

PROCESSO SELETIVO – 062023

Área de Conhecimento: Farmacologia Veterinária PROVA ESCRITA – PADRÃO DE RESPOSTA

1- Discorra acerca da terapia farmacológica da hipertensão arterial, com ênfase nas diferentes classes de medicamentos e seus mecanismos de ação, suas particularidades quanto a indicações, contra-indicações e efeitos adversos.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) primária é mais rara em cães e gatos, sendo mais comum a existência de HAS devido a outras causas-base. Com a presença de HAS não somente a determinação da PA deve ser efetuada como também devem ser investigadas as causas de doença primária e principalmente de lesões em órgãos alvos, tais como: coração, rim, encéfalo e olhos; pois a elevação constante da PA compromete estes órgãos, afetando a qualidade de vida do paciente e/ou acelerando a doença primária.

Em consequência, a terapêutica relacionada à HAS também envolve o tratamento dos outros fatores envolvidos. Ou seja, para a instituição do tratamento é importante que o paciente seja avaliado quanto à presença de lesões em órgãos-alvo e condições que possam ser a causa de hipertensão secundária, como doença renal crônica, hipertireoidismo, ou ainda estresse causado pela manipulação. O tratamento, usualmente, é direcionado à diminuição do volume de sangue circulante, causado pela retenção de sódio e água, na redução do tônus simpático ou à diminuição da ativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). Nos casos em que existem evidências de retinopatia hipertensiva ou lesões centrais, a terapia deve ser instituída na primeira avaliação. O principal objetivo do tratamento é reduzir gradualmente a valores menores a 160/100 mmHg (PAS/PAD) e em valores máximos 150/95 mmHg (PAS/PAD) no intuito de evitar lesões dos órgãos-alvo e crise hipertensiva.

1) Inibidores de ECA: Na Medicina Veterinária, os IECA são os anti-hipertensivos utilizados como primeira opção no tratamento da HAS em cães. Nos gatos hipertensos os IECA não são muito eficazes, pois as mudanças relatadas da PA são muito pequenas nesta espécie.

Os IECA provocam redução da PA, através da diminuição dos efeitos atribuídos a angiotensina II e seus derivados; ou seja, o IECA bloqueia a conversão da angiotensina I em angiotensina II por inibir a enzima conversora de angiotensina (ECA) e, consequentemente, induzir a dilatação arteriolar, a venodilatação e suprimir a secreção de aldosterona, o que favorece o aumento da excreção de sódio. Os IECA promovem, ainda, ao aumento da concentração de certas cininas e prostaglandinas, que complementam sua atividade vasodilatadora. Os IECA também são indicados no tratamento da DRC em pacientes proteinúricos, pois atuam benficialmente nos rins, reduzindo a proteinúria. Para estes casos a terapêutica deve ser iniciada preferencialmente quando o paciente apresenta HAS e proteinúria concomitantes. Em cães e gatos, para os casos de ocorrência de proteinúria sem HAS, a causa base deve ser estudada, e o tratamento somente deve ser instituído quando a relação proteína/creatinina urinária (R-P/C) ou “proteincreatinine ration” (U-P/C) for superior a 2,0.

O primeiro IECA ativo por via oral foi o captopril, cujo início de ação é rápido e apresenta curta duração. Outros compostos com ação mais prolongada foram desenvolvidos, como o maleato de enalapril.

O maleato de enalapril e o benazepril são os fármacos mais utilizados em medicina veterinária, e quando em pacientes com hipertensão moderada a grave são usados em associação com bensilato de anlodipina para que se obtenha uma ação melhor. Cães em geral são tratados com 0,5 mg/kg/BID. Em gatos a dose inicial encontra-se entre 0,5 a 1 mg/kg/SID e a associação do benazepril com bensilato de anlodipina (bloqueador dos canais de cálcio) é considerada importante no controle da HAS de gatos com DRC.

O ramipril trata-se de um IECA, podendo ser utilizado para cães na dose de 0,125 mg/kg/SID inicialmente, seguido de aumento da dose para 0,25 mg/kg/SID, caso necessário. Para gatos, a dose indicada é 0,125 mg/kg/SID.

O uso de IECA pode proporcionar piora da função renal em pacientes desidratados, insuficientes cardíacos, em tratamento com uso de antiinflamatórios e/ou portadores de DRC. Nas condições descritas, são acionados mecanismos compensatórios que aumentam a produção local de angiotensina II. Pacientes com perda aguda de volume devido à êmese e/ou diarreia também são sensíveis. O mecanismo associado à piora da função renal em pacientes que utilizam IECA tem relação com a diminuição do fluxo aferente da artéria renal, induzindo a uma redução temporária da TFG, aumentando a produção local de angiotensina II. Em pacientes humanos com comprometimento de função renal os IECA podem causar a elevação de até 30% da creatinina sérica, esta elevação geralmente começa poucos dias após a administração do fármaco, desse modo, a função renal deve ser monitorada a cada 3 a 5 dias.

2) Bloqueadores dos canais de cálcio: Dentre os bloqueadores dos canais de cálcio utilizados no controle da HAS, o bensilato de amlodipina apresenta maior eficácia terapêutica em gatos do que em cães, entretanto, em cães pode ser associado com qualquer IECA ou bloqueadores β -adrenérgicos em casos de difícil controle da HAS.

Os bloqueadores de canais de cálcio agem inibindo o influxo de cálcio, por ligarem aos canais de cálcio dependentes de voltagem, e inibirem a entrada e os efeitos fisiológicos do cálcio nas células vasculares e cardíacas. Assim, consequentemente, atuando no músculo liso vascular, interferindo no processo de contração (que é dependente de cálcio), reduzindo a resistência vascular periférica (RVP).

Ressalta-se que, ao se utilizar bloqueadores de canal de cálcio, deve-se administrar, inicialmente, a dose mínima recomendada para a espécie, a qual poderá se elevar caso necessário, realizando o monitoramento da PA.

A dose preconizada de amlodipina é de 0,625 mg/gato para gatos de até 5 kg e 1,25 mg/gato, para os gatos acima de 5 kg. Caso não haja uma resposta adequada, a dose pode ser dobrada. Uma diminuição acentuada da PA, entre 30 e 60 mmHg pode ser obtida com o bensilato de anlodipina, quando administrado uma vez ao dia, em gatos. Em cães, a dose inicial do bensilato de anlodipina é de 0,1 a 0,2 mg/kg/BID. Embora, a resposta seja variável em cães, doses mais altas (0,2 a 0,5 mg/kg/BID) tendem a ser eficazes.

Salienta-se que os bloqueadores dos canais de cálcio são contraindicados em pacientes com bloqueios atrioventriculares (BAV) de segundo e terceiro graus.

Outros fármacos utilizados (os principais são os dois acima, têm que estar na resposta. Esses outros podem ser usados como critérios de desempate ou para aumentar a pontuação do candidato):

3) Beta (β) – bloqueadores: utilizados em cães e gatos quando o anti-hipertensivo primário, falha na produção do efeito desejável na redução da PA. Podem diminuir a PA pela redução na frequência cardíaca, no débito cardíaco (DC) e na liberação renal de renina. Não são utilizados como terapia única no tratamento anti-hipertensivo, mas associados a outros fármacos em determinadas situações. A classe desse fármaco é composta pelo atenolol, o propranolol e o carvedilol. Em cães com HAS causada por hiperadrenocorticismo ou DRC, o uso de carvedilol (dose de 0,5 a 1 mg/kg/BID) pode controlar a HAS e promover cardioproteção. Os β – bloqueadores podem ser associados a outros fármacos, como ao bensilato de anlodipina e a um IECA, em condições de hipertensão não responsiva como, “terapia tripla”. Nestas situações, o atenolol trata-se da opção para os gatos, e para os cães pode-se utilizar o atenolol ou carvedilol. Relata-se que em cães com feocromocitoma funcional, o controle da frequência cardíaca, de arritmias e da PA pode ser feito com propranolol (dose inicial de 0,25 mg/kg/TID), embora outros anti-hipertensivos e outras classes de fármacos possam ser necessários para o controle da HAS desses pacientes. Deve-se atentar ao fato de que o uso desse fármaco pode piorar uma doença bronquiolar ou o quadro de insuficiência cardíaca congestiva pré-existente.

4) Bloqueadores alfa (α) 1-adrenérgicos: A estimulação de receptores α-adrenérgicos nos vasos sanguíneos leva à vasoconstrição e aumento da RVP. Bloqueadores α-adrenérgicos exercem seu efeito antihipertensivo, pelo antagonismo seletivo dos receptores α-adrenérgicos, nos vasos sistêmicos causando vasodilatação e diminuição da RVP. A prazosina faz parte dessa classe de fármacos e recomenda-se a dose de 0,5 a 1 mg/kg para HAS, a cada 12 horas, no máximo de 20 mg/dia. O efeito colateral mais comum deste fármaco é a hipotensão severa, podendo resultar em síncope, letargia e efeitos adversos gastrointestinais transitórios no trato gastrointestinal. O fármaco deve ser utilizado com cautela em pacientes com DRC ou hipotensão pré-existente. Os antagonistas do α1-receptores não são recomendados como monoterapia para pacientes hipertensos, pois aumentam o risco do paciente em desenvolver insuficiência cardíaca congestiva. Nestes pacientes, sugere-se o controle da PA utilizando principalmente diuréticos, β-bloqueadores e outros antihipertensivos. Os antagonistas do β-receptor potencializam a eficácia dos α1-bloqueadores. Os alfa 1 bloqueadores não são de escolha para pacientes com feocromocitoma, pois uma resposta vasoconstritora à epinefrina pode surgir da ativação dos receptores α-2 adrenérgicos vasculares não bloqueados.

5) Inibidores Diretos da Renina: Inibem o SRAA na sua origem. O angiotensinogênio é o único substrato específico para renina e sua conversão para angiotensina I é uma etapa limitante para a geração dos componentes seguintes do SRAA. O alisquireno é um peptídeo de baixo peso molecular sendo o primeiro inibidor direto da renina e desenvolvido para uso clínico, o qual é um potente inibidor competitivo da renina. Esta nova molécula é capaz de se ligar, ao sítio catalítico da renina, impedindo a clivagem do angiotensinogênio e, consequentemente, a formação de angiotensina II e aldosterona, o que se traduz na redução da PA. Associado à redução da PA observada com o uso do alisquireno, estudos experimentais em ratos vêm mostrando que a administração deste também reduz proteinúria, reverte o processo secundário de hipertrofia cardíaca e reduz

a infiltração de macrófagos no coração e rins de forma significativa. Estes resultados experimentais apontam para um efeito protetor aos órgãos-alvos da HAS. O alisquireno liga-se com alta especificidade à renina humana e de outros primatas, mas é menos específica para reninas de não primatas, como no cão, gato, roedores e suínos.

6) Vasodilatadores: A hidralazina é um potente vasodilatador (rápido início, com efeito máximo em 3-5 horas) que atua na dilatação arterial, sem efeito sobre o leito venoso, diminuindo a RVP e, portanto, a PA. Trata-se de uma alternativa terapêutica no controle agudo da HAS (por exemplo, quando sinais neurológicos ou oculares estão presentes) em pacientes hospitalizados com monitorização seriada da PA e da creatinina sérica, ou na HAR em cães (MORAIS, 2008). A dose da hidralazina via oral para cães é de 0,5 mg/kg a 2 mg/kg/BID, e para os gatos 2,5 mg/gato/SID. Os efeitos adversos são hipotensão com taquicardia sinusal reflexa. Pode ser usado em HAS não responsiva. Em animais recebendo outro fármaco anti-hipertensivo, a terapia com hidralazina deve ser iniciada no limite inferior do intervalo da dose, e aumentada lentamente, conforme necessário para o controle da PA.

O **nitroprussiato de sódio** é um potente vasodilatador arterial e venoso que age como um doador de óxido nítrico para as células musculares lisas dos vasos sanguíneos. Uma infusão deste fármaco representa uma terapia anti-hipertensiva agressiva e é usada principalmente em cães. Em cães e gatos a dose pode ser de 1-5 µg/kg/min, intravenoso, não ultrapassando 10 µg/kg/min. Inicialmente, utiliza-se 2,5 µg/kg/min; a frequência de infusão pode ser aumentada a cada 15 minutos, em torno de 1 µg/kg/min, até o máximo de 20 µg/kg/min. O nitroprussiato de sódio é administrado em infusão contínua por via intravenosa, deve ser infundido junto com a dextrose a 5%. Durante o procedimento, deve-se proteger da luz com invólucros opacos, e pode ocorrer hipotensão; recomenda-se que a PA seja monitorada. Adicionalmente, o nitroprussiato de sódio é contraindicado para pacientes desidratados ou hipotensos. Alguns cães são altamente resistentes a infusões com frequência ligeiramente alta.

7) Diuréticos: Os diuréticos raramente são efetivos como fármaco único no tratamento de HAS, mas podem ser utilizados em combinação com outros fármacos anti-hipertensivos para este fim. Embora, os diuréticos sejam frequentemente administrados na terapia anti-hipertensiva em humanos, esses agentes não são medicamentos de primeira escolha para pacientes veterinários com DRC em que a desidratação e a depleção de volume podem ser problemáticas. A forma como os diuréticos podem exercer efeito benéfico na redução da PA, traduz-se pela indução da excreção urinária de sódio e água, diminuindo, consequentemente, a volemia e o DC. Seu uso deve ser considerado em animais com expansão de volume aparente, como por exemplo, em pacientes com HAS e insuficiência cardíaca congestiva evidente, sendo combinados a um inibidor de ECA. A furosemida, utilizada na dose de 1 a 4 mg/kg/SID ou BID, é o diurético de alça mais frequentemente usado em pequenos animais. Ela inibe o cotransporte de Na/K/Cl da luz da membrana do ramo ascendente da alça de Henle. Este ramo é responsável pela reabsorção de 25 a 30% do sódio e cloro filtrados. A hidroclorotiazida pode ser utilizada na dose 2 a 4 mg/kg/SID ou BID em cães e gatos. Sendo de um diurético tiazídico, menos potente do que os diuréticos de alça, e, que atua principalmente na parte inicial ou proximal do túbulo distal. A espironolactona é um representante dos diuréticos

poupadores de potássio, também conhecidos como bloqueadores dos receptores de aldosterona, e é utilizada na dose para cães e gatos: 1 a 2 mg/kg/BID.

8) Bloqueadores de receptores da angiotensina II: Este tipo de fármaco possui elevada afinidade e seletividade pelos receptores AT1 (como por exemplo o losartan) e estão sendo utilizados para tratar a HAS em seres humanos. Indicados para pacientes que não toleram os IECA, adicionalmente há poucos dados a respeito da experiência veterinária com esses agentes. Segundo Papich (2009), os cães são incapazes de converter o losartan, em seu metabólito ativo, o ácido carboxílico. Outro fármaco semelhante, o irbesartan, tem se mostrado efetivo no bloqueio dos receptores para angiotensina II em cães na dose de 5 mg/kg/BID.

9) Pimobendan: não se trata de anti-hipertensivo, mas de inodilatador. Dessa forma, será utilizado em casos de HAS que curse em situações de insuficiência cardíaca. Esse relativamente novo grupo de fármacos, sensibilizadores dos miofilamentos ao cálcio mostrou-se promissor no manejo da insuficiência ventricular esquerda aguda e crônica. Além do pimobendam, há também o levosimendan. O pimobendan é um derivado benzimidazólico-pyridazinona, potente inotrópico positivo, capaz de aumentar a força de contração cardíaca por meio de dois mecanismos distintos: sensibilização das células miocárdicas ao efeito do cálcio e, em segundo lugar, uma inibição da enzima fosfodiesterase 3 cardíaca. Esta última característica o assemelha a outros fármacos inibidores da fosfodiesterase, como a amrinona e milrinona, entretanto esta característica adicional de sensibilização do miocárdio ao cálcio o coloca em posição de destaque frente a outros fármacos. Este efeito combinado aumenta o débito cardíaco sem aumentar a demanda de oxigênio miocárdico. Os efeitos vasculares desta inibição da fosfodiesterase 3 são mediados pelo AMPc, GMpc e NO promovendo arteriodilatação e venodilatação. Ainda sobre a via do AMPc, o pimobendan atua elevando sua concentração intracelular, e o UD-CG 212 CI, seu principal metabólito ativo, atua por esta mesma via aumentando o efeito do medicamento, porém atua também mediante um efeito direto sobre os canais de cálcio dependentes de potássio, produzindo um efeito inotrópico mais intenso. Além de destacar os mecanismos pelos quais o pimobendan produz esses efeitos, é importante observar que se tem descartado outros mecanismos paralelos que poderiam produzir um efeito similar. O pimobendan inibe a secreção de catecolaminas, não é um estimulante simpático direto, não produz ações mediadas 48 por meio da liberação de histamina e não tem efeito sobre o fluxo celular de sódio ou sobre a inibição da atividade da Na^{2+}/K^{+} ATPase. Quando se administram doses repetidas a cada 12 horas, de 1 mg.k⁻¹ por via oral em cães, durante 27 dias seguidos tem se comprovado que não são produzidos fenômenos de taquifiliaxia, nem se produzem fenômenos de acumulação que produzam estados de inotropismo cada vez mais acentuados. Seu uso tem sido aprovado exclusivamente para cães com insuficiência cardíaca em decorrência da cardiomiopatia dilatada ou degeneração mitral com comprometimento da função sistólica e não é recomendado em casos obstrutivos ou insuficiência diastólica.

Fontes:<https://uenf.br/posgraduacao/ciencia-animal/wp-content/uploads/sites/5/2016/10/Tese-Felipp-Silveira.pdf>; Investigaçāo, 15(1):26-36, 2016

2- Discorra a respeito do mecanismo de ação das diferentes classes de medicamentos antiinflamatórios não-hormonais e de analgésicos.

ANTI-INFLAMATÓRIOS:

- 1) Hormonais (corticoides) – *não cabe na questão, não foi pedido;*
- 2) Não-hormonais – ESPECIALMENTE AINES. Dos AINES, os de maior destaque são os inibidores de COX. AINES também são considerados “analgésicos não narcóticos”

AINE: Classe terapêutica mais amplamente utilizada; Mais de 50 tipos de AINES / Chamados “Anti-inflamatórios não esteroidais” ou “analgésicos não narcóticos”. Efeitos antiálgicos/ analgésicos; antipiréticos e anti-inflamatórios.

Frequentemente utilizadas na medicina veterinária, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) tem como objetivo minimizar as respostas inflamatórias indesejáveis, bloqueando a enzima cicloxigenase, interrompendo a formação de tromboxanos, prostaciclinas e prostaglandinas, o que leva ao bloqueio dos efeitos inflamatórios. A reação inflamatória nada mais é do que uma resposta de proteção do organismo a um agente ou lesão considerada nociva pelo mesmo, apresenta-se localizada ou generalizada e seu curso ser agudo ou crônico.

O mecanismo de ação dos AINES consiste basicamente na inibição da cicloxigenase (COX), que acarretará na diminuição de endoperóxidos cílicos, tais como prostaglandinas, prostaciclinas e tromboxanos, importantes na mediação da dor e inflamação. Dividida de duas isoformas, a cicloxigenase – 1 (COX-1), é uma enzima constitutiva encontrada na maioria dos tecidos e relacionada com efeitos fisiológicos, a segunda isoforma, a cicloxigenase – 2 (COX-2), é uma enzima induzida e sintetizada pelos macrófagos e células inflamatórias, com efeitos inflamatórios importantes.

(Nota: pode-se comentar em COX-3. No entanto, as evidências atuais demonstram que a COX-3 é um derivado da COX-1 no tecido cerebral).

O principal mecanismo de ação dos AINES ocorre através da inibição específica da COX e consequente redução da conversão do ácido araquidônico (AA) em prostaglandinas. Reações mediadas pelas COXs, a partir do AA produzem PGG2, que sob ação da peroxidase forma PGH2, sendo então convertidas às prostaglandinas, prostaciclinas e tromboxanos (TXs). A ação antipirética é por causa da inibição da PGE2 liberada após a ação fagocitária dos leucócitos sobre partículas estranhas, liberando pirógenos endógenos, que vão até o hipotálamo aumentando a liberação de PGE2 e o limiar térmico. Possui também ação anticoagulante, por inibição da síntese de tromboxanos, que aumenta a agregação plaquetária, e ação antiespasmódica por diminuição da liberação de prostaglandinas em nível do endométrio.

Os AINES são divididos em dois grandes grupos, os dois ácidos carboxílicos (RCOOH) e os ácidos enólicos (R-COH). O paracetamol, apesar de praticamente não apresentar efeito antiinflamatório, deve ser inserido nesse grupo, porque o mecanismo de ação é o mesmo dos AINES (ou seja, através da inibição da cicloxigenase) (SPINOSA et al., 1999) Os derivados do ácido carboxílico são: Salicilatos (Ácido acetilsalicílico), Ácidos acéticos (Diclofenaco, Nitrofenaco, Eltenaco, Felbinaco, Indometacina, Sulindaco, Oxindanaco, Tolmetina), Ácidos Propiônicos (Ibuprofeno, Flurbiprofeno, Suprofenp, Naproxeno, Carprofeno, Cetoprofeno, Fenoprofeno), Ácidos Aminonicotínicos

(Flunixina Meglumina), Fenamatos (Ácido Mefenâmico, Ácido Meclofenâmico, Floctadenina, Ácido Flufenâmico, Ácido Tolfenâmico, Etofenamato), Alcanonas (Nabumetona). E os Derivados do Ácido Enólico são: Pirazolonas (Fenilbutazona, Metamizol, Isopirina, Oxifenbutazona, Apazone), Oxicans (Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Droxicam. Outros AINEs: Dimetil sulfóxido (DMSO), Superóxido dismutase, Glicosaminoglicanos, Nimesulide, Tenidap, Timegadine, Zileuton. O paracetamol também conhecido como acetaminofen, é classificado como inibidor de cicloxigenase com fraca ação antiinflamatória

Outros AINE: inibidores de Leucotrienos, Inibidores de JK, Inibidores de citocinas (anticorpos e receptores solúveis), DMSO, Canabinoides...

ANALGÉSICOS

1) não narcóticos (AINE)

Os AINE possuem efeito analgésico, por seu mecanismo de ação. Dipirona (metamizol) e paracetamol (acetaminofeno) possuem fraca ação anti-inflamatória e boa ação analgésica, tanto por motivos farmacocinéticos (ligação a PP) quanto farmacodinâmicos (maior afinidade à COX cerebral).

2) narcóticos (opioides)

Agonistas dos receptores opioides

Os agonistas dos receptores opioides constituem a principal classe de fármacos empregada no controle agudo da dor moderada a intensa. A morfina, o agonista dos receptores opioides de ocorrência natural de maior importância histórica, continua sendo amplamente usada. Todavia, os opioides sintéticos e semissintéticos contribuem para a versatilidade farmacocinética.

Historicamente, os opioides têm sido mais amplamente utilizados no tratamento da dor aguda e relacionada com o câncer; entretanto, nesses últimos anos, tornaram-se também um componente no manejo da dor crônica não cancerosa.

4.1 Mecanismo de ação e principais efeitos adversos

Os agonistas dos receptores opioides produzem analgesia e outros efeitos por meio de sua ação especialmente sobre os receptores de opioides μ . Os locais de ação analgésica incluem cérebro, tronco encefálico, medula espinal e terminações nervosas periféricas aferentes primárias, conforme descrito anteriormente.

Os opioides produzem uma ampla variedade de efeitos adversos. Esses efeitos são qualitativamente semelhantes entre os opioides, porém podem variar em intensidade.

No sistema cardiovascular, os opioides podem reduzir o tônus simpático e resultar em hipotensão ortostática; um subgrupo de opioides, mais notavelmente a morfina, provoca liberação de histamina, que também pode contribuir para a hipotensão ortostática por meio de vasodilatação. Os opioides também causam bradicardia.

Os efeitos respiratórios dos opioides constituem, com frequência, seus principais efeitos adversos e limitantes de dose. Por agirem sobre o centro de controle respiratório bulbar, os opioides diminuem a resposta respiratória ao dióxido de carbono e podem causar períodos de apneia.

Os opioides, atuando sobre receptores na zona quimiorreceptora bulbar e no trato gastrintestinal, também provocam náuseas, vômitos e constipação intestinal. Dada sua ação nos receptores do sistema geniturinário, os opioides podem causar urgência e retenção urinárias.

No sistema nervoso central, os opioides podem causar sedação, confusão, tontura, euforia e mioclonia. Recentemente, tornou-se evidente que o uso excessivo de opioides pode levar a um estado de hiperalgesia paradoxal.

O uso de opioides está frequentemente associado ao desenvolvimento de tolerância, em que o uso repetido de uma dose constante do fármaco resulta em diminuição do efeito terapêutico, o que requer uma mudança de analgésico ou um aumento em dose ou frequência de administração para manter a analgesia. Também pode ocorrer dependência física e adição.

4.2 Principais fármacos e suas propriedades:

4.2.1 Morfina, codeína e derivados

A morfina, a codeína (metilmorfina) e seus derivados semissintéticos constituem os opioides mais amplamente utilizados para o controle da dor.

4.2.1.1 Morfina: Em geral, a morfina é considerada o opioide de referência, com o qual outros opioides são comparados. É metabolizada no fígado, sofrendo metabolismo de primeira passagem. No fígado, passa por glicuronidação, sendo seu metabólito excretado pelo rim, devendo ser usada com cautela em pacientes renais crônicos. Para atender às necessidades de suas diversas indicações, dispõe-se de várias vias diferentes para a administração de morfina: preparações orais de liberação controlada, intravenosa ou subcutânea, epidural ou intratecal ou mesmo neuroaxial.

4.2.1.2 Hidromorfona: derivado da morfina amplamente usado, com propriedades semelhantes às da morfina, porém com maior potência.

4.2.1.3 Codeína: também agonista dos receptores opioides de ocorrência natural, menos eficaz que a morfina para tratamento da dor, sendo usada como antitussígeno e antidiarreico, na medida em que apresenta uma disponibilidade oral consideravelmente maior que a da morfina. A ação analgésica da codeína resulta, em grande parte, de sua desmetilação hepática em morfina. Polimorfismos genéticos nas enzimas CYP2D6 e CYP3A4 do citocromo P450, responsáveis pela desmetilação da codeína, podem determinar variações individuais na resposta ao tratamento com codeína.

4.2.1.3 Oxicodona e hidrocodona - compostos semissintéticos. Análogos mais efetivos da codeína, também apresentam disponibilidade oral e são amplamente utilizados, muitas vezes em associação a paracetamol.

4.2.2 Agonistas sintéticos

As duas principais classes de agonistas sintéticos dos receptores μ são as feniletilaminas (metadona) e as fenilpiperidinas (fentanila, meperidina).

4.2.2.1 Metadona: mais conhecida por seu emprego no tratamento da dependência química, mas também pode ser usada no controle da dor. Apresenta meia-vida na faixa de 25 a 35 h, é mais lipofílica que a morfina e liga-se aos tecidos e às proteínas plasmáticas. Em consequência de sua longa duração de ação, é frequentemente utilizada para obter alívio prolongado da dor crônica em pacientes com câncer terminal. A sua administração repetida prolonga sua meia-vida. Em consequência, os pacientes que iniciam a terapia com metadona correm risco de depressão respiratória tardia depois de tolerar uma dose inicial do fármaco.

4.2.2.2 Fentanila: agonista opioide sintético de ação curta, 75 a 100 vezes mais potente que a morfina, apresentando meia-vida de eliminação comparável à da morfina. Dada sua alta afinidade por lipídios, a fentanila é biodisponível quando administrada por diversas vias. Formulações interessantes como pastilhas para administração pela mucosa bucal e adesivo transdérmico podem estar disponíveis. A sufentanila, que é ainda mais potente que a fentanila, e a alfentanila, que é menos potente, são estruturalmente relacionadas com a fentanila.

4.2.2.3 Remifentanila: é a fenilpiperidina mais recentemente desenvolvida, exibindo um comportamento farmacocinético distinto. A remifentanila contém uma metade éster metilada que é essencial para sua atividade, mas também atua como substrato para a ação de numerosas esterases teciduais inespecíficas. Por conseguinte, apresenta metabolismo e eliminação inusitadamente rápidos, exigindo por vezes administração de um fármaco de ação mais longa em associação, como na anestesia cirúrgica.

4.2.2.4 Meperidina: agonista μ com eficácia analgésica semelhante à da morfina. Sua atividade analgésica é reduzida à metade quando administrada por via oral, e, com frequência, o fármaco produz disforia. Seu metabólito tóxico, normeperidina, pode causar aumento da excitabilidade do SNC e convulsões. A normeperidina é excretada pelos rins, e sua meia-vida de eliminação é mais longa que a da meperidina; devendo o fármaco ser usado com cautela em pacientes com doença renal aguda ou crônica. Diferentemente de outros opioides, a meperidina provoca midriase, em lugar de miose.

4.2.3 Agonistas parciais e mistos

Embora os agonistas dos receptores opioides sejam predominantemente agonistas μ , foram também desenvolvidos diversos fármacos que são agonistas μ ou κ parciais ou mistos.

Esses agentes incluem os agonistas μ parciais butorfanol e buprenorfina, bem como nalbufina, um agonista κ com atividade antagonista μ . O butorfanol e a buprenorfina produzem analgesia semelhante à da morfina, porém com sintomas de euforia mais discretos.

A nalbufina e compostos semelhantes são analgésicos efetivos, dada sua ação nos receptores κ ; todavia, esses fármacos também estão associados à disforia psicológica indesejável. A tendência reduzida desses agentes a produzir euforia pode diminuir a probabilidade de comportamento de uso abusivo do fármaco em indivíduos suscetíveis.

4.2.4 Antagonistas dos receptores opioides

Os antagonistas dos receptores opioides μ são utilizados para reverter os efeitos adversos potencialmente fatais da administração de opioides, especificamente a depressão respiratória.

4.2.4.1 Naloxona: derivado sintético da oximorfona, administrado por via parenteral. Como a meia-vida da naloxona é mais curta que a da morfina, não é seguro deixar o paciente sem assistência imediata após o tratamento bem-sucedido de um episódio de depressão respiratória com naloxona; o monitoramento do paciente somente pode ser reduzido quando houver certeza de que a morfina não se encontra mais no sistema.

4.2.4.2 Naltrexona: administrado por via oral, é principalmente usado em condições ambulatoriais, geralmente para a desintoxicação de indivíduos dependentes de opioides. Estão sendo desenvolvidas associações de agonistas e antagonistas de opioides para reduzir o uso de drogas ilícitas.

Foram desenvolvidos antagonistas restritos à periferia, como alvimopan e metilnaltrexona, para reduzir o íleo pós-operatório e melhorar os efeitos gastrintestinais do uso crônico de opioides.

4.2.5 Tramadol

Trata-se de um opioide de ação central fraco, com ações também monoaminérgicas, sendo amplamente utilizado no tratamento da dor leve. Sua eficácia relativamente fraca como agente isolado aumenta quando associado ao paracetamol, e, por causa de sua ausência de potencial de uso abusivo, esse fármaco é atraente para prescrição.

Fontes: Golan (2012), Rang e Dale (2016), https://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/6h0FjaE6pV43ipQ_2013-6-26-16-31-18.pdf.

3- Em relação aos princípios básicos de farmacodinâmica, enuncie o conceito de EC50, potência, eficácia, Kd, receptores de reserva, agonista total e parcial, antagonistas competitivos reversíveis e irreversíveis.

a) EC50: concentração (in vitro) necessária para produzir 50% da resposta máxima. É um parâmetro da curva concentração:efeito. Para curvas dose:resposta, o semelhante é a ED50. Esses parâmetros são úteis para comparar as potências de diferentes fármacos que causam efeitos qualitativamente similares

b) Potência: conceito relacionado à afinidade (tendência da droga em ligar-se a receptores) e eficácia do fármaco. A potência é uma medida útil para comparar uma ou mais drogas. Ela não equivale a superioridade terapêutica, mas em vez disso é uma medida do tamanho da dose requerida para produzir um determinado nível de resposta. Para comparar a potência de um fármaco, é importante que eles tenham o mesmo alvo. Um exemplo: qual o analgésico mais potente: tramadol ou dipirona? Essa não é uma resposta que pode ser respondida, pois esses fármacos citados possuem diferentes mecanismos de ação. Clinicamente, pode-se compará-los a tomar uma decisão terapêutica considerando fatores farmacocinéticos, farmacodinâmicos, econômicos e, é claro, na eficiência do fármaco em aliviar a dor em determinada situação. No entanto, o termo

potência acaba não sendo o mais viável para esse caso. Agora, se a pergunta é: “qual o fármaco mais potente entre isofluorano e sevofluorano?”, aí podemos ter uma resposta farmacodinamicamente adequada. Inclusive, para anestésicos inalatórios, há um parâmetro de potência muito utilizado, que é a CAM, concentração alveolar mínima de anestésico inalatório que exerce seus efeitos. No caso, quanto menor a CAM, mais potente o fármaco. Em termos práticos, em uma curva concentração / dose : resposta, o fármaco mais potente é aquele que atinge a EC50/ ED50 mais rapidamente (em uma menor concentração / dose).

c) Eficácia: descreve a capacidade do complexo droga-receptor de provocar uma resposta no tecido (atividade intrínseca), ou seja, a resposta máxima obtida. No caso dos antagonistas, a eficácia é zero.

d) Kd: ou constante de dissociação, é uma propriedade intrínseca de qualquer par fármaco:receptor. Consideremos um caso simples, em que o receptor se encontra livre (desocupado) ou reversivelmente ligado a um fármaco (ocupado). Em equilíbrio, a fração de receptores em cada um desses estados depende da constante de dissociação, Kd, onde $Kd = k_{\text{livre}}/k_{\text{ligado}}$. Apesar de a Kd variar com a temperatura, a temperatura do corpo humano é relativamente constante, e, portanto, pode-se estabelecer que a Kd é uma constante para cada combinação de fármaco: receptor, ou seja, a capacidade que esse complexo tem de estar ligado ou não.

e) Receptores de reserva: Fenômeno que justificaria eficárias máximas mesmo sem a ocupação de todos os receptores. Em primeiro lugar, é possível que o receptor permaneça ativado após a saída do agonista, permitindo a ativação de vários receptores por uma molécula de agonista. Em segundo lugar, as vias de sinalização celulares poderiam propiciar uma amplificação significativa de um sinal relativamente pequeno, e a ativação de apenas alguns receptores poderia ser suficiente para produzir uma resposta máxima.

f) Agonista total: Agonistas são moléculas que, pela ligação a seus alvos, produzem uma alteração na atividade destes. Esses fármacos se ligam aos receptores fisiológicos e simulam os efeitos reguladores dos compostos sinalizadores endógenos, ativando vias celulares específicas, conforme o tipo de receptor em que houve a interação. Se o fármaco se ligar ao mesmo sítio de reconhecimento que o agonista endógeno (sítio primário ou ortostérico do receptor), diz-se que o fármaco é um agonista primário. Pode-se dividir os agonistas, em plenos, parciais e também inversos. Os agonistas plenos, ou totais, ligam-se a seus alvos, ativando-os até o grau máximo possível (resposta máxima). Os agonistas plenos são fármacos capazes de produzir efeitos máximos, por possuírem alta eficácia.

g) Agonista parcial: A diferença entre os agonistas plenos e parciais está na relação entre a ocupação dos receptores e a resposta. Os compostos que mostram apenas eficácia parcial como agonistas, independentemente da concentração utilizada, são descritos como agonistas parciais. Os agonistas parciais produzem uma resposta submáxima por meio da ligação a seus alvos, mesmo com ocupação máxima dos receptores. Dessa maneira, eles se ligam ao sítio ativo do receptor, e são capazes de produzir apenas efeitos submáximos, mesmo quando 100% dos receptores estão ocupados, possuindo eficácia intermediária.

h) Antagonistas competitivos reversíveis: Antagonistas são fármacos que impedem a ação de um agonista, seja ele endógeno ou exógeno. O conceito de antagonista relacionado à ocupação do receptor é o mais desenvolvido e relevante. De início, é importante definir outras questões também relacionadas a esse conceito. Na maioria dos casos, o antagonismo resulta da competição com um agonista pelo mesmo sítio de ligação do receptor, mas também pode ocorrer por interação com outros sítios do receptor (antagonismo alostérico), por combinação com o agonista (antagonismo químico) ou por antagonismo funcional com inibição indireta dos efeitos celulares ou fisiológicos do agonista. Assim, existem vários mecanismos de antagonismo: químico, farmacocinético, por bloqueio de receptores (competitivo reversível e irreversível, não-competitivo) e fisiológico. Os antagonistas são fármacos que se ligam ao receptor sem possuir atividade intrínseca (eficácia zero). Assim, eles inibem a capacidade de ativação (ou inativação) de seus alvos por agonistas fisiológicos ou farmacológicos, impedindo a ligação do agonista endógeno ao seu alvo. Quando um agente bloqueia diretamente o sítio de ligação de um agonista fisiológico, este é chamado antagonista competitivo (Rang & Dale, 2016). Quando o antagonismo competitivo é reversível, a velocidade de dissociação das moléculas do antagonista é alta o suficiente para que um novo equilíbrio seja rapidamente estabelecido com a adição do agonista.

i) Antagonistas competitivos irreversíveis: Quando irreversível, o antagonista se dissocia muito lentamente, ou mesmo não se dissocia dos receptores. Ocorre com fármacos dotados de grupos reativos que formam ligações covalentes com o receptor, ocorrendo alteração no valor máximo.

Fontes: Golan, 2012; Rang & Dale, 2016, Material didático curso uninter 2021 (prof Amanda).

4-Discorra sobre quimioterapia antineoplásica: o que é, quando deve ser aplicada, qual o mecanismo das principais classes de fármacos. Quais as modalidades e estágios de quimioterapia? Explique.

A quimioterapia é a forma de tratamento adequada para pacientes com tumores que não podem ser submetidos à cirurgia e/ou à radioterapia, ou ainda para aqueles que não respondem a essas modalidades. É a “Aplicação sistêmica ou regional de fármacos capazes de destruir as células neoplásicas ou interromper a proliferação destas”.

Além disso, a quimioterapia antineoplásica é indicada para prolongar a sobrevida do paciente após a realização do tratamento cirúrgico e/ou radioterápico, atuando principalmente no controle das recidivas ou na progressão das metástases.

Um fator importante na quimioterapia são os efeitos colaterais produzidos pelos fármacos, em virtude principalmente do fato de estes não atuarem exclusivamente nas células malignas e por serem administrados em suas DMT. As toxicidades ocasionadas pelos fármacos antineoplásicos podem interferir no resultado do tratamento, visto que em algumas vezes é necessária a suspensão do protocolo, conforme o grau dos efeitos colaterais.

Os efeitos colaterais derivados da aplicação de agentes quimioterápicos podem ser divididos em toxicidades agudas (durante a aplicação ou dentro de 24 a 48 h após a sessão), toxicidades tardias (variam de 2 a 14 dias após a aplicação do fármaco) ou toxicidade crônica/cumulativa (semanas, meses ou anos após a aplicação do fármaco).

Para que ocorra maior destruição das células tumorais, os quimioterápicos devem ser administrados em doses máximas toleradas (DMT). Isso significa que a dose do quimioterápico deve ser a maior possível sem que haja efeitos colaterais inaceitáveis ou irreversíveis. A posologia dos medicamentos antineoplásicos também precisa ser ajustada ao estado do paciente, ao estadiamento da doença ou à possível disfunção orgânica. Alguns ajustes devem ser feitos para pacientes com pesos reais que variam amplamente em relação ao peso ideal, como ocorre nos animais obesos ou com grande acúmulo de líquidos no terceiro espaço, como derrames pleurais, ascite e edema.

Modalidades de quimioterapia antineoplásica:

- Poliquimioterapia: utilização de mais de um agente citostático em combinação com o objetivo de atingir populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, utilizar a ação sinérgica dos fármacos, diminuir o desenvolvimento de resistência e alcançar maior resposta por dose administrada. Em geral, são escolhidos medicamentos de diferentes classes, com e sem especificidade para o ciclo celular, a fim de atingir as subpopulações de células neoplásicas tanto em divisão como aquelas que estão em repouso.
- Quimioterapia curativa: válida apenas quando o objetivo é a remissão do tumor por meio do uso de quimioterapia como tratamento principal, sem a aplicação de outra modalidade terapêutica. Na Medicina, o uso da poliquimioterapia demonstrou ser curativo em casos de leucemia linfocítica aguda, doença de Hodgkin, linfoma histiocítico e carcinoma testicular. Na Medicina Veterinária, o tumor venéreo transmissível que acomete exclusivamente os cães apresenta remissão completa apenas com o uso de quimioterapia, além de algumas neoplasias hematopoéticas.
- Quimioterapia neoadjuvante: indicada para obtenção da redução parcial do tumor, antes do tratamento cirúrgico e/ou radioterápico. É restrita apenas em neoplasias que, comprovadamente, reduzirão o seu tamanho com a quimioterapia de maneira significativa.
- Quimioterapia adjuvante: empregada após o tratamento cirúrgico, tendo como objetivo eliminar células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência ou o controle das metástases a distância.
- Quimioterapia paliativa: não tem finalidade curativa, é usada apenas com o objetivo de melhorar a qualidade da sobrevida do paciente, por meio da diminuição dos sinais clínicos ocasionados pela evolução do tumor.
- Quimioterapia neoadjuvante: indicada para obtenção da redução parcial do tumor, antes do tratamento cirúrgico e/ou radioterápico. Permite a ressecção mais segura nos casos de tumores extensos e altamente invasivos, evitando algumas vezes o uso de cirurgias mutiladoras
- Terapia de indução: similar à quimioterapia neoadjuvante, entretanto diz respeito à redução do maior número de células tumorais possível utilizando protocolos mais agressivos e em intervalos menores de aplicação.
- Terapia de manutenção: Tem como objetivos manter a remissão e evitar o relapso da neoplasia utilizando protocolos menos intensivos em comparação com os protocolos de indução.
- Terapia de consolidação: Modalidade utilizada de forma menos intensiva que as terapias de indução, com a finalidade de diminuir ao máximo a população de

células neoplásicas naqueles pacientes que não entraram em remissão completa da doença desde o início do tratamento.

- Terapia de resgate: São os protocolos utilizados após falha no tratamento inicial estabelecido, ou ainda nos casos em que houve recidiva. São selecionados fármacos que ainda não foram utilizados nos protocolos anteriores.

Fármacos:

Os quimioterápicos são classificados de acordo com sua especificidade de ação durante determinada fase do ciclo celular, sua estrutura química e sua função em nível celular. O DNA age como modelador na produção de formas específicas de RNA transportador, RNA ribossômico e RNA mensageiro e, desse modo, determina qual enzima será sintetizada pela célula. As enzimas são responsáveis pela maioria das funções celulares, e a interferência nesses processos afetará a função e a proliferação tanto das células normais como das neoplásicas. A maioria dos fármacos utilizados na quimioterapia antineoplásica interfere de algum modo nesse mecanismo celular, e a melhor compreensão do ciclo celular normal levou a entendimento dos mecanismos de ação da maioria dos fármacos citostáticos. Foi a partir dessa definição classificou-se os quimioterápicos conforme a sua atuação sobre o ciclo celular em: ciclo inespecífico (os quimioterápicos atuam nas células que estão ou não no ciclo proliferativo); ciclo específico (os quimioterápicos atuam somente nas células em proliferação); e fase específica (os quimioterápicos atuam em determinadas fases do ciclo celular).

Existem diversos mecanismos pelos quais determinado quimioterápico pode não ser mais eficaz para um indivíduo com câncer. O desenvolvimento da resistência está relacionado com a capacidade da célula tumoral de sobreviver à ação de um quimioterápico quando este é administrado em uma dose na qual se espera a morte dessas células.

Em virtude do estreito índice terapêutico apresentado pelos antineoplásicos (ou seja, a dose necessária para causar efeito terapêutico é muito próxima daquela que causa o efeito tóxico), algumas tentativas foram feitas para ajustar as doses ao peso metabólico do paciente. Tal consideração tem sido importante especialmente na Oncologia Pediátrica humana. A padronização mais usual atualmente na dosagem dos quimioterápicos é a utilização da área de superfície corporal como base para o cálculo da dose (mg/m^2),

Classificação dos fármacos antineoplásicos:

- Agentes citotóxicos: que por sua vez podem ser:
 - 1) Agentes alquilantes: compostos de medicamentos antineoplásicos; seu mecanismo de ação se dá por meio de ligações covalentes do grupo alquilo, mais frequentemente na posição guanina N7; as macromoléculas celulares têm como alvo o DNA. Embora os agentes alquilantes necessitem da replicação do DNA para agir, sua ativação pode ocorrer em várias fases do ciclo celular, particularidade esta que torna os fármacos quimioterápicos deste grupo como fase não específica. Entretanto, a citotoxicidade ocorre mais frequentemente quando a célula entra na fase S do ciclo e, então, é incapaz de completar a replicação do DNA, resultando em morte celular. Exemplos: Ciclofosfamida, Ifosfamida, Clorambucila, Melfalano, Lomustina, Dacarbazina, Cisplatina e Carboplatina.

- 2) Antimetabólitos: Os agentes antimetabólicos são estruturas análogas aos metabólitos normais necessários à função de replicação celular. Em razão das semelhanças estruturais e funcionais que apresentam com os metabólitos envolvidos na síntese dos ácidos nucleicos, esses compostos são confundidos pela célula com metabólitos normais. Assim, os antimetabólicos podem tanto ser incorporados ao ácido nucleico e produzir códigos incorretos quanto inibir enzimas envolvidas com a síntese de ácidos nucleicos. Os antimetabólicos interferem na síntese de DNA e RNA e, portanto, são específicos para a fase de síntese do ciclo celular (são fármacos fase S específicos).; Exemplos: metotrexato, Citosina-arabinosíde ou citarabina, 5-fluoruracila, Gencitabina.
- 3) Antibióticos citotóxicos: Os antibióticos antitumorais são produtos da fermentação de fungos com atividade antimicrobiana e, principalmente, com atividades citotóxicas. Esses fármacos atuam interferindo na síntese dos ácidos nucleicos, por meio de um processo que impede a duplicação e a separação das cadeias de DNA e RNA. Em geral, esses agentes são considerados inespecíficos para o ciclo celular. Atualmente, as antraciclinas são consideradas os fármacos antitumorais mais efetivos do mercado farmacêutico, e entre os principais agentes desse grupo estão a doxorrubicina, a bleomicina, a actinomicina D, a epirubicina, a mitoxantrona, a idarrubicina, a doxorrubicina encapsulada em lipossomos e, recentemente, a doxorrubicina contida em microemulsão, entretanto esta última ainda não está disponível no mercado farmacêutico.
- 4) Derivados vegetais ou Agentes antimicrotubulares: Os agentes antimicrotubulares estão sendo cada vez mais utilizados na Medicina Veterinária e dividem-se em dois subgrupos: os taxanos (paclitaxel e docetaxel) e os derivados da vinca (vincristina, vimblastina). São compostos estruturalmente de complexos derivados de plantas e têm como mecanismo de ação a interferência na formação do fuso mitótico.
- η Hormônios: A terapia hormonal para o controle do câncer tem objetivo paliativo, em que os agentes hormonais podem ser administrados como terapia aditiva. O objetivo desta forma de tratamento é deter o crescimento neoplásico em tumores influenciados por hormônios, como alguns tumores de mama, próstata, útero, tireoide, linfomas e mastocitomas. Os hormônios mais utilizados em Medicina Veterinária são os corticosteroides, eficazes no tratamento de mastocitomas, linfomas e leucemias linfoides. O mecanismo de ação pelo qual os esteroides destroem as células cancerosas se dá por meio de alteração no transporte de nutrientes para a célula, indução de apoptose e indução de diferenciação celular.
 - η Enzimas: Na Medicina Veterinária, a L-asparaginase é a enzima mais utilizada como agente antiblástico, pois ela provoca uma diminuição do aminoácido asparagina no plasma celular. Entretanto, seu uso é mais restrito em linfomas e leucemias em virtude do fato de outras células normais serem capazes de sintetizar o aminoácido suficiente para substituir a perda.
 - η Agentes diversos: Alguns fármacos não podem ser agrupados em determinada classe de ação farmacológica. Os fármacos como a hidroxiureia e o piroxicam destacam-se nesta categoria e são os mais utilizados.

Fonte: Daleck e DiNardi, Oncologia de Cães e Gatos, 2016

Membros da Banca:

Avaliador 1 (nome e assinatura)
2 (nome e assinatura)

Avaliador

Avaliador 3 (nome e assinatura)
Banca (nome e assinatura)

Presidente da



Assinaturas do documento



Código para verificação: **419TB1MN**

Este documento foi assinado digitalmente pelos seguintes signatários nas datas indicadas:

 **LUIZ CLAUDIO MILETTI** (CPF: 146.XXX.518-XX) em 20/11/2023 às 15:10:14
Emitido por: "SGP-e", emitido em 30/03/2018 - 12:39:46 e válido até 30/03/2118 - 12:39:46.
(Assinatura do sistema)

Para verificar a autenticidade desta cópia, acesse o link <https://portal.sgpe.sea.sc.gov.br/portal-externo/conferencia-documento/VURFU0NfMTIwMjJfMDAwNTIxMzdfMjAyM180MTIUQjFNTg==> ou o site <https://portal.sgpe.sea.sc.gov.br/portal-externo> e informe o processo **UDESC 00052087/2023** e o código **419TB1MN** ou aponte a câmera para o QR Code presente nesta página para realizar a conferência.