

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

FILIPPE JOSÉ SILVA DE ARAÚJO

**INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM FELÍDEOS
SELVAGENS MANTIDOS SOB CUIDADOS
HUMANOS: REVISÃO DE LITERATURA**

RECIFE - PE
2022

FILIPPE JOSÉ SILVA DE ARAÚJO

**INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM FELÍDEOS
SELVAGENS MANTIDOS SOB CUIDADOS
HUMANOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Centro
Universitário Brasileiro (UNIBRA), como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária.

Professora Orientadora: Prof^a. Ms^a. Melina
Barreto Gomes da Silva

RECIFE - PE
2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

A663i Araújo, Filipe José Silva de
Infecção por sars-cov-2 em ídolos selvagens mantidos sob cuidados
humanos: revisão de literatura / Filipe José Silva de Araújo.- Recife: O
Autor, 2022.
38 p.

Orientador(a): Me. Melina Barreto Gomes da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Medicina Veterinária, 2022.

Inclui Referências.

1. Coronavírus. 2. COVID- 19. 3. Felinos. 4. Zoo. I. Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA. II. Título.

CDU: 619

AGRADECIMENTOS

Eu gostaria de agradecer e dedicar esta monografia às seguintes pessoas:

Primeiramente, à minha mãe Elcy, que foi inteiramente responsável pela minha criação e educação.

A mim mesmo, por me conhecer, ter minha integridade, ter uma opinião e não dizer simplesmente “sim” para o que me impõem.

A minha avó Jacy (*in memoriam*), que me ensinou a amar os animais e ao meu avô Israel (*in memoriam*), que sempre reclamava quando eu chegava com algum animal diferente na casa deles. Eles sempre me amaram e me apoiaram incondicionalmente.

Aos meus amigos Ana Beatriz Wallerstein, André Lucena, Mariana Silva, Matheus Siqueira e Victor Cunha, que acreditam mais em mim, do que eu mesmo.

Aos meus amigos que fiz durante a graduação, em especial, Joatan Monte, Jéssica Neri, Melissa Pontes e Thais Agra, que tentaram tornar com que tudo isso fosse mais agradável.

Ao Igor Morais por me incentivar a ler mais e me ajudar no direcionamento deste trabalho.

Aos meus professores da graduação Amanda Camilo, Juliana Tavares, Karen Mascaro e Roni Andrade, com quem eu tive contato fora da sala de aula.

A minha orientadora Melina Barreto, por aceitar me direcionar neste trabalho.

Aos profissionais do Parque Zoológico Arruda Câmara (PB) e do Parque Estadual Dois Irmãos (PE), por dividirem seus conhecimentos sobre a vida selvagem.

Aos profissionais do Hospital Veterinário Harmonia, por terem me acolhido tão bem para a realização do estágio supervisionado obrigatório.

Aos demais profissionais que lidam com animais, com quem eu tive contato durante a realização dos estágios extracurriculares.

“[...] é seu direito escolher o que você faz e não faz. É seu direito escolher no que acredita e no que não acredita. É seu direito cuidar da sua vida e da sua própria perspectiva.”

(Lady Gaga)

INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM FELÍDEOS SELVAGENS MANTIDOS SOB CUIDADOS HUMANOS: REVISÃO DE LITERATURA

Filipe José Silva de Araújo
Ms^a. Melina Barreto Gomes da Silva

Resumo:

O SARS-CoV-2 (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2) é o agente causador da COVID-19 (Doença do Coronavírus 19). Desde que foi detectada pela primeira vez, na China, em dezembro de 2019, a doença se espalhou rapidamente entre os seres humanos e foi declarada como uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em março de 2020. Análises de sequências de genoma e investigações epidemiológicas sugerem que o vírus seja de origem animal e tenha sido introduzido à população humana através de um hospedeiro intermediário. Os felídeos selvagens são particularmente suscetíveis ao SARS-CoV-2, com doença clínica descrita em alguns casos. Estudos indicam que humanos infectados foram responsáveis por infectar esses animais. Esta revisão de literatura busca examinar o que há de mais atual sobre etiologia, patogenia e epidemiologia da infecção por SARS-CoV-2 em felídeos selvagens mantidos sob cuidados humanos. Além disso, buscou-se descrever as informações disponíveis sobre as características clínicas, métodos de diagnósticos e diagnóstico diferencial, tratamento, controle e prevenção.

Palavras-chave: Coronavírus. COVID-19. Felinos. Zoo.

SARS-COV-2 INFECTION IN WILD FELIDS KEPT UNDER HUMAN CARE: LITERATURE REVIEW

Filipe José Silva de Araújo
Msc. Melina Barreto Gomes da Silva

Abstract:

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) is the causative agent of COVID-19 (Coronavirus Disease 19). Since it was first detected in China in December 2019, the disease has spread rapidly among humans and was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) in March 2020. Genome sequence analysis and epidemiological investigations suggest that the virus is of animal origin and has been introduced to the human population through an intermediate host. Wild felids are particularly susceptible to SARS-CoV-2, with clinical disease described in some cases. Studies indicate that infected humans were responsible for infecting these animals. This literature review seeks to examine the latest information on the etiology, pathogenesis and epidemiology of SARS-CoV-2 infection in wild felids kept under human care. In addition, we sought to describe the information available on clinical features, diagnostic methods and differential diagnosis, treatment, control and prevention.

Keywords: Coronavirus. COVID-19. Felines. Zoo.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda 2 (SARS-CoV-2) ...	18
Figura 2 -	Caracterização imunohistoquímica da distribuição de ECA2 no pulmão, intestino delgado e rim de leão-asiático (<i>Panthera leo leo</i>) e tigre-siberiano (<i>Panthera tigris altaica</i>)	20
Figura 3 -	Exames de imagem torácica em uma tigresa infectada por SARS-CoV-2	24
Figura 4 -	Procedimento de coleta de <i>swab</i> nasal em leões	26
Figura 5 -	Citologia de lavado traqueal de uma tigresa infectada por SARS-CoV-2	27
Figura 6 -	Necropsia do pulmão de uma tigresa infectada por SARS-CoV-2 ..	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAZV	Associação Americana de Veterinários de Zoológicos
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
AZA	Associação de Zoológicos e Aquários
BID	Duas vezes ao dia
BUN	Nitrogênio ureico no sangue
cDNA	Ácido Desoxirribonucleico Complementar
CDV	Vírus da Cinomose Canina
COVID-19	Doença do Coronavírus 19
CoVs	Coronavírus
EAZWV	Associação Europeia de Veterinários de Zoológicos e Vida Selvagem
ECA II	Enzima Conversora de Angiotensina II
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
EPIs	Equipamentos de Proteção Individual
FCoV	Coronavírus Felino
FCV	Calicivírus Felino
FECV	Coronavírus Entérico Felino
FHV-1	Herpesvírus Felino Tipo 1
FIPV	Vírus da Peritonite Infecciosa Felina
FPV	Vírus da Panleucopenia Felina
HCoV-229E	Coronavírus Humano 229E

HCoV-HKU1	Coronavírus Humano HKU1
HCoV-NL63	Coronavírus Humano NL63
HCoV-OC43	Coronavírus Humano OC43
IBV	Vírus da Bronquite Infecciosa Aviária
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
kg	Quilograma
m	Metro
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
mg	Miligrama
mL	Mililitro
N	Proteína do Nucleocapsídeo do SARS-CoV-2
nABs	Anticorpos neutralizantes
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PEDV	Vírus da Diarreia Epidêmica Suína
RBD	Domínio de ligação ao receptor
RNA	Ácido Ribonucleico
S	Proteína <i>Spike</i> do SARS-CoV-2
RT-PCR	Reação em Cadeia de Polimerase de Transcrição Reversa
SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SC	Subcutânea

SID	Uma vez ao dia
TMPRSS2	Transmembrana Protease, Serina 2
UI	Unidades internacionais
VO	Via oral
WGS	Sequenciamento de Genoma Completo
WHO	Organização Mundial da Saúde
WOAH	Organização Mundial da Saúde Animal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo Geral	16
2.2	Objetivos Específicos	16
3	METODOLOGIA	16
4	ETIOLOGIA	17
5	PATOGENIA	19
6	EPIDEMIOLOGIA	21
7	SINAIS CLÍNICOS	23
8	DIAGNÓSTICO	23
8.1	Exames de Imagem	23
8.2	Exames Hematológicos e Bioquímicos	24
8.3	Métodos de Coleta e Testagem	25
8.3.1	<i>Swabs</i> Nasais e Oraís	26
8.3.2	Lavado Traqueal	27
8.3.3	Amostra Fecal	28
8.3	Necropsia e Achados Histopatológicos	29
9	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	30
10	PROGNÓSTICO	31
11	TRATAMENTO	32
12	CONTROLE E PREVENÇÃO	33
13	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) é o agente patogênico que causa a Doença do Coronavírus 19 (COVID-19). Acredita-se que o SARS-CoV-2 tenha surgido de uma fonte animal e depois espalhado para os humanos. Carnívoros e primatas foram identificados como os grupos taxonômicos mais suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2, com doença clínica descrita em alguns casos. No entanto, as informações sobre o papel das espécies de mamíferos na epidemiologia deste vírus ainda são limitadas (MUÑOZ-FONTELA *et al.*, 2020; SANTINI; EDWARDS, 2020).

Apesar da alta incidência de infecção humana por SARS-CoV-2, a frequência de eventos de derramamento para outras espécies tem sido relativamente baixa. No geral, os relatos de infecção natural e doenças clínicas em animais têm sido restritos a casos isolados, possivelmente identificados devido à vigilância extensiva (DO VALE *et al.*, 2021).

Desde abril de 2020, vários casos de infecções por SARS-CoV-2 em felídeos selvagens foram notificados ao redor do mundo, em zoológicos na África do Sul, Argentina, Cingapura, Croácia, Colômbia, Dinamarca, Espanha, Estados Unidos, Estônia, Indonésia, Reino Unido e Suíça (WOAH, 2022b).

A pandemia de COVID-19, deu início a pesquisas de dados e vigilância para casos suspeitos de infecção por SARS-CoV-2 em animais mantidos em zoológicos. Isto, devido a presença e certa proximidade de diferentes espécies de animais selvagens, e interação frequentes destas com seus cuidadores e outros seres humanos (LECU; BERTELSEN; WALZER, 2022).

O primeiro surto de SARS-CoV-2 identificado e relatado ocorreu no Bronx Zoo, nos Estados Unidos. Em abril de 2020, quatro tigres (*Panthera tigris*) e três leões (*Panthera leo*) testaram positivo para o novo coronavírus, apresentando sinais clínicos respiratórios leves a moderados (tosse e chiado), com duração de 1 a 16 dias. Análises moleculares e virológicas identificaram os cuidadores destes animais como sua principal fonte de transmissão (BARTLETT *et al.*, 2021; MCALOOSE *et al.*, 2020).

Foram relatadas infecções em pumas (julho de 2020) e três leões (julho de 2021) em um zoológico privado, na África do Sul. Os pumas (*Puma concolor*) apresentaram anorexia, diarreia, descarga nasal e ocular e tosse seca. Ambos os

pumas tiveram uma recuperação completa após 23 dias. Enquanto, os leões (*Panthera leo*) apresentaram sinais clínicos variando entre descarga nasal e ocular, tosse persistente, dificuldade respiratória e anorexia transitória. Todos os leões tiveram uma recuperação completa dentro de 15 a 25 dias (KOEPPPEL *et al.*, 2022).

Em novembro de 2020, quatro leões-angolanos (*Panthera leo bleyenberghi*) do Parc Zoológic de Barcelona, na Espanha, apresentaram sinais respiratórios, como espirros, tosse e descarga nasal. Além disso, foram notadas mudanças comportamentais pelos seus cuidadores. Os animais se recuperaram da infecção viral em três semanas. A variante viral identificada pertencia à linhagem pango (B.1.177.) e foi confirmada por saltar de humanos para leões, causando doenças respiratórias em ambas as espécies, sem a necessidade de mutações específicas (FERNÁNDEZ-BELLON *et al.*, 2021).

Em maio de 2021, nove leões-asiáticos (*Panthera leo leo*) mantidos sob cuidados humanos, na Índia, foram infectados com a variante delta SARS-CoV-2 (linhagem pango B.1.617.2.). Não foi possível identificar a fonte da infecção, considerando que nenhum de seus cuidadores testaram positivo para a COVID-19, mas o sequenciamento viral era semelhante às variantes que circulavam no país naquele momento. Foram relatados sinais clínicos respiratórios leves em alguns animais, enquanto dois outros leões não resistiram à infecção e morreram (KARIKALAN *et al.*, 2021; MISHRA *et al.*, 2021).

Embora existam poucos relatos disponíveis descrevendo a infecção natural por SARS-CoV-2 em animais, novas variantes estão surgindo constantemente e há sempre a possibilidade que o vírus encontre uma nova espécie hospedeira para transmissão. Portanto, muitos animais podem ser infectados por SARS-CoV-2 e atuar como reservatórios na disseminação do vírus (FRUTOS *et al.*, 2021; KARIKALAN *et al.*, 2021).

Dessa forma, tem-se a necessidade de maior intensificação na triagem de várias espécies que atuam como potenciais reservatórios e fontes de infecção para humanos e animais, bem como estudos acerca dos casos já relatados, correlacionando os achados e características epidemiológicas destes, como proposto no presente trabalho.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão de literatura sobre a infecção por SARS-CoV-2 em felídeos selvagens mantidos sob cuidados humanos.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever a etiologia e patogenia do vírus;
- Realizar um levantamento de dados epidemiológicos;
- Apresentar os principais sinais clínicos associados à infecção;
- Diferenciar os métodos de diagnósticos e diagnóstico diferencial;
- Exemplificar as formas de tratamento, controle e prevenção.

3 METODOLOGIA

Esta revisão de literatura foi elaborada a partir da busca eletrônica e seleção de 37 artigos científicos publicados em inglês, no período de 2019 a 2022, nas bases de dados PubMed e ResearchGate. Os seguintes descritores foram definidos para a busca bibliográfica: “SARS-CoV-2”; “COVID-19”; “Felids”; “Tiger”; “Lion”; “Zoo”. Os estudos selecionados foram examinados a partir de critérios que consistiam em maior proximidade e relevância com o tema escolhido.

Também foram coletadas informações nos sites da AAZV (Associação Americana de Veterinários de Zoológicos), AZA (Associação de Zoológicos e Aquários), EAZWV (Associação Europeia de Veterinários de Zoológicos e da Vida Selvagem), WOAHA (Organização Mundial da Saúde Animal) e WHO (Organização Mundial da Saúde).

4 ETIOLOGIA

Os coronavírus (CoVs) pertencem à ordem *Nidovirales*, composta por duas subfamílias: *Letovirinae* e *Orthocoronavirinae*, sendo esta última dividida em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*, com base em suas relações filogenéticas e estruturas genômicas (ASHOUR *et al.*, 2020; HOSSEINI *et al.*, 2020).

Os *Alphacoronavirus* e os *Betacoronavirus* infectam apenas mamíferos e podem causar doenças respiratórias em humanos e gastrointestinais em animais. Os *Gammacoronavirus* e os *Deltacoronavirus* infectam principalmente aves, embora alguns também possam infectar mamíferos (CUI; LI; SHI, 2019).

Os CoVs são vírus versáteis e altamente variáveis, em razão da baixa fidelidade de RNA polimerase viral e da ocorrência de recombinação de homólogos naturais. Um exemplo de recombinação viral pode ser encontrado no Coronavírus Felino (FCoV), onde o sorotipo FCoV II se originou a partir da recombinação do sorotipo FCoV I e de um coronavírus canino, ambos do gênero *Alphacoronavirus* (KLAUS *et al.*, 2021).

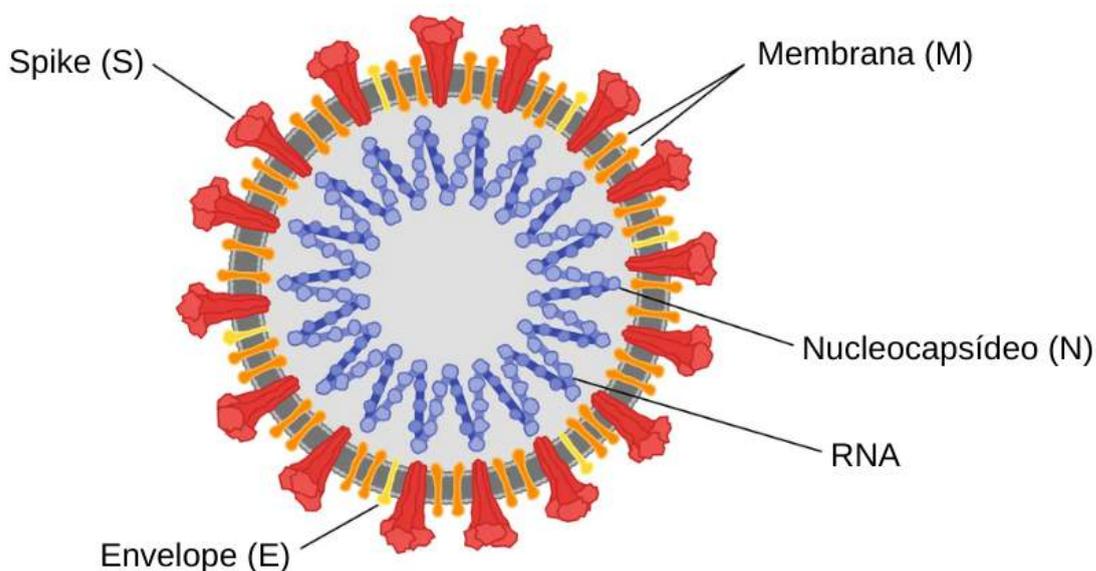
O Coronavírus Felino (FCoV) pode ser classificado em dois biótipos, de acordo com sua patogenicidade: o Coronavírus Entérico Felino (FECV) e o Vírus da Peritonite Infecciosa Felina (FIPV). O FIPV é mais virulento que o FECV e pode causar mortes em felinos dentro de 1 a 3 semanas após a infecção, enquanto o FECV geralmente causa apenas sintomas intestinais leves (GAO *et al.*, 2022).

Os CoVs animais são conhecidos por causar doenças importantes em animais domésticos e podem ser responsáveis por perdas econômicas no setor agropecuário. Entre eles, estão o Vírus da Bronquite Infecciosa Aviária (IBV) e o Vírus da Diarreia Epidêmica Suína (PEDV). Embora seja raro, os CoVs animais podem infectar humanos e se espalharem através da transmissão de humano-humano (ASHOUR *et al.*, 2020).

Os três CoVs altamente patogênicos para humanos, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, causam doenças respiratórias graves, enquanto os outros quatro Covs humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1) estão associados à doenças respiratórias superiores autolimitantes em indivíduos imunocompetentes (CUI; LI; SHI, 2019; ASHOUR *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus de Ácido Ribonucleico (RNA) de fita simples com sentido positivo, pertencente ao gênero *Betacoronavirus*, junto ao SARS-CoV e ao MERS-CoV. O genoma do SARS-CoV-2 contém cinco genes, que codificam quatro proteínas estruturais: *Spike* (S), Envelope (E), Membrana (M) e Nucleocapsídeo (N) e 16 proteínas não estruturais (CHAN *et al.*, 2020).

Figura 1 - Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda 2 (SARS-CoV-2).



Fonte: Adaptado de *Encyclopædia Britannica* (2022).

As análises de sequências de genoma mostraram que o SARS-CoV-2 tem 96,2% de similaridade com o coronavírus RaTG13, identificado anteriormente em populações de morcegos-ferradura (*Rhinolophus affinis*), em 2013, na província de Yunnan, na China. Por este motivo, foi proposto que os morcegos tenham atuado como reservatórios para o SARS-CoV-2. No entanto, como os humanos têm contato limitado com estes animais, acredita-se que o SARS-CoV-2 passou por um hospedeiro intermediário, antes de ser transmitido à população humana (BROOKE; PRISCHI, 2020; ZHOU *et al.*, 2020).

5 PATOGENIA

Infecções experimentais realizadas em gatos domésticos, principalmente com foco na transmissão viral e sinais clínicos, mostraram que o SARS-CoV-2 pode ser transmitido entre estes animais por contato direto ou gotículas respiratórias (KRÜGER *et al.*, 2021). O isolamento do vírus nas fezes de felídeos não domésticos, confirmou a presença de vírus viável que poderia servir como fonte de infecção (BARTLETT *et al.*, 2020).

Durante a infecção por SARS-CoV-2, o vírus tem como alvo a Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA2) da superfície celular, pelo domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *Spike* (S) (MATHAVARAJAH; DELLAIRE, 2020).

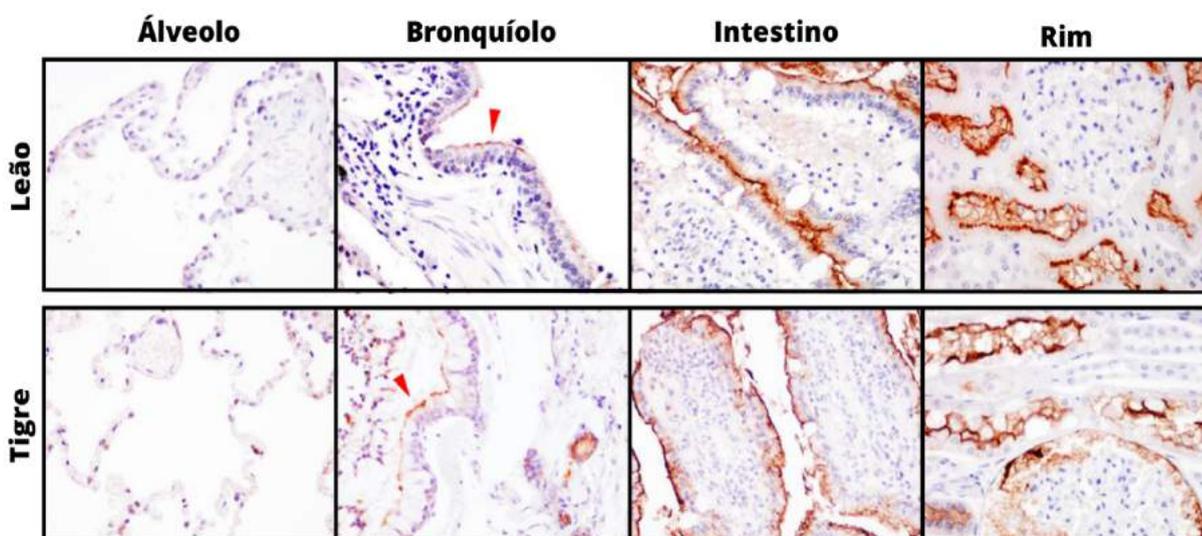
A ECA2 é um componente do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que desempenha um papel importante na homeostase da pressão arterial, por meio da regulação da hidrólise da angiotensina II. É geralmente expressa no pulmão e no rim, como relatado em estudos transcriptômicos e imunohistoquímicos de tecidos humanos (HIKMET *et al.*, 2020; ORTIZ *et al.*, 2020).

A ECA2 foi anteriormente identificada como um dos genes que apresentaram baixa diversidade entre os genomas de várias raças de gatos domésticos. É considerado que a suscetibilidade ao SARS-CoV-2 se estenda também a outros membros da família *Felidae*, compartilhando proteínas ECA2 altamente homólogas (MATHAVARAJAH; DELLAIRE, 2020).

Acredita-se que a região do RBD da proteína S do SARS-CoV-2 possa se ligar a receptores de proteína ECA2 de diferentes espécies, aumentando a probabilidade do SARS-CoV-2 cruzar a barreira das espécies (BIBIANA *et al.*, 2020; ZHAI *et al.*, 2020).

LEAN *et al.* (2021) avaliou seções histológicas dos pulmões, intestino delgado e rins de tigres e leões, para a presença de ECA2 por imunohistoquímica (Figura 2). As evidências da expressão de ECA2 e relatos clínico-patológicos de doenças nestes animais, ressaltam a importância de que sejam adotadas medidas de biossegurança adequadas onde essas espécies são mantidas.

Figura 2 - Caracterização imunohistoquímica da distribuição de ECA2 no pulmão, intestino delgado e rim de leão-asiático (*Panthera leo leo*) e tigre-siberiano (*Panthera tigris altaica*). A imunomarcagem positiva de ECA2 foi observada no cílios do epitélio bronquiolar (pontas de setas vermelhas). Além disso, a ECA2 foi detectada nas microvilosidades das células epiteliais tubulares intestinais e renais.



Fonte: Adaptada de LEAN *et al.* (2021).

Além da ligação ao receptor celular ECA2, a entrada do SARS-CoV-2 envolve a proteólise da proteína S pela Transmembrana Protease, Serina 2 (TMPRSS2). Para os humanos, presume-se que a disponibilidade de ECA2, em vez de TMPRSS2, possa limitar a entrada do SARS-CoV-2, devido à expressão mais ampla e robusta da TMPRSS2 (HOFFMANN *et al.*, 2020; SUNGNAK *et al.*, 2020; KRÜGER *et al.*, 2021).

Tem sido demonstrado que a ECA2 é mais variável entre as espécies de mamíferos, em comparação com a protease altamente conservada TMPRSS2, sugerindo que a compatibilidade ECA2 desempenha o papel principal durante a transmissão entre espécies. É muito provável que a TMPRSS2 felina seja capaz de ativar eficientemente o SARS-CoV-2. Semelhante às observações derivadas em tecidos humanos (BROOKE; PRINSCHI, 2020; SUNGNAK *et al.*, 2020; KRÜGER *et al.*, 2021).

6 EPIDEMIOLOGIA

Em dezembro de 2019, um grupo de pacientes humanos com pneumonia grave, de etiologia desconhecida foi detectado em Wuhan, na província de Hubei, na China. A infecção foi rastreada até o Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan, um mercado de animais vivos e frutos do mar (ZHU *et al.*, 2019).

Em janeiro de 2020, a causa da infecção foi identificada como um novo coronavírus. Em fevereiro de 2020, foi anunciado o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), como o nome do novo vírus e a doença resultante foi referida como Doença do Coronavírus 19 (COVID-19) pela OMS (Organização Mundial da Saúde), de acordo com diretrizes desenvolvidas com a WOAAH (Organização Mundial da Saúde Animal) e a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) (WHO, 2020).

Até 15 de maio de 2022, foram registrados cerca de 517 milhões de casos confirmados de COVID-19 em humanos e mais de 6 milhões de mortes foram relatadas à OMS. Mais de 11 bilhões de doses de vacinas contra a COVID-19 foram administradas ao redor do mundo (WHO, 2022).

Uma ampla gama de espécies de mamíferos demonstraram suscetibilidade ao SARS-CoV-2 por infecção experimental ou natural, através do contato com humanos infectados. Os animais infectados também podem transmitir o vírus para outros animais. No entanto, evidências de avaliações de risco, investigações epidemiológicas e estudos experimentais indicam que os animais não desempenham um papel significativo na disseminação do SARS-CoV-2 (WOAH, 2022a).

Foram relatadas infecções por SARS-CoV-2 em diferentes espécies de felídeos selvagens como leão, tigre, leopardo-das-neves, puma, lince e gato-pescador (WOAH, 2022b). A Tabela 1 mostra a distribuição global de infecção por SARS-CoV-2 nestes animais, reportados à WOAAH.

A infecção por SARS-CoV-2 não está incluída na Lista de Doenças da WOAAH. Embora, de acordo com as obrigações descritas no Artigo 1.1.4. do Código Sanitário dos Animais Terrestres da WOAAH, por ser uma doença emergente, a mesma deve ser notificada pelo Sistema Mundial de Informação Zoonosológica da WOAAH (WOAH-WAHIS) ou por e-mail (WOAH, 2022a).

Tabela 1 - Número de casos notificados de infecção por SARS-CoV-2 em felídeos selvagens, por região e espécie, até 15 de maio de 2022.

Região	Espécies					
	Leão	Tigre	Leopardo-das-neves	Puma	Lince	Gato-pescador
África	3	0	0	1	0	0
América do Norte	19	21	10	1	1	1
América Central	0	0	0	0	0	0
América do Sul	1	1	0	1	0	0
Ásia	5	2	0	0	0	0
Europa	12	5	0	0	0	0
Total	40	29	10	3	1	1

Fonte: Events in Animals, WOAHA (2022b).

Uma investigação da One Health sobre a origem da infecção por SARS-CoV-2 em leões foi realizada num zoológico privado, na África do Sul. Foram entrevistados membros da equipe que tiveram contato direto ou indireto com os animais e coletadas amostras respiratórias para a realização de testes de RT-PCR e ELISA. A fim de determinar se o pessoal e os leões foram infectados com a mesma cepa e esclarecer sobre a rota de transmissão, o sequenciamento genômico foi realizado em humanos e leões. As análises revelaram que as infecções foram pela variante Delta (B.1.617.1) de SARS-CoV-2, semelhante à que circula em humanos no país. Os dados obtidos no estudo sugeriram que o SARS-CoV-2 estava circulando entre os funcionários, durante o tempo em que os animais adoeceram e que o cuidador principal dos leões, era provavelmente o responsável pela transmissão (KOEPEL *et al.*, 2022).

7 SINAIS CLÍNICOS

A sintomatologia observada em felídeos selvagens é semelhante ao COVID-19 em humanos. Os sinais clínicos podem incluir, mas não estão limitados a, anorexia, febre, dificuldade respiratória, tosse, espirros, descarga ocular e/ou nasal, vômito e diarreia. Assim como em humanos, infecções assintomáticas podem ocorrer (MCALOOSE *et al.*, 2020; FERNÁNDEZ-BELLON *et al.*, 2021; KARIKALAN *et al.*, 2021; MISHRA *et al.*, 2021; BARTLETT *et al.*, 2022; KOEPPPEL *et al.*, 2022).

8 DIAGNÓSTICO

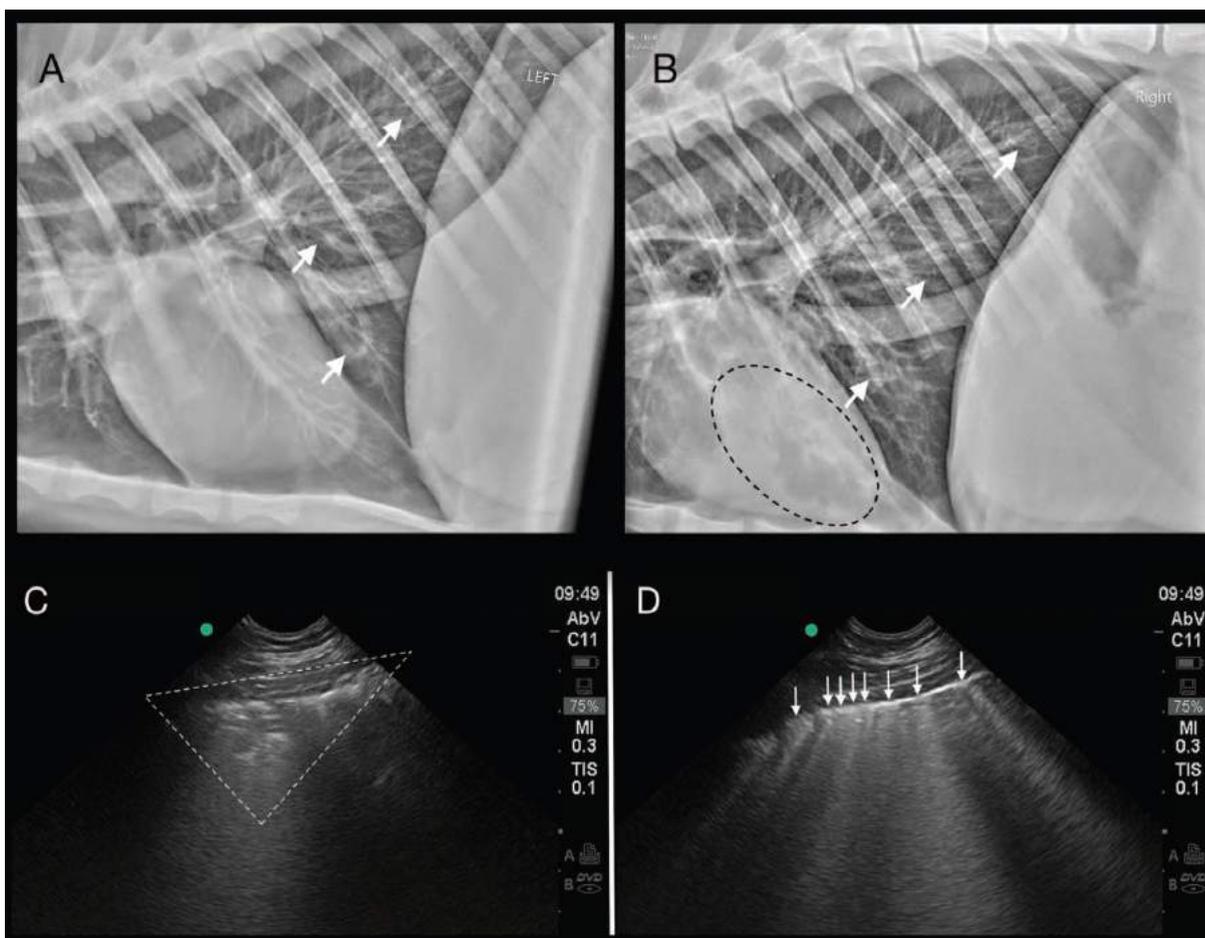
Os métodos de investigação diagnóstica incluem exame físico, exames de imagem (radiografia e ultrassonografia) e coleta de amostras respiratórias (*swabs* nasal, orofaríngeo e lavado traqueal), sangue e fezes (BARTLETT *et al.*, 2022; MCALOOSE *et al.*, 2020).

8.1 Exames de Imagem

No Bronx Zoo, foram realizados exames de imagem torácica em uma fêmea de tigre-malaio (*Panthera tigris jacksoni*) de 4 anos, infectada por SARS-CoV-2 (Figura 3). No exame radiográfico, foi observado um padrão generalizado de manguito peribrônquico caudal multifocal. As alterações brônquicas radiográficas observadas no tórax caudal sustentaram uma infecção respiratória ativa. No exame ultrassonográfico do pulmão esquerdo, foram observadas pelo menos duas pequenas áreas de pulmão periférico consolidado e linhas B verticais coalescentes adjacentes, em uma aparência de “pulmão branco”. Em conjunto, essas alterações foram consistentes com os resultados de exames de imagem descritos em pacientes humanos com COVID-19 (BARTLETT *et al.*, 2022).

Embora a tomografia computadorizada seja mais sensível que a radiografia na detecção de pneumonia em humanos com COVID-19, ainda não há registros da realização deste exame em felídeos selvagens infectados por SARS-CoV-2 (SMITH *et al.*, 2020; YOON *et al.*, 2020).

Figura 3 - Exames de imagem torácica em uma tigresa infectada por SARS-CoV-2. (A) Um padrão generalizado de manguito peribrônquico (setas) está presente no lobo pulmonar caudal nas radiografias lateral esquerda e (B) lateral direita. A atelectasia pulmonar, relacionada a anestesia, é vista como um padrão alveolar sobreposto ao coração (linha pontilhada preta). (C) A ultrassonografia pulmonar revelou consolidação periférica (triângulo pontilhado branco) e (D) coalescência de linhas B verticais (setas), indicando síndrome alvéolo-intersticial .



Fonte: BARTLETT *et al.* (2022).

8.2 Exames Hematológicos e Bioquímicos

KARIKALAN *et al.* (2021) observou que os valores hematológicos e bioquímicos de leões-asiáticos (*Panthera leo leo*) infectados por SARS-CoV-2 indicaram estado de saúde comprometido, sugerindo infecção bacteriana secundária e alterações hepáticas e renais. Enquanto, a contagem total de leucócitos, contagem absoluta de neutrófilos, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), nitrogênio ureico no sangue (BUN) e creatinina apresentaram tendência crescentes.

8.3 Métodos de Coleta e Testagem

Os Médicos Veterinários devem usar seu pensamento clínico, inclusive considerando outras causas comuns à doença, ao decidirem se devem testar animais para o SARS-CoV-2 (CDC, 2022). Se for tomada a decisão, recomenda-se o teste RT-PCR (Transcrição Reversa Seguida de Reação em Cadeia da Polimerase) para testar amostras orais, nasais e/ou fecais/retais (WOAH, 2022c).

O RT-PCR é um método de diagnóstico molecular, que permite a amplificação de fragmentos de Ácido Ribonucleico de RNA de fita simples. Isto resulta em cDNA (Ácido Desoxirribonucleico Complementar), que é o modelo necessário para a Reação em Cadeia de Amplificação (PCR). Para isso, o RNA deve primeiro ser retrotranscrito por uma enzima, a transcriptase reversa. A visualização da reação de amplificação é dada através da liberação de fluorescência, pelo sistemas de sondas específicas marcadas com fluorocromos, que estão hibridizados com fragmentos de cDNA. Estas sondas emitem sinais fluorescentes em tempo real, proporcional à quantidade de produto PCR produzido, construindo uma curva de amplificação exponencial (ROGERS *et al.*, 2020).

Os *swabs* nasais e orais são métodos úteis de coleta, se já houverem planos de sedar os animais para outros procedimentos ou se os animais foram condicionados a tolerar a amostragem enquanto estão acordados (CDC, 2021).

Também podem ser coletadas amostras fecais ou amostras de órgãos internos *post mortem*, em situações em que a amostragem direta não é possível ou pode comprometer o bem-estar do animal. Atualmente existem vários ensaios moleculares e sorológicos em uso em laboratórios de diagnóstico veterinário que são úteis em várias espécies animais suscetíveis (CDC, 2022).

8.3.1 Swabs Nasais e Orais

Em grandes felídeos, parece haver uma boa correlação entre as cargas virais orais e nasais, assim, a testagem direta em *swabs* de ambas as origens podem ter a mesma equivalência (LECU; BERTELSEN; WALZER, 2022).

No Parc Zoológic de Barcelona, na Espanha, leões-angolanos foram treinados com um alvo e permitiram que a coleta de *swab* nasal fosse realizada pelos seus cuidadores (Figura 4). Cotonetes estéreis de algodão foram inseridos na cavidade nasal dos animais, fazendo movimentos de rotação e extraídos. (FERNANDEZ-BELLON *et al.*, 2021).

Figura 4 - Procedimento de coleta de *swab* nasal em leões.



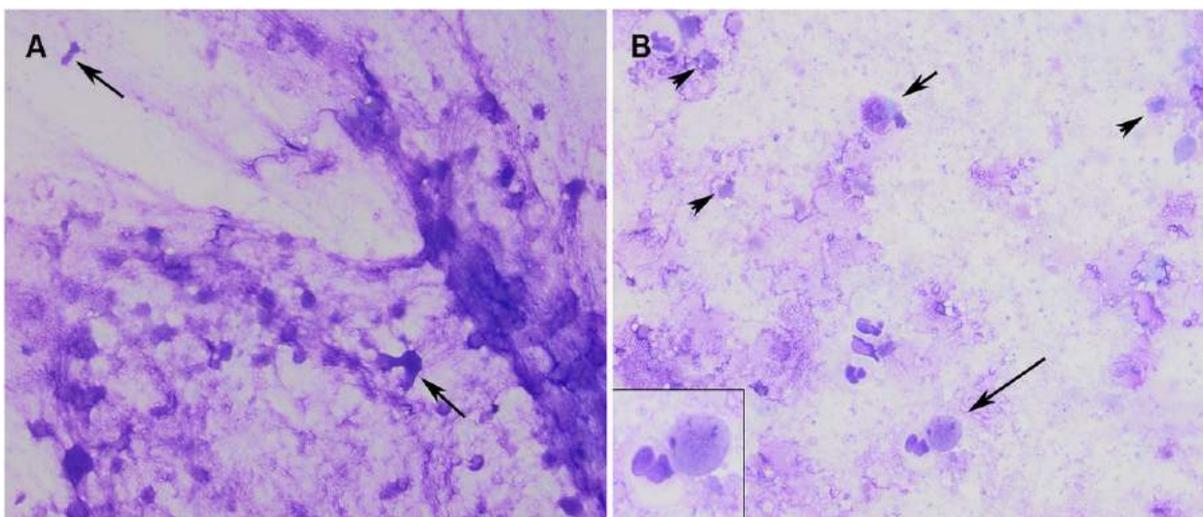
Fonte: Adaptada de FERNÁNDEZ-BELLON *et al.* (2021).

8.3.2 Lavado Traqueal

BARTLETT *et al.* (2021) realizou uma lavagem traqueal e coleta do fluido numa fêmea de tigre-malaio infectada por SARS-CoV-2. Com o animal anestesiado, foi instilado lidocaína (40mg, tópica) nas pregas laríngeas para minimizar o reflexo da tosse. Um tubo foi introduzido na traqueia proximal por técnica estéril e injetado 60mL de solução salina estéril, recuperando parte do fluido instilado com a aspiração.

MCALOOSE *et al.* (2020) observou no exame citológico do líquido do lavado traqueal (Figura 5), do mesmo animal citado anteriormente, células epiteliais necróticas e inflamatórias, consistente com traqueíte. A amostra foi positiva para SARS-CoV-2 por RT-PCR.

Figura 5 - Citologia de lavado traqueal de uma tigresa infectada por SARS-CoV-2. (A) O material floculento da traqueia consiste em um muco viscoso com células degeneradas emaranhadas, caracterizadas por núcleos condensados e perda de características celulares distintas (setas). (B) Poucas células intactas (seta curta) e células epiteliais degeneradas (seta longa) são misturadas com abundantes detritos celulares amorfos e muco degenerado granular (pontas de setas).



Fonte: Adaptada de MCALOOSE *et al.* (2020).

8.3.3 Amostra Fecal

Embora a amostragem fecal tenha sido sugerida como uma alternativa válida para monitorar a infecção em animais, ela pode ser menos sensível do que a amostragem respiratória e pode não corresponder à doença respiratória descrita. Isso é relevante no que se diz a respeito ao manejo de felídeos selvagens e coleta segura de amostras em zoológicos (FERNANDEZ BELLON *et al.*, 2022).

A detecção de RNA do SARS-CoV-2 nas fezes por PCR indica a presença de fragmentos de RNA viral não infeccioso, vírus viável potencialmente intacto ou ambos. No entanto, o isolamento do vírus confirma a presença de vírus viáveis que poderiam servir como fonte de infecção. A maioria dos testes fecais em pacientes humanos com COVID-19 foi realizada por PCR. Ainda assim, alguns estudos usando isolamento de vírus e microscopia eletrônica confirmaram que os humanos podem eliminar vírus viáveis nas fezes (AMIRIAN, 2020; WANG *et al.*, 2020)

Em humanos infectados por SARS-CoV-2, a excreção fecal de RNA geralmente persiste por 3 semanas ou mais, mesmo após o desaparecimento dos sinais clínicos (SHI *et al.*, 2020; WO *et al.*, 2020; WU *et al.* 2020).

A duração do derramamento de RNA viral nas fezes em grandes felídeos pode durar mais de 3 semanas. Por outro lado, felinos domésticos inoculados experimentalmente com SARS-CoV-2 cessaram em uma semana. Os achados de excreção prolongada de RNA viral fecal, a recuperação de vírus viável nas fezes e a recorrência espontânea de excreção fecal de RNA após cessação prolongada dos sinais respiratórios, suportam evidências de replicação ativa do vírus no trato intestinal (BARTLETT *et al.*, 2021).

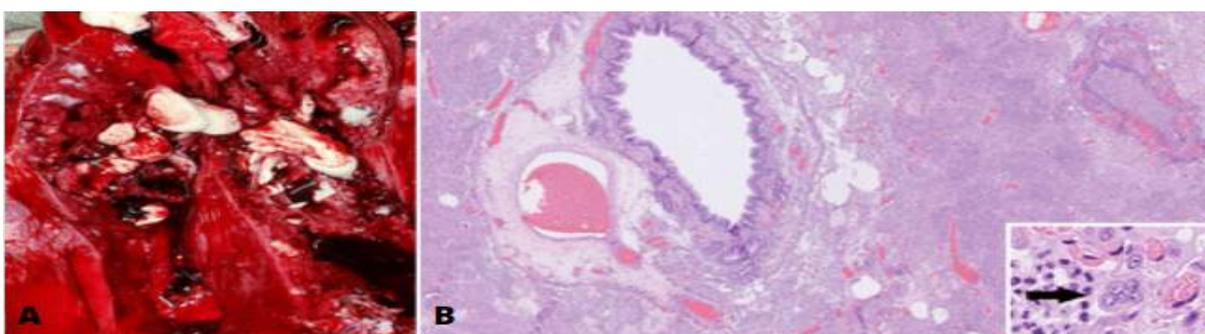
O sequenciamento de RNA viral nas fezes pode indicar infecção por diferentes genótipos de SARS-CoV-2, sugerindo que eles foram infectados em eventos de transmissão não relacionados (MCALOOSE *et al.*, 2020; BARTLETT *et al.*, 2021).

8.4 Necropsia e Achados Histopatológicos

Uma tigresa de 20 anos, em um zoológico no Texas, desenvolveu uma tosse progressiva, descarga nasal e pneumonia. Um *swab* fecal *ante mortem* foi positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR e o Sequenciamento de Genoma Completo (WGS) identificou o genótipo B.1.234. (ROTSTEIN *et al.*, 2022).

Na necropsia (Figura 6), o pulmão estava consolidado e com presença de exsudato purulento nos bronquíolos. Nos espaços bronquiolares e alveolares, foram encontrados macrófagos, neutrófilos viáveis e degenerados, detritos celulares necróticos e cocos bacterianos. Além disso, dentro dos espaços alveolares, haviam poucas células sinciciais, assim como, hiperplasia de pneumócitos tipo II e proliferação de fibroblastos. Os achados histopatológicos constataram broncopneumonia bacteriana supurativa. Uma cultura de *swab* do pulmão promoveu o crescimento de *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* (ROTSTEIN *et al.*, 2022).

Figura 6 - Necropsia do pulmão de uma tigresa infectada por SARS-CoV-2. (A) Pneumonia supurativa. Na seção de corte, o exsudato purulento está presente dentro do lúmen brônquico. O pulmão está consolidado e congesto. (B) Broncopneumonia estreptocócica supurativa. Os alvéolos estão preenchidos com células inflamatórias, incluindo macrófagos, neutrófilos e poucas células sinciciais (seta).



Fonte: Adaptada de ROTSTEIN *et al.* (2022).

As lesões pulmonares presentes neste caso foram semelhantes às relatadas em gatos domésticos. A persistência das células sinciciais no pulmão tem sido descrita em humanos com um curso bifásico de replicação viral inicial e RT-PCR positivo, seguido de hiperinflamação sem vírus detectável (BUSSANI *et al.*, 2020; ROTSTEIN *et al.*, 2022).

9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Antes que um diagnóstico provisório de infecção por SARS-CoV-2 seja estabelecido, outras doenças respiratórias e digestivas devem ser descartadas. A existência de um vínculo epidemiológico com infecção confirmada, em humanos ou outros animais, deve ser considerada no momento de elaborar uma lista de diagnósticos diferenciais (WOAH, 2022a).

Nos casos de infecção por SARS-CoV-2 relatados em felídeos selvagens, as amostras de sangue foram analisadas para presença de hemoprotozoários ou riquetsias. As amostras respiratórias foram analisadas por RT-PCR para *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma cynos*, *Mycoplasma felis*, Pneumovírus, *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, Calicivírus Felino (FCV), Herpesvírus Felino Tipo 1 (FHV-1) e Vírus da Influenza A (subtipos H5 e H7). Também foram feitos testes para outros patógenos como *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia felis*, *Chlamydia abortus*, Vírus da Cinomose Canina (CDV) e Vírus da Panleucopenia Felina (FPV) (BARTLETT *et al.*, 2021; KARIKALAN *et. al*, 2021).

10 PROGNÓSTICO

No Parc Zoològic de Barcelona, na Espanha, leões-angolanos (*Panthera leo bleyenberghi*) naturalmente infectados se recuperaram dos sinais clínicos respiratórios entre 2-3 semanas após a infecção, desenvolvendo respostas humorais robustas contra o SARS-CoV-2 entre 2-5 semanas após a infecção. Consistente com estudos realizados em um tigris no Bronx Zoo, todos os leões apresentaram altos níveis de anticorpos neutralizantes (nAbs) contra a proteína *Spike* e o domínio de ligação do receptor (RBD) de SARS-CoV-2. Embora tenha sido registrado a diminuição de nAbs e anticorpos que visam o RBD, durante um período de 4 meses após a infecção (MCALOOSE *et al.*, 2020; FERNÁNDEZ-BELLON *et al.*, 2021).

11 TRATAMENTO

O tratamento para a COVID-19 em animais deve ser pensado para o alívio dos sinais clínicos, principalmente respiratórios e digestivos, com o uso de broncodilatadores e oxigenioterapia, para os casos de dificuldade respiratória grave, antieméticos e anti-inflamatórios não esteroidais. Para evitar infecções secundárias por bactérias e fungos, podem ser usados antibióticos (LECU; BERTELSEN; WALZER, 2022).

Em felídeos selvagens com sinais clínicos graves, os glicocorticóides foram utilizados com sucesso. Baseado na observação histopatológica da inflamação no pulmão e no tecido respiratório superior com baixa ou nenhuma presença viral, foi usada uma dose oral diária baixa de prednisolona ou dexametasona. Uma única dose de glicocorticóides injetável pareceu eficaz em tigres severamente afetados (LECU; BERTELSEN; WALZER, 2022).

Drogas antitrombóticas como a heparina, usada na medicina humana para o combate da trombose pulmonar, tem sido eficaz em tigres severamente afetados, com a administração de apenas uma dose (LECU; BERTELSEN; WALZER, 2022; POLI *et al.*, 2022,).

No Bronx Zoo, tigres e leões foram tratados com Amoxicilina + Ácido Clavulânico (11,5-14 mg/kg, VO, BID, por 14-21 dias) no início dos sinais clínicos. Um dos tigres que apresentava persistência dos sinais clínicos, foi tratado com Cefovecina Sódica (8 mg/kg, SC), Penicilina (30.000 UI/kg, SC) e fluidoterapia com solução de Ringer com lactato (11,4 mL/kg, SC). Também foi observada a diminuição de apetite no mesmo animal, sendo administrado Maropitant (1 mg/kg, VO, SID, por 7 dias) e Meloxicam (0,2 mg/kg, VO, uma vez; seguido de 0,1 mg/kg, VO, SID, por 7 dias), havendo o retorno do apetite no dia seguinte (BARTLETT *et al.*, 2021).

Num zoológico privado, na África do Sul, pumas e leões não responderam à terapia antibiótica realizada com Amoxicilina + Ácido Clavulânico. Um dos pumas foi tratado com Doxiciclina (IM), Meloxicam (0,05 mg/kg/SC) e Kyroligo (0,1 mL/kg), um suplemento vitamínico. Enquanto, um dos leões foi tratado com uma dose única de Dexametasona (IV), quando começou a desenvolver pneumonia demonstrada em alterações brônquicas nas radiografias e Tulatromicina (200 mg/SC), para uma infecção bacteriana secundária. O tratamento instituído resultou na recuperação completa dos animais (KOEPPPEL *et al.*, 2022).

12 CONTROLE E PREVENÇÃO

O *Felid TAG* (2021), um comitê de conselheiros com expertise em questões relacionadas à felinos selvagens, da Associação Norte Americana de Zoológicos e Aquários (AZA), elaborou uma série de diretrizes para o manejo de espécies de felinos selvagens durante a pandemia do SARS-CoV-2. O grupo recomenda que cada instituição revise seus protocolos, incluindo:

1. Limitar o acesso aos animais somente ao pessoal necessário;
2. Manter um registro do pessoal que trabalha com espécies suscetíveis, para rastreamento de contato, caso necessário;
3. Avaliar a proximidade com os animais nos bastidores e espaços públicos, adicionando barreiras, caso necessário;
4. Praticar o distanciamento social, mantendo uma distância mínima de 1,8m dos animais, independente do status de vacinação humana;
5. Uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs), incluindo máscaras cirúrgicas de múltiplas camadas ou N95
6. Desinfecção frequente de todas as superfícies que geralmente entram em contato humano e animal, incluindo fômites como tigelas de alimentos;
7. Uso de luvas descartáveis ao manipular alimentos e itens que entrarão em contato com os animais, como itens de enriquecimento ambiental;
8. Considerar a ampla vacinação dos funcionários, para proteger tanto as pessoas, quanto os animais;
9. Relatar qualquer sintoma incomum nos animais ou casos suspeitos ao Médico Veterinário;
10. Testar os casos suspeitos para que medidas preventivas adicionais possam ser tomadas, para limitar a propagação entre animais, garantir a segurança do pessoal e contribuir para uma melhor compreensão do SARS-CoV-2 em felinos não domésticos.

13 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde que os primeiros casos de infecção natural por SARS-CoV-2 foram descritos em tigres e leões, em 2020, nos Estados Unidos, houve um aumento preocupante no número de infecções. A transmissão zoonótica reversa de SARS-CoV-2, representa um risco para felídeos selvagens mantidos sob cuidados humanos. Medidas preventivas devem ser implementadas em zoológicos e outros locais onde esses animais possam ter exposições frequentes aos seres humanos, com o objetivo de prevenir tais eventos. É importante ressaltar que as medidas de biossegurança focadas nos aspectos da Saúde Única, são de grande importância para impedir ou minimizar a transmissão de zoonoses emergentes. O fato destes animais serem suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2 e eliminar o vírus em secreções respiratórias e fezes, torna importante que sejam realizados mais estudos.

REFERÊNCIAS

AMIRIAN, E. S. Potential Fecal Transmission of SARS-CoV-2: Current Evidence and Implications for Public Health. **International Journal of Infectious Diseases**, Amsterdam, v. 95, p. 363-370, 2020.

ASHOUR, H. M. *et al.* Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. **Pathogens**, Basel, v. 9, n. 3, p. 186, 2020.

BARTLETT, S. L. *et al.* SARS-CoV-2 Infection and Longitudinal Fecal Screening in Malayan Tigers (*Panthera tigris jacksoni*), Amur Tigers (*Panthera tigris altaica*), and African Lions (*Panthera leo krugeri*) at the Bronx Zoo, New York, USA. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Florida, v. 51, n. 4, p. 733-744, 2021.

BROOKE, G, N.; PRISCHI, F. Structural and Functional Modelling of SARS-CoV-2 Entry in Animal Models. **Scientific Reports**, United Kingdom, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2020.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **COVID-19 Investigations of Big Cats at Zoos and Sanctuaries**. 2021. Disponível em: www.aazv.org/resource/resmgr/docs/BigCat_Invest_Factsheet_FINA.pdf. Acesso em: 01 maio 2022.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Evaluation for SARS-CoV-2 Testing in Animals**. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/animals/animal-testing.html>. Acesso em: 01 maio 2022.

CHAN, J. F. W. *et al.* Genomic Characterization of the 2019 Novel Human-Pathogenic Coronavirus Isolated from a Patient with Atypical Pneumonia after Visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 221-236, 2020.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. Origin and Evolution of Pathogenic Coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, United Kingdom, v. 17, n. 3, p. 181-192, 2019.

DO VALE, B. *et al.* Bats, Pangolins, Minks and Other Animals - Villains or Victims of SARS-CoV-2?. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 45, n. 1, p. 1-19, 2021.

ENCYCLOPÆDIA BRITANNICA. **SARS-CoV-2**. 2022. Disponível em: <https://www.britannica.com/science/2019-nCov#/media/1/2158118/245650>. Acesso em 15 maio 2022.

FELID TAG. **Updated Guidance for Working Around Non-Domestic Felid Species During the SARS-CoV-2 Pandemic**. 2021. Disponível em: www.aazv.org/resource/resmgr/docs/Guidance_for_working_around_.pdf. Acesso em: 24 abr. 2022.

FERNÁNDEZ-BELLON, H. *et al.* Monitoring Natural SARS-CoV-2 Infection in Lions (*Panthera leo*) at the Barcelona Zoo: Viral Dynamics and Host Responses. **Viruses**, Basel, v. 13, n. 9, p. 1683, 2021.

FRUTOS, R. *et al.* COVID-19 and Emerging Infectious Diseases: The Society is Still Unprepared for The Next Pandemic. **Environmental Research**, New York, v. 202, p. 111676, 2021.

GAO, Y. *et al.* Mind the Feline Coronavirus: Comparison with SARS-CoV-2. **Gene**, Amsterdam, v. 825, p. 146443, 2022.

HIKMET, F. *et al.* The Protein Expression Profile of ACE2 in Human Tissues. **Molecular Systems Biology**, London, v. 16, n. 7, p. e9610, 2020.

HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, Cambridge, v. 181, n. 2, p. 271-280. e8, 2020.

HOSSEINI, E. S. *et al.* The Novel Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of Action, Detection and Recent Therapeutic Strategies. **Virology**, London, v. 551, p. 1-9, 2020.

KARIKALAN, M. *et al.* Natural Infection of Delta Mutant of SARS-CoV-2 in Asiatic Lions of India. **Transboundary and Emerging Diseases**, Berlin, 2021.

KLAUS, J. *et al.* Detection and Genome Sequencing of SARS-CoV-2 in a Domestic Cat with Respiratory Signs in Switzerland. **Viruses**, Basel v. 13, n. 3, p. 496, 2021.

KOEPPEL, K. N. *et al.* SARS-CoV-2 Reverse Zoonoses to Pumas and Lions, South Africa. **Viruses**, Basel, v. 14, n. 1, p. 120, 2022.

LEAN, F. *et al.* Differential Susceptibility of SARS-CoV-2 in Animals: Evidence of ACE2 Host Receptor Distribution in Companion Animals, Livestock and Wildlife by Immunohistochemical Characterisation. **Transboundary and Emerging Diseases**, Berlin, 2021.

LECU, A.; BERTELSEN, M.; WALZER, C. **Science-Based Facts & Knowledge About Wild Animals, Zoos and SARS-CoV-2 Virus**. 2022. Disponível em: www.eazwv.org/resource/resmgr/files/transmissible_diseases_handbook/5th_ed_transmissible_diseases_handbook/chapters/2_covid19_faq_v9_17_january_.pdf. Acesso em: 14 abr. 2022.

MATHAVARAJAH, S.; DELLAIRE, G. Lions, Tigers and Kittens too: ACE2 and Susceptibility to COVID-19. **Evolution, Medicine, and Public Health**, Oxford, v. 2020, n. 1, p. 109-113, 2020.

MCALOOSE, D. *et al.* From People to *Panthera*: Natural SARS-CoV-2 Infection in Tigers and Lions at the Bronx Zoo. **MBio**, Washington, v. 11, n. 5, p. e02220-20, 2020.

MISHRA, A. *et al.* SARS-CoV-2 Delta Variant among Asiatic Lions, India. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 27, n. 10, p. 2723, 2021.

MUÑOZ-FONTELA, C. *et al.* Animal Models for COVID-19. **Nature**, United Kingdom, v. 586, n. 7830, p. 509-515, 2020.

ORTIZ, M. E. *et al.* Heterogeneous Expression of the SARS-Coronavirus-2 Receptor ACE2 in the Human Respiratory Tract. **EBioMedicine**, Amsterdam, v. 60, p. 102976, 2020.

PEERI, N. C. *et al.* The SARS, MERS and Novel Coronavirus (COVID-19) Epidemics, the Newest and Biggest Global Health Threats: What Lessons Have We Learned?. **International Journal of Epidemiology**, Oxford, v. 49, n. 3, p. 717-726, 2020.

POLI, D. *et al.* Low in-Hospital Mortality Rate in Patients with COVID-19 Receiving Thromboprophylaxis: Data from the Multicentre Observational START-COVID Register. **Internal and Emergency Medicine**, Italy, p. 1-9, 2022.

REHMAN, S. U. *et al.* Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. **Pathogens**, Basel, v. 9, n. 3, p. 240, 2020.

ROGERS, A. A. *et al.* Evaluation of Transport Media and Specimen Transport Conditions for the Detection of SARS-CoV-2 by Use of Real-Time Reverse Transcription-PCR. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 58, n. 8, p. e00708-20, 2020.

ROTSTEIN, D. S. *et al.* Investigation of SARS-CoV-2 Infection and Associated Lesions in Exotic and Companion Animals. **Veterinary Pathology**, New York, p. 03009858211067467, 2022.

SANTINI, J. M.; EDWARDS, S. J. L. Host Range of SARS-CoV-2 and Implications for Public Health. **The Lancet Microbe**, United Kingdom, v. 1, n. 4, p. e141-e142, 2020.

SHI, J. *et al.* Susceptibility of Ferrets, Cats, Dogs, and Other Domesticated Animals to SARS–Coronavirus 2. **Science**, Washington, v. 368, n. 6494, p. 1016-1020, 2020.

SMITH, M. J. *et al.* Point-of-Care Lung Ultrasound in Patients with COVID-19 – A Narrative Review. **Anaesthesia**, United Kingdom, v. 75, n. 8, p. 1096-1104, 2020.

SUNGNAK, W. *et al.* SARS-CoV-2 Entry Factors are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells Together with Innate Immune Genes. **Nature Medicine**, United Kingdom, v. 26, n. 5, p. 681-687, 2020.

WANG, L. *et al.* Complete Genome Sequence of SARS-CoV-2 in a Tiger From a US Zoological Collection. **Microbiology Resource Announcements**, Washington, v. 9, n. 22, p. e00468-20, 2020.

World Health Organization (WHO). **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 15 maio 2022.

World Health Organization (WHO). **Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the virus that causes it.** 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Acesso em: 28 abr. 2022.

World Organisation for Animal Health (WOAH). **Infection with SARS-CoV-2 in Animals.** 2022a. Disponível em: <https://www.woah.org/app/uploads/2022/02/en-factsheet-sars-cov-2.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2022.

World Organisation for Animal Health (WOAH). **COVID-19: Events in Animals.** 2022b. Disponível em: <https://www.woah.org/en/what-we-offer/emergency-and-resilience/covid-19#ui-id-3>. Acesso em: 11 jun. 2022.

World Organisation for Animal Health (WOAH). **COVID-19: Questions and Answers.** 2022c. Disponível em: <https://www.woah.org/en/what-we-offer/emergency-and-resilience/covid-19#ui-id-2>. Acesso em: 11 jun. 2022.

WU, Y. *et al.* Prolonged Presence of SARS-CoV-2 Viral RNA in Faecal Samples. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, United Kingdom, v. 5, n. 5, p. 434-435, 2020.

YOON, S. H. *et al.* Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea. **Korean Journal of Radiology**, Seoul, v. 21, n. 4, p. 494-500, 2020.

ZHAI, X. *et al.* Comparison of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Protein Binding to ACE2 Receptors from Human, Pets, Farm Animals, and Putative Intermediate Hosts. **Journal of Virology**, Washington, v. 94, n. 15, p. e00831-20, 2020.

ZHOU, P. *et al.* A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. **Nature**, United Kingdom, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.