

20
26

Revisão Sistemática

CASIMERSENA PARA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE COM MUTAÇÃO PASSÍVEL DE SALTO DO ÉXON 45

Elaboração:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio-Libanês (NATS/NEv - HSL)

Revisão Sistemática

Título: Casimersena para distrofia muscular de Duchenne com mutação passível de salto do éxon 45

Local e data: São Paulo, 20 de agosto de 2026.

Elaboração: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio Libanês (NATS/NEv-HSL).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS/NEv-HSL declaram não possuir qualquer conflito de interesse financeiro ou não financeiro para a elaboração desta Revisão Sistemática.

CONTEXTO

Revisões sistemáticas (RS) são estudos secundários que mapeiam, avaliam criticamente e sintetizam os resultados de estudos primários disponíveis na literatura que respondem a uma mesma pergunta de interesse. Métodos sistematizados, reprodutíveis e transparentes devem ser adotados para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos por uma RS.¹

A pergunta de interesse é o ponto de partida de uma RS sobre os efeitos de uma intervenção e pode ser estruturada por meio do acrônimo PICOS, que representa os seguintes componentes da pergunta:

P - população ou condição de saúde de interesse - exemplo: fibromialgia.

I - intervenção que está sendo avaliada - exemplo: exercícios físicos.

C - comparador (intervenção disponível como opção ou placebo, se for o caso) – exemplo: não fazer exercícios físicos.

O - desfechos de interesse (do inglês, *outcomes*) – exemplo: controle da glicemia, risco cardiovascular, morte, qualidade de vida etc.

S - desenho de estudo primário incluído (do inglês, *study design*) – exemplo: ensaios clínicos randomizados.

Após uma busca ampla e sensível na literatura, os estudos são selecionados por meio de um processo sistematizado, transparente e em duplicata. Os estudos incluídos são avaliados quanto a sua qualidade metodológica e risco de viés. Sínteses quantitativas (meta-análises) ou narrativas são conduzidas, a depender de critérios preestabelecidos e da disponibilidade dos dados dos estudos primários para os desfechos de interesse.

Ao final da RS, é avaliada a confiança/certeza no conjunto das evidências identificadas para cada desfecho, considerando cinco critérios: a qualidade metodológica dos estudos incluídos, a variabilidade e a precisão dos resultados, se as evidências identificadas respondem de forma direta ou indireta à pergunta de investigação e se existe risco de viés de publicação.²

O relato da avaliação da certeza da evidência apresentada nas revisões seguiu as recomendações do Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group para a narrativa dos resultados. O GRADE desenvolveu

previamente um conjunto de frases informativas para interpretar os resultados de revisões sistemáticas e comunicá-las a pacientes, ao público e a profissionais de saúde, as quais foram traduzidas para o português.³ Essas declarações narrativas são baseadas na estimativa pontual (*point estimate*) e no nível de certeza da evidência. Temos como exemplo:

- Alta certeza: *"a intervenção reduz/aumenta o desfecho"*;
- Moderada certeza: *"a intervenção provavelmente reduz/aumenta o desfecho"*;
- Baixa certeza: *"a intervenção pode (não) reduzir/aumentar o desfecho"*;
- Muito baixa: *"a evidência sobre o efeito da intervenção no desfecho é muito incerta"*.

A RS é considerada uma ferramenta essencial no processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema ou serviço de saúde. A avaliação de tecnologias consiste em um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia em saúde em diferentes pontos do seu ciclo de vida, considerando a perspectiva do sistema de saúde e de seus usuários. O propósito é informar a tomada de decisão para promover um sistema de saúde equânime, eficiente e de alta qualidade.⁴

A RS apresentada neste documento avalia os efeitos de uma intervenção para uma condição de saúde a fim de informar a tomada de decisão por meio de evidências científicas. Os resultados, em alguns casos, podem indicar que as evidências disponíveis são insuficientes em termos de quantidade ou qualidade, e sugerir que estudos adicionais sejam planejados e desenvolvidos. Esta RS fornece, assim, embasamento técnico para a decisão, que deve também considerar aspectos socioculturais, econômicos, acessibilidade e equidade.

Portanto, as conclusões de uma RS não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, e assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição de saúde.

SUMÁRIO

CONTEXTO	3
SUMÁRIO	5
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE QUADROS	11
1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	13
2. RESUMO EXECUTIVO	16
3. OBJETIVO	18
4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO	18
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	18
4.2 Tratamento atual para a condição de saúde	22
5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	23
5.1 Descrição técnica	23
5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar	25
5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)	25
5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar).	25
6. MÉTODOS	26
6.1 Pergunta estruturada	26
6.2 Critérios de elegibilidade	28
6.3 Desfechos de interesse	28
6.4 Busca por estudos	29
6.5 Seleção dos estudos	30
6.6 Extração de dados	30
6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	31
6.8 Unidade de análise	31
6.9 Apresentação dos estudos	31
6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados	31
6.11 Investigação da heterogeneidade	32
6.12 Análises adicionais	32
6.13 Investigação de viés de publicação	32
6.14 Dados faltantes	32
6.15 Avaliação da certeza da evidência	32
7. RESULTADOS	33
7.1 Resultados da busca	33
7.2 Características dos estudos incluídos	34
7.3 Risco de viés dos ECR incluídos	38
7.4 Resultados dos ECR e avaliação da certeza da evidência	40
8. DISCUSSÃO	46
9. CONCLUSÕES	47
REFERÊNCIAS	48
ANEXOS	58

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASO	Oligonucleotídeo antissenso, do inglês <i>antisense oligonucleotide</i>
AUC	Área sob a curva
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CDA-AMC	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Chi²	Qui-quadrado
CK	Creatina quinase
CL	Depuração (clearance) corporal total após administração intravenosa
Cmax	Concentração máxima observada
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CVF	Capacidade Vital Forçada
DANS	Data Archiving and Networked Services
DM	Diferença de Médias
DMB	Distrofia Muscular de Becker
DMD	Distrofia Muscular de Duchenne
DMP	Diferença de Médias Padronizada
DP	Desvio Padrão
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
I²	I-quadrado (teste de verificação da extensão da inconsistência)

IC	Intervalo de Confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IV	Intravenoso(a)
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MFM	Motor Function Measurement
n	Número de participantes
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
ORF	Quadro de leitura aberto, do inglês <i>Open Reading Frame</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PICOS	Acrônimo para população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> (desfechos), <i>study design</i> (tipo de estudo)
PMO	Oligômero morfolino fosforodiamidato, do inglês <i>phosphorodiamidate morpholino oligomer</i>
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RevMan	Review Manager (software)
RNA	Ácido Ribonucleico
RNA_m	RNA mensageiro
RoB	Risk of Bias
RR	Risco Relativo
RS	Revisão Sistemática
SF-36	Short-Form Health Survey de 36 itens
SUS	Sistema Único de Saúde
t_{1/2}	Meia-vida da fase terminal
TC6M	Teste de Caminhada de 6 Minutos
t_{max}	Tempo até a concentração máxima observada
TTR	Time to Rise (tempo para levantar-se do chão)

VO	Via Oral
VRB	Variação em Relação ao Basal
Vss	Volume de Distribuição no Estado de Equilíbrio
WHO-ICTRP	World Health Organization – International Clinical Trials Registry Platform

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos	33
Figura 2. Risco de viés dos ECR incluídos e com resultados disponíveis (RoB Cochrane)	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Custos das tecnologias disponíveis no SUS para DMD	25
Quadro 2. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS	26
Quadro 3. Características dos ECR incluídos (n = 2)	35
Quadro 4. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: casimersena versus placebo. Desfechos primários	41
Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: casimersena versus placebo. Desfechos secundários	42

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse desta revisão e utilizadas nos ECR incluídos.	57
Anexo II. Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos	62
Anexo III. Estudos excluídos por leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n= 2)	63
Anexo IV. Risco de viés dos ECR incluídos (RoB Cochrane)	64
Anexo V. Resultados dos ECR incluídos para os desfechos considerados nesta revisão	70

1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Pergunta de investigação

Quais são os efeitos (benefícios e riscos) do medicamento casimersena para tratar pessoas com distrofia muscular de Duchenne que têm uma mutação geneticamente classificada como “passível de salto do éxon 45”? Em outras palavras, a pergunta quer saber se o medicamento casimersena traz benefícios, como a melhora da capacidade de executar atividades e se há algum risco ou efeito indesejado ao usá-lo.

Mensagens-chave

Os benefícios e riscos da casimersena ainda não estão claros e ainda não se sabe se o medicamento ajuda as pessoas com distrofia muscular de Duchenne ou se causa efeitos negativos.

O que é distrofia muscular de Duchenne?

A distrofia muscular de Duchenne é uma doença genética que causa perda progressiva da força dos músculos. Ela ocorre devido a alterações (mutações) no gene *DMD*. Esse gene é responsável por produzir a distrofina, uma proteína essencial para manter os músculos funcionando corretamente. Quando a distrofina não é produzida de forma adequada, os músculos vão perdendo força progressivamente.

Os primeiros sinais da doença geralmente aparecem entre os dois e três anos de idade, quando começam a ser percebidas dificuldades para andar, correr ou se movimentar. Com o passar do tempo, os sintomas se tornam mais graves. A criança pode perder a capacidade de andar e, em fases mais avançadas, pode precisar de suporte para respirar.

Existem diferentes tipos de mutação no gene *DMD*. Um desses tipos é chamado de "mutação passível de salto do éxon 45". Esse termo técnico se refere a mutações que podem ser tratadas com uma estratégia que "pula" uma parte específica do gene *DMD* (o éxon 45), permitindo que o corpo produza uma versão curta, mas potencialmente funcional, da distrofina. Esse tipo de mutação está presente em cerca de 8% das pessoas com distrofia muscular de Duchenne.

Como a distrofia muscular de Duchenne é tratada?

O tratamento da distrofia muscular de Duchenne inclui:

- uso de medicamentos como os corticosteroides;
- reabilitação com fisioterapia, exercícios físicos para fortalecimento dos músculos e uso de dispositivos de assistência (aparelhos ortopédicos);
- acompanhamento com médico, fisioterapeuta, nutricionista, terapeuta ocupacional e psicólogo ao longo dos anos para prevenção e cuidado dos sintomas da doença.

O que é a casimersena?

A casimersena é um medicamento indicado para a distrofia muscular de Duchenne. Ela atua fazendo o "salto do éxon 45" no RNA, um mecanismo que omite a região com mutação para restaurar a sequência de leitura do gene, permitindo que o corpo volte a produzir a distrofina, proteína essencial para proteger e preservar os músculos.

A Anvisa (agência brasileira que regulamenta a comercialização de medicamentos no Brasil) ainda não avaliou a casimersena e, portanto, este medicamento não é comercializado no Brasil.

Objetivo da revisão sistemática

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar como a casimersena funciona no tratamento de pessoas com distrofia muscular de Duchenne, avaliando se este medicamento:

- pode manter ou melhorar a capacidade de se movimentar e a força dos músculos;
- ajuda no funcionamento do pulmão e do coração;
- tem efeito na qualidade de vida;
- aumenta a quantidade da proteína distrofina no músculo (a quantidade desta proteína é pequena em quem tem a distrofia muscular de Duchenne).
- pode ter efeitos colaterais leves ou graves (reações ou sintomas indesejados que podem acontecer quando alguém toma um remédio, faz um tratamento ou usa alguma substância).

O que esta revisão sistemática fez?

Esta revisão sistemática reuniu e analisou as melhores informações científicas disponíveis para investigar os efeitos da casimersena, comparada a um placebo (substância ou

tratamento que não contém ingredientes ativos ou efeitos reais, mas, durante o estudo, é dado a uma pessoa como se fosse um medicamento ou terapia verdadeira) ou a outro tratamento, em pessoas com distrofia muscular de Duchenne.

Os pesquisadores avaliaram a qualidade dos estudos incluídos e o quanto é possível confiar nos resultados encontrados.

O que foi identificado?

Dois estudos clínicos avaliaram o uso da casimersena em 149 pessoas com distrofia muscular de Duchenne com mutação passível de “salto do éxon 45”, que foram acompanhadas por períodos entre 12 e 96 semanas.

Nos dois estudos, os participantes foram divididos em dois grupos. Um grupo recebeu a casimersena e o outro recebeu o placebo.

Os resultados destes estudos mostraram que há incertezas sobre seus efeitos colaterais (leves ou graves) e sobre seus efeitos na expressão da proteína distrofina. Os efeitos do medicamento na função muscular, pulmonar e cardíaca e na qualidade de vida dos participantes não foram avaliados pelos estudos.

Um dos estudos incluídos avaliou os efeitos da casimersena na capacidade de executar atividades, porém seus resultados ainda não foram disponibilizados.

Quais são as limitações?

Os estudos analisados têm algumas falhas que afetam a confiabilidade dos seus resultados.

As principais limitações são:

- poucos participantes nos estudos.
- resultados incompletos, pois, em um dos estudos, apenas parte dos dados estava disponível (dados parciais).
- falta de informações sobre resultados importantes, como função muscular, pulmonar, cardíaca e na qualidade de vida, as quais não foram avaliadas pelos estudos.

O quão atualizada está esta evidência?

As evidências estão atualizadas até 18 de junho de 2026.

As conclusões de revisões sistemáticas não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, para assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição específica.

2. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: qual é a eficácia e a segurança da casimersena no tratamento de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)?

Contextualização sobre a condição: a DMD é uma doença degenerativa neuromuscular genética com início na primeira infância. É uma doença recessiva ligada ao X, caracterizada por mutações no gene da distrofina (*DMD*; locus Xp21.2). Fraqueza e atrofia muscular progressiva e grave são as principais características desta doença. A prevalência global é estimada em 19,8 casos por 100.000 nascidos vivos do sexo masculino.

Caracterização da tecnologia: a casimersena é um oligonucleotídeo antissenso que tem como alvo uma região do éxon 45 do pré-RNA mensageiro do gene *DMD*, promovendo o salto desse éxon durante o processamento do RNA (*splicing*). O objetivo é que o salto do éxon restaure o quadro de leitura RNA mensageiro, permitindo a produção de uma distrofina internamente truncada, porém potencialmente funcional.

Comparadores: os agentes farmacológicos usados são os corticoides. O manejo não farmacológico da DMD engloba reabilitação física, manejo e monitoramento sistêmico. As técnicas de reabilitação incluem o treinamento muscular global e respiratório, com o objetivo de melhorar a força e resistência, potencialmente adiando a necessidade de ventilação mecânica. Outras reabilitações físicas também são preconizadas, como realização regular de alongamentos, exercícios de fortalecimento muscular e uso de órteses.

Avaliações prévias da tecnologia: a casimersena não possui registro na Anvisa. Até o momento da realização desta revisão sistemática, apenas o FDA havia aprovado seu uso (para o tratamento de DMD em pessoas com mutação geneticamente confirmada no gene

DMD que seja passível de salto do éxon 45). Conforme consulta realizada em 18 de agosto de 2026, não foi identificada avaliação ou recomendação da Conitec para incorporação do medicamento ao SUS, nem cobertura específica obrigatória no Rol da ANS para a indicação analisada.

Processo de busca e análise de evidências científicas: buscas estruturadas foram conduzidas em 18 de junho de 2026, nas bases de dados CENTRAL, Embase, LILACS e MEDLINE. Buscas manuais foram realizadas nas listas de referências de estudos relevantes, na literatura cinzenta e em bases de registros de protocolos de ensaios clínicos randomizados (ECR). O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane e a certeza da evidência foi avaliada pela abordagem GRADE.

Estudos incluídos: foram incluídos dois ECR, que avaliaram 149 participantes com DMD com mutação passível de salto do éxon 45. Os dois ECR compararam os efeitos da casimersena *versus* placebo.

Resultados:

Casimersena versus placebo:

- eventos adversos graves (risco relativo [RR] 1,67; IC 95% 0,08 a 33,75; 1 ECR; n=12; certeza da evidência muito baixa)
- expressão da distrofina, avaliada por meio dos níveis médios de distrofina, após 48 semanas (diferença da variação em relação ao basal 0,59%; IC não relatado; 1 ECR; n=43; certeza da evidência muito baixa)
- expressão da distrofina, avaliada por meio da porcentagem média de fibras positivas para distrofina, após 48 semanas (diferença da variação em relação ao basal 8,29%; IC 95% não relatado; 1 ECR; n=43; certeza da evidência muito baixa)
- expressão da distrofina, avaliada por meio da intensidade média de fluorescência da distrofina, após 48 semanas (diferença da variação em relação ao basal 0,038%; IC 95% não relatado; 1 ECR; n=43; certeza da evidência muito baixa).
- quaisquer eventos adversos, após 12 semanas (RR 1,00; IC 95% 0,72 a 1,39; 1 ECR; n=12; certeza da evidência muito baixa).

Os desfechos de capacidade funcional mensurada por meio da ferramenta NSAA e capacidade funcional mensurada por testes cronometrados foram avaliados por um dos ECR

após 96 semanas de acompanhamento, porém os dados específicos da casimersena não foram disponibilizados até o momento de publicação desta revisão sistemática. Os desfechos de função motora, pulmonar, cardíaca e qualidade de vida não foram avaliados pelos ECR incluídos.

Conclusão: os efeitos da casimersena sobre a expressão da distrofina, quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves são incertos (certeza da evidência muito baixa). Os desfechos de função motora, função pulmonar, função cardíaca e qualidade de vida não foram avaliados pelos ECR incluídos.

Um estudo avaliou os efeitos da casimersena na capacidade funcional, avaliada pela ferramenta NSAA e por testes cronometrados, porém seus resultados não foram disponibilizados até o momento de publicação desta revisão sistemática

Ensaio clínico randomizado futuro e a publicação dos resultados finais do ECR ESSENCE poderão aprofundar a compreensão sobre a eficácia e a segurança da casimersena, fornecendo informações relevantes para avaliações futuras de sua indicação e papel na linha de cuidado das pessoas com DMD com mutação passível de salto do éxon 45. A avaliação da Anvisa para registro da casimersena ainda não ocorreu e, portanto, este medicamento não é comercializado no Brasil.

3. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança da casimersena para o tratamento de pessoas com DMD e mutação passível de salto do éxon 45.

4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

4.1.1 Definição

A DMD é uma doença genética, neuromuscular degenerativa, com apresentação inicial na infância. Consiste em uma doença recessiva ligada ao cromossomo X, caracterizada por mutações, principalmente deleções, no gene que codifica a distrofina (DMD; *locus* Xp21.2),

que contém 79 exons.⁵⁻⁷ Estas mutações impedem a produção da isoforma muscular da distrofina (Dp427m).⁶ As mutações mais frequentes são as grandes deleções, as quais ocorrem, em sua maioria, na região dos éxons 45–55 ou na região proximal (éxons 2–20).⁸

A distrofina é uma proteína presente nos músculos esqueléticos, no coração e no cérebro. Essa proteína é essencial para o funcionamento do tecido muscular, pois possui a função de conectar o interior da célula com a matriz extracelular, agindo como estabilizadora da membrana durante a contração muscular esquelética. Quando essa proteína está ausente, as fibras musculares tornam-se mais frágeis, levando a danos na membrana, processos inflamatórios, lesões crônicas e, por fim, à substituição do tecido muscular por tecido fibroso e adiposo.^{6,9}

4.1.2 Aspectos epidemiológicos

A prevalência global estimada de DMD é de 2,8 casos por 100.000 pessoas na população geral, e a prevalência ao nascimento estimada é de 19,8 por 100.000 nascidos vivos do sexo masculino.¹⁰ As mulheres geralmente são apenas portadoras da mutação no cromossomo X, sendo casos de DMD em meninas muito raros (<1 caso por milhão).⁶ No Brasil, a prevalência para o estado do Ceará foi estimada em 0,44 a cada 100.000 habitantes.¹¹ Para o ano de 2023, o número total estimado de indivíduos com DMD no Brasil foi de 5.249.¹²

Com base em um conjunto de dados de 4.770 mutações patogênicas identificadas em pacientes com DMD em 2008, estimou-se que aproximadamente 8,1% das mutações são passíveis de salto do éxon 45, o que representa o segundo tipo mais frequente, atrás apenas das mutações passíveis de salto no éxon 51 (13%).¹³

É importante destacar que mutações no éxon 45 não são equivalentes às mutações passíveis de salto do éxon 45. No caso de deleção do éxon 45, o éxon já está ausente, e o restabelecimento do quadro de leitura pode ser obtido pelo salto do éxon 44 ou do éxon 46.¹³ Por outro lado, nas mutações passíveis de salto do éxon 45, o éxon 45 está presente e é o alvo da estratégia terapêutica, sendo sua exclusão utilizada para restaurar o quadro de leitura, como ocorre em determinadas deleções do éxon 44.^{13,14}

4.1.3 Quadro clínico

Fraqueza e atrofia musculares progressivas e graves constituem os principais sintomas clínicos da doença. As primeiras manifestações costumam surgir entre os dois e três anos de idade, período em que a criança pode apresentar atraso no desenvolvimento da marcha, quedas frequentes e dificuldade para levantar-se, correr e subir escadas. Marcos do desenvolvimento infantil como atraso na aquisição da fala também podem ser afetados.^{6,15}

Outras características clínicas incluem hipertrofia das panturrilhas, decorrente da substituição das fibras musculares por tecido fibrótico e gordura, sendo também comum algum grau de comprometimento cognitivo, complicações das funções respiratórias e cardíacas.^{16,17}

A perda da deambulação foi avaliada por um estudo observacional que incluiu pacientes com DMD portadores de diferentes tipos de mutações, incluindo aquelas passíveis de salto do éxon 45.¹⁸ Os resultados mostraram que a idade média de perda da deambulação não diferiu significativamente entre os participantes com deleções passíveis de salto dos éxons 45, 51 e 53, duplicações e pequenos rearranjos. A idade média para a perda da capacidade de deambulação nos participantes com mutação passível de salto no éxon 45 (31 de 212 participantes) foi de 12 anos (intervalo de confiança de 95%: 11,0 a 13,5).¹⁸

4.1.4 Fatores causais

Em mais da metade dos casos, a DMD é herdada de uma mãe portadora assintomática ou oligossintomática, que transmite o gene alterado para o filho homem. Um estudo analisou a frequência desse tipo de herança e identificou que aproximadamente 57% dos casos eram herdados (79/139 participantes).¹⁹ Nos demais casos (pouco mais de um terço), a doença ocorre de forma esporádica, como resultado de uma mutação *de novo* (não herdada) que surge espontaneamente no gene DMD durante a formação dos gametas ou nas fases iniciais do desenvolvimento embrionário. O estudo também observou que a frequência de portadoras tende a ser menor em mães de pacientes com DMD com mutações do tipo deleção (53,5%) do que naquelas com duplicações (66,7%) ou pequenas mutações (67,9%), sugerindo que as mutações *de novo* podem ser mais frequentes em deleções.

Na DMD, as mutações geralmente causam um deslocamento da matriz de leitura aberta (*open reading frame*, ORF), sendo por isso denominada mutação *out-of-frame*. Para que a célula produza a proteína distrofina corretamente, os éxons precisam se unir em fase após o *splicing* (remoção dos íntrons), preservando a ORF. Em outras palavras, isso significa que o número total de nucleotídeos nas junções entre os éxons remanescentes precisa ser múltiplo de três,

para que os códons (trincas de nucleotídeos que especificam cada aminoácido) continuem sendo lidos corretamente do início ao fim do RNAm. Quando uma deleção desloca essa matriz, o RNAm resultante se torna instável e a distrofina produzida é rapidamente degradada, caracterizando o quadro de DMD. Por outro lado, quando a mutação preserva a ORF (mutação *in-frame*), é possível produzir uma proteína internamente truncada, porém parcialmente funcional. Essa expressão residual de distrofina resulta em um fenótipo mais brando, característico da distrofia muscular de Becker (DMB), uma condição comparativamente menos grave.²⁰

4.1.5 Diagnóstico e classificação

O diagnóstico da DMD é estabelecido por meio da integração de dados clínicos, laboratoriais e genéticos. A dosagem sérica de creatina quinase (CK) geralmente mostra elevação e representa um dos primeiros achados laboratoriais sugestivos da doença. A confirmação diagnóstica baseia-se, prioritariamente, na identificação de mutações no gene DMD por meio de testes moleculares. Em situações nas quais os testes genéticos não são conclusivos, a biópsia muscular pode ser indicada. A análise histopatológica tipicamente demonstra necrose e regeneração muscular intensas, enquanto a imunohistoquímica evidencia ausência ou redução significativa da expressão da proteína distrofina.^{7,21}

Existem diferentes classificações da doença e aqui será apresentada a classificação proposta por Bushby *et al.*, 2010,⁵ que inclui cinco estágios principais da progressão da DMD:

- a) **Estágio pré-sintomático**, com suspeita de atraso do desenvolvimento e diagnóstico com base em histórico familiar e/ou na alteração dos níveis séricos de creatina quinase.
- b) **Estágio ambulatorial inicial**, observa-se sinal de Gowers (fraqueza nos membros inferiores, sendo necessário que a criança realize uma manobra para se levantar do chão com apoio das mãos), andar gingado e caminhada na ponta dos pés, por exemplo.
- c) **Estágio ambulatorial tardio**, quando há piora da marcha, perda da capacidade de subir escadas e de se levantar do chão.
- d) **Estágio não ambulatorial inicial**, no qual a capacidade de se autoimpulsionar e de manter a postura ainda pode estar preservadas, mas a escoliose já pode ser observada, sendo necessário avaliar a necessidade de intervenção cirúrgica.⁵ Nesse estágio,

avaliações pulmonares e cardiovasculares são frequentes, além da avaliação do uso de cadeiras de rodas e assentos adequados, entre outras adaptações.

- e) **Estágio não ambulatorial tardio**, com limitação na função dos membros superiores e na manutenção postural, disfagia e comprometimento respiratório, progredindo para o uso da ventilação mecânica (noturna ou contínua).¹⁷

4.2 Tratamento atual para a condição de saúde

A DMD é uma doença progressiva e a abordagem geral para o seu tratamento é multidisciplinar, envolvendo cuidados multiprofissionais e intervenções farmacológicas e não farmacológicas voltadas à prevenção e ao manejo do agravamento dos sinais e sintomas.

4.2.1 Tratamento farmacológico

Corticosteroides (deflazacorte, prednisona e prednisolona) são prescritos para todas as pessoas diagnosticadas com DMD, mesmo após a perda da capacidade de deambular. Sua descontinuação é recomendada apenas em casos de eventos adversos não manejáveis clinicamente.^{22,23} Betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina podem ser indicados para o comprometimento cardíaco.²²

Não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a DMD. Em relação às opções farmacológicas, os corticosteroides prednisona e prednisolona, considerados a terapia padrão para retardar a progressão da fraqueza muscular e a perda da capacidade de andar, encontram-se disponíveis no SUS por meio da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)^{25,26}, no Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Estas opções terapêuticas possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

No âmbito da saúde suplementar, a prednisona e a prednisolona não possuem cobertura obrigatória pelos planos de saúde por serem medicamentos de uso domiciliar administrados por via oral, conforme as diretrizes do Rol de Eventos e Procedimentos em Saúde da ANS.

No Brasil, a casimersena não possui registro vigente na Anvisa, conforme consulta realizada em 18 de agosto de 2026.²⁷

4.2.2 Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico engloba reabilitação física global, com treinamento muscular sistêmico e respiratório, com o objetivo de melhorar a força e resistência muscular, preservar a amplitude dos movimentos e garantir o uso adequado de órteses.²²

Em todos os estágios da DMD, é preconizado o acompanhamento nutricional, a atualização vacinal, e monitoramento cardíaco e respiratório. Com a perda da deambulação, a avaliação da capacidade funcional respiratória deve ser mais frequente e, com a progressão da doença, ventilação mecânica pode ser necessária.²²

Suporte emocional com psicoterapia (tanto para a criança quanto para familiares e cuidadores), apoio para dificuldades de aprendizagem e manejo de comorbidades cognitivas e comportamentais também são recomendados ao longo da evolução da DMD.²²

Nota: para manter o padrão editorial, e, por se tratar de conteúdo técnico comum à condição clínica abordada, as seções introdutórias desta revisão sistemática, relacionadas à descrição clínica, ao diagnóstico e ao tratamento da DMD, são semelhantes às seções da revisão sistemática sobre givinostat para DMD, desenvolvida pela mesma equipe de pesquisa e disponibilizada no sistema e-natjus (<https://www.pje.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=b40eb410a6fd332db11b9ccb20d2ff56ab147ad0>)

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

5.1 Descrição técnica

A casimersena, nome comercial Amondys 45[®], é um oligonucleotídeo antissenso (ASO, do inglês *antisense oligonucleotide*) da subclasse oligômero morfolino fosforodiamidato (PMO, do inglês *phosphorodiamidate morpholino oligomer*). ASOs são pequenas moléculas de DNA ou RNA, de fita simples ou dupla, sintetizadas a partir de nucleotídeos quimicamente modificados e que têm como alvo uma sequência específica do RNA.²⁸⁻³⁰

Administrada por infusão intravenosa, a casimersena foi desenvolvida para se ligar a uma região específica do pré-RNA mensageiro do gene *DMD*, correspondente ao éxon 45, promovendo o salto desse éxon durante seu processamento (*splicing*). O objetivo é que o salto do éxon restaure o quadro de leitura (*reading frame*) do RNA mensageiro (RNAm), permitindo a produção de uma proteína distrofina internamente truncada, porém potencialmente funcional.³¹

A casimersena foi aprovada em 2021 pela Food and Drug Administration (FDA) sob o regime de aprovação acelerada, baseada em um desfecho substituto e condicionada à confirmação do benefício clínico. A indicação é para tratamento da DMD em pacientes com mutação confirmada no gene *DMD* passível de salto do éxon 45.³² O medicamento está disponível nos Estados Unidos em frascos para dose única contendo o medicamento como uma solução de 100 mg/2 mL (ou seja, 50 mg/mL). A dosagem recomendada é de 30 mg/kg, administrada uma vez por semana como infusão intravenosa.³²

Não foi identificado registro de aprovação da casimersena na European Medicines Agency (EMA), conforme consulta realizada em 18 de agosto de 2026.⁷⁵

No Brasil, a casimersena não foi avaliada pela Anvisa e não possui um registro sanitário vigente.²⁷

Disponibilidade no SUS

A casimersena não está disponível no SUS para o tratamento da DMD.

Disponibilidade no setor suplementar

Não foi identificada cobertura obrigatória específica no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para a casimersena no tratamento da DMD.

Segurança da tecnologia

Conforme bula do medicamento aprovada pela FDA, não há contraindicações específicas à casimersena. Os eventos adversos mais frequentemente observados nos participantes tratados com o medicamento foram infecção do trato respiratório superior, tosse, febre e cefaleia.^{33,34} Assim como outros oligonucleotídeos antissenso, a casimersena distribui-se predominantemente para os rins e foi associada à toxicidade renal em estudos pré-clínicos. Desse modo, conforme descrito em bula, parâmetros de função renal adequados para DMD devem ser monitorados.^{31,32}

Quanto aos aspectos de segurança relacionados ao tipo de tecnologia (terapia direcionada ao RNA), a casimersena não apresentou efeito mutagênico em ensaios *in vitro* ou *in vivo*.^{33,35} A ocorrência de ligações fora do alvo (*off-target*) da casimersena foi avaliada em todo o

genoma humano por meio de análises *in silico*, demonstrando potencial mínimo para ligação fora do alvo.^{33,35}

5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar

O manejo de pessoas com DMD envolve uma abordagem multidisciplinar, principalmente fisioterapia e terapia ocupacional, incluindo a combinação de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos.^{7,22}

Os corticoides são recomendados para todas as pessoas diagnosticadas com DMD. Estão disponíveis no SUS a prednisona e a prednisolona. A descontinuação do corticoide é recomendada em casos de eventos adversos clinicamente não manejáveis.²²

5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)

As recomendações atuais de cuidado, como o uso de corticosteroides, medicamentos cardíacos e ventilação assistida, contribuem para a qualidade de vida, mas não modificam a progressão relacionada à causa subjacente da doença.^{36,37} Os corticosteroides podem contribuir para a preservação da força e da função muscular, entretanto, seu uso prolongado está associado a eventos adversos relevantes, incluindo osteoporose, ganho ponderal, hipertensão, diabetes e alterações endócrinas, exigindo acompanhamento clínico cuidadoso.²³

A casimersena tem como objetivo atuar diretamente na causa genética da doença ao promover a produção da proteína distrofina semifuncional.

5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar).

A casimersena não foi registrada pela Anvisa e não consta na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), conforme consulta realizada em 18 de agosto de 2026.³⁸ Em consulta a um site de preços americanos no dia 18 de agosto de 2026, o preço de

uma solução de 100 mg/2 mL era 1.570,78 dólares,³⁹ o que corresponde a cerca de R\$8.168,056, considerando a cotação de compra em 14 de agosto de 2026 (R\$5,20).⁴⁰

Os custos das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (corticoides), de acordo com a CMED, considerando preço de fábrica e ICMS de 18% estão apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1. Custos das tecnologias disponíveis no SUS para DMD

Tecnologia	Dose recomendada	Dispensação disponível e custo
Prednisona	0,75 mg/kg/dia OU 5 mg/kg/aos finais de semana	5 mg, 20 comprimidos: R\$ 12,45 20 mg, 10 comprimidos: R\$ 14,21 20 mg, 20 comprimidos: R\$ 21,35
Prednisolona	0,75 mg/kg/dia OU em ciclos de 10 dias contínuos e 10 dias de pausa	5 mg, 10 comprimidos: R\$ 6,77 5 mg, 20 comprimidos: R\$ 13,46 20 mg, 10 comprimidos: R\$ 17,74 40 mg, 7 comprimidos: R\$ 34,41

mg/kg: miligramas por quilograma

Fonte: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Os valores da CMED apresentados acima constituem referencial regulatório e não necessariamente dados efetivos de aquisição e financiamento do SUS. Consulta realizada em 18 de agosto de 2026.

Nota: Determinados termos e siglas foram mantidos em inglês nesta revisão sistemática por serem amplamente utilizados na literatura científica brasileira sem tradução equivalente de uso corrente.

6. MÉTODOS

Essa revisão sistemática foi desenvolvida seguindo as recomendações metodológicas do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁴¹, e as recomendações de relato de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).⁴² O protocolo da revisão foi submetido prospectivamente na base de registro International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD420261414531, disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420261414531>).

O protocolo completo está disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/e10eac2b3f454e0d3820dbedec72c2ea.pdf>.

6.1 Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança da casimersena no tratamento de pessoas com DMD e mutação passível de salto do éxon 45?

A pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos) e *study design* (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 2**.

Quadro 2. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS

P (população)	Participantes de qualquer idade com diagnóstico confirmado de DMD devido a uma mutação passível de salto do éxon 45.
I (intervenção)	Casimersena associada ou não a corticosteroides sistêmicos e/ou cuidado multidisciplinar.
C (comparador(es))	• Placebo com ou sem corticosteroides sistêmicos e/ou cuidado multidisciplinar conforme as diretrizes de cuidado estabelecidas para DMD (por exemplo, reabilitação, manejo cardíaco, respiratório, nutricional, psicossocial e endócrino). • Corticosteroides sistêmicos (por exemplo, prednisona, prednisolona ou deflazacort) com ou sem cuidado multidisciplinar. • Outro tratamento ativo (por exemplo, givinostat e delandistrogeno moxeparvovec) com ou sem cuidado multidisciplinar.
O (desfechos – <i>outcomes</i>)	Desfechos primários • Capacidade funcional avaliada pela ferramenta North Star Ambulatory Assessment (NSAA) • Eventos adversos graves Desfechos secundários • Capacidade funcional avaliada por testes cronometrados • Função motora • Função pulmonar • Função cardíaca • Qualidade de vida • Expressão da proteína distrofina • Quaisquer eventos adversos

**S (tipo de estudo –
study design)**

Ensaio clínico randomizado (ECR).

PICOS, acrônimo para população, intervenção, comparador, outcomes (desfechos) e study design (tipo de estudo).

6.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** pessoas de qualquer idade com diagnóstico confirmado de DMD devido a uma mutação passível de salto do éxon 45;
- **Intervenção:** casimersena, em qualquer dose, esquema ou duração de tratamento, associado ou não a corticosteroides sistêmicos e/ou tratamento não farmacológico;
- **Comparador (es):** placebo, corticosteroides sistêmicos ou qualquer tratamento ativo ou não farmacológico. A combinação foi considerada somente nos casos em que a mesma cointervenção foi igualmente administrada ao grupo de intervenção.
- **Tipo de estudo incluído:** apenas ECR foram considerados. Para ensaios clínicos *crossover*, apenas a primeira fase do processo de intervenção seria considerada para análise.

6.3 Desfechos de interesse

Desfechos primários

1. Capacidade funcional, avaliada por meio da ferramenta North Star Ambulatory Assessment (NSAA).
2. Eventos adversos graves, avaliados pela frequência de participantes que apresentaram pelo menos um evento adverso grave. Conforme definido pela FDA, eventos adversos graves são aqueles que, em qualquer dose, resultam em morte, representam risco de vida para o paciente, exigem hospitalização ou prolongam uma hospitalização já em curso, causam incapacidade ou deficiência permanente ou significativa, exigem intervenção para prevenir comprometimento ou dano permanente ou causam anomalia congênita ou malformação.⁴³

Desfechos secundários

1. Capacidade funcional, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitados a teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) ou por ferramentas

cronometradas como tempo para levantar-se do chão a partir do decúbito dorsal (TTR, *time to rise*).

2. Função motora, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitados a Motor Function Measurement (MFM).
3. Função pulmonar, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitados à capacidade vital forçada.
4. Função cardíaca, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitados ao volume de enchimento do ventrículo esquerdo.
5. Qualidade de vida, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitados a, Short-Form Health Survey de 36 itens (SF-36).
6. Expressão da distrofina, avaliada por meio de biópsia muscular.
7. Quaisquer eventos adversos, avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso.

De forma a auxiliar a compreensão desta revisão, as principais ferramentas utilizadas para avaliação da capacidade funcional e consideradas pelos ensaios clínicos randomizados incluídos estão apresentadas no **Anexo I**. A avaliação dos desfechos não está limitada às ferramentas apresentadas no anexo, mas eles devem ter sido avaliados pelos ensaios clínicos com ferramentas ou métodos válidos para tal.

6.4 Busca por estudos

6.4.1 Busca eletrônica

Foi realizada uma busca ampla da literatura nas seguintes bases de dados ou repositórios eletrônicos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, via Wiley).
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier);
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Fontes adicionais foram consideradas para busca de estudos relevantes:

- Registros de protocolos de estudos clínicos: Clinicaltrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP).

- Literatura cinzenta: Data Archiving and Networked Services (DANS).
- Busca manual em listas de referências dos estudos relevantes.

6.4.2 Estratégias de busca

Todas as buscas foram realizadas em 18 de junho de 2026, com estratégias sensíveis elaboradas a partir do vocabulário controlado de cada base, incluindo sinônimos, termos da árvore hierárquica e termos livres relacionados. Não foram aplicados filtros de data, idioma ou tipo de publicação (resumo ou texto completo). As estratégias de busca utilizadas em cada base de dados, bem como os respectivos números de resultados, estão apresentados no **Anexo II**.

6.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases por meio da plataforma Rayyan.⁴⁴ A primeira fase compreendeu a triagem de títulos e resumos das referências obtidas por meio das buscas. Na segunda fase, os textos completos das referências consideradas potencialmente elegíveis foram lidos para confirmar a elegibilidade. Ambas as fases foram conduzidas por dois revisores independentes. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Os estudos excluídos após a segunda fase e as razões para a exclusão foram apresentados no **Anexo III**.

6.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes usando uma planilha padronizada no Microsoft Excel®, para extração das seguintes informações dos estudos incluídos:

- f) Informações gerais: autor, ano de publicação, país, delineamento do ECR, fonte de financiamento e conflitos de interesses.
- g) Participantes: número de participantes (n), idade média, sexo, gravidade da doença.
- h) Intervenção/comparador: nome, posologia (dose, método de aplicação, frequência), número de participantes dos grupos intervenção e controle, e tempo de seguimento.

- i) Desfechos: nome, definição, ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito e suas medidas de confiança e variância, e o *time point* (momento) de avaliação.

6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A ferramenta da Cochrane (RoB versão original)⁴⁵ foi utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão. Dois revisores independentes conduziram esta etapa, e divergências foram resolvidas por meio de consenso após consulta a um terceiro revisor.

6.8 Unidade de análise

A unidade de análise foi o participante individual dos estudos incluídos.

6.9 Apresentação dos estudos

As características dos estudos incluídos foram descritas de forma narrativa, incluindo o número de participantes, braços dos estudos, tempo de seguimento, desfechos avaliados e seus resultados. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos de interesse para esta revisão sistemática.

6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados

Para variáveis dicotômicas foi utilizado risco relativo (RR) ou a razão de chances (*odds ratio* (OR), se nenhum ou poucos eventos) como medidas de estimativa de tamanho do efeito. Para variáveis contínuas foi utilizada a diferença de médias (DM) ou a diferença de médias padronizada (DMP, se desfechos medidos com ferramentas diferentes). Um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi considerado.⁴¹

Metanálises com modelo de efeitos randômicos usando o *software* Review Manager (RevMan 5.4) foram planejadas caso os estudos individuais fossem clinicamente e metodologicamente homogêneos o suficiente para serem agrupados.

6.11 Investigação da heterogeneidade

Se fossem conduzidas metanálises, o teste Chi^2 seria utilizado para testar a presença de heterogeneidade estatística (inconsistência) e o I^2 seria utilizado para investigar a magnitude da inconsistência ($I^2 > 50\%$ indicando inconsistência significativa).⁴¹

6.12 Análises adicionais

Não foram planejadas análises adicionais.

6.13 Investigação de viés de publicação

A avaliação do viés de publicação teria sido realizada por meio da inspeção visual dos gráficos em funil, caso pelo menos 10 estudos fossem agrupados em uma metanálise.⁴¹

6.14 Dados faltantes

Os autores dos estudos incluídos foram contatados para obter os dados ausentes quando necessário.

6.15 Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi realizada por meio da abordagem Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).² As avaliações foram feitas por comparação e por desfecho e utilizaram os seguintes critérios: risco de viés, imprecisão, inconsistência, evidências indiretas e viés de publicação. Os resultados e os julgamentos foram apresentados em uma tabela de resumo dos achados, seguindo o modelo da ferramenta GRADEpro (<https://www.gradepro.org/>).

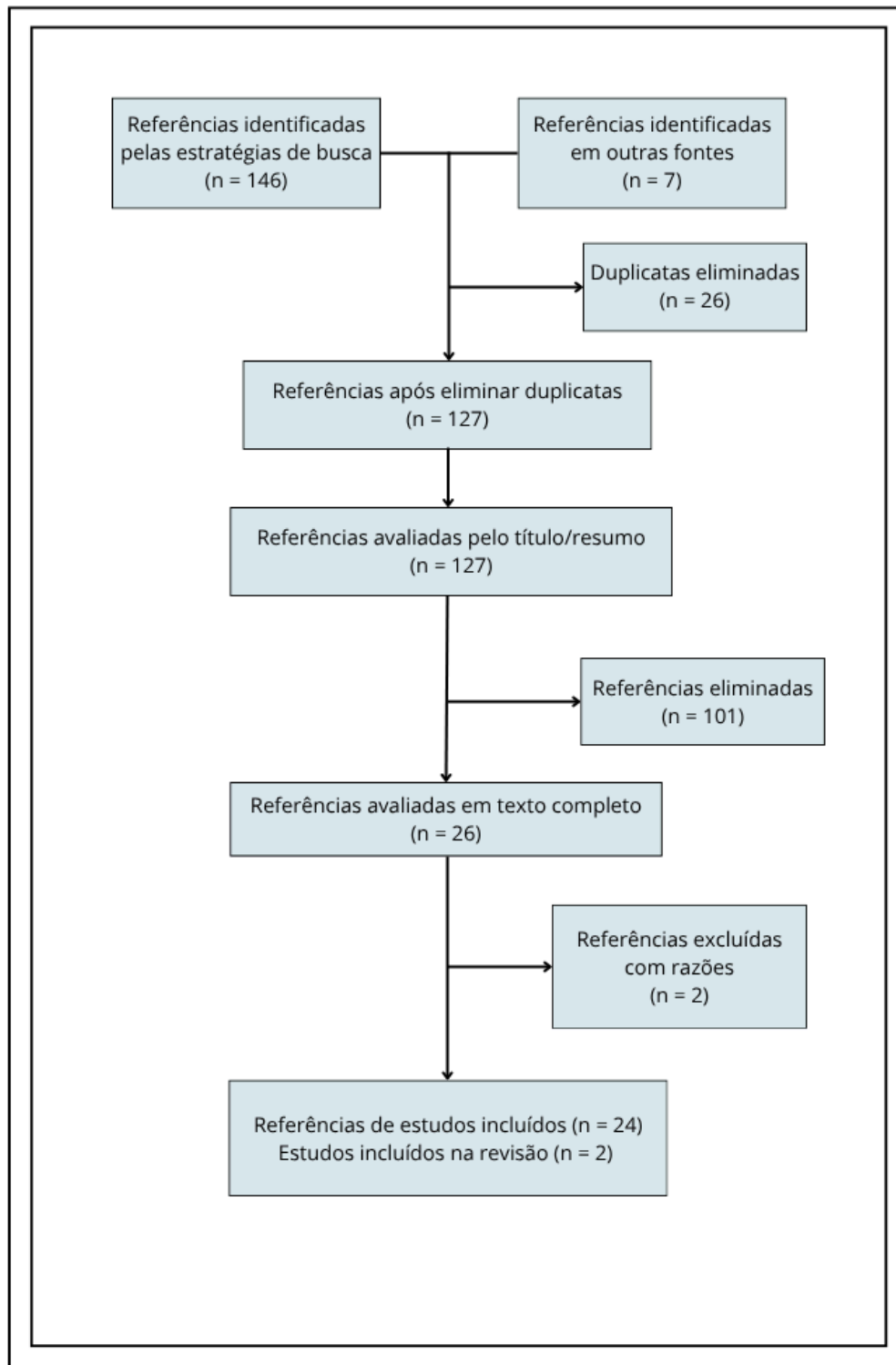
7. RESULTADOS

7.1 Resultados da busca

As buscas em bases de dados recuperaram 146 referências e 7 referências foram identificadas no sítio eletrônico da empresa fabricante da casimersena.⁴⁶ Das 153 referências recuperadas, 26 duplicatas foram detectadas e, portanto, restaram 127 referências para serem analisadas pelo título e resumo. Destas, 101 foram eliminadas por não preencherem os critérios de elegibilidade, e 26 referências foram classificadas como potencialmente elegíveis e avaliadas em texto completo. Após essa avaliação, duas referências foram excluídas, com as respectivas razões registradas. Ao final, 24 referências, correspondentes a dois ECR, foram incluídas nesta revisão sistemática.

Os ECR excluídos e as justificativas para exclusão encontram-se no **Anexo III**. A **Figura 1** apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos



7.2 Características dos estudos incluídos

Os dois ECRs incluíram um total de 149 participantes e avaliaram a comparação casimersena *versus* placebo.

- O ECR de Wagner⁴⁷⁻⁵³ (Estudo 4045-101) foi publicado em 2021 e incluiu 12 participantes, acompanhados por 12 semanas.
- O ECR ESSENCE⁵⁴⁻⁷¹ (Estudo 4045-301) avaliou duas tecnologias: casimersena e golodirsena. Para a avaliação da casimersena, o estudo incluiu 137 participantes, acompanhados por 96 semanas. Entretanto, até a data de publicação desta revisão, os resultados finais do ECR estavam disponíveis apenas na forma de pôster, no qual os dados dos participantes tratados com casimersena e golodirsena foram apresentados de maneira agregada em um único grupo, denominado PMO (subclasse farmacológica à qual ambos os medicamentos pertencem).

Com o objetivo de obter os resultados específicos da casimersena no ECR ESSENCE, foi enviado, em 25 de junho de 2026, um e-mail ao primeiro autor do pôster. Na mesma data, o autor informou que o manuscrito encontrava-se em preparação para submissão e, por esse motivo, os dados desagregados não poderiam ser compartilhados.

Por outro lado, alguns resultados referentes exclusivamente aos participantes tratados com casimersena estão disponíveis em resumos e pôsteres que apresentam uma análise interina conduzida com 43 participantes acompanhados por 48 semanas. Dessa forma, esses resultados interinos foram utilizados na presente revisão.

As principais características dos ECR incluídos estão apresentadas no **Quadro 3**.

Quadro 3. Características dos ECR incluídos (n = 2)

Estudo (Autor, ano)	Wagner 2021 ⁴⁷⁻⁵³ Estudo 4045-101	ESSENCE ⁵⁴⁻⁷¹ Estudo 4045-301
Delineamento do estudo	ECR, fase 1/2, paralelo, múltiplos centros	ECR, fase 3, paralelo, múltiplos centros
Registro	NCT02530905	NCT02500381
Local / período	Estados Unidos Outubro/ 2015 a outubro/ 2018	Argentina, Austrália, Bélgica, Bulgária, Canadá, República Tcheca, Dinamarca, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Índia, Irlanda, Israel, Itália, México, Polónia, Rússia, Sérvia, Coreia do Sul, Espanha, Suécia, Reino Unido, Estados Unidos Setembro/ 2016 a outubro/ 2025
Participantes	• Sexo masculino, idade de 7 a 21 anos de idade, com diagnóstico clínico de DMD e mutação passível de salto do éxon 45 confirmada geneticamente • DMD em estágio avançado: não deambulantes ou incapazes de caminhar pelo menos 300 metros no TC6M • Funções cardíaca e pulmonar estáveis • Em uso de dose estável de corticosteroides orais ou não receberam corticosteroides orais por pelo menos 24 semanas antes do início do estudo • Amostra: 12 participantes	• Sexo masculino, idade de 7 a 13 anos de idade, com diagnóstico clínico de DMD e mutação passível de salto do éxon 45 • Deambulantes • Em uso de dose estável de corticosteroides orais por ≥ 24 semanas antes da semana 1 • Distância no TC6M de ≥ 300 m e ≤ 450 m • Função pulmonar estável, com CVF prevista $\geq 50\%$ • Amostra: 225 participantes (90 casimersena, 58 golodirsena, 47 placebo com mutação passível de salto do éxon e 30 placebo com mutação passível de salto do éxon 53) • Genótipo: mutação passível de salto do éxon 45 (61%) e mutação passível de salto do éxon 53 (39%)
Tecnologia	Casimersena (n=8) Infusão IV com escalonamento de dose: 4, 10, 20 e 30 mg/kg administradas 1 vez por semana por no mínimo 2 semanas por nível de dose: 4 mg/kg nas semanas 1 e 2; 10 mg/kg nas semanas 3 e 4; 20 mg/kg nas semanas 5 e 6; e 30 mg/kg a partir da semana 7.	Casimersena (n=90) Infusão IV, semanal, na dose de 30 mg/kg, por 96 semanas
Comparador	Placebo (n=4) Infusão IV, 1 vez por semana por aproximadamente 12 semanas	Placebo (n=47) Infusão IV, 1 vez por semana por 96 semanas

Desfechos e <i>time point</i> (momento) de avaliação	<i>Primários</i> • Segurança e tolerabilidade: frequência de participantes que apresentaram eventos adversos leves, moderados ou graves • Porcentagens de participantes que preencheram critérios de anormalidade potencialmente clinicamente significativos em parâmetros laboratoriais, sinais vitais, ECG e/ou ECO. <i>Secundários</i> • Caracterização de parâmetros farmacocinéticos da casimersena depois da administração IV (amostras seriadas de sangue e urina): AUC_{∞}, CL, C_{max}, $t_{1/2}$, t_{max}, V_{ss} <i>Time point</i> (momento) de avaliação*: 12 semanas	Primário • Capacidade funcional (VRB na velocidade de subida de 4 degraus na semana 96) Secundários • Capacidade funcional (VRB na velocidade de subida de 4 degraus na semana 144) • Capacidade funcional (VRB na distância do TC6M) • Capacidade funcional (VRB na velocidade do teste de caminhar/correr 10 metros) • Capacidade funcional (VRB na velocidade de levantar do chão) • Capacidade funcional (VRB na NSAA na semana 96) • Segurança até a semana 144 • VRB nos níveis de proteína distrofina na semana 48 ou semana 96 <i>Time points</i> (momentos) de avaliação*: 48 e 96 semanas
Conflitos de interesse	Os autores declaram recebimento de honorários por consultoria, participação em conselhos consultivos, e/ou vínculo empregatício e participação acionária na empresa financiadora do estudo (Sarepta Therapeutics, Inc.) e/ou em outras empresas do setor.	Os autores declaram recebimento de honorários por consultoria, participação em conselhos consultivos, e/ou vínculo empregatício e participação acionária na empresa financiadora do estudo (Sarepta Therapeutics, Inc.) e/ou em outras empresas do setor.
Fontes de financiamento	Sarepta Therapeutics, Inc.	Sarepta Therapeutics, Inc.

*Os estudos foram conduzidos em dois períodos: um mascarado (*double-blind*) e um período aberto de extensão (*open-label*). Os momentos de avaliação referem-se ao período mascarado do estudo, cujos dados foram extraídos nesta revisão sistemática. CVF: capacidade vital forçada; ECO: ecocardiograma; ECG: eletrocardiograma; ECR: Ensaio clínico randomizado; DMD: Distrofia Muscular de Duchenne; IV: intravenosa; NSAA: North Star Ambulatory Assessment; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; VRB: Variação em relação ao basal. AUC_{∞} , área sob a curva de concentração-tempo do tempo 0 extrapolada para o infinito; CL, depuração (clearance) corporal total após administração intravenosa; C_{max} , concentração máxima observada; $t_{1/2}$, meia-vida da fase terminal; t_{max} , tempo até a concentração máxima observada; V_{ss} , volume de distribuição no estado de equilíbrio.

7.3 Risco de viés dos ECR incluídos

O risco de viés dos ECR incluídos foi avaliado pela ferramenta de risco de viés da Cochrane.⁴⁵ Os julgamentos por desfechos estão representados na **Figura 2** e detalhados no **Anexo IV**.

Figura 2. Risco de viés dos ECR incluídos e com resultados disponíveis (RoB Cochrane)

	ESSENCE, 2026	Wagner, 2021	
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	+	+	
Sigilo de alocação (viés de seleção)	+	+	
Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Capacidade funcional - NSAA	+		
Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	+	+	
Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Capacidade funcional - testes cronometrados	+		
Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Função motora			
Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Função pulmonar			
Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Função cardíaca			
Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida			
Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Expressão da distrofia	+		
Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Quaisquer eventos adversos	+	+	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Capacidade funcional - NSAA	+		
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	+	+	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Capacidade funcional - testes cronometrados	+		
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função motora			
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função pulmonar			
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função cardíaca			
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida			
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Expressão da distrofia	+		
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Quaisquer eventos adversos	+		
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Capacidade funcional - NSAA	?		
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	?	+	
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Capacidade funcional - testes cronometrados	?		
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Função motora			
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Função pulmonar			
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Função cardíaca			
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida			
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Expressão da distrofia	?		
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Quaisquer eventos adversos	?	+	
Relato seletivo dos desfechos (viés de relato)		+	
Outros vieses	+	+	

Cor verde: baixo risco de viés; cor vermelha: alto risco de viés; cor amarela: risco incerto; sem cor: desfecho não avaliado pelo ECR.

7.4 Resultados dos ECR e avaliação da certeza da evidência

Os resultados dos ECR estão apresentados de forma narrativa e gráfica, de acordo com as comparações avaliadas e com os desfechos considerados por esta revisão sistemática. Os resultados dos estudos individuais, por desfecho, foram disponibilizados no Anexo V. A certeza no conjunto final das evidências foi avaliada por meio da abordagem GRADE².

Foram identificados dois ECR elegíveis que compararam casimersena *versus* placebo. Os desfechos avaliados e reportados pelos ECR foram distintos. Desse modo, não foi possível realizar sínteses quantitativas (metanálises).

Capacidade funcional avaliada pela NSAA

A capacidade funcional foi avaliada pela ferramenta NSAA (0 a 34, quanto menor a pontuação, maior a dependência. **Anexo I**) após 96 semanas de acompanhamento.⁶⁷ Dados específicos da casimersena não estavam disponíveis até o momento de publicação desta revisão (**Quadro 4**).

Eventos adversos graves

O risco de eventos adversos graves com o uso da casimersena foi incerto (RR 1,67; IC 95% 0,08 a 33,75; 1 ECR⁴⁸, n=12; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 4** e **Anexo V**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão e evidência indireta.

Capacidade funcional avaliada por testes cronometrados

A capacidade funcional foi avaliada, após 96 semanas de acompanhamento, por quatro testes cronometrados: velocidade de subida de 4 degraus, teste de caminhada de 6 minutos, velocidade do teste de caminhar/correr 10 metros e velocidade de levantar do chão (**Anexo V**).⁶⁷ Dados específicos da casimersena não estavam disponíveis até o momento de publicação desta revisão (**Quadro 4**).

Função motora

Este desfecho não foi avaliado pelos ECR incluídos.

Função pulmonar

Este desfecho não foi avaliado pelos ECR.

Função cardíaca

Este desfecho não foi avaliado pelos ECR.

Qualidade de vida

Este desfecho não foi avaliado pelos ECR.

Expressão da distrofina

A expressão da distrofina foi avaliada, após 48 semanas de acompanhamento, de três formas: níveis médios de distrofina, porcentagem média de fibras positivas para distrofina e intensidade média de fluorescência da distrofina.⁵⁴

Para os níveis médios de distrofina, a variação média em relação ao valor basal foi de 0,81% no grupo casimersena (n=27) e de 0,22% no grupo placebo (n=16), uma diferença de 0,59%.

Quanto à porcentagem média de fibras positivas para distrofina, a variação média em relação ao valor basal foi de 8,79% no grupo casimersena e de 0,51% no grupo placebo, uma diferença de 8,29%. Para a intensidade média de fluorescência, a variação média em relação ao valor basal foi de 0,04% no grupo casimersena (n=27) e de 0,004% no grupo placebo (n=16), uma diferença de 0,038%. O IC 95% não foi relatado e não foi possível calculá-lo com os dados reportados. Observou-se efeito incerto da casimersena quanto aos níveis médios de distrofina, quanto à porcentagem média de fibras positivas para distrofina e quanto à intensidade média de fluorescência (1 ECR⁵⁴; n=43; certeza da evidência muito baixa). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Quaisquer eventos adversos

Os efeitos da casimersena foram incertos (RR 1,00; IC 95% 0,72 a 1,39; 1 ECR⁴⁸; n=12; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 4** e **Anexo V**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão e evidência indireta.

Quadro 4. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: casimersena *versus* placebo. Desfechos primários

Problema de saúde ou população: pessoas com DMD e mutação passível de salto do éxon 45							
Intervenção: casimersena 30mg/kg							
Comparação: placebo							
Desfechos primários	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Casimersena	Diferença				
Capacidade funcional Avaliada por meio da NSAA 96 semanas	-	-	-	-	137 (1 ECR ⁵⁴⁻⁷¹)	Não avaliada	Dados insuficientemente relatados para calcular medidas síntese para estimar o tamanho do efeito e os respectivos intervalos de confiança. [#]
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave. 12 semanas	Não calculável			RR 1,67 (0,08 a 33,75)	12 (1 ECR ⁴⁷⁻⁵³)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos da casimersena no risco de eventos adversos graves são incertos.
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção. ECR: ensaio clínico randomizado; DM: Diferença de Média; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, IC: intervalo de confiança, NSAA: North Star Ambulatory Assessment, RR: risco relativo. # O ECR ESSENCE avaliou este desfecho. Contudo, até a data de publicação desta revisão sistemática, os resultados finais do ECR estavam disponíveis apenas na forma de pôster, no qual os dados dos participantes tratados com casimersena e golodirsena foram apresentados de maneira agregada em um único grupo denominado PMO (subclasse farmacológica à qual ambos os medicamentos pertencem). Resultados desagregados não foram compartilhados pelo autor do pôster. O manuscrito final do estudo ainda não havia sido publicado até o momento desta revisão. A análise interina do ECR, a qual apresenta dados específicos da casimersena, não avaliou este desfecho.							
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.							
Explicações do julgamento: a. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e o IC 95% é amplo o suficiente para incluir tanto benefício quanto a ausência de efeito clínico relevante ou risco (redução em três níveis). b. Evidência indireta: durante metade do período do estudo, os participantes receberam uma dose diferente de 30 mg/kg. Do total de 12 semanas, a dose de 30 mg/kg foi administrada nas últimas 6 semanas (semana 7 ao final do período mascarado). Nas primeiras 6 semanas, a dose foi titulada progressivamente (4 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg) (redução em um nível).							

Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: casimersena *versus* placebo. Desfechos secundários

Problema de saúde ou população: pessoas com DMD e mutação passível de salto do éxon 45 Intervenção: casimersena 30mg/kg Comparação: placebo							
Desfechos secundários	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Casimersena	Diferença				
Capacidade funcional Avaliada pela velocidade de subida de 4 degraus 96 semanas					137 (1 ECR ⁵⁴⁻⁷¹)	Não avaliada	Dados insuficientemente relatados para calcular medidas síntese para estimar o tamanho do efeito e os respectivos intervalos de confiança [#]
Capacidade funcional Avaliada pelo TC6M 96 semanas					137 (1 ECR ⁵⁴⁻⁷¹)	Não avaliada	Dados insuficientemente relatados para calcular medidas síntese para estimar o tamanho do efeito e os respectivos intervalos de confiança [#]
Capacidade funcional Avaliada pela velocidade do teste de caminhar/correr 10 metros 96 semanas					137 (1 ECR ⁵⁴⁻⁷¹)	Não avaliada	Dados insuficientemente relatados para calcular medidas síntese para estimar o tamanho do efeito e os respectivos intervalos de confiança [#]
Capacidade funcional Avaliada pela velocidade de levantar do chão 96 semanas					137 (1 ECR ⁵⁴⁻⁷¹)	Não avaliada	Dados insuficientemente relatados para calcular medidas síntese para estimar o tamanho do efeito e os respectivos intervalos de confiança [#]
Função motora	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Função pulmonar	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Função cardíaca	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado

Expressão da distrofina Níveis médios de distrofina (%) <i>48 semanas</i>	A variação média em relação ao valor basal foi de 0,81% no grupo casimersena (n=27) e de 0,22% no grupo placebo (n=16), com uma diferença na mudança média entre os grupos de 0,59%.				43 ^{\$} (1 ECR ⁵⁴⁻⁷¹)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos da casimersena na expressão da distrofina são incertos.
Expressão da distrofina Média de fibras positivas para distrofina (%) <i>48 semanas</i>	A variação média em relação ao valor basal foi de 8,79% no grupo casimersena (n=27) e de 0,51% no grupo placebo (n=16), com uma diferença na mudança média entre os grupos de 8,29%.				43 ^{\$} (1 ECR ⁵⁴⁻⁷¹)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos da casimersena na expressão da distrofina são incertos.
Expressão da distrofina Intensidade média de fluorescência da distrofina (%) <i>48 semanas</i>	A variação média em relação ao valor basal foi de 0,04% no grupo casimersena (n=27) e de 0,004% no grupo placebo (n=16), com uma diferença na mudança média entre os grupos de 0,038%.				43 ^{\$} (1 ECR ⁵⁴⁻⁷¹)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos da casimersena na expressão da distrofina são incertos.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso <i>12 semanas</i>	1.000 a cada 1.000	1.000 a cada 1.000 (de 720 a 1.000)	0 a menos a cada 1.000 (de 280 a menos a 390 a mais)	RR 1,00 (0,72 a 1,39)	12 (1 ECR ⁴⁷⁻⁵³)	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d}	Os efeitos da casimersena no risco de quaisquer eventos adversos são incertos. <i>Todos os participantes apresentaram pelo menos um evento adverso</i>
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção. ECR: ensaio clínico randomizado; DM: Diferença de Média; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, IC: intervalo de confiança, NSAA: North Star Ambulatory Assessment, RR: risco relativo, TC6M: teste de caminhada de 6 minutos. # O ECR ESSENCE avaliou este desfecho. Contudo, até a data de publicação desta revisão sistemática, os resultados finais do ECR estavam disponíveis apenas na forma de pôster, no qual os dados dos participantes tratados com casimersena e golodirsena foram apresentados de maneira agregada em um único grupo denominado PMO (subclasse farmacológica à qual ambos os medicamentos pertencem). Resultados desagregados não foram compartilhados pelo autor do pôster. O manuscrito final do estudo ainda não havia sido publicado até o momento desta revisão. A análise interina do ECR, a qual apresenta dados específicos da casimersena, não avaliou este desfecho. \$ Dados extraídos da análise interina do ECR ESSENCE, a qual apresentou dados específicos da casimersena para 43 participantes acompanhados por 48 semanas.							
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.							

Explicações do julgamento:

a. Risco de viés: o ECR ESSENCE, 2026 apresentou alto risco de viés de relato seletivo dos desfechos e risco incerto de viés de atrito (redução em um nível).

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50% (redução em dois níveis).

c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e o IC 95% é amplo o suficiente para incluir tanto benefício, quanto a ausência de efeito clínico relevante ou risco, variando de uma redução de 28% a um aumento de 39% do risco de quaisquer eventos adversos (redução em três níveis).

d. Evidência indireta: durante metade do período do estudo, os participantes receberam uma dose diferente de 30 mg/kg. Do total de 12 semanas, a dose de 30 mg/kg foi administrada nas últimas 6 semanas (semana 7 ao final do período mascarado). Nas primeiras 6 semanas, a dose foi titulada progressivamente (4 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg) (redução em um nível).

8. DISCUSSÃO

Os efeitos da casimersena em pessoas com DMD e mutação passível de salto do éxon 45 foram avaliados por dois ECR, incluindo 149 participantes. Os ECR avaliaram os efeitos da casimersena, comparada ao placebo, durante 12 e 96 semanas.

Os achados desta revisão indicam incertezas quanto aos efeitos da casimersena sobre a expressão da distrofina, eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos (certeza da evidência muito baixa). Os efeitos da casimersena sobre a capacidade funcional foram avaliados pelo ECR ESSENCE⁵⁴⁻⁷¹, entretanto os dados específicos da casimersena não foram disponibilizados até o momento de publicação desta revisão sistemática. Os desfechos de função motora, função pulmonar, função cardíaca e qualidade de vida não foram avaliados pelos ECR.

Os ECR incluídos apresentaram limitações metodológicas. No ECR ESSENCE⁵⁴⁻⁷¹, observou-se alto risco de viés de relato seletivo dos desfechos e risco incerto de viés de atrito. No ECR de Wagner⁴⁷⁻⁵³, as principais limitações foram o pequeno tamanho amostral e a natureza indireta da evidência para a casimersena 30 mg/kg por 12 semanas, uma vez que, nas primeiras seis semanas, foram administradas doses inferiores.

Outra limitação importante dos ECR incluídos foi a ausência de avaliação da função pulmonar, função cardíaca e qualidade de vida, desfechos considerados clinicamente relevantes.

Quanto ao desfecho expressão da distrofina, é válido ressaltar que, embora níveis de distrofina inferiores a 3–5% integrem os critérios diagnósticos da DMD e possam indicar a existência de um limiar relevante para o fenótipo clínico⁷², a porcentagem de distrofina no tecido muscular não se correlaciona de forma consistente com as manifestações clínicas.⁷²⁻⁷⁴

Quanto à autorização comercial, no Brasil a tecnologia não possui registro na Anvisa, conforme consulta realizada em 18 de agosto de 2026.²⁷ A casimersena foi aprovada pela FDA em 2021^{31,32} para pacientes com DMD com mutação passível de salto do éxon 45. Não foi identificado registro de aprovação da casimersena na EMA, conforme consulta realizada em 18 de agosto de 2026.⁷⁵

No que se refere à incorporação da casimersena em sistemas de saúde para o tratamento da DMD, em consulta realizada em 18 de agosto de 2026, não há registros de recomendações formais por parte de agências de tecnologias em saúde, como Canada's Drug Agency⁷⁶ (CDA-AMC, Canadá) ou National Institute for Health and Care Excellence⁷⁷ (NICE, Reino Unido). No SUS, não foi identificada avaliação ou recomendação da Conitec para a casimersena. Na saúde suplementar, não foi identificada cobertura obrigatória específica no Rol da ANS para essa tecnologia na indicação analisada.

A publicação dos resultados finais completos do ECR ESSENCE⁵⁴⁻⁷¹ poderá contribuir com novas evidências sobre os efeitos do medicamento para pessoas com DMD.

9. CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática mapeou as melhores evidências disponíveis sobre o uso da casimersena, comparada ao placebo, no tratamento de pessoas com DMD com mutação passível de salto do éxon 45. Com base nos dois ECR existentes, observou-se incerteza quanto aos efeitos da casimersena sobre a expressão da distrofina, quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves. Os desfechos de função motora, função pulmonar, função cardíaca e qualidade de vida não foram avaliados pelos ECR incluídos. Um ECR avaliou os desfechos de capacidade funcional, tanto por meio da ferramenta NSAA como por testes cronometrados, porém os dados específicos para a casimersena não foram disponibilizados até o momento de publicação desta revisão sistemática.

Ensaio clínico randomizado futuro e a publicação dos resultados finais do ECR ESSENCE poderão aprofundar a compreensão sobre a eficácia e a segurança da casimersena, fornecendo informações relevantes para avaliações futuras de sua indicação e papel na linha de cuidado das pessoas com DMD com mutação passível de salto do éxon 45

REFERÊNCIAS

1. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Chapter I: Introduction. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editores. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 [Internet]. Cochrane; 2024 [citado 2026 Mai 8]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/[bmj.39489.470347.AD](https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD).
3. Parahiba S, Dorneles G, Stein AT, de Oliveira Junior HA, Ferreira JC, Correia LCL, et al. Informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions: cross-cultural translation of Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation plain language into Portuguese language. *J Clin Epidemiol*. 2025;187:111923. doi:10.1016/j.jclinepi.2025.111923.
4. Health Technology Assessment Glossary. INAHTA. Disponível em: <https://htaglossary.net/health+technology>. Acessado em 8 de maio de 2026.
5. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C. DMD care considerations working group. Diagnosis and management of duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):77-93. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
6. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):13. doi:10.1038/s41572-021-00248-3.
7. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al.; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):251-267. doi:10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
8. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat*. 2015;36(4):395-402. doi:10.1002/humu.22758.

9. Gao QQ, McNally EM. The dystrophin complex: structure, function, and implications for therapy. *Compr Physiol*. 2015;5(3):1223-1239. doi:10.1002/cphy.c140048.
10. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):141. doi:10.1186/s13023-020-01430-8.
11. Teixeira MSR, Martins GMA, Rodrigues JMM, Pessoa ALS, Santos ACC, Marques ER. Epidemiologia da distrofia muscular de Duchenne no Ceará. *Braz J Dev*. 2020;6(9):69591-69603. doi:10.34117/bjdv6n9-416.
12. Lorenz C, Kapoor A, Tomar A, et al. Modelling the epidemiology of Duchenne muscular dystrophy provides insights into the overall population and selected subpopulations in nine countries. *J Rare Dis*. 2025;4:73. doi:10.1007/s44162-025-00132-8.
13. Aartsma-Rus A, Fokkema I, Verschuuren J, Ginjaar I, van Deutekom J, van Ommen GJ, den Dunnen JT. Theoretic applicability of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat*. 2009;30(3):293-299. doi: 10.1002/humu.20918.
14. Sarepta Therapeutics. Sarepta DMD. Which mutations are amenable to exon 45 skipping? [Internet]. Rockland (MA): Sarepta Therapeutics; [citado 2026 Jun 23]. Disponível em: <https://www.sareptadmd.com/amondys45/exon-skipping/>. Acessado em 23 de junho de 2026.
15. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019;394(10213):2025-2038. doi:10.1016/S0140-6736(19)32910-1.
16. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359(9307):687-695. doi:10.1016/S0140-6736(02)07815-7.
17. Broomfield J, Hill M, Chandler F, Crowther MJ, Godfrey J, Guglieri M, et al. Developing a natural history model for Duchenne muscular dystrophy. *Pharmacoecon Open*. 2024;8(1):79-89. doi:10.1007/s41669-023-00450-x.
18. Bello L, Morgenroth LP, Gordish-Dressman H, Hoffman EP, McDonald CM, Cirak S; CINRG Investigators. DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology*. 2016;87(4):401-409. doi:10.1212/WNL.0000000000002891.
19. Lee T, Takeshima Y, Kusunoki N, Awano H, Yagi M, Matsuo M, Iijima K. Differences in carrier frequency between mothers of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *J Hum Genet*. 2014;59(1):46-50. doi:10.1038/jhg.2013.119.

20. Nakamura A, Shiba N, Miyazaki D, et al. Comparison of the phenotypes of patients harboring in-frame deletions starting at exon 45 in the Duchenne muscular dystrophy gene indicates potential for the development of exon skipping therapy. *J Hum Genet.* 2017;62:459-463. doi:10.1038/jhg.2016.152.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. Delandistrogeno moxeparvoveque para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne. Brasília: Ministério da Saúde. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-1028-dela-ndistrogeno-moxeparvoveque/@@display-file/file>. Acessado em 18 de agosto de 2026.
22. Araujo APQC, Saute JAM, Fortes CPDD, França MC Jr, Pereira JA, Albuquerque MAV, et al. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023;81(1):81-94. doi:10.1055/s-0043-1761466.
23. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD003725. doi:10.1002/14651858.CD003725.pub4.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Medicamentos para tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne [Internet]. Brasília: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec); 2022 Mar [citado 2026 Ago 18]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamuscularduchene.pdf/@@display-file/file. Acessado em 18 de agosto de 2026.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2024 [Internet]. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2025 [citado 2026 Ago 18]. 265 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024_2ed.pdf. Acessado em 18 de agosto de 2026.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Brasília: Ministério da Saúde; 2026. Disponível em: <http://ads.saude.gov.br/servlet/mstrWeb?Server=SRVBIPDF03&Project=DMBnafar&Port=0&evt>

[=3140&src=mstrWeb.3140&documentID=642B02B14CCFA8D7D876F3A50C77313B&uid=publico_bnafar&pwd=Bn@f@r\\$2077](#). Acessado em 18 de agosto de 2026.

27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Medicamento. Brasília: Anvisa; 2026. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br> . Acessado em 18 de agosto de 2026.

28. Kuijper EC, Bergsma AJ, Pijnappel WWMP, Aartsma-Rus A. Opportunities and challenges for antisense oligonucleotide therapies. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(1):72-87. doi:10.1002/jimd.12251.

29. Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, et al. Antisense technology: an overview and prospectus. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20:427–53. doi:10.1038/s41573-021-00162-z.

30. Lauffer MC, van Roon-Mom W, Aartsma-Rus A; N=1 Collaborative. Possibilities and limitations of antisense oligonucleotide therapies for the treatment of monogenic disorders. *Commun Med (Lond)*. 2024;4(1):6. doi:10.1038/s43856-023-00419-1.

31. Shirley M. Casimersen: First approval. *Drugs*. 2021;81:875-879. doi:10.1007/s40265-021-01512-2.

32. US Food and Drug Administration. Amondys 45 (casimersen) injection, for intravenous use: US prescribing information [Internet]. 2021 [citado 2026 Ago 18]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/2130261bl.pdf. Acessado em 18 de agosto

33. US Food and Drug Administration. Application number 213026Orig1s000 summary review [Internet]. 2021 Feb 18 [citado 2026 Ago 18]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/213026Orig1s000SumR.pdf. Acessado em 18 de agosto de 2026.

34. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Casimersen [atualizado 2022 Nov 29; citado 2026 Ago 18]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK588131/>. Acessado em 18 de agosto de 2026.

35. Wilton-Clark H, Yokota T. Casimersen for Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today (Barc)*. 2021;57(12):707-717. doi:10.1358/dot.2021.57.12.3352740.

36. Sejerson T, Bushby K; TREAT-NMD EU Network of Excellence. Standards of care for Duchenne muscular dystrophy: brief TREAT-NMD recommendations. *Adv Exp Med Biol*. 2009;652:13-21. doi:10.1007/978-90-481-2813-6_2.
37. Hoffman EP, Reeves E, Damsker J, Nagaraju K, McCall JM, Connor EM, Bushby K. Novel approaches to corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23(4):821-828. doi:10.1016/j.pmr.2012.08.003.
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Listas de preços de medicamentos [Internet]. Brasília (DF): Anvisa; [citado 2026 Aug 18]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Acessado em 18 de agosto de 2026.
39. Drugs.com. Amondys 45 prices, coupons, copay cards & patient assistance [Internet]. [citado 2026 Ago 18]. Disponível em: <https://www.drugs.com/price-guide/amondys-45>. Acessado em 18 de agosto de 2026.
40. Banco Central do Brasil. Cotações e boletins [Internet]. Brasília (DF): Banco Central do Brasil; [citado 2026 Ago 18]. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>. Acessado em 18 de agosto de 2026.
41. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5* (atualizado em agosto 2024). Cochrane, 2024. Disponível em: www.cochrane.org/handbook. Acessado em 8 de maio de 2026.
42. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
43. U.S. Food and Drug Administration. What is a serious adverse event? MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; [citado 2026 Jun 8]. Disponível em: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>. Acessado em 8 de junho de 2026.
44. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

45. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
46. Sarepta Therapeutics. Sarepta Congress Hub [Internet]. [citado 2026 Ago 18]. Disponível em: <https://www.sareptacongresshub.com/>. Acessado em 18 de agosto de 2026.
47. Wagner KR, Kuntz NL, Koenig E, East L, Upadhyay S, Han B, Shieh PB. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration trial. *Muscle Nerve*. 2021;64(3):285-292. doi:10.1002/mus.273agext.
48. NCT02530905. Dose-titration and open-label extension study of SRP-4045 in advanced stage Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2015- [citado 2026 Jul 2]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02530905>. Acessado em 2 de julho de 2026.
49. Wagner K, Kuntz N, Koenig E, East L, Upadhyay S, Han B, et al. Casimersen treatment in patients with Duchenne muscular dystrophy: safety, tolerability, and pharmacokinetics over 144 weeks of treatment [resumo P.288]. Apresentado no: World Muscle Society Virtual Congress; 2020 Sep 28-Oct 2.
50. Kuntz N, Wagner K, Han B, Steiner D, Harring-Abbott A, Walker L, Shieh PB. Casimersen treatment in eligible patients with Duchenne muscular dystrophy: safety and tolerability over 144 weeks of treatment. *Muscle Nerve*. 2019;60(Suppl):S12.
51. Kuntz N, Wagner K, East L, Upadhyay S, Han B, Koenig E, Steiner D, Shieh P. Casimersen treatment in eligible patients with Duchenne muscular dystrophy: safety, tolerability, and pharmacokinetics over 144 weeks of treatment [resumo P.288]. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(Suppl):S46-S150. doi: 10.1016/j.nmd.2020.08.285.
52. Kuntz NL, Wagner KR, East L, Upadhyay S, Han B, Koenig E, Shieh PB. Casimersen treatment in eligible patients with Duchenne muscular dystrophy: safety, tolerability, and pharmacokinetics over 144 weeks of treatment. Apresentado no: 2021 Muscular Dystrophy Association Virtual Clinical & Scientific Conference; 2021 Mar 15-18; Virtual.
53. Kuntz N, Wagner K, East L, Upadhyay S, Han B, Koenig E, O'Rourke E, Shieh P. Casimersen treatment in eligible patients with Duchenne muscular dystrophy: safety, tolerability, and

pharmacokinetics over 144 weeks of treatment [abstract eP152]. *Mol Genet Metab.* 2021;132(Suppl 1):S59-S198.

54. Iannaccone S, Phan H, Straub V, Muntoni F, Malhotra J, Chu R, Darton E, Mercuri E. Casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy: interim safety and muscle biopsy results from the Phase 3 ESSENCE trial [poster 39]. Apresentado no: 2023 MDA Clinical and Scientific Conference; 2023 Mar 19-22; Dallas, TX, USA. Disponível em: <https://www.sareptacongresshub.com/MDA2023/ESSENCE/Iannaccone>. Acessado em 2 de julho de 2026.

55. CTIRI/2022/09/045929. Study of SRP-4045 (Casimersen) and SRP-4053 (Golodirsen) in Participants with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) [Internet]. 2023 [citado 2026 jul 2]. Disponível em: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=72861>. Acessado em 2 de julho de 2026.

56. EUCTR2015-002069-52-BE. A research study of a new investigational medicinal product for the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy patients [Internet]. 2024 [citado 2026 jul 2]. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002069-52. Acessado em 2 de julho de 2026.

57. EUCTR2015-002069-52-DE. A research study of a new investigational medicinal product for the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy patients [Internet]. 2024 [citado 2026 jul 2]. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002069-52. Acessado em 2 de julho de 2026.

58. Iannaccone S, Phan H, Straub V, Muntoni F, Koenig E, Malhotra J, Han B, Darton E, Mercuri E. Casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: interim results from the phase 3 ESSENCE trial [poster EP.150]. Apresentado no: 2021 World Muscle Society Virtual Congress; 2021 Sep 20-24; Virtual. Disponível em: <https://www.sareptacongresshub.com/WMS2021/Casimersen/Iannaccone>. Acessado em 2 de julho de 2026.

59. Iannaccone S, Phan H, Straub V, Muntoni F, Koenig E, Malhotra J, Han B, Darton E, Mercuri E. Casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: interim results from the Phase 3 ESSENCE trial [resumo EP.150]. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(Suppl):S47-S162. doi: 10.1016/j.nmd.2021.07.175.

60. Iannaccone S, Phan H, Straub V, Muntoni F, Koenig E, Malhotra J, Darton E, Han B, Mercuri E. Casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: interim results from the Phase 3 ESSENCE trial [poster 39]. Apresentado no: Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Conference; 2022 Mar 13-16; Nashville, TN, USA. Disponível em: <https://www.sareptacongresshub.com/MDA2022/SRP-4045/Iannaccone>. Acessado em 2 de julho de 2026.
61. Iannaccone S, Phan H, Straub V, Muntoni F, Koenig E, Malhotra J, Darton E, Han B, Mercuri E. Casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: interim results from the Phase 3 ESSENCE trial [resumo 39]. Apresentado no: Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Conference; 2022 Mar 13-16; Nashville, TN, USA. Disponível em: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/casimersen-in-patients-with-duchenne-muscular-dystrophy-interim-safety-and-muscle-biopsy-results-from-the-phase-3-essence-trial/>. Acessado em 2 de julho de 2026.
62. Iannaccone S, Phan H, Straub V, Muntoni F, Wolf D, Malhotra J, Chu R, Darton E, Mercuri E. Casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: interim results from the Phase 3 ESSENCE trial [poster P.132]. Apresentado no: 27th International Hybrid Annual Congress of the World Muscle Society; 2022 Oct 11-15; Halifax, Nova Scotia, Canada. Disponível em: <https://www.sareptacongresshub.com/WMS2022/PMO/Iannaccone>. Acessado em 2 de julho de 2026.
63. Iannaccone S, Phan H, Straub V, Muntoni F, Wolf D, Malhotra J, Chu R, Darton E, Mercuri E. Casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: interim results from the Phase 3 ESSENCE trial [resumo P.132]. Neuromuscul Disord. 2022;32(Suppl):S42-S136. doi: 10.1016/j.nmd.2022.07.248.
64. Iannaccone S, Phan H, Straub V, Muntoni F, Koenig E, Malhotra J, Darton E, Han B, Mercuri E. Casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: interim results from the Phase 3 ESSENCE trial [resumo 287; 50th Annual Meeting of the Child Neurology Society]. Ann Neurol. 2021;90(Suppl 26):S155.
65. Kaye EM, Laforet GL, Saoud J. A novel clinical trial design to evaluate the efficacy and safety of two exon-skipping PMOs, SRP-4045 and SRP-4053, in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD) [resumo 148. 2015 American Neurological Association]. Ann Neurol. 2015;78(Suppl 19):S219-S220.

66. Laforet G, Kaye E, Saoud J. A novel clinical trial design to evaluate the efficacy and safety of two exon-skipping PMOs, SRP-4045 and SRP-4053, in patients with Duchenne muscular dystrophy [abstract G.P.259]. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(Suppl):S184-S316. doi: 10.1016/j.nmd.2015.06.283.
67. Muntoni F, Ciafaloni E, Chloca F, Deconinck N, Masud A, Sehinovych I, Drummond K, Liu W, Magistrado-Coxen P, Nascimento Osorio A, Gulati S, Molnar MJ, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Mercuri E, McDonald CM. Efficacy and safety of golodirsen and casimersen compared with placebo in Duchenne muscular dystrophy (ESSENCE): phase 3 topline results. Presented at: 2026 MDA Clinical & Scientific Conference; 2026 Mar 8-11; Orlando, FL, USA. Disponível em: <https://www.sareptacongresshub.com/MDA2026/ESSENCEToplineResults>. Acessado em 2 de julho de 2026.
68. NCT02500381. Study of SRP-4045 (Casimersen) and SRP-4053 (Golodirsen) in Participants With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (ESSENCE) [Internet]. 2025 [citado 2026 jul 2]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02500381>. Acessado em 2 de julho de 2026.
69. NL-OMON42902. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of SRP-4045 and SRP-4053 in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. 2024 [citado 2026 jul 2]. Disponível em: <https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/42902>. Acessado em 2 de julho de 2026.
70. NL-OMON51496. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of SRP-4045 and SRP-4053 in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. 2024 [citado 2026 jul 2]. Disponível em: <https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/51496>. Acessado em 2 de julho de 2026.
71. Saoud J, Kaye EM, Laforet G. A novel clinical trial design to evaluate the efficacy and safety of two exon-skipping drugs, SRP-4045 and SRP-4053, in a master protocol for patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD) [resumo P169-2697]. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(Suppl 1):S141.
72. Koeks Z, Janson AA, Beekman C, et al. Low dystrophin variability between muscles and stable expression over time in Becker muscular dystrophy using capillary Western immunoassay. *Sci Rep.* 2021;11:5952. doi:10.1038/s41598-021-84863-w.
73. Lu QL, Cirak S, Partridge T. What can we learn from clinical trials of exon skipping for DMD? *Mol Ther Nucleic Acids.* 2014;3(3):e152. doi:10.1038/mtna.2014.6.

74. Hoffman EP. Causes of clinical variability in Duchenne and Becker muscular dystrophies and implications for exon skipping therapies. *Acta Myol.* 2020;39(4):179-186. doi:10.36185/2532-1900-020.
75. European Medicines Agency. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; [cited 2026 Aug 6]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
76. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Search volanesorsen [Internet]. CDA-AMC; 2026 [citado 18 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/search?s=casimersen>. Acessado em 18 de agosto de 2026.
77. National Institute for Health and Care Excellence. NICE: homepage [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; [citado 2026 Ago 18]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>. Acessado em 18 de agosto de 2026.
78. Sarepta Therapeutics, Inc. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study with an open-label extension to evaluate the efficacy and safety of SRP-4045 and SRP-4053 in patients with Duchenne muscular dystrophy: clinical study protocol, Study 4045-301, version 6 (amendment 5). Cambridge (MA): Sarepta Therapeutics, Inc.; 2017 Apr 3. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/105045/download>. Acessado em 18 de agosto de 2026.

ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse desta revisão e utilizadas nos ECR incluídos.

Ferramenta de avaliação	Desfecho	Descrição	Escala/mensuração	Referências
North Star Ambulatory Assessment (NSAA)	Capacidade funcional	Ferramenta com 17 itens (atividades). Cada item (atividade) é classificado como: 2 – atividade normal, 1 – atividade alterada, mas a meta é atingida independente da assistência física de outro ou 0 – incapacidade de atingir a meta de modo independente. Diferença clinicamente relevante proposta: 3,5 pontos.	Pontuação mínima = 0 /máxima = 34, em que quanto menor a pontuação, pior (maior a dependência).	Mercuri E, Coratti G, Messina S, et al. Revised North Star Ambulatory Assessment for Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. PLoS One. 2016;5;11(8):e0160195. doi: 10.1371/journal.pone.0160195. Ayyar Gupta V, Pitchforth JM, Domingos J, Ridout D, Iodice M, Rye C, Chesshyre M, Wolfe A, Selby V, Mayhew A, Mazzone ES, Ricotti V, Hogrel JY, Niks EH, de Groot I, Servais L, Straub V, Mercuri E, Manzur AY, Muntoni F; iMDEx Consortium and the U.K. NorthStar Clinical Network. Determining minimal clinically important differences in the North Star Ambulatory Assessment (NSAA) for patients with Duchenne muscular dystrophy. PLoS One. 2023 Apr 26;18(4):e0283669. doi: 10.1371/journal.pone.0283669.
Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)	Capacidade funcional	Avalia a capacidade funcional de pessoas com doenças cardiorrespiratórias. O paciente tem 6 minutos para andar um percurso de 30 metros indo e voltando para somar a maior distância possível no tempo e os seguintes parâmetros são avaliados a cada 2 minutos: distância percorrida, função cardíaca, escala de Borg CR-10 de dispneia, Borg para	Minutos	ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2016 May 15;193(10):1185. doi:

		esforço dos membros inferiores e número de passos por meio do pedômetro. Diferença clinicamente relevante: 31,7 metros.		10.1164/rccm.19310erratum. PMID: 12091180. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, Glanzman AM; PTC124-GD-007-DMD Study Group; Spiegel R, Barth J, Elfring G, Reha A, Peltz SW. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. <i>Muscle Nerve</i>. 2013 Sep;48(3):357-68. doi: 10.1002/mus.23905.
Tempo para se levantar do chão (TTR)	Capacidade funcional	Quantifica o tempo necessário (em segundos) para o participante ficar em pé na posição ereta com os braços ao lado do corpo, partindo do decúbito supino com os braços ao lado do corpo. Diferença clinicamente relevante: não identificada proposta na literatura.	Segundos	Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. <i>Neuromuscul Disord</i>. 2010;20(11):712-6. doi: 10.1016/j.nmd.2010.06.014.
Tempo para subir 4 degraus	Capacidade funcional	Quantifica o tempo necessário (em segundos) para o participante subir 4 degraus padrão (cada degrau com 6 polegadas de altura). Foi proposta uma mudança mínima detectável de 1,3 segundos para o teste. Uma mudança média de 0,30 degraus/segundo no teste foi associada a uma piora de 1 unidade na Escala Funcional Motora, utilizada como âncora para a estimativa das diferenças mínimas clinicamente importantes para piora	Segundos	Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. <i>Neuromuscul Disord</i>. 2010;20(11):712-6. doi: 10.1016/j.nmd.2010.06.014. Muntoni F, Signorovitch J, Sajeev G, Done N, Yao Z, Goemans N, McDonald C, Mercuri E, Niks EH, Wong B, Vandenborne K, Straub V, de Groot IJM, Tian C, Manzur A, Dieye I, Lane H, Ward SJ, Servais L; PRO-DMD-01 study investigators;

				Association Française contre les Myopathies; UK NorthStar Clinical Network; ImagingDMD investigators; cTAP. Meaningful changes in motor function in Duchenne muscular dystrophy (DMD): A multi-center study. PLoS One. 2024 Jul 10;19(7):e0304984. doi: 10.1371/journal.pone.0304984
Teste de caminhar/correr 10 metros	Capacidade funcional	Quantifica o tempo necessário (em segundos), para o participante percorrer 10 metros Diferença clinicamente relevante proposta: 2,3 segundos (pelo método do erro padrão de medida) 1,4 segundos (pelo método de um terço do desvio-padrão) 0,212 m/s (se convertido em velocidade)	Segundos	McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: Reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. Muscle Nerve. 2013 Sep;48(3):357-368. doi: 10.1002/mus.23905. Duong T, Canbek J, Birkmeier M, Nelson L, Siener C, Fernandez-Fernandez A, et al. The Minimal Clinical Important Difference (MCID) in Annual Rate of Change of Timed Function Tests in Boys with DMD. J Neuromuscul Dis. 2021;8(6):939-948. doi: 10.3233/JND-210646.
Níveis médios de distrofina (Western blot)	Expressão de distrofina	Quantifica a quantidade total de distrofina extraída da amostra muscular, geralmente expressa como porcentagem do controle saudável (medida de proteína global extraída do tecido) Diferença clinicamente relevante proposta na literatura: 10%	Porcentagem do controle saudável	Koeks Z, Janson AA, Beekman C, et al. Low dystrophin variability between muscles and stable expression over time in Becker muscular dystrophy using capillary Western immunoassay. Sci Rep. 2021;11:5952. doi:10.1038/s41598-021-84863-w.

		Racional: com base em estudos observacionais, níveis de distrofina inferiores a 10% foram associados a fenótipos graves, enquanto níveis entre 10% e 25% foram observados em pacientes com distrofinopatia de gravidade intermediária. Com base nesses achados, alguns autores postularam que uma melhora fenotípica clinicamente relevante com a terapia de salto do éxon poderia exigir a expressão amplamente distribuída de uma distrofina truncada em níveis de, pelo menos, 10% dos valores normais. Contudo, esse valor deve ser interpretado como uma estimativa orientadora, pois o benefício clínico também pode depender da estrutura, da funcionalidade e da distribuição tecidual da proteína restaurada (Lu, 2014)		Lu QL, Cirak S, Partridge T. What can we learn from clinical trials of exon skipping for DMD? Mol Ther Nucleic Acids. 2014;3(3):e152. doi:10.1038/mtna.2014.6.
Fibras positivas para distrofina	Expressão de distrofina	A definição de fibras positivas é variável (Anthony, 2014). De modo geral, uma fibra positiva para distrofina é uma fibra muscular na qual a imunomarcagem da distrofina é detectável ao longo do sarcolema (membrana que envolve a fibra muscular) igual ou superior a um limiar de positividade predefinido (por exemplo: 25%. Torelli, 2021) Diferença clinicamente relevante proposta em estudos pré-clínicos: 20% (Sharp, 2011) Limitação: Cada fibra muscular é classificada como "positiva" ou "negativa" com base em um limiar de detecção (ou seja, a fibra tem qualquer quantidade detectável de distrofina acima de um	Porcentagem de fibras positivas entre o total de fibras analisadas na amostra	Anthony K, Arechavala-Gomez V, Taylor LE, Vulin A, Kaminoh Y, Torelli S, et al. Dystrophin quantification: biological and translational research implications. Neurology. 2014;83(22):2062-9. doi:10.1212/WNL.0000000000001025. Babiak J. Defining standards for dystrophin quantification in DMD muscle biopsies [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2015 [citado em 2026 Aug 6]. Disponível em: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Defining-Standards-for-Dystrophin-Quantification-in-DMD-Muscle-Biopsies.pdf. Acesso em 6 de agosto de 2026.

		corte pré-estabelecido, mesmo que seja pouca ou de distribuição irregular/parcial na membrana). Desse modo, a contagem de fibras positivas superestima a quantidade de distrofina em uma biópsia muscular e não se correlaciona com a análise por Western blot (FDA, 2015)		Torelli S, Scaglioni D, Sardone V, Ellis MJ, Domingos J, Jones A, et al. High-throughput digital image analysis reveals distinct patterns of dystrophin expression in dystrophinopathy patients. J Neuropathol Exp Neurol. 2021;80(10):955-965. doi:10.1093/jnen/nlab088. Sharp PS, Bye-a-Jee H, Wells DJ. Physiological characterization of muscle strength with variable levels of dystrophin restoration in mdx mice following local antisense therapy. Mol Ther. 2011;19(1):165-171. doi:10.1038/mt.2010.213.
Intensidade de fluorescência	Expressão de distrofina	Mensuração quantitativa relativa da expressão de distrofina na membrana sarcolemal de fibras musculares individuais, calculada a partir da intensidade média dos pixels fluorescentes na região membranar delimitada por um marcador sarcolemal Diferença clinicamente relevante não identificada	Porcentagem do controle saudável	Vetter TA, Nicolau S, Bradley AJ, Frair EC, Flanigan KM. Automated immunofluorescence analysis for sensitive and precise dystrophin quantification in muscle biopsies. Neuropathol Appl Neurobiol. 2022;48(3):e12785. doi:10.1111/nan.12785.

NSAA: North Star Ambulatory Assessment; TC6M: teste de caminhada de seis minutos; TTR: *time to rise*

Anexo II. Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos

Fonte de informação	Estratégia de busca	Resultado 18/06/2026
CENTRAL	#1 (casimersen) OR (amondys 45) OR (amondys-45) OR (amondys45) OR (SRP-4045) OR (SRP 4045) OR (SRP4045) In trials	16
Embase	#1 'casimersen'/exp OR 'casimersen' OR 'amondys 45' OR 'amondys-45' OR 'amondys45' OR 'SRP-4045' OR 'SRP 4045' OR 'SRP4045' #2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	73
LILACS via BVS	#1 "casimersen" OR "casimersena" OR "amondys 45" OR "amondys-45" OR "amondys45" OR "SRP-4045" OR "SRP 4045" OR "SRP4045" Coleção Completa BVS – Resultados SEM MEDLINE LILACS = 0	0
MEDLINE via Pubmed	#1 "casimersen" [Supplementary Concept] OR (casimersen) OR (amondys 45) OR (amondys-45) OR (amondys45) OR (SRP-4045) OR (SRP 4045) OR (SRP4045)	43
ClinicalTrials.go v	Intervention: "casimersen" OR "amondys 45" OR "amondys-45" OR "amondys45" OR "SRP-4045" OR "SRP 4045" OR "SRP4045"	5
ICTRP-WHO	Intervention: "casimersen" OR "amondys 45" OR "amondys-45" OR "amondys45" OR "SRP-4045" OR "SRP 4045" OR "SRP4045" Recruitment status: ALL	9
DANS	"casimersen" OR "amondys 45" OR "amondys-45" OR "amondys45" OR "SRP-4045" OR "SRP 4045" OR "SRP4045"	0

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; DANS: Data Archiving and Networked Services; EMBASE: Excerpta Medica Database; ICTRP-WHO: International Clinical Trials Registry Platform - World Health Organization; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Anexo III. Estudos excluídos por leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n= 2)

Delineamento
<i>Não randomizado</i>
NCT03532542. An Extension Study to Evaluate Casimersen or Golodirsen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. Official Title: Long-term, Open-label Extension Study for Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Enrolled in Clinical Trials Evaluating Casimersen or Golodirsen [Internet]. 2024 [citado 2026 jun 19]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03532542 . Acessado em 19 de junho de 2026.
NCT04179409. A 48-Week, Open Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMONDYS 45, EXONDYS 51, VYONDYS 53 in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy Carrying Eligible DMD Duplications [Internet]. 2023 [citado 2026 jun 19]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04179409 . Acessado em 19 de junho de 2026.

Anexo IV. Risco de viés dos ECR incluídos (RoB Cochrane)

Wagner, 2021		
Domínio		Risco de viés
Geração da sequência de alocação		BAIXO RISCO Citação: <i>“During the 12-week, double-blind, dose-titration period, participants were randomized 2:1 to casimersen or placebo using an interactive voice response system. Allocation was concealed.”</i> Justificativa: o método de geração da sequência aleatória foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Citação: <i>“During the 12-week, double-blind, dose-titration period, participants were randomized 2:1 to casimersen or placebo using an interactive voice response system. Allocation was concealed.”</i> Justificativa: o método para manutenção do sigilo de alocação foi descrito e parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	Capacidade funcional avaliada pela NSAA	Desfecho não avaliado.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Citação: <i>“all participants, parents/caregivers, investigators, and study staff were blinded to treatment assignment.”</i> Justificativa: o mascaramento dos participantes e equipe foi descrito e parece adequado.
	Capacidade funcional avaliada por testes cronometrados	Desfecho não avaliado.
	Função motora	Desfecho não avaliado.
	Função pulmonar	Desfecho não avaliado.
	Função cardíaca	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Expressão da proteína distrofina	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos	BAIXO RISCO Citação: <i>“all participants, parents/caregivers, investigators, and study</i>

	adversos	<i>staff were blinded to treatment assignment.</i> ” Justificativa: o mascaramento dos participantes e equipe foi descrito e parece adequado.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Capacidade funcional avaliada pela NSAA	Desfecho não avaliado.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Citação: “ <i>all participants, parents/caregivers, investigators, and study staff were blinded to treatment assignment.</i> ” Justificativa: o mascaramento dos avaliadores dos desfechos foi descrito e parece adequado.
	Capacidade funcional avaliada por testes cronometrados	Desfecho não avaliado.
	Função motora	Desfecho não avaliado.
	Função pulmonar	Desfecho não avaliado.
	Função cardíaca	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Expressão da proteína distrofina	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	BAIXO RISCO Citação: “ <i>all participants, parents/caregivers, investigators, and study staff were blinded to treatment assignment.</i> ” Justificativa: o mascaramento dos avaliadores dos desfechos foi descrito e parece adequado.
Dados incompletos dos desfechos	Capacidade funcional avaliada pela NSAA	Desfecho não avaliado
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Justificativa: todos os participantes completaram o período mascarado do estudo.
	Capacidade funcional	Desfecho não avaliado

	avaliada por testes cronometrados	
	Função motora	Desfecho não avaliado
	Função pulmonar	Desfecho não avaliado
	Função cardíaca	Desfecho não avaliado
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado
	Expressão da proteína distrofina	Desfecho não avaliado
	Quaisquer eventos adversos	BAIXO RISCO Justificativa: todos os participantes completaram o período mascarado do estudo.
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT02530905). Embora tenham ocorrido alterações dos desfechos na versão de 2021 comparada à versão original de 2015, estas se restringiram a ajustes de detalhamento, sem comprometer a avaliação dos desfechos de segurança e farmacocinética planejados originalmente.
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

ESSENCE, 2026	
Domínio	Risco de viés
Geração da sequência de alocação	BAIXO RISCO Citação: “Randomization will be performed at Baseline using an interactive voice response (IVR) system.” (informação extraída do protocolo submetido ao FDA ⁷⁸) Justificativa: o método de geração da sequência aleatória foi descrito no protocolo do estudo e parece adequado
Sigilo de alocação	BAIXO RISCO Citação: “In the event of a medical emergency wherein the knowledge of the subject’s treatment assignment may influence clinical decision-making, the Investigator has the option to unblind treatment assignment through the IVR system.” “Randomization will be performed at Baseline using an interactive voice response (IVR) system.” (informação extraída do protocolo submetido ao FDA ⁷⁸) Justificativa: a descrição de um procedimento de emergência de quebra

		do mascaramento por meio do sistema IVR sugere que a alocação foi mantida sob sigilo após a randomização, com acesso restrito. Além disso, a atribuição do tratamento era conduzida por sistema centralizado, reduzindo a possibilidade de previsão ou manipulação da próxima alocação pelos investigadores.
Mascaramento (participantes e equipe)	Capacidade funcional avaliada pela NSAA	BAIXO RISCO Citação: <i>“This study consisted of a double-blind, PBO-controlled treatment period for weeks 1 to 96, followed by an open-label treatment period for up to 48 additional weeks”</i> (informação extraída do poster de Muntoni, 2026⁶⁷) <i>“In the double-blind, placebo-controlled treatment period of the study, all patients, parents/guardians, Investigators, pharmacist(s) performing drug preparation, and site staff will be blinded to treatment assignment.”</i> (informação extraída do protocolo submetido ao FDA⁷⁸) Justificativa: o mascaramento dos avaliadores dos desfechos foi descrito e parece adequado.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Justificativa: idem “Capacidade funcional avaliada pela NSAA”
	Capacidade funcional avaliada por testes cronometrados	BAIXO RISCO Justificativa: idem “Capacidade funcional avaliada pela NSAA”
	Função motora	Desfecho não avaliado.
	Função pulmonar	Desfecho não avaliado.
	Função cardíaca	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Expressão da proteína distrofina	BAIXO RISCO Justificativa: idem “Capacidade funcional avaliada pela NSAA”
	Quaisquer eventos adversos	BAIXO RISCO Justificativa: idem “Capacidade funcional avaliada pela NSAA”
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Capacidade funcional avaliada pela NSAA	BAIXO RISCO Citação: <i>“To minimize assessment bias, clinical evaluators will be trained on how to maintain blinding to treatment as best as possible. In order to maintain the study blind, interaction between parents and clinical evaluators should be minimized.”</i> (informação extraída do protocolo submetido ao FDA⁷⁸) Justificativa: o mascaramento dos avaliadores dos desfechos foi descrito e parece adequado.

	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Justificativa: idem “Capacidade funcional avaliada pela NSAA”
	Capacidade funcional avaliada por testes cronometrados	BAIXO RISCO Justificativa: idem “Capacidade funcional avaliada pela NSAA”
	Função motora	Desfecho não avaliado.
	Função pulmonar	Desfecho não avaliado.
	Função cardíaca	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Expressão da proteína distrofina	BAIXO RISCO Citação: “Biopsy samples will undergo initial processing at a central histology laboratory, at which time any unblinding headers such as dates, visits, and subject numbers will be masked. Blinding will be maintained with regard to treatment group and biopsy time point.” (informação extraída do protocolo submetido ao FDA ⁷⁸) Justificativa: o mascaramento dos avaliadores dos desfechos foi descrito e parece adequado.
	Quaisquer eventos adversos	BAIXO RISCO Justificativa: idem “Capacidade funcional avaliada pela NSAA”
Dados incompletos dos desfechos	Capacidade funcional avaliada pela NSAA	RISCO INCERTO Justificativa: não há informações sobre a ocorrência ou não de perdas durante o estudo. As informações referentes aos resultados do estudo estavam disponíveis apenas na forma de pôster ou resumo em eventos científicos.
	Eventos adversos graves	RISCO INCERTO Justificativa: idem “Capacidade funcional avaliada pela NSAA”
	Capacidade funcional avaliada por testes cronometrados	RISCO INCERTO Justificativa: idem “Capacidade funcional avaliada pela NSAA”
	Função motora	Desfecho não avaliado.
	Função pulmonar	Desfecho não avaliado.
	Função cardíaca	Desfecho não avaliado.

	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Expressão da distrofina	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	RISCO INCERTO Justificativa: idem “Capacidade funcional avaliada pela NSAA”
Relato seletivo dos desfechos		ALTO RISCO Justificativa: os desfechos foram modificados nas diferentes versões do protocolo (NCT02500381), com mudanças do desfecho primário. Além disso, a avaliação das fibras positivas para distrofina foi reportada e não havia sido planejada.
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo V. Resultados dos ECR incluídos para os desfechos considerados nesta revisão

Estudo	Wagner 2021	ESSENCE
Tecnologia	Casimersena 4, 10, 20 e 30 mg/kg Infusão IV com escalonamento de dose: 4 mg/kg nas semanas 1 e 2; 10 mg/kg nas semanas 3 e 4; 20 mg/kg nas semanas 5 e 6; e 30 mg/kg a partir da semana 7	Casimersena 30 mg/kg IV, semanal, por 96 semanas
Comparador	Placebo IV, 1 vez por semana por aproximadamente 12 semanas	Placebo IV, semanal, por 96 semanas
Desfechos primários		
Capacidade funcional, NSAA	Não avaliada	Não avaliada na análise interina (48 semanas). Dados finais específicos da casimersena não foram disponibilizados até o momento de publicação desta revisão sistemática.
Eventos adversos graves	• Casimersena: (n=8): 1/8* • Placebo (n=4): 0/4* • RR 1,67 (IC 95% 0,08 a 33,75) *Dado extraído do Clinicaltrials.gov NCT02530905, período mascarado (Quadros <i>Serious Adverse Events</i>,	Na análise interina (48 semanas), não foi reportada a frequência de participantes que apresentaram pelo menos um evento adverso grave. Dados finais específicos da casimersena não foram disponibilizados até o momento de publicação desta revisão sistemática.

	<i>Double-Blind Period: Placebo e Double-Blind Period: Casimersen 30 mg/kg)</i>	
Desfechos secundários		
Capacidade funcional, testes cronometrados	Não avaliada	Não avaliada na análise interina (48 semanas). Dados finais específicos da casimersena não foram disponibilizados até o momento de publicação desta revisão sistemática.
Função motora	Não avaliada	Não avaliada
Função pulmonar	Não avaliada	Não avaliada
Função cardíaca	Não avaliada	Não avaliada
Qualidade de vida	Não avaliada	Não avaliada
Expressão da distrofina	Não avaliada	• Ferramenta: níveis médios de distrofina • Casimersena (n=27): média final 1,74% (DP não relatado) • Placebo (n=16): média final 0,76% (DP não relatado) • DM: 0,98%. IC não calculável com os dados relatados. • Diferença da mudança (<i>change</i>)*: 0,59%. IC não calculável com os dados relatados. • Ferramenta: porcentagem média de fibras positivas para distrofina • Casimersena (n=27): média final 15,26% (DP não relatado) • Placebo (n=16): média final 4,71% (DP não relatado)

		• DM: 10,55%. IC não calculável com os dados relatados. • Diferença da mudança (<i>change</i>)*: 8,29% • Ferramenta: intensidade média de fluorescência • Casimersena (n=27): média final 0,19% (DP não relatado) • Placebo (n=16): média final 0,14% (DP não relatado) • DM: 0,05%. IC não calculável com os dados relatados. • Diferença da mudança (<i>change</i>)*: 0,038% <i>Tempo de acompanhamento: 48 semanas</i> *Diferença entre grupos nas mudanças médias em relação ao valor basal, calculada como a diferença entre os deltas (valor na semana 48 menos valor basal) de cada grupo (intervenção menos placebo) Dados extraídos do pôster de Iannacone, 2023⁵⁴
Quaisquer eventos adversos	• Casimersena: 30 mg/kg (n=8): 7/8* • Placebo (n=4): 4/4* • RR 0,93 (IC 95% 0,61 a 1,40) *Dado obtido do Clinicaltrials.gov NCT02530905, período mascarado (Quadro <i>Other [Not including Serious] Adverse Events, Double-Blind Period: Placebo, Double-Blind Period: Casimersen 30 mg/kg</i>)	Na análise interina (48 semanas), não foi reportada a frequência de participantes que apresentaram pelo menos um evento adverso. Foi relatado o número de eventos adversos que ocorreram em $\geq 20\%$ dos pacientes tratados com casimersena e com frequência $\geq 5\%$ maior do que no grupo do placebo: • Casimersena (n=57): 117 eventos • Placebo (n=31): 43 eventos

		Dados extraídos do pôster de Iannacone, 2023⁵⁴ Dados finais específicos da casimersena não foram disponibilizados até o momento de publicação desta revisão sistemática.
--	--	---

DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IV: intravenoso; NSAA: North Star Ambulatory Assessment; RR: risco relativo.