

Tema: mieloma múltiplo

Versão Nº 01

Protocolo Nº 272

1ª Versão: abril de 2021

Atualização: NA

## Sumário

INTRODUÇÃO .....	2
OBJETIVOS .....	2
FLUXOGRAMA .....	2
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO .....	3
EXAMES INDICADOS PARA O DIAGNÓSTICO .....	3
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	3
Anemia .....	4
Doença óssea .....	4
Insuficiência renal .....	4
Hipercalcemia.....	4
Infiltração .....	4
Cadeia leve livre .....	5
Lesão focal.....	5
ESTADIAMENTO .....	5
TRATAMENTO .....	7
Esquema de indução .....	7
Refratário e recaído .....	9
Inibidor de osteólise.....	10
CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO .....	11
MONITORAMENTO .....	11
CONFLITOS DE INTERESSE .....	11
REFERÊNCIAS.....	12
SIGLAS .....	13
HISTÓRICO DAS VERSÕES.....	14

*Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).*

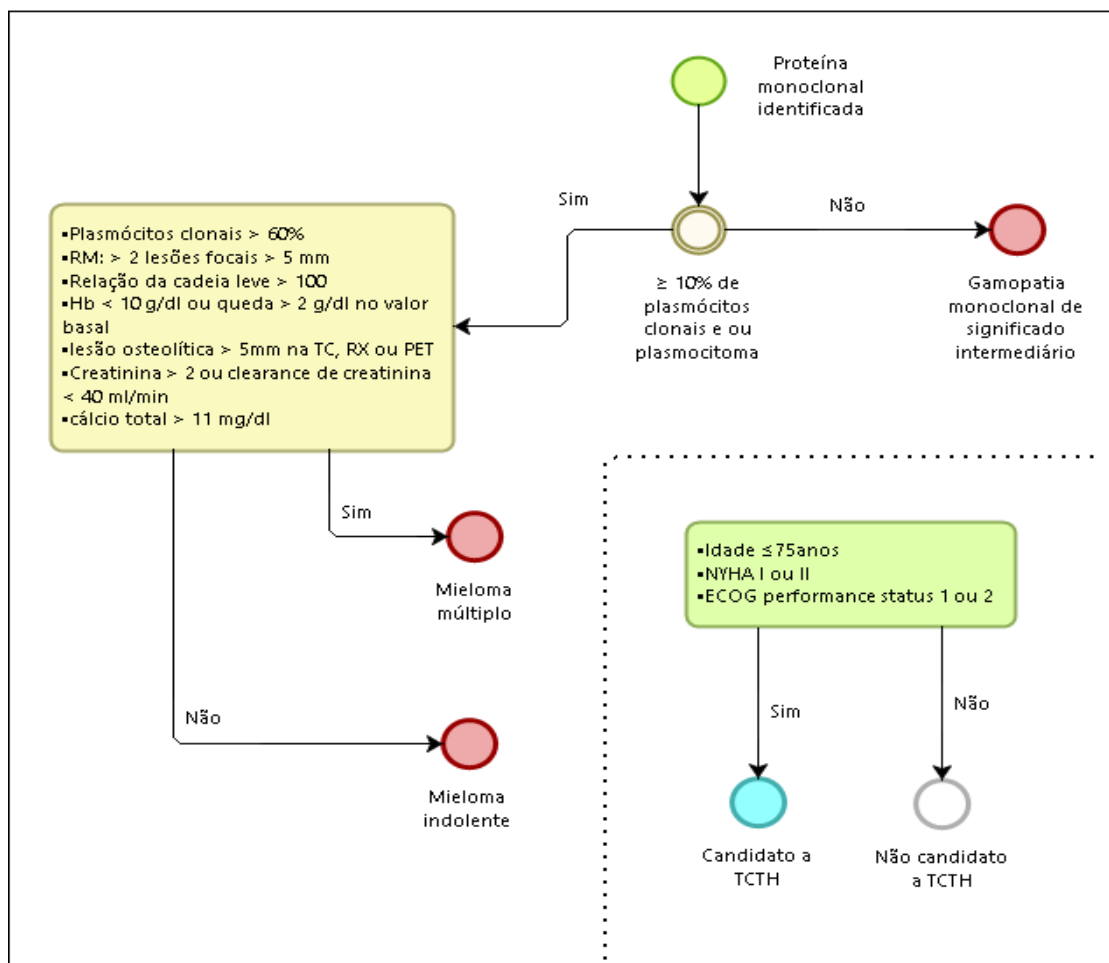
## INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é a segunda neoplasia hematológica mais comum. Acomete, na maioria das vezes, indivíduos acima de 60 anos, com ligeira predominância no sexo masculino. Dentre os sinais e sintomas iniciais mais comuns estão fadiga, dor óssea, anemia, insuficiência renal e hipercalcemia. O tratamento se baseia em quimioterapia e transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) nos pacientes até 75 anos com boas condições clínicas.

## OBJETIVOS

Orientar o diagnóstico do mieloma múltiplo, padronizar o monitoramento e o tratamento desses pacientes.

## FLUXOGRAMA



### CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

- Pacientes adultos com diagnóstico de MM;
- encaminhados com marcação de primeira consulta ambulatorial com a Hematologia no Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG):
  - pela Comissão Municipal de Oncologia (CMO),
  - após internação no HC-UFMG, ou
  - encaminhamento após diagnóstico definido por outras clínicas do HC-UFMG por meio de interconsulta ambulatorial.

### EXAMES INDICADOS PARA O DIAGNÓSTICO

- Hemograma completo
- Eletroforese de proteínas séricas e urinária
- Imunofixação sérica
- Imunofixação urinária (se sérica negativa)
- Cálcio sérico total e iônico, ureia, creatinina, desidrogenase lática, proteína C reativa, albumina
- Beta-2 microglobulina
- Sorologias: sífilis, doença de Chagas, hepatites (HBsAg, anti-HBc, anti-HCV), HTLV I e II, HIV 1 e 2
- RM da coluna cervical, torácica, lombar e pelve
- Radiografia de crânio, úmeros, coxas e costelas (2 incidências)
- Dosagem de IgA, IgG e IgM
- Mielograma
- Biopsia de medula óssea
- Imunofenotipagem de medula óssea
- Beta-HCG, se mulher < 55 anos
- Cadeia leve livre  $\kappa$  e  $\lambda$  séricas, se disponível

### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O mieloma múltiplo (MM) se caracteriza por uma infiltração com 10% ou mais de células plasmáticas clonais na medula óssea, ou biopsia compatível com plasmocitoma ósseo ou extramedular associado a um ou mais eventos definidores de mieloma.<sup>1</sup>

No Brasil, existem poucas informações epidemiológicas sobre o MM e as neoplasias de plasmócitos. Os estudos disponíveis têm amostras pequenas, infelizmente não fornecendo dados consistentes sobre a doença na nossa população.

*Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).*

A maioria dos pacientes apresenta sinais e sintomas relacionados à infiltração neoplásica ou dano renal por depósito de imunoglobulina. Fazem parte dos critérios diagnósticos:

### Anemia

- A anemia que ocorre em pacientes com MM é multifatorial: <sup>2</sup>
  - Infiltração medular
  - Hemólise autoimune
  - Deficiência de eritropoietina
  - Deficiência nutricional
- Geralmente é normocítica e normocrômica, como na anemia de doença crônica, e raramente é macrocítica.
- A indicação de tratamento por anemia deve considerar uma queda de Hb < 2 g/dl no valor de referência, ou Hb < 10 g/dl.<sup>1</sup>

### Doença óssea

- As lesões osteolíticas do MM são causadas pela redução localizada da massa óssea em decorrência da absorção promovida pelos osteoclastos, e são responsáveis pela dor óssea e fratura patológica.<sup>3</sup>
- As lesões líticas devem ser  $\geq 5$  mm e ser vistas na radiografia convencional, tomografia computadorizada (TC) ou tomografia com emissão de pósitron (PET-TC).<sup>1</sup>

### Insuficiência renal

- Costuma estar presente em 50% dos pacientes na ocasião do diagnóstico, e 5% deles necessitará de hemodiálise. Ela é associada ao excesso de produção de cadeia leve livre e hipercalcemia.<sup>4</sup>
- É definida por níveis de creatinina sérica > 2 mg/dl ou clearance de creatinina < 40 ml/min.<sup>1</sup>

### Hipercalcemia

- É decorrente da osteólise, e definida por um aumento de 1 mg/dl no valor de referência do cálcio sérico ou > 11 mg/dl.

### Infiltração

O valor da infiltração pelos plasmócitos clonais de  $\geq 60\%$ , independentemente da presença ou não de sintomas, é um critério isolado de indicação de tratamento, já que o risco de dano orgânico em dois anos nessa circunstância chega a 80%, com sobrevida livre de progressão de 7 meses. A clonalidade dos plasmócitos deve ser confirmada por imunofenotipagem, imunohistoquímica ou imunofluorescência.<sup>1</sup>

### Cadeia leve livre

A relação da cadeia leve livre  $\geq 100$  mg/L apresenta um risco de progressão para MM em 2 anos de 72%. Para reduzir o número de erros, o valor da cadeia leve livre kappa ( $\kappa$ ) ou lambda ( $\lambda$ ) envolvidas também deve ser  $> 100$  mg/L.<sup>1</sup>

### Lesão focal

A presença de mais de uma lesão focal na ressonância magnética aumenta o risco de progressão para 70% em dois anos. Se a lesão for menor que 5 mm ou duvidosa, deve-se repetir a imagem em 3 a 6 meses ou complementar com outro exame como a TC ou PET-TC.<sup>1</sup>

**Tabela 1 - Critérios revisados de mieloma múltiplo do International Myeloma Working Group (IMWG)<sup>1</sup>**

Critérios revisados de mieloma múltiplo do IMWG
Infiltração de 10% ou mais de células plasmáticas clonais na medula óssea, ou biópsia compatível com plasmocitoma ósseo ou extramedular, associado a um ou mais eventos definidores de mieloma ou biomarcadores de malignidade
Eventos definidores de mieloma
Evidência de dano em órgão alvo, atribuível a desordem proliferativa de plasmócitos subjacente, especificamente: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipercalemia: cálcio sérico <math>&gt; 1</math> mg/dl acima do valor de referência, ou <math>&gt; 11</math> mg/dl</li> <li>– Insuficiência renal: clearance de creatinina <math>&lt; 40</math> ml/min ou creatinina <math>&gt; 2</math> mg/dl</li> <li>– Anemia: Hb mais de 2 g/dl abaixo do valor de referência ou <math>&lt; 10</math> g/dl</li> <li>– Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas na radiografia do esqueleto, TC ou PET-TC</li> </ul>
Qualquer um dos seguintes marcadores de malignidade:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Infiltração por plasmócitos clonais na medula <math>\geq 60\%</math></li> <li>– Razão da cadeia leve livre <i>envolvida</i> <math>\div</math> <i>não envolvida</i> <math>\geq 100</math></li> <li>– Mais de uma lesão focal nos estudos de RM</li> </ul>

### ESTADIAMENTO

O estadiamento, descrito por Durie e Salmon em 1975, não é mais utilizado em estudos clínicos. O ISS foi criado em 2005 e revisado em 2015, utiliza apenas beta-2 microglobulina, albumina sérica e, após revisão, foi acrescentada a avaliação citogenética por hibridação fluorescente *in situ* (FISH). Esta não está disponível pelo SUS, sendo realizado apenas o estadiamento ISS.

Tabela 2 – Estadiamento Durie e Salmon (1975) <sup>6</sup>

Estádio	Critérios
I	Baixa massa tumoral (inferior a $0,6 \text{ células} \times 10^{12} / \text{m}^2$ ) Todos os seguintes: Hb > 10 g/dl                      IgG < 5 g/dl Cálcio sérico normal              Proteína monoclonal < 4 g/24h IgA < 3 g/dl                          múltiplas lesões osteolíticas, fraturas
II	Intermediário (entre os estádios I e III)
III	Alta massa tumoral ( $1,2 \text{ células} \times 10^{12} / \text{m}^2$ ) Qualquer um dos seguintes: Hb < 8,5 g/dl                      IgG > 7g/dl cálcio > 12 mg/dl                  Proteína urinária monoclonal > 12g/dl/24h IgA > 5g/dl                          Múltiplas lesões osteolíticas, fraturas
Subclasse	A – Se creatinina < 2 mg/dl                      B – Se creatinina > 2 mg/dl

Tabela 3 – Estadiamento ISS (2005) e R-ISS (2015) <sup>5</sup>

Fator prognóstico	Critério
ISS	
I	$\beta 2$ -microglobulina < 3,5 mg/dl; Albumina $\geq$ 3,5 g/dl
II	Sem critérios para ISS I ou III
III	$\beta 2$ -microglobulina $\geq$ 5,5 mg/dl
iFISH	
Alto risco	Del (17p) ou t(4:14) ou t(14:16)
Risco padrão	ausência das alterações acima
LDH	
Normal	LDH sérico < VR
Alto	LDH sérico > VR
R ISS	
I	ISS I + Risco padrão + LDH normal
II	Não R ISS I ou III
III	ISS III + alto risco citogenético <b>ou</b> ISS III + LDH elevado

## TRATAMENTO

As terapias para o MM evoluíram muito na última década, mas as drogas mais novas têm alto custo e não estão disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A sobrevida global (SG) apresenta uma taxa de 82% em 4 anos com o uso dessas novas drogas.<sup>7</sup>

O tratamento considera os pacientes candidatos e não candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), que é indicado para pessoas com menos de 75 anos de idade e com boas condições clínicas. Basicamente, após 4 a 6 ciclos de tratamento de indução, o paciente deve ser encaminhado para consolidação com altas doses de quimioterapia seguida por resgate com células progenitoras hematopoiéticas.

### Esquema de indução

A introdução de novas drogas no esquema de indução aumentou as taxas de respostas, refletindo em taxas de sobrevida livre de progressão (SLP) e SG mais altas. No SUS, o esquema mais utilizado para indução é a associação de ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (CTD). Em 2021 foi incorporado no SUS o uso de bortezomib no tratamento de 1ª linha e na recaída. Assim, teremos mais uma opção para a terapia de indução com bortezomib associado a ciclofosfamida (VCD) ou a talidomida e dexametasona (VTD). As taxas de resposta global com CTD são de 82,5%<sup>8</sup>, VCD 83,4% e VTD 92,3%<sup>14</sup>. A preferência para a escolha será pelo VTD devido às maiores taxas de resposta. O número de ciclos de indução deve ser de 4 a 6.

Tabela 4 – Esquemas de indução para tratamento do MM

Esquema	Duração do ciclo	Droga	Dose
CTD	28 dias	Ciclofosfamida	50 mg/dia
		Talidomida	100 mg/dia
		Dexametasona	40 mg/semana
VTD	28 dias	Bortezomib	1,5 mg/m <sup>2</sup> - D1, 8, 15 e 22
		Talidomida	100 mg/dia
		Dexametasona	20 mg - D1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23
VCD	28 dias	Bortezomib	1,5 mg/m <sup>2</sup> - D1, 8, 15, 22
		Ciclofosfamida	50 mg/dia
		Dexametasona	20 mg - D1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23

Tabela 5 - Modificações de dose em situações especiais

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS		
<b>Ciclofosfamida</b>		
Neutrófilos ( $10^6/L$ )	Plaquetas ( $10^6/L$ )	Ajuste
$\geq 1.000$	$\geq 80.000$	100% da dose
$< 1.000$	$< 80.000$	Atrasar até recuperação. Se atribuído à infiltração neoplásica, seguir sem ajuste de dose.
<b>Bortezomib</b>		
Neutrófilos ( $10^6/L$ )	Plaquetas ( $10^6/L$ )	Ajuste
$\geq 1000$	$\geq 70.000$	100% da dose
$< 750$	$< 30.000$	Atrasar até recuperação. Se atribuído à infiltração neoplásica, seguir sem ajuste de dose. Se toxicidade persistente, reduzir gradualmente a dose para $1,3 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 1,0 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 0,7 \text{ mg/m}^2$ .

NEUROPATIA PERIFÉRICA	
<b>Talidomida e Bortezomib</b>	
Grau 1 (parestesia ou perda de reflexo) sem dor nem perda de função.	100% da dose
Grau 1 com dor ou Grau 2 sem dor (interfere na função, mas não na atividade de vida diária).	Redução da dose para 100 mg em dias alternados. Reduzir bortezomib 1 nível ( $1,3 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 1,0 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 0,7 \text{ mg/m}^2$ )
Grau 2 com dor ou Grau 3 (interfere na atividade de vida diária).	Suspender até a recuperação. Após retornar com 100mg em dias alternados. Reduzir bortezomib 1 nível da última aplicação.
Grau 4 (perda sensorial permanente que interfere com a função).	Suspender a talidomida e bortezomib

INSUFICIÊNCIA RENAL	
→ Para dialíticos tomar a dose dos medicamentos após a hemodiálise.	
<b>Ciclofosfamida</b>	
Clearance de creatinina (ml/min)	Ajuste
$\geq 10$	100%
$< 10$	75%

IDADE
Pacientes com mais de 75 anos devem ter ajuste da dexametasona para 20 mg/semana.

O objetivo da indução é reduzir a carga tumoral, melhorar a qualidade do enxerto e diminuir o risco de lesão em órgão alvo. A elegibilidade para o TCTH varia entre os países de acordo com a idade, estado de performance e presença de comorbidades. TCTH deve ser evitado em pacientes com *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status* 3 ou 4 ou classe funcional da *New York Heart Association (NYHA)* III ou IV.<sup>9</sup>

Nos pacientes não candidatos a TCTH pode ser feito tanto o CTD como melfalan, prednisona e talidomida (MPT).<sup>10</sup> Também acrescentamos o uso de bortezomib, melfalan, prednisona (VMP).

**Tabela 6 – Esquemas de tratamento com melfalan**

Esquema	Duração do ciclo	Droga	Dose
MPT	42 dias	Melfalan	0,25 mg/kg/dia - D1 ao D4
		Prednisona	1 mg/kg/dia - D1 ao D4
		Talidomida	Talidomida 50 a 100 mg/dia
VMP	42 dias	Bortezomib	1,3mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D22 D29
		Melfalan	9 mg/m <sup>2</sup> D1-4
		Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup> D1-4

No estudo do MRC o CTD foi comparado ao VMP com taxas de respostas superiores 63,8% contra 32,6%; porém, a SLP e SG foram semelhantes em ambos os grupos.<sup>11</sup> O estudo *Vista* comparou MP com VMP com taxas de respostas de 35% versus 71% respectivamente.<sup>15</sup> O número de ciclos para o paciente não candidato deve ser em torno de 12 a 18 (CTD e MPT) e 9 ciclos para VMP. O esquema para início de tratamento será VMP também, porque as taxas de respostas e sobrevida global foram superiores ao MP. A terapia totalmente oral deve ser levada em consideração em pacientes com status performance ruim e dificuldade de locomoção.

### Refratário e recaído

Na recidiva da doença, o mesmo esquema pode ser repetido, se ocorrer após 6 meses do tratamento. Nos casos de recaída precoce ou refratariedade, os casos devem ser discutidos individualmente.

Tabela 7 – Critérios de recaída clínica e bioquímica <sup>12</sup>

Recaída clínica	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia</li> <li>Insuficiência renal</li> <li>Hipercalemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>50% de aumento dos plasmocitomas ou lesões ósseas</li> <li>Plasmocitoma ou lesão óssea novos</li> <li>Hiperviscosidade</li> </ul>
Recaída bioquímica	
Um ou mais dos seguintes critérios:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento <math>\geq 25\%</math> do menor valor de resposta confirmado em um ou mais dos seguintes critérios:</li> <li>proteína sérica M (o aumento absoluto deve ser <math>\geq 0,5</math> g/dl)</li> <li>Aumento <math>\geq 1</math> g/dl se o menor componente M foi <math>\geq 5</math> g/dl</li> <li>Proteína M urinária (aumento absoluto deve ser <math>\geq 200</math> mg/24 horas)</li> <li>Em pacientes sem proteína M sérica e urinária mensuráveis, a diferença entre a cadeia leve livre envolvida e não envolvida (o valor absoluto da diferença deve ser <math>\geq 10</math> mg/dl)</li> <li>Em pacientes sem proteína M sérica, urinária e cadeia leve livre envolvida mensuráveis, a porcentagem de plasmócitos na medula em comparação ao valor basal (o aumento absoluto deve ser <math>\geq 10\%</math>)</li> <li>Surgimento de novas lesões, <math>\geq 50\%</math> de aumento da SPD de <math>&gt; 1</math> lesão, ou <math>\geq 50\%</math> aumento no maior diâmetro de uma lesão anterior <math>&gt; 1</math> cm no eixo curto</li> <li>Aumento <math>\geq 50\%</math> nas células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células por <math>\mu\text{L}</math> se for a única forma de doença mensurável).</li> </ul>	
Recaída bioquímica de significância	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Duplicação do componente M em 2 medidas consecutivas separadas por 2 meses com valor de referência de 0.5 g/dl <b>ou</b></li> <li>2 medidas dos seguintes aumentos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Valor absoluto da proteína M <math>\geq 1</math>g/dl <b>ou</b></li> <li>Aumento proteína M urinária <math>\geq 500</math> mg em 24 horas <b>ou</b></li> <li>Aumento da CLL envolvida <math>\geq 20</math> mg/dl (+ razão CLL anormal) ou aumento de 25% (o que for maior)</li> </ul> </li> </ul>	

### Inibidor de osteólise

Todos os pacientes com diagnóstico de MM devem utilizar bifosfonatos por 2 anos.<sup>13</sup> Os medicamentos disponíveis no SUS são o pamidronato e o ácido zoledrônico. No estudo comparativo entre as duas drogas, o ácido zoledrônico teve um tempo maior para a ocorrência do primeiro evento ósseo em relação ao pamidronato (12,5 contra 9,4 meses).

Tabela 8 – uso de inibidores de osteólise

Clarence de creatinina	Pamidronato	Ácido zoledrônico
$\geq 30$ ml/min	90 mg em 2 horas	4 mg em 15 minutos
$< 30$ ml/min	30 mg em 2 horas	Não indicado

### CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO

- Óbito.
- Transferência do paciente para outro serviço.
- Diagnóstico equivocado.

### MONITORAMENTO

- O monitoramento é feito mensalmente nos pacientes em quimioterapia e a cada 3 meses na ausência.
- Em caso de suspeita de recaída bioquímica ou clínica repetir exames em até 4 semanas.
- Os exames essenciais para monitoramento:
  - Hemograma + plaquetas
  - Função renal
  - Cálcio
  - Eletroforese de proteína sérica e urinária

### CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Rajkumar et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet oncology* 2014.
2. Moshe Mittelman. The implications of anemia in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma* 2003.
3. Amy Guzdar e Caitlin Costello. Supportive Care in Multiple Myeloma. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2020.
4. Yaday et al. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis* 2016.
5. Palumbo et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group. *JCO* 2015.
6. Durie e Salmon. A Clinical Staging System for Multiple Myeloma. Correlation of Measured Myeloma Cell Mass with Presenting Clinical Features, Response to Treatment, and Survival. *Cancer*. 1975 Sep;36(3):842-54.
7. Paquin et al. Overall survival of transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: comparative effectiveness analysis of modern induction regimens on outcome. *Blood cancer journal* 2018.
8. Morgan GJ et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2012.
9. Mahajam S et al. The evolution of stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2018.
10. Facon et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99–06): a randomised trial. *Lancet* 2007.
11. Morgan et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011.
12. Sonneveld e Broijl. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematol*. 2016.

13. Terpos et al. Myeloma bone disease: from biology findings to treatment approaches. Blood, 2019.
14. Moreau et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. Blood 2016.
15. San Miguel et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. NEJM 2008.

### SIGLAS

CLL	cadeia leve livre
CTD	ciclofosfamida, talidomida e dexametasona
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GMSI	gamopatia monoclonal de significado indeterminado
Hb	hemoglobina
IMWG	International Myeloma Working Group
IR	insuficiência renal
MM	mieloma múltiplo
MPT	melfalan , prednisona , talidomida
NYHA	New York Heart Association
PET-TC	tomografia com emissão de pósitron
SG	sobrevida global
SLP	sobrevida livre de progressão
SUS	sistema único de saúde
TC	tomografia computadorizada
TCTH	transplante de células tronco hematopoiéticas
VCD	bortezomib , ciclofosfamida, dexametasona
VMP	bortezomib,melfalan, prednisona
VTD	bortezomib, talidomida , dexametasona

## HISTÓRICO DAS VERSÕES

### 1ª versão

- **Elaborada** em agosto de 2020 por: Emanuella Graciott Souza.
- **Avaliada** em março de 2021 por: Roberta Oliveira de Paula e Silva e René Coulaud Santos da Costa Cruz.
- Responsável técnico: Roberta Oliveira de Paula e Silva.
- **Aprovada** em abril de 2021 por: Alexandre Rodrigues Ferreira, gerente de Atenção à Saúde e diretor técnico.