Nota Técnica 351884

Data de conclusão: 22/05/2025 13:54:02

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 351884

CID: I42.2 - Outras cardiomiopatias hipertróficas

Diagnóstico: Outras cardiomiopatias hipertróficas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MAVACANTENO

Via de administração: vo

Posologia: mavacanteno 10mg, 30cp/mês. Tomar 1cp ao dia por via oral.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MAVACANTENO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há disponível os fármacos propranolol, atenolol, succinato de metoprolol e verapamil, assim como procedimento cirúrgico para redução septal e colocação de marcapasso.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MAVACANTENO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MAVACANTENO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MAVACANTENO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O mavacanteno (MV) é um inibidor seletivo, alostérico e reversível da miosina cardíaca ATPase, enzima responsável pela ativação da contração muscular (2). Atua reduzindo a formação de pontes cruzadas miosina-actina, através da redução do número de cabeças de miosina ligadas à actina (estado gerador de energia), do deslocamento de miosinas para "fora da actina" (estado super-relaxado e poupador de energia) e, consequente, ligação reversa destas à miosina ATPase. Dessa forma, a partir da ação farmacológica de redução da força de contração do músculo cardíaco, é sugerido efeito terapêutico de redução da obstrução na VSVE e da pressão de enchimento do VE. O tratamento com MV é contraindicado em pacientes com FEVE < 55%, no entanto, se, durante o tratamento, a FEVE chegar a < 50% ou houver presença de sintomas de IC ou agravamento do estado clínico, o uso de MV deve ser suspenso (6,7).
A eficácia e segurança do MV foram avaliadas em ensaio clínico randomizado (ECR) multicêntrico de fase III e controlado por placebo, intitulado EXPLORER-HCM (8). Foram incluídos 259 indivíduos de 68 diferentes centros cardiovasculares, distribuídos em 13 países, que apresentavam CMH com gradiente de obstrução em VSVE ? 50 mmHg e sintomas de classe II-III da NYHA. Os participantes foram randomizados (1:1) aos tratamentos: MV (GM) (dose a partir de 5 mg; n = 123) ou placebo (GP) (n = 128) e acompanhados por 30 semanas. Doses individualizadas de 2,5, 5, 10 ou 15 mg foram administradas para atingir a redução alvo no gradiente de VSVE <30 mmHg e uma concentração plasmática de MV entre 350 ng/mL e 700 ng/mL. A idade média dos indivíduos no início do estudo foi de 58,5 anos (desvio padrão [DP] 11,9) e a maioria apresentava sintomas de classe II da NYHA (73%). Apenas 4 pacientes do GM e 16 do GP não estavam em uso concomitante de betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio. O desfecho primário composto foi o aumento ? 1,5 mL/kg por minuto no consumo de oxigênio de pico (pVO2) e pelo menos uma redução de classe da NYHA ou uma medida de pVO2 ? 3,0 mL/kg por minuto sem piora da classe NYHA. A alteração em outros parâmetros clínicos também foi avaliada. Ao final do período, uma maior proporção de indivíduos do GM alcançou o desfecho primário (GM 37% versus (vs) GP 17%; mean difference [MD] +19,4%; IC95% 8,7 a 30,1; p=0,0005). Em comparação ao GP, indivíduos do GM também apresentaram maiores reduções no gradiente de VSVE pós-exercício (MD -35,6 mmHg; IC95% -43,2 a -28,1; p<0,0001), maior aumento no pVO2 (MD +1,4 mL/kg por minuto; IC95% 0,6 a 2,1; p=0,0006) e maior proporção de melhoria em ? uma classe da NYHA (MD +34%; IC95% 22,2 a 45,4; p<0,0001). Eventos cardíacos adversos graves (EAG) foram observados em 4 pacientes no GM (2 FAs e 2 cardiomiopatia de estresse, com uma interrupção de tratamento por FEVE <50%) e 4 no GP (3 FAs e 1 FA com ICC). Como importantes limitações deste estudo, destaca-se a exclusão de pacientes com sintomas graves (classe IV da NYHA) e a baixa representatividade de participantes com menos de 50 anos.
Posterior a este ECR, surgiram revisões sistemáticas (RS) (9–11) com o objetivo de sumarizar as evidências científicas disponíveis acerca do uso de MV no tratamento da CMH, como o estudo de Ismayl et al. (2022). Nesta RS (9) foram reunidos 3 ECRs controlados por placebo, sendo eles, o ensaio descrito anteriormente; o estudo MAVERICK-HCM, que incluiu apenas pacientes adultos com CMH não obstrutiva sintomática; e o estudo VALOR-HCM, conduzido em pacientes com CMH obstrutiva sintomática elegíveis para TRS. O tempo médio de acompanhamento foi de 24 semanas e os desfechos primários aferidos foram os mesmos

relatados no ensaio descrito acima. Em pacientes que receberam MV foram observadas taxas mais elevadas de desfecho primário (risk ratio (RR) 1,92; IC95% 1,28-2,88; p=0,002) e melhora em ? uma classe da NYHA (RR 2,10; IC95% 1,66-2,67; p< 0,00001), quando comparado ao placebo. Aqueles que apresentavam a forma obstrutiva da doença e receberam MV foram menos elegíveis à TRS ou optaram menos por fazer o procedimento (RR 0,29; IC 95% 0,22-0,39; p<0,00001), comparado ao uso de placebo. Não foi observado diferença entre os grupos na ocorrência de EAG ? 1 (RR 0,91; IC 95% 0,48-1,74; p = 0,79), mas o uso de MV levou a um maior risco de pelo menos um tratamento emergencial para evento adverso (RR 1,14; IC95% 1,02-1,27; p = 0,02). Resultados semelhantes foram observados em outra RS, que incluiu praticamente os mesmos estudos (10).

Por fim, uma RS com metanálise em rede (11) avaliou a eficácia de diferentes medicamentos para o tratamento adulto de CMH, entre eles o metoprolol e o verapamil, medicamentos disponíveis no SUS, além do fármaco pleiteado. Foram incluídos 7 estudos, totalizando 377 pacientes. Apesar do pequeno tamanho amostral, foi possível observar que, quando comparado ao placebo, os tratamentos com metoprolol (MD -47,00%; IC95% -59,07 a -34,93%), MV (MD -34,50%; IC95% -44,75 a -24,25%) e N-acetilcisteína (MD -4,25%; -29,47 a 20,97%) foram capazes de reduzir significativamente o gradiente de VSVE em repouso. Quando a análise considerou apenas indivíduos com CMH obstrutiva, o uso de metoprolol apresentou a melhor eficácia (MD -47%; IC95% -59,07 a -34,93%), seguido do uso de MV (MD -34,5%; IC95% -44,75 a -24,25%), na redução da obstrução da VSVE em repouso, em comparação ao uso de placebo.

Não foram localizados estudos que tenham avaliado o efeito da tecnologia pleiteada a longo prazo, tampouco em relação ao desfecho mortalidade.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
MAVACANTENO	10 MG CAP DURA13 CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 28		R$ 7.432,12	R$ 96.617,56

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O Mavacanteno é comercializado no Brasil pelo laboratório farmacêutico Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda, sob o nome comercial Camzyos. Em consulta ao painel CMED, em março de 2025, e considerando os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual de tratamento.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade, para a realidade brasileira, sobre o uso do MV no tratamento de pacientes com CMH.

Atualmente, essa tecnologia é regulamentada pelo Food and Drug Administration dos Estados

Unidos para o tratamento de adultos com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva sintomática de Classes II e III da NYHA (12).
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, recomenda o uso de MV no tratamento de indivíduos adultos acometidos por CMH obstrutiva sintomática de classe II ou III da NYHA, somente: i) como estratégia complementar ao tratamento padrão otimizado com betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridina ou disopiramida, a menos que estes sejam contraindicados; ii) mediante acordo comercial com o fabricante, o que torna a tecnologia disponível com desconto (13). Estas condições foram estabelecidas com base na avaliação econômica, que considerou a tecnologia custo-efetiva somente diante deste cenário. Após considerar o desconto na análise a razão de custo-efetividade incremental (ICER) passou de £37.088 para £19.997 por QALY ganho, dentro da faixa que o NICE considera ser um uso econômico dos recursos do National Health Service (NHS).
O Canada's Drug Agency, agência canadense que avalia tecnologias em saúde, recomenda o reembolso do valores ganhos com o MV, quando este for utilizado no tratamento de adultos com CMH obstrutiva sintomática da classe II a III da NYHA, desde que o paciente esteja sob cuidados de um cardiologista e o custo da tecnologia seja reduzido (14). De acordo com a reanálise econômica, o MV associado ao tratamento padrão é mais caro (custos incrementais de US$ 264.737) e mais eficaz (QALYs incrementais de 0,46) do que o tratamento padrão sozinhos, resultando em um ICER de US$576.295 por QALY ganho. Dessa forma, estimou-se a necessidade de uma redução de preço de 73% para que o MV associado ao tratamento farmacológico padrão fosse considerado econômico em comparação com ao tratamento padrão, em um limite de disposição a pagar de US$50.000 por QALY.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em comparação ao placebo, observa-se melhores resultados em desfechos substitutos, como redução no gradiente de VSVE pós-exercício e aumento no consumo pVO2, além de redução de classe da NYHA. Não é possível estimar o benefício incremental em relação a outras terapias farmacológicas. Resultados semelhantes na redução da obstrução da VSVE são sugeridos para o tratamento com metoprolol (medicamento disponível no SUS)

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: MAVACANTENO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O embasamento para o uso de mavacanteno no tratamento de adultos com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva sintomática de classes II e III da NYHA deriva eminentemente de estudos que compararam o fármaco com placebo, utilizando desfechos substitutos. É difícil estimar se haveria superioridade em relação ao tratamento disponível na rede pública de saúde, particularmente quanto aos desfechos a longo prazo. Ainda, cabe observar que no caso em tela não consta classificação da NYHA, somando incerteza na avaliação sobre se as evidências de eficácia são generalizáveis à condição da parte autora.
Por fim, é pertinente mencionar que, diante do elevado custo desta tecnologia, mesmo países desenvolvidos e com limiares de recursos econômicos para investimento em saúde pública superiores ao do Brasil consideraram o mavacanteno como alternativa para o tratamento complementar da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva sintomática apenas se condicionado a

contextos clínicos específicos e somente após acordo de redução de preço com o fabricante, a fim de reduzir o elevado impacto orçamentário e tornar a tecnologia custo-efetiva. Na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), considerando o provável perfil de custo-efetividade desfavorável e o alto impacto orçamentário em decisão isolada, e as evidências frágeis quanto à superioridade do fármaco em relação ao tratamento já disponível no SUS, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet Lond Engl. 25 de março de 2017;389(10075):1253–67.
2. Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: Management of patients with outflow tract obstruction - UpToDate. Hypertrophic Cardiomyopathy [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hypertrophic-cardiomyopathy-management-of-patients-with-outflow-tract-obstruction?search=hypertrophic%20cardiomyopathy%20management&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2
3. Raj MA, Ranka S, Goyal A. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy(Archived). Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 18 de março de 2025]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430820/
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-de-insuficiencia-cardiaca
5. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 4 de junho de 2024;149(23):e1239–311.
6. Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, Elliott PM, Olivotto I. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 21 de novembro de 2023;44(44):4622–33.
7. Keam SJ. Mavacamten: First Approval. Drugs. 2022;82(10):1127–35.
8. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 12 de setembro de 2020;396(10253):759–69.
9. Ismayl M, Abbasi MA, Marar R, Geske JB, Gersh BJ, Anavekar NS. Mavacamten Treatment for Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Curr Probl Cardiol. janeiro de 2023;48(1):101429.
10. Bishev D, Fabara S, Loseke I, Alok A, Al-Ani H, Bazikian Y. Efficacy and Safety of Mavacamten in the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review. Heart Lung Circ. setembro de 2023;32(9):1049–56.
11. Mi K, Wu S, Lv C, Meng Y, Yin W, Li H, et al. Comparing the efficacy and safety of medications in adults with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and network meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1190181.

12. Research C for DE and. FDA approves new drug to improve heart function in adults with rare heart condition. FDA [Internet]. 29 de abril de 2022 [citado 18 de março de 2025]; Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-drug-improve-heart-function-adults-rare-heart-condition
13. National Institute for Health and Care Excellence. Mavacamten for treating symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Technology appraisal guidance [Internet]. NICE; 2023 [citado 18 de março de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta913/chapter/3-Committee-discussion#econo
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ÖD. Mavacamten (Camzyos): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy of New York Heart Association class II to III in adult patients [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 [citado 18 de março de 2025]. (CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations). Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594405/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentos apresentados pela parte, trata-se de paciente com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica septal assimétrica com obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE). Em julho de 2024 (Evento 1, LAUDO10), fazia uso de nebivolol 5 mg/dia, medicamento que utiliza há 14 anos, apresentando frequência cardíaca inferior a 60 bpm e sem resposta clínica satisfatória. Relata limitação funcional caracterizada por cansaço e dispneia aos pequenos e moderados esforços. Em laudo médico de agosto de 2024 (Evento 52, LAUDO2), foi relatado que não é possível fazer uso de verapamil devido à baixa frequência cardíaca e ao gradiente de obstrução elevado. Em dezembro de 2024 (Evento 109, LAUDO2), após três meses em uso de mavacanteno 5 mg, dispensado via antecipação de tutela, foi realizado novo ecocardiograma que demonstrou piora do gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo, que passou de 75 mmHg (junho de 2024) para 80 mmHg. Foi então solicitado o aumento da dose de mavacanteno para 10 mg/dia, com previsão de nova reavaliação em três meses. Não é informado qual é a classificação funcional do caso em tela, de acordo com a escala NYHA. O ecocardiograma com mapeamento de fluxo a cores de junho de 2024 (Evento 1, EXMMED19) indicou fração de ejeção de 72%, dentro da normalidade, e evidenciou miocardiopatia hipertrófica obstrutiva com gradiente subvalvar aórtico em repouso de 75 mmHg e 103 mmHg sob manobra de Valsalva. O ventrículo esquerdo apresentava diâmetros normais, hipertrofia septal assimétrica ântero-basal, com função sistólica global e segmentar preservadas, porém com disfunção diastólica moderada e aumento da pressão atrial esquerda. Foi observada degeneração fibrocálcica da válvula mitral, com movimento anterior sistólico obstrutivo e insuficiência valvar moderada, além de dilatação atrial esquerda e degeneração fibrocálcica discreta da raiz da aorta e válvula aórtica não obstrutiva. Identificou-se insuficiência tricúspide leve, que permitiu estimar a pressão sistólica pulmonar em 38 mmHg. O ventrículo direito apresentava dimensões normais e função sistólica preservada. Nesse contexto, é pleiteado tratamento com mavacanteno.
A cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica (CMH) é uma doença genética do músculo cardíaco, ocasionada por mutação patogênica nos genes da proteína sarcomérica, e mais raramente, em proteínas não sarcoméricas. É caracterizada pela hipertrofia patológica da espessura da

parede ventricular esquerda, em que há aumento do tecido conjuntivo intersticial e de áreas de fibrose de substituição, não atribuível a outras alterações cardíacas, como isquemia e fibrilação atrial (FA) (1). Em torno de dois terços dos pacientes diagnosticados com CMH, observa-se a presença de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), que leva aos sintomas de desconforto torácico, dispneia, fadiga e síncope (1,2). As principais complicações da CMH são arritmia ventricular, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), endocardite infecciosa da valva mitral, FA, fenômenos embólicos e morte súbita (3).

Estima-se que a prevalência de CMH em adultos seja em torno de 0,2% (1 caso a cada 500 indivíduos) e a incidência de eventos súbitos de mortalidade cerca de 0,5–1,5% ao ano. No entanto, indivíduos 3 adequadamente tratados em centros de referência terciários, apresentam prognóstico mais aceitável a longo prazo (1).

A identificação da obstrução é determinada pela presença de gradiente de VSVE ?30 mmHg, aferido em repouso ou pelo movimento anterior sistólico da valva mitral, por meio de exame de ecocardiografia, podendo ser necessário em alguns casos, a medição do gradiente de VSVE por cateterismo cardíaco. A gravidade da obstrução é avaliada pela presença e estratificação de sintomas, através da escala de classificação funcional de insuficiência cardíaca (IC) da New York Heart Association (NYHA). Ainda, a avaliação clínica sobre gravidade dos sintomas e limitação funcional pode ser complementada por teste ergométrico (1,2).

O tratamento é definido a partir da gravidade dos sintomas, incluindo apenas observação clínica e ecocardiografia periódica para pacientes assintomáticos (classe NYHA I) e tratamento de condições associadas como IC e arritmias, quando presentes. São contraindicadas fármacos que podem aumentar a obstrução da VSVE, como os que causam vasodilatação periférica, depleção de volume intravascular ou aumento da contratilidade miocárdica, como por exemplos: digoxina, anlodipino, nifedipina, furosemida e outros diuréticos (1–3).

Em pacientes sintomáticos, o tratamento inicial consiste no uso preferencial de fármacos betabloqueadores não vasodilatadores (por exemplo, metoprolol) e quando o uso destes não é possível pode-se utilizar bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo, verapamil). Para pacientes refratários ao tratamento inicial, apesar das doses máximas toleradas, e que apresentam sintomas graves (classe III/IV da NYHA) é recomendado terapia cirúrgica de redução septal (TRS) (por exemplo ablação septal alcoólica, miectomia cirúrgica), sendo possível a realização de um segundo procedimento quando não houver resposta terapêutica ao primeiro e o paciente for elegível. A prevenção de morte súbita cardíaca com o uso de cardioversor/desfibrilador implantável (CDI) também faz parte do tratamento (1–3). O uso de medicamento com efeitos inotrópicos negativos e antiarrítmicos de classe I (por exemplo disopiramida) e, mais recentemente, inibidores da miosina cardíaca (por exemplo mavacanteno) em associação a um dos fármacos de primeira linha, podem ser considerados nos casos em que há contraindicação à TRS, refratariedade ao tratamento inicial e parâmetros clínicos compatíveis com o uso destas tecnologias (por exemplo fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE] ?55%) (5). O transplante cardíaco é recomendado para pacientes que não respondem à TRS e progridem para a CMH em estágio terminal (1–3,5).