos de observação, o grupo francês relatou uma redução da incidência de DMD em 20% devido à triagem neonatal.</li> </ul>
Conclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os custos incrementais diretos para um programa de triagem neonatal para DMD são semelhantes aos incorridos pela triagem para certas doenças metabólicas. Em particular, eles são inferiores à triagem para leucinose.</li> <li>- Embora a comparação com o programa de triagem metabólica tenha demonstrado que os custos para triagem de DMD excedem os de algumas das outras doenças triadas, isso por si só é uma análise limitada.</li> <li>- Não foram considerados nesta análise os custos de acompanhamento a longo prazo para os programas de triagem de doenças do metabolismo. Assim os custos relativamente mais baixos desses programas são subestimados neste contexto.</li> <li>- A maior parte dos custos do programa para o DMD é contribuído pelo teste de laboratório para CK.</li> <li>- A análise de sensibilidade demonstra que alterar tanto o custo do reagente, a sensibilidade da triagem teste, a eficácia do programa e principalmente o cumprimento do aconselhamento genético teria um impacto significativo nos recursos necessários para um programa de triagem.</li> <li>- Instalações laboratoriais centralizadas, custos compartilhados de coleta e despesas gerais, triagem universal da população visando o sexo masculino, ajudam a reduzir os custos, bem como aumentar a eficiência do programa.</li> <li>- Não é prático triar meninas para DMD devido ao grande número de falsos negativos e positivos nesse grupo.</li> <li>- Este estudo refuta previsões anteriores que a triagem para DMD seria extremamente cara. De fato, os custos atuais não são diferentes de programas de rastreamento existentes para distúrbios; especialmente se considerarmos a vida, tratamento e acompanhamento necessários para prevenir incapacidade e morte prematura por erros inatos do metabolismo.</li> </ul>
Conflito de interesse	Não declarado.
<b>Dellamonica C et al., 1983</b>	
Título	Screening for Neonatal Duchenne Muscular Dystrophy by Bioluminescence Measurement of Creatine Kinase-CK in a Blood Sample Spotted on Paper.
Descrição do estudo	O estudo relata resultados da aplicação de um novo procedimento de testagem de Creatina quinase (bioluminescência) em amostras de sangue seco de um programa de triagem neonatal para DMD que ocorreu na França.



Dados da intervenção	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Intervenção: programa de triagem neonatal por meio da testagem de CK em sangue seco pelo método de bioluminescência.</li> <li>-Teste de CK: O ensaio é baseado no princípio da reação do ATP, produzido pela CK, com uso de reagentes A (luciferin-luciferase, ADP, magnesio acetate e dithiothreitol) e B (creatine phosphate em tampão de ácido morfolinopropano sulfônico) e registro fotométrico.</li> <li>-A intensidade da luz produzida era proporcional à atividade da CK na amostra.</li> </ul>
Amostra	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N= 138.579 amostras.</li> <li>- Coleta: amostra de sangue colhido dos calcanhares das crianças.</li> <li>- Período da coleta: entre os dias 4 e 8 de vida. Uma segunda amostra era coletada no período de 20 a 40 dias após o parto para os casos que apresentaram CK elevado na primeira amostra.</li> <li>-As amostras foram armazenadas em ambiente escuro e analisadas duas vezes: 1 dia e 30 dias após o armazenamento.</li> </ul>
Objetivos do estudo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudar aspectos da metodologia do teste de CK; determinar a prevalência de DMD na população da França e avaliar a sensibilidade diagnóstica do método.</li> </ul>
Desfechos considerados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DMD através da medida elevada de CK.</li> </ul>
Critérios de inclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recém natos (4 a 8 dias de vida).</li> </ul>
Critérios de exclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com idade superior a 8 dias de vida.</li> </ul>
Resultados	<p><b>Estabilidade da amostra:</b> As amostras foram armazenadas em temperatura de 25 °C em ambientes escuros e avaliadas duas vezes: no dia 1 e 30 após o armazenamento. Destas, uma média de cinco amostras de bebés com miopatias foram identificadas para este quesito.</p> <p>Perdas na atividade foram inapreciáveis em todos os casos, exceto na amostra de atividade mais alta, que mesmo após um mês de armazenamento produziu um resultado positivo neste ensaio (resultou em uma perda não superior a 25% da atividade da CK).</p> <p><b>Especificidade da reação</b> foi validada por determinar a atividade da CK no reagente A através da utilização de espaços em branco e determinação da atividade da CK nos eritrócitos. Nos dois casos, os resultados foram essencialmente negativos.</p> <p><b>Precisão:</b> A precisão geral do teste foi determinada para sangue líquido e manchas de sangue seco. Os resultados demonstraram que as diferenças de média, embora pequenas, foram duas vezes mais altas para amostras de sangue seco do que para amostras de sangue líquido.</p> <p><b>Correlação entre métodos:</b> Os achados demonstraram uma boa concordância entre os resultados pelos dois métodos.</p> <p><b>Prevalência de DMD:</b> 1/5.929 para neonatos-homens com 8 dias de vida ou 1 por 11.548 nascidos vivos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 138/71.091 amostras de meninos tiveram CK alterado na primeira amostra. Já no grupo de meninas 106/67.488 tiveram alteração de CK.</li> <li>- No segundo teste (20 a 40 dias após o parto) 127/71.091 amostras de meninos tiveram CK alterado. Já no grupo de meninas 98/67.488 tiveram alteração de CK.</li> </ul>



	<p>- 12 crianças foram confirmada com DMD, 01 confirmada para Becker e 6 casos foram tidos como inexplicados.</p> <p><b>Falso positivos:</b> A porcentagem de falsos positivos (108 meninos, 71.091 testes) é de cerca de 0,15% para os meninos. Para meninas é 101 em 65.488 testes (0,15%).</p> <p><b>Falso negativo:</b> Os resultados de nossos testes não incluíram falsos negativos.</p>
Conclusões	<p>De acordo com os autores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A Triagem neonatal para distrofia muscular do tipo Duchenne Pode ser bastante simplificada pelo uso da bioluminescência para creatina kinase.</li> <li>- O sangue do recém-nascidos miopáticos consistentemente atividade aumentada de CK.</li> <li>- O método aprimorado permite a análise de uma amostra de sangue seco e mostra alta correlação com os procedimentos existentes. Sendo assim um método altamente específico e preciso.</li> <li>- O método é valido para triagem de miopatias.</li> <li>- Foram encontrados 12 casos de DMD. Desses, 10 apresentaram valores de CK pelo menos 15 vezes o de um adulto normal.</li> <li>- O valor para CK de bebês com DM1, em todos os casos, excedeu 740 U / L.</li> </ul>
Conflito de interesse	Não declarado.
Gatheridge MA et al., 2016	
Título	Identifying Non - Duchenne Muscular Dystrophy–Positive and False Negative Results in Prior Duchenne Muscular Dystrophy Newborn Screening Programs.
Desenho do estudo	Revisão de programa de triagem neonatal para DMD.
Descrição do estudo	Este estudo analisou 10 programas de triagem neonatal para DMD para determinar quais outras doenças musculares são comumente identificadas durante as triagens e assim fazer recomendações para o acompanhamento em neonatos com níveis séricos elevados de CK e achados negativos para o Gene DMD.
Objetivos do estudo	Revisar distúrbios musculares não relacionados ao DMD identificados por programas anteriores de rastreamento do DMD e investigar se esses programas falharam em identificar pacientes posteriormente diagnosticados como portadores de DMD (achados falso-negativos).
Dados da intervenção	Programas de triagem neonatal para DMD por meio da testagem de CK em sangue seco; confirmação diagnóstica por amostra de sangue, biópsia muscular e teste do gene DMD.
Amostra	Os dados foram coletados a partir de 10 programas de triagem na Nova Zelândia, País de Gales, Chipre, Bélgica, França, Alemanha, Canadá (Manitoba), Escócia e Estados Unidos (Ohio e Pensilvânia) que estiveram ativos de 1975 a dezembro de 2011. N = 10 programas de triagem (Total de 1.859.029 crianças do sexo feminino e masculino).
Desfechos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falso-negativo no programas de triagem neonatal para DMD.</li> <li>- Falso-positivo no programas de triagem neonatal para DMD.</li> </ul>
Critérios de inclusão	Programa de triagem neonatal com duração mínima de 6 semanas.



Critério de exclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Programas de triagem para DMD cuja população não era recém natos.</li> <li>- Programas com duração inferior a 6 semanas.</li> </ul>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os 10 programas de triagem diagnosticaram 344 amostras com DMD. Dos selecionados, a maioria eram de meninos.</li> <li>- Todos os programas, 80 pacientes tiveram resultados positivos para distúrbios não relacionados ao DMD, incluindo Distrofia muscular de Becker e formas de cinta dos membros e distrofias musculares congênitas, e 21 pacientes apresentaram achados falso-negativos para DMD.</li> </ul> <p><b>Diagnóstico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Os programas da NBS usaram a seguinte abordagem de teste em três etapas: (1) níveis de CK nas manchas de sangue seco do recém-nascido, seguidos por (2) um segundo teste confirmatório de amostras de soro (sangue) e (3) acompanhamento clínico, biópsia muscular ou, em programas mais recentes, Teste do gene DMD em pacientes com níveis persistentemente elevados de CK.</li> <li>- O limiar de CK variou entre 200 a 1300 U / L. Essa variação se deu a diversos motivos principalmente, pela variância dos métodos utilizados, falta de padronização e momento da coleta (idade).</li> </ul> <p><b>Idade do teste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A coleta em todos os programas exceto na Alemanha, foram realizadas na primeira semana de vida dos recém-nascidos. Um segundo teste era feito na sexta semana de vida. O programa alemão examinou crianças em 4 a 6 semanas de vida (consideraram os traumas musculares do nascimento). Crianças até 12 meses de idade também foram incluídas.</li> </ul> <p><b>Resultados positivos não DMD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Em todos os programas revisados, 80 pacientes tiveram resultados positivos para distúrbios não-DMD. Desses, 65 pacientes foram designados como diagnóstico específico.</li> <li>- A Distrofia Muscular de Becker foi a mais comum dentre as doenças não DMD triadas (53 pacientes). Outros 11 foram triados para as seguintes doenças: 4 pacientes com sarcoglicanopatias; 3 pacientes com distrofia muscular congênita negativa-TMC; 2 pacientes com distroglicanopatias; 1 paciente com disferlinopatia e 1 paciente com TMC não progressivo. Quinze casos foram relatados como não diagnosticados ou identificados como tendo distúrbios não-DMD assintomáticos.</li> </ul> <p><b>Resultados falso-negativos</b></p> <p>Achados falso-negativos para DM foram notificados em 21 pacientes (erro humano; ausência de exames de acompanhamento; cartão de um menino triado como menina; 18 pacientes com resultados de exame para CK abaixo do ponto de corte do programa).</p> <p><b>Possíveis doenças como causas de resultados não positivos para DMD</b></p> <p><b>Distrofinopatia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Distrofia muscular de Becker</li> <li>• Cardiomiopatia isolada</li> <li>• outras síndromes</li> </ul> <p><b>Distrofia muscular congênita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Distrofia muscular congênita merosina-negativa</li> <li>• Distroglicanopatias</li> </ul> <p><b>Distrofia muscular da cinta dos membros</b></p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoglicanopatias</li> <li>• Disferlinopatias</li> <li>• Calpainopatia</li> <li>• Miopatia congênita</li> <li>• Razões técnicas (erros)</li> <li>• Elevação dos níveis de CK com ou sem mutação da distrofina, mas sem desenvolvimento clínico da DMD.</li> </ul>
Conclusão dos autores	<p>A triagem de recém-nascidos para níveis elevados de CK em manchas de sangue seco, seguida por análise genética de DMD, é um método eficaz para identificar pacientes com DMD antes do início da fibrose muscular e dos sintomas clinicamente manifestados.</p> <p>-Meninos e meninas devem ser rastreados e um protocolo para avaliação e manejo adicionais em pacientes com CK elevada níveis e resultados negativos do teste do gene DMD devem ser desenvolvidos. Incluir testes adicionais para distrofias musculares comuns da cintura escapular mais comumente identificadas como: <math>\alpha</math>-sarcoglicanopatia e disferlinopatia, os quais estão sendo considerados para ensaios de terapia gênica.</p> <p>-Ainda que a sensibilidade do rastreamento inicial de CK para DMD seja alta, futuros programas triagem de DMD também devem estar cientes da possibilidade de resultados falso-negativos.</p>
Conflito de interesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Declarado o conflito de interesse dos autores da revisão. Entretanto, não declarado o conflito de interesse dos estudos incluídos.</li> </ul>
<b>Naylor EW, 1991</b>	
Título	New Technologies in Newborn Screening.
Desenho do estudo	Transversal (programa de triagem neonatal para DMD).
Descrição do estudo	Trata-se da descrição de um programa de triagem neonatal que incluiu DMD realizado na Pensilvânia, Ohio e Brasil cujo objetivo principal era a confirmação rápida do diagnóstico.
Dados da intervenção	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Testes iniciais de CK em sangue seco (com repetição para casos alterados).</li> <li>- Confirmação diagnóstica por meio de amplificação multiplexada de DNA por PCR.</li> <li>- O programa incluiu análise de rotina de CK no soro, além de biópsia muscular (com determinação do status da distrofina por meio de imunofluorescência e imunoBlot); avaliação clínica e histórico familiar.</li> </ul>
Amostra	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 73.000 recém-nascidos, incluindo 20.000 amostras de São Paulo, Brasil, até 31 de março de 1990.</li> <li>- Amostras de sangue de papel de filtro inicial de recém-nascidos com duas elevações de creatina quinase.</li> </ul>
Objetivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Realizar triagem neonatal para DMD de forma a fornecer uma confirmação rápida do diagnóstico, preferencialmente antes do paciente ser encaminhado para clínicas especializadas de DMD com consequente avaliação clínica e biópsia muscular.</li> <li>- Adaptar técnicas de teste de DNA para uso na rotina do programa de triagem neonatal para DMD de forma avaliar a sensibilidade e especificidade do teste de CK na triagem de DMD.</li> </ul>
Desfechos considerados	Doença de DMD.



Critérios de inclusão	Recém nascidos de ambos os sexos.
Critérios de Exclusão	Não relatado.
Resultados	<p>-111 casos iniciais com elevações de CK, 12 elevações persistentes em testes repetidos e dez casos confirmados de DMD;</p> <p>- Incidência: 1/7.300 nascidos-vivos considerando ambos os sexos.</p>
Conclusões	Os autores concluíram que a medida que os procedimentos automatizados são desenvolvidos e o custo diminui, gera otimismo de que o uso desses testes moleculares ou similares em amostras de sangue de papel de filtro se tornarão práticos para a triagem primária em um futuro não muito distante.
Conflito de interesse	Não declarado
<p><b>Legenda</b></p> <p>ADP - adenosina difosfato reconstituído.</p> <p>ATP - trifosfato de adenosina</p> <p>AK - adenilato quinase</p> <p>BMD - Distrofia Muscular de Becker</p> <p>CP - fosfato creatina (CP).</p> <p>CK - creatina quinase</p> <p>CK-MM – creatina quinase, fração MM</p> <p>DMD – Distrofia Muscular de Duchenne</p> <p>“Pot in” – Expressão do inglês para designar “escolha” /permissão/consentimento. Traduz que era facultado aos pais participarem.</p>	
<p><b>Pergunta 4</b></p> <p>Connolly AM et al., 2019</p>	
Título	Twice-weekly glucocorticosteroids in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy.
Desenho do estudo	Ensaio Clínico fase 2, multicêntrico (Estados Unidos) aberto.
Descrição do estudo	Trata-se de um estudo clínico com 25 crianças, com idade de 0 a 30 meses com DMD confirmada e tratadas com prednisolona 5mg/Kg duas vezes ao dia e posteriormente comparadas com a linha de base e com uma coorte histórica de crianças com DMD sem tratamento.
“N” amostra e Seguimento do estudo	<p>N = 25 participantes.</p> <p>Seguimento: um ano.</p> <p>Perdas: 02 (8%) pacientes.</p>
Randomização/ Cegamento	Não houve (atribuição de grupo único).
Objetivo	Determinar se o glicocorticoides como prednisolona administrado por via oral, duas vezes por semana (5 mg / kg) é seguro e eficaz, sendo a eficácia medida pela Escalas de desenvolvimento infantil de Bayley-III com melhora no GMSS (escores brutos da escala motora) em bebês / meninos jovens (0,4 a 2,4 anos) com DMD durante 1 ano.
Intervenção	Prednisolona administrado por via oral (5mg/kg/dia), duas vezes por semana em dois dias consecutivos, sexta e sábado no café da manhã.
Controle	Controle histórico com pacientes de mesma idade com DMD sem tratamento.
Desfechos considerados	- Melhora no desenvolvimento infantil medido pela escala de Bayley-III* (em relação a linha de base/ em relação a coorte não tratada) que incluiu avaliação



	<p>das funções cognitiva, de linguagem (receptiva e expressiva) e função motora (grossa e fina) e quociente cognitivo.</p> <p>- Os avaliadores do Bayley foram capacitados por 03 dias e certificados e eram cegos para os resultados anteriores.</p>
Critérios de inclusão	<p>- Meninos com DMD entre 3 e 30 meses.</p> <p>- Grau de fraqueza apropriado para a idade, creatina quinase superior a 20 vezes o limite superior do normal e mutação genética conhecida por ser causadora da DMD ou confirmação genética ou de biópsia da distrofia muscular de Duchenne em um parente primário (por exemplo, irmão ou tio materno).</p> <p>Obs.: Para o diagnóstico foi realizado o teste genético e dois especialistas identificaram as mutações relacionadas a DMD e excluíram os pacientes que possuíam mutações relacionadas a distrofia de Becker.</p>
Critérios de exclusão	Tratamento prévio com corticosteroides.
Características basais	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo: apenas masculino.</li> <li>- Idade média(DP): 1,5 (0,8).</li> <li>- Raça: 1 (4%) asiático; 1 (4%) afro-americano; 22 (88%) brancos e 1(4%) não reportado.</li> <li>- Região de inscrição: 100% dos Estados Unidos.</li> <li>- Pontuação em escala bruta do motor de Bayley III (média/desvio padrão): 4,2 (DP 2,5).</li> </ul>
Resultados	<p>Dos 25 pacientes tratados houve duas perdas, sendo a média de idade dos 23 restantes de <math>1,4 \pm 0,7</math> anos (variação de 0,4 a 2,4).</p> <p>- Pontuação em escala da função motora grossa, segundo Bayley III (mudança da linha de base para 12 meses): média 4,8 (DP 2,3).</p> <p><b>1. Desempenho Bayley-III em comparação com a coorte histórica</b></p> <p><b>1.1. Avaliação motora (GMSS- pontuação bruta da escala motora e FMSS (pontuação fina em escala motora)</b></p> <p>O tempo total de teste foi de 90 a 150 minutos e o desempenho no Bayley-III no início do estudo diferiu da população geral.</p> <p>O GMSS do CT aqui relatado (<math>n = 23</math>) foi menor no início do que o GMSS do HCC (<math>n = 12</math>) em contraste, todos os outros recursos da linha de base do Bayley-III, incluindo motricidade fina, fala e linguagem, não diferiram entre as duas coortes.</p> <p>Os meninos tratados melhoraram seu GMSS em comparação com o HCC em 1 ano (<math>P = 0,03</math> teste U de Mann – Whitney). No entanto, as melhorias no GMSS não foram universais. Meninos do grupo tratado que iniciaram com um GMSS igual ou inferior a 3 (<math>n = 8</math>) tiveram uma resposta média mais robusta ao tratamento (<math>P = 0,008</math>), enquanto aqueles que começaram com pontuação superior a 3 (<math>n = 15</math>) não diferiram do grupo controle.</p> <p><b><i>Não houve diferença no GMSS e FMSS no grupo – em relação a linha de base e após 01 ano.</i></b></p> <p>A análise de subgrupos com medidas repetidas para aqueles com <math>GMSS \leq 3</math> na linha de base mostrou melhora após um ano quando comparado com controle (<math>p = 0,008</math>). O subgrupo com um <math>GMSS &gt; 3</math> na linha de base permaneceu estável.</p> <p><b>1.2 Efeito da idade no efeito do corticoides</b></p>



	<p>Não houve efeito da idade na linha de base para aqueles que responderam.</p> <p><b>1.3 Desempenho cognitivo e de linguagem</b></p> <p>O composto cognitivo não mudou em comparação ao controle. No entanto, após 01 ano a linguagem receptiva melhorou. Uma descoberta inesperada no grupo tratado foi a melhoria no desempenho médio da linguagem durante 1 ano que não estava presente no grupo não tratado, seguido por 1 ano (<math>p = 0,03</math>), enquanto a linguagem expressiva não melhorou, o que reflete os escores de linguagem receptiva e expressiva, que melhoraram durante o estudo de 1 ano. Esse escore composto em crianças saudáveis mostra um intervalo de <math>100 \pm 15</math>.</p> <p><b>2. Eventos adversos</b></p> <p>Sessenta eventos adversos (EA) foram relatados e 14 foram considerados possivelmente ou provavelmente relacionados à medicação, no entanto, não houve EAs graves. <u>O garoto que se retirou do estudo foi responsável por um total de 15 EAs, incluindo cinco que provavelmente foram relacionados ao corticoide (irritabilidade duas vezes, pressão arterial elevada, dor de cabeça e vômito). Essa criança teve a dose do medicamento reduzida de acordo com o protocolo, mas, apesar disso, os efeitos colaterais persistiram e foi tomada a decisão de interromper sua participação no estudo após 6 meses.</u></p> <p>Os outros 9 EAs provavelmente relacionados incluíram irritabilidade e alterações de humor (<math>n = 7</math> em 3 crianças), particularmente nos 2 dias em que o GC foi administrado. Em 2 desses 3 meninos, essa irritabilidade foi percebida somente após as primeiras doses. Em cada um desses casos, não houve redução da dose e a irritabilidade não se repetiu durante o resto do ano. A irritabilidade de um terceiro menino desapareceu quando o medicamento foi administrado à noite e não houve redução da dose. Outros EAs possivelmente ou provavelmente relacionados incluíam vômito imediatamente após a dose (<math>n = 2</math>), rubor facial (<math>n = 1</math>) e piora da constipação por alterações na dieta (<math>n = 1</math>). Cada um deles foi isolado, mas, com base no tempo, considerado pelo investigador do local como possível ou provavelmente relacionado.</p> <p>As características de Cushingóide não se desenvolveram em nenhum garoto.</p> <p><b>3. Peso</b></p> <p>O peso médio aumentou <math>3,0 \text{ kg}</math> (<math>10,5 \pm 1,9 \text{ kg}</math> na linha de base para <math>12,1 \pm 1,7 \text{ kg}</math> aos 6 meses e <math>13,5 \pm 1,5 \text{ kg}</math> aos 12 meses). Houve variabilidade entre os meninos; 13 dos 23 (56%) participantes que completaram o estudo tiveram aumentos excessivos de peso, 2 tiveram peso que diminuiu significativamente e 8 não mudaram. <u>Isso é mais do que o esperado para a idade, de acordo com os gráficos de crescimento do CDC (Centro dos EUA para Controle e Prevenção de Doenças.) para meninos em desenvolvimento com idade semelhante.</u></p> <p><b>4. Crescimento linear</b></p> <p>O crescimento linear absoluto aumentou em todos os meninos (<math>n = 23</math>) durante 1 ano, e o percentil de crescimento linear foi mantido durante 12 meses.</p> <p><b>5. Peso/comprimento</b></p>
--	---



	<p>Houve grande variabilidade de peso/comprimento na linha de base, e isso persistiu. No entanto, o peso/comprimento aumentou. Como discutido anteriormente, esse efeito não era universal, mas estava claramente presente em 56% dos meninos</p> <p><b>6. Pressão Arterial e Frequência Cardíaca</b></p> <p>Esses dados foram obtidos em 19 pacientes no ínicio, 19 em 06 meses e 21 aos 12 meses. Não houve diferenças significativas durante o estudo para frequência cardíaca ou pressão arterial sistólica ou diastólica</p> <p><b>7. Estudos Laboratoriais</b></p> <p>Nenhuma anormalidade laboratorial se desenvolveu em nenhuma criança e não houve <i>outlier</i>. A creatina quinase variou amplamente em todos os momentos, mas não mudou significativamente durante o estudo.</p>
Conclusões dos autores	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nosso estudo sugere que a perda de pontos no GMSS é talvez o primeiro marco negativo mensurável, porque isso representa um declínio adicional em comparação com os pares.</li> <li>- Como o efeito foi mais profundo nas crianças “mais atrasadas”, o GC duas vezes por semana parece fornecer uma abordagem segura para o tratamento precoce, desde que o peso seja cuidadosamente monitorado.</li> <li>- Uma descoberta inesperada no grupo tratado foi a melhoria no desempenho médio da linguagem durante 1 ano que não estava presente no HCC seguido por 1 ano.</li> </ul>
<p><b>Legenda:</b></p> <p>DP = desvio padrão.</p> <p>DMD = distrofia muscular de Duchenne.</p> <p>FMSS = escala de pontuação motora fina (do inglês <i>scores for fine motor</i>).</p> <p>GC = glicocorticoide.</p> <p>GMSS = escala de pontuação motora grossa (do inglês <i>gross motor scaled scores</i>).</p> <p>HCC = coorte de controle histórico (do inglês <i>historical control cohort</i>).</p> <p>TC = coorte tratada (do inglês <i>treated cohort</i>).</p> <p>*Escore de Bayley III = mede o desenvolvimento motor. A escala tem média de 10 +/- 3 para crianças de todas as idades e é em forma de sino. Portanto, o intervalo de dois desvios padrão é de 16 a 4, com valores mais altos indicando melhor desempenho. Valores mais baixos demonstraram ser comuns em meninos com DMD e, neste estudo, a pontuação média inicial foi de 4,2.</p> <p>Comentário sobre o estudo.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Tamanho da amostra: Número participantes muito reduzido. A perda de seguimento foi de 8%, apesar de aceitável, é alta.</li> <li>2.Comparadores: O controle era não tratado de uma coorte histórica de outra localidade, ou seja, os grupos poderiam ter característica diferentes o que é demonstrado pela diferença na linha de base para o GMSS.</li> <li>3.Avaliadores: O estudo relata que os avaliadores eram cegos para as avaliações anteriores, no entanto, isso gera dúvidas. Será que o avaliador da linha de base, de 06 e 12 meses eram diferentes? Não fica claro.</li> <li>4.Avaliação: Na avaliação motora o artigo cita que não houve diferença na FMSS, porém nenhuma tabela traz esse resultado separado, apenas uma citação.</li> </ol>	

4.1.A análise de subgrupos: No subgrupo GMSS ≤ 3 na linha de base houve melhora após um ano quando comparado com controle ( $p = 0,008$ ); entretanto eram apenas 08 pacientes. E Essa diferença não foi demonstrado dentro do grupo (linha de base x 01 ano de tratamento).

4.2.Eventos adversos: O estudo relata que não houve eventos adversos graves, porém, um paciente foi retirado do estudo devido a efeitos colaterais graves. Haveria a necessidade de realizar uma medida de NNT e NNH.

5.Análise final: De maneira geral não houve diferenças substanciais dentro do grupo tratado (linha de base x 01 ano). E as pequenas diferenças encontradas foram entre o grupo tratado e não tratado. No entanto, o grupo controle não possuía as mesmas características basais o que torna a comparação prejudicada.

#### Pergunta 5

Parsons EP et al., 2002

Título	Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: a psychosocial study
Desenho	Avaliação psicossocial prospectiva.
Descrição	Trata-se de um estudo de acompanhamento psicossocial de longo prazo de famílias identificadas durante um programa de triagem neonatal para DMD.
Objetivo	Avaliar implicações psicossociais de um diagnóstico precoce de DMD por meio da captura das vantagens e desvantagens da triagem neonatal vivenciadas por famílias com um menino afetado e aquelas cujo menino tinha uma anormalidade transitória.
Amostra	N = 97 (a) famílias de menino afetado identificado na triagem (n = 20). (b) famílias de menino com alteração transitória de triagem (n = 18). Controles: (c) famílias de menino com diagnóstico clínico posterior (n = 16). (b) amostra aleatória de mães de meninos de 6 a 9 meses (n = 43).
Fonte de dados	- Questionário e entrevista semiestruturada com a família aos 9 meses de idade (primeira entrevista); - Visitas domiciliares informais do pesquisador aos 2 e 3 anos de idade; - Questionário e entrevista semiestruturada com a família quando o menino tinha 4 anos (segunda entrevista); - Questionário preenchido pelo assistente de saúde da família durante os primeiros seis meses.
Tempo de seguimento	4 anos.
Desfechos considerados	Atitudes em relação à triagem neonatal; impacto da triagem na relação mãe-bebê; ansiedade / bem-estar; padrões reprodutivos nas famílias de um menino afetado.
Resultados	<b>Atitudes em relação à triagem</b> -Coorte rastreada (n = 20): 17/20 (85%) foram a favor da triagem; 1/20 (5%) foram contra e 2/20 (10%) foram indecisos. Os que aceitaram apresentaram os seguintes motivos: escolha reprodutiva e tempo para “se acostumar” com o diagnóstico antes que seu filho soubesse, para planejar moradia e escola, começar a fisioterapia cedo e ter boas lembranças. - Coorte transitória (n = 18): 16/18 (89%) foram a favor; 1/18 (5,5%) contra; e 1/18 (5,5%) indecisa. A única mãe contra o rastreamento disse que se arrependeu de ter feito o teste e o teria recusado se soubesse que a doença era intratável. - Coorte posteriormente diagnosticada clinicamente (n = 16): 14/16 (88%) eram a favor; 1/16 (6%) contra e 1/16 (6%) indecisa.



	<p>Das 16 famílias nesta coorte, 14 disseram que teriam preferido a triagem neonatal. Havia quatro razões principais para o aceite da triagem: a capacidade de planejar o futuro, fisioterapia precoce, para evitar atrasos no diagnóstico e evitar mal-entendidos sobre os primeiros sintomas do filho.</p> <p><b>Relação mãe-bebê</b></p> <p><b>(1) Pontuação de FIRST</b> - alimentação, interesse, resposta, fala e toque (mediana):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coorte rastreada: 10 (8 - 10) no período antes e depois da consulta e um mês mais tarde.</li> <li>- Coorte transitória: 9 (7 - 10) no período antes e depois da consulta e 10 (9 - 10) um mês depois.</li> </ul> <p><b>(2) Declarações de rejeição / proteção:</b> nenhuma diferença significativa foi encontrada entre qualquer uma das coortes na declaração sobre sentimentos de "querer fugir", nem em qualquer uma das declarações de proteção para meninos de 6 - 9 meses. Não houve diferença entre o grupo rastreado (segunda entrevista) e a coorte com diagnóstico clínico posterior, quando os meninos tinham 4 anos ou mais. Houve uma diferença significativa na declaração "assistir" entre a primeira (3,3) e a segunda (4,2) entrevista para a coorte rastreada (<math>z = 2,48</math>, <math>p &lt; 0,05</math>; Wilcoxon) e entre a primeira (3,3) entrevista e coorte com diagnóstico clínico posterior (4,3) (<math>z = 2,64</math>, <math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p><b>(3) Adjetivos para bebês / crianças:</b> sem diferenças entre as coortes em qualquer um dos sete descritores negativos: frágil, pequeno, miserável, inquieto, exaustivo, difícil ou exigente ou em quatro dos descritores positivos: contente, plácido, bom ou adorável. A coorte com diagnóstico clínico posterior teve pontuação mais baixa em todos os nove adjetivos positivos do que a coorte rastreada (segunda entrevista).</p> <p><b>Ansiedade e bem-estar:</b> sem diferenças significativas entre as coortes. Os níveis de ansiedade na coorte rastreada aos 6 - 9 meses de idade (13,7) e na coorte posteriormente diagnosticada clinicamente aos 4 anos ou mais (13,1) estavam ligeiramente acima do limite normal.</p> <p><b>Padrões reprodutivos:</b> 16/20 famílias índice (80%) relataram que seus padrões reprodutivos mudaram como resultado do diagnóstico. Quinze dessas 16 famílias queriam mais filhos, mas, após o diagnóstico, quatro decidiram contra outra gravidez e 11 adiaram.</p>
Conclusões dos autores	<p>Com base nos nossos achados argumentamos que a triagem triagem neonatal pode ser feita se sujeita a quatro condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) O teste de triagem só deve ser oferecido com base na escolha informada dos pais.</li> <li>(2) O programa deve ser acompanhado por um protocolo rigoroso que detalha desde a consulta inicial e garanta suporte contínuo para as famílias identificadas.</li> <li>(3) Deve ser estabelecida uma infraestrutura que garanta a comunicação e a cooperação entre os serviços de apoio primário, secundário e terciário, em particular um serviço integrado de aconselhamento genético, um serviço de apoio pediátrico e uma pessoa designada para a triagem neonatal responsável pela coordenação.</li> <li>(4) Se houver um feedback regular das famílias e das equipes de saúde primária para garantir que o programa está sendo executado de forma aceitável.</li> </ol>
Conflito de interesse	Esta pesquisa recebeu apoio financeiro da Campanha de Distrofia Muscular da Grã-Bretanha.



Wood MF, 2013	
Título	Parental attitudes toward newborn screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy and spinal muscular atrophy.
Desenho	Estudo do tipo transversal com aplicação de questionário.
Descrição	Trata-se de uma pesquisa realizada nos estados unidos para avaliar a atitudes dos pais para a triagem neonatal de distúrbios genéticos como Distrofia Muscular de Duchenne e Becker e atrofia muscular espinhal.
Objetivo	Avaliar a aceitabilidade do teste de triagem neonatal para DMD, BMD e AME entre futuros pais e pais de crianças afetadas; além de determinar quais fatores podem influenciar as opiniões dos pais.
Amostra	N = 525 pais e futuros pais assim divididos: - Coorte 1 – MDA (n = 72): formada por pais de crianças com DMD, BMD e AME em acompanhamento em clínica neuromuscular da Universidade de Pittsburgh. - Coorte 2 – MUSC (n = 22): pais de crianças com DMD, BMD e AME em acompanhamento em clínica neuromuscular da Universidade da Carolina do Sul ou identificadas <i>on line</i> . - Coorte 3 – Magee (n = 431): futuros pais no segundo ou terceiro trimestre da gravidez.
Fonte de dados	- Questionários.
Desfechos	-Fatores que influenciam a atitude em relação ao teste, incluindo vantagens (escolha reprodutiva; planejamento familiar/ tempo para preparar e diagnóstico precoce) e desvantagens (arrependimento de decisão, vínculo pai-filho e ansiedade). - Aceitação do teste.
Resultados	<b>Desfecho aceitação do teste</b> - <b>Coorte MDA:</b> 39/72 pais (54,2%) acreditaram que DMD, BMD e AME devem ser incluídos em triagem neonatal obrigatória e 30/72 pais (41,7%) acreditam que o rastreamento deve ser oferecido como um protocolo <i>opt-in</i> baseado em consentimento. Portanto, a aceitação da triagem entre pais de crianças com DMD, BMD ou AME é de 95,9%. Um dos pais (1,4%) respondeu que a triagem só deve ser ofertada quando houver tratamento disponível e 2/72 pais (2,8%) não apoiam a triagem. Quanto à possibilidade de triagem de filhos no futuro 68/72 pais responderam. Destes, 58 (85,3%) disseram que gostariam de ter futuros filhos rastreados, 4 (5,9%) não gostariam e 6 (8,8%) não tinham certeza. - <b>Coorte MUSC:</b> 100% dos entrevistados apoiam a triagem; sendo que 14/22 pais (63,6%) acreditavam que DMD, BMD e AME deva fazer parte da triagem neonatal de rotina; 8/22 pais (36,4%) acreditavam que a triagem deveria ser ofertada como um protocolo <i>opt-in</i> baseado em consentimento. Quanto a triagem de futuras crianças 19/22 pais (86,4%) disseram que gostariam que futuros filhos fossem examinados, 1 (4,6%) não gostaria e 2(9,0%) não tinham certeza. - <b>Coorte Magee:</b> 92,6% dos futuros pais disseram ter interesse em saber no nascimento da presença de doenças incuráveis.  <b>Desfecho fatores que influenciam a atitude em relação ao teste (n=372):</b> 222/372 (59,7%) responderam que o diagnóstico precoce foi o fator mais influente. No grupo de aceitação do teste os fatores que influenciaram a atitude em relação ao teste foram: ansiedade (22/346); relação pai-filho (12/346);



	diagnóstico precoce (213/346); planejamento familiar (13/346); arrependimento (6/346); tempo para se preparar/acostumar (80/346). No grupo de não aceitação do teste os fatores que influenciaram a atitude em relação ao teste foram: ansiedade (7/26); relação pai-filho (3/26); diagnóstico precoce (9/26); planejamento familiar (2/26); arrependimento (1/26); tempo para se preparar/acostumar (4/26).
Conclusão dos autores	Nossos resultados apontam para fortes evidências de que ambos os pais das crianças afetadas e futuros pais têm boa aceitação para a triagem neonatal para DMD, BMD e AME. Entre futuros pais 92,6% declararam que gostariam de saber no nascimento se seu filho tinha um distúrbio genético limitante e incurável. Nas coortes de pais de crianças com DMD, BMD ou AME 95,9% a 100% eram a favor da triagem mesmo na ausência de avanços terapêuticos; no entanto, apenas 85,3% a 86,4% iriam querer que seu próximo filho fosse triado.
Conflito de interesse	Não declarado.
<b>Plass AMC et al., 2009</b>	
Título	Neonatal Screening for Treatable and Untreatable Disorders: Prospective Parents' Opinions.
Desenho do estudo	Estudo transversal.
Descrição	Trata-se de um estudo que analisou as opiniões de pais sobre o uso de testes de triagem neonatal, incluindo a doença de Duchenne.
Objetivo	Investigar a opinião de futuros pais sobre a triagem neonatal para doenças que são incuráveis (tratáveis e não tratáveis).
Amostra	N = 1.372 pais.
Fonte de dados	- Questionário estruturado de 3 partes que foi postado em um site de uma feira nacional (Holanda) de gravidez. - Preenchimento voluntário do questionário que esteve disponível para preenchimento por 16 dias.
Desfechos considerados	Atitudes em relação à triagem neonatal; fatores influenciadores das opiniões dos pais.
Resultados	<b>Resultados gerais</b> - Os entrevistados mostraram uma atitude positiva em relação à inclusão de triagem neonatal para problemas menos tratáveis (88%) ou intratáveis (73%); - Os entrevistados que já tinham filhos no momento de preencher o questionário foram ainda mais a favor do rastreamento de distúrbios especialmente intratáveis. - O motivo mais importante mencionado foi evitar uma longa busca diagnóstica. - A obtenção de informações que possibilitem escolhas reprodutivas em gestações futuras quase não foi mencionada. - Maioria dos entrevistados não estavam familiarizados com doenças hereditárias (n = 1.038; 75,5%). - Quanto menos tratável a doença, menos positiva é a atitude em relação à triagem neonatal em relação a essa categoria de doenças.  <b>Aceitação do teste de triagem de DMD (pontuação 1 indica uma atitude negativa, e uma pontuação de 5 indica uma atitude positiva):</b> para doenças



	<p>tratáveis, menos tratáveis e intratáveis a pontuação foi de respectivamente 4,8; 4,1 e 3,7.</p> <p>A atitude dos entrevistados que já tiveram filhos foi significativamente mais positiva (3,8) em relação ao rastreamento de recém-nascidos para doenças intratáveis em comparação com aqueles que não têm filhos (3,5; <math>t_{1363} = 4.3</math>; <math>P &lt; 0,001</math>).</p> <p><b>Quanto a inclusão do teste em programa de triagem:</b> para doenças consideradas não tratáveis 73% (<math>n = 1.006</math>); grupo tratável 99,5% (<math>n = 1.365</math>) e no não tratável 88% (<math>n = 1.208</math>).</p> <p>Pais com menor grau de instrução tiveram uma aceitação maior em relação aos menos instruídos. 78,6% versus 68%.</p> <p><b>Fatores que podem influenciar a opinião dos pais:</b> o principal fator relacionado a aceitação do teste foi evitar atrasos no diagnóstico.</p> <p><b>Motivos ligados a aceitação do teste de triagem em doenças intratáveis:</b> (a) “a criança pode viver mais” [escolhido por 350/1.006 (34,8%)]; “Para evitar uma longa busca diagnóstica” [escolhido por 345/1.006 (34,3%)].</p>
Conclusões dos autores	Os futuros pais da população holandesa parecem interessados na triagem neonatal para distúrbios de início na infância intratáveis; portanto, argumentamos que um debate adicional de prós e contras é necessário entre os formuladores de políticas, profissionais de saúde e consumidores.
Conflito de interesse	Os autores relataram que não possuem relações financeiras relevantes para divulgar neste artigo.
<b>Campbell, 2003</b>	
Titulo	Parental Attitudes Regarding Newborn Screening Of PKU and DMD.
Desenho do estudo	Transversal.
Descrição	Trata-se de um estudo transversal por meio da metodologia de grupo focal realizado em Chicago.
Objetivo	Obter informações sobre as atitudes, crenças e preocupações dos pais sobre a triagem neonatal e testes para condições tratáveis e intratáveis que se apresentam na infância.
Amostra	-N = 102 (distribuídos em 12 grupos focais). -18 homens e 84 mulheres.
Fonte de dados	Entrevista semiestruturada por metodologia de grupo focal (2 horas de duração). Cinco cenários de teste foram apresentados: triagem neonatal para (1) fenilcetonúria - PKU e (2) DMD e teste infantil para BRCA (3), status de portador (4) ou características genéticas comportamentais (5). Todos os cinco cenários focalizaram o teste de crianças, com apenas uma pergunta sobre câncer de mama abordando o desejo dos pais de se testarem.  -Entrevistados: foram realizadas em várias instituições comunitárias na área Metropolitana da cidade de Chicago, com foco no lado sul de Chicago e nos subúrbios a oeste e a área de influência da Universidade de Chicago.
Desfechos considerados	-Aceitação do teste de triagem neonatal. -Motivos das atitudes frente ao teste de triagem.
Resultados	<b>Benefícios do rastreamento para DMD no nascimento:</b>



	<p>(1) O benefício clínico de reduzir o atraso no diagnóstico.  (2) O potencial para os pais tomarem decisões reprodutivas futuras informadas.  (3) Preparação da família - emocional e financeira.</p> <p><b>Os riscos do rastreamento em DMD:</b></p> <p>(1) Risco reprodutivo: pode ser que os pais se arrependam mais tarde de quaisquer decisões com base em sua percepção do fardo da doença.  (2) Riscos psicossociais potenciais de rotulagem e estigma.</p> <p>Os pais desejam ser informados e ter o teste disponível para tomar decisões ainda que as diretrizes sejam contra.</p>
Conclusão dos autores	<p>- A maioria dos pais acreditava que independentemente de quererem testar seus próprios filhos, o teste deve ser oferecido, e os pais devem ser os árbitros finais</p> <p>As diretrizes profissionais que proíbem os testes preditivos para condições intratáveis de início na infância devem ser reexaminadas à luz das atitudes do consumidor.</p>
Conflito de interesse	Os entrevistados receberam uma quantia de \$25 pela participação.
<p>Legenda:</p> <p>AME = Atrofia Muscular Espinal.</p> <p>BMD = Distrofia Muscular de Becker.</p> <p>BRCA = Teste genético para pesquisa de mutações no gene BRCA.</p> <p>DMD = Distrofia Muscular de Duchenne.</p>	

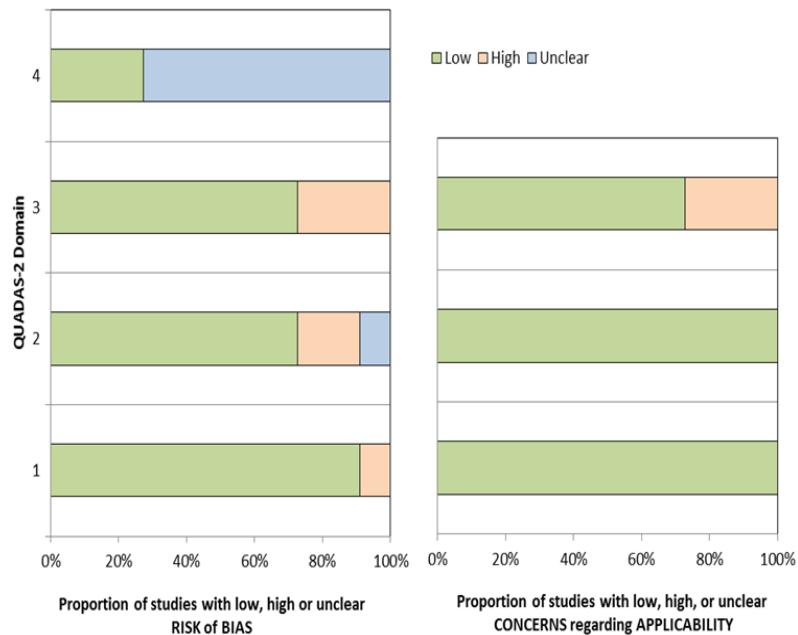


### Apêndice 3 – Lista de estudos excluídos

Pergunta 1	
Estudo	Motivo
Scheuerbrandt G (2018)	Trata-se de um relato de trajetória profissional. O estudo intitulado: "Screening for Duchenne muscular dystrophy in Germany, 1977-2011: a personal story" corresponde a história pessoal de um médico com a Distrofia Muscular de Duchenne - DMD. Ele foi fundador e responsável por um programa de triagem neonatal para DMD na Alemanha, no período de 1977 a 2011. Embora haja informações sobre o programa de triagem no artigo trata-se de um relato de trajetória profissional.
Zellweger H (1975)	Trata-se de aceitação da triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne – DMD por parte dos pais e motivos para se fazer a triagem neonatal para DMD.

### Apêndice 4 – Avaliação Crítica dos estudos incluídos

#### A - Avaliação Crítica dos estudos de triagem



B – Avaliação Crítica do ensaio clínico incluído

Estudo: Autor (Ano)	Geração da sequência aleatória/ Randomização	Sigilo de alocação	Cegamento dos participantes e profissionais	Cegamento dos profissionais envolvidos na avaliação de desfecho	Desfechos incompletos/perda de seguimento	Relato Seletivo	Outros vieses/problemas metodológicos
Connoly AM, 2019	–	–	–	+	+	+	?
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo de fase 2, grupo único, não randomizado, com desfechos de importância clínica para DMD.</li> <li>- O grupo comparador foi uma coorte histórica; assim pode haver diferenças importantes entre os grupos.</li> <li>- Tamanho da amostra pequeno.</li> </ul>							



C – Avaliação crítica dos estudos transversais incluídos

Critérios	Estudos	
	Wood, 2013	Plass, 2009
1. Os critérios para inclusão da amostra foram claramente definidos?	S	S
2. Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos em detalhes?	S	S
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?	S	PC
4. Foram usados critérios objetivos e padronizados para a medição da condição?	S	S
5. Foram identificados fatores de confusão?	PC	PC
6. Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão?	PC	PC
7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?	S	S
8. Foi usada uma análise estatística apropriada?	S	S
Legenda:		
S = Sim		
N = Não		
PC = Pouco claro/ Incerto		
Nsa = Não se aplica		



## PAINEL DE ESPECIALISTAS - DMD

### A CONDIÇÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne - DMD é uma condição de importância para a saúde pública por se tratar de uma doença genética grave que afeta cerca de 1/3.500 a 1/5.000 dos nascidos vivos do sexo masculino. É caracterizada pela degeneração das fibras musculares e possui perfil progressivo com curso clínico conhecido pela incapacitação e ausência de cura. Os sintomas clínicos são evidenciados do primeiro ao terceiro ano de vida ainda que a condição esteja presente desde o nascimento do indivíduo.

### TRATAMENTO EM FASE PRÉ-CLÍNICA

Não há tratamento resolutivo até o presente momento, no entanto, é usual a associação de intervenções multiprofissionais. Não foram encontrados estudos que apontassem modificação do prognóstico ou história natural da doença através de intervenções como exercícios/fisioterapia/reabilitação em fase pré-sintomática. No que tange ao uso de corticosteroides, um estudo mostrou alteração discreta no peso e crescimento linear dos indivíduos, contudo, a evidência apresenta limitações e incertezas.

### O TESTE

A dosagem da Creatina Quinase (CK) é simples e de rápida execução. A partir de uma amostra de sangue pode ser identificada concentração elevada do marcador que sugere, de forma não específica, problemas de ordem muscular. Para a confirmação da Distrofia Muscular de Duchenne, o exame genético deve ser realizado.

Medidas de acurácia de CK para DMD:

- Taxa de falso positivo: variou de 0,02% a 1,6% (11 estudos referentes a programas de triagem neonatal de vida real).
- Taxa de falso negativo: 0,001% (18/1,8 milhões) (1 Estudo de revisão de 10 programas de triagem).
- Especificidade: de 0,993 a 1,0% (1 Revisão Sistemática com 10 estudos de programas de triagem).
- Sensibilidade: ≥ 81% (10/11 estudos).

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa/Considerações
<b>ACURÁCIA DO TESTE:</b> CK tem acurácia apropriada (certeza da evidência) para a Distrofia Muscular de Duchenne.	Concorda ( <input checked="" type="checkbox"/> ) Não Concorda ( <input type="checkbox"/> )	- <b>O teste:</b> embora o teste seja simples, barato e acurado exige coleta de sangue periférico, o que poderia dificultar a implantação da triagem. Ademais o teste de CK-MM foi identificado no monitoramento do horizonte tecnológico e seu registro sanitário no Brasil poderia resolver a barreira da coleta de sangue periférico, uma vez que este último permite testagem a partir de sangue capilar.
<b>RISCOS DO TESTE:</b> Baixo risco apenas referente ao processo de coleta.	Concorda ( <input checked="" type="checkbox"/> ) Não Concorda ( <input type="checkbox"/> )	
<b>RISCOS DA TRIAGEM:</b> Ansiedade como um risco da triagem teve seus valores ligeiramente acima do limiar para as famílias de indivíduos triados; no entanto, houve normalização no transcorrer do tempo.	Concorda ( <input checked="" type="checkbox"/> ) Não Concorda ( <input type="checkbox"/> )	



<b>BENEFÍCIOS DA TRIAGEM:</b> O benefício potencial com a triagem para DMD é a redução da jornada até o diagnóstico.	Concorda ( x ) Não Concorda ( )	A redução da jornada diagnóstica pode ser enfrentada com outras estratégias, a exemplo de educação continuada de profissionais da rede básica de saúde e, em especial pediatras, no sentido de melhorar/ acelerar a identificação de possíveis casos de DMD.
<b>BALANÇO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS:</b> Balanço positivo que favorece tanto o teste como a triagem.	-Favorece o TESTE ( x ) -Favorece a TRIAGEM ( ) -Não favorece TESTE ( ) <b>-Não favorece TRIAGEM ( x )</b>  -Não favorece TESTE OU TRIAGEM ( )	A ausência de tratamento na fase pré clínica desfavorece a triagem uma vez que esse é um dos requisitos chave para se fazer triagem. Onde não há perspectiva de benefício para o indivíduo rastreado, o programa de rastreamento não deve ser considerado.
<b>Custos (CK, MLPA, PAINEL NGS, BIÓPSIA MUSCULAR):</b> -Custo unitário: CK (R\$ 3,68); MLPA (R\$2.142,00); Painel NGS (R\$ 3.591,00); Biópsia muscular (R\$ 18,33). -Custo total da triagem de meninos: R\$ 265.927,53/ano. -Custo por caso detectado: R\$ 37.989,65/ano.	-Grande ( ) -Moderado ( ) -Baixo ( x ) -Economia ( )	Embora os custos diretos com os testes diagnósticos não sejam altos é necessário <b>considerar o custo de oportunidade</b> . <b>Testes genéticos:</b> testes genéticos para confirmação de DMD, embora estejam incorporados ao SUS somente podem ser realizados em estabelecimentos habilitados.
<b>Impacto Orçamentário:</b> 1º Ano: R\$ 79.783,61 (taxa de implantação de 30%) 5º ano: R\$ 186.161,75 (taxa de implantação 70%)	-Grande ( ) -Moderado ( ) -Baixo ( x ) -Economia ( )	
<b>Equidade:</b> A realização do teste é equânime ao permitir acesso ao diagnóstico	Concorda ( x ) Não Concorda ( )	
<b>Aceitabilidade:</b> - Aceitação em outros países: a aceitação do teste variou entre os estudos de 73% a 92,6%. - Aceitação em Mato Grosso: (1) Para o CK foi de 94,5%. (2) Para CK-MM 88,4%	Concorda ( x ) Não Concorda ( )	Especialistas pontuam que, embora o estudo de aceitação realizado em Mato Grosso tenha utilizado uma metodologia apropriada e possua uma amostra representativa e aleatória é possível que numa implantação de triagem para DMD ocorra problemas de adesão, mesmo diante de uma aceitação tão alta. Isso porque, em Mato Grosso, a adesão ao teste do pezinho que tem caráter obrigatório, gira em torno de 70%.
<b>Viabilidade de implementação:</b> Não há centros de referências; rede de serviços; nem disponibilidade de exames genéticos no estado; logística complexa (coleta, processamento da amostra e viabilidade de resultados); sistema de informação.	Sim ( ) <b>Não ( x )</b> Provavelmente sim ( ) Provavelmente não ( )	<b>-Coleta de sangue periférico:</b> dificuldades com a coleta, conservação e logística até o processamento da amostra. É necessário equipe treinada para coleta periférica em recém natos. A experiência com o teste do pezinho cuja coleta é significativamente mais simples leva a



---

supor que a coleta configura um grande obstáculo para a implantação da triagem de DMD.

-**Local de realização do CK:** para simplificar a logística, a realização de CK precisaria ocorrer em todos os municípios do estado. Isso exigiria uma pactuação com todos os municípios com responsabilização pela coleta, armazenamento e transporte de amostras para o laboratório de análises clínicas municipal que realizaria o exame de CK.

-**Exames confirmatórios:** embora a biópsia muscular seja pouco usada e já seja contemplada na tabela de procedimentos do SUS, em Mato Grosso não há serviço credenciado para realização do exame.

-**Sistema de informação:** um sistema de informação é de extrema importância no acompanhamento e gestão de um programa de triagem, pois permite não só cadastrar os recém natos para viabilizar os resultados e contatar famílias nos casos positivos e necessidade de nova coleta, mas também gerar indicadores para o monitoramento do programa. O sistema SISNEO utilizado para o teste do pezinho é de gestão nacional e não é possível, na configuração atual, inserir dados exclusivos de Mato Grosso com relação a triagem de DMD.

-**Processo de priorização:** há uma certa quantidade de doenças genéticas candidatas a triagem neonatal e é interessante que se realize um processo de priorização utilizando critérios claros, incluindo especialmente o critério “existência de intervenção eficaz para indivíduos identificados por meio da triagem” (com evidências de que tal intervenção em uma fase pré-sintomática leva a melhores resultados para o rastreado). Embora a DMD seja um importante problema de saúde com história natural conhecida; disponibilidade de teste de triagem acurado, simples e barato e disponibilidade de testes confirmatórios, a ausência de benefícios claros para o indivíduo rastreado desencoraja a triagem massiva.

-**Centro de referência em doenças raras:** no centro-oeste apenas o distrito Federal e Goiás possuem estabelecimentos de saúde habilitados como serviço de referência em doenças raras. Esses centros, segundo a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras deve ofertar atenção diagnóstica e terapêutica específica, em caráter multidisciplinar.

---



---

**Outras considerações:**

Os especialistas sugerem:

- Fomentar uma melhor e mais oportuna identificação de possíveis casos de DMD por meio de educação continuada das equipes da atenção básica e pediatras para identificar sinais de DMD.
  - Fortalecer o programa de triagem neonatal já existente.
  - Estimular a população a realizar a triagem neonatal já existente em tempo oportuno.
  - Viabilizar a implantação de demanda espontânea na coleta do teste do pezinho nas unidades de saúde de forma que seja ampliado o horário disponível para coleta.
- 



## Apêndice 6 – Tabela de evidências

Tabela de síntese de evidências				
Pergunta 1: O teste de creatina quinase é simples, seguro, preciso e validado para realizar triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne?				
Desfechos considerados	Número de estudos incluídos	Qualidade	Resumo dos resultados	Importância
Caso de DMD detectado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 11 estudos referentes a programas de triagem neonatal de vida real.</li> <li>- Amostra: variou de 2.703 a 343.170 neonatos triados.</li> </ul>	Moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A incidência de DMD entre os programas de triagem variou de 1/3.397 a 1/5.929 meninos nascidos vivos.</li> </ul>	Crítico
Falso positivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 11 estudos referentes a programas de triagem neonatal de vida real.</li> <li>- Amostra: variou de 2.703 a 343.170 triados.</li> </ul>	Moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A taxa de falso positivo variou de 0,02% a 1,6%.</li> </ul>	Importante
Desfechos considerados	Número de estudos incluídos	Qualidade	Resumo dos resultados	Importância
Falso negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 Estudo de revisão de 10 programas de triagem.</li> </ul>	Alta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A taxa de falso negativo foi de 0,001% (18/1,8 milhões).</li> </ul>	Crítico
Falso positivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 Estudo de revisão de 10 programas de triagem.</li> </ul>	Alta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Houve 80 falsos positivos em 1,8 milhões.</li> </ul>	Importante
Incidências de DMD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 Estudo de revisão de 10 programas de triagem.</li> </ul>	Alta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 caso em 5.000.</li> </ul>	Crítico
Sensibilidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 RS com 10 estudos de programas de triagem.</li> </ul>	Alta	<ul style="list-style-type: none"> <li>A sensibilidade foi igual ou superior a 0,81 em 10/11 estudos; entretanto, ao considerar o limite mínimo de intervalo de confiança, apenas 6/10 estudos apresentaram sensibilidade igual ou superior a 0,7.</li> </ul>	Crítico
Especificidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 RS com 10 estudos de programas de triagem.</li> </ul>	Alta	<ul style="list-style-type: none"> <li>A especificidade foi de 0,993 a 1,0</li> </ul>	Crítico
Pergunta 2: Quais tratamentos (farmacológico e não farmacológico) em fase pré-sintomática levam a melhores resultados (modifica a história natural da doença/retarda a progressão da doença) em indivíduos rastreados para Distrofia Muscular de Duchenne?				
Desfechos considerados	Número de estudos incluídos	Qualidade	Resumo dos resultados	Importância
nsa	nsa	nsa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não foram encontrados estudos para responder essa pergunta.</li> </ul>	nsa



**Pergunta 3:** Exercícios/fisioterapia/reabilitação em fase pré-sintomática levam a melhores resultados (modifica a história natural da doença/retarda a progressão da doença) em indivíduos rastreados para Distrofia Muscular de Duchenne em comparação com os cuidados usuais?

Desfechos considerados	Número de estudos incluídos	Qualidade	Resumo dos resultados	Importância
nsa	nsa	nsa	Não foram encontrados estudos para responderem essa pergunta.	nsa

**Pergunta 4:** Glicocorticoide em fase pré-sintomática levam a melhores resultados (modifica a história natural da doença/retarda a progressão da doença) em indivíduos rastreados para Distrofia Muscular de Duchenne em comparação com os cuidados usuais?

Desfechos considerados	Número de estudos incluídos	Qualidade	Resumo dos resultados	Importância
Melhora no desenvolvimento motor (pontuação em escala motora bruta de Bayley III)	1 estudo de fase 2 com n = 25 crianças de 0 a 30 meses em uso de Prednisolona administrado por via oral (5mg/kg/dia), duas vezes por semana em dois dias consecutivos, sexta e sábado no café da manhã.	Baixa	- Não houve diferença no GMSS (escala de pontuação motora grossa) e FMSS (escala de pontuação motora fina) no grupo tratado em relação a linha de base e após 01 ano. - A idade na linha de base não mostrou correlação com a resposta ao corticoide.	Crítico
Eventos adversos - EA	1 estudo de fase 2 com n = 25 crianças de 0 a 30 meses em uso de Prednisolona administrado por via oral (5mg/kg/dia), duas vezes por semana em dois dias consecutivos, sexta e sábado no café da manhã.	Baixa	Eventos adversos mais frequentemente relatados: infecção do trato respiratório superior [14/25 (56%)]; gastroenterite [5/25 (20%)]; otite [5/25 (20%)]; irritabilidade [4/25 (16%)]; febre [4/25 (16%)] e erupções cutâneas [3/25 (12%)].	Crítico
Crescimento linear	1 estudo de fase 2 com n = 25 crianças de 0 a 30 meses em uso de Prednisolona administrado por via oral (5mg/kg/dia), duas vezes por semana em dois dias consecutivos, sexta e sábado no café da manhã.	Baixa	O crescimento linear absoluto aumentou em todos os meninos (n = 23) durante 1 ano, e o percentil de crescimento linear foi mantido durante 12 meses.	Importante
Peso em relação ao comprimento	1 estudo de fase 2 com n = 25 crianças de 0 a 30 meses em uso de Prednisolona administrado por via oral (5mg/kg/dia), duas vezes por semana em dois dias consecutivos, sexta e sábado no café da manhã.	Baixa	Houve grande variabilidade de peso para o comprimento na linha de base, e isso persistiu. No entanto, o peso para o comprimento aumentou. Esse efeito não era universal, mas estava claramente presente em 56% dos meninos.	Importante



**Pergunta 5:** A triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne pode trazer implicações para as famílias dos neonatos triados em termos de ansiedade, atitudes em relação ao teste, relação mãe/filho e padrões reprodutivos em relação a não triagem?

Desfechos considerados	Número de estudos incluídos	Qualidade	Resumo dos resultados	Importância
Atitude em relação ao teste (aceitação)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 estudo de acompanhamento psicossocial de 4 anos (n= 97).           <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) famílias de menino afetado identificado na triagem (n = 20).</li> <li>(b) famílias de menino com alteração transitória de triagem (n = 18).</li> </ul> </li> <li>Controles:           <ul style="list-style-type: none"> <li>(c) famílias de menino com diagnóstico clínico posterior (n = 16).</li> <li>(b) amostra aleatória de mães de meninos de 6 a 9 meses (n = 43).</li> </ul> </li> </ul>	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coorte rastreada (n = 20): 17/20 (85%) foram a favor do teste.</li> <li>- Coorte transitória (n = 18): 16/18 (89%) foram a favor do teste.</li> <li>- Coorte posteriormente diagnosticada clinicamente (n = 16): 14/16 (88%) eram a favor do teste.</li> </ul>	Crítica
Relação mãe-bebê (adjetivos para bebês / crianças)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 estudo de acompanhamento psicossocial de 4 anos (n= 97 pais com grupo controle).</li> </ul>	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As coortes foram semelhantes com relação a adjetivos negativos (frágil, pequeno, miserável, inquieto, exaustivo, difícil ou exigente) ou positivos (contente, tranquilo, bom ou adorável). A coorte com diagnóstico clínico posterior teve pontuação mais baixa para os adjetivos positivos em relação a coorte rastreada.</li> </ul>	Importante
Ansiedade e bem-estar (medida por um formulário de 6 itens com escala intervalar de 6–24; sendo o intervalo normal de 9–12).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 estudo de acompanhamento psicossocial de 4 anos (n= 97 pais com grupo controle).</li> </ul>	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na coorte rastreada aos 6 - 9 meses de idade o nível de ansiedade foi de 13,7 e na coorte com diagnóstico tardio foi de 13,1. Embora não tenha ocorrido diferenças importantes entre as coortes, os níveis de ansiedade estavam ligeiramente acima do limite normal.</li> </ul>	Crítico
Padrões reprodutivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 estudo de acompanhamento psicossocial de 4 anos (n= 97 pais com grupo controle).</li> </ul>	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 16/20 famílias índice (80%) relataram que seus padrões reprodutivos mudaram como resultado do diagnóstico. Quinze dessas 16 famílias queriam mais filhos, mas, após o diagnóstico, quatro decidiram contra outra gravidez e 11 adiaram.</li> </ul>	Importante



Desfechos considerados	Número de estudos incluídos	Qualidade	Resumo dos resultados	Importância
Aceitação do teste	2 estudos transversais -Wood 2013 (n=525 pais e futuros pais) -Plass 2009 (n=1.372 pais e futuros pais).	Moderada	A aceitação do teste variou entre os estudos de 73% a 92,6%.	Crítico
Fatores ligados a aceitação	3 estudos transversais -Wood 2013 (n=525 pais e futuros pais) -Plass 2009 (n=1.372 pais e futuros pais). -Campbell 2003 (n=102) *	Moderada	O motivo para aceitação do teste mais frequentemente relatado foi o diagnóstico precoce. Entretanto outros fatores como ansiedade; relação pai-filho; planejamento familiar; arrependimento; tempo para se preparar/acostumar foram relatados.	Importante
Legenda: NA = não avaliada. *NA				

Referência: de Freitas Nakata KC, da Silva Pereira PP, Salgado Riveros B. Creatine kinase test diagnostic accuracy in neonatal screening for Duchenne Muscular Dystrophy: A systematic review. *Clin Biochem*. 2021 Dec;98:1-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.09.010. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34626608.

Gatheridge MA, Kwon JM, Mendell JM, Scheuerbrandt G, Moat SJ, Eyskens F, Rockman-Greenberg C, Drousiotou A, Griggs RC. Identifying Non-Duchenne Muscular Dystrophy-Positive and False Negative Results in Prior Duchenne Muscular Dystrophy Newborn Screening Programs: A Review. *JAMA Neurol*. 2016 Jan;73(1):111-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.3537. PMID: 26594870.

Wood MF, Hughes SC, Hache LP, Naylor EW, Abdel-Hamid HZ, Barmada MM, Dobrowolski SF, Stickler DE, Clemens PR. Parental attitudes toward newborn screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2014 Jun; 49(6):822-8.

Plass AM, van El CG, Pieters T, Cornel MC. Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents' opinions. *Pediatrics*. 2010 Jan; 125(1):e99-106.

Campbell E, Ross LF. Parental attitudes regarding newborn screening of PKU and DMD. *Am J Med Genet A*. 2003 Jul 15; 120A (2):209-14.

Connolly AM, Zaidman CM, Golumbek PT, et al. Twice-weekly glucocorticosteroids in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2019; 59(6):650-657. doi:10.1002/mus.26441

Parsons EP, Clarke AJ, Hood K, Lycett E, Bradley DM. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: a psychosocial study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002 Mar; 86(2):F91-5

