

Análise de impacto orçamentário da incorporação da creatina quinase na triagem neonatal da Distrofia Muscular de Duchenne no sistema público de saúde de um estado brasileiro.

Budget impact analysis of the incorporation of creatine kinase in neonatal screening for Duchenne Muscular Dystrophy in the public health system of a Brazilian state.

Kelli Carneiro de Freitas Nakata¹, Luisa Daige Marques², Helder Cassio de Oliveira³

¹Farmacêutica. Mestre em Saúde Coletiva, MBA em Economia e ATS. Presidente do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da SES-MT. Cuiabá-MT.

²Farmacêutica. Especialista em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da SES-MT. Cuiabá-MT.

³Farmacêutico. Doutor em Ciências da Saúde, MBA em Economia e ATS. Chefe da Unidade da Gestão da Inovação de Tecnologias em Saúde - HUIJM. Coordenador do NATS do Hospital Universitário Julio Muller. Cuiabá-MT.

Autor correspondente:
kellinakata@hotmail.com

Como citar o artigo:
Carneiro de Freitas Nakata K, Daige Marques L, Cássio de Oliveira H. Análise de impacto orçamentário da incorporação da creatina quinase na triagem neonatal da Distrofia Muscular de Duchenne no sistema público de saúde de um estado brasileiro. JAFF [Internet]. 17º de julho de 2023 [citado 3º de agosto de 2023];8(2). Disponível em: <https://ojs.jaff.org.br/ojs/index.php/jaff/article/view/128>

Recebido em 27/09/2022
Aceito para publicação em 12/06/2023

Resumo

Objetivos: Avaliar as consequências orçamentárias da adoção do teste de creatina quinase na triagem neonatal da Distrofia Muscular de Duchenne no estado de Mato Grosso. **Métodos:** foi realizada uma modelagem determinística para um horizonte temporal de 5 anos no Microsoft Excel®. A população de interesse foi delimitada por alisamento exponencial com base na série histórica de nascidos vivos do sexo masculino com testagem prévia da correlação de Sperman e técnica solver. A população projetada foi ajustada segundo o percentual de aceitação da intervenção obtida em pesquisa de campo. O princípio de intenção de diagnosticar estabeleceu as bases para oferta de testes confirmatórios. Uma análise de sensibilidade multivariada foi realizada com o propósito de testar a solidez dos resultados, variando os parâmetros: taxa de implantação e custos simultaneamente. Três cenários foram considerados, um otimista, um cenário base e um menos otimista. **Resultados:** A população elegível foi de 27.165 recém-natos do sexo masculino/ano. O custo total e o custo por caso detectado foi de R\$ 265.927,53 e R\$ 37.989,65/ano, respectivamente. No primeiro ano o impacto orçamentário foi de R\$ 79.783,61, considerando uma taxa de implantação de 30%; já no quinto, atingiu o montante de R\$ 186.161,75 com uma taxa de implantação de 70%. **Conclusão:** O impacto orçamentário foi relativamente baixo, entretanto, pode haver variações a depender dos pressupostos assumidos na análise. Os achados deste estudo, somados a outros fatores como acurácia, aceitação e viabilidade de implantação do teste, podem cooperar com os gestores na decisão de adotar ou não a triagem.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne; Triagem neonatal; Creatina quinase; Análise de Impacto Orçamentário.

Abstract

Objectives: To evaluate the budgetary consequences of adopting the creatine kinase test in neonatal screening for Duchenne Muscular Dystrophy in the state of Mato Grosso. **Methods:** A deterministic modeling was carried out for a time horizon of 5 years in Microsoft Excel®. The population of interest was delimited by exponential smoothing based on the historical series of male live births with previous testing of Sperman'C correlation and solver technique. The projected population was adjusted according to the percentage of acceptance of the intervention obtained in the field research. The intent-to-diagnose principle laid the groundwork for offering confirmatory tests. A multivariate sensitivity analysis was performed with the purpose of testing the robustness of the results, varying the parameters: deployment rate and costs simultaneously. Three scenarios were considered, an optimistic one, a base scenario and a less optimistic one. **Results:** The eligible population was 27,165 male newborns/year. The total cost and the cost per detected case was R\$ 265,927.53 and R\$ 37,989.65/year, respectively. In the first year, the budget impact was R\$ 79,783.61 considering an deployment rate of 30%; in the fifth year, it reached the amount of R\$ 186,161.75 with an implementation rate of 70%. **Conclusion:** The budgetary impact was relatively low, however, there may be variations depending on the assumptions made in the analysis. The findings of this study, added to other factors such as accuracy, acceptance and feasibility of implementing the test, can cooperate with managers in the decision to adopt or not the screening.

Keywords: Muscular Dystrophy, Duchenne; Neonatal Screening; Creatine Kinase; Analysis of the Budgetary Impact of Therapeutic Advances.

Introdução

A triagem corresponde a um processo por meio do qual identifica-se, dentro de uma população assintomática, indivíduos com probabilidade de desenvolver uma doença ou agravo à saúde e que, a partir daí, possam se beneficiar de uma confirmação diagnóstica e consequentemente da oferta de ações preventivas e/ou terapêuticas (1).

A Organização Mundial em Saúde – OMS, por volta da década de 60, considerou importante a criação de programas que identificassem precocemente doenças em recém-natos (2). No Brasil, o programa que se popularizou com o nome de “teste do pezinho” foi instituído no Sistema Único de Saúde – SUS como obrigatório em 1992 identificando inicialmente a fenilcetonúria e o hipotireoidismo congênito (3).

Atualmente, a triagem neonatal brasileira tem capacidade de detectar 6 agravos (4) e prevê uma ampliação gradual, o que possibilitará o rastreio de mais de 50 doenças. Entretanto, algumas doenças raras como a Distrofia Muscular de Duchenne - DMD não foram incluídas na versão ampliada do teste do pezinho (5).

A DMD é uma doença genética que acomete mais frequentemente os meninos, com incidência de 1:5000 nascidos. Sua principal característica é a ausência da proteína distrofina que leva a perdas progressivas da função muscular de todo o corpo, afetando principalmente o sistema cardiorrespiratório e motor. Como consequência, podem ocorrer perda da deambulação na adolescência, redução da qualidade de vida do paciente e resultar em desfechos duros como o óbito (6,7).

Em indivíduos portadores de distrofias musculares a enzima creatina quinase-CK encontra-se elevada nos primeiros meses de vida e tende a se normalizar com o decorrer do tempo. Sua dosagem, ainda que inespecífica, quando realizada em tempo oportuno leva a suspeita diagnóstica da DMD que deve ser certificada por exames confirmatórios (8).

Considerada como “intratável”, a DMD não possui tratamento consagrado que modifique seu curso ou promova cura (7). Tal situação faz com que o agravo não se enquadre nos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde - OMS desde 1968 e consequentemente não seja triado de forma

rotineira (1).

Programas de triagem neonatal para DMD foram conduzidos por diferentes países dando origem a estudos que relatam as vantagens, desvantagens e barreiras enfrentadas pelos mesmos. Dos programas finalizados, nota-se a importância do investimento financeiro para a manutenção e continuidade das triagens (8,9,10,11).

A partir dessas experiências, é possível entender que na adoção de uma tecnologia, a exemplo de um programa de triagem neonatal, os custos implicados devem ser previamente estimados e explícitos, permitindo que o pagador não verifique somente aspectos como a acurácia do teste, aceitação e viabilidade de instalação do programa, mas também sua capacidade monetária e disponibilidade de financiamento.

Objetivo

O presente trabalho realizou uma análise de impacto orçamentário que buscou avaliar as consequências financeiras de uma possível adoção do teste de creatina quinase na triagem neonatal da Distrofia Muscular de Duchenne no sistema público de saúde do estado de Mato Grosso.

Métodos

As consequências financeiras para o SUS, sob a perspectiva do pagador (o estado de Mato Grosso), de uma possível adoção do teste de creatina quinase na triagem neonatal da distrofia muscular de Duchenne foram analisadas por meio de um estudo de impacto orçamentário. A análise adotou um horizonte temporal de 5 anos e a estratégia de modelagem estática, tendo sido executado com auxílio do programa *Microsoft Excel*.

População de interesse

A intervenção, triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) através do teste de creatina quinase e – CK, foi planejada para ser ofertada, em caráter não obrigatório, a neonatos do sexo masculino. Isso porque a doença acomete especialmente meninos; sendo as meninas, normalmente, apenas portadoras do gene.

Assim, para delimitar a população de interesse, lançou-se mão da técnica de alisamento exponencial partindo da série histórica de nascidos vivos do sexo masculino no estado de Mato Grosso dos anos de 2009 a 2018 (12).

A adequação de uso do método de alisamento exponencial prevê a demanda futura foi avaliada através do teste de correlação de *Sperman*, que permitiu categorizar a série como estacionária (coeficiente de *Sperman* - 474,2) e validar o uso da técnica. A ferramenta *solver* disponível no Excel foi utilizada para definir o valor de alfa em 0,7.

O percentual de aceitação da intervenção por parte dos pais de neonatos, obtido em pesquisa de campo, foi adotado como fator de correção e aplicado a demanda prevista por alisamento exponencial, obtendo-se assim, a população elegível para a intervenção.

A pesquisa de campo (CAAE 35665220.4.0000.5164) teve por objetivo avaliar a aceitação da triagem não obrigatória para DMD com base no teste de CK pelo público-alvo, neste caso com pais de recém-nascidos, após consentimento livre e esclarecido. Tratou-se de um estudo descritivo, de seguimento transversal cuja amostra foi obtida por randomização a partir do Sistema de Informação em Triagem Neonatal - SISNEO e a produção de dados se deu por entrevista telefônica guiada por um roteiro semiestruturado.

Oferta de testes diagnósticos

Para aferir a demanda por testes diagnósticos para DMD, tanto de triagem como confirmatórios, as seguintes afirmações foram sopesadas: (a) nível sanguíneo elevado de creatina quinase pode incluir DMD na hipótese diagnóstica; entretanto necessita de testes complementares para sua confirmação; (b) a DMD é causada predominantemente por defeito no gene da distrofina que decorrem, em ordem decrescente de frequência, da duplicação ou exclusão de éxons; de pequenas mutações e rearranjos complexos e profundas alterações intrônicas (13,14); (c) há circunstâncias em que os testes genéticos não são suficientes para fechar diagnóstico, o que pode exigir a adoção de biópsia muscular, cooperando com o diagnóstico diferencial com outras distrofias musculares (13,14). A tabela 1 detalha os parâmetros considerados para determinar a oferta de testes diagnósticos.

Taxa de implantação

A difusão e a velocidade de incorporação da nova tecnologia para os anos 1, 2, 3, 4 e 5 foram ajustadas assumindo taxas de implantação de 30%, 40%, 50%, 60% e 70%, respectivamente. Esse pressuposto considerou: (a) no estado de Mato Grosso inexistente triagem neonatal para DMD; o que permite assumir que não há teste concorrente para CK. (b) há uma alta aceitação do teste de triagem pelo público alvo em Mato Grosso (94,5%). (c) estima-se que em Mato Grosso 71,1% das pessoas dependam do SUS, com base em dados de acesso à saúde suplementar do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (17). (d) a triagem foi planejada em caráter não obrigatório. (e) a busca do serviço de triagem depende de sua divulgação.

Custos

O estudo ponderou apenas custos diretos com a intervenção e testes diagnósticos confirmatórios sob o ponto de vista do pagador.

Os custos com testes confirmatórios foram considerados pela ótica da compra de serviços na rede privada, uma vez que em Mato Grosso não há serviço de atenção especializada em doenças raras ou serviço de referência credenciado ao SUS para oferta de testes diagnósticos, conforme prevê a Política Nacional e as Diretrizes de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (18).

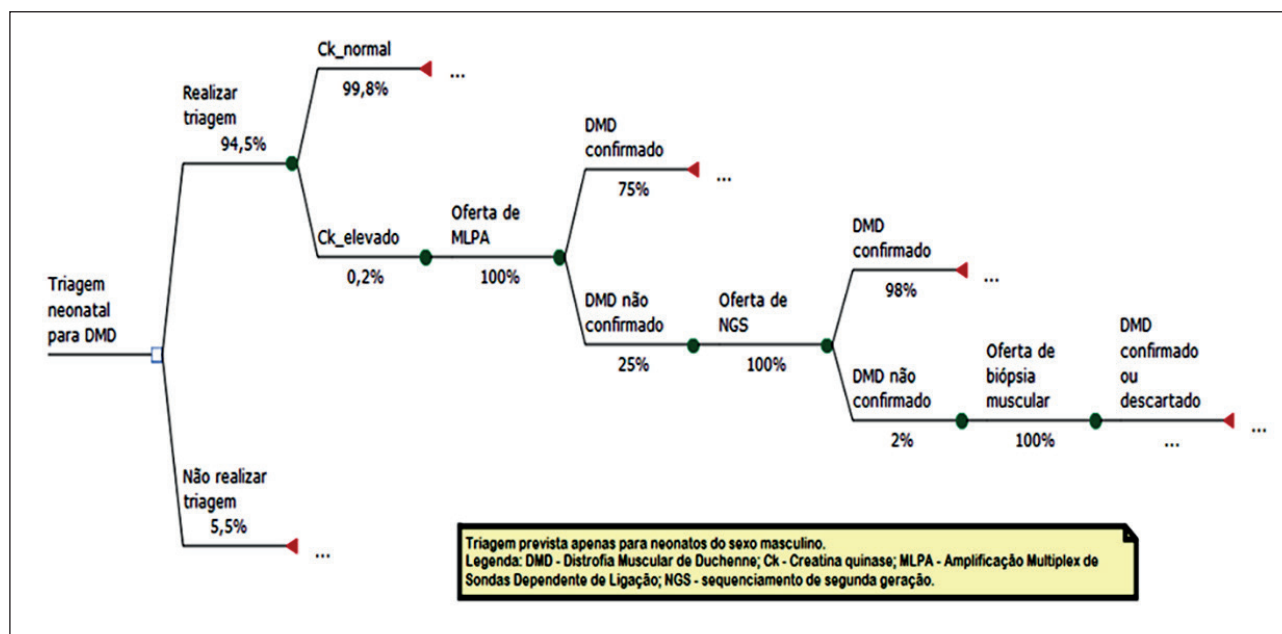
Os custos dos exames não disponíveis na rede SUS foram obtidos por meio de cotação de serviços na rede privada (19), enquanto os custos dos procedimentos ofertados no SUS foram alcançados mediante consulta a tabela de procedimentos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - tabela SIGTAP (20).

Para o cálculo do custo por caso detectado foi considerado a incidência de DMD de 1/4046 nascidos obtidos no estudo de Moat e colaboradores (21).

O modelo de decisão partiu da população disposta a realizar a triagem e o princípio de intenção de diagnosticar foi adotado para determinar a frequência com que cada teste confirmatório seria ofertado (figura 1).

Tabela 1. Parâmetros utilizados no modelo segundo demanda por oferta de testes diagnósticos.

Parâmetros	Frequência	Referência
Percentual de indivíduos triados com teste de creatina quinase elevado.	0,20%	Dellamonica C et al., 1983 ¹⁵
Pesquisa de deleção duplicação	75%	Mah JK et al. (2011): (75%) ¹³ Falzarano MS et al (2015): (71-75%) ¹⁶
Pesquisa de mutações pontuais	25%	Mah JK et al., 2011 ¹³
Biópsia muscular	2%	Mah JK et al., 2011 ¹³

Figura 1. Modelo de decisão baseado na estratégia de intenção de diagnosticar

Numa triagem neonatal para DMD é provável que sejam encontradas outras distrofias musculares que não-DMD. Entretanto, o modelo não considerou esses eventos, uma vez que este, em Mato Grosso, foi estimado em 1 caso/ano com base na revisão sistemática de Gatheridge e colaboradores (2016) que encontrou 80 distúrbios não-DMD em uma amostra de 1,8 milhões de recém-natos triados para DMD (22).

Análise de sensibilidade

As incertezas na estimação dos parâmetros do modelo foram avaliadas numa análise de sensibilidade, testando assim a solidez dos resultados.

Os preços de exames genéticos foram considerados sensíveis ao câmbio e por este motivo o parâmetro custo com exames genéticos foi variado em 25% para mais e para menos com base na oscilação entre a

menor e maior média/semestral da taxa de câmbio do Banco Central (janeiro de 2020 a abril de 2022) (23).

Tomando como base a variação do total de indivíduos com acesso a planos de saúde no estado de Mato Grosso no período de março de 2019 a dezembro de 2021 a taxa de implantação foi variada em $\pm 10\%$ (24).

Resultados

Foram estimados 28.746 recém-nascidos como potenciais candidatos a triagem neonatal, segundo técnica de alisamento exponencial. No entanto, a população elegível para receber a intervenção foi ajustada para 27.165 com base em pesquisa de campo que apontou 94,5% de disposição por parte dos pais em submeter seus filhos a triagem neonatal para Distrofia Muscular de Duchenne.

Os custos diretos com a triagem considerando a intenção de diagnosticar são apresentados na tabela 2 a seguir.

Tabela 2. Custos da triagem, segundo parâmetros considerados

Exames diagnóstico				
Descrição	Objetivo	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)	Fonte
Creatinofosfoquinase (CPK)	Triagem (dosar CPK no sangue periférico)	3,68	99.967,20	Tabela SIGTAP ²⁰
Análise de DNA por MLPA	Confirmação diagnóstica (detectar deleções e duplicações de genes)	2.142,00	115.668,00	Pesquisa de preço na rede privada ¹⁹
Sequenciamento de Segunda Geração (NGS)	Confirmação diagnóstica (identificar mutações pontuais)	3.591,00	50.274,00	Pesquisa de preço na rede privada ¹⁹
Biópsia muscular	Confirmação diagnóstica (analisar qualitativa e quantitativamente o músculo)	18,33	18,33	Tabela SIGTAP ²⁰
Custo total anual				R\$ 265.927,53
Custo por caso detectado (anual)				R\$ 37.989,65

Impacto orçamentário

O impacto decorrente de uma possível adoção de triagem neonatal para DMD considerando um horizonte temporal de 5 anos é apresentado na tabela 3.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade considerando um cenário mais otimista, um menos otimista e um cenário base é apresentado na figura 2 abaixo.

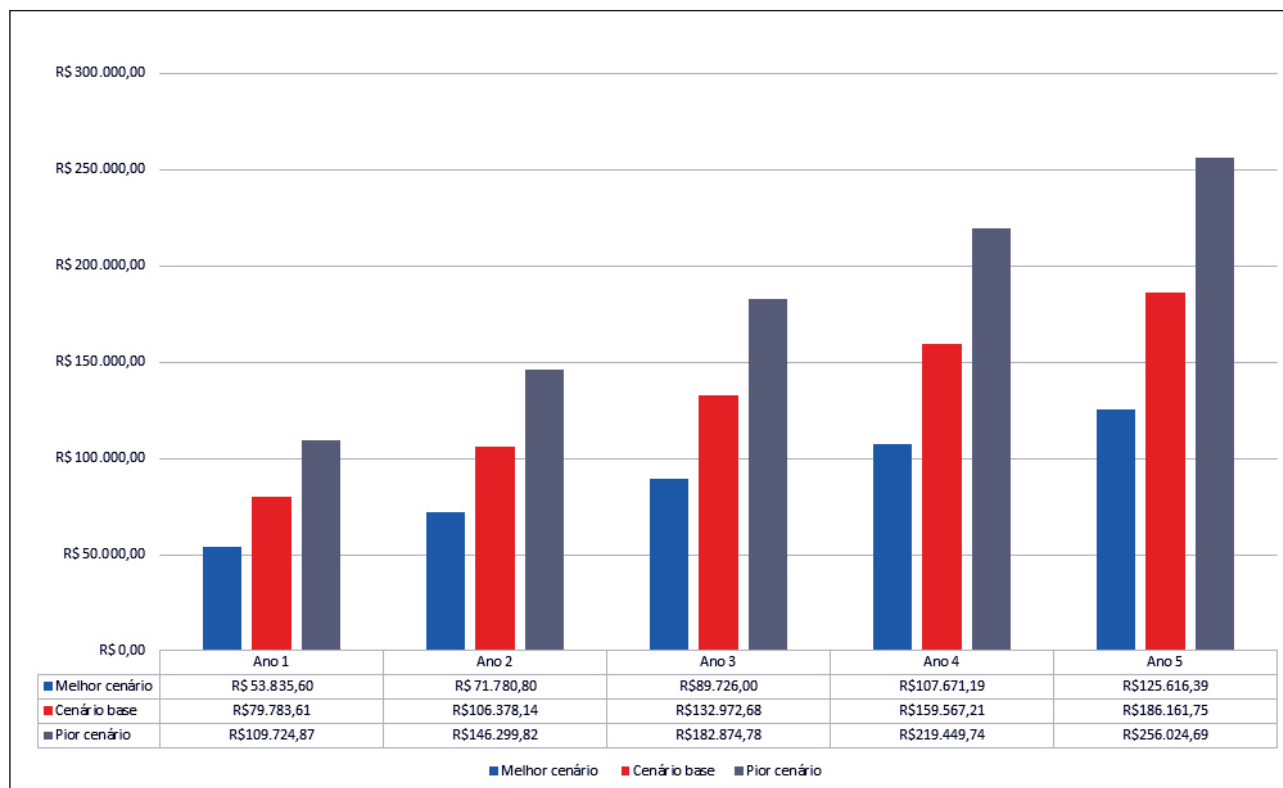
Apesar dos avanços tecnológicos e o maior conhecimento sobre a DMD, seu diagnóstico ainda é tardio, variando em média de 2,5 a 05 anos de idade, entre os primeiros sintomas e o diagnóstico confirmatório, o que contribui para altos custos e diminuição da qualidade de vida (25).

A DMD não possui um tratamento curativo, porém, os paliativos podem retardar o declínio da força muscular, elevando a qualidade de vida e diminuição

dos custos com a doença (26). Portanto, o diagnóstico precoce permitiria um aconselhamento genético imediato para identificar os portadores, reduzindo o número de irmãos afetados e garantindo o acesso prévio aos padrões de atendimento multidisciplinar como início antecipado da intervenção, bem como, permitindo a participação em pesquisas e acesso aos ensaios clínicos com novos medicamentos em investigação (27).

Tabela 3. Impacto orçamentário segundo horizonte temporal

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\$ 664.863,39

Figura 2. Análise de sensibilidade do cenário

Discussão

Segundo a Organização Mundial de Saúde, um dos critérios para que um teste seja implementado em um programa de triagem é a existência de uma ampla aceitação por parte da população (28). Nesse aspecto, nossa pesquisa de campo, que avaliou a aceitação dos pais em realizar, em seus filhos, o teste laboratorial creatina quinase (CK) na triagem neonatal para DMD foi de 94,5%, mesmo sabendo sobre a ausência de tratamentos curativos e a necessidade de uma coleta de sangue periférico. Essa aceitabilidade foi semelhante a um estudo que obteve uma aceitação de 94%, porém, utilizando o teste de sangue seco, que possui uma maior comodidade (29). Outros estudos que avaliaram a aceitação de pais quanto a triagem neonatal independente da doença e do teste demonstraram uma taxa de aceitabilidade entre 73% a 100%, o que corrobora com este estudo (30,31,32).

Outro critério a ser considerado na implementação de uma tecnologia em um sistema de triagem geral é o custo-benefício da triagem populacional (28). Sabe-se que a alta gravidade e baixa qualidade de vida dos pacientes com DMD (33), pode gerar

custos ao sistema de saúde e aos familiares do doente com diminuição de produtividade tanto do paciente quanto dos pais que precisam se dedicar ao cuidado dos filhos com DMD (34).

Uma pesquisa publicada em 2021 mostrou que cuidadores de meninos com Distrofia Muscular de Duchenne/Becker trabalharam 296 horas a menos por ano, em média, do que os cuidadores de crianças não afetadas, traduzindo-se em uma perda de renda anual que variou de \$8816 a de \$23.995 sem e com deambulação, respectivamente (35).

Estudos relatam o alto custo da doença em vários países. Em Portugal, que possui um sistema de saúde universal, o custo médio anual total da DMD por paciente foi estimado em €48.991 e €19.993 no estágio sem e com deambulação, respectivamente (36). Na Alemanha, os custos diretos de cuidados médicos/não médicos, indiretos e informais de DMD, totalizaram €78.913, enquanto os custos totais em Distrofia Muscular de Becker foram de €39.060 (37). Nos EUA as estimativas de custos diretos cumulativos em 2018 foram de US\$ 101.146 para monitoramento preventivo (consultas e testes), US\$ 72.600 para intervenções respiratórias e US\$ 955.000 para esquelé-

ticas. Um modelo de custo-efetividade demonstrou que ao longo da vida os custos totais da doença variam entre £ 624.240 e £ 713.840 (38).

No Brasil, estudos que determinam custos da DMD são escassos. O Instituto de Avaliação de tecnologias em Saúde – IATS está desenvolvendo um estudo de estimativa de custo da linha de cuidado da DMD, com conclusão prevista para fim de outubro de 2022 (39).

Deste modo, os investimentos na implantação de um teste de diagnóstico que permita, precocemente, a identificação da doença e as medidas terapêuticas podem corroborar para um melhor prognóstico da doença (26) e, conseqüentemente, serem compensados pela redução dos custos da doença, tanto para o sistema de saúde quanto para os pacientes e seus familiares (36).

Demonstramos neste estudo um custo total anual de R\$ 265.927,53 reais para a implantação da triagem neonatal para DMD usando o exame de CK, que corresponde a US\$ 51.536,00 (40). Já o impacto orçamentário, considerando que nem todos os recém-nascidos usariam o sistema, seria de R\$ 125.616,39 ou R\$ 256.024,69 para o melhor e pior cenário. Esses valores de implantação impactam muito pouco no orçamento do estado de Mato Grosso, que possui um valor de mais de dois milhões (R\$ 2.506.178.260,00) de recursos próprios destinados a saúde (41).

Um estudo realizado na Finlândia com o objetivo de avaliar a implantação de doenças metabólicas raras na triagem neonatal demonstrou um custo anual de € 596.300,00 (analitos de triagem) para implantar a triagem nacional da hiperplasia adrenal congênita, deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média, deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia longa, fenilcetonúria e glutaricacidúria tipo 1, o que significaria em torno de \$ 119.260,00/ano (40) por doença, valor em torno de duas vezes a mais do que encontrado para a DMD, porém, as doenças avaliadas possuíam incidência mais elevada do que a DMD (42).

Um estudo realizado no Brasil estimou os custos incrementais da política de implementação do diagnóstico da doença metabólica hereditária galactosemia na triagem neonatal em R\$ 912.000,00/ano, superior ao encontrado neste estudo. Isso se explica pelo fato de que esses custos contemplaram a ava-

liação clínica, perda de produtividade, transporte e contato telefônico com as famílias (43).

O custo por caso detectado neste estudo foi de R\$ 37.989,65/ano ou US\$ 7.362,33 (41), bem abaixo do estudo de Rosenberg, T. 1993 que encontrou um custo de US\$ 82.944,00, essa diferença de valor pode ser explicada pelos valores dos kits diagnósticos na época do estudo, uma vez que na década de 90 havia escassez de opções de kits diagnóstico, portanto, ausência de ampla concorrência (44).

Apesar do biomarcador creatina quinase (CK) não ser um teste confirmatório para Distrofia Muscular de Duchenne, encontra-se elevado em até 53% dos casos confirmados (45).

Uma revisão sistemática de 10 estudos com baixo risco de viés, detectou uma boa acurácia do teste de creatina quinase no rastreamento de casos de Distrofia Muscular de Duchenne, com uma curva ROC indicando bom desempenho (Área sob a curva = 0,9980 e índice Q = 0,9846) (46).

Diante da acurácia do teste de creatina quinase para a detecção da DMD, as vantagens em termos de qualidade de vida e custos para o sistema de saúde e das famílias, bem como o nível de aceitabilidade dos pais detectado no estudo, estima-se que o impacto orçamentário foi baixo (de 0,005% a 0,01% do orçamento próprio para saúde em 2022). Porém, essa análise é apenas um dos fatores que devem ser considerados ao avaliar a viabilidade da implantação da creatina quinase na triagem neonatal para DMD. Outros elementos devem ser considerados, a exemplo da aceitação do público alvo; impacto do teste na vida dos pacientes triados; infraestrutura adequada; disponibilidade dos testes confirmatórios, além do monitoramento do horizonte tecnológico sobre as novas tecnologias emergentes de diagnóstico para DMD que podem estar disponibilizadas no mercado em pouco tempo.

Conclusão

Nossa pesquisa considerou que o impacto orçamentário é relativamente baixo para implementação de triagem neonatal, por meio da dosagem sérica da creatina quinase, para diagnóstico da DMD no programa de triagem neonatal no estado de Mato Grosso e pode contribuir para a tomada de decisão dos gestores.

Limitações

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

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 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal / Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação Geral de Atenção Especializada. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- 4 Sistema Nacional de Triagem neonatal. SISNEO. Relação de amostras em papel filtro por data de recebimento [Internet]. 2022. [cited 2022 May 30]. Available from: <https://sisneo.hujm.ufmt.br/resultadonline/forms/login.aspx>
- 5 Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Dia Nacional do Teste do Pezinho. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/06-6-dia-nacional-do-teste-do-pezinho-4/>
- 6 Brasil. Lei nº 14.154, 26 de maio de 2021. Dispõe sobre Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio do estabelecimento de rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo teste do pezinho; e dá outras providências. Diário Oficial da União. 27/05/2021. Edição: 99. Seção: 1. Página: 1
- 7 Ellis JA, Vroom E, Muntoni F. 195th ENMC International Workshop: Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy 14-16th December, 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2013 Aug;23(8):682-9. doi:10.1016/j.nmd.2013.05.008. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23791627.
- 8 UpToDate. Muscular Dystrophy, Duchenne [Internet]. [Acesso 06/05/ 2022]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-clinical-features-and-diagnosis?search=Muscular Dystrophy,Duchenne](https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-clinical-features-and-diagnosis?search=Muscular+Dystrophy,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 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.
- 11 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
- 12 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
- 13 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>
- 14 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.
- 15 Zatz M, Pessoa OF. Novidades sobre as distrofias musculares progressivas. *Ciê. Hoje, Rio de Janeiro,* v. 5, n. 26, p. 26-34, 1986.
- 16 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.

- 17 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.
- 18 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
- 19 Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 (consolidada no Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação Nº 2, de 28 de setembro de 2017). Instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. *Diário Oficial da União* set 2017; Seção 1
- 20 Genotyping - Diagnósticos Genéticos. Orçamento de testes genéticos. [mensagem institucional]. Mensagem recebida por: farmaciaterapeutica@ses.mt.gov.br. Em junho 2020.
- 21 Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS-sigtap [Internet]. Consultar procedimentos [acesso 04 abr 2022]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
- 22 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.
- 23 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.
- 24 Banco Central do Brasil [Internet]. Cotações e Boletins. [acesso em 07 abr 2022]. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinancieira/historicocotacoes>
- 25 Takeuchi F, Komaki H, Yamagata Z, Maruo K, Rodger S, Kirschner J, et al. A comparative study of care practices for young boys with Duchenne muscular dystrophy between Japan and European countries: Implications of early diagnosis. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Sep 21];27(10):894-904. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807665/>
- 26 Sun C, Shen L, Zhang Z, Xie X. Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy: An Update. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Sep 21];11(8):1-25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717791/>
- 27 D'Amico A, Catteruccia M, Baranello G, Politano L, Govoni A, Previtali SC, et al. Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy in Italy in the last decade: Critical issues and areas for improvements. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Sep 21];27(5):447-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262469/>
- 28 Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional da Triagem Neonatal [Internet]. Ministério da Saúde. 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/programa-nacional-da-triagem-neonatal>
- 29 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 Mar;71(3):304-13.
- 30 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;86(2):91-5.
- 31 Plass AMC, Van El CG, Pieters T, Cornel MC. Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: Prospective parents' opinions. *Pediatrics*. 2010;125(1).
- 32 Wood MF, Hughes SC, Hache LP, Naylor EW, Abdel-Hamid HZ, Barmada MM, et al. Parental attitudes toward newborn screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2014;49(6):822-8.
- 33 Rowen D, Powell P, Mukuria C, Carlton J, Norman R, Brazier J. Deriving a Preference-Based Measure for People With Duchenne Muscular Dystrophy From the DMD-QoL. *Value Health* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Sep 21];24(10):1499-510. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34593174/>

- 34 Cavazza M, Kodra Y, Armeni P, De Santis M, López-Bastida J, Linertová R, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy in Europe. *Eur J Heal Econ HEPAC Heal Econ Prev care*. 2016 Apr;17 Suppl 1:19–29.
- 35 Soelaeman RH, Smith MG, Sahay K, Tilford JM, Goodenough D, Paramsothy P, et al. Labor market participation and productivity costs for female caregivers of minor male children with Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Muscle Nerve*. 2021 Dec;64(6):717–25.
- 36 Labisa P, Andreozzi V, Mota M, Monteiro S, Alves R, Almeida J, et al. Cost of Illness in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy in Portugal: The COIDUCH Study. *PharmacoEconomics - Open* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Sep 21];6(2):211–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41669-021-00303-5>
- 37 Schreiber-Katz O, Klug C, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, 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* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 21];9:210. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27798808/>
- 38 Landfeldt E, Alfredsson L, Straub V, Lochmüller H, Bushby K, Lindgren P. Economic Evaluation in Duchenne Muscular Dystrophy: Model Frameworks for Cost-Effectiveness Analysis. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Sep 21];35(2):249–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27798808/>
- 39 IATS. Estimativa de custo da linha de cuidado da Distrofia Muscular de Duchenne no Brasil – IATS [Internet]. Instituto de avaliação de tecnologias em saúde. 2022 [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.iats.com.br/projects/estimativa-de-custo-da-linha-de-cuidado-da-distrofia-muscular-de-duchenne-no-brasil/>
- 40 BCB. Fechamento diário do dólar [Internet]. Banco Central do Brasil. 2022 [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/fechamentodolar>
- 41 SEFAZ. Orçamento do Estado -Fiscal Seguridade Social – 2022. Lei no 11.666 de 10 de Janeiro de 2022 [Internet]. Secretaria do estado de Mato Grosso. 2022. Available from: http://www5.sefaz.mt.gov.br/documents/6071037/18148816/Volume+I_Social.pdf/6beb8ee0-2a0f-7908-c323-d0ad2b74b2e3
- 42 Autti-Rämö I, Mäkelä M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta Paediatr* [Internet]. 2005 Jan 2 [cited 2022 Sep 21];94(8):1126–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16188860/>
- 43 Camelo JS, Fernandes MIM, Jorge SM, Maciel LMZ, Santos JLF, Camargo AS, et al. Avaliação econômica em saúde: triagem neonatal da galactosemia [Internet]. Vol. 27, *Cadernos de Saúde Pública*. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2011 [cited 2022 Sep 21]. p. 666–76. Available from: <http://www.scielo.br/j/csp/a/8MhgHV8m6Hj-TBQjfnDCJckv/?lang=pt>
- 44 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* [Internet]. 1993 [cited 2022 Sep 21];37(4):541–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8211266/>
- 45 Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, De Kock S, Butt T, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 Apr 26 [cited 2022 Sep 21];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28446219/>
- 46 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 1;98:1–9.

