

20
25

Revisão sistemática

GIVINOSTAT PARA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Elaboração:

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



HOSPITAL
SÍRIO-LIBANÊS



CONSELHO
NACIONAL
DE JUSTIÇA



PROGRAMA DE APOIO
AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL
DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Título: Givinostat para Distrofia Muscular de Duchenne.

Local e data: São Paulo, 29 de outubro de 2025.

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 conflitos de interesses financeiros ou não-financeiros relacionados a este estudo.

CONTEXTO

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

A pergunta de interesse é o ponto de partida de uma revisão sistemática 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 pré-estabelecidos e da disponibilidade dos dados dos estudos primários para os desfechos de interesse.

Ao final da revisão sistemática, 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

A revisão sistemática 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.³

A revisão sistemática 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 revisão sistemática fornece, assim, embasamento técnico para a decisão, que deve também considerar aspectos socioculturais, econômicos, acessibilidade e equidade.

Portanto, as conclusões de uma revisão sistemática 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
LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS	7
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE QUADROS.....	9
LISTA DE ANEXOS.....	9
1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	10
2. RESUMO EXECUTIVO.....	13
3. OBJETIVO.....	15
4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO	15
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde.....	15
4.2 Tratamento atual para a condição de saúde.....	17
5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	18
5.1 Descrição técnica	18
5.2 Tecnologias comparadoras.....	19
5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS	20
5.4 Custos da tecnologia e dos comparadores.....	20
6. MÉTODOS.....	21
6.1 Pergunta estruturada.....	21
6.2 Critérios de elegibilidade	22
6.3 Desfechos de interesse	22
6.4 Busca por estudos.....	23
6.5 Seleção dos estudos.....	24
6.6 Extração de dados	25
6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	25
6.8 Unidade de análise	25
6.9 Apresentação dos estudos	25
6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados	26
6.11 Investigação da heterogeneidade.....	26
6.12 Análises adicionais.....	26
6.13 Investigação de viés de publicação	26
6.14 Dados faltantes	27
6.15 Avaliação da certeza da evidência	27
7. RESULTADOS.....	27
7.1 Resultados da busca	27
7.2 Características dos estudos incluídos	28
7.3 Risco de viés do ECR incluído.....	31

7.4 Resultados do ECR incluído e avaliação da certeza da evidência.....	32
8. DISCUSSÃO	42
9. CONCLUSÕES.....	43
REFERÊNCIAS	44
ANEXOS	48

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS

4SC	Four stairs climb test
6-MWT	6-Minute Walk Test
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CDA-AMC	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENTRAL	Cochrane Controlled Register of Trials
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DANS	Data Archiving and Networked Services
DM	Diferença de Médias
DMD	Distrofia Muscular de Duchenne
DMP	Diferença de Médias Padronizada
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HDAC	Histona desacetilase
IC	Intervalo de Confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NHS	National Health Service
NHS Scotland	National Health Service Scotland
NSAA	North Star Ambulatory Assessment

OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PICOS	Acrônimo para população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> (desfechos), <i>study design</i> (tipo de estudo)
PODCI	Pediatric Outcome Data Collection Instrument
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
RNA	Ácido Ribonucleico
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RR	Risco Relativo
RS	Revisão Sistemática
SUS	Sistema Único de Saúde
TTR	<i>Time to rise</i>
VLFF	<i>Vastus lateral fat fraction</i>
WHO-ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos	28
Figura 2. Risco de viés, avaliado pela ferramenta da Cochrane ²⁹	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Custos das tecnologias disponíveis no SUS.....	20
Quadro 2. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.	21
Quadro 3. Características do ECR finalizado e com resultados disponíveis.	29
Quadro 4. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE) para os desfechos primários.....	34
Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Desfechos secundários.	38

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse desta revisão e utilizadas nos ECR incluídos.....	48
Anexo II. Estratégias de busca para as bases de dados ou repositórios eletrônicos.	53
Anexo III. Estudos excluídos após leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n= 6).....	57
Anexo IV. Principais características do ensaio clínico em andamento (ULYSSES).....	58
Anexo V. Risco de viés do ECR incluído, avaliado pela ferramenta Cochrane (n = 1). 62	
Anexo VI. Resultados do ECR incluído para os desfechos considerados nesta revisão (72 semanas).....	67

1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Pergunta de interesse

Quais são os efeitos (coisas boas e ruins) do medicamento givinostat para tratar pessoas com Distrofia Muscular de Duchenne? Em outras palavras, a pergunta quer saber se o medicamento traz benefícios, como melhora dos movimentos e da capacidade de andar, e se há algum risco ou efeito negativo ao usá-lo.

Mensagens-chave

Os efeitos do givinostat sobre a avaliação global dos sintomas, capacidade funcional, qualidade de vida, efeitos colaterais graves e qualquer efeito colateral ainda são incertos.

Observação: até o momento da finalização desta revisão, a Anvisa (agência que controla e monitora a comercialização de medicamentos no Brasil) não havia avaliado o givinostat, ou seja, ele ainda não tem permissão para ser vendido no Brasil.

O que é Distrofia Muscular de Duchenne?

A Distrofia Muscular de Duchenne é uma doença genética, ligada ao cromossomo X e que ocorre mais em meninos. Ela é caracterizada por perda progressiva da força muscular. Aparece entre os dois a três anos de idade, quando são notados atrasos ou alterações para andar, correr ou se movimentar. Os sintomas da doença pioram ao longo dos anos, e a criança vai perdendo a capacidade de andar e pode precisar usar aparelhos para respirar.

Como a Distrofia Muscular de Duchenne é tratada?

O tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne inclui:

- uso de medicamentos como os corticoides.
- reabilitação com fisioterapia, exercícios físicos para fortalecimento dos músculos e uso de dispositivos de assistência (aparelhos ortopédicos). É necessário o acompanhamento com médico, fisioterapeuta, nutricionista,

terapeuta ocupacional e psicólogo ao longo dos anos para prevenção e cuidado dos sintomas da doença.

Objetivo da revisão sistemática

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar se o givinostat funciona para o tratamento de crianças 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;
- pode ter efeitos colaterais;
- aumenta a quantidade da proteína microdistrofina no músculo (a quantidade desta proteína é pequena em quem tem a Distrofia Muscular de Duchenne).

O que esta revisão sistemática fez?

Esta revisão sistemática reuniu as melhores informações disponíveis para investigar os efeitos do givinostat, comparado ao placebo ou outro tratamento ativo, em pessoas com Distrofia Muscular de Duchenne.

Os pesquisadores analisaram os resultados dos estudos, resumiram as descobertas e avaliaram a qualidade e a confiabilidade desses resultados. Ou seja, eles verificaram se as evidências eram sólidas o suficiente para tirar conclusões sobre os benefícios e riscos do uso do givinostat.

O que foi identificado?

Dois estudos foram incluídos, um em andamento e um finalizado. O estudo finalizado foi analisado, e incluiu 179 crianças com Distrofia Muscular de Duchenne. Estas crianças foram divididas em dois grupos: o grupo que usou givinostat e o grupo que usou 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).

Os resultados deste estudo mostraram que, quando comparado com o placebo, os efeitos do givinostat na avaliação global dos sintomas, capacidade funcional, qualidade de vida, efeitos colaterais graves ainda são incertos.

Quais são as limitações das evidências?

O estudo analisado tem algumas falhas que afetam a confiança nos seus resultados. As principais limitações são:

- o estudo incluiu apenas crianças com quadros menos graves de Distrofia Muscular de Duchenne e por isso, os resultados podem não se aplicar a crianças com quadros mais graves da doença.
- os participantes e a equipe do estudo conseguiram saber para qual grupo os participantes foram distribuídos porque a dose do givinostat teve que ser reduzida por causa dos efeitos colaterais.

O quão atualizadas estão estas evidências?

As evidências estão atualizadas até 22 de agosto de 2025.

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 as 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 do givinostat para o tratamento de pessoas com 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 (principalmente deleções) 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: o givinostat (ITF2357, Duvyzat[®]) é um inibidor da histona desacetilase (HDAC) que modula a atividade desregulada da HDAC no músculo distrófico, um componente importante da deficiência de distrofina associada à DMD. Ao bloquear a hiperatividade desregulada da HDAC, o mecanismo de ação do givinostat parece ser capaz de neutralizar o desenvolvimento da DMD e retardar a degradação dos músculos.

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: o givinostat ainda não possui registro na Anvisa e não foi avaliado pela Conitec. Até o momento da realização desta revisão sistemática, apenas o Food and Drug Administration (FDA) havia aprovado seu uso em processo de *fast track* (para crianças com DMD a partir de seis anos).

Processo de busca e análise de evidências científicas: buscas estruturadas foram conduzidas 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 as ferramentas de risco de

viés da Cochrane e a certeza da evidência foi avaliada pela abordagem Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Estudos incluídos: foram incluídos dois ECR, sendo um ECR finalizado e com resultados publicados e um ECR em andamento (sem resultados). O ECR finalizado avaliou os efeitos do givinostat (13 mg a 47 mg duas vezes ao dia) após 72 semanas, contemplando uma população de 179 crianças, com média de idade variando entre 8,0 a 11,4 anos de idade.

Resultados:

- há incertezas quanto aos efeitos do givinostat na avaliação global dos sintomas (DM 1,91; IC 95% 0,30 a 3,53; 1 ECR, 120 participantes; evidência de certeza muito baixa);
- há incertezas quanto aos efeitos do givinostat na incidência de eventos adversos graves (RR 2,07; IC 95% 0,45 a 9,44; 1 ECR, 179 participantes; evidência de certeza muito baixa);
- há incertezas quanto aos efeitos do givinostat na capacidade funcional avaliada por qualquer uma das ferramentas utilizadas (1 ECR, 120 participantes; evidência de certeza muito baixa);
- há incertezas quanto aos efeitos do givinostat na qualidade de vida (DM 3,70; IC 95% -2,30 a 9,70; 1 ECR, 120 participantes; evidência de certeza muito baixa);
- pode haver pouco ou nenhum efeito do givinostat no risco de quaisquer eventos adversos (RR 1,02; IC 95% 0,94 a 1,10; 1 ECR, 179 participantes; evidência de certeza baixa).

Os desfechos função motora, pulmonar e cardíaca não foram avaliados pelo ECR incluído.

Conclusão: há incertezas quanto aos efeitos do givinostat para o tratamento da DMD quanto aos desfechos de efetividade avaliação clínica global, capacidade funcional e qualidade de vida (evidência de certeza muito baixa). Quanto aos desfechos de segurança, há incertezas quanto aos efeitos do givinostat no risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa) e ele pode ter pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza baixa). O medicamento ainda não foi avaliado pela Anvisa para regulamentar sua comercialização no Brasil, o que corrobora estas incertezas.

3. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do givinostat para pessoas com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD).

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 éxons.^{4,5} Estas mutações impedem a produção da isoforma muscular da distrofina (Dp427m). As principais mutações no gene da distrofina situam-se entre os éxons 45 e 55 (deleções) e os éxons 2 e 10 (duplicações), mas mutações foram relatadas ao longo de todo o gene.⁶

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

4.1.2 Aspectos epidemiológicos

A incidência global é estimada em 19,8 casos por 100.000 meninos nascidos vivos⁷ o que corresponde a uma prevalência global de 5,3 casos por 100.000 nascidos vivos do sexo masculino.⁸ No Brasil, a prevalência para o estado do Ceará foi estimada em 0,44 a cada 100.000 meninos.⁹ As mulheres geralmente são apenas portadoras da mutação no cromossomo X, com casos raros de DMD em meninas de, aproximadamente, 1 a cada um milhão.¹⁰

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.^{10,11}

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.^{12,13}

4.1.4 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.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:

- **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.
- **Estágio ambulatorial inicial**, observado 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.

- **Estágio ambulatorial tardio**, quando há piora da marcha, perda da capacidade de subir escadas e de se levantar do chão.
- **Estágio não ambulatorial inicial**, no qual a capacidade de se auto-impulsionar e de manter a postura ainda podem 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.
- **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).¹³

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

Corticoides (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.^{16,17} Betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina podem ser indicados para o comprometimento cardíaco.¹⁶ O corticoide disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para as crianças com DMD é a prednisolona.²¹

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.¹⁶

Em todos os estágios da DMD, é preconizado o acompanhamento nutricional, 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.¹⁶

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.¹⁶

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

5.1 Descrição técnica

O givinostat (ITF2357, Duvyzat[®]) é um inibidor da histona desacetilase (HDAC) que modula a atividade desregulada da HDAC no músculo distrófico, um componente importante da deficiência de distrofina associada à DMD. Ao bloquear a hiperatividade desregulada da HDAC, o mecanismo sugerido de ação do givinostat é retardar a degradação dos músculos.¹⁸

O givinostat é o primeiro medicamento não-esteroidal aprovado para o tratamento de crianças acima de seis anos com qualquer variação genética de DMD.¹⁹ Sua dose recomendada é baseada no peso corporal da criança e administrada por via oral (suspensão oral) duas vezes ao dia com alimentos.

Na Europa, a European Medicines Agency (EMA) forneceu autorização condicional para comercialização do givinostat em junho de 2025, o que significa que ele foi autorizado com base em dados menos abrangentes do que os normalmente exigidos, pelo fato da DMD ser considerada uma doença com opções terapêuticas limitadas. A EMA considerou que os benefícios apresentados nos estudos realizados até o momento superam os riscos, porém a farmacêutica responsável deve apresentar dados de mais dois estudos clínicos para confirmar sua segurança e eficácia no longo prazo.²³

O medicamento foi aprovado em março de 2024 pelo Food and Drug Administration (FDA) para comercialização nos Estados Unidos.¹⁹ No Brasil, o givinostat não foi avaliado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e não possui um registro de comercialização²¹.

Disponibilidade no SUS

Atualmente, o givinostat não se encontra disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) e não foi avaliado pela Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde).

Disponibilidade na saúde suplementar

O givinostat não está disponível no rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento da DMD.

Segurança da tecnologia

O FDA não apresenta contraindicações ao givinostat. Porém, são apresentados eventos adversos referentes à trombocitopenia relacionada à dose e outros sinais de mielossupressão, incluindo diminuição da hemoglobina e neutropenia; elevação de triglicerídeos; distúrbios gastrointestinais, incluindo diarreia, náuseas/vômitos e dor abdominal e prolongamento do intervalo QTc.²⁰

O FDA recomenda que antes de administrar o givinostat seja realizada contagem de plaquetas e triglicerídeos e que ele não seja iniciado se a contagem de plaquetas for menor que $150 \times 10^9/L$. Além disso, o monitoramento da contagem de plaquetas e triglicerídeos deve seguir todo o período de tratamento para avaliar se alguma mudança de dose é necessária.²⁰

5.2 Tecnologias comparadoras

O manejo de pessoas com DMD pode ser realizado por uma abordagem multidisciplinar, principalmente fisioterapia e terapia ocupacional, incluindo a combinação de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos.

Os corticoides são recomendados para todas as pessoas diagnosticadas com DMD. A descontinuação do corticoide é recomendada em casos de eventos adversos clinicamente não manejáveis.¹⁷ No momento, os corticoides estão disponíveis no SUS.²¹

Outra terapia em potencial, o delandistrogeno moxeparvoveque (Elevydis[®]), foi avaliada pela Conitec em 2025 para crianças deambulantes entre 4 e 7 anos com DMD. A

recomendação preliminar da Conitec foi desfavorável à incorporação devido às incertezas quanto à eficácia, risco potencial de eventos adversos graves e custo elevado.²¹

Outras abordagens terapêuticas vêm sendo estudadas, incluindo terapias gênicas e medicamentos de edição genética, como o uso de oligonucleotídeos para modular o processamento do RNA mensageiro (RNAm), permitindo a geração de uma versão funcional da proteína; uma terapia de reposição de distrofina através de diferentes vetores virais; moduladores de expressão gênica, que buscam regular a transcrição do gene DMD e reduzir a inflamação muscular crônica; e o ataluren, que permite a leitura ribossômica do RNAm que contém o códon de parada prematuro, o que resultaria na produção de uma proteína completa.²¹

5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS

Os tratamentos farmacológicos atualmente recomendados para esses pacientes, como os corticoides, são voltados exclusivamente para o manejo dos sinais e sintomas. O givinostat é um HDAC que tem como objetivo atuar diretamente na doença ao reduzir os danos às fibras musculares, a inflamação, a fibrose e o acúmulo de gordura.²¹

5.4 Custos da tecnologia e dos comparadores

O givinostat ainda não foi registrado pela Anvisa e não consta na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

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**.^{16,24}

Quadro 1. Custos das tecnologias disponíveis no SUS.

Tecnologia disponível	Dose recomendada	Dispensação disponível e custo
Deflazacorte	0,9 mg/kg/dia	6 mg, 20 comprimidos: R\$ 47,93 30 mg, 10 comprimidos: R\$ 114,49

Prednisona	0,75 mg/kg/dia OU 5 mg/kg/aos finais de semana	5 mg, 20 comprimidos: R\$ 12,32 20 mg, 10 comprimidos: R\$ 16,60 20 mg, 20 comprimidos: R\$ 33,20
Prednisolona	0,75 mg/kg/dia OU em ciclos de 10 dias contínuos e 10 dias de pausa	5 mg, 10 comprimidos: R\$ 6,52 5 mg, 20 comprimidos: R\$ 13,10 20 mg, 10 comprimidos: R\$ 17,11 40 mg, 7 comprimidos: R\$ 33,20

Fonte: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

6. MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão sistemática seguindo as recomendações metodológicas do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions,²⁵ e as recomendações de relato do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).²⁶ O protocolo da revisão foi submetido prospectivamente na base de registro de revisões sistemáticas PROSPERO (CRD420251107551) e está, disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251107551>.

6.1 Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança do givinostat para o tratamento de pessoas com DMD?

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)	Pessoas diagnosticadas com DMD
I (intervenção)	Givinostat em monoterapia ou associado a outras terapias.
C (comparador(es))	Placebo, tratamento padrão, qualquer tratamento ativo farmacológico ou não farmacológico, lista de espera ou nenhuma intervenção, em monoterapia ou associados a outras terapias.
O (desfechos – outcomes)	Desfechos primários ● Avaliação clínica global

	• Eventos adversos graves Desfechos secundários • Capacidade funcional • Função motora • Função pulmonar • Função cardíaca • Qualidade de vida • Quaisquer eventos adversos
S (tipo de estudo – <i>study design</i>)	Ensaio clínico randomizado (ECR). Para ensaios clínicos do tipo <i>crossover</i> , apenas a primeira fase seria considerada nas análises.

6.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** pessoas diagnosticadas com DMD de qualquer idade, sexo, padrão de doença ou tempo de diagnóstico.
- **Intervenção:** givinostat em monoterapia ou associado a outras terapias
- **Comparador (es):** placebo ou qualquer tratamento ativo em monoterapia ou associado a outras terapias.
- **Tipo de estudo incluído:** apenas ECR foram considerados. Para ensaios clínicos do tipo *crossover*, apenas a primeira fase do estudo seria considerada para análise.

6.3 Desfechos de interesse

Desfechos primários

1. Avaliação clínica global, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, North Star Ambulatory Assessment (NSAA) e Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS, geral ou domínios).
2. Eventos adversos graves, avaliados pela proporção de participantes com pelo menos um evento adverso grave.

Desfechos secundários

1. Capacidade funcional, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) 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 limitado a Escala de Função Motora (Functional Motor Scale, FMS).
3. Função pulmonar, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a capacidade vital forçada.
4. Função cardíaca, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a volume de enchimento do ventrículo esquerdo.
5. Qualidade de vida, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como gerais ou específicos.
6. Quaisquer eventos adversos, avaliados pela proporção de participantes com pelo menos um evento adverso.

De forma a auxiliar a compreensão desta revisão, as principais ferramentas utilizadas para avaliação dos desfechos planejados estão apresentadas no **Anexo I**, de acordo com os desfechos clinicamente relevantes para pessoas com DMD.²⁷ 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 sistemática da literatura nas seguintes bases de dados ou repositórios eletrônicos:

- Cochrane Library (Cochrane Controlled Register of 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).
- Physiotherapy Evidence Database (PEDro).

Fontes adicionais foram consideradas para busca de estudos relevantes:

- Bases de registros de protocolos de estudos clínicos: Clinicaltrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP); base de literatura cinzenta: Data Archiving and Networked Services (DANS); busca manual em listas de referências dos estudos relevantes.

6.4.2 Estratégias de busca

Para cada base de dados eletrônica, foram elaboradas estratégias de busca sensíveis incorporando o vocabulário padronizado de cada base, sinônimos e termos hierárquicos e termos livres que se relacionam ao assunto. Não foram aplicados filtros quanto à data, idioma ou tipo de publicação (resumo ou texto completo). As buscas foram realizadas no dia 22 de agosto de 2025 e as estratégias de busca elaboradas, bem como o número de resultados, estão apresentadas no **Anexo II**.

6.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases por meio da plataforma Rayyan.³⁸ 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:

- a) informações gerais: autor, ano de publicação, país, delineamento do ECR, fonte de financiamento, conflitos de interesses.
- b) participantes: número, características e diagnóstico de DMD.
- c) intervenção/comparador: nome, dose, via e esquema de administração, tempo de seguimento e número de participantes incluídos em cada grupo.
- d) desfechos: ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito e suas medidas de confiança e variância, *time point* de avaliação.

6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A ferramenta da Cochrane (RoB versão original)²⁹ foi utilizada para avaliar o risco de viés do ECR incluído nesta revisão sistemática. 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 do ECR incluído foram descritas de forma narrativa e em quadro, como por exemplo número de participantes, braços do estudo, desfechos avaliados, tipo de intervenção e tempo de duração. 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 (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.²⁸

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 χ^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).²⁸

6.12 Análises adicionais

Foram planejadas análises de subgrupo para os desfechos primários considerando diferentes faixas etárias (crianças e adolescentes até 18 anos versus adultos, pois espera-se que crianças menores apresentem melhores parâmetros clínicos, o que poderia direcionar a um maior benefício das intervenções.

Também foi planejada uma análise de sensibilidade excluindo os ECR com pelo menos um domínio classificado com risco alto ou incerto de viés. Entretanto, considerando a inclusão de apenas dois ECR e apenas um com resultados disponíveis, as análises adicionais previstas não foram possíveis.

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.²⁸

6.14 Dados faltantes

Os autores dos estudos incluídos seriam contatados para obter os dados ausentes se necessário.

6.15 Avaliação da certeza da evidência

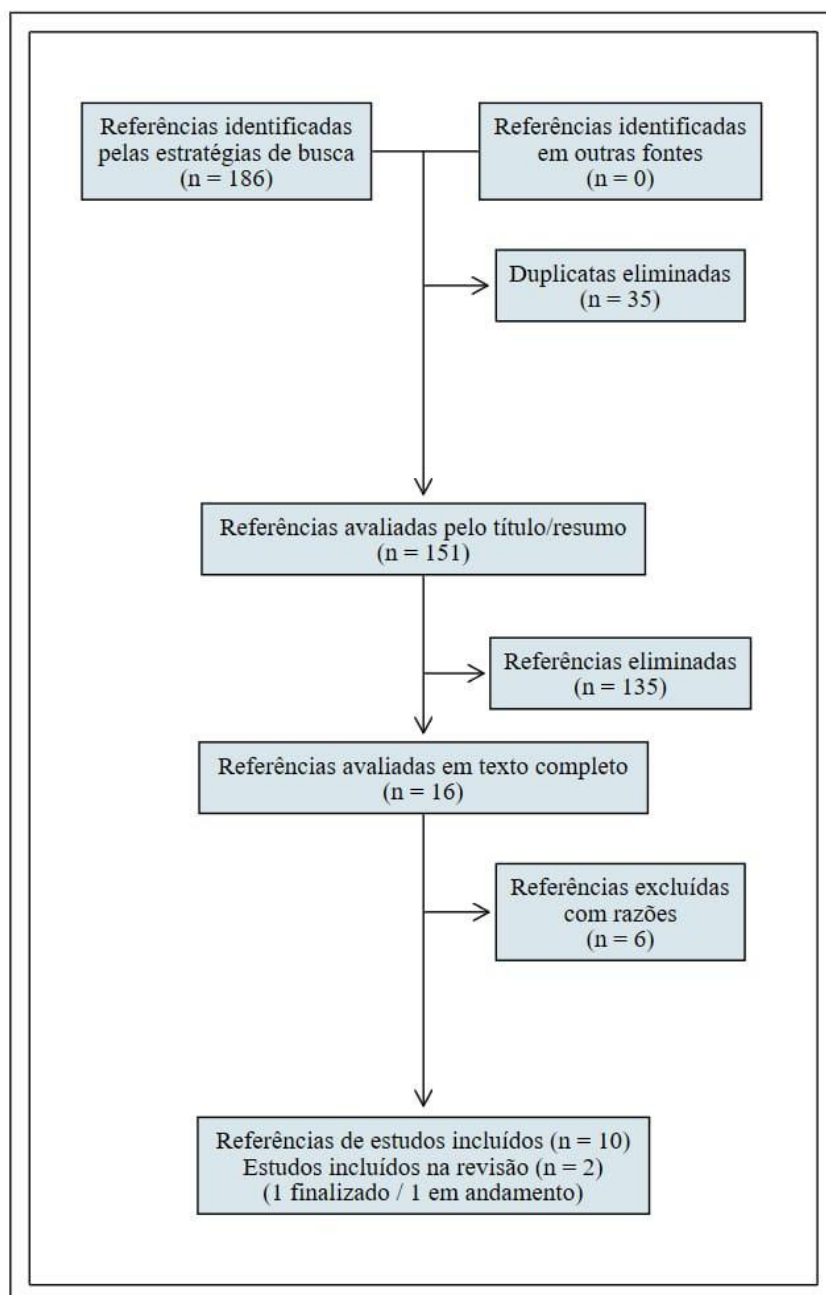
A avaliação da certeza da evidência foi realizada por meio da abordagem Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).² As avaliações foram feitas por comparação e por desfecho e utilizaram os seguintes critérios: risco de viés, imprecisão, inconsistência, evidências indiretas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

7. RESULTADOS

7.1 Resultados da busca

As buscas realizadas identificaram 177 referências. Após a exclusão de 26 duplicatas, 151 referências foram analisadas por título e resumo. Destas, 14 foram consideradas potencialmente elegíveis e seguiram para a segunda fase do processo de seleção. Após a leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade, seis referências foram excluídas (**Anexo III**) e dois ECR (relatados em nove referências) foram incluídos. Entre os ECR incluídos, um estava finalizado e tinha resultados disponíveis³¹⁻³⁹ e o outro está em andamento.³⁰ Assim, foram incluídos um ECR finalizado, relatado em nove referências, e um ECR em andamento. A **Figura 1** apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos



7.2 Características dos estudos incluídos

As principais características do ECR incluído (EPIDYS, Mercuri 2024)³⁴ estão apresentadas no **Quadro 3**. O ECR em andamento e suas características estão apresentados no **Anexo IV**.

Quadro 3. Características do ECR finalizado e com resultados disponíveis.

Estudo	Estudo EPIDYS (Mercuri 2024)³⁴
Delineamento do estudo	ECR multicêntrico, duplo-cego, paralelo, fase III
Registro	NCT02851797/ EUCTR2016-000401-36-ES / NL-OMON50281
Local / período	41 centros em 11 países, entre junho de 2017 e fevereiro de 2022
Participantes	<i>Critérios de inclusão</i> Pessoas deambulantes do sexo masculino com no mínimo seis anos de idade; diagnóstico de DMD confirmado por teste genético. Os participantes precisaram completar duas avaliações de subida de quatro degraus em uma média de 8 segundos ou menos, realizar o teste de tempo para levantar entre 3 e 10 segundos, e ter recebido um esquema estável corticoides sistêmicos por pelo menos 6 meses. <i>A população-alvo (grupo A) consistiu em participantes com fração de gordura do vasto lateral (VLFF) superior a 5% no início do estudo, mas não maior do que 30%, ou seja, sem risco de perda súbita e completa da capacidade de locomoção, mas que, se alocados no grupo placebo, poderiam mostrar declínio suficiente ao longo do estudo nos desfechos de função, força e fração de gordura.</i> <i>Uma população “não-alvo” (grupo B) consistiu em participantes com VLFF igual ou inferior a 5% ou superior a 30%.</i> <i>Foi previsto um total de 110 indivíduos para a população-alvo, grupo A (análises de efetividade), e até 50 indivíduos para o grupo B. A população total do estudo (grupo A + grupo B) foi randomizada e forneceu dados para análise de segurança.</i> <i>Critérios de exclusão</i> Os principais critérios de exclusão foram qualquer cirurgia ou mudança de medicação nos três meses anteriores ao estudo que pudesse afetar a força ou a função muscular, ou uma perda de flexão plantar do tornozelo de 30° ou mais. (n=179)
Tecnologia	Givinostat 10 mg/mL 2x/dia (n=118) por 72 semanas Dosagem de acordo com peso corporal: - A partir de 10 até 12,5 kg: 13,3 mg = 1,3 ml de suspensão oral 2x/dia - A partir de 12,5 até 20 kg: 16,7 mg = 1,7 ml de suspensão oral 2x/dia - A partir de 20 até 25 kg: 20 mg = 2,0 ml de suspensão oral 2x/dia

	- A partir de 25 até 30 kg: 23,3 mg = 2,3 ml de suspensão oral 2x/dia - A partir de 30 até 40 kg: 26,7 mg = 2,7 ml de suspensão oral 2x/dia - A partir de 40 até 50 kg: 33,3 mg = 3,3 ml de suspensão oral 2x/dia - A partir de 50 até 60 kg: 36,7 mg = 3,7 ml de suspensão oral 2x/dia - A partir de 60 até 70 kg: 40 mg = 4 ml de suspensão oral 2x/dia - A partir de 70 kg: 46,7 mg = 4,7 ml de suspensão oral 2x/dia
Comparador	Placebo (n=61) por 72 semanas
Principais desfechos e <i>time point</i> de avaliação	<i>Primário</i> • Capacidade funcional, avaliada pelo teste de subida em quatro degraus (4-Stair Climb Test, 4SC) <i>Secundários</i> • Capacidade funcional, avaliada pelo teste de tempo para levantar-se do chão (<i>time to rise</i>, TTR) • Capacidade funcional, avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos (6-Minute Walk Test, 6MWT) • Avaliação clínica global, mensurada pela mudança no escore total do North Star Ambulatory Assessment (NSAA) a partir da linha de base. • Força muscular, avaliada pela dinamometria manual (<i>hand-held dynamometry</i>, HHD) • Fração de gordura do músculo vasto lateral • Eventos adversos relacionados ao tratamento, avaliados pelo número de participantes com pelo menos um evento adverso relacionado ao tratamento • Eventos adversos graves, avaliados pelo número de participantes com pelo menos um evento adverso grave • Aceitabilidade e palatabilidade da suspensão oral, avaliadas por meio da percepção da criança sobre o medicamento, percepção dos pais sobre o medicamento com base na reação da criança; e os problemas dos pais na administração do medicamento <i>Momento de avaliação: 72 semanas</i>
Conflitos de interesses	Os autores AGPC, CGL, CMM, CMZ, EB, EHN, EM, JJ, JJV, JKM, KDM, KS, KV, LM, LS, NC, NG, OB-T, PB, SC, SM, SS, US-S e WM-F declararam ter recebido pelo menos um tipo de financiamento, pagamento, subsídios, contratos, bolsas, participação em conselhos ou funções de liderança ou serem colaboradores em pelo menos uma das seguintes instituições: AFM-Téléthon, Alberta Children's

	Hospital Foundation, Anavex Life Sciences, Associação Italiana de Miologia, Association Belge contre les Maladies neuro-Musculaires, Astellas Pharma, Audentes Therapeutics, AveXis, Avidity Biosciences, Biogen, Biogen Digital Health, Biohaven, Biomarin Pharmaceutical, Bristol Myers Squibb, Capricor Therapeutics, Catabasis Pharmaceuticals, CureCMD, CureSMA, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e Glykogenose Deutschland, Dyne Therapeutics, Edgewise Therapeutics, Eli Lilly, Entrada Therapeutics, Epirium Bio, Evox Therapeutics, FibroGen, Genethon, Illumina, Gilead Sciences, Halo Therapeutics, Instituto Nacional de Saúde, Italfarmaco, Janssen Pharmaceuticals, Lupin Therapeutics, Metafora Biosystems, Minoryx Therapeutics, ML Bio/VCU, Novartis, Muscular Dystrophy Association, NS Pharma, Optum, Parent Project Muscular Dystrophy, PepGen, Pfizer, Prosensa, PTC Medical, PTC Therapeutics, Regenxbio, ReveraGen Biopharma, ReveraGen-Santhera, Roche, Sanofi-Aventis, Sanofi Genzyme, Santhera, Sarepta Therapeutics, Scholar Rock, SMA Europe, Société Francophone de Neurogenetique, Summit Therapeutics, Sysnav Healthcare, TRiNDS, WAVE Life Sciences, World Muscle Society, Zentech, Zentech e Perkin Elmer, porém todos fora do escopo deste manuscrito. KC declara os pagamentos diretamente à KJC Statistics para apoio estatístico do ensaio atual. BB e GZ declaram não ter interesses concorrentes.
Fontes de financiamento	Italfarmaco S.p.A.

4SC: 4 Stand Stairs Climb (teste de subida de 4 degraus); 6MWT: Six-minute Walking Test (Teste de caminhada de seis minutos); DMD: Distrofia Muscular de Duchenne; ECR: ensaio clínico randomizado; HHD: Hand-Held Dynamometry (Dinamometria manual com dinamômetro portátil); kg: quilogramas; mg: miligramas; ml: mililitros; n: número de participantes; NSAA: North Star Ambulatory Assessment Score; VLFF: Fração de gordura do vasto lateral.

7.3 Risco de viés do ECR incluído

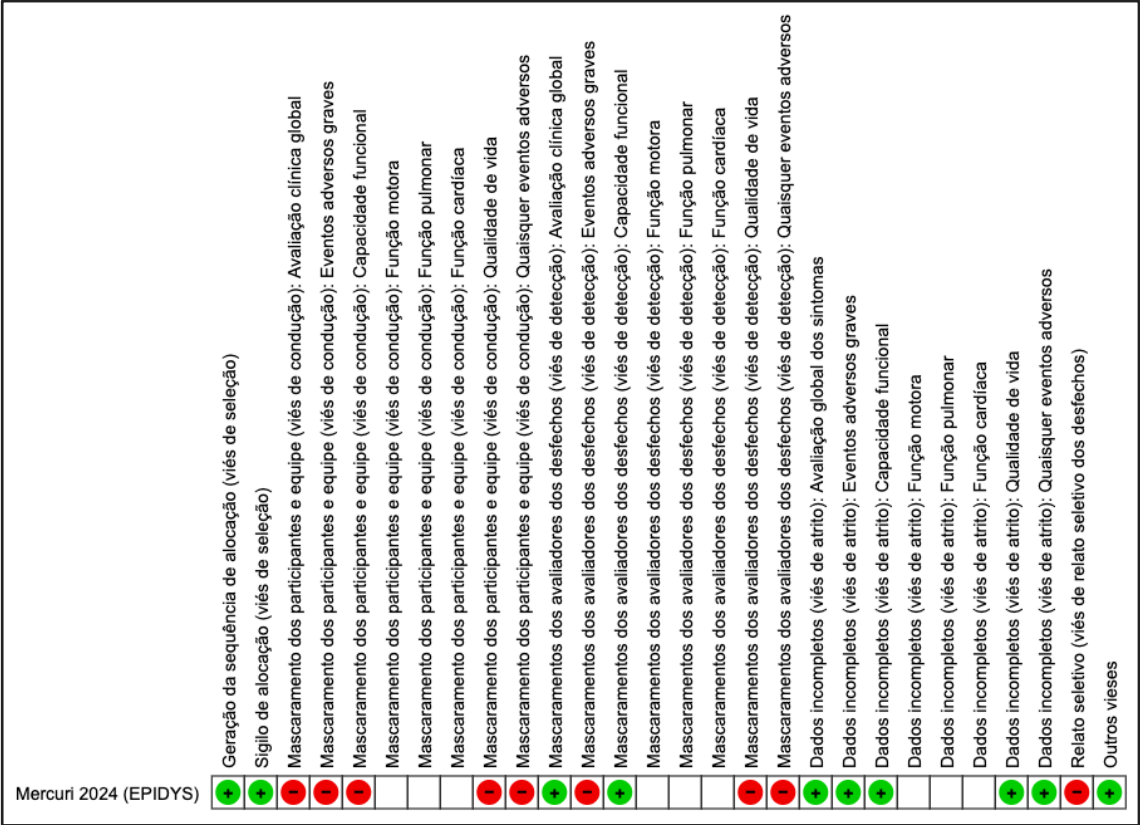
O risco de viés do ECR incluído^{34,35} foi avaliado pela ferramenta de risco de viés da Cochrane.²⁹ Os julgamentos estão representados na **Figura 2** e as razões para os julgamentos estão detalhadas no **Anexo V**.

O risco de viés de condução foi classificado como alto para todos os desfechos analisados (avaliação global, eventos adversos graves, capacidade funcional, qualidade de vida e quaisquer eventos adversos), uma vez que a redução de dose a partir da oitava semana do estudo esteve relacionada à alta taxa de eventos adversos claramente vinculados à intervenção. O estudo relata, na sua publicação principal, que esse fato causou a quebra do mascaramento dos participantes e equipe para cerca de 50 a 60% da amostra, apesar do placebo ser indistinguível em aparência e sabor da intervenção.

O risco de viés de detecção foi classificado como alto para os desfechos eventos adversos graves, qualidade de vida e quaisquer eventos adversos, pois a quebra do mascaramento pode ter afetado a avaliação desses desfechos. Os desfechos avaliação global dos sintomas e capacidade funcional foram avaliados como baixo risco de viés dado que uma equipe externa de fisioterapeutas avaliou esses desfechos.

O risco de viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos foi classificado como alto. Apesar da publicação principal apresentar todos os desfechos planejados dentro de seus tempos de seguimento (72 semanas),³⁴ o desfecho ‘qualidade de vida’ não foi planejado no protocolo, porém teve seus dados apresentados em um resumo publicado em 2025 para os participantes do grupo A sem uma explicação do motivo da sua inclusão.³⁵

Figura 2. Risco de viés, avaliado pela ferramenta da Cochrane²⁹



*Os espaços em branco significam que o desfecho não foi avaliado pelo estudo em questão.

7.4 Resultados do ECR incluído e avaliação da certeza da evidência

O ECR incluído avaliou e relatou os seguintes desfechos de interesse desta revisão:

- avaliação clínica global;

- eventos adversos graves;
- capacidade funcional;
- qualidade de vida; e
- qualquer evento adverso.

Os resultados detalhados destes desfechos estão apresentados no **Anexo VI**. Os desfechos ‘função motora’, ‘função pulmonar’ e ‘função cardíaca’ não foram avaliados pelo ECR incluído.

Desfechos primários

Avaliação clínica global

O ECR³⁴ realizou a avaliação clínica global dos participantes do grupo A (aqueles que não apresentavam risco de perda súbita e completa da capacidade de locomoção, mas que, caso recebessem placebo, poderiam apresentar declínio suficiente ao longo do estudo nos desfechos de função, força e fração de gordura) por meio da mudança em relação à linha de base no escore da ferramenta NSAA após 72 semanas.

A NSAA varia de 0 a 34 pontos, sendo que pontuações mais altas indicam melhor avaliação global do participante. Para identificar uma diferença clínica minimamente relevante, um estudo prévio sugeriu uma alteração de escore de pelo menos 3,5 pontos (**Anexo I**). Os efeitos do givinostat na avaliação global após 72 semanas são incertos (Diferença de Média [DM] 1,91; IC 95% 0,30 a 3,53; 1 ECR, n=120; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 4**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés, imprecisão e evidência indireta.

Eventos adversos graves

O ECR³⁴ avaliou a proporção de participantes com pelo menos um evento adverso grave considerando todos os participantes do estudo. Os efeitos do givinostat no risco de eventos adversos graves após 72 semanas são incertos (RR 2,07; IC 95% 0,45 a 9,44; 1 ECR, n=179; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 4**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão do resultado.

Quadro 4. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE) para os desfechos primários.

Paciente ou população: pessoas com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) Contexto: ambulatorial Intervenção: givinostat Comparação: placebo							
	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Givinostat	Diferença				
Avaliação clínica global (NSAA) - 0 a 34 pontos, com maiores valores indicando melhor avaliação clínica global. <i>O ECR comparou a mudança do NSAA entre a linha de base e a semana 72 observada nos dois grupos.</i>	-	-	DM 1,91 (0,30 a 3,53)	-	120 (1 ECR ³⁴)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Os efeitos do givinostat na avaliação clínica global são incertos.
Eventos adversos graves - proporção de participantes com pelo menos um evento adverso grave <i>72 semanas</i>	33 em 1.000	68 em 1.000 (15 a 310)	-	RR 2,07 (0,45 a 9,44)	179 (1 ECR ³⁴)	⊕○○○ Muito baixa ^{d,e}	Os efeitos do givinostat 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 (e seu IC 95%).

DM: Diferença de média; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo.

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:

a. Risco de viés: alto risco de viés de condução (redução em um nível).

b. Evidência indireta: esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar pessoas com DMD, porém a análise de eficácia do estudo se limitou a pessoas com DMD com Fração de Gordura do Vasto Lateral (VLFF) entre 5 e 30% (redução em um nível).

c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral em estudo único, com intervalo de confiança que ultrapassa a diferença clinicamente relevante de 3,5 pontos (redução em um nível).

d. Risco de viés: alto risco de viés de condução e detecção (redução em um nível).

e. Imprecisão: intervalo de confiança amplo que compreende tanto aumento importante quanto redução importante dos eventos (redução em dois níveis).

Desfechos secundários

Capacidade funcional

O ECR avaliou a capacidade funcional dos participantes utilizando três ferramentas diferentes, considerando mudança dos escores da linha de base até a semana 72.

- Four-step Climb Test (4SC, teste de subida de quatro degraus)

O 4SC mede o tempo em segundos para o participante subir quatro degraus de escada; tempos mais longos indicam pior capacidade funcional. Uma diferença clínica minimamente relevante é considerada quando há uma mudança de pelo menos 1,3 segundos no tempo para completar o teste (**Anexo I**).⁴⁰

Os efeitos do givinostat na capacidade funcional avaliada pelo 4SC são incertos (DM - 1,78 segundos; IC 95% -3,46 a -0,11; 1 ECR; n=120; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés, imprecisão e evidência indireta.

- *Time-to-rise* (TTR, tempo para se levantar)

O TTR mede o tempo em segundos para o participante levantar-se a partir do chão; tempos mais longos indicam pior capacidade funcional. A diferença clínica minimamente relevante é incerta (**Anexo I**).

Os efeitos do givinostat na capacidade funcional avaliada pelo TTR são incertos (DM - 3,28 segundos; IC 95% -9,57 a 3,02; 1 ECR; n=120; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés, evidência indireta e imprecisão.

- 6-minute Walk Test (6-MWT, teste de caminhada de seis minutos)

O 6-MWT mede a distância em metros percorrida pelo participante ao longo de seis minutos; distâncias mais longas indicam melhor capacidade funcional. Uma diferença clínica minimamente relevante é considerada quando há uma mudança de pelo menos 31,7 metros (**Anexo I**).⁴¹

Os efeitos do givinostat na capacidade funcional avaliada pelo 6-MWT são incertos (DM 10,0 metros; IC 95% de -12,1 a 32,0; 1 ECR; n=120; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés, evidência indireta e imprecisão.

Função motora

Este desfecho não foi considerado pelo ECR incluído.

Função pulmonar

Este desfecho não foi considerado pelo ECR incluído.

Função cardíaca

Este desfecho não foi considerado pelo ECR incluído.

Qualidade de vida

O ECR avaliou a qualidade de vida utilizando a ferramenta Pediatric Outcome Data Collection Instrument (PODCI) na semana 72. A PODCI possui pontuação de 0 a 100; pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida. A diferença clínica minimamente relevante é incerta (**Anexo I**).

Os efeitos do givinostat na qualidade de vida são incertos (DM 3,70; IC 95% de -2,30 a 9,70; 1 ECR; n=120; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés, evidência indireta e imprecisão.

Qualquer evento adverso

O ECR avaliou a proporção de participantes com pelo menos um evento adverso. O givinostat pode ter pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos (RR 1,02; IC 95% 0,94 a 1,10; 1 ECR, n=179; certeza da evidência baixa; **Quadro 5**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Desfechos secundários.

Paciente ou população: pessoas com DMD Contexto: ambulatorial Intervenção: givinostat Comparação: placebo							
	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Givinostat	Diferença				
Capacidade funcional <i>(TS4D, tempo em segundos)</i> <i>O ECR comparou a mudança do TS4D entre a linha de base e a semana 72 observada nos dois grupos.</i>	-	-	DM -1,78 (-3,46 a -0,11)	-	120 (1 ECR ³⁴)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Os efeitos do givinostat sobre a capacidade funcional avaliada pelo tempo de subida de quatro degraus são incertos.

Capacidade funcional (TTR, tempo para se levantar em segundos) O ECR comparou a mudança do TTR entre a linha de base e a semana 72 observada nos dois grupos.	-	-	DM -3,28 (-9,57 a 3,02)	-	120 (1 ECR ³⁴)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,d}	Os efeitos do givinostat sobre a capacidade funcional avaliada pelo tempo para se levantar são incertos.
Capacidade funcional (6-MWT, distância em metros percorrida em 6 minutos) O ECR comparou a mudança do 6-MWT entre a linha de base e a semana 72 observada nos dois grupos.	-	-	DM 10,0 (-12,1 a 32,0)	-	120 (1 ECR ³⁴)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Os efeitos do givinostat sobre a capacidade funcional avaliada pela distância percorrida em seis minutos são incertos.
Função motora	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Função pulmonar	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Função cardíaca	.	-	-	-	-	-	Não avaliado.

Qualidade de vida PODCI <i>(0 a 100: pontuações maiores indicam melhor qualidade de vida) 72 semanas</i>	-	-	DM 3,70 (-2,30 a 9,70)	-	120 (1 ECR ³⁴)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,f}	Os efeitos do givinostat na qualidade de vida são incertos.
Quaisquer eventos adversos <i>(proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso qualquer) 72 semanas</i>	934 em 1.000	953 em 1.000 (878 a 1.000)	-	RR 1,02 (0,94 a 1,10)	179 (1 ECR ³⁴)	⊕⊕○○ Baixa ^{g,h}	O givinostat pode ter pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos.
* 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 (e seu IC 95%). 4-SC: Four-minute stair climb test (Teste de subida de quatro degraus); 6-MWT: six-minute Walk Test (teste de caminhada de seis minutos); DM: diferença de média; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; N: número; PODCI: Pediatric Outcome Data Collection Instrument; RR: risco relativo; TTR: time-to-rise (tempo até se levantar).							

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

a. Risco de viés: alto risco de viés de condução (redução em um nível).

b. Evidência indireta: esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar pessoas com DMD porém a análise de eficácia do estudo se limitou a pessoas com DMD com Fração de Gordura do Vasto Lateral (VLFF) entre 5 e 30% (redução em um nível).

c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral em estudo único, com intervalo de confiança que ultrapassa a diferença clinicamente relevante de 1,3 segundos (redução em um nível).

d. Imprecisão: pequeno tamanho amostral em estudo único, com intervalo de confiança compatível com redução e aumento do tempo para se levantar (redução em um nível).

e. Imprecisão: pequeno tamanho amostral em estudo único, com intervalo de confiança compatível com redução e aumento da distância percorrida (redução em um nível).

f. Imprecisão: pequeno tamanho amostral em estudo único, com intervalo de confiança compatível com redução e aumento da qualidade de vida (redução em um nível).

g. Risco de viés: alto risco de viés de condução e detecção (redução em um nível).

h. Imprecisão: intervalo de confiança amplo que compreende tanto aumento quanto redução dos eventos (redução em um nível).

8. DISCUSSÃO

Os efeitos do givinostat para pessoas com DMD foram avaliados por dois ECR,^{30,34} um ECR finalizado incluindo 179 participantes e que apresentou os desfechos após 72 semanas de tratamento e outro ECR em andamento.³⁰

Os resultados dessa revisão mostram que há incertezas quanto aos efeitos do givinostat para o tratamento da DMD quanto aos desfechos de avaliação clínica global, capacidade funcional e qualidade de vida (evidência de certeza muito baixa). Quanto aos desfechos de segurança, há incertezas quanto aos efeitos do givinostat no risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa) e ele pode ter pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza baixa).

As principais limitações metodológicas do ECR finalizado envolveram quebra do mascaramento dos participantes e equipe, devido aos eventos adversos tipicamente relacionados ao medicamento (viés de condução) e quanto ao viés de detecção para os desfechos de segurança e qualidade de vida. A certeza da evidência foi adicionalmente reduzida por evidências indiretas (o foco do estudo foi participante com VLFF entre 5% e 30%, sendo que quanto maior a porcentagem de gordura, pior a condição clínica do paciente) e por imprecisão nas estimativas de tamanho de efeito.

Foi identificada uma revisão sistemática com busca de maio de 2024 sobre eficácia e segurança do givinostat para pessoas com distrofia muscular⁴² que incluiu o mesmo ECR que esta revisão (EPIDYS) e um segundo ECR para pessoas com Distrofia Muscular de Becker, população não considerada nesta revisão. Essa revisão também relatou preocupações com relação à metodologia do estudo EPIDYS, mas não avaliou a certeza da evidência pelo GRADE.⁴²

O givinostat recebeu autorização condicional pela European Medicines Agency (EMA, União Europeia) devido ao contexto da doença rara, porém com necessidade de monitoramento intenso após autorização²³ e foi aprovado em processo de *fast track* pelo Food & Drug Administration (FDA, Estados Unidos).²⁰

Quanto à incorporação do givinostat para pessoas com DMD nos sistemas de saúde, o National Health Service Scotland (NHS Scotland, Escócia) e a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA-AMC, Canadá) até o momento não avaliaram seu uso. O medicamento encontra-se em processo de avaliação pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Reino Unido).²²

No Brasil, o givinostat não foi avaliado pela Anvisa, não se encontra disponível no SUS e também não está incluído no rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento da DMD.

O único ECR finalizado identificado por esta revisão incluiu crianças entre 8 e 11 anos de idade, e seus resultados de eficácia são focados em DMD com VLFF entre 5 e 30% (67% da amostra total do estudo, 120/179 participantes), ou seja, crianças com pouca ou nenhuma perda muscular ou com muita perda muscular foram um terço da amostra do estudo (33%, 59/179 participantes). Assim, os efeitos do givinostat para crianças com maior perda muscular e capacidade funcional permanecem incertos e precisam ser avaliados em estudos clínicos futuros.

O ECR em andamento,³⁰ avaliando givinostat para crianças e adolescentes entre 9 e 18 anos, já com comprometimento da funcionalidade (não ambulantes) tem potencial para contribuir com novas evidências. Entretanto, a heterogeneidade em relação às populações dos estudos pode dificultar a comparação e a síntese dos resultados.

9. CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática mapeou as melhores evidências disponíveis sobre o uso do givinostat, comparado ao placebo, para o tratamento de crianças com DMD. Há incertezas quanto aos efeitos do givinostat sobre a avaliação clínica global, a capacidade funcional, a qualidade de vida, e os eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa) e ele pode ter pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza baixa).

Novos ensaios clínicos randomizados com robustez metodológica e incluindo amostras maiores de participantes com diferentes graduações de progressão da doença podem mudar as evidências existentes até o momento.

O givinostat não foi avaliado pela Anvisa para comercialização no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Chapter I: Introduction [atualizado em agosto de 2023]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editores. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5. Cochrane; 2024. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>. Acessado em 16 de janeiro de 2025.
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.
3. Health Technology Assessment Glossary. INAHTA. Disponível em: <https://htaglossary.net/health+technology>. Acessado em 16 de janeiro de 2025.
4. Nelson DM, Ervasti JM. Dystrophin: a multifaceted protein critical for muscle health. In: Lennarz WJ, Lane MD, editors. *Encyclopedia of Biological Chemistry III*. 3rd edition. Vol. 3. Elsevier. 2021:625-638. doi: 10.1016/B978-0-12-809633-8.21355-1.
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. Van Ruiten H, Bushby K, Guglieri M. State of the art advances in Duchenne muscular dystrophy. *EMJ*. 2017;2(1):90-9. doi: 10.33590/emj/10311993.
7. Ellis JA, Vroom E, Muntoni F. 195th ENMC International Workshop: Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy 14-16th December, 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2013;23(8):682-9. doi: 10.1016/j.nmd.2013.05.008.
8. 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.
9. Teixeira M de SR, Martins GMA, Rodrigues JMM, Pessoa ALS, Santos ACC dos, Marques ER. Epidemiologia da distrofia muscular de duchenne no Ceará. *Braz J Develop*. 2020;6(9):69591-603. doi: 10.34117/bjdv6n9-416.
10. 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.
11. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019;394(10213):2025-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32910-1.
12. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359(9307):687-95. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07815-7.
13. Broomfield J, Hill M, Chandler F, Crowther MJ, Godfrey J, Guglieri M, Hastie J, Larkindale J, Mumby-Croft J, Reuben E, Woodcock F, Abrams KR; Project HERCULES, the cooperative international neuromuscular research group investigators, duchenne regulatory science consortium

- members. Developing a natural history model for duchenne muscular dystrophy. *Pharmacoecon Open*. 2024;8(1):79-89. doi: 10.1007/s41669-023-00450-x.
14. Araujo APQC, Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, Saute JAM, Carvalho E, França MC Junior, Martinez ARM, Navarro MMM, Nucci A, Resende MBD, Gonçalves MVM, Gurgel-Giannetti J, Scola RH, Sobreira CFDR, Reed UC, Zanoteli E. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(8):104-113. doi: 10.1590/0004-282x20170112.
 15. 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. Brasília: Ministério da Saúde. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamuscularduchene.pdf. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
 16. Araujo APQC, Saute JAM, Fortes CPDD, França MC Jr, Pereira JA, Albuquerque MAV, Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, Covalski APPM, Fagundes SC, Gurgel-Giannetti J, Gonçalves MVM, Martinez ARM, Coimbra Neto AR, Neves FR, Nucci A, Nucera APCDS, Pessoa ALS, Rebel MF, Santos FND, Scola RH, Sobreira CFDR. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023;81(1):81-94. doi: 10.1055/s-0043-1761466.
 17. 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.
 18. Syed N, Un Nisa Mughal Z, Haseeb A, Alemam Manhal G, Yasir Eissa A, Abbasher Hussien Mohamed Ahmed K. Duvyzat (givinostat): a new hope for Duchenne muscular dystrophy patients. *Ann Med Surg*. 2025;87(5):2529-2531. doi: 10.1097/MS9.00000000000003196.
 19. Food and Drug Administration - FDA. FDA Approves Nonsteroidal Treatment for Duchenne Muscular Dystrophy. 2024a. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-nonsteroidal-treatment-duchenne-muscular-dystrophy>. Acessado em: 07 de agosto de 2025.
 20. Food and Drug Administration - FDA. Full prescribing information: DUVYZAT (givinostat) oral suspension. Initial U.S. approval: 2024b. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217865Orig1s000lbl.pdf. Acessado em: 07 de agosto de 2025.
 21. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. Delandistrogeno moxeparoveque 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/consultas/relatorios/2025/relatorio-preliminar-delandistrogeno_mmd-cp-48.pdf. Acessado em 07 de agosto de 2025.
 22. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Givinostat for treating Duchenne muscular dystrophy in people 6 years and over [ID6323]. 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11373>. Acessado em: 07 de agosto de 2025.

23. European Medicines Agency - EMA. Duvyzat - givinostat. 2025. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/duvyzat>. Acessado em: 08 de agosto de 2025.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Listas de preços de medicamentos. Ministério da Saúde. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Acessado em: 16 de setembro de 2025.
25. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al., editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3. 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acessado em 03 de agosto de 2025.
26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
27. Bushby K, Connor E. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clin Investig*. 2011;1(9):1217-1235. doi: 10.4155/cli.11.113.
28. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(210). doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
29. 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.

Estudo incluído: ULYSSES³⁰ (n=1)

30. NCT05933057. Efficacy, Safety and Tolerability of Givinostat in Non-ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy (ULYSSES). Italfarmaco. 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05933057?term=NCT05933057&rank=1>. Acessado em 02 de setembro de 2025.

Estudo incluído: EPIDYS³¹⁻³⁹ (n=9)

31. NCT02851797. Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. Italfarmaco. 2017. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02851797?term=NCT02851797&rank=1>. Acessado em 02 de setembro de 2025.

32. NL-OMON50281. Randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of givinostat in ambulant patients with Duchenne Muscular Dystrophy EPIDYS (Epigenetic Rescue of Dystrophin Dysfunction). Italfarmaco. 2016. Disponível em: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL%E2%80%90OMON50281>. Acessado em 02 de setembro de 2025.

33. EUCTR2016-000401-36-ES. Study to evaluate the efficacy and safety of givinostat in ambulant patients with Duchenne Muscular Dystrophy. Italfarmaco. 2017. Disponível em: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016%E2%80%90000401%E2%80%90036%E2%80%9000ES>. Acessado em 02 de setembro de 2025.
34. Mercuri E, Vilchez JJ, Boespflug-Tanguy O, Zaidman CM, Mah JK, Goemans N, Müller-Felber W, Niks EH, Schara-Schmidt U, Bertini E, Comi GP, Mathews KD, Servais L, Vandenborne K, Johannsen J, Carroll K, Zardi G, Cazzaniga S, Cocceani N, Bettica P, McDonald CM, the EPIDYS Study Group. Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2024;23(4): 393-403.
35. McAdam L, Alessi F, Gómez NM, De Waele L, Gruppioni K, Cazzaniga S, Bettica P, Zaidman C. PCR230 Patient-Reported Outcomes From a Phase 3 Study of Givinostat in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *Value Health.* 2025;28(6):S353-4.
36. Vandenborne K, Wilcocks R, Walter G, Forbes S, Kan HE, Cazzaniga S, Bettica P, Schmitt D, Mercuri E, McDonald C. Givinostat in DMD: Results of the EPIDYS Study with Particular Attention to MR Measures of Muscle Fat Fraction. *Neuropediatrics.* 2023;54.
37. Bello L, Deroo V, Arrabal N, Wright EJ. PCR114 Modelling the Benefit of Givinostat on Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Patients, and Their Caregivers. *Value Health.* 2024;27(12):S527-S528. doi: 10.1016/j.jval.2024.10.3357.
38. Correction to *Lancet Neurol* 2024; 23: 393-403. *Lancet Neurol.* 2024;23(6):e10. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00172-8. Epub 2024 Apr 18. Erratum for: *Lancet Neurol.* 2024;23(4):393-403. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00036-X.
39. Correction to *Lancet Neurol* 2024; 23: 393-403. *Lancet Neurol.* 2024;23(8):e12. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00257-6. Erratum for: *Lancet Neurol.* 2024;23(4):393-403. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00036-X.
40. 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;18(4):e0283669. doi: 10.1371/journal.pone.0283669.
41. 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. *Muscle Nerve.* 2013;48(3):357-68. doi: 10.1002/mus.23905.
42. Das P, Ojha B, Das A, Pathak BK, Mukhopadhyay K. Safety and Efficacy of Givinostat for patients with Muscular dystrophy: A Systematic review. *Pharmacol.* 2025:1-23. doi: 10.1159/000547936.

ANEXOS

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

Desfecho	Ferramenta	Descrição	Referência
Avaliação global (ferramentas que avaliam o impacto da doença na independência da pessoa)	North Star Ambulatory Assessment (NSAA)	- 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. - Pontuação mínima = 0 /máxima = 34, em que quanto menor a pontuação, pior (maior a dependência). - Diferença clinicamente relevante proposta: 3,5 pontos.	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.
Capacidade funcional	Teste de caminhada de 6 minutos (6MWT)	• 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 esforço dos membros inferiores (MMII) e número de passos por meio do pedômetro. • Diferença clinicamente relevante: 31,7 metros.	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/ajrcm.166.1.at1102. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2016 May 15;193(10):1185. doi: 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. Muscle Nerve. 2013 Sep;48(3):357-68. doi: 10.1002/mus.23905.
	Tempo para se levantar do chão (TTR)	• 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.	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. Neuromuscul Disord. 2010;20(11):712-6. doi: 10.1016/j.nmd.2010.06.014.
	Tempo para subir 4 degraus	• Quantifica o tempo necessário (em segundos) para o participante subir 4 degraus padrão (cada degrau tinha 6 polegadas de altura). • Diferença clinicamente relevante proposta: 1,3 segundos para o teste.	Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, e al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy.

			Neuromuscul Disord. 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
Qualidade de vida		• Pediatric Outcome Data Collection Instrument (PODCI): pontuação de 0 a 100; pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida.	Powell PA, Carlton J, Woods HB, Mazzone P. Measuring

	Diferença clinicamente relevante: não identificada uma proposta na literatura.	quality of life in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review of the content and structural validity of commonly used instruments. Health Qual Life Outcomes. 2020 Aug 3;18(1):263. doi: 10.1186/s12955-020-01511-z. PMID: 32746836; PMCID: PMC7397669.
--	--	--

Elaboração: autoria própria. Fonte: as referências utilizadas para construção deste anexo estão citadas ao longo do quadro.

Anexo II. Estratégias de busca para as bases de dados ou repositórios eletrônicos.

Fonte de informação	Estratégia de busca	Resultado 22/08/2025
CENTRAL, via Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Muscular Dystrophy, Duchenne] explode all trees #2 (Cardiomyopathy, Dilated, 3B) OR (Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked) OR (Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Muscular Dystrophy) OR (Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne Type) OR (Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type) OR (Progressive Muscular Dystrophy, Duchenne Type) OR (Pseudohypertrophic Childhood Muscular Dystrophy) OR (Duchenne and Becker Muscular Dystrophy) OR (Duchenne-Becker Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Becker Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy Duchenne-Becker) OR (Muscular Dystrophy Duchenne and Becker Types) #3 #1 OR #2 #4 "givinostat" OR "Duvyzat" OR "M09AX14" OR "givinostat hydrochloride" OR "ITF2357" OR "ITF 2357" #5 #3 AND #4 In Trials	25
EMBASE, via Elsevier	#1 'duchenne muscular dystrophy'/exp OR 'duchenne muscular dystrophy' #2 'cardiomyopathy, dilated, 3b' OR 'cardiomyopathy, dilated, x-linked' OR 'childhood muscular dystrophy, pseudohypertrophic' OR 'childhood pseudohypertrophic muscular dystrophy' OR 'duchenne muscular dystrophy' OR 'duchenne-type progressive muscular dystrophy' OR 'duchenne type progressive muscular dystrophy' OR 'muscular dystrophy, childhood, pseudohypertrophic' OR 'muscular dystrophy, duchenne type' OR 'muscular dystrophy, pseudohypertrophic' OR 'pseudohypertrophic muscular dystrophy' OR 'muscular dystrophy, pseudohypertrophic progressive, duchenne type' OR 'muscular dystrophy, pseudohypertrophic, childhood' OR 'progressive muscular dystrophy, duchenne type' OR 'pseudohypertrophic childhood muscular dystrophy' OR 'pseudohypertrophic muscular dystrophy, childhood' OR 'duchenne and becker muscular dystrophy' OR 'duchenne-becker muscular dystrophy' OR 'duchenne becker muscular dystrophy' OR 'muscular dystrophy, duchenne-becker' OR 'muscular dystrophy, duchenne and becker types' #3 #1 OR #2	50

	#4 'givinostat'/exp OR '[6 (diethylaminomethyl) 2 naphthalenyl] methyl n [4 (hydroxycarbamoyl) phenyl] carbamate' OR '[6 (diethylaminomethyl) 2 naphthalenyl] methyl n [4 [(hydroxyamino) carbonyl] phenyl] carbamate' OR '[6 (diethylaminomethyl) 2 naphthyl] methyl n [4 (hydroxycarbamoyl) phenyl] carbamate' OR '[6 (diethylaminomethyl) 2 naphthyl] methyl n [4 [(hydroxyamino) carbonyl] phenyl] carbamate' OR '[6 (diethylaminomethyl) naphthalen 2 yl] methyl n [4 (hydroxycarbamoyl) phenyl] carbamate' OR '[6 (diethylaminomethyl) naphthalen 2 yl] methyl n [4 [(hydroxyamino) carbonyl] phenyl] carbamate' OR 'duvyzat' OR 'givinostat hydrochloride' OR 'itf2357' OR 'itf2357' OR 'n [4 (hydroxycarbamoyl) phenyl] carbamic acid [6 [(diethylamino) methyl] 2 naphthalenyl] methyl ester' OR 'n [4 (hydroxycarbamoyl) phenyl] carbamic acid [6 [(diethylamino) methyl] 2 naphthyl] methyl ester' OR 'n [4 (hydroxycarbamoyl) phenyl] carbamic acid [6 [(diethylamino) methyl] naphthalen 2 yl] methyl ester' OR 'n [4 [(hydroxyamino) carbonyl] phenyl] carbamic acid [6 [(diethylamino) methyl] 2 naphthalenyl] methyl ester' OR 'n [4 [(hydroxyamino) carbonyl] phenyl] carbamic acid [6 [(diethylamino) methyl] 2 naphthyl] methyl ester' OR 'n [4 [(hydroxyamino) carbonyl] phenyl] carbamic acid [6 [(diethylamino) methyl] naphthalen 2 yl] methyl ester' OR 'givinostat' #5 #3 AND #4	
LILACS via BVSsalud	#1 MH:"Distrofia Muscular de Duchenne" OR MH:"Muscular Dystrophy, Duchenne" OR (Distrofia Muscular PseudoHipertrófica) OR (Distrofia Muscular do Tipo Duchenne) OR (Distrofia Muscular de Becker) OR (Distrofia Muscular do Tipo Becker) OR (C05.651.534.500.300\$) OR (C10.668.491.175.500.300\$) OR (C16.320.322.562\$) OR (C16.320.577.300\$) OR (Cardiomyopathy, Dilated, 3B) OR (Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked) OR (Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic) OR (Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Muscular Dystrophy) OR (Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Childhood, Pseudohypertrophic) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne Type) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic) OR (Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic, Childhood) OR (Progressive Muscular Dystrophy, Duchenne Type) OR (Pseudohypertrophic Childhood Muscular Dystrophy) OR (Pseudohypertrophic Muscular	6

	Dystrophy, Childhood) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type) OR (Duchenne and Becker Muscular Dystroph) OR (Duchenne-Becker Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Becker Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne-Becker) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types) #2 "givinostat" OR "Duvyzat" OR "M09AX14" OR "ITF2357" OR "givinostat hydrochloride"	
MEDLINE via Pubmed	#1 "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] OR (Cardiomyopathy, Dilated, 3B) OR (Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked) OR (Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Muscular Dystrophy) OR (Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne Type) OR (Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type) OR (Progressive Muscular Dystrophy, Duchenne Type) OR (Pseudohypertrophic Childhood Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type) OR (Muscular Dystrophy, Becker Type) OR (Duchenne and Becker Muscular Dystrophy) OR (Duchenne-Becker Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Becker Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy Duchenne-Becker) OR (Muscular Dystrophy Duchenne and Becker Types) #2 "givinostat" [Supplementary Concept] OR "givinostat" OR "Duvyzat" OR "M09AX14" #3 "givinostat hydrochloride" [Supplementary Concept] OR "givinostat hydrochloride" OR "ITF2357" OR "ITF 2357" #4 #2 OR #3 #75 #1 AND #4	38
PEDro	Abstract & Title: Duchenne	49
Clinicaltrials.gov	Condition: (Cardiomyopathy, Dilated, 3B) OR (Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked) OR (Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic) OR (Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Muscular Dystrophy) OR (Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Childhood, Pseudohypertrophic) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne Type) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic) OR (Pseudohypertrophic	9

	Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic, Childhood) OR (Progressive Muscular Dystrophy, Duchenne Type) OR (Pseudohypertrophic Childhood Muscular Dystrophy) OR (Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy, Childhood) OR (Becker Muscular Dystrophy) OR (Becker's Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type) OR (Muscular Dystrophy, Becker Type) OR (Duchenne and Becker Muscular Dystrophy) OR (Duchenne-Becker Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Becker Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy Duchenne-Becker) OR (Muscular Dystrophy Duchenne and Becker Types) Intervention: "givinostat" OR "Duvyzat" OR "M09AX14" OR "ITF2357" OR "givinostat hydrochloride"	
ICTRP- WHO	Condition: (Cardiomyopathy, Dilated, 3B) OR (Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked) OR (Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Muscular Dystrophy) OR (Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne Type) OR (Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type) OR (Progressive Muscular Dystrophy, Duchenne Type) OR (Pseudohypertrophic Childhood Muscular Dystrophy) OR (Becker Muscular Dystrophy) OR (Becker's Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type) OR (Muscular Dystrophy, Becker Type) OR (Duchenne and Becker Muscular Dystrophy) OR (Duchenne-Becker Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Becker Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy Duchenne-Becker) OR (Muscular Dystrophy Duchenne and Becker Types) Intervention: "givinostat" OR "Duvyzat" OR "M09AX14" OR "ITF2357" OR "givinostat hydrochloride" Recruitment status: ALL	9
DANS	Citation Metadata: givinostat Duvyzat	0
Total		186

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; PEDro: Physiotherapy Evidence Database.

Anexo III. Estudos excluídos após leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n= 6).

Delineamento (não são ensaios clínicos randomizados, n=5)
EUCTR2012-002566-12-IT. A Two-Part Study to Assess the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Effects on Histology and Different Clinical Parameters of Givinostat in Ambulant Children with Duchenne Muscular Dystrophy. Italfarmaco. 2012. Disponível em: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012%E2%80%900002566%E2%80%9012%E2%80%90IT. Acessado em: 02 de setembro de 2025.
Givinostat (Duvyzat) for Duchenne muscular dystrophy. Med Lett Drugs Ther. 2024;66(1718):204-205. doi: 10.58347/tml.2024.1718c.
NCT01761292. A Study to Assess Safety/Tolerability, pk, Effects on Histology, Clinical Parameters of Givinostat in Children With DMD. Italfarmaco. 2013. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01761292. Acessado em: 02 de setembro de 2025.
NCT03373968. Givinostat in Duchenne's Muscular Dystrophy Long-term Safety and Tolerability Study. Italfarmaco. 2017. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03373968. Acessado em: 02 de setembro de 2025.
Vucinic D, Nascimento A, Finkel R, Brandsema J, Finanger E, Harper A, Acsadi G, Nevo Y, Houwen-van Opstal S, Blaschek A, Cocceani N, Cazzaniga S, Bettica P, Muelas N. Short-term and long-term safety profile of Givinostat in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscular Dis. 2024;43(104441).
População (não é Distrofia Muscular de Duchenne, n= 1)
NCT04821063. Placebo-Corrected Effects of Therapeutic Dose (100 mg) and Supratherapeutic Dose (300 mg) of ITF2357 (Givinostat) and Moxifloxacin on QT/QTc Interval. Italfarmaco. 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04821063. Acessado em: 02 de setembro de 2025.

Anexo IV. Principais características do ensaio clínico em andamento (ULYSSES).

Nº Registro	NCT05933057
Link de acesso	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05933057?term=NCT05933057&rank=1
Desenho de estudo	ECR, paralelo, fase III
Status	Recrutando
Título	Efficacy, Safety and Tolerability of Givinostat in Non-ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy (ULYSSES)
Data início	19/02/2024
Data prevista para término	Fevereiro de 2028
População	<i>Critérios de inclusão</i> • Crianças e adolescentes do sexo masculino com idade ≥ 9 a < 18 anos; • Diagnóstico genético de DMD; • Não ambulantes, definido como incapazes de realizar o teste de caminhada/corrida de 10 metros (10MWT), ou incapazes de completá-lo em 30 segundos ou menos, sem qualquer apoio ou dispositivo assistivo; • Desempenho no teste de função do membro superior (PUL, versão 2.0) com pontuação de 3 a 6; • Se em uso de medicação para cardiomiopatia associada à DMD (por exemplo, inibidor da ECA, betabloqueador, diurético), deve estar com tratamento estável há ≥ 1 mês; • Uso estável de corticosteroides, definido como administração contínua de corticosteroides sistêmicos por, no mínimo, seis meses antes do início do estudo, sem alteração significativa da dose ou no regime de dosagem (exceto ajustes devido a alterações no peso corporal) nesse mesmo período; • Disposição para utilizar contracepção adequada. <i>Critérios de exclusão</i> • Exposição a outro medicamento experimental nos três meses anteriores ao início do estudo; • Exposição a qualquer produto de restauração da distrofina (por exemplo, Ataluren, <i>Exon skipping</i>) nos seis meses anteriores ao início do estudo; • Ter recebido qualquer terapia genética (por exemplo, administração de microdistrofina AAV) antes do início do estudo;

	• Uso de qualquer tratamento farmacológico ou suplemento (exceto corticosteroides) que possa ter afetado a força ou a função muscular nos três meses anteriores ao início do estudo (por exemplo, hormônio do crescimento). • Vitamina D, cálcio e quaisquer outros suplementos serão permitidos; • Uso de testosterona, a menos que seja usada como terapia de reposição para o tratamento de puberdade tardia. A dose e o regime de testosterona devem ser estáveis por, no mínimo, seis meses anteriores ao início do estudo, e os níveis circulantes de testosterona devem estar dentro dos intervalos normais para a idade do paciente; • Contraturas de flexão do cotovelo $>30^\circ$ no braço dominante; • Incapacidade de realizar medições consistentes no PUL 2.0 s dentro de ± 2 pontos (sem domínio do ombro) ou dentro de ± 3 pontos (com domínio do ombro) em testes pareados durante a triagem; • Capacidade vital forçada $<40\%$ do valor previsto; • Necessidade de assistência ventilatória diurna <i>Observação:</i> é permitida a assistência ventilatória noturna e o uso de terapia de pressão positiva bifásica nas vias aéreas; • Episódio de insuficiência respiratória nas oito semanas anteriores à triagem; • Cardiomiopatia sintomática, insuficiência cardíaca e/ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo $<45\%$; • Intervalo QT corrigido na linha de base pela fórmula de Fredericia (QTcF) >450 msec (média de três leituras consecutivas com intervalo de cinco minutos) ou histórico de fatores de risco adicionais (por exemplo, insuficiência cardíaca, hipocalemia ou histórico familiar de síndrome do QT longo); • Procedimento cirúrgico de grande porte (incluindo cirurgia de escoliose) planejado no prazo de um ano após o início do estudo • Asma mal controlada ou doença pulmonar subjacente (por exemplo, bronquite, bronquiectasia, enfisema, pneumonia recorrente) que, na opinião do investigador, possa afetar a função respiratória; • Contagem de plaquetas, glóbulos brancos e/ou hemoglobina $<$ limite inferior do normal (LLN) na triagem. <i>Observação:</i> caso algum desses resultados esteja $<LLN$, os exames deverão ser repetidos uma vez; se o valor permanecer $<LLN$, o paciente deverá ser excluído; • Triglicéridos em jejum >300 mg/dL (3,42 mmol/L) na triagem. <i>Observação:</i> se o valor inicial for >300 mg/dL, o exame deverá ser repetido uma vez; se o resultado permanecer >300 mg/dL, o paciente deverá ser excluído; • Doença ou insuficiência hepática atual ou história, incluindo, mas não se limitando a, bilirrubina total elevada na linha de base (ou seja, $>1,5 \times$ limite
--	--

	superior do normal [ULN]), a menos que seja secundária à doença de Gilbert ou padrão laboratorial consistente com essa condição; • Função renal inadequada, definida pelo resultado da cistatina C sérica $>2 \times$ ULN. <i>Observação:</i> se o valor inicial for $>2 \times$ ULN, o exame deverá ser repetido uma vez; se o resultado permanecer $>2 \times$ ULN, o paciente deverá ser excluído. • Teste positivo para antígeno de superfície da hepatite B, anticorpos para hepatite C ou para o vírus da imunodeficiência humana na triagem; • Hipersensibilidade a qualquer componente da medicação do estudo; • Intolerância ou má absorção de sorbitol, ou diagnóstico de intolerância hereditária à frutose; • Diagnóstico de outras doenças neurológicas não controladas ou presença de distúrbios somáticos relevantes não controlados que não estejam relacionados com a DMD, com base no julgamento do investigador; • Doença psiquiátrica ou situações sociais que, na opinião do investigador, possam comprometer a compreensão e a adesão do paciente aos testes de função muscular e/ou aos procedimentos do protocolo; • Contraindicações para exame de ressonância magnética (por exemplo, claustrofobia, implantes metálicos ou distúrbio convulsivo não controlado), conforme julgamento do investigador.
Intervenção	Givinostat Administrado 2x/dia em um regime de dose de acordo com um regime de dosagem flexível baseado no peso do paciente
Comparador	Placebo Elaborado para ser igual ao givinostat, administrado 2x/dia de acordo com um regime de dosagem flexível baseado no peso do paciente
Desfechos	<i>Desfecho primário</i> • Desempenho dos membros superiores (Upper Limb 2.0 PUL) <i>Desfechos secundários</i> • Fluxo expiratório máximo (PEF%) • Capacidade vital forçada (FVC%) • Perda cumulativa do desempenho dos membros superiores (PUL) • Eventos adversos: tipo, incidência e gravidade • Proporção de participantes com eventos adversos relacionados ao tratamento • Sinais vitais e testes clínicos laboratoriais • Eletrocardiograma e ecocardiograma

	• Tempo até necessidade de ventilação assistida e taxa de infecções respiratórias, incluindo duração e gravidade da infecção • Fração de gordura do deltóide e do bíceps braquial (Técnica Dixon) • Proporção de respondentes do grupo givinostat em comparação com o grupo placebo • Domínios do ombro, cotovelo e nível distal da PUL • Força muscular (por exemplo, flexão do cotovelo) avaliada pela miometria manual • Força de preensão da mão dominante (dinamômetro Jamar Smart Hand) • Função física (Egen Klassifikation [EK]) • Função motora (Motor Function Measure [MFM]) • Pico de fluxo expiratório (PCF) • Idade na perda da função de levar a mão à boca (PUL) • Idade na perda da capacidade de virar na cama (EK) • Pontuações do questionário de medidas de resultados relatados pelos pacientes com DMD nos membros superiores • Qualidade de vida (Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core e 3.0 Neuromuscular Module) • Relatórios das atividades da vida diária (Barthel index) • Desfechos de farmacocinética e farmacodinâmica
Fonte de financiamento	Italfarmaco

10MWT: 10-meter walk/run test (Teste de caminhada de 10 minutos); AAV: adeno-associated virus; DMD: distrofia muscular de Duchenne; EK: Egen Klassifikation; FVC: Forced Vital Capacity (Capacidade vital forçada); LLN: lower limit of normal; MFM: Motor Function Measure; PCF: Peak Cough Flow; PEF: Peak Expiratory Flow; PUL: Performance of the Upper Limb; QTcF: QT interval using Fredericia's formula; ULN: upper limit of normal.

Anexo V. Risco de viés do ECR incluído, avaliado pela ferramenta Cochrane (n = 1).

Estudo / domínio		Mercuri, 2024 EPIDYS ³⁴
Geração da sequência de alocação		BAIXO RISCO Citação: “randomisation list generated by the statistician of the interactive response technology provider (accessed by site staff telephoning the provider’s system to receive a packaging number), stratified by concomitant corticosteroid use in four strata according to corticosteroid type (deflazacort or other corticosteroids) and regimen (daily or intermittent).” Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Citação: “randomisation list generated by the statistician of the interactive response technology provider (accessed by site staff telephoning the provider’s system to receive a packaging number)” Justificativa: o método para manutenção do sigilo de alocação foi descrito e parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	Avaliação clínica global	ALTO RISCO Citação: “A blinded safety review of haematological data (in June 2018, after the first 50 patients reached 8 weeks of treatment) showed that approximately 50–60% of boys who had ≥ 8 weeks of treatment at the starting dose had to reduce the dose due to a decrease in platelet counts. Considering these data, and the potential unblinding of boys who had to reduce dose due to platelet laboratory findings, the starting dose (and subsequent reduced dose) was lowered (Table S1).” Justificativa: dado que as doses foram reduzidas devido às altas taxas de eventos adversos claramente relacionados à intervenção, o próprio estudo relata que houve quebra de mascaramento dos participantes e equipe, apesar do placebo ter sido desenvolvido para ser indistinguível em aparência e sabor da intervenção.
	Eventos adversos	ALTO RISCO

	graves	Idem acima.
	Capacidade funcional	ALTO RISCO Idem acima.
	Função motora	Não avaliado.
	Função pulmonar	Não avaliado.
	Função cardíaca	Não avaliado.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem acima.
	Quaisquer eventos adversos	ALTO RISCO Idem acima.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Avaliação clínica global	BAIXO RISCO Citação: <i>“the personnel who did the efficacy analyses were different from those who recorded the safety results; all were masked to treatment assignment, although the success of masking was not assessed.”</i> <i>“All functional and strength assessments were evaluated by trained physiotherapists masked to treatment and other assessments, with all baseline and 72-week visits recorded and reviewed by an expert, independent team of physiotherapists, not otherwise involved in the study, for quality assurance.”</i> Justificativa: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Citação: <i>“Because reductions in platelet count are observed after the administration of givinostat, the personnel who did the efficacy analyses were different from those who recorded the safety results; all were masked to treatment assignment, although the success of masking was not assessed.”</i> Justificativa: O estudo deixa claro que houve quebra de mascaramento na equipe que avaliou os desfechos de segurança. A

		análise de que o evento adverso foi grave foi realizada por meio de uma ferramenta (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) que possui componente interpretativo.
	Capacidade funcional	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função motora	Não avaliado.
	Função pulmonar	Não avaliado.
	Função cardíaca	Não avaliado.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Justificativa: para avaliação deste desfecho foi utilizada a ferramenta autoavaliada Pediatric Outcome Data Collection Instrument (PODCI). Como houve quebra do mascaramento de 50% a 60% da amostra do estudo devido aos eventos adversos característicos da intervenção givinostat, o risco deste desfecho ter sido afetado é alto.
	Quaisquer eventos adversos	ALTO RISCO Citação: <i>“Because reductions in platelet count are observed after the administration of givinostat, the personnel who did the efficacy analyses were different from those who recorded the safety results; all were masked to treatment assignment, although the success of masking was not assessed.”</i> Justificativa: O estudo deixa claro que houve quebra de mascaramento na equipe que avaliou os desfechos de segurança.
<i>Dados incompletos dos desfechos</i>	Avaliação clínica global	BAIXO RISCO Citação: <i>“The intention-to-treat population included all randomly assigned boys who received at least one dose of study drug, and had at least one non-missing post-baseline four-stair count measure or missing post-baseline four-stair count measure due to being either non-ambulatory or otherwise physically unable to take part in the assessment, with treatment group assignment according to initial randomisation.”</i> Justificativa: A análise por intenção de tratar considerou todos os

		participantes randomizados que receberam pelo menos uma dose de givinostat ou placebo. Além disso, o estudo relatou ter perdido apenas 9 participantes de forma equilibrada entre os grupos (7/118 do grupo givinostat e 2/61 no grupo placebo). No total houve uma perda de 5% da amostra do estudo (9/179 participantes). Porém, 3 dos 7 participantes do grupo givinostat abandonaram o estudo devido a eventos adversos, justificativa que não foi relatada nas perdas dos participantes do grupo placebo.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima.
	Capacidade funcional	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função motora	Não avaliado.
	Função pulmonar	Não avaliado.
	Função cardíaca	Não avaliado.
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Citação: “<i>The baseline mean (SD) PODCI global function scores were 77.2 (12.5) for givinostat (n=81) and 76.9 (12.9) for placebo (n=39).</i>” Justificativa: apesar do desfecho não ter sido planejado no protocolo, nem apresentado na publicação principal, todos os participantes do grupo A, grupo de interesse do estudo, assim como na publicação principal, foram avaliados e tiveram seus resultados apresentados no resumo McAdams 2025.
	Quaisquer eventos adversos	BAIXO RISCO Idem ‘Eventos adversos graves’.
Relato seletivo dos desfechos		ALTO RISCO Justificativa: apesar da publicação principal (Mercuri 2024) ter apresentado os resultados para todos os desfechos planejados para o grupo A dentro do tempo de seguimento planejado (72 semanas), o desfecho qualidade de vida não foi planejado no protocolo, porém

	um resumo de 2025 (McAdams 2025) apresentou seus resultados, sem uma justificativa plausível para a inclusão desse desfechos nas análises.
<i>Outros vieses</i>	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VI. Resultados do ECR incluído para os desfechos considerados nesta revisão (72 semanas).

Autor, ano	Mercuri 2024 (EPIDYS) ³⁴
DESFECHOS PRIMÁRIOS	
Avaliação clínica global	Ferramenta de avaliação: NSAA Escore total de 0 a 34, com valores próximos de zero indicando pior avaliação global DM 1,91; IC 95% 0,30 a 3,53 <i>*Os resultados apresentados são apenas para os participantes classificados como grupo A.³⁴</i>
Eventos adversos graves	Grupo givinostat: 8/118 (7%) Grupo placebo: 2/61 (3%) RR 2,07; IC 95% 0,45 a 9,44
DESFECHOS SECUNDÁRIOS	
Capacidade funcional	Ferramenta de avaliação: 4SC Tempo em segundos, com valores próximos de zero indicando melhora DM -1,78; IC 95% -3,46 a -0,11 Ferramenta de avaliação: Time-to-rise Tempo em segundos, com valores próximos de zero indicando melhora DM -3,28; IC 95% -9,57 a 3,02 Ferramenta de avaliação: 6MWT Distância em metros, com valores próximos de zero indicando piora DM 10,0; IC 95% -12,1 a 32,0 <i>*Os resultados apresentados são apenas para os participantes classificados como grupo A.³⁴</i>
Função motora	Não avaliado.
Função pulmonar	Não avaliado.

Função cardíaca	Não avaliado.
Qualidade de vida	Ferramenta de avaliação: PODCI Escore total de 0 a 100, com valores próximos de zero indicando piora Grupo givinostat (média [desvio-padrão]): 72,7 (15,3) Grupo placebo (média [desvio-padrão]): 69,0 (15,9) DM 3,70; IC 95% -2,30 a 9,70 <i>*Os resultados apresentados são apenas para os participantes classificados como grupo A.³⁵</i>
Quaisquer eventos adversos	Grupo givinostat: 112/118 (95%) Grupo placebo: 57/61 (93%) RR 1,02; IC 95% 0,94 a 1,10

4SC: 4-stair climb; 6MWT: 6 min walk test; NSAA: North Star Ambulatory Assessment; PODCI: Pediatric Outcome Data Collection Instrument.