



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA

CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

LUIZ EDUARDO DE LIMA DA SILVA

**PESQUISA EXPERIMENTAL COM ANIMAIS DE LABORATÓRIO NO
ESTUDO DA COVID-19: UMA REVISÃO**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA

CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

LUIZ EDUARDO DE LIMA DA SILVA

**PESQUISA EXPERIMENTAL COM ANIMAIS DE LABORATÓRIO NO ESTUDO DA
COVID-19: UMA REVISÃO**

TCC apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico da Vitória, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Rogério de Freitas Silva

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do programa de geração automática doSIB/UFPE.

Silva, Luiz Eduardo de Lima da.

Pesquisa experimental com animais de laboratório no estudo da covid-19:
uma revisão / Luiz Eduardo de Lima da Silva. - Vitória de Santo Antão, 2022.

33 : il., tab.

Orientador(a): Sebastião Rogério de Freitas Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Nutrição - Bacharelado, 2022.

1. SARS-CoV-2. 2. Experimentação. 3. Modelo animal. I. Silva, Sebastião
Rogério de Freitas . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

LUIZ EDUARDO DE LIMA DA SILVA

**PESQUISA EXPERIMENTAL COM ANIMAIS DE LABORATÓRIO NO
ESTUDODACOVID-19: UMA REVISÃO**

TCC apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico da Vitória, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Nutrição.

Aprovado em: 11/11/2022.

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dr. Sebastião Rogério de Freitas Silva (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Vinicius Vasconcelos de Oliveira (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Vanessa Maria dos Santos (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ser minha força e coragem, a minha família pelo apoio e amor, a minha noiva Maíra por toda a ajuda, incentivo e amor, ao professor Rogério por toda orientação e parceria durante toda graduação e as amizades construídas.

RESUMO

A pesquisa experimental com animais é muito importante para a humanidade, pois contribui para descobertas de estratégias de prevenção e tratamento de doenças, desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas, fármacos e alimentos, antecedendo os testes finais que são feitos na população humana. Portanto, este estudo objetivou construir uma revisão na literatura sobre pesquisa experimental com animais no estudo da COVID-19. Trata-se de uma revisão da literatura seguindo critérios exploratórios, no qual foram utilizados 30 estudos dos anos de 2019 a 2022, selecionados das bases de dados: Periódicos Capes, Scielo e PubMed. A análise dos artigos mostrou que as pesquisas científicas com modelos experimentais de camundongos, hamsters, furões, cachorros, gatos e primatas não humanos trazem uma relevância e avanços para a saúde pública. Mediante incentivos da inovação do desenvolvimento de vacinas e meios de prevenção da COVID-19, comportamento dos sinais e sintomas mediante a infecção do vírus SARS-CoV-2 e outras medidas que auxiliam para melhor condução da pandemia atual. Portanto, pode-se concluir que a análise comparativa dos estudos com animais utilizados na experimentação do Sars-CoV-2 apresentam particularidades para cada espécie, com vantagens e desvantagens, demonstrando expressivas contribuições para o estudo da COVID-19, que vai ao encontro do que é esperado na pesquisa básica experimental, com projeção de resultados obtidos para a pesquisa aplicada em humanos.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; experimentação; modelo animal.

ABSTRACT

Experimental research with animals is very important for humanity, as it contributes to the discovery of strategies for the prevention and treatment of diseases, the development of new surgical techniques, drugs and foods, preceding the final tests that are carried out on the human population. Therefore, this study aimed to build a literature review on experimental research with animals in the study of COVID-19. This is a literature review following exploratory criteria, in which 30 studies from the years 2019 to 2022 were used, selected from the databases: Capes, Scielo and PubMed journals. The analysis of the articles showed that scientific research with experimental models of mice, hamsters, ferrets, dogs, cats and non-human primates bring relevance and advances to public health. By encouraging innovation in the development of vaccines and means of preventing COVID-19, behavior of signs and symptoms through the infection of the SARS-CoV-2 virus and other measures that help to better manage the current pandemic. Therefore, it can be concluded that the comparative analysis of the studies with animals used in the experimentation of Sars-CoV-2 present particularities for each species, with advantages and disadvantages, demonstrating significant contributions to the study of COVID-19, which meets the which is expected in basic experimental research, with projection of results obtained for applied research in humans.

Keyword: SARS-CoV-2; experimentation; models, animal.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Comparação da inoculação do vírus SARS-CoV-2 via intranasal e via intragástrica entre camundongos normais e geneticamente modificados	15
Figura 2 - Estudo de transmissão sem contato de SARS-CoV-2 no modelo hamster sírio	18
Figura 3 - Avaliação da transmissão de SARS-CoV-2 por contato direto e indireto entre furões	20
Quadro 1 - Estudos com camundongos na COVID-19.....	16
Quadro 2 - Pesquisas com hamster sírio na COVID-19	19
Quadro 3 - Trabalhos com furões na COVID-19	21
Quadro 4 - Resultados da pesquisa com cães na COVID-19	23
Quadro 5 - Dados obtidos na pesquisa com gatos na COVID-19	24
Quadro 6 - Análises obtidas na pesquisa com primatas não humanos na COVID-19	26

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 Objetivo Geral.....	11
2.2 Objetivos Específicos	11
3 JUSTIFICATIVA.....	12
4 MATERIAL E MÉTODOS	13
5 REVISÃO DA LITERATURA	14
5.1 Pesquisa com camundongos.....	14
5.2 Pesquisa com hamsters	17
5.3 Pesquisa com furões	19
5.4 Pesquisa com cães	21
5.5 Pesquisa com gatos.....	23
5.6 Pesquisas com primatas não humanos	24
6 DISCUSSÃO	27
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

A pandemia causada pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), responsável pela doença COVID-19, é a 5ª documentada no mundo após a gripe de 1918 (LIU; KUO; SHIH, 2020). Ocasionalmente grandes impactos que afetam a saúde e a economia da população mundial, agravando as taxas de morbidade e mortalidade. Teve seu início na China com rápida disseminação, atingindo mais de 100 países e territórios nos cinco continentes (BRITO *et al.*, 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as primeiras manifestações de episódios da infecção pelo novo coronavírus foram relatadas em 31 de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China. Foram descritas como uma pneumonia promovida por agente desconhecido, sendo reportados às autoridades de saúde competentes, que os indivíduos infectados manifestavam tosse, febre, odinofagia, cefaleia e anosmia.

Por ser pouco conhecido, o novo coronavírus teve o seu genoma sequenciado pelos cientistas, sendo possível identificar esse vírus como o sétimo membro da família coronavírus, com grande capacidade para infectar humanos (ZHU *et al.*, 2020).

Vale salientar que a experimentação animal é muito importante para a humanidade, pois contribui para descobertas de estratégias de prevenção e tratamento de doenças, com o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas, desenvolvimento de fármacos e alimentos, antecedendo os testes finais que são feitos na população humana (REZENDE; PELUZIO; SABARENSE, 2008).

O uso de animais é muito comum em estudos científicos, ratos e camundongos são os mais utilizados por serem mamíferos de fácil manipulação, baixo custo e que apresentam muitas semelhanças com os humanos, em sistemas orgânicos, mecanismos de regulação psicológica e áreas cerebrais (PILCHER, 2004).

Durante a pandemia da COVID-19 aconteceu uma corrida científica para que se pudesse produzir conhecimento sobre o SARS-CoV-2 e desenvolver o mais rápido possível as vacinas que combatessem o vírus e suas variantes. Nesse período foram investigados animais que pudessem assemelhar às condições favoráveis encontradas pelo vírus no organismo humano (BRITO *et al.*, 2020). A ciência buscou modelos animais que fossem suscetíveis a contaminação pela SARS-CoV-2 e pudessem ser base de estudos para identificação das características da replicação do vírus, sinais clínicos, transmissão e respostas imunológicas (MUÑOZ-FONTELA *et al.*, 2020).

Nesse sentido, o nosso trabalho visa reportar os principais modelos de animais de laboratório que foram utilizados na pesquisa experimental para o estudo da COVID-19.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Construir um estudo sobre pesquisa experimental com animais de laboratório no estudo da COVID-19.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar quais modelos experimentais são mais utilizados na pesquisa de COVID-19;
- Descrever os principais resultados observados nas pesquisas realizadas com animais na COVID-19;
- Avaliar a importância da utilização desses animais na pesquisa da COVID-19.

3 JUSTIFICATIVA

A temática da pesquisa mostra-se necessária para o desenvolvimento de estudos sobre a utilização de modelos animais experimentais na pesquisa da COVID-19. Uma vez que os estudos analisam comparativamente os diferentes modelos experimentais, seguindo os princípios éticos da pesquisa.

Desse modo, é importante o conhecimento, identificação e divulgação sobre a importância de pesquisas realizadas com os animais, para permitir o entendimento e a necessidade de investimentos em pesquisas experimentais, bem como a identificação dos animais que apresentam mais vantagens na sua utilização, para obter um maior nível de confiabilidade científica.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia empregada neste estudo foi a de revisão da literatura desenvolvida seguindo os critérios do estudo exploratório, sobre a pesquisa experimental com animais de laboratório no estudo da COVID-19. A pesquisa foi realizada com base em artigos de revista científica em inglês e português, entre os anos de 2019 e 2022 nas bases de dados disponíveis: Periódicos CAPES (SciELO e PubMed). A busca foi realizada com as seguintes palavras-chaves: SARS-CoV-2; Experimentação (Experimentation); Modelo Animal (Animal Models). Os critérios de inclusão foram: Artigos publicados nos últimos dois anos, período relativo a pandemia, estudos que abordem os animais na pesquisa com COVID-19. Foram construídas tabelas com intuito de inserir os artigos mais importantes na elaboração deste trabalho com evidências científicas e informações originais. Além disso, foi possível elaborar uma pergunta condutora para nortear o assunto do TCC: A pesquisa experimental com animais de laboratório no estudo da COVID-19 foi útil no combate à pandemia? Mediante esse questionamento buscou-se investigar estudos sobre o tema exposto.

5 REVISÃO DA LITERATURA

5.1 Pesquisa com camundongos

Modelos experimentais com animais que possam reproduzir a evolução clínica da COVID-19 que afeta humanos, são de extrema importância na pesquisa para que possam ser desenvolvidas drogas e vacinas. O camundongo (*Mus musculus*) não é naturalmente suscetível à infecção pelo SARS-CoV-2 quando infectado por via intranasal ou intragástrica, já que o vírus não se liga ao receptor ACE2 do camundongo (SUN *et al.*, 2020).

A Enzima Conversora de Angiotensina 2 - ACE2 ou ECA2 em português, que participa da regulação negativa do Sistema Renina-Angiotensina, é encontrada nos tecidos respiratório superior e inferior, miocárdio e mucosa gastrointestinal. O papel fisiológico da ACE2 nas vias respiratórias é ainda desconhecido, no entanto, em camundongos, foi demonstrado que ela protege de lesões pulmonares graves relacionadas à sepse, aspiração e pneumonias (SCHOLZ *et al.*, 2020).

Vários estudos demonstraram que o SARS-CoV-2 utiliza o ACE2 para entrar nas células, sendo relacionado com a rápida disseminação do vírus em humanos. Portanto, para infectar humanos, o vírus SARS-CoV-2 reconhece o receptor de entrada hACE2 na superfície das células (WALLS *et al.*, 2020).

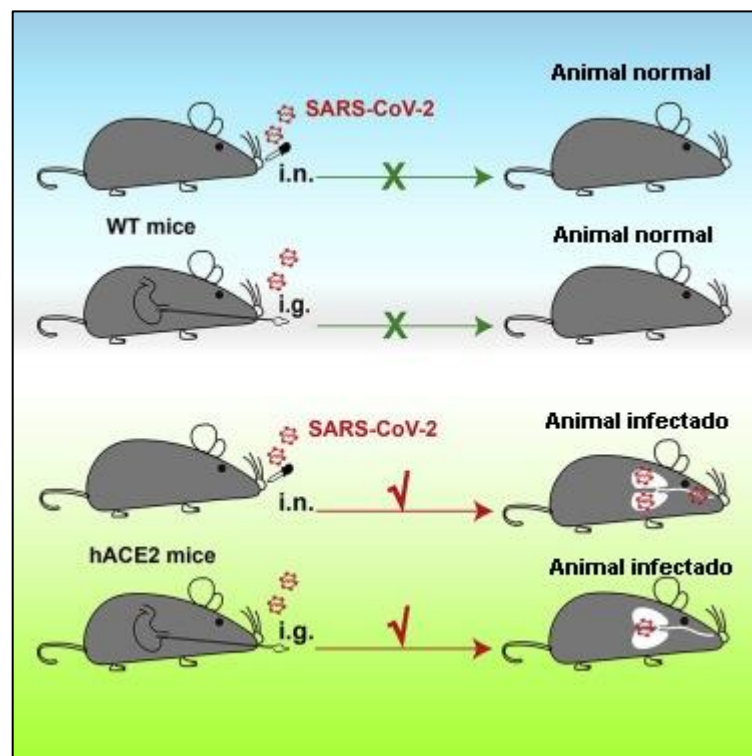
Assim, para o camundongo participar das pesquisas da COVID-19, foi necessário modificá-lo geneticamente, para que passasse a expressar o receptor ACE2 de humanos (hACE2), e esses animais transgênicos também foram denominados cientificamente de “camundongos humanizados” (SUN *et al.*, 2020).

A obtenção desse “camundongo humanizado” ocorre através da técnica CRISPR/Cas9 que é utilizada para realizar a edição do genoma através da quebra do DNA pela enzima Cas9 que possui dois domínios de nucleases, guiada a partir de uma sequência de RNA, que é capaz de se parear com as bases de uma sequência-alvo, causando quebras na dupla-fita de DNA, após a quebra o mecanismo de reparo intracelular corrige o erro na dupla-fita do DNA modificando a sua sequência (AREND *et al.*, 2017).

Os camundongos transgênicos, passam a expressar grande quantidade de hACE2 no pulmão, esses animais quando infectados via intranasal com o SARS-CoV-2 apresentaram altas cargas virais nas regiões da traqueia, pulmão e cérebro, porém

nenhuma morte foi relatada, e quando infectados via intragástrica também foi possível identificar alterações pulmonares (Figura 1). Embora não tenham sido observadas fatalidades, foi relatada uma maior intensidade da pneumonia intersticial e dos níveis de citocinas em camundongos idosos infectados por SARS-CoV-2 (SUN *et al.* 2020).

Figura 1 - Comparação da inoculação do vírus SARS-CoV-2 via intranasal e via intragástrica entre camundongos normais e geneticamente modificados



Fonte: Sun *et al.* (2020).

Outro estudo que utilizou camundongos transgênicos HFH4-hACE2, produzidos a partir do camundongo C3B6, que tem como característica expressar altos níveis de hACE2 no pulmão, quando comparado ao cérebro, fígado, rim e trato gastrointestinal, demonstrou que esses animais quando infectados com SARS-CoV-2 desenvolvem a infecção com um padrão semelhante aos dos pacientes humanos, porém sem expressar uma pneumonia grave (JIANG *et al.*, 2020).

No estudo de Israelow *et al.* (2020) os animais transgênicos foram obtidos a partir dos camundongos B6J, que após infecção, foi observado infiltrados pulmonares inflamatórios que caracterizam a COVID-19 em humanos, gerando uma resposta imune inflamatória aguda que é caracterizada pela infiltração de monócitos, macrófagos, neutrófilos, células T e natural killers (NK).

Outrossim, existem pesquisas que visam manipular o vírus para que ele seja capaz de infectar camundongos, em um processo de genética reversa, onde foi possível obter um vírus recombinante SARS-CoV-2 MA que contém duas mutações, Q498T/P499Y, que possibilitam a ligação do vírus ao receptor mACE2 do camundongo, funcionando como porta de entrada nas células das vias aéreas superiores e inferiores em animais jovens, adultos e idosos. Por meio desse estudo foi possível identificar que o vírus mostrou mais patogenicidade nos camundongos idosos, sendo um modelo alternativo de replicação viral, podendo ser utilizado para avaliar anticorpos (DINNON *et al.*, 2020).

Moreau *et al.* (2020) observou camundongos transgênicos K18-hACE2 infectados por via intranasal, do 1° ao 5° dia pós infecção, no 5° dia os animais apresentaram sintomas clínicos com perda de peso e presença de alteração na histologia pulmonar.

Assim, tem-se como resultado que os modelos transgênicos de camundongos são passíveis de infecção pelo SARS-CoV-2, permitindo o melhor conhecimento em relação à transmissão, patogênese do vírus e teste vacinais, o que levou ao rápido desenvolvimento das vacinas que foram disponibilizadas para a população.

Quadro 1 - Estudos com camundongos na COVID-19

Artigo	Espécie animal	Linhagem do animal	Via de infecção	Resultados
Sun <i>et al.</i> , 2020.	Camundongos	ACE2	Intranasal e Intragastrica	Ratos jovens e idosos geneticamente modificados com hACE2 (enzima conversora de angiotensina humana) apresentaram altas cargas virais na traqueia e cérebro quando inoculados por via intranasal. A inoculação intragástrica causou alterações pulmonares.
Jiang <i>et al.</i> , 2020.		HFH4	Intranasal	Camundongos infectados desenvolveram pneumonia intersticial típica. Altas cargas virais foram encontradas nos pulmões e camundongos que foram pré-expostos ao SARS-CoV-2 não desenvolveram pneumonia grave.
Israelow <i>et al.</i> , 2020.		B6J	Intranasal	Animais transgênicos foram obtidos a partir dos camundongos B6J, que após infecção, foi observado infiltrados pulmonares inflamatórios que caracterizam a COVID-19 em humanos, gerando uma resposta imune inflamatória aguda que é caracterizada pela

				infiltração de monocitos, macrófagos, neutrófilos, células T e NK.
Moreau <i>et al.</i> , 2020.		K-18 hACE2	Intranasal	Camundongos transgênicos K18-hACE2 infectados por via intranasal, no 5º dia os animais apresentaram sintomas clínicos com perda de peso e presença de alteração na histologia pulmonar.
Dinnon <i>et al.</i> , 2020.		hACE2	Intranasal	Através da genética reversa, foi criado um vírus capaz de replicar nas vias aéreas superiores e inferiores de camundongos BALB/c jovens e idosos. Sendo a doença mais evidente em animais mais idosos.

Fonte: O autor (2022).

5.2 Pesquisa com hamsters

As pesquisas de COVID-19 também utilizaram o Hamster Sírio Dourado (*Mesocricetus auratus*), por ser um animal naturalmente suscetível à infecção pelo SARS-CoV-2. Isso ocorre devido a semelhança entre os receptores ACE-2 dos humanos e hamsters, o que permite uma replicação viral pulmonar. Esses animais quando infectados apresentaram os seguintes sinais clínicos: perda de peso e alterações histopatológicas no trato respiratório com desenvolvimento de edema pulmonar (CHAN *et al.*, 2020a).

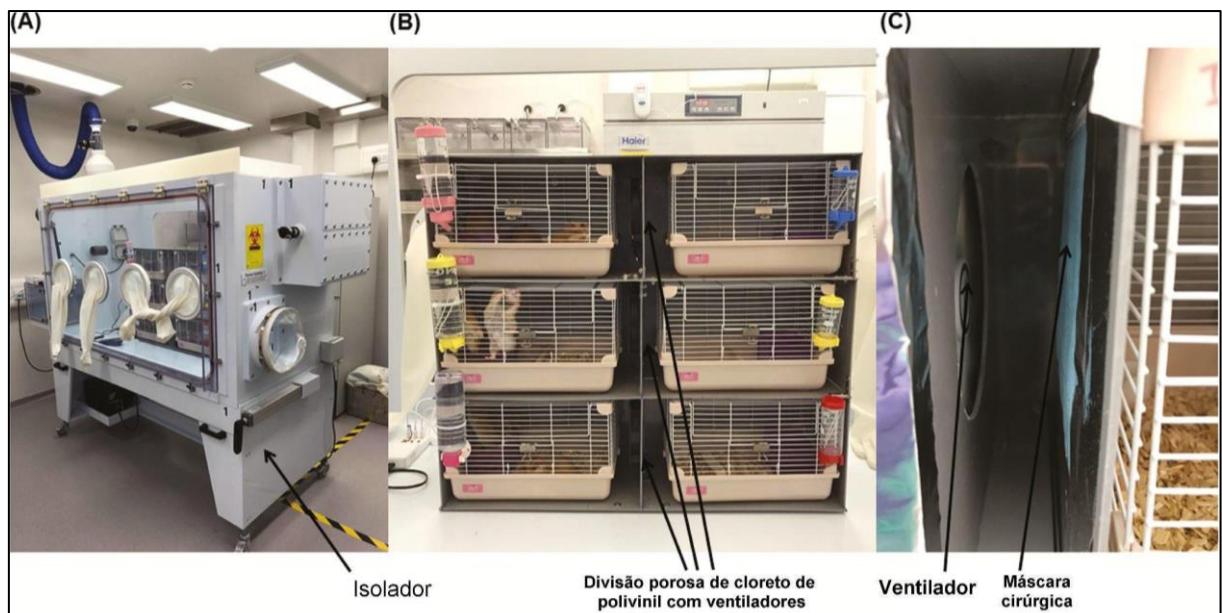
Nesses modelos de pesquisa foram observados que a idade do hospedeiro pode influenciar a patogenicidade do vírus. Os hamsters mais jovens infectados com altas doses e os mais idosos infectados com doses baixas, apresentaram perda de peso, tendo grande replicação nos pulmões causando lesões pulmonares graves, porém a grande maioria dos animais infectados não foram a óbito (IMAI *et al.*, 2020).

Assim, os aspectos epidemiológicos do COVID-19 em humanos, podem ser refletidos no hamster sírio, como a relação da gravidade da doença com a idade do hospedeiro, tendo que considerar esse fator durante a pesquisa, onde a replicação do vírus foi presente no trato respiratório dos animais jovens e idosos, tendo uma maior eficiência da resposta do sistema imune em hamsters jovens (OSTERRIEDER *et al.*, 2020). Também foi observado que os animais infectados puderam transmitir o vírus para animais saudáveis, quando aninhados no mesmo ambiente, mesmo sendo uma infecção mais leve (CHAN *et al.*, 2020b).

O hamster sírio também foi usado na pesquisa de transmissão do vírus sem contato para avaliar a importância do uso de máscaras cirúrgicas. Em um estudo que

utilizou grupos de animais em gaiolas separadas por uma divisória de ar porosa de policloreto de vinila com um fluxo de ar unidirecional (Figura 2). Foi constatado que os animais colocados na gaiola sem a máscara apresentaram transmissão de 66,7%, quando comparado aos que utilizavam a máscara que obtiveram 16,7% de transmissão. Na análise histopatológica, os animais protegidos pela máscara apresentaram uma quantidade menor de vírus no trato respiratório (CHAN *et al.*, 2020b).

Figura 2 - Estudo de transmissão sem contato de SARS-CoV-2 no modelo hamster sírio



A- Gaiolas com hamsters foram colocados no isolador em um laboratório de nível 3 de Biossegurança. B- Visão ampliada das gaiolas utilizadas nos estudos de transmissão sem contato. Cada sistema continha 2 gaiolas (esquerda e direita) separadas por um compartimento poroso de cloreto de polivinil. Um ventilador elétrico foi instalado no compartimento poroso de cloreto de polivinil para garantir o fluxo de ar unidirecional da gaiola que abriga o hamster infectado para a gaiola que abriga os hamsters saudáveis. C- Máscara cirúrgica com a superfície externa azul voltada para os hamsters infectados no experimento.

Fonte: Chan *et al.* (2020b).

No estudo de Mohandas *et al.* (2020) com hamsters foi possível desenvolver três vacinas BBV152A, BBV152B e BBV152C que produziram respostas imunológicas consideráveis nos animais, com produção de anticorpos IgG e neutralizantes. Após os testes das vacinas, os hamsters infectados com o SARS-CoV-2, não desenvolveram alterações pulmonares, ocasionando a rápida eliminação do vírus e redução da carga viral no trato respiratório inferior.

Portanto o hamster sírio dourado pode ser caracterizado como um bom modelo de pesquisa para a COVID-19, sendo um animal suscetível a infecção viral sem a necessidade de modificações genéticas e por apresentar baixo custo para manutenção.

Quadro 2 - Pesquisas com hamster sírio na COVID-19

Artigo	Espécie animal	Via de infecção	Resultados
Chan <i>et al.</i> (2020a)	Hamster sírio	Intranasal	Animais infectados apresentaram perda de peso e alterações histopatológicas no trato respiratório com desenvolvimento de edema pulmonar.
Osterrieder <i>et al.</i> (2020)		Intranasal	A replicação viral no trato respiratório superior e inferior ocorreu independentemente da idade dos animais. No entanto, hamsters velhos apresentaram maior perda de peso em comparação com animais jovens, além de desenvolverem edema.
Chan <i>et al.</i> (2020b)		Intranasal	Eficiência da máscara cirúrgica utilizando grupos de animais nas gaiolas separadas por uma divisória de ar porosa de policloreto de vinila com um fluxo de ar unidirecional. Foi constatado que os animais colocados na gaiola sem a máscara apresentaram transmissão de 66,7%, quando comparado aos que utilizavam a máscara que obtiveram 16,7% de transmissão. Na análise histopatológica, os animais protegidos pela máscara apresentaram uma quantidade menor de vírus no trato respiratório.
Mohandas <i>et al.</i> (2020)		—	No estudo com hamsters foi possível desenvolver três vacinas BBV152A, BBV152B e BBV152C que incitaram respostas imunológicas consideráveis nos modelos animais, com produção de anticorpos IgG e neutralizantes. Após os testes das vacinas, os hamsters infectados com o SARS-CoV-2, não desenvolveram alterações pulmonares, ocasionando a rápida eliminação do vírus e redução da carga viral no trato respiratório inferior.

Fonte: O autor (2022).

5.3 Pesquisa com furões

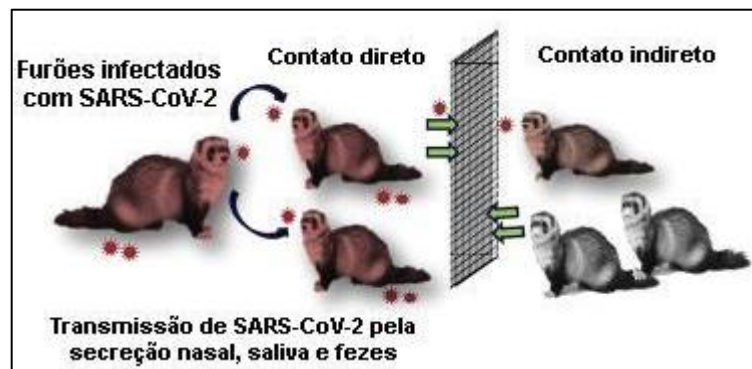
O furão (*Mustela putorius furo*) é um modelo experimental que apresenta maior semelhança com o humano na fisiologia pulmonar quando comparado aos roedores, e inclusive manifestam o reflexo da tosse. Possui um ciclo reprodutivo rápido de apenas 42 dias, e devido às semelhanças, são bastante utilizados para pesquisa de transmissão e patogênese de vírus respiratórios (SUN *et al.*, 2010).

Ryan *et al.*, (2020) realizou estudos para identificar a dose de infecção adequada para furões por via intranasal, utilizando uma dose alta, média e baixa. Foi

visto que os animais infectados com doses altas e médias apresentaram carga viral no trato respiratório superior, como também uma pneumonia intersticial leve diferente dos animais com a dose baixa que não apresentaram pneumonia.

Furões infectados pelo SARS-CoV-2 apresentaram o vírus até 8 dias após infecção na região nasal, saliva, urina e fezes. Esses animais quando infectados transmitem rapidamente para os não infectados (figura 3), sendo a transmissão observada antes do pico febril e da perda de peso nos infectados, espelhando a transmissão do vírus em pacientes humanos assintomáticos, através desses dados foi possível identificar que há transmissão por contato direto ou indireto entre os furões (KIM *et al.*, 2020).

Figura 3 - Avaliação da transmissão de SARS-CoV-2 por contato direto e indireto entre furões



Fonte: Kim *et al.* (2020).

Os furões também se apresentam como um excelente modelo de pesquisa em medicamentos e vacinas para a COVID-19. Estudos com medicamentos, já autorizados para o tratamento de outras doenças pela FDA (Federal Drug Administration), foram utilizados para o tratamento da COVID-19. Park *et al.* (2020) em seu estudo ao avaliar a eficácia antiviral do lopinavir-ritonavir, sulfato de hidroxicloroquina e emtricitabina-tenofovir, observou que apenas o grupo tratado com emtricitabina-tenofovir apresentou uma pequena redução da carga viral na região nasal no 8º dia pós infecção, porém apresentou duração clínica semelhante ao grupo controle.

Wu *et al.* (2020) utilizou um grupo de furões para testes de vacinas de Ad5-nCoV, onde o grupo vacinado apresentou produção de anticorpos na 4ª semana após a vacinação, esses anticorpos não foram encontrados no grupo de animais que não

foram vacinados, também foi notada uma redução da carga viral no grupo que recebeu a vacina no 4º, 6º e 8º dia pós infecção, não sendo observada redução no grupo controle.

Contraditoriamente, Blanco-Melo *et al.* (2020) em seu estudo relacionado com a resposta imune, observou que furões infectados por via intranasal apresentam amostras semelhantes à de humanos infectados. No entanto, não foram relatados sinais patológicos respiratórios ou sistêmicos nos furões infectados com SARS-CoV-2, sugerindo uma limitação no uso desses animais para estudo dessa patologia.

Quadro 3 - Trabalhos com furões na COVID-19

Artigo	Espécie animal	Via de infecção	Resultados
Ryan <i>et al.</i> (2020)	Furões	Intranasal	Utilizando doses virais altas, médias e baixas, foi possível observar que os animais infectados com doses altas e médias apresentaram carga viral no trato respiratório superior, como também uma pneumonia intersticial leve diferente dos animais com a dose baixa que não apresentaram pneumonia.
Kim <i>et al.</i> (2020)		Intranasal	Animais infectados tiveram amostras virais obtidas através da via nasais, saliva, urina e fezes. Observando uma rápida transmissão desses animais. O estudo demonstrou a possibilidade de transmissão por contato direto ou indireto.
Park <i>et al.</i> (2020)		—	Avaliou a eficácia antiviral do lopinavir-ritonavir, sulfato de hidroxiquina e emtricitabina-tenofovir, observou que apenas o grupo tratado com emtricitabina-tenofovir apresentou redução na carga viral na região nasal no 8º dia pós infecção, apresentando duração clínica semelhante ao grupo controle.
Wu <i>et al.</i> (2020)		—	Teste vacinas de Ad5-nCoV, onde apenas o grupo vacinado apresentou produção de anticorpos na 4ª semana após a vacinação, também foi notada uma redução da carga viral no grupo que recebeu a vacina no 4º, 6º e 8º dia pós infecção, não sendo observada redução no grupo controle.

Fonte: O Autor (2022).

5.4 Pesquisa com cães

Os cães são animais domesticados e que estão em contato direto com seus donos. De acordo com Mathavarajah e Dellaire (2020), os cães não desenvolvem

infecção ativa pelo vírus SARS-CoV-2, mas eles têm grande probabilidade de soroconverter após a infecção do vírus. Isso porque, os cães possuem uma alteração na estrutura biológica da enzima conversora de angiotensina (ACE2), que é responsável pela ligação, entrada do vírus e a infecção da célula.

Esse animal possui uma alteração no aminoácido H34 para H34Y da ACE2, que reduz a força de ligação entre o vírus SARS-CoV-2 e a ACE2. Desse modo, é possível observar que essa modificação no domínio do receptor atua na biologia dos cães como uma barreira de proteção à infecção viral. Sendo uma molécula de extrema importância para a saúde do animal por inibir a infecção pelo vírus (MATHAVARAJAH; DELLAIRE, 2020).

Dessa forma, não há evidências de que cães desempenhem um papel significativo na infecção humana, no entanto, a zoonose reversa é provável se proprietários infectados expuserem seus animais domésticos ao vírus durante o período de infecção aguda. Assim, mesmo com a presença de estruturas moleculares que atuam como barreira de infecção, os cães apresentam soroconversão e detecção de RNA viral na região nasal, oral e retal (BOSCO-LAUTH *et al.*, 2020).

Outrossim, no estudo de Shi. *et al.*, (2020) alguns cães soroconverteram após a infecção viral e outros não soroconverteram, o que sugere que além da atuação das proteínas de barreira podem existir outros fatores individuais do animal que interferem nessa questão.

Também, foi possível observar uma baixa possibilidade de transmissão do agente SARS-COV 2 do animal para o humano, uma vez que, os cães não são responsáveis pela replicação viral devido sua soroneutralização, onde mesmo após infecção do trato respiratório superior o animal não tem a capacidade de transmissão do vírus (BOSCO-LAUTH *et al.*, 2020). Finalmente, até o momento não há evidências que cães infectados com SARS-CoV-2 possam transmitir o vírus para humanos (FRITZ *et al.*, 2020).

Quadro 4 - Resultados da pesquisa com cães na COVID-19

Artigo	Espécie animal	Via de infecção	Resultados
Mathavarajah e Dellaire (2020)	Cães	—	O cão possui uma alteração no aminoácido H34 para H34Y da ACE2, que reduz a força de ligação entre o vírus SARS-CoV-2 e a ACE2. Identificando que o domínio do receptor atua na biologia dos cães como uma barreira de proteção à infecção viral.
Shi <i>et al.</i> (2020)		Intranasal	Cães infectados tiveram o vírus detectado em amostras retais, mas sem detecção em nenhum outro órgão ou tecido. O estudo demonstrou uma baixa suscetibilidade de cães ao SARS-CoV-2.
Bosco-Lauth <i>et al.</i> (2020).		Intranasal	Cães inoculados com SARS-CoV-2 não desenvolveram uma doença evidente, mas foi possível observar a produção de anticorpos neutralizantes após a infecção.

Fonte: O autor (2022).

5.5 Pesquisa com gatos

É possível observar que os gatos são animais de contato próximo com os seres humanos e são modelos experimentais para pesquisa que quando infectados pelo vírus SARS-CoV-2, em sua maioria apresentam-se assintomáticos. De acordo com o estudo de Halfmann *et al.*, (2020) foi observado que gatos infectados foram capazes de transmitir o vírus para outros animais não infectados, detectados via swab nasal, contudo nenhum dos animais apresentou sintomas ocorrendo uma rápida eliminação do vírus.

Os gatos apresentam uma resposta inflamatória no trato respiratório após a infecção por SARS-CoV-2, com possibilidade de transmissão entre animais da mesma espécie. Sendo hospedeiros naturais do SARS-CoV-2 e transmitem bem o vírus, mas não apresentam sinais típicos da doença (ZHANG *et al.*, 2020).

Os felinos infectados podem excretar o vírus por até 5 dias por suas vias nasais, mas com baixa virulência. Também, gatos que foram novamente inoculados com SARS-CoV-2 mostraram uma resposta imune eficaz e não se reinfectaram. Finalmente, não há evidências de que gatos desempenhem um papel significativo na infecção humana (BOSCO-LAUTH *et al.*, 2020).

Assim, os felinos apresentam uma resposta imunológica robusta ao vírus responsável pela COVID-19, sendo evidenciado pela não reinfeção, já que há criação de agentes imunológicos neutralizantes, soroconversão, capazes de impedir uma nova infecção (BOSCO-LAUTH *et al.*, 2020). Dessa forma, os gatos não apresentam capacidade de transmissão da doença para os humanos e são considerados como modelos para estudos do vírus SARS-CoV-2 para o desenvolvimento de vacinas e outros meios de cuidado e saúde animal e humana (BOSCO-LAUTH *et al.*, 2020).

Quadro 5 - Dados obtidos na pesquisa com gatos na COVID-19

Artigo	Espécie animal	Via de infecção	Resultados
Halfmann <i>et al.</i> , 2020.	Gatos	Intranasal	O estudo mostrou que os gatos são suscetíveis à infecção e que o vírus pode ser transmitido para gatos não infectados quando alojados juntos.
Zhang <i>et al.</i> , 2020		Intranasal	Os gatos apresentam uma resposta inflamatória no trato respiratório após a infecção, com possibilidade de transmissão entre animais da mesma espécie. Sendo hospedeiros naturais e transmitem bem o vírus, mas não apresentam sinais típicos da doença
Bosco-Lauth <i>et al.</i> , 2020.		Intranasal	Os resultados mostraram que os gatos são altamente suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2, tendo um período de liberação viral oral e nasal. Os gatos infectados desenvolvem anticorpos neutralizantes que previnem uma possível reinfeção, mas não há sinais clínicos da doença.

Fonte: O autor (2022).

5.6 Pesquisas com primatas não humanos

Os primatas não humanos foram amplamente utilizados para estudos sobre a infecção de SARS-CoV-2. Várias espécies de macacos participaram da observação das diversas características da doença, avaliação de medidas terapêuticas eficientes e da testagem de vacinas. Esses animais apresentam grande semelhança genética com os humanos, comparado com modelos de animais experimentais, mas devido ao alto custo e dificuldade de manipulação, são utilizados poucos animais por grupo experimental em cada estudo (HARTMAN *et al.*, 2020).

Através do estudo de Lu *et al.*, (2020) foi observado que os macacos *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*), macaco Rhesus (*Macaca mulatta*) e humanos partilham a mesma sequência de aminoácidos na ACE2. Esses modelos expressam diversas características clínicas do COVID-19 em humanos, como febre, pneumonia e lesões pulmonares.

Em outro estudo utilizando como modelo para a pesquisa o macaco Rhesus (*Macaca mulatta*) por infecção intratraqueal, foi observado que os macacos infectados apresentaram semelhanças da COVID-19 em humanos de maneira moderada, altas cargas virais foram identificadas nas regiões do nariz e garganta, também foi possível avaliar a via conjuntiva ocular utilizada como forma de infecção. Nenhum caso de morte ou pneumonia grave foi relatado, apenas casos de pneumonia leve, sendo o modelo animal passível de infecção pelo vírus (MUNSTER *et al.*, 2020).

Segundo o estudo de Hartman *et al.* (2020) realizado com macacos verdes africanos (*Cercopithecus sabaues*) infectados com SARS-CoV-2 por via nasal, oral, ocular ou traqueal foi demonstrado lesões pulmonares, eliminação de partículas virais pelos tratos respiratório e gastrointestinal, e que os animais infectados desenvolveram anticorpos anti-SARS-CoV-2 com a mesma frequência observada em humanos.

Curiosamente, o modelo experimental da espécie macacos *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) utilizados no estudo de Rockx *et al.* (2020) para avaliar a patogênese do vírus SARS-CoV-2, tendo como via de infecção intranasal e intratraqueal. Foi constatado que os animais jovens e adultos infectados não apresentaram os sinais clínicos da doença, porém com uma replicação viral observada nas células epiteliais do trato respiratório, cavidade nasal, brônquios, bronquíolos e alvéolos, com os níveis mais altos de RNA viral nos pulmões.

Vale destacar que a comunidade científica utiliza como modelo de experimentação os primatas não humanos para estudos de replicação viral e pneumonia intersticial difusa grave, especialmente em macacos idosos que se assemelham a forma mais grave da COVID-19 em humanos (YU *et al.*, 2020).

Quadro 6 - Análises obtidas na pesquisa com primatas não humanos na COVID-19

Artigo	Espécie animal	Via de infecção	Resultados
Munster <i>et al.</i> (2020)	Macacos Rhesus	Intratraqueal, intranasal e ocular.	O animal manifestou a doença causada pelo SARS-CoV-2 semelhante a humanos. Desenvolveram a doença respiratória, e altas cargas virais foram encontradas no nariz e garganta.
Lu <i>et al.</i> (2020)	Macacos Rhesus e Macacos Cynomolgus	Intratraqueal, Intranasal e Conjuntiva	Esses modelos apresentam diversas características clínicas do COVID-19 em humanos, como a elevação da temperatura corporal e pneumonia, assim como lesões pulmonares.
Yu <i>et al.</i> (2020)	Macacos Rhesus	Intratraqueal	Animais apresentaram replicação viral mais ativa em macacos idosos do que nos mais jovens, como também a pneumonia intersticial difusa grave. Através dos dados observa-se que os animais idosos podem ser utilizados em estudos que assemelham a forma mais grave da COVID-19 em humanos.
Hartman <i>et al.</i> (2020)	Macacos verdes africanos	Intranasal, oral, ocular e intratraqueal.	Animais infectados com SARS-CoV-2 por via nasal, oral, ocular ou traqueal demonstraram lesões pulmonares, eliminação de partículas virais pelos tratos respiratório e gastrointestinal onde foi mais elevado, também foi observado que todos os animais infectados desenvolveram anticorpos anti-SARS-CoV-2 com a mesma frequência observada em humanos.
Rockx <i>et al.</i> (2020)	Macacos Cynomolgus	Intranasal e intratraqueal.	Foi constatado que os animais jovens e adultos infectados não apresentaram os sinais clínicos da doença, porém com uma replicação viral observada nas células epiteliais do trato respiratório, cavidade nasal, brônquios, bronquíolos e alvéolos, com os níveis mais altos de RNA viral nos pulmões.

Fonte: O autor (2022).

6 DISCUSSÃO

Pela análise dos artigos pesquisados foi possível destacar os principais modelos experimentais utilizados na pesquisa da COVID-19, com ênfase para os fatores relacionados à patogenicidade, virulência e sinais clínicos relevantes para identificação do mecanismo de ação do SARS-CoV-2. Em nossa pesquisa foi possível identificar que o SARS-CoV-2 pode infectar modelos de camundongos, hamsters, furões, cachorros, gatos e primatas não humanos.

Nos trabalhos com camundongos, nota-se que foi necessário a utilização de técnicas avançadas de engenharia genética para que os animais passassem a ser suscetíveis à infecção viral, desenvolvendo animais que a literatura científica denominou de “camundongos transgênicos” ou “camundongos humanizados” (SUN *et al.*, 2020). Esses animais geneticamente modificados foram de grande importância, pois, o camundongo é um animal amplamente utilizado na pesquisa devido a facilidade de manipulação e o baixo custo de manutenção (JIANG *et al.*, 2020).

Nesse particular, os estudos com camundongos apresentaram como ponto de partida o reconhecimento do receptor pelo vírus como determinante chave do tropismo da célula hospedeira e do tecido para infecção viral. Portanto o desenvolvimento da afinidade de ligação aprimorada entre SARS-CoV-2 e hACE2 representa um avanço científico tecnológico importantíssimo para o estudo da transmissibilidade do vírus e gravidade da doença com projeção para os humanos (JIANG *et al.*, 2020; SUN *et al.*, 2020; DINNON *et al.*, 2020; ISRAELOW *et al.*, 2020).

Nos trabalhos com hamsters foi discutido a relevância desse modelo experimental para o estudo da COVID-19 por se tratarem de animais naturalmente suscetíveis à infecção (CHAN *et al.*, 2020a). Pesquisas sobre os processos de contaminação e infecção, importância do uso de máscaras como barreiras sanitárias e o risco elevado para desenvolvimento da doença grave em animais idosos trouxeram esclarecimento sobre os aspectos epidemiológicos do COVID-19 para os humanos (OSTERRIEDER *et al.*, 2020). Outrossim, essa percepção de avanços nos estudos vai ao encontro do que é enfatizado na pesquisa básica experimental com a projeção dos dados para pesquisa aplicada.

A pesquisa de COVID-19 com furões revelou a maior similaridade na fisiologia pulmonar com o humano entre os modelos experimentais. Desse modo, a alta replicação viral observada no trato superior desses animais, contribuiu para elucidar

os mecanismos responsáveis pelas altas taxas de transmissibilidade do vírus (RYAN *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2020).

Os trabalhos com cães demonstraram que esses animais possuem uma produção significativa de anticorpos neutralizantes além de apresentarem a ACE2 atuando na biologia dos cães como uma barreira de proteção à infecção viral, sendo esse modelo experimental uma importante ferramenta para o estudo da resposta imune no combate a COVID-19. Vale destacar que os cães não apresentam sintomatologias importantes e não representam risco de transmissão para humanos (BOSCO-LAUTH *et al.*, 2020; FRITZ *et al.*, 2020).

Nos estudos relacionados à infecção de felinos pela COVID-19, foi observado que esses animais apresentam uma resposta imunológica robusta com produção de anticorpos neutralizantes, capazes de impedir uma nova infecção, sendo um modelo importante de estudo para produção de vacinas (BOSCO-LAUTH *et al.*, 2020).

Os primatas não humanos são o modelo experimental de maior semelhança genética com humanos, facilitando o estudo relacionado à interação entre o ACE2 e o vírus, como também estudos de patogenicidade e de produção de vacinas (YU *et al.*, 2020). Contudo apresentam alto custo de manutenção e dificuldade de manipulação o que interfere na formação de grupos experimentais (HARTMAN *et al.*, 2020).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como nossas considerações finais entendemos que ao analisarmos comparativamente os diferentes modelos animais utilizados na pesquisa da COVID-19, evidenciamos que cada grupo experimental apresenta vantagens e desvantagens para o estudo e que dependendo das condições disponíveis aos grupos de pesquisa, cada modelo experimental terá otimizada sua capacidade de produção de conhecimento.

Também, embora atualmente os debates éticos sobre a utilização de modelos experimentais na pesquisa científica indiquem para um futuro onde os animais serão cada vez menos utilizados, corroborando o princípio dos 3 R's de Russel e Burch: Replacement (Substituição); Reduction (Redução) e Refinement (Refinamento), a humanidade ainda necessita da pesquisa com animais de laboratório para a produção de avanços científicos e seu bem-estar (RUSSEL; BURCH, 1992).

Finalmente podemos observar que a utilização de animais experimentais no estudo da COVID-19 para produção de conhecimento e desenvolvimento de medidas terapêuticas para combater o SARS-CoV-2 foi muito eficiente. Portanto, a percepção da importância dos estudos com animais na pesquisa vai ao encontro do que é enfatizado como esperado na pesquisa básica experimental, qual seja, a projeção dos resultados obtidos experimentalmente para a pesquisa aplicada em humanos.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, A. Biossegurança em biotérios. *In*: ANDRADE, A.; PINTO, S.C.; OLIVEIRA, R.S. (orgs.). **Animais de laboratório**: criação e experimentação. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2002. p.381-387.
- AREND, Marcela Corso; PEREIRA, Jessica Olivaes; MARKOSKI, Melissa Medeiros. The CRISPR/Cas9 System and the Possibility of Genomic Edition for Cardiology. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 108, n. 1, p81-83, 2017.
- BLANCO-MELO, Daniel; NILSSON-PAYANT, Benjamin E.; LIU, Wen-Chun; UHL, Skyler; HOAGLAND, Daisy; MØLLER, Rasmus; JORDAN, Tristan X.; OISHI, Kohei; PANIS, Maryline; SACHS, David. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. **Cell**, Maryland Heights, v. 181, n. 5, p. 1036-1045, maio 2020. Elsevier BV.
- BOSCO-LAUTH, Angela M.; HARTWIG, Airn E.; PORTER, Stephanie M.; GORDY, Paul W.; NEHRING, Mary; BYAS, Alex D.; VANDEWOUDE, Sue; RAGAN, Izabela K.; MAISON, Rachel M.; BOWEN, Richard A.. Experimental infection of domestic dogs and cats with SARS-CoV-2: pathogenesis, transmission, and response to reexposure in cats. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, New York, v. 117, n. 42, p. 26382-26388, 29 set. 2020.
- BRITO, Sávio Breno Pires; BRAGA, Isaque Oliveira; CUNHA, Carolina Coelho; PALÁCIO, Maria Augusta Vasconcelos; TAKENAMI, Iukary. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. **Vigilância Sanitária em Debate**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, p. 54-63, 29 maio 2020.
- CHAN, Jasper Fuk-Woo; YUAN, Shuofeng; ZHANG, Anna Jinxia; POON, Vincent Kwok-Man; CHAN, Chris Chung-Sing; LEE, Andrew Chak-Yiu; FAN, Zhimeng; LI, Can; LIANG, Ronghui; CAO, Jianli. Surgical Mask Partition Reduces the Risk of Noncontact Transmission in a Golden Syrian Hamster Model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 71, n. 16, p. 2139-2149, 30 maio 2020b.
- CHAN, Jasper Fuk-Woo; ZHANG, Anna Jinxia; YUAN, Shuofeng; POON, Vincent Kwok-Man; CHAN, Chris Chung-Sing; LEE, Andrew Chak-Yiu; CHAN, Wan-Mui; FAN, Zhimeng; TSOI, Hoi-Wah; WEN, Lei. Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 71, n. 9, p. 2428-2446, 26 mar. 2020a.
- CHU, Hin; CHAN, Jasper Fuk-Woo; YUEN, Kwok-Yung. Animal models in SARS-CoV-2 research. **Nature Methods**, New York, v. 19, n. 4, p. 392-394, abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC.
- DINNON, Kenneth H.; LEIST, Sarah R.; SCHÄFER, Alexandra; EDWARDS, Caitlin E.; MARTINEZ, David R.; MONTGOMERY, Stephanie A.; WEST, Ande; YOUNT, Boyd L.; HOU, Yixuan J.; ADAMS, Lily E.. A mouse-adapted SARS-CoV-2 model for the evaluation of COVID-19 medical countermeasures. **Nature**, London, v. 586, p. 560-566, 7 maio 2020.

FRITZ, Matthieu; ROSOLEN, Béatrice; KRAFFT, Emilie; BECQUART, Pierre; ELGUERO, Eric; VRATSKIKH, Oxana; DENOLLY, Solène; BOSON, Bertrand; VANHOMWEGEN, Jessica; GOUILH, Meriadeg Ar. High prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in pets from COVID-19+ households. **One Health**, [S.L.], v. 11, p. 100192, dez. 2020.

HALFMANN, Peter J.; HATTA, Masato; CHIBA, Shiho; MAEMURA, Tadashi; FAN, Shufang; TAKEDA, Makoto; KINOSHITA, Noriko; HATTORI, Shin-Ichiro; SAKAI-TAGAWA, Yuko; IWATSUKI-HORIMOTO, Kiyoko. Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. **New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 383, n. 6, p. 592-594, 6 ago. 2020.

HARTMAN, Amy L.; NAMBULLI, Sham; MCMILLEN, Cynthia M.; WHITE, Alexander G.; TILSTON-LUNEL, Natasha Louise; ALBE, Joseph R.; COTTLE, Emily; DUNN, Matthew D.; FRYE, L. James; GILLILAND, Theron H.. SARS-CoV-2 infection of African green monkeys results in mild respiratory disease discernible by PET/CT imaging and shedding of infectious virus from both respiratory and gastrointestinal tracts. **Plos Pathogens**, San Francisco, v. 16, n. 9, p. 1008903, 18 set. 2020.

IMAI, Masaki; IWATSUKI-HORIMOTO, Kiyoko; HATTA, Masato; LOEBER, Samantha; HALFMANN, Peter J.; NAKAJIMA, Noriko; WATANABE, Tokiko; UJIE, Michiko; TAKAHASHI, Kenta; ITO, Mutsumi. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, New York, v. 117, n. 28, p. 16587-16595, 22 jun. 2020.

ISRAELOW, Benjamin; SONG, Eric; MAO, Tianyang; LU, Peiwen; MEIR, Amit; LIU, Feimei; ALFAJARO, Mia Madel; WEI, Jin; DONG, Huiping; HOMER, Robert J.. Mouse model of SARS-CoV-2 reveals inflammatory role of type I interferon signaling. **Journal Of Experimental Medicine**, New York, v. 217, n. 12, p. 0-0, 4 ago. 2020.

JIANG, Ren-Di; LIU, Mei-Qin; CHEN, Ying; SHAN, Chao; ZHOU, Yi-Wu; SHEN, Xu-Rui; LI, Qian; ZHANG, Lei; ZHU, Yan; SI, Hao-Rui. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in Transgenic Mice Expressing Human Angiotensin-Converting Enzyme 2. **Cell**, Maryland Heights, v. 182, n. 1, p. 50-58, jul. 2020.

KIM, Young-Il; KIM, Seong-Gyu; KIM, Se-Mi; KIM, Eun-Ha; PARK, Su-Jin; YU, Kwang-Min; CHANG, Jae-Hyung; KIM, Eun Ji; LEE, Seunghun; CASEL, Mark Anthony B. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. **Cell Host & Microbe**, Maryland Heights, v. 27, n. 5, p. 704-709, maio 2020.

LANA, Raquel Martins; COELHO, Flávio Codeço; GOMES, Marcelo Ferreira da Costa; CRUZ, Oswaldo Gonçalves; BASTOS, Leonardo Soares; VILLELA, Daniel Antunes Maciel; CODEÇO, Cláudia Torres. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Cadernos de Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 3, 2020.

LIU, Yen-Chin; KUO, Rei-Lin; SHIH, Shin-Ru. COVID-19: the first documented coronavirus pandemic in history. **Biomedical Journal**, New York, v. 43, n. 4, p. 328-333, ago. 2020.

LU, Shuaiyao; ZHAO, Yuan; YU, Wenhai; YANG, Yun; GAO, Jiahong; WANG, Junbin; KUANG, Dexuan; YANG, Mengli; YANG, Jing; MA, Chunxia. Comparison of

nonhuman primates identified the suitable model for COVID-19. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, London, v. 5, n. 1, 19 ago. 2020.

MATHAVARAJAH, Sabateeshan; DELLAIRE, Graham. Lions, tigers and kittens too: ace2 and susceptibility to covid-19. **Evolution, Medicine And Public Health**, Oxford, v. 2020, n. 1, p. 109-113, 1 jan. 2020.

MOHANDAS, Sreelekshmy; YADAV, Pragya D.; SHETE-AICH, Anita; ABRAHAM, Priya; VADREVU, Krishna Mohan; SAPKAL, Gajanan; MOTE, Chandrashekhar; NYAYANIT, Dimpal; GUPTA, Nivedita; SRINIVAS, Vellimedu Kannappa. Immunogenicity and protective efficacy of BBV152, whole virion inactivated SARS-CoV-2 vaccine candidates in the Syrian hamster model. **iScience**, Cambridge, v. 24, n. 2, p. 102054, fev. 2021.

MOREAU, Gregory Brett; BURGESS, Stacey L.; STUREK, Jeffrey M.; DONLAN, Alexandra N.; PETRI, William A.; MANN, Barbara J.. Evaluation of K18-hACE2 Mice as a Model of SARS-CoV-2 Infection. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, Baltimore, v. 103, n. 3, p. 1215-1219, 2 set. 2020.

MUÑOZ-FONTELA, César; DOWLING, William E.; FUNNELL, Simon G. P.; GSELL, Pierre-S.; RIVEROS-BALTA, A. Ximena; ALBRECHT, Randy A.; ANDERSEN, Hanne; BARIC, Ralph S.; CARROLL, Miles W.; CAVALERI, Marco. Animal models for COVID-19. **Nature**, London, v. 586, n. 7830, p. 509-515, 23 set. 2020.

MUNSTER, Vincent J.; FELDMANN, Friederike; WILLIAMSON, Brandi N.; VAN DOREMALEN, Neeltje; PÉREZ-PÉREZ, Lizzette; SCHULZ, Jonathan; MEADE-WHITE, Kimberly; OKUMURA, Atsushi; CALLISON, Julie; BRUMBAUGH, Beniah. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. **Nature**, London, v. 585, n. 7824, p. 268-272, 12 maio 2020.

OSTERRIEDER, Nikolaus; BERTZBACH, Luca D.; DIETERT, Kristina; ABDELGAWAD, Azza; VLADIMIROVA, Daria; KUNEC, Dusan; HOFFMANN, Donata; BEER, Martin; GRUBER, Achim D.; TRIMPERT, Jakob. Age-Dependent Progression of SARS-CoV-2 Infection in Syrian Hamsters. **Viruses**, Basel, v. 12, n. 7, p. 779, 20 jul. 2020.

PARK, Su-Jin; YU, Kwang-Min; KIM, Young-Il; KIM, Se-Mi; KIM, Eun-Ha; KIM, Seong-Gyu; KIM, Eun Ji; CASEL, Mark Anthony B.; ROLLON, Rare; JANG, Seung-Gyu. Antiviral Efficacies of FDA-Approved Drugs against SARS-CoV-2 Infection in Ferrets. **Mbio**, Baltimore, v. 11, n. 3, 30 jun. 2020. American Society for Microbiology.

PILCHER, Helen R. Rat genome unveiled. **Nature**, London, v. 3, n. 4, p. 5, 1 abr. 2004.

REZENDE, Angélica Heringer de; PELUZIO, Maria do Carmo Gouveia; SABARENSE, Céphora Maria. Experimentação animal: ética e legislação brasileira. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 21, n. 2, p. 237-242, abr. 2008.

ROCKX, Barry; KUIKEN, Thijs; HERFST, Sander; BESTEBROER, Theo; LAMERS, Mart M.; MUNNINK, Bas B. Oude; MEULDER, Dennis de; VAN AMERONGEN, Geert; BRAND, Judith van Den; OKBA, Nisreen M. A. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. **Science**, Cambridge, v. 368, n. 6494, p. 1012-1015, 29 maio 2020.

RUSSEL, W. M. S.; BURCH, R. L. The Principles of Humane Experimental Technique. England: Universities Federation for Animal Welfare, 1992.

RYAN, Kathryn A.; BEWLEY, Kevin R.; FOTHERINGHAM, Susan A.; SLACK, Gillian S.; BROWN, Phillip; HALL, Yper; WAND, Nadina I.; MARRIOTT, Anthony C.; CAVELL, Breeze E.; TREE, Julia A.. Dose-dependent response to infection with SARS-CoV-2 in the ferret model and evidence of protective immunity. **Nature Communications**, London, v. 12, n. 1, 4 jan. 2021.

SCHOLZ, Jaqueline Ribeiro; LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; SARAIVA, José Francisco Kerr; COLOMBO, Fernanda Consolim. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: qual a inter-relação?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 115, n. 4, p. 708-711, out. 2020.

SHI, Jianzhong; WEN, Zhiyuan; ZHONG, Gongxun; YANG, Huanliang; WANG, Chong; HUANG, Baoying; LIU, Renqiang; HE, Xijun; SHUAI, Lei; SUN, Ziruo. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. **Science**, Cambridge, v. 368, n. 6494, p. 1016-1020, 29 maio 2020.

SUN, Shi-Hui; CHEN, Qi; GU, Hong-Jing; YANG, Guan; WANG, Yan-Xiao; HUANG, Xing-Yao; LIU, Su-Su; ZHANG, Na-Na; LI, Xiao-Feng; XIONG, Rui. A Mouse Model of SARS-CoV-2 Infection and Pathogenesis. **Cell Host & Microbe**, Maryland Heights, v. 28, n. 1, p. 124-133, jul. 2020.

SUN, Xingshen; SUI, Hongshu; FISHER, John T.; YAN, Ziyang; LIU, Xiaoming; CHO, Hyung-Ju; JOO, Nam Soo; ZHANG, Yulong; ZHOU, Weihong; YI, Yaling. Disease phenotype of a ferret CFTR-knockout model of cystic fibrosis. **Journal Of Clinical Investigation**, New Haven, v. 120, n. 9, p. 3149-3160, 1 set. 2010.

WALLS, Alexandra C.; PARK, Young-Jun; TORTORICI, M. Alejandra; WALL, Abigail; MCGUIRE, Andrew T.; VEESLER, David. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell**, Maryland Heights, v. 181, n. 2, p. 281-292, abr. 2020.

WU, Shipo; ZHONG, Gongxun; ZHANG, Jun; SHUAI, Lei; ZHANG, Zhe; WEN, Zhiyuan; WANG, Busen; ZHAO, Zhenghao; SONG, Xiaohong; CHEN, Yi. A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. **Nature Communications**, London, v. 11, n. 1, 14 ago. 2020.

YU, Pin; QI, Feifei; XU, Yanfeng; LI, Fengdi; LIU, Peipei; LIU, Jiayi; BAO, Linlin; DENG, Wei; GAO, Hong; XIANG, Zhiguang. Age- related rhesus macaque models of COVID- 19. **Animal Models And Experimental Medicine**, [S.L], v. 3, n. 1, p. 93-97, mar. 2020.

ZHANG, Qiang; ZHANG, Huajun; HUANG, Kun; YANG, Yong; HUI, Xianfeng; GAO, Jindong; HE, Xinglin; LI, Chengfei; GONG, Wenxiao; ZHANG, Yufei. **SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation**. 3 abr. 2020.

ZHU, Na; ZHANG, Dingyu; WANG, Wenling; LI, Xingwang; YANG, Bo; SONG, Jingdong; ZHAO, Xiang; HUANG, Baoying; SHI, Weifeng; LU, Roujian. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 382, n. 8, p. 727-733, 20 fev. 2020.