

## CORONAVIROSES EM SUÍNOS

(*Coronaviruses in swine*)

Darleny Eliane Garcia HORWAT\*; Paula Teixeira POLTRONIERI; Juliana Sperotto BRUM

Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, Rua dos Funcionários, 1540. Curitiba/PR. CEP: 80.035050. \*E-mail: [darlenyhorwat22@gmail.com](mailto:darlenyhorwat22@gmail.com)

### RESUMO

Neste trabalho foi realizada uma revisão sobre as coronaviroses em suínos, mostrando suas diferentes características. A gastroenterite transmissível e diarreia epidêmica são doenças de grande importância, pois geram alta taxa de mortalidade em leitões lactentes e grande perda econômica. Esses vírus atingem os enterócitos, causando atrofia das vilosidades; os animais afetados apresentam diarreia aquosa, vômito, hiporexia e desidratação. Outros dois vírus surgiram recentemente, o delta coronavírus suíno e o vírus da síndrome da diarreia aguda suína, sendo que possuem patogenicidade e sinais clínicos semelhantes aos descritos nas doenças anteriores. Já o coronavírus respiratório suíno e o vírus da encefalomyelite hemaglutinante possuem sinais clínicos distintos, o primeiro causa manifestação respiratória leve ou subclínica, e o segundo sinais neurológicos, vômito e emagrecimento, afetando, principalmente, animais com menos de quatro semanas. Como não existe tratamento específico para essas doenças, e as vacinas não conferem proteção total, um bom programa de biossegurança é a principal forma de controlar e de prevenção.

**Palavras-chave:** Coronavírus, gastroenterite transmissível, diarreia epidêmica dos suínos.

### ABSTRACT

This work aims to review about coronaviruses in swine, emblazoning there's differences. Transmissible gastroenteritis and epidemic diarrhea are imported diseases, as they generate a high mortality rate in lactating piglets and economic losses. These viruses reach enterocytes, causing villous atrophy; affected animals present watery diarrhea, vomiting, hypoxia and dehydration. Two other viruses have recently emerged, the swine deltacoronavirus and the swine acute diarrhea syndrome virus, which have pathogenicity and clinical signs similar to those described in previous diseases. In the other hand, the porcine respiratory coronavirus and the hemagglutinating encephalomyelitis virus have distinct clinical signs. The first causes mild or subclinical respiratory manifestations and the second neurological signs, vomiting and emaciation, mostly affecting piglets younger than 4 weeks. As there is no specific treatment for these diseases, and vaccines do not provide full protection, a good biosecurity program is the main way to control and prevent them.

**Key words:** Coronaviruses, transmissible gastroenteritis, epidemic diarrhea.

### INTRODUÇÃO

Os vírus pertencentes à família *Coronaviridae* são encontrados em grande variedade de animais, podendo causar doenças respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas, de gravidade variável. Eles estão em constante evolução genética por meio de mutações pontuais e recombinações homólogas entre membros do mesmo gênero. Essa alta frequência de recombinações e mutações pode permitir que eles se adaptem a novos hospedeiros (WOO *et al.*, 2012; BONIOTTI *et al.*, 2016).

No atual cenário mundial com a pandemia causada pela COVID-19, o coronavírus e suas formas de transmissão estão sendo amplamente discutidas. Com a confirmação da infecção de um cão na China pela *World Organization for Animal Health* (OIE), surgiram dúvidas sobre as doenças e as formas de infecção do coronavírus em animais domésticos (OIE, 2020a). Foram

confirmados casos de cães, gatos e visons que testaram positivo para o SARS-CoV-2, além destes, tigres e leões de um zoológico em Nova York testaram positivo para o vírus após apresentarem sinais respiratórios leves (OIE, 2020a; CDC, 2020). Também foi demonstrado, sob condições experimentais, que gatos e furões podem infectar-se e transmitir o vírus a outros animais da mesma espécie (KIM *et al.*, 2020; SHI *et al.*, 2020). No entanto, até o momento não há evidências de que esses animais possam transmitir a doença aos seres humanos (CDC, 2020). Quanto aos animais de produção, resultados obtidos por SHI *et al.* (2020) e pelo *Friedrich-Loeffler-Institut* (FLI) (2020) mostraram que até o momento não há evidências de que suínos e frangos possam ser infectados com SARS-CoV-2.

Em suínos, as principais doenças causadas por esse vírus são a diarreia epidêmica dos suínos (PED) e a gastroenterite transmissível (TGE), sendo as duas causadoras de alta mortalidade em leitões lactentes. Elas são exóticas no Brasil, desta forma, destaca-se a importância da biossegurança e da vigilância sanitária, além de um plano de contingência bem definido pelas autoridades sanitárias, como forma de manter o rebanho brasileiro livre (ZANELLA *et al.*, 2016). As demais doenças causadas por coronavírus também nunca foram diagnosticadas no Brasil, mas foram poucas as investigações sobre suas ocorrências. Não há evidências de que coronavírus de suínos possam infectar humanos, ou seja, não possuem importância para saúde pública (SAIF *et al.*, 2019). Mediante a atual conjuntura achou-se interessante fazer uma revisão sobre as coronavírus em suínos, mostrando suas diferentes características.

## DESENVOLVIMENTO

### Características gerais

Os coronavírus pertencem a ordem *Nidovirales* e a família *Coronaviridae*, e esta possui duas subfamílias: *Coronavirinae*, que inclui os gêneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*; e *Torovirinae*, que inclui os gêneros *Bafinivirus* e *Torovirus*, sendo que, os torovírus podem infectar os suínos, mas não causam sinais clínicos (PIÑERES e GALVIS, 2015; CUI *et al.*, 2019; SAIF *et al.*, 2019).

Os coronavírus são envelopados, pleomórficos, e o genoma é constituído de RNA fita simples de polaridade positiva. A maior parte dos coronavírus possui quatro glicoproteínas estruturais: a proteína de superfície ou *spike* (S), que apresenta papel importante na interação com receptores específicos da célula hospedeira e entrada do vírus, e na indução de anticorpos neutralizantes; proteína de envelope (E), proteína de membrana (M) e proteína do nucleocapsídeo (N) (JUNG e SAIF, 2015; THACHIL *et al.*, 2015; CUI *et al.*, 2019).

Os alfa coronavírus e beta coronavírus infectam apenas mamíferos, enquanto que os gamma coronavírus e delta coronavirus infectam aves, mas alguns deles também podem infectar mamíferos (CUI *et al.*, 2019). Os coronavírus que afetam os suínos, o gênero ao qual pertencem e o tipo de sinais clínicos que causam, são descritos no quadro 01. Além desses, um vírus recombinante TGEV/PEDV foi identificado em suínos na Europa (BONIOTTI *et al.*, 2016).

**Quadro 01:** Coronavírus que acometem os suínos, gênero no qual se classificam e a principal manifestação da doença.

DOENÇA	GÊNERO	MANIFESTAÇÃO
Vírus da diarreia epidêmica dos suínos (PEDV)	<i>Alphacoronavirus</i>	Entérica
Vírus da gastroenterite transmissível (TGEV)		
Coronavírus da síndrome da diarreia aguda suína (SADS-CoV)		
Coronavírus respiratório suíno (PRCV)		Respiratória
Vírus da encefalomyelite hemaglutinante (PHEV)	<i>Betacoronavirus</i>	Respiratória e neurológica
Delta coronavírus suíno (PDCoV)	<i>Deltacoronavirus</i>	Entérica

(Adaptado de ZHOU *et al.*, 2018; SAIF *et al.*, 2019).

## GASTROENTERITE TRANSMISSÍVEL

### Etiologia e epidemiologia

O vírus causador da TGE é muito semelhante antigenicamente ao PRCV, vírus esse que surgiu de uma mutação no TGEV. Devido a esse surgimento e a disseminação do agente, ocorreu o aumento da imunidade ao TGEV nos rebanhos suínos (ZANELLA, 2012; CHAI *et al.*, 2013). Este vírus é estável ao congelamento, mas é sensível ao calor e à radiação ultravioleta, e também a desinfetantes como hipoclorito de sódio, formalina 0,5%, fenol 0,5% e detergentes. Pode persistir nos dejetos líquidos por mais de oito semanas a 5 °C, duas a 20 °C e 24 horas a 35 °C (ZANELLA, 2012; SAIF *et al.*, 2019).

A TGE é uma doença altamente contagiosa que acomete exclusivamente suínos e é caracterizada por diarreia, vômito e alta mortalidade em leitões lactentes (MARTINS *et al.*, 2013; PIÑEROS e GALVIS, 2015; SAIF *et al.*, 2019). Devido ao prejuízo que causa à indústria de suínos é uma das doenças de notificação obrigatória da OIE (OIE, 2020b). Foi descrita pela primeira vez por Doyle e Hutchingsos nos Estados Unidos em 1946 (BRENTANO *et al.*, 2002; MARTINS *et al.*, 2013), e se espalhou pelo mundo. Atualmente está ocasionalmente presente em parte da América, Ásia e Europa (OIE, 2018).

No Brasil a doença é considerada exótica. Estudos realizados em diferentes estados não detectaram a presença do agente (BRENTANO *et al.*, 2002; BARTHASSON *et al.*, 2009; RUIZ *et al.*, 2016). Em 1985, anticorpos neutralizantes para TGE foram detectados em uma criação extensiva de suínos da raça Piau, sem sintomatologia clínica, contudo, esta evidência sorológica não se confirmou como sendo TGE (BRENTANO *et al.*, 2002; ZANELLA, 2012).

A doença atinge animais de todas as idades, entretanto a severidade e letalidade é maior em leitões com menos de duas semanas. A TGE pode se manifestar de duas formas diferentes:

epidêmica ou endêmica (OIE, 2018; SAIF *et al.*, 2019). A forma epidêmica ocorre quando a maioria dos suínos de um rebanho são soronegativos para TGEV e PRCV, assim quando o vírus entra ele se espalha rapidamente, causando mortalidade próxima a 100% em leitões recém-nascidos (CHAI *et al.*, 2013; MARTINS *et al.*, 2013; SAIF *et al.*, 2019). Já a forma endêmica ocorre quando o vírus persiste em um rebanho, perpetuando a doença. Nesse caso, a transmissão entre os adultos ocorre lentamente, as matrizes se tornam imunes ou assintomáticas e passam imunidade para os leitões por meio do colostro e do leite, esses por sua vez apresentam sinais clínicos mais leves e mortalidade inferior à forma epidêmica (SAIF *et al.*, 2019). Outra característica da doença é a sazonalidade, já que ocorre com maior frequência no inverno, o que provavelmente está associado ao fato do vírus ser estável ao frio e sensível ao calor. (SAIF *et al.*, 2019)

A transmissão ocorre pelo contato direto, de suíno para suíno, sobretudo com as fezes, por meio de fômites e aerossóis, e também pode ocorrer devido ingestão de água e alimentos contaminados (ZANELLA, 2012; MARTINS *et al.*, 2013; PIÑEROS e GALVIS, 2015).

### **Patogenia, sinais clínicos e patologia**

A infecção ocorre, essencialmente, por contato fecal-oral. No organismo, o vírus passa pelo estômago, onde resiste ao baixo pH e a ação da tripsina (ZANELLA, 2012). Então, chega ao intestino delgado, onde infecta e replica nos enterócitos, causando atrofia das vilosidades. Dessa forma, há redução na área anatômica de absorção e redução da atividade enzimática, resultando em má absorção e conseqüentemente diarreia (KIM *et al.*, 2010; CHAI *et al.*, 2013; OIE, 2018). Os locais extra-intestinais de replicação do vírus podem incluir o trato respiratório e o tecidos mamário (CHAI *et al.*, 2013; MARTINS *et al.*, 2013; OIE, 2018; SAIF *et al.*, 2019).

O período de incubação da doença é curto, normalmente entre 18 horas e 3 dias. As manifestações clínicas incluem diarreia aquosa abundante e amarelada, vômito, desidratação, anorexia, perda de peso, febre e morte, sendo elas mais evidentes em leitões nas duas primeiras semanas de vida. Os leitões que sobrevivem geralmente apresentam desenvolvimento retardado e diminuição da resistência a outras doenças (ZANELLA, 2012; PIÑEROS e GALVIS, 2015; SAIF *et al.*, 2019). Os leitões mais velhos e os adultos apresentam sinais mais brandos, e as matrizes, além de sinais leves, podem apresentar agalaxia. Nos casos endêmicos os sinais clínicos são geralmente menos graves e a mortalidade é baixa (PIÑEROS e GALVIS, 2015 ; SAIF *et al.*, 2019).

Quando o vírus da TGE é introduzido em uma propriedade em que os animais tiveram contato com o PRCV, geralmente ocorre imunidade cruzada, e assim o sinais clínicos tornam-se mais leves (OIE, 2018).

As lesões causadas pelo vírus da TGE são encontradas no trato gastrointestinal, principalmente no jejuno e íleo. As lesões macroscópicas em leitões com até três semanas de idade incluem desidratação intensa, inflamação da região perineal, presença de gás e leite coagulado no estômago, aparência translúcida da parede do intestino delgado, distensão do intestino delgado com conteúdo amarelo pastoso e leite coagulado (ZANELLA, 2012; PIÑEROS e GALVIS, 2015; SAIF *et al.*, 2019). No jejuno e início do íleo são observadas lesões macroscópicas significativas que incluem a redução da altura ou atrofia das vilosidades, com metaplasia do epitélio, hiperplasia das criptas, congestão, edema e infiltração inflamatória do córion (ZANELLA, 2012).

### **Diagnóstico, controle e prevenção**

A doença apresenta características epidemiológicas semelhantes a PED e DCOV, e em sua apresentação endêmica tem manifestações semelhantes a de outros agentes que causam problemas entéricos em suínos, como *Escherichia coli*, rotavírus e coccídios. Para o diagnóstico definitivo da TGE é necessária a realização de exames laboratoriais. Esse diagnóstico é feito por meio da detecção do antígeno nas fezes ou lesões, pela detecção de anticorpos ou pelo isolamento do vírus em amostras (PIÑEROS e GALVIS, 2015).

A detecção do vírus pode ser feita por imunofluorescência ou imuno-histoquímica, além de microscopia eletrônica e técnicas moleculares como RT-PCR e PCR aninhada, que apresentam boa sensibilidade e especificidade (ZANELLA, 2012). Outras técnicas moleculares também vêm apresentando bons resultados, como a amplificação isotérmica mediada por alça (LAMP) (CHEN *et al.*, 2010) e a amplificação recombinase e polimerase (RPA) (WANG *et al.*, 2018a).

O diagnóstico sorológico pode ser feito por teste de soroneutralização e ELISA indireto, porém esses testes podem gerar reação cruzada com o PRCV. Pode ser usado para diferenciar esses dois agentes um exame de ELISA de bloqueio (OIE, 2018; SAIF *et al.*, 2019).

Não existe um tratamento específico para a TGE, desse modo, é realizado o controle dos sinais clínicos, o que inclui a aplicação de soluções de eletrólitos e glicose, o fornecimento de água limpa e fresca, a manutenção do ambiente aquecido e sem correntes de vento e a aplicação de antibióticos quando houver infecções secundárias por agentes bacterianos (ZANELLA, 2012; SAIF *et al.*, 2019). Para controlar a doença e prevenir a entrada desse vírus em uma produção é preciso que sejam implementadas e mantidas medidas de biossegurança (SAIF *et al.*, 2019).

A proteção dos leitões contra o vírus da TGE ocorre principalmente pela ação da IgA. Essa imunoglobulina é passada da mãe para os leitões pelo colostro e leite quando essa matriz já foi infectada pelo vírus (KIM *et al.*, 2010; SAIF *et al.*, 2019). Para imunizar os animais, são comercializadas atualmente vacinas vivas modificadas e vacinas inativas, elas podem ser administradas nas matrizes ou diretamente nos leitões (OIE, 2018). Contudo, nenhuma é capaz de fornecer proteção total aos leitões (CHAI *et al.*, 2013). Estudos vêm sendo realizados a fim de se produzir novas vacinas através de experimentos com uma vacina de DNA portadora do gene TGEV S1 combinada com o adjuvante IL-12 (LI *et al.*, 2019a) e uma vacina viva atenuada de *Salmonella enterica* sorovar Typhimurium contendo um vetor para expressar a proteína IFN- $\alpha$  suína (KIM *et al.*, 2010) obtiveram resultados positivos, demonstrando potencial para prevenção da TGE.

## **DIARREIA EPIDÊMICA DOS SUÍNOS**

### **Etiologia e epidemiologia**

O PEDV possui a habilidade de se adaptar ao ambiente e sobrevive quando submetido a pH entre 6,5 e 7,5 a uma temperatura de 37°C e a pH entre 5 e 9 a 4 °C. É sensível a hidróxido de sódio (2%), formalina (1%), carbonato de sódio (4%) e ácido fosfórico. Em relação à sobrevivência, o vírus é inativado a temperaturas superior a 60 C (OIE, 2014).

O vírus foi originalmente identificado em surtos de diarreia esporádica em suínos de terminação na Inglaterra em 1971, e posteriormente foi identificado em outros países europeus, sendo que após os anos 2000, foram poucos os relatos da doença no continente (SAIF *et al.*, 2019; ZANCHIN *et al.*, 2013). Na Rússia, foram registrados surtos da doença durante os anos de 2005 a 2008 (STRIZHAKOVA *et al.*, 2017). Na Ásia, a doença já foi descrita na China, Japão, Tailândia, Coreia, Vietnã e Filipinas. Em 2013, ocorreu um surto da doença nos Estados Unidos que se espalhou rapidamente para o México e Canadá (SAIF *et al.*, 2019; ZANCHIN *et al.*, 2013). Foi reportado na América Central e do Sul, no Equador, República Dominicana, Peru e Colômbia (JARVIS *et al.*, 2016). No Brasil, ainda não há evidências ou diagnóstico da PED no rebanho suíno (ZANELLA *et al.*, 2014; RUIZ *et al.*, 2016), porém foi relatada a presença de um alphacoronavirus em morcegos no país, que apresentou similaridade genética com os vírus da PED (SIMAS *et al.*, 2015).

A doença se espalha rapidamente por entre os plantéis, e pode afetar suínos de todas as idades. Possui uma alta mortalidade com grandes consequências econômicas para os países que apresentam surtos (RABELO *et al.*, 2016). O período de incubação do vírus varia de 1 a 4 dias, e o de infecção pode variar de 6 a 35 dias após o aparecimento do primeiro sinal clínico (OIE, 2014).

A forma de contaminação mais comum é pela via oro-fecal, por meio de contato direto com as fezes ou com alimentos contaminados, entretanto pode haver contaminação por via sanguínea e pela secreção nasal. Há também contaminação indireta, por meio de veículos de transporte, pessoas e objetos que tenham entrado em contato com fezes contaminadas. Os caminhões de transporte de animais foram titulados como um importante meio de transmissão da doença (OIE, 2014; PIÑERES e GALVIS, 2015). Os animais mais velhos podem estar infectados e não apresentarem sinais clínicos, e com isso acabam disseminando o vírus para os animais mais susceptíveis (HUANG *et al.*, 2013). O único hospedeiro é o próprio suíno, porém não se tem informações sobre a ocorrência da doença em porcos selvagens (OIE, 2014).

### **Patogenia, sinais clínicos e patologia**

A infecção resulta em uma degeneração dos enterócitos, com atrofia das vilosidades intestinais, em que a relação da altura das vilosidades com a cripta diminui (SAIF *et al.*, 2019). Ocorre uma redução na produção enzimática e absorção dos nutrientes no intestino delgado (ZANCHIN *et al.*, 2013). O vírus pode ser encontrado em menor concentração nos pulmões, fígado, baço e músculos (SAIF *et al.*, 2019). Os animais apresentam desidratação devido à má absorção de água no intestino, que é aumentada pelo vômito, no entanto pouco se sabe sobre o mecanismo que induz esse sinal clínico (JAUNG e SAIF, 2015).

Animais mais jovens possuem um sistema imune imaturo, por isso acabam apresentando mortalidade mais elevada (SAIF *et al.*, 2019). A capacidade de regeneração de enterócitos em leitões neonatos é mais baixa do que em leitões de três semanas de idade (JAUNG e SAIF, 2015), além disso, os leitões mais novos dependem da sua imunidade inata, visto que não tiveram uma pré exposição ao patógeno e por isso não desenvolveram uma resposta imunológica específica (ANNAMALAI *et al.*, 2015).

Os sinais clínicos mais comuns são: perda de apetite, queda no desempenho, vômito e diarreia aquosa severa (RABELO *et al.*, 2016). É uma doença que causa diarreia e vômito em

suínos de todas as idades, com alta mortalidade em leitões lactentes. Em fêmeas lactantes e gestantes pode causar anorexia (STEVENSON *et al.*, 2013).

A severidade dos sinais clínicos, assim como da doença em si, depende da dose infectante, da virulência da cepa envolvida, da susceptibilidade dos animais e do *status* sanitário da granja. As cepas mais virulentas são as coreanas, justificando a quantidade de surtos na Ásia (ZANCHIN *et al.*, 2013).

Quanto às lesões, macroscopicamente pode ser observado distensão do intestino delgado, parede intestinal delgada com transparência aumentada, excesso de conteúdo amolecido e com coloração amarelada e desidratação. A desidratação nos animais pode ser observada pela falta de elasticidade na pele e tecido subcutâneo viscoso (HUANG *et al.*, 2013)

Microscopicamente há atrofia das células epiteliais das superfícies laterais e no topo das vilosidades; formação de vacúolos nos enterócitos e danos na junção entre as células e na ligação com a lâmina própria, a qual se encontra condensada (ZANCHIN *et al.*, 2013).

### **Diagnóstico, controle e prevenção**

O diagnóstico pode ser baseado nos sinais clínicos (diarreia, desidratação e vômito), porém para ser confirmado é necessária a realização de exames laboratoriais (RABELO *et al.*, 2016). Os exames realizados são: PCR, ELISA, imunofluorescência, imuno-histoquímica, microscopia eletrônica e isolamento viral (ZANCHIN *et al.*, 2013). Para os exames laboratoriais, devem ser analisadas amostras de fezes, fluidos orais, intestino ou soro para a detecção de anticorpos (OIE, 2014). O teste mais indicado é o RT-PCR, que possibilita a diferenciação do vírus da PED do TGE, enquanto o ELISA pode gerar falso negativo (ALMEIDA *et al.*, 2014).

Os diagnósticos diferenciais são: TGE, colibacilose, clostridiose, infecção por *Isospora suis*, infecções causadas por rotavírus tipo A (RABELO *et al.*, 2016).

Não há um tratamento específico para a doença. O tratamento realizado é sintomático, auxiliando os animais na desidratação (ofertando água e soluções hidratantes). Para controle e prevenção devem ser implementadas medidas de biossegurança, tais como: quarentena de animais para reposição; troca de roupas e calçados na entrada e saída da granja; controle de visitas, criteriosa limpeza e desinfecção das instalações e período de vazio sanitário na troca de lotes, desinfecção de equipamentos e veículos (ZANCHIN *et al.*, 2013; SAIF *et al.*, 2019).

A exposição de animais mais velhos, como as marrãs, ao vírus para que produzam anticorpos e posteriormente os repassem para os leitões durante a lactação pode reduzir os impactos clínicos (RABELO *et al.*, 2016). Existem vacinas, porém, como o vírus tem uma alta taxa de mutação as vacinas desenvolvidas até o momento não se mostraram 100% eficazes mundialmente (SONG *et al.*, 2015).

No Brasil, existe o Plano de Contingência da PED que promove ações e responsabilidades para os produtores de suínos a fim de evitar a entrada da doença no país. Por ser uma doença de grande impacto econômico, é importante o desenvolvimento de protocolos diante da suspeita de sua ocorrência (ZANELLA *et al.*, 2014).

## ENCEFALOMIELITE HEMAGLUTINANTE

### Etiologia e epidemiologia

O PHEV, além da proteína S, apresenta em sua superfície a glicoproteína HE (hemaglutinina esterase) que possui formato de espículas e é responsável pela aglutinação de hemácias de camundongos, ratos, galinhas e outras espécies (ROEHE *et al.*, 2012). Possui alta virulência, e se propaga pelo sistema nervoso periférico até o central, onde se replicam nos neurônios que são suas células alvo, causando disfunções no sistema (SHI *et al.*, 2018).

A primeira vez que o vírus foi isolado ocorreu no Canadá, em 1962, onde leitões lactentes apresentavam sinais neurológicos. Posteriormente foi isolado na Inglaterra, onde os leitões apresentavam vômito, anorexia e depressão, foi então nomeada de “Vomiting and Wasting Disease” (VWD) (QUIROGA *et al.*, 2008). Os casos reportados apresentaram impactos econômicos devido à alta mortalidade em leitões com idade inferior a três semanas (CHEN *et al.*, 2011). Pesquisas sorológicas, entre as décadas de 60 e 90, mostraram que o vírus era altamente prevalente e circulava na sua forma subclínica em vários países no mundo, porém foram poucos os relatos de episódios da doença se manifestando clinicamente (MORA-DÍAZ *et al.*, 2019). A encefalomielite hemaglutinante (PHE) já foi reportada na Europa, Estados Unidos, Canadá, Argentina, Japão, Taiwan e Austrália (DONG *et al.*, 2014).

Os suínos são os únicos hospedeiros susceptíveis (SAIF *et al.*, 2019). Os animais mais velhos normalmente não apresentam a forma clínica da doença; como o vírus é endêmico na maioria dos rebanhos suínos, acredita-se que as matrizes já possuam anticorpos para a doença e imunizem seus leitões. Os surtos reportados de PHE são raros e, geralmente, ocorrem em leitegadas de marrãs ou matrizes com baixa parição (MORA-DÍAZ *et al.*, 2019). A transmissão ocorre por contato oronasal entre os animais, já que o vírus permanece nas secreções nasais dos animais contaminados. A mortalidade costuma chegar a 100% e, normalmente, os animais vão a óbito entre 4-5 dias (SAIF *et al.*, 2019).

### Patogenia, sinais clínicos e patologia

O primeiro local de replicação viral é o trato respiratório, iniciando nas mucosas nasais e tonsilas, por onde consegue migrar para o nervo trigêmeo, e assim entra em contato com o sistema nervoso periférico e posteriormente com o central. Outra porta de entrada para o sistema nervoso é o nervo vago e o plexo mioentérico (MORA-DÍAZ, *et al.*, 2019).

A partir do sistema nervoso periférico, o vírus consegue infectar a medula oblonga, tronco cerebral, medula espinhal e, ocasionalmente, cérebro e cerebelo. O vômito é induzido devido à infecção no gânglio vago, ou pela replicação viral em neurônios que resultam em impulsos nervosos para o centro do vômito (SAIF *et al.*, 2019).

Os sinais clínicos da PHE variam em relação à idade do suíno infectado. Os animais adultos apresentam uma boa resposta imunológica, e sofrem sinais clínicos leves (anorexia transitória e sinais neurológicos leves). Os animais mais afetados são os leitões mais novos, com menos de três ou quatro semanas de vida. Os primeiros sinais são respiratórios (espirros e tosse) devido às primeiras replicações virais que ocorrem no trato respiratório, e posteriormente os animais apresentam febre (MORA-DÍAZ *et al.*, 2019).

Os leitões mais novos, até quatro dias, normalmente, apresentam febre, depressão, andar anormal (tendência a mover-se para trás), posição de cão sentado, movimentos de

pedalagem, decúbito e morte. Os leitões com mais de quatro dias costumam apresentar VWD, cursando com vômito, perda de apetite, emaciação, podendo apresentar sinais neurológicos ou não (ROEHE *et al.*, 2012). Essa diferença na sintomatologia pode ser observada em conjunto no mesmo rebanho (SAIF *et al.*, 2019).

As alterações macroscópicas causadas pela doença incluem caquexia, abdômen dilatado e estômago dilatado com conteúdo lácteo não digerido. Microscopicamente pode-se observar uma encefalomielite não supurativa, caracterizada por lesão linfoplasmocítica perivascular, infiltração de células mononucleares na massa cinzenta do cérebro e degeneração neuronal (MORA-DÍAZ *et al.*, 2019).

Nas células do sistema respiratório, pode-se encontrar degeneração epitelial e infiltração inflamatória. Alterações na parede do estômago são observadas em animais que apresentaram VWD, normalmente na área do piloro gástrico, e se caracterizam por degeneração dos gânglios da parede do estômago (SAIF *et al.*, 2019).

### **Diagnóstico, controle e prevenção**

O diagnóstico pode ser realizado a partir de exames de imuno-histoquímica com amostras de cérebro, medula espinhal e plexo mioentérico de animais que apresentam sinais clínicos. Também por meio de PCR a partir de tecidos infectados (tronco cerebral, gânglios trigêmeos e medula espinhal) (MORA-DÍAZ *et al.*, 2019; QUIROGA *et al.*, 2008).

Exames sorológicos para detecção de anticorpos também podem ser uma forma de diagnóstico, entretanto devem ser interpretados com cautela já que é uma doença presente na maioria dos rebanhos de forma subclínica (MORA-DÍAZ *et al.*, 2020).

Os diagnósticos diferenciais são: doença de Aujeszky, peste suína clássica, meningites, septicemias bacterianas, hipoglicemia e polioencefalomielite por enterovírus (ROEHE *et al.*, 2012).

Não há tratamento específico para a doença (ROEHE *et al.*, 2012). O controle para evitar a entrada do vírus nas granjas deve ser realizado com medidas de biossegurança como quarentena de animais recém introduzidos e testes sorológicos em marrãs para identificar os animais já imunes para o vírus (SAIF *et al.*, 2019).

É possível imunizar os leitões nascidos de porcas não imunizadas por meio de inoculação parenteral de soro com anticorpos específicos do PHEV logo após o nascimento (SAIF *et al.*, 2019). Pode-se realizar a imunização preventiva das marrãs por meio da infecção das fêmeas, antes de iniciarem o período reprodutivo, com vírus multiplicados em culturas celulares, por meio aerógeno ou intramuscular (ROEHE *et al.*, 2012).

## **CORONAVÍRUS RESPIRATÓRIO SUÍNO**

### **Etiologia e epidemiologia**

O PRCV surgiu a partir de uma deleção no gene que codifica a proteína S do TGEV. Tal deleção alterou o tropismo de natureza primariamente entérica para primariamente respiratória. Por ser estreitamente relacionado ao TGEV, possui as mesmas características de sensibilidade e resistência. O PRCV é estável ao congelamento, sensível a iodetos, compostos

quaternários de amônio, fenóis, formalina, hidróxido de sódio e hipoclorito de sódio (KILLORAN e LEEDOM LARSON, 2016).

O PRCV foi isolado pela primeira vez na Bélgica em 1984, posteriormente passou a ser identificado em outras partes da Europa. Também já foi isolado em outros países, como Estados Unidos, Canadá, Coreia e Japão (KILLORAN e LEEDOM LARSON, 2016). Durante a investigação sorológica realizada no Brasil entre 1996 e 1999 não houve evidência da sua presença (BRENTANO *et al.*, 2002).

Esse agente infecta suínos de todas as idades, sendo a única espécie susceptível, e causa doença leve ou subclínica; também pode atuar como entrada para outros agentes (SAIF *et al.*, 2019). A transmissão da doença ocorre por meio de aerossóis ou por contato direto entre os animais (JABRANE *et al.*, 1994; KILLORAN e LEEDOM LARSON, 2016).

### **Patogenia, sinais clínicos e patologia**

O PRCV acomete o trato respiratório, ele infecta células epiteliais de narinas, traqueia, brônquios, bronquíolos, alvéolos e ocasionalmente macrófagos alveolares. O vírus causa a necrose das células infectadas, aumentando a resposta imune inata no local da infecção (PIÑEROS e GALVIS, 2015; SAIF *et al.*, 2019). Pode ocorrer a replicação no intestino, porém atinge poucas células, e a eliminação viral nas fezes é muito baixa ou inexistente (SAIF *et al.*, 2019).

Anticorpos neutralizantes séricos podem ser detectados a partir de 6 dias pós infecção, mas a duração da imunidade efetiva induzida parece ter curta duração. No leite, os níveis de IGA tendem a ser maiores em porcas com reinfecção do que nas com infecção primária. Essa imunidade passiva diminui nos leitões de uma a duas semanas após o desmame, deixando-os mais susceptíveis à doença (KILLORAN e LEEDOM LARSON, 2016).

A infecção pelo PRCV causa manifestação subclínica ou apresentação de sinais respiratórios leves. Quando ocorrem sinais clínicos, eles podem incluir: tosse, espirro, febre, polipneia, taquipneia, dispneia, anorexia e discreta redução da taxa de crescimento (KILLORAN e LEEDOM LARSON, 2016; KRIMMLING e SCHWEGMANN-WEBELS, 2017). A mortalidade raramente ocorre como resultado direto da infecção pelo PRCV (KILLORAN e LEEDOM LARSON, 2016). Manifestações graves foram descritas apenas por infecção experimental (JABRANE *et al.*, 1994).

Como infecções respiratórias causadas por múltiplos patógenos são comuns em suínos, pode ocorrer a associação do PRCV com outros agentes infecciosos. Renukaradhya *et al.* (2010) observaram que a infecção pelo vírus da síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos (PRRS) com subsequente infecção com o PRCV aumentou a gravidade dos sinais clínicos, devido ao comprometimento da resposta imune gerada pelo vírus da PRRS.

As lesões provocadas pelo PRCV incluem consolidação pulmonar multifocal, aumento dos linfonodos brônquicos e pneumonia broncointersticial (JABRANE *et al.*, 1994; KILLORAN e LEEDOM LARSON, 2016). As alterações microscópicas incluem: espessamento dos septos alveolares por infiltração de leucócitos inflamatórios, hiperplasia e hipertrofia de pneumócitos tipo II, necrose do epitélio das vias aéreas e infiltrados linfocitários peribronquiolar ou perivascular (BROCKMEIER *et al.*, 2008; KILLORAN e LEEDOM LARSON, 2016; SAIF *et al.*, 2019).

A coinfeção experimental do PRCV com *B. bronchiseptica* resultou no aumento da porcentagem de pulmão afetada por pneumonia e no aumento da gravidade das lesões microscópicas, quando comparado a infecções isoladas por esses agentes (BROCKMEIER *et al.*, 2008). Já na coinfeção experimental com o vírus da influenza, as lesões observadas foram semelhantes ou menos graves do que as encontrados em animais infectados apenas com PRCV (LANZA *et al.*, 1992).

### **Diagnóstico, controle e prevenção**

A avaliação dos sinais clínicos e das lesões histológicas pode fornecer um diagnóstico presuntivo, mas o diagnóstico definitivo só é feito por meio de exames laboratoriais (KILLORAN e LEEDOM LARSON, 2016; SAIF *et al.*, 2019).

Podem ser utilizados procedimentos semelhantes aos do diagnóstico da TGEV, mas com amostras respiratórias. As técnicas incluem neutralização viral e imunofluorescência, que não são capazes de diferenciar entre as duas doenças, dessa forma, se uma amostra também é suspeita para TGEV deve-se optar por técnicas moleculares como RT-PCR. Como amostras *ante mortem* são usados suabes com material nasal, e para exame *post mortem* são coletadas amostras do trato respiratório (KILLORAN e LEEDOM LARSON, 2016).

Para diagnóstico sorológico diferencial entre PRCV e TGEV pode ser utilizado o ELISA de bloqueio, que é baseado na proteína recombinante S e no emprego de anticorpos monoclonais (KILLORAN e LEEDOM LARSON, 2016; SAIF *et al.*, 2019).

Como a infecção pelo PRCV geralmente causa manifestações subclínicas ou leves não é realizado tratamento. Também não existem vacinas disponíveis comercialmente para uso em suínos, pois pelo mesmo motivo, tem havido pouco ou nenhum investimento para prevenção ou controle da infecção. Logo, o mais importante é que seja mantida a biossegurança como forma de prevenir a entrada do vírus (KILLORAN e LEEDOM LARSON, 2016).

## **DELTA CORONAVÍRUS SUÍNO**

### **Etiologia e epidemiologia**

O PDCoV apresenta propriedades morfológicas e físico-químicas semelhantes às de outros vírus da família *Coronaviridae* (LI *et al.*, 2019b; SAIF *et al.*, 2019), mas dentre os membros dessa família é o que apresenta o menor tamanho genômico (WOO *et al.*, 2012). Já foram identificados 28 genomas diferentes do PDCoV na China, Coreia de Sul e Estados Unidos (JANETANAKIT *et al.*, 2016).

Esse vírus foi descrito pela primeira vez em 2012 na China, onde um estudo de vigilância molecular notificou a presença do delta coronavírus em 10% das fezes de suínos e aves selvagens, provenientes de amostras coletadas entre 2007 e 2011 (WOO *et al.*, 2012). No entanto o vírus já havia sido isolado de suabes retais de mamíferos selvagens no mercado de animais da China (DONG *et al.*, 2007). Em 2014, o PDCoV foi identificado nos Estados Unidos e posteriormente em outros países, como Coreia do Sul, Canadá, Tailândia e Vietnã (LEE *et al.*, 2016; MCCLUSKEY *et al.*, 2016; AJAYI *et al.*, 2018; JEON e LEE, 2018; LI *et al.*, 2019b). No estudo de WOO *et al.* (2012) também foram analisadas amostras de fezes provenientes de humanos, sendo que todas foram negativas para o delta coronavírus.

A principal via de transmissão é a oro-fecal, por meio do contato com fezes ou outras secreções contaminadas, assim como em infecções por PEDV e TGEV. Pode ser transmitido por fômites, comida e veículos de transporte contaminados, além de possuir portadores, como porcos mais velhos que apresentam a doença na forma subclínica (JUNG *et al.*, 2016). É comum a coinfeção entre PEDV e PDCoV (SAIF *et al.*, 2019; THACHIL *et al.*, 2015).

### **Patogenia, sinais clínicos e patologia**

A patogenia é similar à do PEDV. Os enterócitos são afetados, ocorre atrofia das vilosidades intestinais o que gera falha na absorção dos nutrientes, com isso, os animais apresentam diarreia. O comprometimento da reabsorção de água juntamente com a diarreia e vômito deixam o animal desidratado. Os danos gerados por essa infecção causam desequilíbrio no organismo dos suínos, podendo induzir uma acidose metabólica, similar à causada em infecções com PEDV e TGEV (JUNG *et al.*, 2016).

Jejuno e íleo são os principais locais de infecção, duodeno, cólon e ceco são atingidos em menor grau. O vírus não afeta outros órgãos, mas por meio de qRT PCR seu material genético pode ser detectado em quantidades baixas a moderadas em múltiplos órgãos, possivelmente devido ao efeito da viremia (JUNG *et al.*, 2015; JUNG *et al.*, 2016).

Os sinais clínicos incluem diarreia aquosa, vômito, desidratação, letargia, perda de peso, assim como nas infecções por PEDV e TGEV. As manifestações acometem com mais severidade os leitões neonatos, ocasionando alta mortalidade (40-60%). Entretanto essa mortalidade tende a ser inferior a ocasionada durante surtos de PEDV (JUNG *et al.*, 2016; MA *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2019b). Suínos adultos ou em fase de terminação podem ter manifestação subclínica ou apresentar sinais clínicos como diarreia, anorexia e perda de peso (LI *et al.*, 2019b).

Um estudo conduzido por meio de inoculação viral em suínos gnotobióticos identificou o início dos sinais clínicos em um período de 21 a 24 horas pós-inoculação, e início da eliminação viral nas fezes coincidindo com o início da diarreia (JUNG *et al.*, 2015).

As lesões macroscópicas causadas pelo PDCoV são similares às encontradas em infecções por PEDV, porém em uma intensidade menor (JUNG *et al.*, 2016). Os achados incluem: acúmulo de fluido amarelo no lúmen intestinal, paredes do intestino transparentes e finas e/ou distendidas, presença de leite coagulado no estômago e no intestino (JUNG *et al.*, 2015; JANETANAKIT *et al.*, 2016). Microscopicamente é observado atrofia de enterócitos, infiltração de células inflamatórias na lâmina própria com congestão de vasos sanguíneos (CHEN *et al.*, 2015).

### **Diagnóstico, controle e prevenção**

Os sinais clínicos da doença são semelhantes a outras enfermidades entéricas, por isso as técnicas laboratoriais devem ser utilizadas para diferenciar as infecções por delta coronavírus das causadas por PEDV, TGEV e rotavírus. (SAIF *et al.*, 2019). Para isso pode ser realizado PCR, imuno-histoquímica, imunofluorescência, microscopia eletrônica e isolamento viral, ou testes sorológicos por meio de imunofluorescência indireta, neutralização viral e ELISA (ZHANG, 2016).

Foi demonstrado que a avaliação sorológica por imunofluorescência indireta e neutralização viral não apresentam reação cruzada entre PDCoV e PEDV, no entanto o

diagnóstico sorológico realizado por ELISA apresenta reação cruzada entre esses dois vírus. (MA *et al.*, 2016).

Não há tratamento específico ou vacinas até o momento. Pode ser realizado tratamento sintomatológico com administração intraperitoneal de fluidos com bicarbonato e disponibilidade de água para auxiliar na desidratação e acidose metabólica (SAIF *et al.*, 2019).

As medidas mais eficazes para a prevenção e controle da doença se baseiam em ações de biossegurança para evitar a entrada e propagação do vírus no plantel (MCCLUSKEY *et al.*, 2016). A imunidade adquirida por matrizes é passada para seus leitões pela ingestão do colostro, mas para isso as porcas devem ter um contato prévio com o vírus (SAIF *et al.*, 2019).

## SÍNDROME DA DIARREIA AGUDA EM SUÍNOS

### Etiologia e epidemiologia

O SADS-CoV possui um genoma com 27Kb de comprimento, sua proteína S é a menor comparada com os outros coronavírus (GONG *et al.*, 2017). A organização do seu genoma é similar a encontrada em um alphacoronavirus que infecta morcegos (cepa HKU2) (MA *et al.*, 2019; ZHOU *et al.*, 2018; PAN, *et al.*, 2017).

Em outubro de 2016, foi relatado alta mortalidade em leitões lactentes em uma fazenda na China, inicialmente os animais foram testados e diagnosticados com PED. Porém, a partir de janeiro de 2017, não foi mais isolado o vírus nos leitões que iam a óbito, indicando que o surto era de uma nova doença. Em seguida, surtos relacionados à síndrome da diarreia aguda em suínos (SADS) foram identificados em mais três fazendas. Então, confirmou-se por meio de testes moleculares que os surtos foram causados por um novo coronavírus, o SADS-CoV (ZHOU *et al.*, 2018). Acredita-se que os suínos tenham se contaminado a partir de morcegos presentes em uma caverna próxima a fazenda (PAN *et al.*, 2017; ZHOU *et al.*, 2018; MA *et al.*, 2019). A transmissão da doença provavelmente ocorre pela via oro-fecal (XU *et al.*, 2019).

### Patogenia, sinais clínicos e patologia

O vírus apresenta alta patogenicidade em leitões neonatos. A infecção concentra-se no intestino, onde o vírus consegue se replicar, mas já foi identificado no estômago, pulmão, baço, fígado, rins e coração. Pouco se sabe sobre os mecanismos de patogenia do vírus, mas acredita-se que são similares aos encontrados em animais infectados com PEDV e TGEV (XU *et al.*, 2019).

As manifestações clínicas são similares às apresentadas em infecções por PEDV, TGEV e PDCoV. Incluem vômito, diarreia aquosa e desidratação (PAN *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2018b; ZHOU *et al.*, 2018).

As lesões observadas são similares às apresentadas em manifestações por PEDV. O intestino dos leitões infectados apresentam paredes finas com presença de fezes aquosas e amarelas. Microscopicamente foi relatado atrofia dos enterócitos e diminuição na altura das vilosidades intestinais (XU *et al.*, 2019). Em leitões infectados experimentalmente com o SADS-CoV foram observadas lesões microscópicas leves no duodeno (PAN *et al.*, 2017), as quais se diferem das lesões causadas por PEDV, em que há lesões graves em todos os três segmentos do intestino delgado (ZHANG *et al.*, 2015).

### **Diagnóstico, controle e prevenção**

Considerando a letalidade desse novo patógeno e sua similaridade com outras doenças entéricas, estudos foram conduzidos para encontrar um teste específico e rápido para identificar o SADS-CoV (WANG *et al.*, 2018b; MA *et al.*, 2019). O isolamento e detecção viral em células de cultura mostraram-se demorados para o diagnóstico, assim como o teste de imunofluorescência (PAN *et al.*, 2017). Recentemente, WANG *et al.* (2018b) apresentaram boa sensibilidade e rapidez para o diagnóstico do vírus por meio do teste RT-LAMP, porém não pode ser utilizado em análises quantitativas. O diagnóstico mais utilizado até o momento foi o RT-PCR.

Não há vacina disponível para a SADS até o momento. Em estudo, SUN *et al.* (2019) obtiveram sucesso ao atenuar uma cepa viral SADS-CoV por meio de propagação em série em células Vero, e enfatizaram a necessidade de pesquisas nessa área para a produção de uma vacina eficiente. Para controlar o surto na China em 2017, algumas fazendas alimentaram as porcas prenhas com intestino de leitões infectados. Com isso, acredita-se que as fêmeas tenham adquirido imunidade e passado aos leitões pelo colostro (ZHOU *et al.*, 2018). Assim como para as outras doenças causadas por coronavírus, medidas de biossegurança são a maneira mais eficaz para controlar a entrada e disseminação do vírus em um rebanho de suínos.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os coronavírus podem causar nos suínos doenças entéricas, respiratórias e neurológicas. Esses vírus possuem distribuição mundial, mas são relatados com maior frequência na China, Estados Unidos e alguns países da Europa. No Brasil, as coronaviroses em suínos são consideradas exóticas.

As coronaviroses que acometem os suínos não apresentam risco para a saúde pública, visto que não são transmitidas para o homem. Apesar disso, podem causar grandes perdas econômicas para o setor da suinocultura. Essas doenças, com exceção da PRCV, possuem alta taxa de mortalidade em leitões lactantes e disseminam-se rapidamente. Visto isso, é importante que o país invista em medidas para evitar entrada desses vírus. Como não existe tratamento específico para essas doenças, e as vacinais não conferem proteção total, um bom programa de biossegurança é a principal forma de controlar e prevenir.

### **REFERÊNCIAS**

- AJAYI, T.; DARA, R.; MISENER, M.; PASMA, T.; MOSER, L.; POLJAK, Z. Herd-level prevalence and incidence of porcine epidemic diarrhoea virus (PEDV) and porcine deltacoronavirus (PDCoV) in swine herds in Ontario, Canada. *Transboundary and Emerging Diseases*, v.65, n.5, p.1197-1207, 2018.
- ALMEIDA, H. M. S.; SANTOS, A. C.; GATTO, I. R. H.; SANTANA, C.H.; SAMARA, S.I.; OLIVEIRA, L.G. Diarreia epidêmica suína – uma enfermidade emergente na suinocultura mundial. Uma Revisão. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, v.8, n.2, p.132-148, 2014.

ANNAMALAI, T.; SAIF, L.J.; LU, Z.; JUNG, K. Age-dependent variation in innate immune responses to porcine epidemic diarrhea virus infection in suckling versus weaned pigs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v.168, n.3-4, p.193-202, 2015.

BARTHASSON, D.L.; DIEDERICHSEN, W.; SOBESTIANSKY, J.; CAIXETA, S.P.M.B. Ocorrência de infecção por parvovírus suíno e gastroenterite transmissível em suínos, criados de forma extensiva, em Goiás. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.61, n.5, p.1227-1229, 2009.

BONIOTTI, M. B.; PAPETTI, A.; LAVAZZA, A.; ALBORALI, G.; SOZZI, E.; CHIAPPONI, C.; FACCINI, S.; BONILAURI, P.; CORDIOLI, P.; MARTHALER, D. Porcine epidemic diarrhea virus and discovery of a recombinant swine enteric coronavirus, Italy. *Emerging Infectious Diseases*, v.22, n.1, p.83-87, 2016.

BRENTANO, L.; CIACCI-ZANELLA, J.R.; MORES, N.; PIFFER, I.A. Levantamento soropidemiológico para coronavírus respiratório e da gastroenterite transmissível e dos vírus de influenza H3N2 E H1N1 em rebanhos suínos no Brasil. Concórdia: EMBRAPA, 2002. 6p. (Comunicado Técnico, 306).

BROCKMEIER, S.L.; LOVING, C.L.; NICHOLSON, T.L.; PALMER, M.V. Coinfection of pigs with porcine respiratory coronavirus and bordetella bronchiseptica. *Veterinary Microbiology*, v.128, n.1, p.36-47, 2008.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 and Animals. 2020. Acesso em 18 de agosto de 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/animals.html>.

CHAI, W.; BURWINKEL, M.; WANG, Z.; PALISSA, C.; ESCH, B.; TWARDZIOK, S.; RIEGER, J.; WREDE, P.; SCHMIDT, M.F.G. Antiviral effects of a probiotic *Enterococcus faecium* strain against transmissible gastroenteritis coronavirus. *Archives of Virology*, v.158, n.4, p.799–807, 2013.

CHEN, Q.; GAUGER, P.; STAFNE, M.; THOMAS, J.T.; ARRUDA, P.; BURROUGH, E.B.; MADSON, D.; BRODIE, J.; MAGSTADT, D.; DERSCHEID, R.; WELCH, M.; ZHANG, J. Pathogenicity and pathogenesis of a United States porcine deltacoronavirus cell culture isolate in 5-day-old neonatal piglets. *Virology*, v.482, p.51-59, 2015.

CHEN, Q.; LI, J.; FANG, X.; XIONG, W. Detection of swine transmissible gastroenteritis coronavirus using loop-mediated isothermal amplification. *Virology Journal*, v.7, n.206, p.1-5, 2010.

CHEN, K.; HE, W.; LU, H.; SONG, D.; GAO, W.; LAN, Y.; ZHAO, K.; GAO, F. Development of an immunochromatographic strip for serological diagnosis of Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.23, n.2, p.288-296, 2011.

CUI, J; LI, F.; SHI, Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, v.17, n.3, p.181-192. 2019.

DONG, B.Q.; LIU, W.; FAN, X.H.; VIJAYKRISHNA, D.; TANG, X.C.; GAO, F.; LI, L.F.; LI, G.J.; ZHANG, J.X.; YANG, L.Q.; POON, L.L.M; ZHANG, S.Y.; PEIRIS, J.S.M.; SMITH,

G.J.D.; CHEN, H.; GUAN, Y. Detection of a novel and highly divergent coronavirus from asian leopard cats and Chinese ferret badgers in Southern China. *Journal of Virology*, v.81, n.13, p.6920-6926, 2007.

DONG, B.; LU, H.; ZHAO, K.; LIU, W.; GAO, W.; LAN, Y.; ZHAO, J.; TANG, B.; SONG, D.; HE, W.; GAO, F. Identification and genetic characterization of porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus from domestic piglets in China. *Archives of Virology*, v.159, n.9, p.2329-2337, 2014.

FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT - FLI. SARS-CoV-2 /Covid-19: What role do pets and farm animals play? 2020. Acesso em 19 de junho de 2020. Disponível em: [https://www.openagrar.de/servlets/MCRFileNodeServlet/openagrar\\_derivate\\_00029995/FAQ-SARS-CoV-2\\_2020-05-15\\_en.pdf](https://www.openagrar.de/servlets/MCRFileNodeServlet/openagrar_derivate_00029995/FAQ-SARS-CoV-2_2020-05-15_en.pdf).

GONG, L.; LI, J.; ZHOU, Q.; XU, Z.; CHEN, L.; ZHANG, Y.; XUE, C.; WEN, Z.; CAO, Y. A new bat-HKU2-like coronavirus in swine, China, 2017. *Emerging Infectious Diseases*, v.23, n.9, p.1607-1609, 2017.

HUANG, Y.; DICKERMAN, A.W.; PIÑEYRO, P.; LI, L.; FANG, L.; KIEHNE, R.; OPRIESSNIG, T.; MENG, X. Origin, evolution, and genotyping of emergent porcine epidemic diarrhea virus strains in the United States. *mBio*, v.4, n.5, p.01-08, 2013.

JABRANE, A.; GIRARD, C.; ELAZHARY, Y. Pathogenicity of porcine respiratory coronavirus isolated in Quebec. *The Canadian veterinary journal*, v.35, n.2, p.86-92, 1994.

JANETANAKIT, T.; LUMYAI, M.; BUNPAPONG, N.; BOONYAPISITSOPA, S.; CHAIYAWONG, S.; NONTHABENJAWAN, N.; KESDAENGSAPONWUT, S.; AMONSIN, A. Porcine deltacoronavirus, Thailand, 2015. *Emerging Infectious Diseases*, v.22, n.4, p.757-759, 2016.

JARVIS, M. C.; LAM, H. C.; ROVIRA, A.; MARTHALER, D.G. Complete genome sequence of porcine epidemic diarrhea virus strain COL/Cundinamarca/2014 from Colombia. *Genome Announcements*, v.4, n.2, p.e00239-16, 2016.

JEON, J.H.; LEE, C. Cholesterol is important for the entry process of porcine deltacoronavirus. *Archives of Virology*, v.163n.11, p.3119-3124, 2018.

JUNG, K.; SAIF, L.J. Porcine epidemic diarrhea virus infection: Etiology, epidemiology, pathogenesis and immunoprophylaxis. *The Veterinary Journal*, v.204, n.2, p.134-143, 2015.

JUNG, K.; HU, H.; EYERLY, B.; LU, Z.; CHEPNGENO, J.; SAIF, L.J. Pathogenicity of 2 porcine deltacoronavirus strains in gnotobiotic pigs. *Emerging Infectious Diseases*, v.21, n.4, p.650-654, 2015.

JUNG, K.; HU, H.; SAIF, L.J. Porcine deltacoronavirus infection: Etiology, cell culture for virus isolation and propagation, molecular epidemiology and pathogenesis. *Virus Research*, v.226, p.50-59, 2016.

KILLORAN, K.E.; LEEDOM LARSON, K.R.; Porcine respiratory coronavirus. Swine Health Information Center and Center for Food Security and Public Health. 2016. Disponível em:

[https://www.swinehealth.org/wpcontent/uploads/2016/08/Porcine\\_Respiratory\\_Coronavirus.pdf](https://www.swinehealth.org/wpcontent/uploads/2016/08/Porcine_Respiratory_Coronavirus.pdf). Acesso em 11 de junho de 2020.

KIM, S.J.; HAN, Y.W.; RAHMAN, M.M.; KIM, S.B.; UYANGAA, E.; LEE, B.M.; KIM, J.H.; ROH, Y.S.; KANG, S.H.; KIM, K.; LEE, J.H.; KIM, B.; PARK, K.I.; EO, S.K. Live attenuated Salmonella enterica serovar Typhimurium expressing swine interferon- $\alpha$  has antiviral activity and alleviates clinical signs induced by infection with transmissible gastroenteritis virus in piglets. *Vaccine*, v.28, n.31, p.5031-5037, 2010.

KIM, Y.; KIM, S.G.; KIM, S.M.; KIM, E.H.; PARK, S.J.; YU, K.M.; CHANG, J.H.; KIM, E.J.; LEE, S.; CASEL, M.A.B.; ... CHOI, Y.K. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host and Microbe*, v.27, n.5, p.704-709, 2020.

KRIMMLING, T.; SCHWEGMANN-WEBELS, C. Comparison of mono- and co-infection by swine influenza A viruses and porcine respiratory coronavirus in porcine precision-cut lung slices. *Research in Veterinary Science*, v.115, p.470-477, 2017.

LANZA, I.; BROWN, I.H.; PATON, D.J. Pathogenicity of concurrent infection of pigs with porcine respiratory coronavirus and swine influenza virus. *Research in Veterinary Science*, v.53, n.3, p.309-314, 1992.

LEE, J.H.; CHUNG, H.C.; NGUYEN, V.G.; MOON, H.J.; KIM, H.K.; PARK, S.J.; LEE, C.H.; LEE, G.E.; PARK, B.K. Detection and phylogenetic analysis of porcine deltacoronavirus in Korean swine farms, 2015. *Transboundary and Emerging Diseases*, v.63, n.3, p.248-252, 2016.

LI, X.; LI, P.; CHEN, H.; MENG, F.; REN, X.; LI, G. The DNA vaccine combining the adjuvant porcine IL-12 with the spike Gene of transmissible gastroenteritis virus enhances the immune response in swine. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, v.25, n.1, p.47-54, 2019a.

LI, B.; ZHENG, L.; LI, H.; DING, Q.; WANG, Y.; WEI, Z. Porcine deltacoronavirus causes diarrhea in various ages of field-infected pigs in China. *Bioscience Reports*, v.39, n.9, p.01-10, 2019b.

MA, Y.; ZHANG, Y.; LIANG, X.; OGLESBEE, M.; KRAKOWKA, S.; NIEHAUS, A.; WANG, G.; JIA, A.; SONG, H.; LI, J. Two-way antigenic cross-reactivity between porcine epidemic diarrhea virus and porcine deltacoronavirus. *Veterinary Microbiology*, v.186, p.90-96, 2016.

MA, L.; ZENG, F.; CONG, F.; HUANG, B.; HUANG, R.; MA, J.; GUO, P. Development of a SYBR green-based real-time RT-PCR assay for rapid detection of the emerging swine acute diarrhea syndrome coronavirus. *Journal of Virological Methods*, v.265, p.66-70, 2019.

MARTINS, A.M.C.R.P.F.; BERSANO, J.G.; OGATA, R.; AMANTE, G.; NASTARI, B.D.B.; CATROXO, M.H.B. Diagnosis to detect porcine transmissible gastroenteritis virus (TGEV) by optical and transmission electron microscopy techniques. *International Journal of Morphology*, v.31, n.2, p.706-715, 2013.

MCCLUSKEY, B.J.; HALEY, C.; ROVIRA, A.; MAIN, R.; ZHANG, Y.; BARDER, S. Retrospective testing and case series study of porcine delta coronavirus in U.S. swine herds. *Preventive Veterinary Medicine*, v.123, p.185-191, 2016.

MORA-DÍAZ, J.C.; PIÑEYRO, P.E.; HOUSTON, E.; ZIMMERMAN, J.; GIMÉNEZ-LIROLA, L.G. Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus: A Review. *Frontiers in Veterinary Science*, v.6, n.53, p.1-12, 2019.

MORA-DÍAZ, J.C.; MAGTOTO, R.; HOUSTON, E.; BAUM, D.; CARRILLO-ÁVILA, J.A.; TEMEEYASEN, G.; ZIMMERMAN, J.; PIÑEYRO, P.; GIMÉNEZ-LIROLA, L. Detecting and monitoring porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus, an underresearched betacoronavirus. *mSphere*, v.5, n.3, p.01-08, 2020.

OIE - World Organisation for Animal Health. Infection with Porcine Epidemic Diarrhoea Virus. OIE TECHNICAL FACTSHEET. 2014. Acesso em 17 de julho de 2020. Disponível em: [https://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Media\\_Center/docs/pdf/factsheet\\_PEDV.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Media_Center/docs/pdf/factsheet_PEDV.pdf).

OIE - World Organisation for Animal Health. Transmissible gastroenteritis. In: OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 8ª ed., p.1627-1638, 2018. Disponível em: [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/3.08.10\\_TRANSMISS\\_GASTRO.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.08.10_TRANSMISS_GASTRO.pdf). Acesso em 26 de maio de 2020.

OIE -World Organisation for Animal Health. Portal COVID 19: Eventos em animais. 2020a. Disponível em: <https://www.oie.int/en/scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/questions-and-answers-on-2019-novel-coronavirus/events-in-animals/>. Acesso em 18 de agosto de 2020.

OIE. World Organisation for Animal Health. Listed diseases, infections and infestations in force in 2020. 2020b. Disponível em: <https://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/oie-listed-diseases-2020/>. Acesso em 03 de agosto de 2020.

PAN, Y.; TIAN, X.; QUIN, P.; WANG, W.; ZHAO, P.; YANG, Y.; WANG, L.; WANG, D.; SONG, Y.; ZHANG, X.; HUANG, Y. Discovery of a novel swine enteric alphacoronavirus (SeACoV) in southern China. *Veterinary Microbiology*, v.211, p.15-21, 2017.

PIÑEROS, R.; GALVIS, J.D.M. Coronavirus en porcinos: importancia y presentación del virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV) en Colombia. *Revista de Medicina Veterinaria*, v.29, n.29, p.73-89, 2015.

QUIROGA, M.A.; CAPPuccio, J.; PIÑEYRO, P.; BASSO, W.; MORÉ, G.; KIENAST, M.; SCHONFELD, S.; CÁNCER, J.L.; ARAUZ, S.; PINTOS, M.E.; NANNI, M.; MACHUCA, M.; HIRANO, N.; PERFUMO, C.J. Hemagglutinating encephalomyelitis coronavirus infection in pigs, Argentina. *Emerging Infectious Diseases*, v.14, n.3. p.484-486, 2008.

RABELO, R.N.; REIS, F.S.; MARCHINI, C.F.P. Doenças infecciosas dos animais domésticos: diarrea epidémica dos suínos – uma preocupação brasileira. *Revista Investigação*, v.15, n.9, p.21-28, 2016.

RENUKARADHYA, G.J.; ALEKSEEV, K.; JUNG, K.; FANG, Y.; SAIF, L.J. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced immunosuppression exacerbates the inflammatory response to porcine respiratory coronavirus in pigs. *Viral Immunology*, v.23, n.5, p.457–466, 2010.

ROEHE, P.; BRITO, W.D.; SOBESTIANSKY, J. Encefalomyelite hemaglutinante. In: SOBESTIANSKY, J; BARCELLOS, D. (Eds). Doenças dos suínos. 2ª ed., Goiânia: Cãnone Editorial, p.311-313, 2012.

RUIZ, V.L.A.; BERSANO, J.G.; CARVALHO, A.F.; CATROXO, M.H.B.; CHIEBAO, D.P.; GREGORI, F.; MIYASHIRO, S.; NASSAR, A.F.C.; OLIVEIRA, T.M.F.S.; OGATA, R.A.; SCARCELLI, E.P.; TONIETTI, P.O. Case-control study of pathogens involved in piglet diarrhea. BMC Research Notes, v.9, n.1, p.1-7, 2016.

SAIF L.J.; WANG, Q.; VLASOVA, A.N. JUNG, K.; XIAO, S. Coronaviruses. In: ZIMMERMAN, J.J.; KARRIKER, L.A.; RAMIREZ, A.; SCHWARTZ, K.J.; STEVENSON, G.W.; ZHANG, J. (Eds). Diseases of swine. 11ª ed., Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, p.488-523, 2019.

SHI, J.; ZHAO, K.; LU, H.; LI, Z.; LV, X.; LAN, Y.; GUAN, J.; HE, W.; GAO, F. Genomic characterization and pathogenicity of a porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus strain isolated in China. Virus Genes, v.54, n.5, p.672-683, 2018.

SHI, J.; WEN, Z.; ZHONG, G.; YANG, H.; WANG, C.; HUANG, B. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. Science, v.368, n.6494, p.1016-1020, 2020.

SIMAS, P.V.M.; BARNABÉ, A.C.S.; DURÃES-CARVALHO, R.; NETO, D.F.L.; CASERTA, L.C.; ARTACHO, L.; JACOMASSA, F.A.F.; MARTINI, M.C.; SANTOS, M.M.A.B.; FELIPPE, P.A.N.; FERREIRA, H.L.; ARNS, C.W. Bat coronavirus in Brazil related to appalachian ridge and porcine epidemic diarrhea viruses. Emerging Infectious Diseases, v.21, n.4, p.729-731, 2015.

SONG, D.; MOON, H.; KANG, B. Porcine epidemic diarrhea: a review of current epidemiology and available vaccines. Clinical and Experimental Vaccine Research. v.4, n.2, p.166-176, 2015.

STEVENSON, G.W.; HOANG, H.; SCHWARTZ, K.J.; BURROUGH, E.R.; SUN, D.; MADSON, D.; COOPER, V.L.; PILLATZKI, A.; GAUGER, P.; SCHMITT, B.J.; KOSTER, L.G.; KILLIAN, M.L.; YOON, K.J. Emergence of Porcine epidemic diarrhea virus in the United States: clinical signs, lesions, and viral genomic sequences. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v.25, n.5, p.649-654, 2013.

STRIZHAKOVA, O.; HANKE, D.; TITOV, I.; BLOME, S.; MALOGOLOVKIN, A. Complete genome sequence of a porcine epidemic diarrhea virus isolated in Belgorod, Russia, in 2008. Genome Announcements, v.5, n.41, p.e01026-172017.

SUN, Y.; CHENG, J.; LUO, Y.; YAN, X.L.; WU, Z.X.; HE, L.L.; TAN, Y.R.; ZHOU, Z.H.; LI, Q.N.; ZHOU, L.; WU, R.T.; LAN, T.; MA, J.Y. Attenuation of a virulent swine acute diarrhea syndrome coronavirus strain via cell culture passage. Virology, v.538, p.61-70, 2019.

THACHIL, A.; GERBER, P.F.; XIAO, C.; HUANG, Y.; OPRIESSNIG, T. Development and Application of an ELISA for the Detection of Porcine Deltacoronavirus IgG Antibodies. Plos One, v.10, n.4, p.1-10, 2015.

WANG, J.; WANG, J.; ZHANG, R.; LIU, L.; SHI, R.; HAN, Q.; YUAN, W. Rapid detection of transmissible gastroenteritis virus in swine small intestine samples using real-time reverse transcription recombinase polymerase amplification. *Journal of virological Methods*, v.256, p.85–88, 2018a.

WANG, H.; CONG, F.; ZENG, F.; LIAN, Y.; LIU, X.; LUO, M.; GUO, P.; MA, J. Development of a real time reverse transcription loop-mediated isothermal amplification method (RT-LAMP) for detection of a novel swine acute diarrhea syndrome coronavirus (SADS-CoV). *Journal of Virological Methods*, v.260, p.45-48, 2018b.

WOO, P.C.Y.; LAU, S.K.P.; LAM, C.S.F.; LAU, C.C.Y.; TSANG, A.K.L.; LAU, J.H.N.; BAI, R.; TENG, J.L.L.; TSANG, C.C.C.; WANG, M.; ZHENG, B.J.; CHAN, K.H.; YUEN, K. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *Journal of Virology*, v.86, n.7, p.3995-4008, 2012.

XU, Z.; ZHANG, Y.; GONG, L.; HUANG, L.; LIN, Y.; QIN, J.; DU, Y.; ZHOU, Q.; XUE, C.; CAO, Y. Isolation and characterization of a highly pathogenic strain of Porcine enteric alphacoronavirus causing watery diarrhoea and high mortality in newborn piglets. *Transboundary and Emerging Diseases*, v.66, n.1, p.119-130, 2019.

ZANCHIN, F.; TAKEUTTI, K.L.; LINHARES, D.C.L.; BARCELLOS, D.E. Diarreia Epidêmica Suína: uma doença de alto impacto econômico na suinocultura mundial. *A Hora Veterinária*, v.33, n.195, p.36-42, 2013.

ZANELLA, J.C. Gastreenterite transmissível. In: SOBESTIANSKY, J; BARCELLOS, D.(Eds). *Doenças dos suínos*. 2ª ed., Goiânia: Cãnone Editorial, p.333-336, 2012.

ZANELLA, J.R.C; MORÉS, N.; ALBINO, J.J. Diarreia epidêmica dos suínos - PED: Novo Desafio para a Suinocultura. EMBRAPA, 2014 (folheto).

ZANELLA, J.R.C.; MORÉS, N.; BARCELLOS, D.E.S.N. Principais ameaças sanitárias endêmicas da cadeia produtiva de suínos no Brasil. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, v.51, n.5, p.443-453, 2016.

ZHANG, J. Porcine deltacoronavirus: Overview of infection dynamics, diagnostic methods, prevalence and genetic evolution. *Virus Research*, v.226, p.71-84, 2016.

ZHANG, X.; PAN, Y.; WANG, D.; TIAN, X.; SONG, Y.; CAO, Y. Identification and pathogenicity of a variant porcine epidemic diarrhea virus field strain with reduced virulence. *Virology Journal*, v.12, n.88, p.1-5, 2015.

ZHOU, P.; FAN, H.; LAN, T.; YANG, X.L.; SHI, W.F.; ZHANG, W.; ZHU, Y.; ZHANG, Y.W.; XIE, Q.M.; MANI, S.; MA, J.Y. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature*, v.556, n.7700, p.255-258, 2018.