

COVID-19: HOSPEDEIROS NATURAIS E INTERMEDIÁRIOS DO NOVO CORONAVÍRUS E COEVOLUÇÃO DO PATÓGENO COM OS SISTEMAS IMUNOLÓGICOS E DO PATÓGENO.

*Amanda Goncalves Edmundo Trevizani,
Anderson Soares Dembicki,
Christiane Ferreira Rosa,
Cristiane Aline Lopes Costa,
Eugenio Lyznik Junior,
Isabela Martins Nassar,
Jefferson Farias de Cristo,
Lillian de Oliveira,
Sergio Roberto Jarosz Antunes¹*

INTRODUÇÃO

A pandemia do novo coronavírus fez a sociedade modificar seus hábitos, passando a considerar o isolamento social e o uso de máscaras, por exemplo. O agente etiológico da COVID-19 pertence à família *Coronaviridae*, grupo de retrovírus envelopados que receberam essa denominação devido ao seu aspecto se assemelhar a uma coroa (YE et al, 2020). Essa família de vírus já é conhecida há algum tempo, alguns tipos causaram epidemias como a SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave) e a MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio).

Estudos apontam que o SARS-COV-2 tenha se originado de animais silvestres, ou seja, é um tipo de zoonose, indicando os morcegos como seu reservatório natural. Esses vírus teriam adquirido a capacidade de infectar humanos - processo denominado de *spillover* (ACOSTA, 2020). Para o virologista Paulo Eduardo Brandão, *expert* em coronavírus e professor da Universidade de São Paulo (USP), há duas hipóteses mais documentadas: na primeira, o vírus foi entrando em contato aos poucos com a espécie humana e criando estratégias para fazer o salto. Na segunda, ele teria vindo mais “pronto” de um morcego e feito a transmissão interespecies de modo mais "acelerado". Esses fatos mostram um processo de coevolução adaptativa entre o vírus e seus hospedeiros.

¹ Mestrandos do Programa de Mestrado Profissional em Ensino de Biologia (UFPR) e professores da rede Estadual de ensino

Revista Kur'yt'yba - 2020

Uma das possibilidades consideradas é que o vírus tenha vindo do pangolim - um mamífero com escamas encontrado na Ásia e na África - que é um dos animais mais traficados na Ásia, sendo vendidos em mercados de carne de animais silvestres, de forma ilegal, tanto animais vivos quanto em cortes. Na região, sua carne é considerada uma iguaria e as escamas têm diversos usos na medicina tradicional. Desta forma, o vírus teria entrado em contato com a espécie humana. Acredita-se que a epidemia tenha começado em um mercado na cidade de Wuhan, na província de Hubei, o qual vendia animais silvestres ainda vivos.

O surgimento de zoonoses está relacionado com a atividade antrópica e com a invasão do ambiente silvestre pelo homem, tendo em vista que esses animais perdem seu *habitat* natural entrando em contato com o ser humano com maior frequência, o que possibilita a troca de patógenos no decorrer do processo evolutivo. Considera-se como fatores de impactos ambientais de extrema relevância para o surgimento de zoonoses, o desmatamento, a invasão das áreas de matas, a caça e consumo de animais silvestres e as mudanças climáticas.

O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura centrada no tema CoVid-19 – Coronavírus – SARS-CoV-2. Objetivou também elucidar diversos pontos, partindo do princípio de surgimento da zoonose que iniciou a pandemia, conforme Brook *et al*, 2020, demonstram que os morcegos atuam como reservatórios naturais. Porém, eles abrigam vírus principalmente da família *Lyssavirus*, tendo muitos mamíferos não quirópteros como hospedeiros de henipavirus, filovírus e coronavírus, possibilitando identificar o caminho natural que a doença seguiu.

Além disso, algumas hipóteses serão abordadas no que tange as explicações sobre os hospedeiros naturais e intermediários pelo novo Coronavírus. Também será dada a devida atenção neste artigo de revisão, aos tópicos como os explorados por Schlesinger *et al* (2014), demonstrando a relação entre a imunidade adaptativa e as alterações ocorridas no sistema imune, principalmente com os linfócitos. Numa corrida descrita de “Teoria da Rainha Vermelha” proposta por Van Valen (1973) onde ambos,

Revista Kur'yt'yba - 2020

patógeno e sistema imune, precisam se alterar constantemente, um para continuar se alojando no hospedeiro e o outro para evitar infecções letais.

Acerca do processo de simbiose entre bactérias e mamíferos e sua coexistência a milhões de anos, notou-se particularmente em casos por infecção de SARS-CoV-2, benefícios peculiares resultantes dessa longa parceria. A microbiota presente no trato gastrointestinal dos animais dessa classe apresenta mecanismos de “imunidade ignorante”, em que há tolerância aos patógenos, para que não sejam prejudicadas as demais colônias presentes neste ambiente, fazendo com que a resposta imunológica do corpo a tais invasores seja nula ou branda.

Associando a algumas observações feitas em humanos que tiveram contato com infectados e resultaram como negativos para a infecção de SARS-CoV-2, acredita-se que, por conta do mecanismo “inteligente”, seja reduzido ou nulo o quadro clínico de um humano infectado, de forma que nem seja notada a passagem deste patógeno pelo corpo.

Outro fator fundamental que será abordado nessa revisão, é a relação existente entre o impacto ambiental causado pelo ser humano e o surgimento do novo coronavírus. *O processo chamado de Spillovers (Plowright et al., 2017)*, capacidade do agente infeccioso SARS-CoV-2 em saltar em diferentes espécies e assim infectando humanos, está relacionado com a proximidade do ser humano com animais silvestres e o modo de exploração da biodiversidade.

Vê-se a importância da habilidade imune quando analisamos possibilidades de traçar um caminho de análise dos diversos tipos de sistemas imunológicos presentes no reino animal, desde os mais simples até os mais complexos, mostrando que alteração drástica de pH e células fagocitárias são excelentes ferramentas, conforme o descrito por Galaktionov em 2004. Diante disso, analisar este fato para se discutir o processo pandêmico atual, é algo de grande relevância e será abordado também no presente artigo.

DESENVOLVIMENTO/DISCUSSÕES

1. ORIGEM ZOONÓTICA - POSSÍVEIS HOSPEDEIROS NATURAIS E INTERMEDIÁRIOS

Atualmente existem sete CoVs humanos (hCoV): HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 (adquiridos na comunidade e causam sintomas leves), SARS-CoV e MERS-CoV (altamente patogênicos), SARS-CoV-2 (com patogenicidade intermediária entre esses grupos), todos com origem relacionadas à animais. Considera-se patogenicidade e transmissibilidade grandezas inversamente proporcionais, ou seja, quanto maior sua transmissão menor sua virulência e patogenicidade. De acordo com Zi-Wei Ye et al, 2020, todos os HCoV adquiridos na comunidade foram bem adaptados aos seres humanos e conseqüentemente os seres humanos bem adaptados a esses vírus, motivo pelo qual, não necessitam de um reservatório natural. O que não ocorre com SARS-CoV e MERS-CoV, que devido sua alta patogenicidade necessitam se manter e se proliferar em animais (reservatórios naturais), encontrando estratégias para transbordar para o ser humano utilizando-se de hospedeiros intermediários (amplificadores) para isso. Como os vírus não estão completamente adaptados ao seu hospedeiro, eles provocam alta patogenicidade, como pode ser confirmado pelos mesmos autores:

"Um HCoV pode sofrer uma infecção sem saída e não puder sustentar sua transmissão dentro do hospedeiro intermediário. Ao contrário, os HCoVs também podem se adaptar ao hospedeiro intermediário e até mesmo estabelecer endemicidade de longo prazo. Nesse caso, o hospedeiro intermediário se torna um hospedeiro reservatório natural" (YE et al, 2020, S.I.).

Zhang *et al* (2020), demonstram o possível caminho entre os reservatórios naturais e o ser humano, dando possibilidades para a discussão no que permeia a similaridade do DNA entre as espécies envolvidas. Ele traz informações de que há uma maior similaridade entre o DNA do coronavírus humano e de pangolins, enquanto há uma diferença muito grande com aquele encontrado em morcegos.

Revista Kur'yt'yba - 2020

O SARS-CoV-2, compartilha 96, 2% de homologia com um CoV encontrados em morcegos da espécie *Rhinolophus affinis* - o CoV RaTG13, dado que permite relacionar ainda origem dos vírus aos morcegos. Em relação ao hospedeiro intermediário, a hipótese mais provável é que seja uma espécie silvestre vendida no mercado atacadista de frutos do mar na cidade Whuan. Estudos com pangolins foram realizados e de acordo com Wei Ye, et al, 2020, a hipótese desse animal ser o hospedeiro intermediário não pode ser excluída, mas ainda não foram encontradas evidências suficientes para essa conclusão, tendo em vista a divergência de sequências entre o SARS-CoV-2 e aos beta-CoV do pangolim. Ou seja, essa linha evolutiva do SARS-CoV-2 ainda precisa ser estudada.

Além dos hospedeiros animais, esses mesmos autores citam três importantes fatores para o sucesso viral na transferência entre espécies:

- 1 - Taxas de mutações relativamente altas na replicação do RNA - as taxas de mutações costumam ser altas quando os CoVs não estão bem adaptados;
- 2 - O grande genoma de RNA, exerce plasticidade extra nos processos de mutações e recombinações - isso aumenta a probabilidade de coevolução entre as espécies;
- 3 - A forma aleatória e frequente de alternar os modelos durante a replicação do RNA - isso é feito por mecanismo exclusivo de “escolha de cópia”.

Além dos fatores virais, cabe ressaltar também a interação do vírus, com o receptor do hospedeiro. Acredita-se que o SARS-CoV sofra uma adaptação rápida em diferentes hospedeiros, particularmente com mutações no RBD da proteína S 74. Geralmente, o RBD na proteína S de um coronavírus interage com o receptor celular que se liga ao ACE2 humano. O RBD do SARS-CoV é capaz de reconhecer os receptores ACE2 de outros mamíferos, como morcegos, civetas, camundongos e cachorro-guaxinin, permitindo a transmissão interespecie.

2. ZOONOSES E IMPACTO AMBIENTAL

A COVID-19 é uma doença de origem zoonótica, portanto o agente infeccioso SARS-CoV-2 é oriundo de animais silvestres, entretanto, adquiriu a capacidade de saltar entre diferentes espécies, inclusive humano, num processo denominado spillover, como já mencionado anteriormente.

É importante frisar que, com maior proximidade humana com outros animais, maior a exposição a agentes infecciosos, em que o modelo atual de exploração da biodiversidade, envolvendo comércio e morte de animais silvestres é positivo para o estabelecimento de epidemias virais cada vez mais frequentes. Assim como o efeito inverso, em que o ser humano atua como reservatório e transmissão para animais silvestres, especialmente primatas e quirópteros abrindo precedentes para o retorno de cepas potencialmente perigosas.

Nesse contexto é inexorável perceber que a saúde humana e dos ecossistemas estão profundamente interligadas. Ainda que a maioria da população humana possa afirmar nunca ter consumido carne de caça, é praticamente impossível negar o uso de óleo de palma, derivados de soja e cana de açúcar, cujo cultivo determina perda considerável da cobertura vegetal, podendo afirmar que deliberadamente todos estão envolvidos na geração de impactos à natureza.

A este fato pode-se vincular que desde o início deste milênio ao menos 66 epidemias virais foram constatadas, citam-se SARS-CoV-1, H1N1, MERS-CoV, Zika (MsZKV), inicialmente observadas em países asiáticos e africanos.

Ao longo do tempo a ação humana mais impactante tem sido a mudança de cobertura do solo levando ao extermínio de espécies de menor mobilidade e fuga dos organismos de maior mobilidade em busca de novos nichos, gerando competição e superexploração de recursos, maximizando o contato entre organismos, elevando a probabilidade de transmissão de parasitas entre populações e spillover entre espécies.

Revista Kur'yt'yba - 2020

A fragmentação dos ambientes naturais gera o efeito de borda, com alta diversidade de espécies no ecótono formado que atua em conjunto com fatores coevolutivos, aumentando a diversificação de vírus em ambientes silvestres devido a maior circulação de organismos potencialmente vetores.

Em relação à COVID-19 há que se considerar a possibilidade de o humano atuar como vetor para animais silvestres. Na Amazônia já foram identificadas 146 espécies de quirópteros - hospedeiro natural de coronavírus - 92 espécies de primatas - organismos de semelhança genética com humanos, causando endemismo, circulação zoonótica e possibilidade de spillback - retorno de cepas mais virulentas para a espécie humana.

O atual modelo de exploração dos recursos naturais, em que 1/3 da superfície terrestre e 75% da água potável são usadas na agropecuária para produção de alimentos para uma população humana em curva de crescimento, é inviável. Mudanças climáticas alteram o ciclo de doenças viróticas sazonais, criando condições desfavoráveis para o sistema imunológico pela alteração de padrões atmosféricos.

Nesse contexto, as ações tendem a adquirir interesse global, gerando uma nova linha de ação denominada Saúde Planetária, em que as perturbações antrópicas nos ecossistemas naturais se caracterizam por mudanças no clima, no uso da terra, alterações nos ciclos biogeoquímicos, poluição química do solo, água e ar, redução na disponibilidade de água potável, perda da biodiversidade, destruição da camada de ozônio, acidificação dos oceanos, entre outras. E apontam consequências dessas perturbações ecossistêmicas no sentido inverso, sobre a saúde e bem-estar da humanidade, surgimento de novas doenças, agravamento de doenças infecciosas e aumento das doenças crônicas não transmissíveis relacionadas à deterioração do sistema alimentar vigente, hiper-urbanização e resistência microbiana.

A Saúde Planetária pode ser entendida como um novo esforço para tratar a sustentabilidade e a vida humana no planeta, sob ótica integrativa, transdisciplinar e global, visto que os problemas desta crise planetária transpassam fronteiras geopolíticas, delimitações acadêmicas e afetam a humanidade como um todo.

3. EVOLUÇÃO DO SISTEMA IMUNE NO REINO ANIMAL

Todos os organismos multicelulares possuem mecanismos de proteção contra patógenos, seja ela inata através da ativação celular e enzimática que age de forma menos específica, como adaptativa por meio de mecanismos específicos e formação de memória imune.

A evolução do sistema imune foi modulada por fatores internos e externos, sendo que em invertebrados observa-se capacidade de desenvolver respostas celulares, associada a presença de barreiras físicas como exoesqueleto em artrópodes e químicas como muco em moluscos e cnidários.

Em todos os filos está presente a fagocitose como primeira resposta, em alguns com formações celulares semelhantes a granulomas, PAMPS (padrões moleculares semelhantes a antígenos) que modulam a produção de peptídeos antimicrobianos e síntese de moléculas semelhantes a citocinas e não se verifica produção de anticorpos, contudo um mecanismo da defesa do hospedeiro é representado pelo Sistema Complemento.

A função mais primitiva do complemento foi provavelmente a opsonização, que significa um aumento da eficiência de captação de patógenos pelos fagócitos que preenchem os espaços do corpo animal, ativado por três componentes: o componente central C3, que seria ativado espontaneamente, C3 ativado seria ligado ao fator B equivalente, formando uma C3 convertase, que amplificaria o sinal original pela clivagem e ativação de muitas outras moléculas de C3. O terceiro componente desse sistema seria um receptor C3 expresso por fagócitos e capaz de ativar a fagocitose dos patógenos revestidos por C3.

Em cordados nota-se maior desenvolvimento dos processos imunes, sendo que praticamente todas as respostas típicas de imunidade adaptativa parecem ter surgido em gnatostomados, possível pelo desenvolvimento de um órgão imune - o timo.

Revista Kur'yt'yba - 2020

A evolução da imunidade adaptativa parece ter se tornado possível pela invasão de um transposon que atuaria como precursor dos genes RAG-1 e RAG-2. (Figura 1)

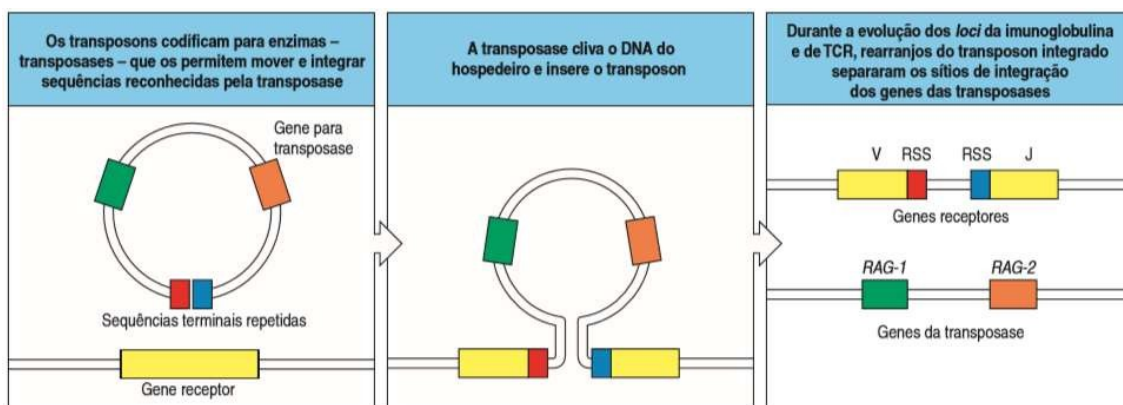


Figura 1: A integração de um transposon no gene receptor deu origem aos genes de imunoglobulinas e de receptores de células T e a sua capacidade para recombinação somática (MURPHY 2010).

A função do sistema imune adaptativo é diferenciar através de reconhecimento molecular, antígenos próprios dos estranhos, e então gerar uma resposta para eliminar os invasores. Sendo assim, a microbiota que contém uma grande carga genética externa deve ser ignorada ou tolerada. A chamada ignorância imunológica é uma possível explicação de como isso ocorre, já que o sistema imune inato não diferencia patógenos simbiotes, pois os padrões moleculares são similares. A tolerância é notada na capacidade das bactérias intestinais em induzir a produção de moléculas que acabam sendo reconhecidas como próprias do hospedeiro, promovendo diversos estudos que buscam explicar por que as bactérias simbióticas podem ter influenciado a evolução do sistema imune adaptativo em mamíferos.(Figura 2)

Revista Kur'yt'yba - 2020

	Células fagocitárias	Células NK	Anticorpos	Linfócitos T e B	Linfonodos
Invertebrados					
Protozoários	+	-	-	-	-
Esponjas	+	-	-	-	-
Anelídeos	+	+	-	-	-
Artrópodes	+	-	-	-	-
Vertebrados					
Elasmobrânquios (tubarões, arraias)	+	+	+(somente IgM)	+	-
Teleósteos (peixes)	+	+	+(IgM, outras?)	+	-
Anfíbios	+	+	+(2 ou 3 classes)	+	-
Répteis	+	+	+(3 classes)	+	-
Pássaros	+	+	+(3 classes)	+	+(algumas espécies)
Mamíferos	+	+	+(7 ou 8 classes)	+	+

Figura 2: Quadro comparativo defesas imunes (TIZARD, 2009).

Comparativamente, experimentos mostram que animais que não possuem microbiota com patobiontes em seu organismo desenvolveram menor quantia de células Th17, e que após a colonização com bactérias, houve aumento dessas células, modificando o desenvolvimento da imunidade adaptativa. Respostas imunológicas específicas, diferentemente do que se acredita, podem ter evoluído de comensais e patobiontes, ao invés de patógenos externos. Apesar desta hipótese não estar totalmente validada, células Th17 promovem um ótimo meio das superfícies das mucosas não sofrerem com inflamações indesejadas.

CONCLUSÃO

Tendo em vista a literatura revista acima, há uma grande variedade de vírus da família Coronaviridae, denominados CoVs. Os CoVs são classificados em quatro gêneros, entre os quais o gênero beta-Cov que abriga a maioria dos patogênicos, incluindo o SARS-CoV-2. Os Coronavírus foram as causas de duas epidemias recentes, a SARS (2003) e a MERS (2015), e atualmente na pandemia de COVID-19 (2020). Acredita-se que a recombinação e a adaptação do SARS-CoV-2 possa ter ocorrido em algum animal. Ainda não há uma decisão sobre a sua origem zoonótica imediata, pois ainda se está em busca do animal reservatório natural, contudo, acredita-

Revista Kur'yt'yba - 2020

se que morcegos seriam os hospedeiros naturais e os pangolins os hospedeiros intermediários mais prováveis para o SARS-CoV-2 e que, algum momento do caminho, uma terceira espécie tenha tido contato com hospedeiros e, este, tenha sido o transmissor para a espécie humana.

A pandemia de coronavírus abre um grande leque de discussões de extrema importância para a compreensão da origem e desenvolvimento de doenças que geram grandes impactos para a saúde do ser humano. A Covid-19, doença causada pelo novo coronavírus é responsável por um grande número de mortes, prejuízos econômicos e mudanças comportamentais. O desafio de toda a comunidade científica neste ano de 2020 gira em torno de desenvolver tratamentos e vacinas que permitam tratar os doentes e imunizar a população humana. Mais do que isso, os estudos apontam para uma abordagem mais ampla, que tenta rastrear as origens do vírus em outros animais, os processos através dos quais houve a adaptação do parasita ao organismo do ser humano, os mecanismos bioquímicos, genéticos e imunológicos envolvidos nesta adaptação, além das interações ecológicas que permeiam este salto. Tudo isso é relevante tendo em vista que o SARS-CoV-2 não é o primeiro e nem será o último vírus que fez este percurso o que nos alerta para a perspectiva de futuras epidemias. Doenças como a MERS e a SARS já nos alertavam para este quadro. As pesquisas não podem esgotar as hipóteses de forma linear, dado que muitas especulações projetam um importante banco de dados sobre várias possibilidades, incluindo a passagem de versões anteriores do vírus do ser humano para outros mamíferos onde ocorreram mutações e o posterior retorno do patógeno com novas características ao próprio ser humano. Mas o que se tem como dado concreto e amparado por investigações mais criteriosas mostra que o vírus se originou em morcegos, destes migrou para pangolins de onde ganhou adaptações que permitiram sua afinidade às células humanas. A semelhança genética entre SARS-CoV-2 e cepa viral do pangolim (Pangolim-CoV) é de 90,3%. É importante destacar que a possibilidade direta de que os morcegos sejam os principais reservatórios é uma hipótese confirmada. Cabe ressaltar que o contato do ser humano com os reservatórios do vírus é um fator de grande relevância neste cenário. A comercialização de animais silvestres e a destruição de seus habitats, intensifica a transmissibilidade destes agentes.

Revista Kur'yt'yba - 2020

Sobre a transmissão do SARS-CoV-2 intraespecífica, ou seja, entre os seres humanos, vários pontos podem ser destacados. Numa primeira abordagem fica evidente que o SARS-CoV-2 se destaca por sua intensa transmissibilidade, que se dá principalmente através de gotículas de saliva expelidas ao falar, tossir ou espirrar. O período de incubação é relativamente curto, de 6 a 7 dias em média e os infectados assintomáticos transmitem facilmente o agente patógeno. Partindo deste facilitador seguem-se vários outros. A sociedade urbanizada, com elevada densidade populacional e com grande circulação de pessoas é o ambiente ideal para o desenvolvimento de epidemias. A evolução de uma epidemia para uma pandemia é apenas uma questão de tempo, já que os sistemas de transporte põem as populações de diversos países em contato com muita eficiência. A sintomatologia da virose nos seres humanos se dá por conta das respostas imunológicas, que variam bastante de indivíduo para indivíduo. Os sintomas mais graves estão relacionados à intensificação da ação das citocinas, que são uma categoria de proteínas ligadas ao sistema imunológico que atuam como sinalizadoras mediando e regulam os processos inflamatórios. Nos casos de inflamação pulmonar há um risco elevado de óbito dos pacientes. Estamos diante de um processo para o qual o organismo do ser humano projeta em muitos casos uma resposta imune intensa e potencialmente danosa. Esta resposta imunológica é a chave para o entendimento dos riscos à vida no hospedeiro humano do coronavírus. Surgem linhas de pesquisa que sugerem a imunidade adaptativa como um fator central para a minimização de um desenvolvimento danoso da síndrome. As células Th17 interagem com os agentes infecciosos produzindo citocinas inflamatórias que agravam os sintomas na medida em que não teriam desenvolvido “inteligência” imunológica que permita modular a intensidade da resposta. Uma reflexão importante sobre isso remete a bactérias simbiotes, presentes no intestino humano, que são toleradas por estes grupos celulares, sem a produção de sintomas agudos.

REFERÊNCIAS

ZHANG, Chengxin; ZHENG, Wei; HUANG, Xiaoqiang; BELL, Eric W.; ZHOU, Xiaogen; ZHANG, Yang. **Protein structure and sequence re-analysis of 2019-nCoV genome refutes snakes as its intermediate host and the unique similarity between**

Revista Kur'yt'yba - 2020

its spike protein insertions and HIV-1. *Journal of Proteome Research.* 2020; 19:1351-1360.

HUANG, Xiaoqiang; PEARCE, Robin; ZHANG, Yang. **A new design of protein peptides to block association of the SARS-CoV-2 spike protein with human ACE2.** *Aging.* 2020; 12:11263-11276.

GE, X.; LI, J.; YANG, X. *et al.* **Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor.** *Nature* **503**, 535–538 (2013). <https://doi.org/10.1038/nature12711>

SCHLESINGER, K. J.; STROMBERG, S. P.; CARLSON, J. M. **Coevolutionary immune system dynamics driving pathogen speciation.** *PLoS One.* 2014;9(7):e102821. Published 2014 Jul 23. doi:10.1371/journal.pone.0102821

SCHRAER, R. **Imunidade ao coronavírus pode ser maior na população do que dizem os testes, indica estudo.** BBC, julho 2020. Disponível em <<https://www.bbc.com/portuguese/geral-53256941>>; acesso em 29 de set. 2020.

VAN VALEN, L. (1977) **The Red Queen**, *Amer. Naturalist* **111**, 809–810.

ACOSTA, Andre Luis et al . **Interfaces à transmissão e spillover do coronavírus entre florestas e cidades.** *Estud. av.*, São Paulo , v. 34, n. 99, p. 191-208, ago. 2020 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142020000200191&lng=pt&nrm=iso>. acesso em 28 set. 2020.

GALAKTIONOV, C. V. **The main directions of studies in evolutionary immunology.** *Biology Bulletin*, Vol. 31, No. 6, 2004 Vavilova, Moscou, Rússia. pag. 533–545

MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia de Janeway.** 7. ed. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2010. xx, 899 . p.

Revista Kur'yt'yba - 2020

PLOWRIGHT, R. K. et al. **Pathways to Zoonotic Spillover**. Nature Reviews Microbiology, v.15, 2017.

LEE, Y. K.; MAZMANIAN, S. K. **Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system?** Science. 2010 Dec 24;330(6012):1768-73. doi: 10.1126/science.1195568. PMID: 21205662; PMCID: PMC3159383. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159383/>>. Acesso em 28 set 2020.

YE, Z.W., YUAN, S., YUEN, K.S. FUNG, S. Y., CHAN, C. P., JIN, D. Y. **Zoonotic origins of human coronaviruses**. International Journal of Biological Sciences, Pokfulam, Hong Kong, 2020.

TIZARD, I.R. **Imunologia Veterinária: Uma Introdução**. 8ª Edição Roca 2009 p. 608

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP). **Grupo de Estudos em Saúde Planetária**. São Paulo, 2020. Disponível em <<http://saudeplanetaria.iea.usp.br/pt/o-que-e-saude-planetaria/>> acesso em 29 set. 2020.