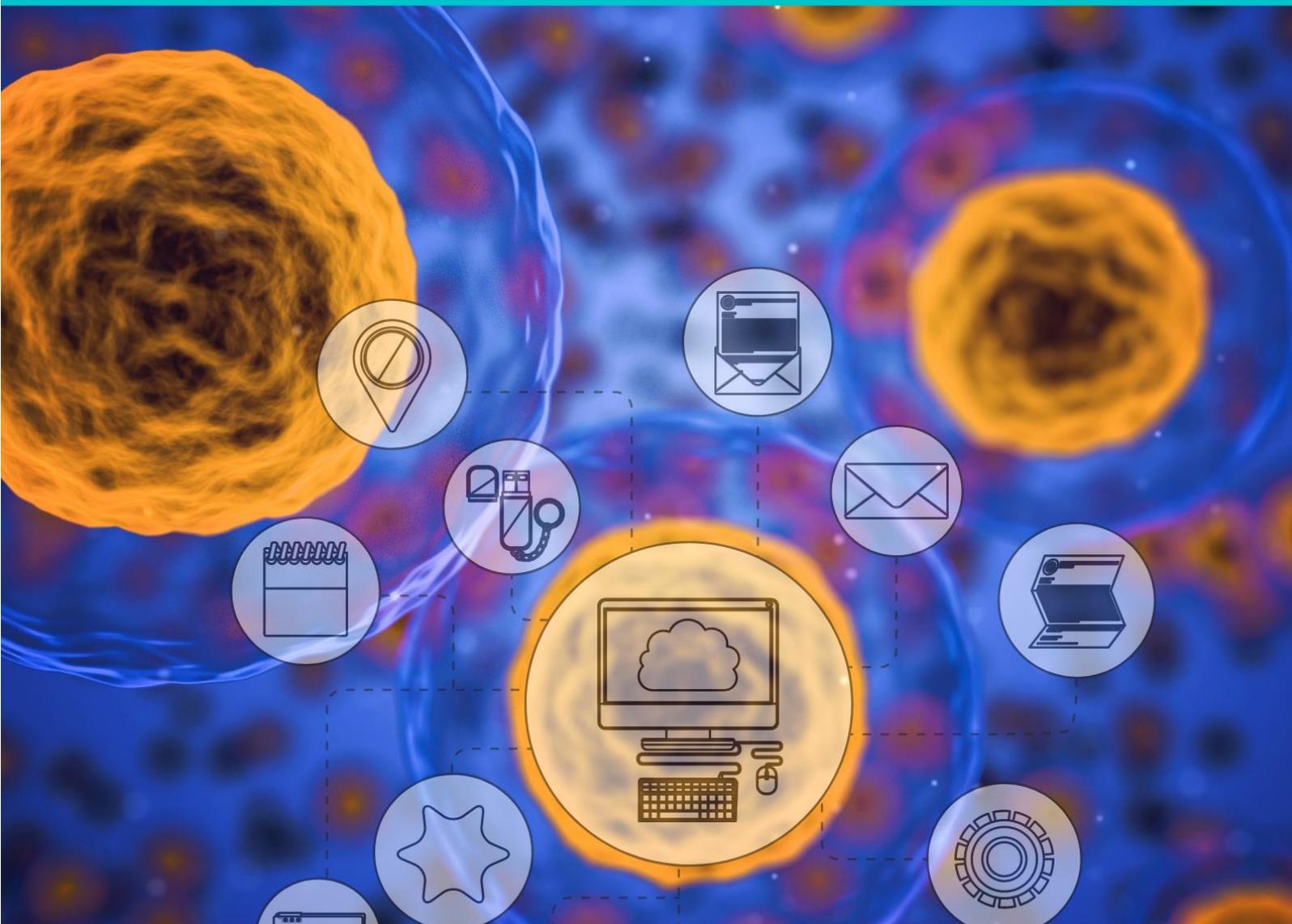


ACHADOS DE BIOMATEMÁTICA E A BIOINFORMÁTICA NA SAÚDE HUMANA



Pantanal Editora

2021

Diego Lisboa Rios
Organizador

**ACHADOS DE BIOMATEMÁTICA E A
BIOINFORMÁTICA NA SAÚDE HUMANA**



Pantanal Editora

2021

Copyright® Pantanal Editora
Copyright do Texto® 2021 Os Autores
Copyright da Edição® 2021 Pantanal Editora
Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo
Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera
Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora

Edição de Arte: A editora. Imagens de capa e contra-capa: Canva.com

Revisão: O(s) autor(es), organizador(es) e a editora

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Adailson Wagner Sousa de Vasconcelos – OAB/PB
- Profa. Msc. Adriana Flávia Neu – Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
- Profa. Dra. Albys Ferrer Dubois – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – IF SUDESTE MG
- Profa. Msc. Aris Verdecia Peña – Facultad de Medicina (Cuba)
- Profa. Arisleidis Chapman Verdecia – ISCM (Cuba)
- Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo - UEA
- Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu – UNEMAT
- Prof. Dr. Carlos Nick – UFV
- Prof. Dr. Claudio Silveira Maia – AJES
- Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – UFGD
- Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva – UEMS
- Profa. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos – IFPA
- Prof. Msc. David Chacon Alvarez – UNICENTRO
- Prof. Dr. Denis Silva Nogueira – IFMT
- Profa. Dra. Denise Silva Nogueira – UFMG
- Profa. Dra. Dennyura Oliveira Galvão – URCA
- Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves – ISEPAM-FAETEC
- Prof. Me. Ernane Rosa Martins – IFG
- Prof. Dr. Fábio Steiner – UEMS
- Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez (Colômbia)
- Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles – UNAM (Peru)
- Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira – IFRR
- Prof. Msc. Javier Revilla Armesto – UCG (México)
- Prof. Msc. João Camilo Sevilla – Mun. Rio de Janeiro
- Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales – UNMSM (Peru)
- Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski – UFMT
- Prof. Msc. Lucas R. Oliveira – Mun. de Chap. do Sul
- Prof. Dr. Leandris Argentele-Martínez – Tec-NM (México)
- Profa. Msc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan – Consultório em Santa Maria
- Prof. Msc. Marcos Pisarski Júnior – UEG
- Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla – UNAM (Peru)
- Profa. Msc. Mary Jose Almeida Pereira – SEDUC/PA
- Profa. Msc. Nila Luciana Vilhena Madureira – IFPA
- Profa. Dra. Patrícia Maurer
- Profa. Msc. Queila Pahim da Silva – IFB
- Prof. Dr. Rafael Chapman Auty – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke – UFMS
- Prof. Dr. Raphael Reis da Silva – UFPI

- Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo – UEMA
- Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca – UFPI
- Prof. Msc. Wesclen Vilar Nogueira – FURG
- Profa. Dra. Yilan Fung Boix – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – UFT

Conselho Técnico Científico

- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Esp. Tayronne de Almeida Rodrigues
- Esp. Camila Alves Pereira
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

Ficha Catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
A175	<p>Achados de biomatemática e a bioinformática na saúde humana / Organizador Diego Lisboa Rios. – Nova Xavantina, MT: Pantanal, 2021. 85p.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web ISBN 978-65-88319-54-3 DOI https://doi.org/10.46420/9786588319543</p> <p>1. Matemática. 2. Informação. 3. Tecnologia. I. Rios, Diego Lisboa. II. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 510</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

O conteúdo dos e-books e capítulos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do(s) autor (es) e não representam necessariamente a opinião da Pantanal Editora. Os e-books e/ou capítulos foram previamente submetidos à avaliação pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação. O download e o compartilhamento das obras são permitidos desde que sejam citadas devidamente, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais, exceto se houver autorização por escrito dos autores de cada capítulo ou e-book com a anuência dos editores da Pantanal Editora.



Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000. Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.
 Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br

APRESENTAÇÃO

Na era da informação, os avanços tecnológicos ditaram uma nova ordem mundial, determinando novos princípios, alterando antigos conceitos e criando novas áreas do conhecimento humano. Diante disto, as ciências existentes tiveram que se apropriar aos princípios tecnológicos, informatizando-se para poder acompanhar o avanço que a computação propiciou, surgindo a Bioinformática. A palavra “Bioinformática” foi cunhada inicialmente por Pauline Hogeweg em 1979 para estudos de processos de informática em estudos de biologia sistematica. Há na literatura distintas interpretações sobre a definição de Bioinformática. Na sua definição ampla, a Bioinformática envolve a aplicação de Tecnologias de Informação e de Comunicação (TIC) nas análises de qualquer área da Biologia. De maneira mais restrita, a Bioinformática é a aplicação de informática aos experimentos de Biologia Molecular, ou mais especificamente no manejo da grande quantidade de dados gerados no sequenciamento de DNA, RNA e Genômica, em especial para auxiliar aminoácidos.

Com o desenvolvimento da Bioinformática, suas novas descobertas e os problemas epistemológicos, surge a necessidade de se elaborar modelos matemáticos que possam assumir hipóteses com relação ao fenômeno estudado. São vários os modelos identificados nos problemas computacionais e biológicos, o modelo de Malthus e Verhulst, elaborados para descrever o crescimento de uma população sendo que cada um tem suas próprias limitações em considerar o meio analisado, ambos fazem aproximações na descrição dos fenômenos observados, não chega a ser um fator exato, visto que a biologia é uma ciência que possui componentes complexos.

São vários os processos biológicos que inspiram novos métodos, teorias e técnicas matemáticas. Por exemplo, os algoritmos genéticos que se inspiram nos processos biológicos de seleção, mutação e recombinação, máximos e mínimos de funções de muitas variáveis como as redes neurais que permitem imitar o funcionamento das redes de neurônios. Essa união entre a matemática e as ciências biológicas tem ajudado a desenvolver suas próprias áreas, os sistemas dinâmicos em tempo discreto e em tempo contínuo, probabilidade, estatística e processos estocásticos, equações diferenciais ordinárias e as derivadas parciais, álgebra linear e teoria de grupos são mais exemplos de conteúdos de matemática que foram ganhando espaço através de problemas biológicos.

Uma das grandes dificuldades para o uso da Matemática pelos biólogos, e em menor medida pelos bioinformáticos, é a falta de compreensão entre os praticantes dos dois campos, com frequência, vemos muitos biólogos sem nenhum conhecimento matemático e matemáticos que não têm a mínima ideia do que seja Biologia, fazendo com que a colaboração e interação entre essas duas disciplinas se torne cada vez mais difícil. Profissionais capazes de fazer a ponte entre as duas áreas são raros e altamente valorizados, além da falta de capacitação de ambos, pois é incomum visualizarmos a oferta de disciplina para interação dessas duas áreas nos cursos de formação. Desse modo percebemos que não é comum ver biólogos

utilizando números e fazendo cálculos, nem matemáticos que passam horas admirando a natureza, a distância entre esses dois tipos de disciplinas até existem, mas estão longe de ser distintas, um número cada vez maior de perguntas do mundo biológico está encontrando respostas no universo matemático, fazendo com que a disciplina de Matemática, que era conhecida como um bicho-de-sete-cabeças, pudesse se reinventar e combinar com muitas outras disciplinas, de modo que com essa interdisciplinaridade possa facilitar a aprendizagem de conteúdos matemáticos e biológicos entre outras áreas da educação.

Também se defende que Bioinformática aplica os princípios da Ciência da Informação para interpretar dados biológicos, enquanto a Biologia Computacional aplica os algoritmos matemáticos e computacionais aos experimentos biológicos. Os recursos fundamentais da bioinformática são os programas de computadores e os bancos de dados disponíveis na internet, ação fundamental para a análise de sequências de DNA e proteínas. Esta ferramenta é capaz de promover o aumento da velocidade na análise de sequências de DNAs de diferentes fontes, na comparação de variabilidades e na previsão de resultados de análises.

A bioinformática está sendo utilizada em diversas áreas como, a construção de banco de dados e a mineração de dados com o propósito de tratar esses dados biológicos brutos. A bioinformática se estabeleceu como uma nova área do conhecimento, graças a progressiva necessidade de desenvolver programas computacionais que permitam identificar sequências de genes, prever a configuração tridimensional de proteínas, distinguir inibidores de enzimas, organizar e relacionar informação biológica, classificar proteínas homólogas, determinar árvores filogenéticas, analisar experimentos de expressão gênica, design de drogas entre outras.

Anteriormente ao surgimento da bioinformática, o sequenciamento de DNA era realizado manualmente, demandando dos sequenciadores muito tempo de trabalho. Além disso, com o tempo, houve um aumento na quantidade de dados, surgindo assim, a necessidade de manter esses dados acessíveis e organizados. Nessa circunstância, a bioinformática foi desenvolvida para atender, num curto espaço de tempo, essa necessidade.

O presente trabalho teve como objetivo contextualizar o uso de algoritmos matemáticos pela bioinformática, explicitando seus conceitos e avanços nas pesquisas dos autores envolvidos, abordando também a importância destes para a saúde.

SUMÁRIO

Apresentação	4
Capítulo I.....	7
O uso de softwares com algoritmos matemáticos em análises de metatranscriptoma: o exponencial impacto do <i>big data</i> na saúde humana	7
Capítulo II	20
Probióticos: mineração de dados evidencia como uma microbiota intestinal saudável ajuda a combater infecções respiratórias virais agudas, similares à Covid-19	20
Capítulo III.....	37
Remdesivir: mineração de dados e bioinformática sugerem ação no controle do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-Cov-2)	37
Capítulo IV	51
O metatranscriptoma em alimentos: o impacto estatístico da expressão gênica do microbioma na saúde humana	51
Capítulo V	64
Bioinformática e kefir: quais os benefícios na saúde humana do probiótico mais antigo já descoberto?	64
Índice Remissivo.....	84
Sobre o Organizador	85

Remdesivir: mineração de dados e bioinformática sugerem ação no controle do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-Cov-2)

 10.46420/9786588319543cap3

Diego Lisboa Rios^{1*} 
 Silvia de Siqueira Costa² 
 Thiago Araújo Andrade³ 
 Paula Margarita Salazar Torres⁴ 
 Lucas Roberto da Silva⁵ 
 Pedro Gontijo Carneiro⁶ 
 Kerley dos Santos Alves⁷ 
 Welington Ribeiro Aquino Marques⁸ 
 João Batista Matos Júnior⁹ 
 Fabyola Antunes Gonçalves Souza¹⁰ 

INTRODUÇÃO

A explosão do novo Coronavírus 2019, oficialmente conhecido como Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), emergiu como uma crise de saúde mundial e, logo a Organização de Saúde Mundial (OMS) decretou pandemia (Tu et al., 2020). A doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19) é uma síndrome respiratória causada por uma nova infecção por SARS-CoV-2. O novo SARS-CoV-2 pertence à família dos Coronavírus, gênero dos BetaCoronavírus e foi descoberto pela primeira vez no mês de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. Os Coronavírus são vírus de RNA fita simples (ssRNA) de sentido positivo, com tamanho genômico de 29,9 kb (Wang et al., 2020). O novo SARS-CoV-2 possui alta semelhança filogenética com o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e com o Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (Chan et al., 2020). Entretanto, SARS-CoV-2 possui de 10 a 20 vezes mais

¹ Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - MG.

² Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Divinópolis - MG.

³ Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - MG.

⁴ Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Divinópolis - MG.

⁵ Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Divinópolis - MG.

⁶ Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - MG.

⁷ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto - MG.

⁸ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto - MG.

⁹ Instituto Federal do Acre (IFAC), Rio Branco - AC.

¹⁰ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto - MG.

* Autor(a) correspondente: lisboa.zootec@gmail.com

afinidade com o seu alvo nas células hospedeiras humanas, além de se replicar 3 vezes mais que o SARS-CoV (Wrapp et al., 2020). Medidas de contenção em todo o mundo foram tomadas para combater o surto de COVID-19, no entanto o vírus atingiu rapidamente todo o mundo e os casos aumentam constantemente. Até 6 de novembro de 2020, foram registrados 48.534.508 casos confirmados e 1.231.017 mortes em todo o mundo (WHO, 2020). Os sintomas mais comuns entre pacientes acometidos com a COVID-19 são febre, náusea, fadiga, tosse seca, diarreia ou outro tipo de distúrbios gastrointestinais. A doença tem sintomas mais brandos em comparação ao SARS-CoV e MERS-CoV, no entanto o SARS-CoV-2 se dissemina com maior rapidez (Kwong et al., 2020).

O processo de infecção do SARS-CoV-2 já é bem conhecido e tem fornecido importantes informações, tanto sobre a progressão da infecção, quanto sobre a resposta do sistema imune e o desenvolvimento de estratégias para possíveis terapias antivirais. A infecção se inicia com a interação do domínio de ligação do receptor (RBD) da proteína *Spike* da superfície do vírus ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) da superfície celular. Assim, ocorre a fusão da membrana viral com a célula hospedeira e a liberação do genoma viral para o citoplasma, que posteriormente é transcrito e traduzido em proteínas não estruturais utilizando a maquinaria da célula hospedeira. As proteínas não estruturais formam um complexo de replicação e transcrição chamado de complexo RNA replicase-transcriptase que geram fitas de RNA negativas a partir do molde de RNA sentido positivo. Esta nova fita será posteriormente traduzida em proteínas estruturais do vírus (Feng et al., 2020)

Após todo esse processo, no citoplasma da célula infectada, glicoproteínas estruturais virais recém-montadas são inseridas nas membranas de tráfego intracelular localizadas entre o retículo endoplasmático e o Complexo de Golgi, que se combinam com o RNA genômico para a montagem de novos vírus. As vesículas contendo essas partículas são liberadas por exocitose para infectar as células vizinhas. Cada uma das células infectadas tem capacidade de produzir milhares de novas partículas virais, que podem se espalhar para os brônquios e atingir os alvéolos, podendo causar pneumonias, outras infecções respiratórias ou, em casos mais graves, insuficiência respiratória e morte (Feng et al., 2020; Huang et al., 2020; Tay et al., 2020).

Pesquisas estão em andamento para descobrir drogas de ação rápida para a COVID-19. Muitos estudos investigam medicamentos reutilizáveis usados na terapia de doenças com sintomas semelhantes. No entanto, até o momento nenhum medicamento eficaz que controle a doença foi disponibilizado. Portanto, a busca contínua por vacinas e medicamentos é crucial para combater a pandemia. Atualmente, diversos ensaios clínicos vêm sendo realizados a fim de avaliar diferentes opções terapêuticas.

Medicamentos incluindo Hidroxicloroquina, Remdesivir, Cloroquina, Ritonavir, Lopinavi, Arbidol e Interferon estão em ensaios clínicos randomizados (RCTs) para a avaliação de sua segurança e eficácia em pacientes com COVID-19 (Huang et al., 2020; Ghost AK, 2020).

O Remdesivir (GS-5734) é um pró-fármaco de fosforamidato análogo de nucleotídeo antiviral desenvolvido pela empresa farmacêutica americana “Gilead Sciences”. Tal composto foi usado no tratamento de infecções pelo vírus Ebola durante o surto na África. O Remdesivir está entre as drogas em investigação que mostra efeito promissor contra a COVID-19, possivelmente devido à sua ação antiviral de amplo espectro, incluindo alguns vírus de RNA (Beisel et al., 2020; Cao et al., 2020).

O pró-fármaco Remdesivir é um análogo do nucleotídeo adenosina substituído (ATP) 1-ciano e é metabolizado em células-alvo em um trifosfato de nucleosídeo ativo (RDV-TP) semelhante ao ATP que inibe as enzimas RNA polimerases dependentes de RNA viral (RdRp), limitando a produção de RNA viral no estágio inicial da infecção (Agostini et al., 2020; Barlow et al., 2020). Outros possíveis mecanismos de ação do Remdesivir podem ser a mutagênese e a terminação da cadeia da transcrição do RNA. Sendo que também foi descoberto, a partir de um estudo *in vitro*, que o amálgama de Remdesivir nos estágios iniciais de replicação do vírus teve ação mais eficaz dependente do tempo (Figura 2) (Barlow et al., 2020).

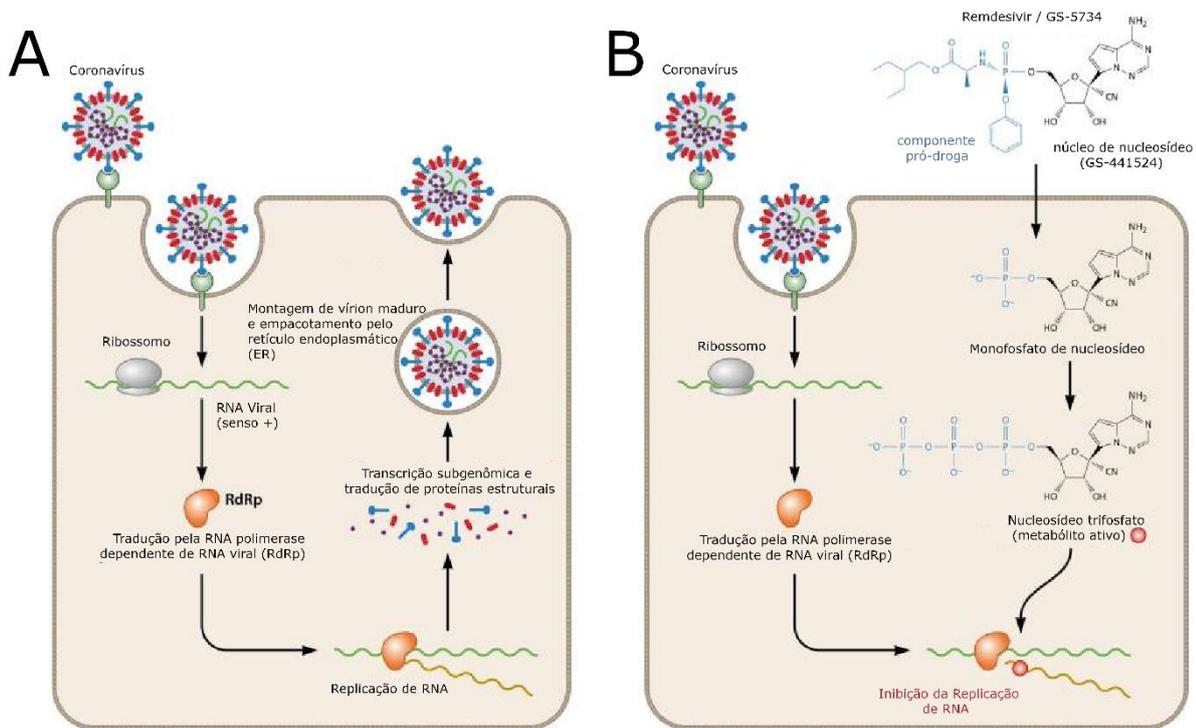


Figura 2. Mecanismo de ação do Remdesivir. Fonte: Rios et al., 2020. **Legenda:** Ativação intracelular do Remdesivir (GS-5734) e inibição da replicação do Coronavírus. A) Célula hospedeira sem o Remdesivir. B) A passagem através da membrana celular pelo Remdesivir é facilitada pelo componente pró-fármaco ligado ao núcleo do nucleosídeo. Ao entrar na célula alvo, o pronucleotídeo passa por outras etapas de fosforilação para se tornar o metabólito trifosfato ativo, que efetivamente inibe a replicação do RNA viral. O retardo da terminação da cadeia é causado pelos seguintes processos: (I) má integração do nucleosídeo trifosfato (NTP) em replicação do RNA por RdRp, (II) prevenção de maior alongamento da cadeia após NTP mais 3 nucleosídeos adicionais e (III) término prematuro da síntese de RNA.

Pesquisas clínicas geralmente são classificadas em 4 fases. Quando se analisa clinicamente um fármaco, este deve ter sido aprovado em testes pré-clínicos, ou seja, aspectos de segurança são avaliados em experimentos com animais modelo antes da aplicação do fármaco em seres humanos (WHO, 2020).

A Fase I refere-se ao uso do medicamento pela primeira vez em seres humanos, geralmente em indivíduos saudáveis e que não possuem a doença para qual o medicamento está sendo estudado, com objetivo de testar a segurança (WHO, 2020).

Na Fase II são necessários cerca de 100 a 300 indivíduos que já apresentam a doença ou condição para a qual o fármaco está sendo estudado, cujo objetivo é obter mais dados acerca da segurança em pacientes acometidos pela doença, além de dar início a avaliação da eficácia do novo fármaco (WHO, 2020).

Depois de concluído o estudo piloto, inicia-se na Fase III grandes experimentos e estudos multicêntricos, no qual milhares de pacientes são acompanhados, em média de 5 à 10 mil, em um período maior de tempo, usualmente sendo comparados a outros fármacos já existentes e recomendados para o problema em questão. O objetivo dos testes é fornecer todas as informações necessárias para a elaboração das especificações contidas no rótulo e na bula do medicamento. Para aprovação e registro do novo fármaco, esses resultados de Fase III serão avaliados pelos órgãos competentes e assim começar a Fase IV (WHO, 2020).

Após a admissão pelas agências sanitárias, logo o fármaco é disponibilizado no mercado onde são realizados monitoramentos constantes sobre o pela população. Nessa etapa, denominada de Fase IV ou Farmacovigilância, o objetivo é definir efeitos possíveis efeitos adversos não relatados ou inconclusivos, bem como fatores de riscos, e assim depreender sobre a segurança e eficácia do medicamento (WHO, 2020).

Contudo, a urgência na saúde pública, na situação atual e na complexidade dos processos de pesquisa e acesso à uma população de um medicamento, ressalta-se a importância de análises de potenciais e eficácias de drogas promissoras contra COVID-19. Dado o exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do Remdesivir em pacientes com COVID-19 por meio de uma revisão sistemática.

MÉTODOS

Realizamos uma revisão sistemática usando bancos de dados online como PUBMED (busca de livre acesso à base de dados MEDLINE), Embase (banco de dados bibliográfico biomédico e farmacológico da literatura publicada), Clinicaltrials.gov, ScienceDirect e Google Scholar. As pesquisas incluíram combinações de termos MeSH (Medical Subject Headings) que descrevem “COVID-19”, “tratamento”, como “SARS- cov-2”, “agentes antivirais”, “Remdesivir”, “análogo de nucleotídeo”,

“controlado randomizado ensaios” e “GS-5734”. Os dados foram coletados a partir de estudos realizados durante os anos de 2019 a 2020 (Figura 3).

Os critérios de inclusão deste estudo foram os seguintes: (a) A população do estudo inclui pacientes COVID-19 confirmado; (b) A população do estudo inclui pacientes de ambos os gêneros; (c) Em qualquer estágio clínico da doença, portanto, caso leve, moderado ou grave/crítico; (d) Uso de Remdesivir em qualquer dose; (e) Artigos originais e de revisão foram publicados em revistas revisadas por pares.

Os artigos de pesquisa selecionados e incluídos no presente estudo foram avaliados criticamente para avaliar a validade da pesquisa em relação à erros e limitações para reduzir possíveis vieses de acordo com as seguintes questões: (a) Quais são os objetivos da pesquisa e o desenho do estudo evidentemente declarados?; (b) A pesquisa é original?; (c) Os artigos de pesquisa apresentam novas descobertas?; (d) A questão da pesquisa cobre o grupo ou população de pacientes, intervenção ou terapia e a importância do resultado da pesquisa?; (e) Os pesquisadores usam metodologia e relatórios adequados?; (f) A hipótese do estudo foi devidamente abordada?; (g) Os dados e análises são precisos e os autores tiram as conclusões apropriadas com base nos resultados?; (h) O resultado do estudo é útil para a prática clínica?; (i) O risco de um diagnóstico ou tratamento prevalece sobre os benefícios potenciais?; (j) A análise dos dados é precisa?; (k) Quais níveis de incerteza envolvem quaisquer resultados?

Como limitações, podem-se incluir: (a) pesquisas online apenas por artigos escritos em inglês (não incluímos artigos escritos em outros idiomas); (b) procura por artigos apenas nas plataformas de busca, PUBMED, Clinicaltrials.gov, ScienceDirect e Google Scholar.

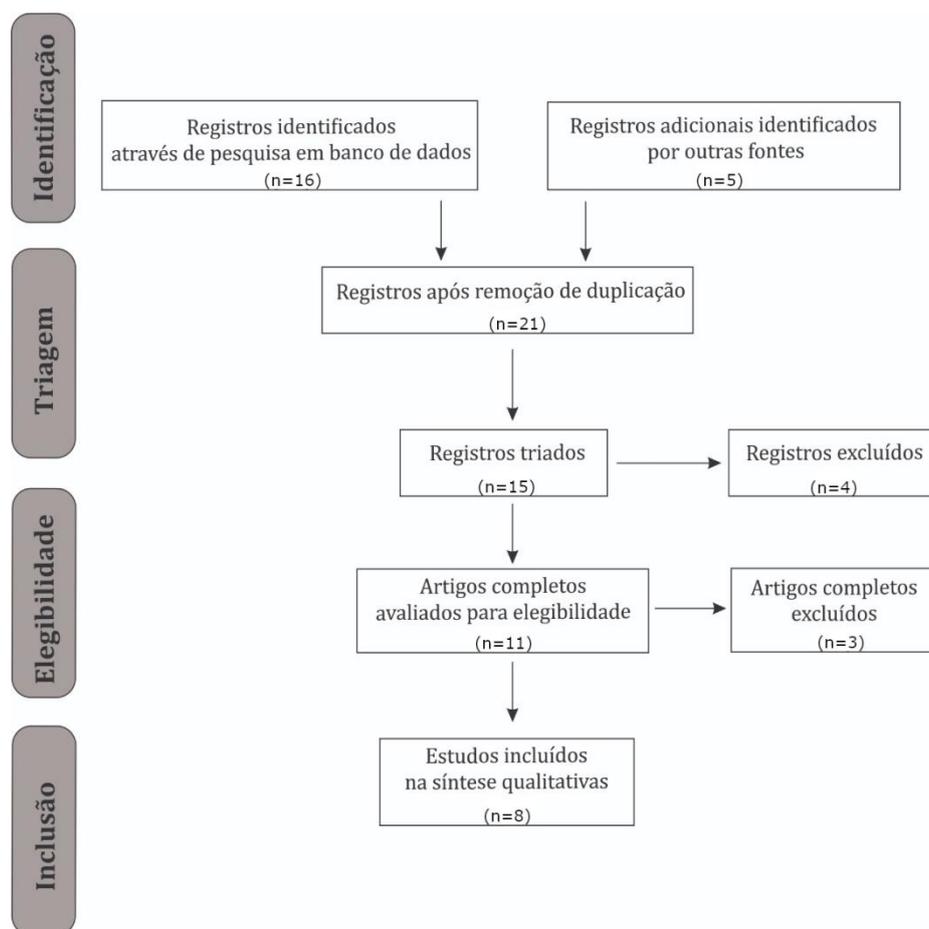


Figura 3. Diagrama do fluxo de revisão sistemática. Fonte: Rios et al., 2020. **Legenda:** *Workflow* metodológico da busca, análise e curadoria dos trabalhos relacionados a COVID-19 e Remdesivir. A cada etapa, foram selecionados apenas os trabalhos que cumpriam os requisitos necessários para passar para a próxima etapa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente, há vários casos de uso do Remdesivir relacionados ao sucesso no tratamento da COVID-19. *The New England Journal of Medicine* relatou todo o curso de recuperação do primeiro paciente com COVID-19 nos Estados Unidos. O paciente visitou Wuhan, mas não foi exposto diretamente ao mercado *Wuhan Seafood Market* (hipótese principal do marco zero da doença), nem teve contato direto com os pacientes diagnosticados. Ele retornou a Washington em 15 de janeiro de 2020. Em 19 de janeiro, devido a tosse e febre por quatro dias, foi ao hospital para tratamento de emergência, sendo então diagnosticado com COVID-19. Sua condição permaneceu estável do segundo ao quinto dia de internação (do sexto ao nono dia do início dos sintomas). Na noite do quinto dia de internação, a saturação de oxigênio no sangue diminuiu para 90%. O quadro continuou a piorar e as radiografias de tórax no sexto dia da internação mostraram características típicas de COVID-19. Com o agravamento contínuo dos sintomas clínicos do paciente, os médicos responsáveis iniciaram o tratamento com Remdesivir na noite do 6º dia de internação e começaram a aplicar o fármaco por via intravenosa na noite do sétimo dia. Não

foram apresentadas reações adversas. No oitavo dia de internação, os sintomas clínicos do paciente melhoraram e a saturação de oxigênio aumentou para 94%. Embora o paciente ainda estivesse hospitalizado em 30 de janeiro de 2020, este estava assintomático, exceto por leve tosse e corrimento nasal ocasional (Kim et al., 2020).

É importante notar que a partir dos dados de Kim J et al. (2020), foi verificado que a carga viral do paciente diminuiu antes da injeção de Remdesivir, o que não é descrito em detalhes no relatório original (Quadro 1). Sabe-se que a infecção viral é autolimitada, e o paciente em questão é um caso de infecção de leve a moderado, com febre controlada. Portanto, é possível que sua recuperação esteja relacionada aos mecanismos de autodefesa inatos e o tratamento tenha dado apenas suporte. Não se pode inferir com precisão que a melhora do estado do paciente após a ingestão do medicamento esteja definitivamente ligada ao tratamento com Remdesivir. Os sintomas clínicos, principalmente respiratórios, melhoraram significativamente em 24 horas, trazendo potencial benefício para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave. Para COVID-19, nenhum medicamento específico está disponível até o momento e espera-se que o Remdesivir seja um “medicamento específico”. Para as doenças infecciosas agudas, reduzir o número de cópias virais no corpo é o ponto chave, além disso, a eficácia do medicamento deve ser focada nos dados de farmacocinética e cinética de COVID-19, em estudos clínicos de Fase III em andamento (Kim et al., 2020).

Quadro 1. Carga viral no primeiro caso de recuperação de paciente com COVID-19 nos Estados Unidos. Fonte: Rios et al., 2021, adaptado de Wang Y et al., 2020.

	4º dia do início dos sintomas	7º dia do início dos sintomas	11º dia do início dos sintomas
Cotonete nasofaríngeo	Ct*, 18-20	Ct, 23-24	Ct, 33-34
Cotonete orofaríngeo	Ct, 21-22	Ct, 32-33	Ct, 36-40

* Ct mais alto significa carga viral mais baixa.

Apesar de haver vários casos de sucesso no tratamento da COVID-19 com o Remdesivir, até o momento existem poucos estudos clínicos referentes ao efeito do fármaco no tratamento da doença. Neste trabalho foram selecionados 16 estudos após busca online, porém apenas 8 estudos foram considerados elegíveis para o estudo do uso de Remdesivir no tratamento de COVID-19, por serem estudos que cumpriram com os pré-requisitos metodológicos. Os dados existentes sobre o uso de Remdesivir estão disponíveis principalmente em cultura de células humanas *in vitro*, estudos *in vivo* em camundongos e primatas não humanos (Quadro 2).

Quadro 2. Características dos estudos que relacionaram o efeito de Remdesivir na COVID-19. Fonte: Rios et al., 2020.

Autor	Amostras Tamanho / linha celular	Tipo de estudo	Resultados
Beigel JH et al., 2020	538	Ensaio hospitalar, randomizado, controlado por placebo e Remdesivir intravenoso.	Avaliaram o tratamento da COVID-19 com Remdesivir em comparação com o placebo. A partir da observação inicial, eles descobriram que o Remdesivir foi melhor do que o placebo na redução do tempo de recuperação em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e o estudo também confirmou a menor infecção do trato respiratório devido ao tratamento com Remdesivir
Wang Y et al., 2020	158	Ensaio multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Foi observado que, no caso de pacientes adultos com COVID-19, o tratamento com Remdesivir não estava significativamente associado à benefícios clínicos. No entanto, o estudo também evidenciou redução no tempo para melhora clínica naqueles tratados anteriormente com Remdesivir.
Wang M et al., 2020	Linhagem de células Huh7 de câncer de fígado humano.	<i>In vitro</i>	Remdesivir inibiu a infecção pelo vírus da COVID-19 de forma eficiente na linha celular humana (Huh-7), que é sensível ao SARS-CoV-2.
Kujawski as et al., 2020	3	Ensaio de Remdesivir intravenoso.	Uma vez que o medicamento Remdesivir não foi administrado como parte de um ensaio clínico randomizado (RCT), o estudo foi incapaz de avaliar a eficácia ou segurança do Remdesivir
Gordon CJ et al., 2020	Células de inseto (Sf9).	<i>In Vitro</i>	O estudo forneceu evidências da ação específica ao alvo do Remdesivir, uma vez que o RDV-TP foi integrado de forma menos eficiente pelo vírus Lassa relacionado à distância, RdRp, enquanto a terminação da síntese de RNA não foi encontrada. O estudo fornece um novo mecanismo unificador desenvolvido de inibição da síntese de RNA mediada por RDV no SARS-CoV-2 e identifica o Remdesivir como um antiviral de ação direta.
Cao YC et al., 2020	-	Revisão	O estudo demonstrou estrutura, imunogenicidade e patogênese do SARS-CoV-2. Além disso, eles analisaram as ações farmacológicas do Remdesivir para

Huang C et al., 2020	-	Revisão	reconhecer a viabilidade de conduzir pesquisas com Remdesivir e COVID-19. Discuti o desenvolvimento de inibidores de RNA polimerases dependentes de RNA (RdRp) eficazes e prósperos.
Barlow A et al., 2020	-	Revisão	É discutido o modo de ação e efeitos colaterais do Remdesivir

Dos 8 estudos elegíveis, apenas 2 eram ensaios clínicos randomizados controlados com placebo e com administração de Remdesivir intravenosa; 2 estudos *in vitro* sobre Remdesivir e COVID-19; 3 revisões de artigos relevantes e apenas um ensaio de Remdesivir intravenoso não considerado ensaio controlado randomizado durante o estudo. Para considerações práticas do tratamento antiviral com Remdesivir contra COVID-19, foi proposto padrão conforme o Quadro 3.

Quadro 3. Considerações práticas do tratamento antiviral com Remdesivir proposto contra COVID-19. Fonte: Rios et al., 2020; adaptado de Beigel et al., 2020.

Natureza	Dose	Administração	Interação do Fármaco	Efeitos colaterais
Análogo de nucleotídeo (GS-5734), contém β-ciclodextrina, C27H35N6O8P (fórmula molecular), 602,6g / mol (peso molecular)	200 mg por via intravenosa seguida de 100 mg / dia por via intravenosa por 5-10 dias (ClinicalTrials, 2020)	30 minutos	Remdesivir é metabolizado ativo, um nucleosídeo trifosforilado, via quinase intracelular anabólica e termina a produção de RNA viral nas fases iniciais da infecção.	Vômito, náusea, gastroparesia ou sangramento retal

Wang e colaboradores (2020), conduziram um estudo *in vitro* sobre Remdesivir e descobriram que este possui eficácia em inibir a replicação do SARS-CoV-2, sendo que conduziram o estudo usando células humanas Huh7. Embora na Fase II o Remdesivir não tenha sido tão eficiente quanto outros medicamentos concorrentes, este mostrou boa segurança e farmacocinética. Os ensaios clínicos de Fase III do Remdesivir em pacientes com COVID-19 estão em andamento. Espera-se que o resultado do estudo de Fase III façam com que o Remdesivir volte como medicamento antiviral comprovado (Tay et al., 2020).

Wang Y et al. (2020) publicaram o primeiro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo avaliando o efeito do Remdesivir intravenoso entre adultos hospitalizados positivos para COVID-19. Estes relataram que nos pacientes tratados, a diferença do avanço clínico da doença não foi

significativa entre os grupos tratados com Remdesivir; no entanto, foi observada melhora clínica no grupo tratado com Remdesivir em comparação com o grupo controle, principalmente nos pacientes tratados dentro de 10 dias do início dos sintomas. Para o estudo, foi interpretado que, no caso de pacientes adultos com COVID-19, o tratamento com Remdesivir não estava significativamente associado à benefícios clínicos. Contudo, o estudo também evidenciou redução no tempo para melhora clínica naqueles tratados anteriormente com Remdesivir.

Beigel ML et al. (2020) conduziram uma série de ensaios de Fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo para avaliar a eficácia clínica e a segurança de Remdesivir em adultos internados em hospital com COVID-19. Nesse estudo, eles avaliaram o tratamento de COVID-19 com Remdesivir em comparação com placebo. A partir da observação inicial, eles descobriram que o Remdesivir foi melhor do que o placebo na redução do tempo de recuperação dos pacientes. Além disso, foi confirmada uma menor infecção do trato respiratório devido ao tratamento com Remdesivir. Entretanto, este trabalho requer confirmação em estudos populacionais maiores (Agostini JH et al., 2018).

Remdesivir é ativo *in vitro* contra vários Coronavírus (CoVs), incluindo SARS-CoV-2, e seu mecanismo de ação foi estudado extensivamente (Wang et al., 2020; Ogando et al., 2020; Choy et al., 2020; Us Food and Drug Administration, 2020). Estudos em animais que incluíram modelos de primatas não humanos de MERS-CoV e, recentemente, SARS-CoV-2 apoiam sua eficácia, especialmente quando administrado no início da doença (Wit et al., 2020; Williamson et al., 2020). Finalmente, um ensaio de Fase III mostrou efeitos clínicos benéficos do Remdesivir em pacientes que requerem oxigênio suplementar, enquanto a eficácia clínica para pacientes criticamente enfermos que requerem ventilação mecânica não pôde ser demonstrada (Beigel et al., 2020). Remdesivir reduz o tempo de recuperação em 31%, o que é um efeito relativamente modesto, mas claramente terapêutico (Beigel et al., 2020).

Além desses efeitos benéficos para os pacientes, o tratamento pode ajudar a reduzir o número de dias de internação, com efeitos positivos sobre os custos e problemas de capacidade hospitalares que surgiram durante a pandemia de COVID-19 em vários países. No que diz respeito à mortalidade, uma menor taxa de mortalidade em 14 dias de pacientes tratados com Remdesivir foi relatada no estudo ACTT (*Adaptive Covid-19 Treatment Trial*), o que pode indicar um efeito benéfico, mas não estatisticamente significativo (Beigel et al., 2020). Levando em consideração que o estudo não possuía capacidade para avaliar a mortalidade, este ainda é um sinal positivo que deve ser avaliado em estudos de grande porte.

Em estudo com meta-análise de dados agrupados, dois ensaios clínicos randomizados controlados disponíveis, e que ainda estão em revisão por pares, conclui uma redução estatisticamente significativa na mortalidade (Razão de Risco (RR), 0,69; 95% de Intervalo de Confiança (IC), 0,49 a 0,99) (Alexander et al., 2020) Embora os dados clínicos sobre o Remdesivir ainda não tenham sido totalmente publicados, as autorizações de emergência e a aprovação recente da EMA são encorajadoras, visto que a maioria dos

outros medicamentos em investigação falhou até agora, deixando o Remdesivir como o único antiviral com eficácia clinicamente comprovada contra COVID-19 até o momento. Os resultados completos do estudo ACTT, incluindo os impactos nas cargas virais e na mortalidade no dia 28, bem como os resultados dos ensaios e meta-análises em andamento, fornecerão mais informações sobre a eficácia clínica do Remdesivir (Cao et al., 2020; Borba et al., 2020).

A eficácia terapêutica do Remdesivir pode ainda ser melhorada pela adição de outros antivirais ou agentes imunomoduladores. Recentemente, foi demonstrado que os glicocorticóides são capazes de melhorar os resultados clínicos em casos de COVID-19 grave e crítico (RECOVERY, 2020). Com base nesses dados, pode-se esperar que os médicos usem Remdesivir e glicocorticoides para tratar pacientes com COVID-19 em estado grave ou crítico. No entanto, a terapia combinada deve ser usada com cautela, pois podem ocorrer interações medicamentosas.

In vitro, o Remdesivir atua como substrato ou inibidor de várias enzimas metabolizadoras de medicamentos (por exemplo, CYP3A4), o que pode influenciar os níveis de exposição de outros agentes terapêuticos. Além disso, esses agentes podem interferir na farmacocinética do Remdesivir. A droga imunomoduladora hidroxicloroquina, por exemplo, parece reduzir a atividade antiviral do Remdesivir ao prejudicar sua ativação metabólica intracelular. Outra abordagem que pode melhorar os resultados clínicos poderia ser a terapia combinada com drogas antivirais diretas que visam vários processos dentro do ciclo de vida viral. Embora essa estratégia seja altamente eficaz na terapia de infecções crônicas com HIV e HCV, não está claro se isso é verdade para infecções agudas com SARS-CoV-2. Os ensaios clínicos avaliando a terapia combinada são necessários para estimar seu papel no COVID-19 (Us Food and Drug Administration, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Remdesivir é um inibidor da replicação de RNA viral e foi efetivamente usado contra vírus de RNA como o SARS-CoV e o MERS-CoV. Recentemente o fármaco foi testado contra infecções por SARS-Cov-2, inicialmente em células *in vitro* e não humanas. O Remdesivir apresentou resultados terapêuticos promissores para o controle do COVID-19. Apesar dos dados de eficácia do medicamento em pacientes positivos para COVID-19 nos ensaios clínicos de Fase III ainda serem escassos, recentemente, foram relatados resultados de dois estudos de Fase III randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em hospitais. Ambos os estudos mostraram eficácia de Remdesivir em pacientes positivos para COVID-19. No entanto, verificaram que o tratamento com Remdesivir não foi significativamente associado à benefícios clínicos. Em conclusão, esta é a primeira revisão sistemática sobre o efeito do Remdesivir no tratamento do COVID-19, sendo que a partir desta, sugerimos que é promissor o uso do Remdesivir para tratar pacientes positivos, potencializando seu efeito quando

combinado com outros fármacos, como os glicocorticóides. Por fim, é necessário que futuros estudos clínicos, com maior número de pacientes, sejam considerados para atestar a eficácia e segurança do Remdesivir no tratamento da COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agostini ML et al. (2018). Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio*, 9(2): 00221-18.
- Alexander PE et al. (2020). Remdesivir use in patients with coronavirus COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*, 2020.05.23.20110932.
- Barlow A et al (2020). Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy*, 40(5): 416-437.
- Beigel JH et al. (2020). Remdesivir for the treatment of COVID-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*, 383: 1813-1826.
- Borba MGS et al. (2020). Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 3:208857.
- Cao YC et al. (2020). Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis*, 35: 101647.
- Cao B et al. (2020). A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*, 382: 1787-1799.
- Chan JF et al. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*, 9(1): 221-236.
- Choy KT, et al. (2020). Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*, 178:104786.
- Clinicaltrials.gov. (2020). A Trial of Remdesivir in Adults With Severe COVID-19, *clinicalTrials.gov* identifier (NCT number): NCT04257656.
- Feng W et al. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a review. *Mol Cancer*, 19(1): 100.
- Ghosh AK et al (2020). Drug development and medicinal chemistry efforts toward SARS-Coronavirus and COVID-19 therapeutics. *ChemMedChem*, 15(11): 907-932.
- Gordon CJ et al (2020). Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem*, 295(20): 6785-6797.

- Huang C et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223): 497-506.
- Huang J et al. (2020). Pharmacological Therapeutics Targeting RNA-Dependent RNA Polymerase, Proteinase and Spike Protein: From Mechanistic Studies to Clinical Trials for COVID-19: *J Clin Med*, 9(4): 1131.
- Kim J et al. (2020). The First Case of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Imported into Korea from Wuhan, China: Implication for Infection Prevention and Control Measures. *J Korean Med Sci*, 35(5): 61.
- Kujawski SA et al. (2020). First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *medRxiv*, 2020.03.09.20032896
- Kwong KC et al. (2020). COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci*, 77: 13-16
- Ogando NS et al. (2020). SARS-coronavirus-2 replication in Vero E6 cells: replication kinetics, rapid adaptation and cytopathology. *J Gen Virol*, 101(9):925-940.
- Recovery Collaborative Group et al. (2020). Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *New England Journal of Medicine*, NEJMoa2021436
- Tang D et al. (2020). The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog*, 16(5): e1008536.
- Tay MZ et al. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20: 363-374.
- Tu H et al. (2020). Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect*, 81(1): 1-9.
- U.S. Food and Drug Administration (2020). Fact Sheet for health care providers: emergency use authorization (EUA) of Veklury (remdesivir). US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, <https://www.fda.gov/media/143189/download>
- Wang C et al. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 395(10223): 470-473
- Wang M et al. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, 30: 269-271.
- Wang Y et al. (2020). Remdesivir in Adults With Severe COVID-19: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *Lancet*, 395(10236): 1569-1578.
- World Health Organization (2020). Coronavirus disease (COVID-19), Situation Report – 150. WHO National Authorities. Acesso: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200618-covid-19-sitrep-150.pdf?sfvrsn=aa9fe9cf_4
- Williamson BN et al. (2020). Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*, 585: 273-276.

- Wit E de et al. (2020). Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. PNAS, 117(12): 6771-6776
- Wrapp D et al. (2020). Cryo- EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science, 367(6483): 1260-1263.

ÍNDICE REMISSIVO

A

algoritmos, 4, 5, 7, 8, 12, 16, 17
genéticos, 4

B

bactérias, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 53, 54, 56, 57,
60, 73, 76, 79, 80
bioinformática, 1, 3, 4, 5, 9, 12, 13, 14, 17, 37,
56, 64
biologia computacional, 5

C

COVID-19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 33, 37, 38, 39,
40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49

D

de novo, 10, 11, 12, 15, 17, 18, 19, 24
DNA, 4, 5, 52, 85

F

fármaco, 39, 40, 42, 43, 47
fase, 23, 65

G

genoma, 9, 10, 14, 23, 24, 38, 58

K

kefir, 54, 55, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72,
73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85
KEGG, 13

L

Lactobacillus, 21, 25, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 54, 56,
58, 59, 60, 61, 62, 66, 68, 71, 72, 73, 74, 75,
76, 81, 82, 83

M

metagenoma, 11, 52, 53, 54, 57
metatranscriptoma, 7, 8, 9, 11, 14, 16, 51, 52, 53,
54, 55, 57, 58, 59, 60, 85
microbioma, 7, 8, 9, 10, 12, 17, 21, 51, 53, 54,
55, 57, 59, 60, 75, 81
mutagênese, 39

P

probiótico, 22, 25, 26, 28, 29, 30, 32, 54, 64, 65,
66, 68, 69, 70, 71, 76, 77, 80
proteômica, 60

R

reads, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 54
Remdesivir, 21, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45,
46, 47, 48, 49
RNA-seq, 18, 19, 63

U

URI, 23, 27, 28, 30, 31, 32, 33

V

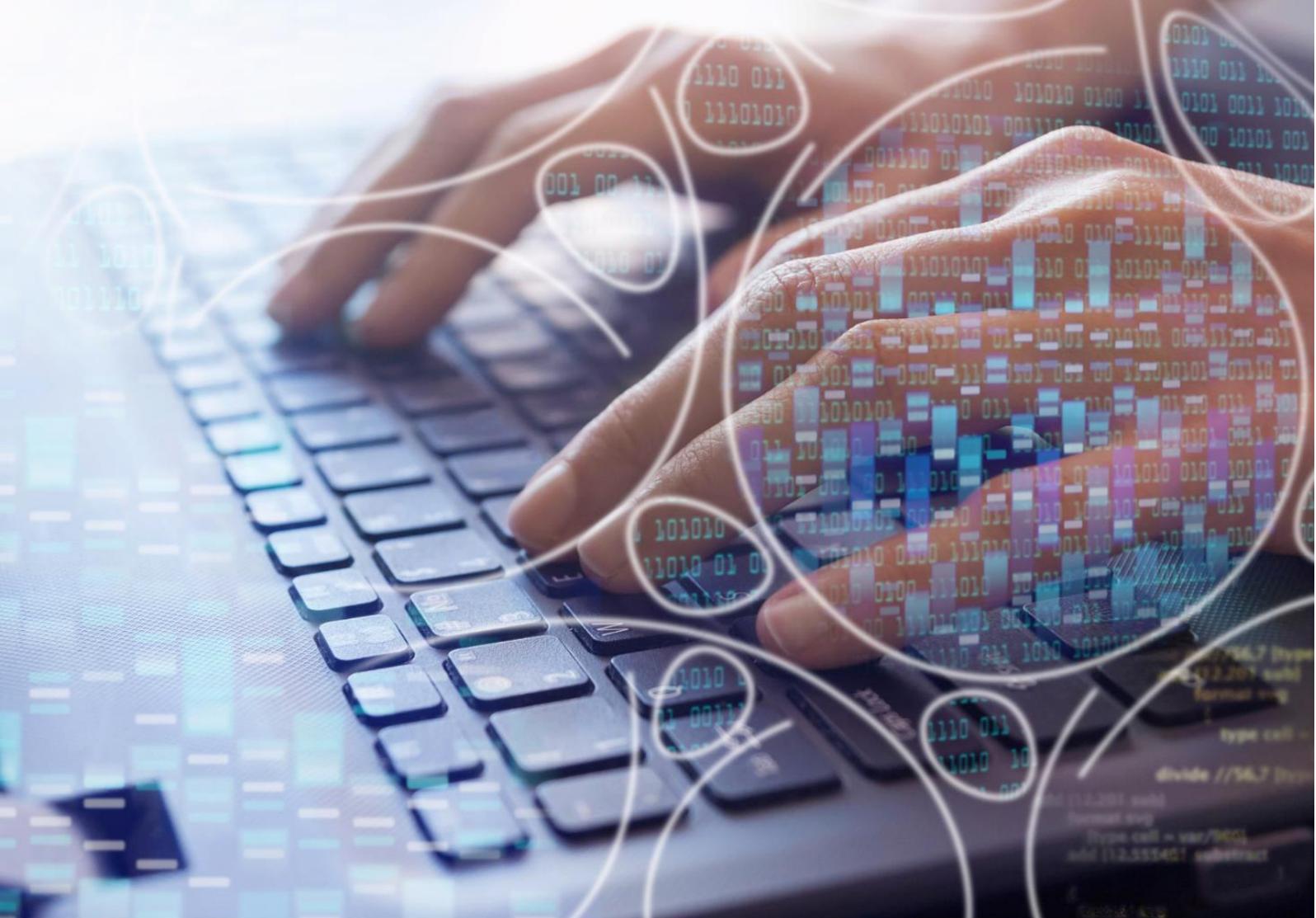
vírus, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 32, 33, 37, 38, 39,
44, 47, 52, 56, 58

SOBRE O ORGANIZADOR

Diego Lisboa Rios 



Graduado em Ciências Biológicas, Matemática, Análise e Desenvolvimento de Sistemas e Zootecnia, com formação complementar em Administração e Marketing, pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG. Pós-graduação *lato sensu* em Gestão e Docência no Ensino Superior pela Faculdade de Teologia e Ciências Humanas - FATECH. Mestrado em Biologia Molecular no curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de São João del Rei - UFSJ, onde desenvolveu projetos relacionados a síntese translesão do DNA, expressão e purificação de proteínas recombinantes. Doutorado pela Pós-Graduação em Genética, Área de Concentração: Genética Molecular, de Microrganismos e Biotecnologia, na Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, onde desenvolveu projeto de metatranscriptoma das bebidas de kefir de água e leite do Brasil e Argentina. Hoje residente de pós-doutorado na Pós-Graduação em Microbiologia da UFMG. Fluente na língua inglesa, possui conhecimento avançado em informática, Big Data, programação na linguagem Python, R e MySQL.



ISBN 978-658831954-3



Pantanal Editora
Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br