



ANEXO I – PLANO DE TRABALHO

O presente Plano de Trabalho é parte integrante do Acordo de Cooperação nº 04/2022, nº processo e-protocolo 6397.2022.51.

| | |
|---------------------------------|---|
| Título do projeto | Estudo de eficácia dos medicamentos Pet Pril e Pimobendan em pacientes com doença degenerativa crônica mitral classe B2 |
| Resumo do projeto | A doença degenerativa crônica mitral também chamada de endocárdios é a causa mais comum de insuficiência cardíaca em cães. Segundo diretrizes propostas pelo American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), é descrito 4 estágios básicos de estadiamento da DVMM segundo doença e insuficiência cardíaca. O estágio A, identifica os cães com alto risco de desenvolver doenças cardíacas, mas que não possuem distúrbios estruturais identificáveis. O estágio B1 descreve cães assintomáticos que não apresentam evidências radiográficas ou ecocardiográficas de remodelamento cardíaco em resposta a DVMM. O estágio B2 refere-se a cães assintomáticos com regurgitação de válvula mitral mais avançada, onde já está presente remodelamento cardíaco. Já o Estágio C, o cão é sintomático e já apresentou sinais clínicos atuais ou passados de insuficiência cardíaca. E por fim o estágio D, estágio final da DVMM, no quais os sinais clínicos de insuficiência cardíaca são refratários ao tratamento padrão. O tratamento baseia-se no controle da congestão, com o uso de diuréticos, inibidores de ECA, pimobendan e dieta. O uso do pimobendan e/ou dos inibidores de ECA nos pacientes classe B2 ainda é discutido. Com isso, o presente projeto irá avaliar o uso desses fármacos em cães portadores de endocardiose classe B2. |
| Proponente do projeto | Prof. Dr. Fábio Nelson Gava |
| Instituição de Execução | Laboratório de Cardiologia Veterinária (UEL) União Química (empresa) |
| Instituição financiadora | União Química |
| Período de vigência | 01/10/2022 – 30/09/2024 |

1. Identificação da proposta

1.1. Título da proposta

Estudo de eficácia dos medicamentos Pet Pril e Pimobendan em pacientes com doença degenerativa crônica mitral classe B2

1.2. Valor do repasse financeiro, se houver

| | |
|---------------------------|----------------------|
| Custeio de Pesquisa | R\$362.219,03 |
| Gestão Financeira - FAUEL | R\$36.221,90 |
| CUSTO FINAL | R\$398.440,93 |

1.3. Nome do coordenador

Prof. Dr. Fábio Nelson Gava
Laboratório de Cardiologia Veterinária
Departamento de Clínicas Veterinárias

1.4. Nome dos partícipes (pesquisadores)

Profa. Dra. Patricia Mendes Pereira

Prof. Dr. Lucas Alecio Gomes

Doutorandos: Geovanna Santana Benedito

Ana Paula Maingué

Patrick Eugênio Luz

Mestrandos: Jaqueline Sayuri Medeiros Watanabe

Luana Della Mura

Graduandos: Bruno Basilio Tarelho

Caio Quintanilha de Souza

1.5. Setor/Área

Centro de Ciências Agrárias
Medicina Veterinária – Clínica Médica de Animais de Companhia

1.6. Período previsto para execução do projeto

01/10/2022 – 30/09/2024

2. Justificativa da proposta

Cientificamente, a pesquisa justifica-se devido ao fato de que pacientes com endocardiose classe B2 necessitam de maiores investigações sobre a terapêutica aplicada atualmente. Uma avaliação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona será realizada antes e após o tratamento com inibidor de ECA e pimobendan, trabalho ainda não realizado na área da Cardiologia Veterinária. Além disso, o estudo fornecerá dados sobre a eficácia do Pimobendan da marca União Química. Essa farmacêutica possui 83 anos de história no desenvolvimento de

DS DS DS DS DS DS DS DS DS
MAGD CSM FDCM G MFR MRGF MGF SELLF

medicamentos e desde o ano de 2000 iniciou na área de Saúde Animal, contribuindo para a terapêutica de diversos sistemas.

Nesse projeto, a empresa tem o interesse de analisar a eficácia de dois produtos muito importantes para a área de cardiologia veterinária.

O Prof. Dr. Fábio Nelson Gava é responsável pelo Laboratório de Cardiologia Veterinária da Universidade Estadual de Londrina e nesse projeto, a união entre o pesquisador e Empresa trará informações científicas importantes na área, além de melhorar a qualidade de vida de pacientes atendidos no setor.

3. Objetivo geral

O presente projeto tem como objetivo realizar um estudo amplo sobre a terapêutica com pimobendan ou maleato de enalapril em cães com endocardiose de valva mitral Classe B2.

3.1. Objetivos específicos

- Obter dados parâmetros ecodopplercardiográficos, eletrocardiográficos e de pressão arterial sistêmica em cães com endocardiose, Classe B2, antes e após o tratamento com pimobendan ou maleato de enalapril;
- Avaliar a eficácia e segurança do pimobendan e maleato de enalapril em cães com endocardiose, Classe B2, por meio de exames bioquímicos séricos cardíacos, de lesão e função hepática e renal;
- Obter valores dos produtos da ativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona antes e após o tratamento com pimobendan ou maleato de enalapril.

4. Métodos de atuação

Animais: 60 cães (machos e fêmeas) diagnosticados com ICC classe B2 sem histórico de ingestão de medicação nos últimos 30 dias.

Esta fase é de responsabilidade da Universidade.

Fornecimento de medicamentos: A União Química irá fornecer uma quantidade mínima de 36.000 mg e 12.000mg (PetPril + Placebo e Primobendan + Placebo, respectivamente) medicamentos e máxima de 47.000 mg e 16.000mg (PetPril + Placebo e Primobendan + Placebo, respectivamente) para que seja feita a análise no montante de 60 animais. A entrega será feita via correios/transportadora para o Laboratório de Cardiologia Veterinária da UEL de forma não onerosa.

A entrega das amostras ocorrerá apenas após assinatura do contrato (pagamento da primeira parcela) e, solicitação oficial por e-mail da quantidade necessária pelo coordenador por parte da UEL.

Randomização: Conforme peso, idade e sexo serão selecionados o Grupo Controle (20 animais), o Grupo Tratado com Pet Pril 0,5 mg/kg SID (20 animais); o Grupo Tratado com Pet Pril 0,5mg/kg BID (20 animais); e o Grupo Tratado com Pimobendan 0,25 mg/kg BID (20 animais).

DS DS DS DS DS DS DS DS
MAGD CEM FDCM G MFR MRGF MGF SELLF

Esta fase da pesquisa é feita em colaboração entre a Universidade e a Empresa.

Avaliações realizadas (RESPONSABILIDADE PESQUISADOR UEL)

Como parte central da pesquisa, serão feitos exames periódicos para com os participantes de todos os grupos definidos na randomização. Todos os exames são de responsabilidade da Universidade, inclusive a contratação da prestação de serviços terceirizados com os valores que foram disponibilizados pela empresa.

- D0 – Basal
 - Ecocardiografia
 - Eletrocardiografia (3 minutos)
 - Pressão Arterial
 - Exame físico Geral
 - Pesagem (balança calibrada)
 - Cálculo da dose
 - Hemograma
 - Função hepática: ALT, FA, PT e Albumina
 - Função Renal: Creatinina, Ureia, SDMA
 - Biomarcadores: Troponina, Pro-BNP, ECA e Aldosterona sérica

- D0 ao D+60
 - Tratamento de todos os animais
 - Observações Gerais de Saúde

- D+15
 - Ecocardiografia
 - Eletrocardiografia (3 minutos)
 - Pressão Arterial
 - Exame físico Geral
 - Hemograma
 - Função hepática: ALT, FA, PT e Albumina
 - Função Renal: Creatinina, Ureia, SDMA
 - Biomarcadores: Troponina, Pro-BNP, ECA e Aldosterona sérica

- D+30
 - Ecocardiografia
 - Eletrocardiografia (3 minutos)
 - Pressão Arterial
 - Exame físico Geral



- Hemograma
 - Função hepática: ALT, FA, PT e Albumina
 - Função Renal: Creatinina, Ureia, SDMA
 - Biomarcadores: Troponina, Pro-BNP, ECA e Aldosterona sérica
-
- D+60
 - Ecocardiografia
 - Eletrocardiografia (3 minutos)
 - Pressão Arterial
 - Exame físico Geral
 - Hemograma
 - Função hepática: ALT, FA, PT e Albumina
 - Função Renal: Creatinina, Ureia, SDMA
 - Biomarcadores: Troponina, Pro-BNP, ECA e Aldosterona sérica
 - Finalização do estudo

5. Resultados esperados

Com esse estudo, espera-se entender as diferenças entre o uso do pimobendan e o maleato de enalapril no tratamento de cães com endocardiose classe B2, bem como avaliar a segurança dos dois fármacos da empresa União Química.

O principal objetivo desse projeto é gerar dados científicos para a comunidade científica veterinária. O estudo dos produtos do sistema renina angiotensina aldosterona pode ajudar a elucidar qual tratamento é melhor e o motivo pelo qual é melhor. Além de ajudar os pacientes envolvidos no estudo, espera-se publicar os resultados do estudo em congressos nacionais e internacionais da área, assim como artigos científicos em periódicos renomados da área, sempre após autorização da empresa.

Quanto a possíveis riscos, ambos os fármacos já são amplamente utilizados na rotina clínica veterinária, portanto possuem indicação para os grupos selecionados, não possuindo contraindicação.

A falha de eficácia dos fármacos é facilmente detectada com o uso da ecocardiografia e isso será comunicado imediatamente para a empresa. Caso algum paciente apresente valores bioquímicos alterados ou manifestações clínicas de hipersensibilidade ou desconforto, o tratamento será interrompido e a empresa será avisada imediatamente. Caso os fármacos não sejam eficazes, espera-se que os resultados do grupo controle sejam iguais aos dos grupos tratados e a empresa será notificada.

6. Cronograma detalhado

DS DS DS DS DS DS DS

MAGD CEM FDCM G MFR MRGF MGF SELLF

Etapa 1: Envio do projeto e aprovação do CEUA-UEL (Comitê de Ética)

Etapa 2: Compra de material para a pesquisa

Etapa 3: Atendimento aos cães, randomização dos grupos, tratamentos e exames

Etapa 4: Interpretação dos resultados

Etapa 5: Redação de relatório

Etapa 6: Envio de relatório e reuniões finais

| Data | Etapa 1 | Etapa 2 | Etapa 3 | Etapa 4 | Etapa 5 | Etapa 6 |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 01/10/22 – 31/10/22 | X | | | | | |
| 01/11/22 – 31/11/22 | | X | | | | |
| 01/11/22 – 31/03/24 | | | X | X | | |
| 01/04/24 – 31/09/24 | | | | X | X | X |

7. FORMAS DE COOPERAÇÃO/RESPONSABILIDADES

7.1. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA:

a. Recursos Humanos

Prof. Dr. Fábio Nelson Gava (Coordenador); Profa. Dra. Patricia Mendes Pereira (Colaboradora); Prof. Dr. Lucas Alecio Gomes (Colaborador); Geovanna Santana Benedito (Doutoranda, colaboradora); Ana Paula Maingué (Doutoranda, colaboradora); Patrick Eugênio Luz (Doutorando, colaborador); Jaqueline Sayuri Medeiros Watanabe (Mestranda, colaboradora); Luana Della Mura (Mestranda, colaboradora); Bruno Basilio Tarelho (Iniciação Científica, colaborador); Caio Quintanilha de Souza (Iniciação Científica, colaborador).

b. Laboratórios

Laboratório de Cardiologia Veterinária: ecocardiograma, eletrocardiograma, Doppler vascular

Laboratório de Patologia Clínica Veterinária: Máquina de hemograma e analisador bioquímico

7.2. UNIÃO QUÍMICA:

a. Recursos humanos

Estarão à disposição para o desenvolvimento do projeto os seguintes colaboradores:
Renato Piemonte Ribeiro – Gerente de Pesquisa Clínica
Maria Francesca Riccio – Coordenadora de Pesquisa Clínica
Demais colaboradores poderão ser adicionados após indicação formal.

DS DS DS DS DS DS DS DS DS
MAGD CEM FDCM G MFR MRGF MGF SELLF

b. Recursos financeiros

A empresa irá fornecer o montante de R\$398.440,93 para a compra de insumos, equipamentos e pagamento da gestão financeira por parte da Fundação.

c. Insumos

Além do repasse financeiro a Empresa irá fornecer o total de medicamentos (descrito no item 4) para a pesquisa. Os fármacos (tratamentos) serão produzidos pela empresa e enviados até a UEL. O estudo será realizado no Laboratório de Cardiologia Veterinária da UEL, sob responsabilidade do Prof. Dr. Fábio Nelson Gava. O atendimento aos animais, os exames cardiológicos e colheita de sangue serão realizados no próprio laboratório de pesquisa. As análises sanguíneas serão realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da UEL e a dosagem dos biomarcadores será realizada em laboratório externo. Não haverá pagamento direito a pessoas físicas (pesquisadores, à bolsistas).

8. Impactos e benefícios

A união entre o pesquisador e empresa trará informações científicas importantes na área, além de melhorar a qualidade de vida de pacientes atendidos no setor. Além de ajudar os pacientes envolvidos no estudo, espera-se publicar os resultados do estudo em congressos nacionais e internacionais da área, assim como artigos científicos em periódicos renomados da área, sempre após autorização da empresa. Espera-se também obter dados de eficácia e segurança dos medicamentos pimobendan e maleato de enalapril em cães, da empresa União Química. Uma vez confirmada eficácia e segurança dos produtos, médicos veterinários terão mais uma opção no mercado para prescrição desses medicamentos que são capazes de melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida.

9. Se houver recursos

A empresa União Química irá financiar o estudo, fornecendo verba para pagamento de material permanente, de consumo e análise em terceiros (dosagens hormonais). Não haverá pagamento para pessoa física (pesquisador, bolsistas, etc).

| 10.1. Orçamento detalhado em planilha Material de consumo | | |
|--|-------------|--------------|
| Kit hemograma | R\$1.582,00 | 4 avaliações |
| Kit ALT | R\$171,84 | 4 avaliações |
| Kit FA | R\$224,84 | 4 avaliações |
| Kit PT | R\$242,64 | 4 avaliações |
| Kit ALB | R\$174,72 | 4 avaliações |
| Kit CREATININA | R\$226,67 | 4 avaliações |
| Kit UREIA | R\$174,72 | |
| Seringas | R\$200,00 | |

DS MARGARETE MARGARETE FDCM G MFR MRGF MRGF SELLF

| | | |
|--|----------------------|--------------|
| Agulhas | R\$200,00 | |
| Tubo hemograma | R\$200,00 | |
| Tubo Bioquímica sérica | R\$200,00 | |
| Eppendorfs | R\$100,00 | |
| Material permanente | | |
| Ecocardiograma | R\$138.000,00 | |
| Contratação de Serviços Terceirizados | | |
| Pro-BNP | R\$49.920,00 | 4 avaliações |
| Troponina | R\$74.240,00 | 4 avaliações |
| ECA | R\$27.241,60 | 4 avaliações |
| SDMA | R\$27.840,00 | 4 avaliações |
| Aldosterona | R\$41.280,00 | 4 avaliações |
| | | |
| TOTAL DE CUSTEIO DA PESQUISA | R\$362.219,03 | |
| | | |
| Gestão Financeira - FAUEL | R\$36.221,90 | |
| CUSTO FINAL | R\$398.440,93 | |

10.2. Cronograma de desembolso

| Parcela | Percentual | Valor | Data |
|---------|------------------------------|---------------|------------------------------|
| 1 | 25% | R\$ 99.610,23 | Assinatura do Contrato |
| | Gestão Financeira - FAUEL | R\$ 9.961,02 | |
| 2 | 25% | R\$ 99.610,23 | Inclusão do primeiro Animal |
| | Gestão Financeira - FAUEL | R\$ 9.961,02 | |
| 3 | 25% | R\$ 99.610,23 | Finalização do Último Animal |
| | Gestão Financeira - FAUEL | R\$ 9.961,02 | |
| 4 | 25% | R\$ 99.610,23 | Aprovação do relatório final |
| | Gestão Financeira - FAUEL | R\$ 9.961,02 | |

10.3. Indicação da fonte de recursos

A Integralidade dos recursos serão advindos da União Química, repassados diretamente à FAUEL para posteriormente serem encaminhados à destinação presente no cronograma e no orçamento detalhado.

10. Referências

ACIERNO , M.J.; BROWN, S.; COLEMAN, et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 32, p.1803-1822, 2018.

ATKINS, C. et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. Journal of Veterinary Internal Medicine, p. 1142–1150, 2018.

BOON, J.A. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: Veterinary echocardiography. 2ed . Iowa: Wiley-Blackell, 2011. p. 153-247.

CAMACHO, A.A.; MUCHA, C.J. Sistema Circulatório Seção B/Semiologia do Sistema Circulatório de cães e gatos. In: FEITOSA, F. L. F. Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico. 3 ed. São Paulo: Roca, 2014. cap.7, p. 560-563.

FOX, P. R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology, v. 14, n. 1, p. 103–126, mar. 2012.

GILSON, S. D; PAGE, R. L; GAMBLIN R. M. Princípios da Oncologia. In: BIRCHARD, S.J. ; SHERDING, R.G. Manual Saunders: Clínica de pequenos animais. 3ª ed. São Paulo: Roca, 2008. cap. 16, p. 288-296.

KEENE, B. W. et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 33, n. 3, p. 1127–1140, 1 maio 2019.

SCHAWATZ, D. S.; MELCHERT, A. Terapêutica do Sistema Cardiovascular em Pequenos Animais . In: ANDRADE, S.F. Manual de Terapêutica Veterinária. 3ª ed. São Paulo: Roca, 2008. cap. 13 , p. 314-332.

TILLEY, L.P. Essential of canine and feline electrocardiography. 3.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 470 p.1992.

WARE, W. Doenças Valvulares e Endocárdicas Adquiridas. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina Interna de Pequenos Animais. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2010. cap. 6, p. 113-126.

DS MAGELO
DS FDCM
DS MER
DS MRGF
DS MRGF
DS SELLF

Certificado de Conclusão

Identificação de envelope: CC505C6F0AAF400A84D367F817477AB1

Status: Concluído

Assunto: Complete with DocuSign: GERCON-2021-00307 - FAUEL, UEL X UQ - Acordo de Cooperação e Pesquisa -...

Envelope fonte:

Documentar páginas: 25

Assinaturas: 8

Remetente do envelope:

Certificar páginas: 6

Rubrica: 189

Alisson Matos de Jesus

Assinatura guiada: Ativado

Selos: 16

Av. Magalhães de Castro, 4.800 – 16º andar Cj. 161

Selo com Envelopeld (ID do envelope): Ativado

e 162 – Ed. Continental Tower

Fuso horário: (UTC-03:00) Brasília

São Paulo, SP 05676-120

amjesus@uniaoquimica.com.br

Endereço IP: 201.48.128.177

Rastreamento de registros

Status: Original

Portador: Alisson Matos de Jesus

Local: DocuSign

06/10/2022 14:35:40

amjesus@uniaoquimica.com.br

Eventos do signatário**Assinatura****Registro de hora e data**

Karine Camargo Benez

kbenez@uniaoquimica.com.br

Advogada Sr.

União Química Farmacêutica Nacional

Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma)



Usando endereço IP: 201.48.128.177

Enviado: 06/10/2022 14:44:26

Reenviado: 07/10/2022 14:46:56

Visualizado: 07/10/2022 15:25:50

Assinado: 07/10/2022 15:27:19

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Não disponível através da DocuSign

Marinno Arthur G. do C. S. Berno

advmarinnoarthur@gmail.com

Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma)

DocuSigned by:

Marinno Arthur G. do C. S. Berno

F0B567DF9CD4403...

Enviado: 07/10/2022 15:27:30

Visualizado: 08/10/2022 10:24:04

Assinado: 08/10/2022 10:25:36

Adoção de assinatura: Estilo pré-selecionado

Usando endereço IP: 191.52.91.164

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Aceito: 08/10/2022 10:24:04

ID: 951f898e-15ea-42e2-9bf1-ac32d3ac0008

Edson Antônio Miura

aintec@uel.br

Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma)

DocuSigned by:

Edson Antônio Miura

F8D519F68EFF47C...

Enviado: 08/10/2022 10:25:47

Reenviado: 14/10/2022 09:53:01

Reenviado: 18/10/2022 14:45:04

Visualizado: 18/10/2022 16:01:31

Assinado: 18/10/2022 16:02:44

Adoção de assinatura: Estilo pré-selecionado

Usando endereço IP: 189.90.66.70

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Aceito: 18/10/2022 16:01:31

ID: d57a6b58-a562-4d76-83c2-971b3ad7b468

Fernando de Castro Marques

fcm@uniaoquimica.com.br

Presidente

Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma)

DocuSigned by:

Fernando de Castro Marques

D7BD32066D094E1...

Enviado: 08/10/2022 10:25:47

Visualizado: 11/10/2022 10:21:54

Assinado: 11/10/2022 10:23:17

Adoção de assinatura: Estilo pré-selecionado

Usando endereço IP: 201.48.128.177

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

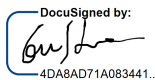
Aceito: 16/04/2021 16:20:59

ID: a98dce60-3ace-438e-8b54-e207679e23b8

Eventos do signatário

Grça Maria Simões Luz
 luzgraca@hotmail.com
 Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma)

Assinatura

DocuSigned by:

 4DA8AD71A083441...

Adoção de assinatura: Desenhado no dispositivo
 Usando endereço IP: 200.173.211.110
 Assinado com o uso do celular

Registro de hora e data

Enviado: 08/10/2022 10:25:48
 Reenviado: 14/10/2022 09:53:01
 Visualizado: 14/10/2022 15:21:20
 Assinado: 14/10/2022 15:24:20

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Aceito: 14/10/2022 15:21:20
 ID: 47694b1c-4a74-4c34-806f-452a9ad1acac

Maria Francesca Riccio
 mriccio@uniaoquimica.com.br
 10846846-X

Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma)

DocuSigned by:

 A452400F34E6491...

Adoção de assinatura: Estilo pré-selecionado
 Usando endereço IP: 189.108.216.226

Enviado: 08/10/2022 10:25:48
 Reenviado: 14/10/2022 09:53:02
 Visualizado: 14/10/2022 14:00:31
 Assinado: 14/10/2022 14:01:11

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Aceito: 24/11/2021 16:26:50
 ID: c920aa3b-9f6e-4a00-b794-101beace20b5

Marta Regina Gimenez Favaro
 martafavaro@uel.br

Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma)

DocuSigned by:

 E3127D2529384CD...

Adoção de assinatura: Estilo pré-selecionado
 Usando endereço IP: 189.90.66.70

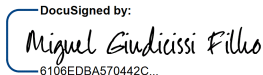
Enviado: 08/10/2022 10:25:48
 Visualizado: 10/10/2022 11:20:02
 Assinado: 10/10/2022 18:16:37

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Aceito: 10/10/2022 11:20:02
 ID: 709ace88-6c0c-4ac9-b2df-076c7a125b06

Miguel Giudicissi Filho
 mgiudicissi@uniaoquimica.com.br
 CSO-Chief Scientific Officer

União Química Farmacêutica Nacion. S/A
 Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma)

DocuSigned by:

 6106EDBA570442C...

Adoção de assinatura: Estilo pré-selecionado
 Usando endereço IP: 201.48.128.177

Enviado: 08/10/2022 10:25:48
 Visualizado: 10/10/2022 10:23:13
 Assinado: 10/10/2022 15:35:41

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Aceito: 18/01/2021 14:10:00
 ID: 4ae7aa65-0327-4504-825c-0f6dbe96497b

Sergio Eduardo A. Costa Freire
 sfrreira@uniaoquimica.com.br
 11652186824

Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma)

DocuSigned by:

 3D992760FC6F4B8...

Adoção de assinatura: Estilo pré-selecionado
 Usando endereço IP: 201.48.128.177

Enviado: 08/10/2022 10:25:49
 Reenviado: 14/10/2022 09:53:02
 Reenviado: 18/10/2022 14:45:05
 Visualizado: 18/10/2022 16:45:51
 Assinado: 18/10/2022 16:46:41

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Aceito: 04/11/2020 11:24:46
 ID: da002909-b869-4641-9fd3-4f4fc8cead2f

Eventos do signatário presencial**Assinatura****Registro de hora e data****Eventos de entrega do editor****Status****Registro de hora e data****Evento de entrega do agente****Status****Registro de hora e data****Eventos de entrega intermediários****Status****Registro de hora e data**

| Eventos de entrega certificados | Status | Registro de hora e data |
|--|----------------|--|
| Eventos de cópia | Status | Registro de hora e data |
| Ana Carolina Oliveira de Paula apaula@uniaoquimica.com.br Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma) Termos de Assinatura e Registro Eletrônico: Não disponível através da DocuSign | Copiado | Enviado: 18/10/2022 14:47:36 |
| Daniela Mendes de Oliveira dmoliveira@uniaoquimica.com.br Assistente Jurídico PI União Química Farmacêutica Nacional Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma) Termos de Assinatura e Registro Eletrônico: Não disponível através da DocuSign | Copiado | Enviado: 08/10/2022 10:25:47 |
| Daniela Pereira dos Santos dasouza@uniaoquimica.com.br Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma) Termos de Assinatura e Registro Eletrônico: Aceito: 10/02/2022 09:29:16 ID: 3863a718-16fd-4010-a05d-bd2cc8b4fcba | Copiado | Enviado: 08/10/2022 10:25:47 |
| Lais Aparecida Torres latorres@uniaoquimica.com.br Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma) Termos de Assinatura e Registro Eletrônico: Aceito: 23/09/2022 16:09:48 ID: fa23d335-edbe-4a50-927a-13f39ec9bee8 | Copiado | Enviado: 18/10/2022 14:47:36 Visualizado: 18/10/2022 14:48:19 |
| Samara Borges dos Santos sbsantos@uniaoquimica.com.br Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma) Termos de Assinatura e Registro Eletrônico: Não disponível através da DocuSign | Copiado | Enviado: 08/10/2022 10:25:49 Visualizado: 10/10/2022 08:44:51 |

| Eventos com testemunhas | Assinatura | Registro de hora e data |
|-------------------------|------------|-------------------------|
|-------------------------|------------|-------------------------|

| Eventos do tabelião | Assinatura | Registro de hora e data |
|---------------------|------------|-------------------------|
|---------------------|------------|-------------------------|

| Eventos de resumo do envelope | Status | Carimbo de data/hora |
|-------------------------------|--------|----------------------|
|-------------------------------|--------|----------------------|

| | | |
|----------------------|------------------------|---------------------|
| Envelope enviado | Com hash/criptografado | 06/10/2022 14:44:26 |
| Entrega certificada | Segurança verificada | 18/10/2022 16:45:51 |
| Assinatura concluída | Segurança verificada | 18/10/2022 16:46:41 |
| Concluído | Segurança verificada | 18/10/2022 16:46:41 |

| Eventos de pagamento | Status | Carimbo de data/hora |
|----------------------|--------|----------------------|
|----------------------|--------|----------------------|

| Termos de Assinatura e Registro Eletrônico |
|--|
|--|

ELECTRONIC RECORD AND SIGNATURE DISCLOSURE

From time to time, União Química Farmacêutica Nacional (we, us or Company) may be required by law to provide to you certain written notices or disclosures. Described below are the terms and conditions for providing to you such notices and disclosures electronically through the DocuSign system. Please read the information below carefully and thoroughly, and if you can access this information electronically to your satisfaction and agree to this Electronic Record and Signature Disclosure (ERSD), please confirm your agreement by selecting the check-box next to 'I agree to use electronic records and signatures' before clicking 'CONTINUE' within the DocuSign system.

Getting paper copies

At any time, you may request from us a paper copy of any record provided or made available electronically to you by us. You will have the ability to download and print documents we send to you through the DocuSign system during and immediately after the signing session and, if you elect to create a DocuSign account, you may access the documents for a limited period of time (usually 30 days) after such documents are first sent to you. After such time, if you wish for us to send you paper copies of any such documents from our office to you, you will be charged a \$0.00 per-page fee. You may request delivery of such paper copies from us by following the procedure described below.

Withdrawing your consent

If you decide to receive notices and disclosures from us electronically, you may at any time change your mind and tell us that thereafter you want to receive required notices and disclosures only in paper format. How you must inform us of your decision to receive future notices and disclosure in paper format and withdraw your consent to receive notices and disclosures electronically is described below.

Consequences of changing your mind

If you elect to receive required notices and disclosures only in paper format, it will slow the speed at which we can complete certain steps in transactions with you and delivering services to you because we will need first to send the required notices or disclosures to you in paper format, and then wait until we receive back from you your acknowledgment of your receipt of such paper notices or disclosures. Further, you will no longer be able to use the DocuSign system to receive required notices and consents electronically from us or to sign electronically documents from us.

All notices and disclosures will be sent to you electronically

Unless you tell us otherwise in accordance with the procedures described herein, we will provide electronically to you through the DocuSign system all required notices, disclosures, authorizations, acknowledgements, and other documents that are required to be provided or made available to you during the course of our relationship with you. To reduce the chance of you inadvertently not receiving any notice or disclosure, we prefer to provide all of the required notices and disclosures to you by the same method and to the same address that you have given us. Thus, you can receive all the disclosures and notices electronically or in paper format through the paper mail delivery system. If you do not agree with this process, please let us know as described below. Please also see the paragraph immediately above that describes the consequences of your electing not to receive delivery of the notices and disclosures electronically from us.

How to contact União Química Farmacêutica Nacional:

You may contact us to let us know of your changes as to how we may contact you electronically, to request paper copies of certain information from us, and to withdraw your prior consent to receive notices and disclosures electronically as follows:

To contact us by email send messages to: adadsilva@uniaoqueimica.com.br

To advise União Química Farmacêutica Nacional of your new email address

To let us know of a change in your email address where we should send notices and disclosures electronically to you, you must send an email message to us at adadsilva@uniaoqueimica.com.br and in the body of such request you must state: your previous email address, your new email address. We do not require any other information from you to change your email address.

If you created a DocuSign account, you may update it with your new email address through your account preferences.

To request paper copies from União Química Farmacêutica Nacional

To request delivery from us of paper copies of the notices and disclosures previously provided by us to you electronically, you must send us an email to adadsilva@uniaoqueimica.com.br and in the body of such request you must state your email address, full name, mailing address, and telephone number. We will bill you for any fees at that time, if any.

To withdraw your consent with União Química Farmacêutica Nacional

To inform us that you no longer wish to receive future notices and disclosures in electronic format you may:

- i. decline to sign a document from within your signing session, and on the subsequent page, select the check-box indicating you wish to withdraw your consent, or you may;
- ii. send us an email to adadsilva@uniaquimica.com.br and in the body of such request you must state your email, full name, mailing address, and telephone number. We do not need any other information from you to withdraw consent.. The consequences of your withdrawing consent for online documents will be that transactions may take a longer time to process..

Required hardware and software

The minimum system requirements for using the DocuSign system may change over time. The current system requirements are found here: <https://support.docusign.com/guides/signer-guide-signing-system-requirements>.

Acknowledging your access and consent to receive and sign documents electronically

To confirm to us that you can access this information electronically, which will be similar to other electronic notices and disclosures that we will provide to you, please confirm that you have read this ERSD, and (i) that you are able to print on paper or electronically save this ERSD for your future reference and access; or (ii) that you are able to email this ERSD to an email address where you will be able to print on paper or save it for your future reference and access. Further, if you consent to receiving notices and disclosures exclusively in electronic format as described herein, then select the check-box next to ‘I agree to use electronic records and signatures’ before clicking ‘CONTINUE’ within the DocuSign system.

By selecting the check-box next to ‘I agree to use electronic records and signatures’, you confirm that:

- You can access and read this Electronic Record and Signature Disclosure; and
- You can print on paper this Electronic Record and Signature Disclosure, or save or send this Electronic Record and Disclosure to a location where you can print it, for future reference and access; and
- Until or unless you notify União Química Farmacêutica Nacional as described above, you consent to receive exclusively through electronic means all notices, disclosures, authorizations, acknowledgements, and other documents that are required to be provided or made available to you by União Química Farmacêutica Nacional during the course of your relationship with União Química Farmacêutica Nacional.