

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

HEPACIVÍRUS EM ANIMAIS DOMÉSTICOS E SILVESTRES

Elaborado por Letícia Ferreira Baumbach
Acadêmica em Medicina Veterinária

PORTO ALEGRE

2018/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

HEPACIVÍRUS EM ANIMAIS DOMÉSTICOS E SILVESTRES

Autora: Letícia Ferreira Baumbach

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial
para a obtenção da graduação em
Medicina Veterinária.**

Orientador: Cláudio Wageck Canal

Coorientadora: Mariana Soares da Silva

PORTO ALEGRE

2018/2

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer e dedicar esse sonho chamado Medicina Veterinária aos meus pais, Iara e Valdir, e a minha irmã, Bianca. Sem vocês nada disso seria possível. Pai, obrigada por canalizar toda tua energia para conseguir me manter dentro de uma universidade todos esses anos, sei que não foi nada fácil trabalhar tanto para poder sustentar nosso sonho. Mãe, obrigada por ser essa mulher maravilhosa, companheira de todas as horas, que durante toda a vida abdicou das tuas vontades para ver a gente feliz. Não sei o que seria de mim sem a tua existência. Se mil vidas eu viver em todas elas quero poder te chamar de mãe! Bi, minha cúmplice, obrigada por ser essa irmã amiga inseparável. Obrigada por sempre comemorar comigo, ou chorar comigo, rir comigo, falar besteiras antes de dormir e acima de tudo, por sonhar comigo, és minha incentivadora. Vocês três são base pra mim, iluminaram meu caminho quando eu não sabia que direção tomar. Me encheram de amor, carinho e coragem, para que trilhasse meu destino sem medo. A vocês não basta dizer somente “obrigada”, pois minha gratidão é tão grande que palavras não são capazes de exprimir o que sinto.

Ao Gui, meu namorado, meu parceiro de vida, obrigada por ter sido tão compreensivo comigo durante todos esses anos. Obrigada por me apoiar, me incentivar, me alegrar de mil maneiras quando os dias na faculdade não eram fáceis. Infelizmente esses dias eram mais comuns do que a gente gostaria. Muitas vezes, pra mim, a luz no fim do túnel eram nossos findes de paz. Tu foste meu porto seguro, quando a vida por diversas vezes se mostrou dura e implacável e quando, por motivos de saúde, eu desabei, tu te mostraste uma fortaleza. Te admiro pelo ser humano incrível que tu és. Obrigada por compartilhar tanta coisa boa comigo. Agradeço também a toda família Pereira Nunes, que me acolheu da maneira mais incrível possível. Obrigada Claudete, Pedro, Carol e Maitê por toda a compreensão quando não podíamos estar presentes por conta da dura rotina de estudos. Vocês foram parte importante dessa etapa da minha vida.

Aos meus animais, Pops, Lolita e Loba, por serem minhas primeiras pacientes e me ensinarem tanto sobre amor e que lambidas e rabinhos abanando depois de um dia longo e exaustivo podem ser revigorantes.

Aos presentes que a FAVET me deu, minhas Marias Amanda, Isabel, Fernanda e Silvana e as minhas musas Tainá, Vanessa e Marina, agradeço todos os dias por ter encontrado vocês no meio dessa loucura. Fomos a sanidade umas das outras, principalmente nesse último semestre que veio arrebatador. Em meio a tanto caos conseguíamos desfrutar dos momentos que para sempre ficarão guardados em nossa memória, como a hora do melhor mate do universo; os almoços gloriosos no RU, com massa ou quibebe; os invernos de sol e bergamota; as pausas entre as aulas curtindo um verde, uma brisa e uma boa fofoquinha. Foram tantos os momentos em que nos apoiávamos no brilho do olhar ou no sorriso da outra que eu nem consigo enumerar aqui. E é com lágrimas nos olhos que escrevo sobre estas memórias, pois apesar de estar feliz com o término da graduação, uma parte de mim sofre de saudade dos momentos diários que se tornarão esporádicos. Não estou preparada para não conviver mais 10 horas por dia com vocês. A saudade já dói. Agradeço também a união da turma resistência 2012/2, Matheus, Gika, Anna, Gabi e Evandro, por todos os perrengues e festas que a FAVET nos proporcionou.

Aos amigos que me acompanham por décadas, Bibinha, Martín, Rochelly, Xem, Jú, Bruninha, Mith e Gi, obrigada por sempre acreditarem em mim e por me lembrarem como é bom ter amigos como vocês. Obrigada pelas boas risadas, pelos mates, pelas jantas e viagens. Qualquer coisa na companhia de vocês é um grande evento.

A todo o time maravilhoso do Laboratório de Virologia Veterinária, que me acolheu e me deu tanta oportunidade de crescer durante a graduação. Agradeço a todos os amigos que fiz

nessa caminhada. Obrigada por serem tão compreensivos e tão divertidos, tornando a rotina no laboratório tão leve e produtiva. Nunca terei palavras para agradecer o tanto que vocês significam para mim. Um obrigada especial pra minha coorientadora e amiga Mari, pelo carinho, pela paciência e por sempre estar disposta a me ajudar. Fostes parte essencial durante o desenvolvimento desta monografia. Conseguimos! Ao meu orientador Cláudio Canal, sempre tão gentil e carismático com todos que o cercam, obrigada por permitir que eu fizesse parte desse time de pessoas maravilhosas, por ter confiado no meu potencial e me proporcionado tantas experiências positivas durante a graduação. É um prazer poder trabalhar com vocês.

Agradeço a todos os bons professores com quem tive a honra de conviver durante a graduação e antes dela também. Minha formação hoje é resultado de um pouquinho de cada um de vocês.

Por fim, obrigada à todas as pessoas que encontrei durante essa jornada e que de alguma forma estiveram ao meu lado e tornaram essa caminhada mais prazerosa!

“Querido futuro, prometo que apesar das dificuldades eu chegarei até o fim, fazendo o que por AMOR eu comecei. Nos vemos em breve!”

Autor desconhecido.

RESUMO

O vírus da hepatite C (HCV), membro da Família *Flaviviridae* e do gênero *Hepacivirus*, é um vírus RNA que infecta 170 milhões de pessoas em todo o mundo, causando insuficiência hepática, hepatite e carcinoma hepatocelular. Aproximadamente 3% da população mundial está cronicamente infectada pelo vírus da hepatite C (HCV), resultando em um alto risco de doenças hepáticas. Até 1996, o HCV era a única espécie conhecida do Gênero Hepacivírus. Desde então, os hepacivírus (HVs) têm sido detectados em diversos animais domésticos e selvagens, incluindo equinos, cães, roedores, morcegos e, mais recentemente, bovinos. Desta forma, uma nova classificação foi proposta, dividindo o gênero em 14 novas espécies (denominadas de A até N). Tendo em vista que não existe um modelo experimental de estudo para HCV e a multiplicação do vírus em cultivo celular é de difícil realização, o estudo de HVs nos diversos hospedeiros animais pode abrir novas áreas de pesquisa para compreender a sua biologia e auxiliar a elucidar a origem e evolução viral do HCV. O entendimento sobre vírus em animais também é importante para a saúde pública e animal, visto que é possível identificar possíveis reservatórios zoonóticos. O objetivo deste trabalho de conclusão é realizar uma revisão bibliográfica a fim de descrever as características dos HVs nos seus diversos hospedeiros, conhecer melhor suas possíveis rotas de infecção e biologia viral. Além disso, visa revisar as teorias relacionadas a origem e evolução viral do HCV e determinar o potencial dos HVs para estabelecer novas infecções zoonóticas.

Palavras-chave: Hepacivírus, HCV, zoonose, veterinária.

ABSTRACT

The hepatitis C virus (HCV), member of the Flaviviridae Family and the genus Hepacivirus, is an RNA virus infecting 170 million people worldwide, causing hepatic failure, hepatitis and hepatocellular carcinoma. Approximately 3% of the world's population is chronically infected with the hepatitis C virus (HCV), resulting in a high risk of liver disease. Until 1996, HCV was a single known species of the genus Hepacivirus. Since then, hepaciviruses (HVs) have been detected in several domestic and wild animals, including horses, dogs, rodents, bats and, more recently, cattle. Therefore, a new classification was proposed, dividing the genus in 14 new species (denominated from A to N). Considering that there is no experimental model for HCV and the multiplication of the virus in cell culture is difficult to perform, the study of HVs in the various animal hosts can open new areas of research to understand its biology and to help elucidate the origin and viral evolution of HCV. Understanding of viruses in animals is of utmost importance for public and animal health as it is possible to identify possible zoonotic reservoirs. The objective of this conclusion work is to carry out a bibliographic review in order to describe the characteristics of HVs in their different hosts, to better know their possible routes of infection and viral biology. In addition, it aims to review theories related to the origin and viral evolution of HCV and the potential of HVs to establish zoonotic infections.

Keywords: *Hepacivirus, HCV, zoonosis, veterinary.*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Nova classificação das espécies do gênero <i>Hepacivirus</i>	11
---	-----------

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Árvore filogenética do gênero <i>Hepacivirus</i>	10
Figura 2. Organização genômica e processamento da poliproteína do HCV.....	13
Figura 3. Ciclo de replicação do HCV.....	15
Figura 4. Possíveis origens zoonóticas do HCV e da linhagem EHV/CHV.....	17
Figura 5. Mapa de distribuição global da infecção pelo HCV.....	21
Figura 6. Mortalidade anual global por hepatites virais, HIV, tuberculose e malária.....	21
Figura 7. Linha do tempo com as descobertas de diferentes hepacivírus em animais.....	28
Figura 8. Possíveis rotas de transmissão dos HVs.....	29

1	INTRODUÇÃO	9
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
	2.1 Biologia e classificação.....	10
	2.2. Estrutura genômica	12
	2.3 Replicação viral do HCV.....	14
	2.4 Possíveis origens do HCV.....	15
	2.5 Modelos experimentais para estudo do HCV.....	18
3	HCV EM HUMANOS	21
	3.1 Situação mundial.....	21
	3.2 Transmissão.....	23
4	HEPACIVÍRUS EM ANIMAIS	24
	4.1 Hepacivírus em cães e equinos.....	24
	4.2 Hepacivírus em roedores.....	25
	4.3 Hepacivírus em morcegos	26
	4.4 Hepacivírus em primatas não humanos.....	27
	4.5 Hepacivírus em bovinos.....	27
	4.6 Hepacivírus em tubarões.....	28
	4.7 Possíveis rotas de transmissão de HVs entre espécies	29
5	CONCLUSÃO	31
	REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

A família *Flaviviridae* abriga diversos vírus de importância em saúde animal e humana, como o vírus da febre amarela (YFV), Zika vírus (ZIKV) e o vírus da dengue (DENV) (FLORES, 2007). A família *Flaviviridae* é dividida em quatro gêneros: *Flavivirus*, *Pestivirus*, *Hepacivirus* e *Pegivirus* (HARTLAGE, 2016). O vírus da hepatite C (HCV), pertence ao gênero *Hepacivirus* (BUKH, 1995), infectando humanos, podendo causar infecções hepáticas graves e crônicas (SMITH et al., 2016). Aproximadamente 170 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas no mundo, com alta probabilidade de desenvolver doenças hepáticas, como fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular, podendo levar milhares de pessoas a morte todos os anos (HANAFIAH et al., 2013). A infecção aguda por HCV é assintomática, entretanto 50-80% dos indivíduos infectados são incapazes de eliminar o vírus, levando a um estado de replicação viral persistente com inflamação hepática (POYNARD, 2003). O HCV é uma das causas mais importantes de doença hepática crônica (PFAENDER et al., 2014) e os custos com saúde associados a infecções por HCV estão estimados em US\$ 6,5 bilhões somente nos EUA (RAZAVI et al. 2013). Desde 1996, quando um grupo de vírus chamado *Hepatitis C-like viruses* foi classificado no gênero *Hepacivirus* pelo [International Committee on Taxonomy of Viruses](#) (ICTV), o HCV era a única espécie reconhecida. Desde então, HVs têm sido detectados em diversos animais domésticos e selvagens, incluindo equinos, cães, roedores, morcegos, asnos, tubarões e bovinos (BEXFIELD et al., 2014; HARTLAGE; CULLEN; KAPOOR, 2016; LUKASHEV et al., 2013; QUAN et al., 2012; RAMSAY et al., 2015). Em 2016, foram incluídas outras 14 espécies virais na classificação, nomeadas de A até N (SIMMONDS et al., 2017b). Tendo em vista que não existe um modelo experimental de estudo para HCV e a multiplicação do vírus em cultivo de células é de difícil realização (BUKH, 2012), o estudo de HVs de outras espécies pode abrir novas áreas de pesquisa para compreender a sua biologia. Além disso, poderão auxiliar a elucidar a origem e evolução viral do HCV e identificar possíveis reservatórios zoonóticos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Biologia e classificação

O gênero *Hepacivirus* (**Figura 1**) pertence à família *Flaviviridae* (SIMMONDS et al., 2017a) que também inclui os gêneros *Flavivirus*, *Pestivirus* e *Pegivirus*. São vírus pequenos, de aproximadamente 50 nm de diâmetro, envelopados e com genoma RNA fita simples de sentido positivo. Os hepacivírus (HVs) diferem de outros membros da família *Flaviviridae* por sua limitada multiplicação em cultivo celular (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2006; SMITH et al., 2016). Desde 1996, quando o gênero *Hepacivirus* foi criado, o vírus da hepatite C (HCV) era a única espécie conhecida. No entanto, com o conhecimento de outras espécies de HVs em animais, uma nova classificação foi proposta (SMITH et al., 2016). Essa nova classificação divide o gênero em 14 espécies (denominadas de A até N) (**Tabela 1**).

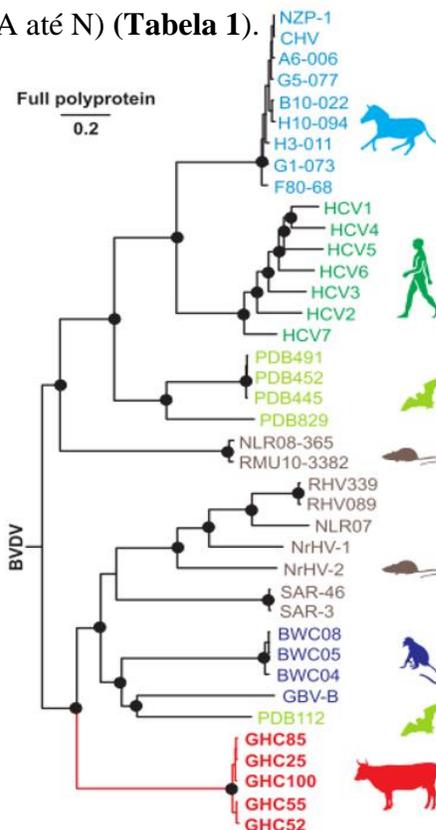


Figura 1. Árvore filogenética do gênero *Hepacivirus*. Inferência Bayesiana realizada com a poliproteína completa de HVs das diferentes espécies realizada no software Mr.Bayes. O vírus da diarreia viral bovina (BVDV), também pertencente Família *Flaviviridae*, entretando, o Gênero *Pestivirus* foi utilizado como outgroup. Fonte: adaptado de CORMAN (2015).

Tabela 1 - Nova classificação das espécies do gênero *Hepacivirus* (SMITH et al, 2016)

Nova classificação	Denominação prévia	Hospedeiro
<i>Hepacivirus A</i>	Hepacivírus canino, equino (não primata)	Equinos e cães (?)
<i>Hepacivirus B</i>	GBV-B	Primatas do Novo Mundo
<i>Hepacivirus C</i>	HCV	Humanos
<i>Hepacivirus D</i>	Hepacivírus Guereza	Primatas do Velho Mundo
<i>Hepacivirus E</i>	Hepacivírus de roedores	Roedores
<i>Hepacivirus F</i>	Hepacivírus de roedores	Roedores
<i>Hepacivirus G</i>	Hepacivírus de <i>Rattus norvegicus</i> 1	Roedores do Velho Mundo
<i>Hepacivirus H</i>	Hepacivírus de <i>Rattus norvegicus</i> 2	Roedores do Velho Mundo
<i>Hepacivirus I</i>	Hepacivírus de roedores	Roedores do Velho Mundo
<i>Hepacivirus J</i>	Hepacivírus de roedores	Roedores do Velho Mundo
<i>Hepacivirus K</i>	Hepacivírus de morcegos	Morcegos do Velho Mundo
<i>Hepacivirus L</i>	Hepacivírus de morcegos	Morcegos do Velho Mundo
<i>Hepacivirus M</i>	Hepacivírus de morcegos	Morcegos do Velho Mundo
<i>Hepacivirus N</i>	Hepacivírus de bovinos	Bovinos

? Desconhecido ou incerto.

O HCV pertence à espécie C e é atualmente classificado em sete genótipos, de 1 a 7, que possuem uma considerável heterogeneidade nas sequências genéticas, características de transmissão e distribuição geográfica. Os diferentes genótipos são classificados baseados na distância p, que deve diferir entre 0.23 e 0.31 a nível de aminoácidos. Dentro dos genótipos, existe uma classificação em subtipos que diferem entre 15-25% a nível de nucleotídeos (SMITH et al., 2016). Até o momento, são 67 subtipos confirmados e 20 prováveis novos subtipos. Essa considerável diversidade genética é marcada pela inerente infidelidade da RNA polimerase RNA-dependente associada a altas taxas de replicação *in vivo*. No entanto, todas as variantes exibem propriedades biológicas similares, incluindo hepatotropismo, propensão à persistência e

características de patogenicidade (SMITH et al., 2014). Apesar dos animais não apresentarem alterações macro ou microscópicas sugestivas de infecção viral, a carga viral no fígado é significativamente maior do que a encontrada no soro, evidenciando a sua característica hepatotrópica, como a encontrada no HCV (CORMAN et al., 2015).

2.2. Estrutura genômica

O genoma dos vírus da família *Flaviviridae*, incluindo o gênero *Hepacivirus*, compartilha uma estrutura muito semelhante. Ele é composto por duas regiões não traduzidas (UTRs) nas regiões 5' e 3' do genoma, que desempenham importante função na tradução da poliproteína e na replicação do RNA viral. Além disso, a região 5'UTR é a região mais conservada do genoma, sendo muito utilizada no diagnóstico, juntamente com a região da proteína NS3 (ELIA et al., 2017; SMITH et al., 2016). O genoma possui uma única fase aberta de leitura (ORF) que codifica uma poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos (aa). Essa poliproteína, quando clivada por peptidases e proteases, origina pelo menos dez proteínas: proteína estrutural do núcleo (core, C), duas proteínas do envelope (E1 e E2), proteínas não estruturais relacionadas à montagem da partícula viral (p7 e NS3) e as não estruturais, envolvidas na replicação (NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2006) (Figura 2).

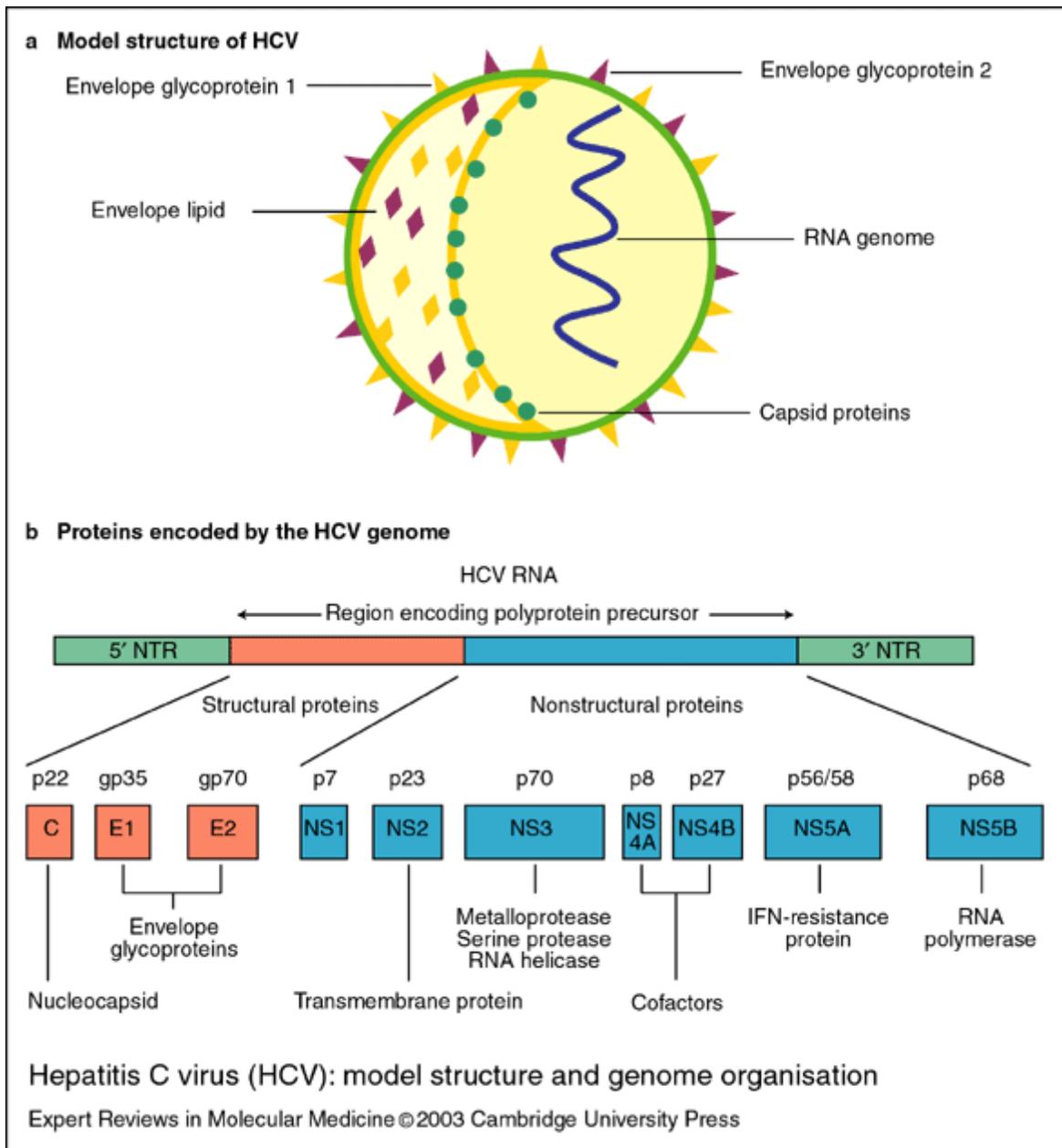


Figura 2. Organização genômica e processamento da poliproteína do HCV. Ilustração esquemática da partícula vírica com seus componentes (a) e organização genômica e processamento da poliproteína (b) do HCV, flanqueada por duas regiões não traduzidas (5'UTR e 3'UTR), uma única ORF codifica a poliproteína que origina 10 proteínas, incluindo as estruturais e não estruturais (BURGOS, 2003).

2.3 Replicação viral do HCV

O ciclo de replicação viral de HCV ainda não é totalmente esclarecido, principalmente devido à falta de um sistema de cultivo celular eficiente (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2006). A partícula viral, através da interação das glicoproteínas do envelope, adere-se na superfície celular do hospedeiro. Apesar da existência de muitos estudos, é possível que exista mais de um receptor envolvido como CD81, receptor *scavenger* B tipo I (SR-BI), entre outros (MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007). Após a adesão, o vírus é liberado no citoplasma celular por endocitose, como resultado do processo de fusão entre as membranas virais e celulares do hospedeiro. No citoplasma, ocorre a desencapsidação viral e liberação do RNA genômico. O RNA alcança os ribossomos da célula do hospedeiro, presentes no retículo endoplasmático rugoso e, inicialmente, ocorre a síntese de uma poliproteína precursora com três proteínas estruturais: core e glicoproteínas do envelope E1 e E2, além de seis proteínas não estruturais (NS2, NS3, NS4, NS5A e NS5B). A poliproteína originada será clivada pela ação da protease, que associada a RNA polimerase (codificada pelo gene NS5B) formará um complexo de replicação. As novas fitas serão “empacotadas” pelo core e envelope viral e liberadas do retículo endoplasmático rugoso da célula hospedeira, recomeçando o processo infeccioso (Figura 3) (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2006).

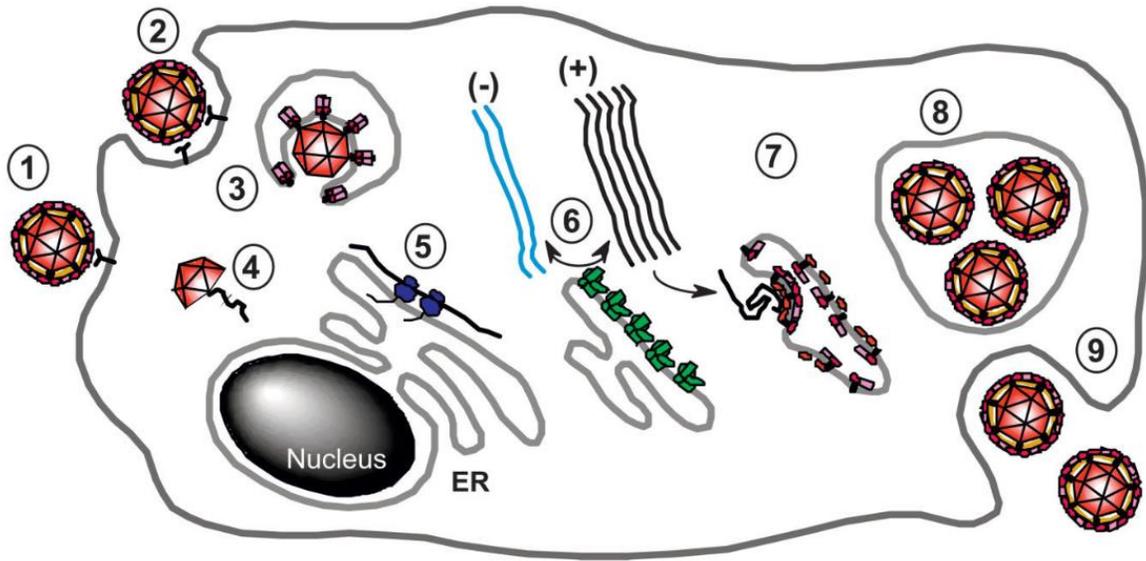


Figura 3. Ciclo de replicação do HCV. As partículas de HCV se ligam às células hospedeiras através de uma interação específica entre as glicoproteínas do envelope e um receptor celular ainda não totalmente conhecido (1). A endocitose é mediada por receptor (2). As partículas são internalizadas por endócitos (3) e ocorre a remoção do envelope (4). Em seguida, o genoma viral é liberado do nucleocapsídeo e traduzido no retículo endoplasmático rugoso (5). Após a amplificação do genoma e a expressão das proteínas do HCV (6) os vírions da progênie são montados (7), transportados e maturados (8) para serem liberados (9) e o ciclo infeccioso pode ser reiniciado (PAWLITSKY, 2006)

2.4 Possíveis origens do HCV

Apesar dos enormes avanços nas pesquisas do HCV nos últimos 25 anos, sua origem ainda permanece um mistério. A grande maioria das doenças infecciosas emergentes é causada por zoonoses virais (JONES, 2008). Os seres humanos são constantemente expostos a uma infinidade de vírus animais, através do contato direto com populações de animais domésticos e selvagens (coronavírus, vírus Ebola, HIV) ou através de vetores, como artrópodes (DENV, ZIKV, YFV) (MACKENZIE, 2013). Devido à presença de múltiplas barreiras de transmissão biológicas e epidemiológicas, no entanto, esses eventos de exposição raramente levam a infecções e doenças (PARRISH, 2008). No entanto, os vírus zoonóticos podem, eventualmente, cruzar a barreira entre espécies, causando doenças significativas, como por exemplo o vírus da imunodeficiência humana

(HIV), coronavírus, influenzavírus e paramixovírus (MORSE, 2012). Visto isso, a identificação e caracterização de vírus derivados de animais merecem atenção significativa, pois esses vírus podem representar reservatórios ocultos de inúmeras doenças (PFAENDER, 2014). Os humanos são os únicos hospedeiros naturalmente infectados por HCV, apesar dos chimpanzés serem passíveis da infecção experimental (YANAGI et al., 1997). Como o uso desses animais não é mais permitido na maioria dos estudos experimentais, existe a necessidade de descobrir modelos animais para o estudo de persistência, patogênese e imunidade de HCV (BUKH, 2012). Ainda não está claro até que ponto os HVs de animais refletem o HCV em seres humanos, mas é bem provável que o entendimento sobre eles possa tornar-se útil na compreensão da doença (HARTLAGE; CULLEN; KAPOOR, 2016). Além disso, o conhecimento do gênero *Hepacivirus* pode fornecer indícios sobre a origem de HCV, que até o momento permanece desconhecida. Uma das possíveis origens de HCV está relacionada à descoberta de uma enorme diversidade genética de HVs em morcegos (QUAN et al., 2012) e roedores (KAPOOR et al., 2013). Acredita-se na possibilidade de que cada uma das espécies anteriormente identificadas (em equinos, humanos, cães) surgiu através da transmissão bem-sucedida a partir de espécies de HVs de morcegos ou roedores (OLIVER PYBUS & REBECCA GRAY T, 2013). Um dos motivos é que aproximadamente um quarto dos patógenos humanos emergentes tenha se originado de roedores ou morcegos (VAN BOHEEMEN et al., 2012). Esta transmissão cruzada não é necessariamente direta, mas pode ter ocorrido através de um hospedeiro intermediário em contato ainda mais próximo com seres humanos, como os suínos na transferência do vírus Nipah, originado de morcegos (CHUA et al., 2000). Um estudo recente realizou análises filogenéticas, também com o objetivo de compreender como o HCV se originou em humanos (PYBUS; THÉZÉ, 2016), uma vez que análises prévias da região mais conservada NS3 sugerem uma transmissão de HVs entre as espécies (SCHEEL et al., 2016). Apesar das linhagens EHV, de equinos, e CHV, de cães, da espécie HAV possuírem a menor distância genética de HCV, não há evidências para supor que ele tenha se originado de equinos ou cães. Ao invés disso, parece que tanto HCV como EHV e CHV surgiram da transmissão independente entre espécies, com origens ainda desconhecidas (PYBUS; THÉZÉ, 2016). Além da fonte zoonótica desconhecida de HCV, há uma maior incerteza quanto ao número de eventos cruzados que poderiam ter originado o vírus em seres humanos. O HCV contém um nível incomum de diversidade genética para uma única espécie de vírus, classificado em sete genótipos. Além disso, antes do século XX, os diferentes genótipos parecem ter existido em áreas geográficas restritas por

pelo menos várias centenas de anos (YAP et al., 1997). Baseado nessas observações, acredita-se que cada genótipo surgiu da transmissão de espécies cruzadas a partir de fontes zoonóticas separadas em diferentes locais (Figura 4.b). No entanto, não há evidências diretas para rejeitar a hipótese alternativa de que o HCV se originou de uma única zoonose e que seus genótipos divergiram dentro das populações humanas (Figura 4.a) (PYBUS; THÉZÉ, 2016). O problema poderá ser resolvido através da descoberta contínua de novos hepacivírus.

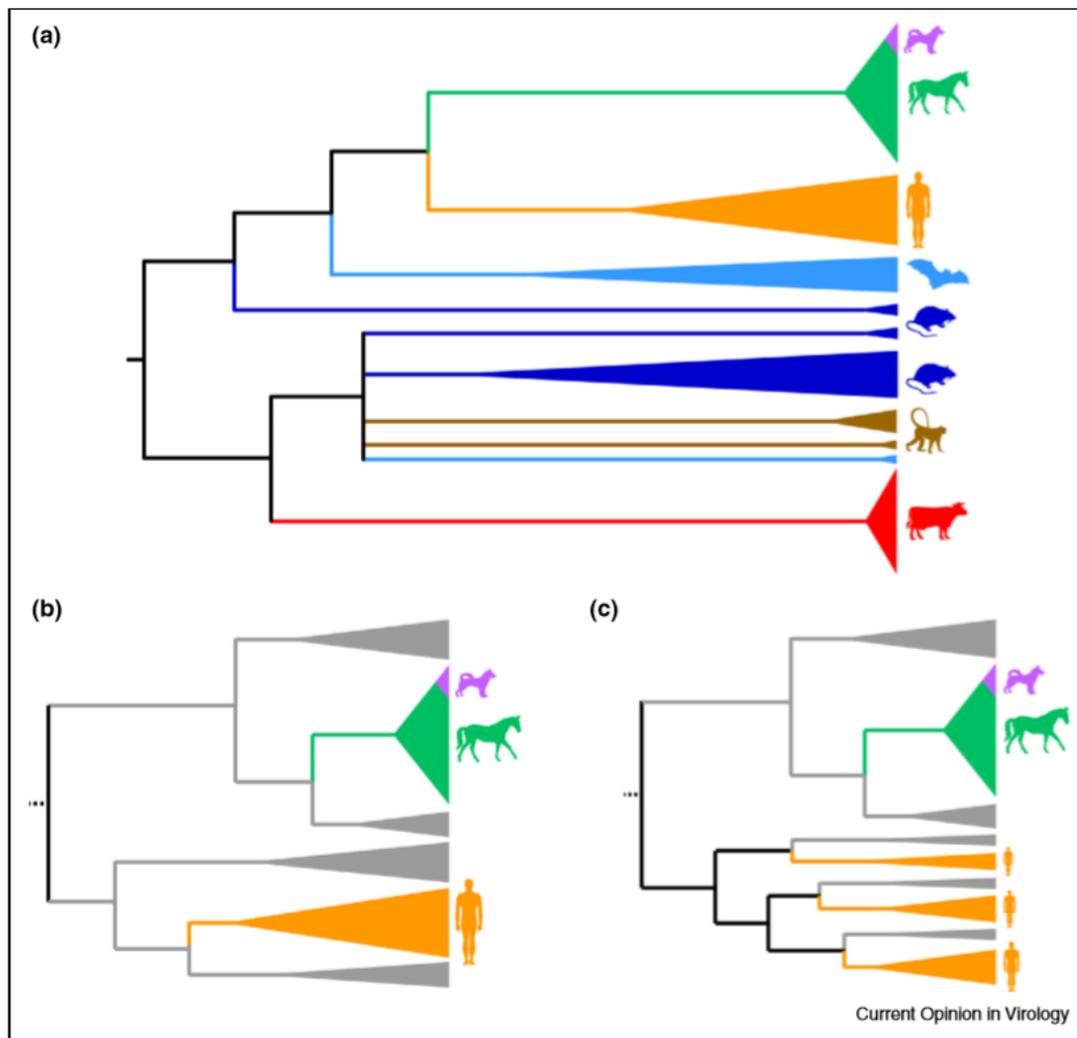


Figura 4. Possíveis origens zoonóticas do HCV e da linhagem EHV/CHV. Cladograma ilustrando a ordem de ramificação e a gama de hospedeiros de hepacivírus conhecidos. As siluetas indicam as espécies hospedeiras de cada linhagem viral: cão (roxo), equino (verde), humano (laranja), morcego (azul claro), primata (marrom), roedor (azul escuro) e bovino (vermelho). Os triângulos/*clusters* representam a diversidade genética relativa de cada linhagem de vírus e são

coloridos de acordo com as espécies hospedeiras. Em (a) esses vírus não identificados são parafiléticos em relação ao HCV, indicando que surgiu de um único evento de transferência ancestral. Em (b) os vírus não identificados se enquadram na diversidade genética do HCV, indicando que possam ter surgido de duas ou mais transmissões separadas de espécies cruzadas. Em (b) e (c), o HCV e EHV/CHV são postulados a partir de transmissões independentes de espécies cruzadas de HVs de uma ou mais espécies de origem não identificadas (*clusters*/triângulos cinza). Fonte: adaptado de PYBUS; THÉZÉ (2016).

2.5 Modelos experimentais para estudo do HCV

Os atuais sistemas *in vitro* são muito limitados no que diz respeito aos tipos de células e genótipos de HCV. Não existe ainda um modelo animal estabelecido que possa ser usado para estudar todo ciclo viral de infecção e de imunidade e patogênese associados (GOTTWEIN; BUKH, 2008; MCGIVERN; LEMON, 2011). Os chimpanzés são os únicos animais que poderiam ser usados para estudar completamente a infecção por HCV, pois eles podem ser infectados por todos os genótipos epidemiologicamente importantes e possuem respostas inatas e adaptativas semelhantes às observadas em seres humanos. No entanto, O Instituto Nacional da Saúde (NIH) do governo dos Estados Unidos, tem restringido cada vez mais o uso de chimpanzés como modelos experimentais, o que limitou o estudo do HCV (BUKH, 2004, 2012). O hepacivírus equino (HAV) é mais estudado entre as espécies animais. A infecção por HAV pode ser persistente, embora a taxa de cronicidade seja menor quando comparada ao HCV. Contudo, ainda há muitas dúvidas quanto ao ciclo da infecção em equinos, principalmente sobre transmissão. Sabe-se que as enzimas hepáticas se apresentam ligeiramente elevadas e que há infiltração de linfócitos no fígado, o que também se observa no HCV. HAV, portanto, poderia ser usado para estudar a evolução viral, persistência e também resposta imune. Uma desvantagem é a dificuldade e os custos para manter equinos como modelos experimentais em comparação a modelos convencionais de animais de laboratório (BILLERBECK et al., 2013; RAMSAY et al., 2015). Modelos de camundongos imunodeficientes enxertados com células de fígado humano foram desenvolvidos (VON SCHAEWEN; PLOSS, 2014) e, apesar desses modelos terem expandido a capacidade de estudar a infecção pelo HCV *in vivo*; as principais desvantagens incluem níveis baixos de infecção e/ou a necessidade crescente de contornar as vias imunes inatas e adaptativas para permitir a replicação de HCV (BILLERBECK et al., 2013; VON SCHAEWEN; PLOSS, 2014). Novas opções de

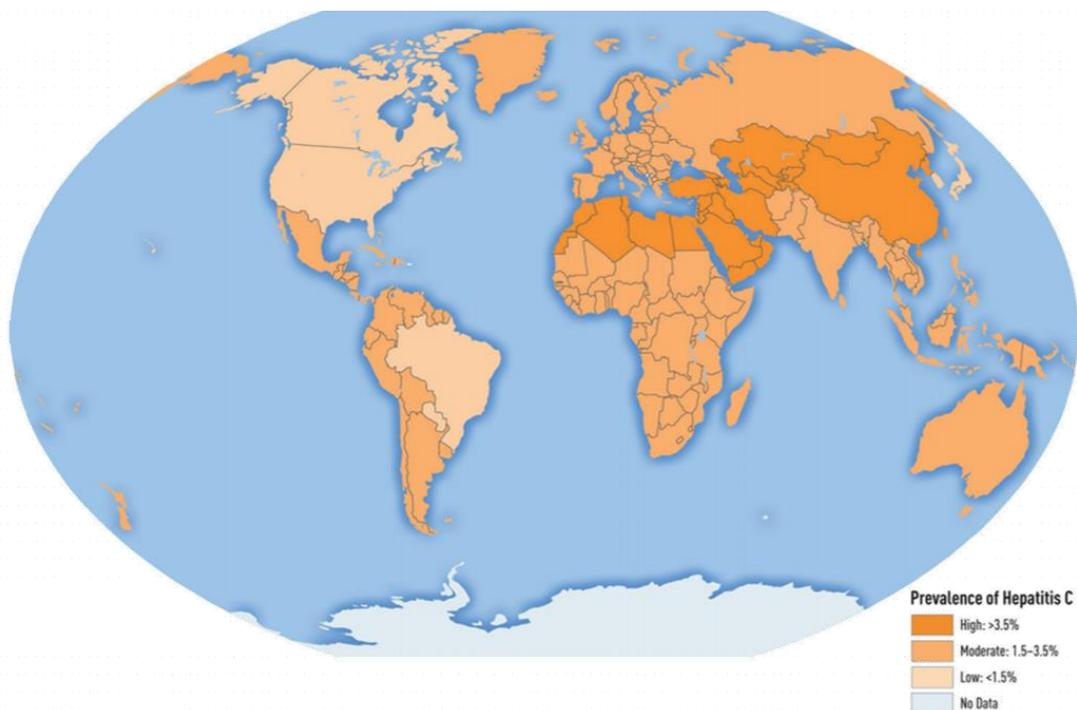
modelos animais para estudos com HCV estão sendo pesquisadas. Duas publicações recentes descreveram infecções experimentais em camundongos (*Mus musculus*) (BILLERBECK, 2017) e ratos (*Rattus norvegicus*) (TRIVEDI, 2017) com um hepacivírus isolado de ratos (*Rattus norvegicus*). Estes modelos animais poderão auxiliar na maior compreensão sobre a patogênese do HCV, visto que camundongos desafiados com o hepacivírus de ratos (*Rattus norvegicus*), combateram espontaneamente a infecção dentro de 5-7 semanas. Isto foi associado a respostas imunes humorais e celulares adaptativas consideradas importantes no controle da infecção humana pelo HCV (GRAKOU, 2018). Além disso, os camundongos imunes foram infectados novamente ao serem desafiados com o hepacivírus de ratos (*Rattus norvegicus*), pela segunda vez, cerca de 4 a 7 meses após a resolução espontânea da infecção primária aguda. Esses achados se alinham bem com as observações de humanos infectados pelo HCV, onde a resolução da infecção primária reduz drasticamente o risco de persistência na reexposição ao vírus (OSBURN, 2010). Entretanto, o resultado da infecção por hepacivírus foi diferente nos ratos (*Rattus norvegicus*), pois ao contrário dos camundongos, a infecção persistiu em quase todos os animais que foram desafiados com o vírus (GRAKOU, 2018). A replicação persistente no fígado foi associada à formação de agregados linfóides, inflamação do parênquima, bem como esteatose hepática macro e micro, também observada na hepatite C crônica em humanos (OSBURN, 2010). A utilização de roedores como modelos experimentais para estudos com HCV oferece vantagens como o fácil acesso ao fígado, local onde ocorre replicação viral, além da possibilidade de utilizar animais geneticamente idênticos ou modificados, bem como atuar na mutação do vírus através de clonagem, para identificar características estruturais importantes para replicação e evasão do sistema imune. A infecção persistente em ratos, mas não em camundongos, pode refletir um alto nível de adaptação do vírus em seu hospedeiro natural. Compreender a diferença no resultado da infecção entre estas espécies pode ser importante para desvendar o mistério da resolução aguda e infecções persistentes em humanos. A necessidade de um novo modelo de infecção pelo HCV é urgente, pois a maioria das infecções por HCV não é diagnosticada e a transmissão do vírus está aumentando em muitas regiões do mundo devido a uma epidemia no uso de drogas opióides. Atualmente não há vacinas para prevenir a transmissão do HCV. Apesar desse progresso, os mecanismos de imunidade protetora permanecem incertos. Não se sabe se células T, anticorpos ou ambos serão necessários para proteger contra a infecção primária ou reinfeção por HCV (GRAKOU, 2018). A descoberta de um hepacivírus que infecta ratos e camundongos representa um avanço importante, com

potencial para fornecer informações para facilitar o desenvolvimento de vacinas que interrompam a transmissão do vírus que, atualmente, representa um grave problema de saúde pública, podendo facilitar o estudo da infecção, transmissão, virulência, imunidade e patogênese do HCV (KAPPOR, 2013).

3 HEPACIVÍRUS EM HUMANOS

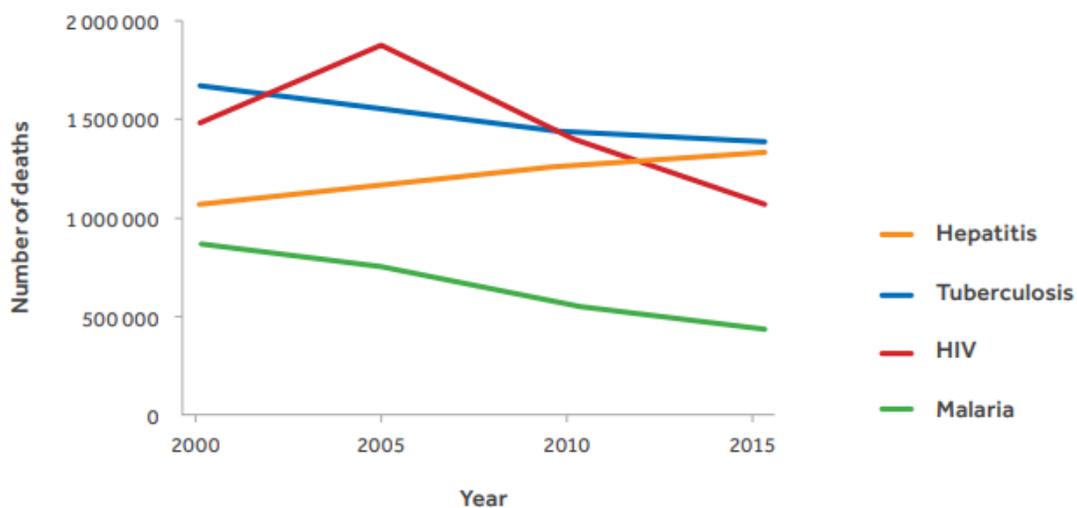
3.1 Situação mundial

A infecção por HCV apresenta atualmente uma situação pandêmica (**Figura 5**), estimando-se que 170 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas no mundo (WHO, 2017), com alta probabilidade de desenvolver doenças hepáticas, como fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (HANAFIAH, 2013). Em 2015, as hepatites virais foram responsáveis por 1.34 milhões de mortes, sendo comparadas às mortes causadas por tuberculose e maiores que as causadas por HIV. No entanto, esses números vêm aumentando ao longo do tempo, enquanto a mortalidade causada por tuberculose e HIV estão em declínio (**Figura 6**). A maioria dos pacientes - de 60 à 80% das pessoas com o HCV - desenvolve doença hepática crônica. Estima-se que 20 a 40% dos pacientes podem desenvolver cirrose, que normalmente aparece após duas ou três décadas. Esses pacientes também apresentam maior risco de desenvolver carcinoma hepatocelular, tipo mais comum de câncer de fígado (MARRONI, 2010). O HCV é uma das causas mais importantes de doença hepática crônica (PFAENDER et al., 2014). A maioria das mortes por HCV, em 2015, foram por cirrose (720.000 mortes) ou por tumor primário no fígado (470.000 mortes devido a carcinoma hepatocelular) (PLATT, 2016). Os custos com saúde associados a infecções por HCV estão estimados em \$6,5 bilhões somente nos EUA (RAZAVI, 2013).



Source: Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. "Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection; New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV and Seroprevalence." *Hepatology* 2013; 57:1333-1342.

Figura 5: Mapa de distribuição global da infecção pelo vírus da hepatite C (HANAFIAH, 2013).



Source: WHO global health estimates (Global Health Estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015. Geneva: World Health Organization; 2016.)

Figura 6: Mortalidade anual global por hepatites virais, HIV, tuberculose e malária, 2000-2015. Ao contrário do HIV, tuberculose e malária, a mortalidade por hepatite viral está aumentando.

3.2 Transmissão

O HCV foi transmitido em larga escala em muitos países de média e baixa renda no final do século XX (LUBY, 1997; LOGEZ, 2004). A infecção pelo HCV é transmitida predominantemente pelo sangue ou material contaminado, como agulhas hipodérmicas e seringas (ALTER, 2002). A hepatite C pós-transfusional era a causa mais frequente das hepatites. Entretanto, a partir de 1993, com a adoção de medidas de biossegurança, o risco de hepatite pós-transfusional tornou-se praticamente nulo (LEGLER, 2000). O modo de contaminação parece ser sobretudo transcutâneo (material contaminado) (ALTER, 2002). Nos profissionais de saúde, o risco de hepatite C após exposição acidental é inferior a 4% (ALTER, 2002). A transmissão sexual e a transmissão vertical do HCV são possíveis, mas relativamente raras (WYLD, 1997).

4 HEPACIVÍRUS EM ANIMAIS

Desde a descoberta do HCV em 1989 (CHOO, 1989), inúmeros pesquisadores propuseram-se a identificar HVs em animais (**Figura 7**), motivados pela hipótese de que as infecções por HCV poderiam ter uma origem em primatas não-humanos (SIMMONDS, 2013). Essa hipótese foi baseada na observação de que áreas endêmicas com alta diversidade genética na África e Ásia eram sobrepostas a populações de macacos do Velho Mundo. Essa observação é análoga à pandemia de HIV, que possuiu uma origem zoonótica a partir dos chimpanzés (GAO et al., 1999). No entanto, muitos estudos falharam na detecção de HVs nesses animais (MAKUWA et al., 2003). Ainda assim, muitos vírus de RNA são capazes de cruzar as barreiras entre espécies e se disseminam com facilidade entre animais e o homem. Conseqüentemente, eles são responsáveis por infecções zoonóticas e tais transmissões cruzadas geraram algumas das doenças infecciosas mais perigosas que ameaçam a saúde de milhões de pessoas (SCHEEL et al., 2016; SHARP; RAYNER; HAHN, 2013).

4.1 Hepacivírus em cães e equinos

Em 2011, a primeira evidência de HVs em outro hospedeiro emergiu, quando, através da técnica de sequenciamento de alto desempenho, foi identificado um vírus relacionado ao HCV em cães em um surto de doença respiratória nos Estados Unidos. As sequências foram obtidas a partir de amostras de suabe nasal, levantando certas dúvidas, levando em consideração a característica hepatotrópica do HCV. Análises filogenéticas mostraram aproximadamente 50% de identidade nucleotídica com o HCV (BEXFIELD et al., 2014). Posteriormente, inúmeras tentativas de identificação de cães infectados ou soropositivos não obtiveram sucesso. O mesmo grupo de pesquisa que descobriu o hepacivírus canino, realizou um ensaio sorológico para detecção de anticorpos anti-NS3 em uma série de espécies animais e observou alta soroprevalência (35%), sendo que oito dos animais foram positivos para RNA viral. As sequências de hepacivírus equino apresentaram alta identidade nucleotídica com as de caninos (aproximadamente 99%) (BURBELO et al., 2012). De acordo com a nova classificação, os HVs equinos (EHV) e caninos (CHV), pertencem à espécie A (Hepacivirus A, HAV), sendo atualmente consideradas linhagens distintas

(SMITH et al., 2016). A alta taxa de similaridade observada e a impossibilidade de detectar novamente hepacivírus em cães sugerem duas possibilidades: a primeira, de que a infecção em cães representa um evento recente de transmissão entre as espécies, e a segunda, de que o resultado possa ter sido falso positivo, devido à alimentação de cães com carne de equinos, ou uso de produtos veterinários com soro equino contaminado, comumente utilizado na produção de vacinas, o que é mais provável (PYBUS; THÉZÉ, 2016). No Brasil, um estudo realizado com 300 soros de equinos provenientes de oito localidades da região Amazônica do Brasil, resultou em 8,3% de animais positivos, mostrando que a prevalência no Brasil é maior do que a descrita em outros países (BURBELO et al., 2012; LUKASHEV et al., 2013; LYONS et al., 2012). Estudos mais recentes, realizados com soro de 231 animais de 12 municípios distintos, no estado do Rio de Janeiro, seguiu o mesmo padrão, resultando em 13,4% dos animais positivos (FIGUEIREDO, 2018). Na Alemanha, um estudo investigou a prevalência (3,2%), curso clínico da infecção e tropismo tecidual de HVs equino (até então designado de Não Primata Hepacivirus, NPHV). No estudo, evidenciaram a presença de anticorpos específicos, além de estágios agudos e crônicos de infecção. A análise do fígado não evidenciou doença grave, apesar dos níveis de enzimas hepáticas no sangue estarem aumentadas (PFAENDER et al., 2015a). Recentemente, uma inoculação experimental em equinos adultos resultou em doença aguda e crônica determinada por aumento dos níveis de enzimas hepáticas específicas além de sinais de dano hepatocelular (RAMSAY et al., 2015).

4.2 Hepacivírus em roedores

A descoberta de HVs em equinos levantou a possibilidade que outros hepacivírus poderiam infectar diversos mamíferos. Após a nova classificação, os HVs de roedores foram nomeados de E até J (HEV até HJV), de acordo com a espécie desses animais (SMITH, 2016). Em 2013, a partir do soro de 400 roedores selvagens de quatro gêneros da ordem *Rodentia*, foram identificados vários HVs geneticamente distintos em camundongos e ratos (KAPOOR et al., 2013). Nesse mesmo ano, um estudo detectou HVs em 1,9% dos camundongos (LUKASHEV et al., 2013). Logo após a identificação de HVs em roedores, no ano de 2013, um grupo de pesquisadores descreveu a presença desses vírus em pequenas ratazanas (*Myodes glareolus*) na Europa e em murídeos

(*Rhabdomys pumilio*) na África do Sul a partir da análise de soro sanguíneo e tecidos de 4.770 roedores, de 41 espécies diferentes da ordem Rodentia, de regiões da Europa, África, Tailândia e México (DREXLER, 2013). Após esses estudos, diversas outras espécies de HRV foram identificadas em ratos-veadeiros (*Peromyscus maniculatus*), ratos do deserto (*Neotoma lepida*) e ratos de bolso hispidus (*Chaetodipus hispidus*), espécies amplamente difundidas na América do Norte. A análise filogenética das várias espécies de HRV revelou uma alta divergência molecular quando comparado ao HCV, indicando a ausência de coespeciação entre os HVs de roedores e humanos (KAPOOR, 2013; THEZE, 2015; SCHEEL, 2016). A análise filogenética de todos os HRV atualmente conhecidos, incluindo os descobertos em ratos (*Rattus norvegicus*) na cidade de Nova York (FIRTH, 2014), revelou um nível considerável de diversidade genética entre as espécies de HRV. A ordem *Rodentia* constitui a mais numerosa ordem de mamíferos com placenta, contendo mais de 2000 espécies, o que corresponde a cerca de 40% das espécies da classe dos mamíferos. Portanto, este nível de diversidade genética não é totalmente inesperado. No entanto, a falta de um agrupamento filogenético que espelha a história evolutiva dos HVs nos mamíferos pode sugerir que a alta diversidade de HRV é consequência de múltiplos eventos de transmissão entre espécies. A questão de saber se os HVs de outros hospedeiros mamíferos são capazes de cruzar espécies e infectar roedores requer maiores estudos (HARTLAGE, 2016).

4.3 Hepacivírus em morcegos

Morcegos, pertencentes à ordem *Chiroptera* (SIMMONDS, 2005), são reservatórios naturais de importantes zoonoses causadoras de graves doenças em humanos (NEWMAN, 2011). As primeiras sequências genômicas de HVs infectando morcegos foram publicadas em 2012, quando um grupo de pesquisadores analisou amostras de soro sanguíneo obtidas de 415 morcegos, de 33 diferentes espécies, oriundas de cinco países (Guatemala, Camarões, Nigéria, República Democrática do Congo e Quênia) do continente africano, além de outras 40 espécies de morcegos de Bangladesh e México. O grupo identificou diversos vírus derivados de morcegos, geneticamente relacionado aos HVs. No total, o grupo foi capaz de detectar 83 vírus derivados de morcegos em seis das oito famílias de morcegos testados. A análise filogenética desses isolados identificou 3 novas espécies de hepacivírus. Dentro do gênero *Hepacivirus*, os vírus foram derivados apenas de

duas espécies de morcegos africanos (*Hipposideros vittatus* e *Otomops martiensseni*) no Quênia. Embora altos níveis de viremia tenham sido detectados nos morcegos estudados, não há evidências de doença clínica, sugerindo que essas espécies de HV's possam não ser patogênicos para os morcegos (QUAN, 2012). Em 2016 essas espécies foram classificadas no gênero hepacivírus e nomeadas de K até M (HKV até HMV) de acordo com a espécie dos morcegos (SMITH, 2016).

4.4 Hepacivírus em primatas não humanos

Por mais de 40 anos, os chimpanzés (*Pan troglodytes*) foram utilizados como modelo animal ideal para pesquisas do HCV. Por ser a única espécie com susceptibilidade conhecida à infecção, foram essenciais para a descoberta do HCV, além de auxiliar na compreensão da imunidade protetora, e nas pesquisas para desenvolvimento de vacinas, que permanecem insatisfatórias, e dos antivirais de ação direta (DAA), que foram essenciais na evolução do tratamento de hepatite C crônica. Porém, em 2011 o Instituto Nacional de Saúde (NHI) dos EUA limitou o uso desses animais na pesquisa biomédica (GRAKOU, 2018). Até o ano de 2013, nenhum HVs tinha sido identificado em primatas não humanos. No entanto, um grupo de pesquisadores relatou a descoberta de um novo HVs em amostras de soro obtidas de macacos Colubua (*Colobus guereza*). Porém, a análise filogenética não resultou como o esperado, tendo em vista que houve a formação de um grupo claramente divergente do HCV (LAUCK et al., 2013).

4.5 Hepacivírus em bovinos

A mais recente detecção de HVs em mamíferos foi em bovinos, em 2015. Na Alemanha, com o uso do sequenciamento de alto desempenho, uma nova espécie de HVs foi descoberta em bovinos, numa frequência de 3,2% em 158 propriedades investigadas. Além disso, observaram animais virêmicos durante seis meses com maiores títulos virais no fígado, quando comparado com outros órgãos (BAECHLEIN et al., 2015). Na mesma época, em Ghana, na África, foi detectada 8,5% de frequência de HNV, com uma maior divergência filogenética entre as amostras sequenciadas (CORMAN et al., 2015). No Brasil, em 2017, um estudo revelou que o hepacivírus bovino circula no país há pelo menos 20 anos. Os autores, no passado, utilizando oligonucleotídeos

degenerados para pesquisa de pestivirus em soro de bovinos em 1996, sequenciaram amostras com baixa identidade nucleotídica com o gênero Pestivirus. Com a descrição do hepacivírus bovino em 2015, o grupo constatou que se tratava de HNV (CANAL et al., 2017). Recentemente, foi detectado pela primeira vez HNV em bovinos de leite, no sul da China (LU, 2018), em bovinos de corte na Turquia (K. YEŞILBAĞ, 2018) e no nordeste do Brasil (M.S. SILVA et al, 2018), além da detecção do vírus em soro fetal bovino nos EUA (SADEGHI, 2017), apontando uma possível distribuição de infecções por HNV em populações de bovinos em todo o mundo. Visto o tamanho dos rebanhos bovinos no mundo e da proximidade de contato com humanos e outras espécies animais, não devemos subestimar a importância desse vírus na produção animal (LU, 2018).

4.6 Hepacivírus em tubarões

Até recentemente, a capacidade dos HVs para infectar não mamíferos era totalmente desconhecida. Apesar de supor a existência de espécies de hepacivírus infectando outras classes de animais, visto a enorme diversidade exibida pela família *Flaviviridae*, havia ainda ausência de dados sobre essa proposição. Em 2016, um grupo de pesquisadores (SHI, 2016) identificou um novo hepacivírus denominado de *Wenling Shark Virus* (WLSV), em amostra de tecido hepático de um *graceful catshark* (*Proscyllium habereri*). Esta descoberta marcou a primeira ocasião de infecção documentada por hepacivírus em um hospedeiro não mamífero. Na análise molecular, a organização genômica de WLSV é semelhante aos outros vírus do gênero *Hepacivirus*, embora algumas diferenças possam ser observadas na região N terminal da proteína NS4 e na proteína NS5A. O curso de infecção pelo WLSV e sua patogenicidade, se houver, para as espécies de tubarão ainda não são claras. No entanto, a descoberta do WLSV em um peixe cartilaginoso expande a gama de hospedeiros de hepacivírus, podendo levar à descoberta de novos HVs em outros animais de sangue frio, como peixes, anfíbios e répteis (HARTLAGE, 2016).

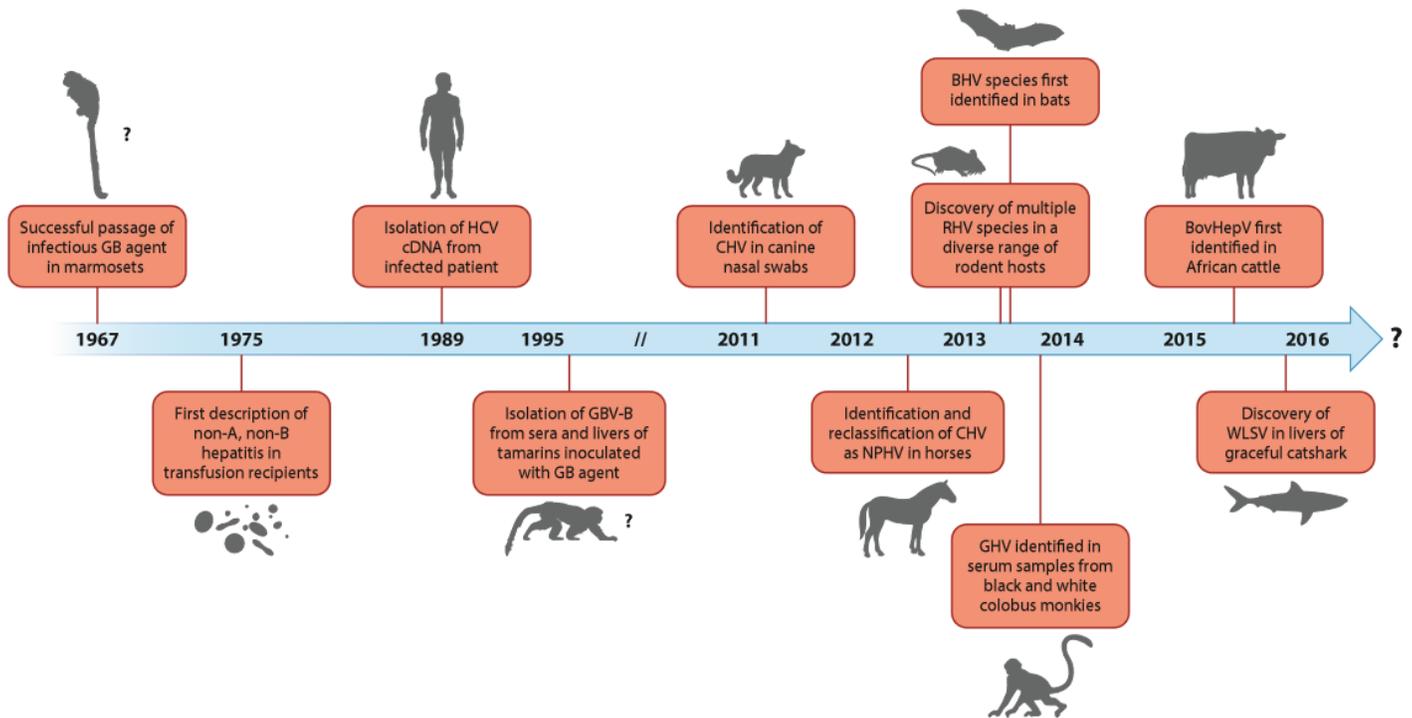


Figura 7: Linha do tempo com as descobertas de diferentes hepacivírus em animais domésticos e selvagens (HARTLAGE, 2016).

4.7 Possíveis rotas de transmissão de HVs entre espécies

Estudos especulam sobre a via de transmissão de HVs, e acredita-se que uma população de reservatórios (morcegos concomitantes ou roedores, talvez) possa ter transferido o vírus para humanos, equinos e bovinos. O HCV é transmitido pelo sangue e a maioria das pessoas é infectada através de injeções ou transfusão de sangue (KOLYKHALOV et al., 1997). O HEV pode ser transmitido de forma semelhante através de inoculação direta (RAMSAY et al., 2015). Na natureza, os seres humanos e os equinos podem ser expostos a HVs de roedores ou morcegos através de contaminação fecal de gêneros alimentícios e camas, ou através de fômites ou aerossóis, mas não há evidências de que a transmissão por essas rotas ocorra ou não. No entanto, o RNA de HEV não foi detectado em um estudo de coorte em pessoas com exposição ocupacional a equinos (PFAENDER et al., 2015b). Outro mecanismo possível para a zoonose hepaciviral é a transmissão através de artrópodes, que podem atuar como vetores mecânicos (não replicativos) ou biológicos (replicativos) (PYBUS et al., 2007) (**Figura 8**). Pybus e colaboradores (2007) discutiram teorias

atuais para a manutenção de HCV endêmico nas populações humanas antes do século XX e exploraram se a transmissão mecânica através de insetos poderia desempenhar um papel importante. O estudo concluiu que esta hipótese era mais viável para insetos, como o Tabanidae, que cortam a pele para se alimentar, transportando maiores volumes de sangue. Os tabanídeos são conhecidos por serem vetores mecânicos, responsáveis por transmitir o vírus da anemia infecciosa eqüina (EIAV) (PYBUS et al., 2007).

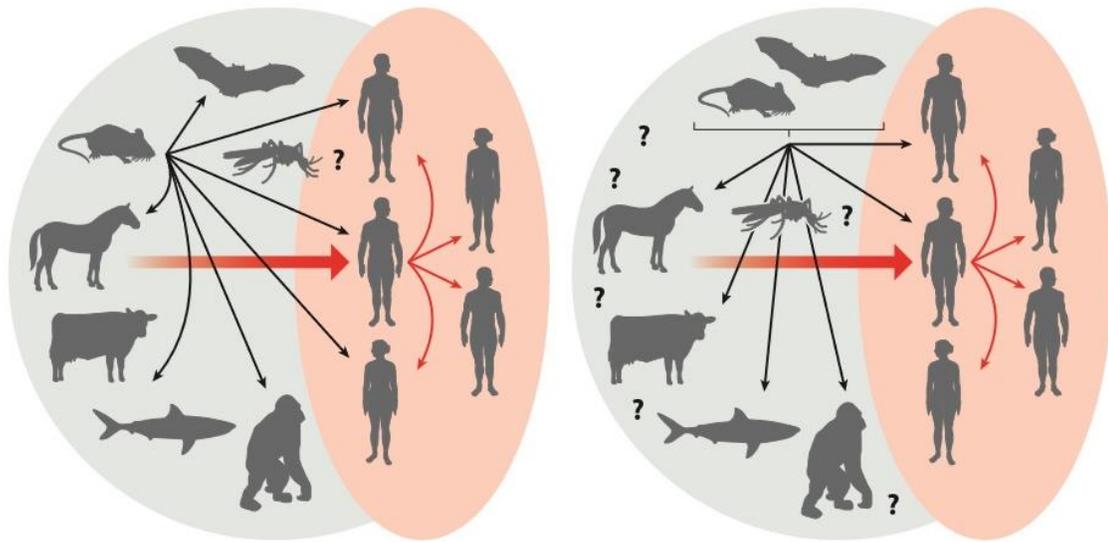


Figura 8. Possíveis rotas de transmissão dos HVs. Hipótese da transmissão mediada por insetos poderia, em teoria, fornecer uma única explicação para a transmissão de HEV entre cavalos, transmissão endêmica de HCV em seres humanos e a origem de ambos os vírus através da transmissão de espécies cruzadas a partir de uma espécie reservatária como roedores e morcegos (HARTLAGE, 2016).

5 CONCLUSÃO

Ao longo dos últimos anos, tem-se observado o surgimento de diversos microorganismos que desafiam pesquisadores ao redor do mundo. Esses novos agentes podem ameaçar tanto a saúde animal como a saúde humana. Os animais atuam como importantes fontes de patógenos emergentes. Em particular, os animais de produção, que apresentam múltiplas formas de rotas de infecções diretas e/ou de origem alimentar. O HCV apresenta atualmente uma grande importância epidemiológica, pois responde por uma epidemia mundial, com aproximadamente 180 milhões de pessoas infectadas. A infecção aguda é assintomática, na maioria dos casos, porém a cronicidade é estabelecida em cerca de 80% dos casos, levando à fibrose hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular. O HCV é uma das principais causas de transplantes de fígado em todo o mundo. O tratamento antiviral eficaz licenciado desde 2014, cura mais de 90% dos pacientes tratados. No entanto, os custos do tratamento são altos e ainda não há vacina disponível. As infecções causadas pelo HCV em humanos são graves existindo, assim, a necessidade de uma busca por hepacivírus em outros animais, visto que eles poderão cruzar a barreira evolutiva, causando infecção em seres humanos. Após 2011, a intensiva busca por vírus animais relacionados ao vírus da hepatite C humana (HCV) tem levado a identificação de "novos" hepacivírus em equinos, cães, roedores, morcegos, asnos, tubarões e bovinos. A partir da identificação de novas espécies virais é possível esclarecer inúmeros processos coevolutivos, biogeográficos, biológicos e epidemiológicos de importância. Visto isso, a caracterização detalhada desses patógenos é indispensável para estudos de reservatórios de novos vírus. Além disso, a determinação da prevalência e do curso da infecção fornece informações valiosas sobre a biologia desses novos vírus. Esta revisão bibliográfica servirá de base para futuros estudos, visando conhecer novos reservatórios de hepacivírus e investigar qual seu potencial para estabelecer infecções zoonóticas e os reais riscos para a saúde pública.

REFERÊNCIAS

- ALTER, M. J. Prevention of spread of hepatitis C. **Hepatology**, 36(5), pp. S93-S98, 2002.
- BAECHLEIN, C. et al. Identification of a Novel Hepacivirus in Domestic Cattle from Germany. **Journal of virology**, [s. l.], v. 89, n. 14, p. 7007–15, 2015.
- BEXFIELD, N. H. et al. Canine hepacivirus is not associated with chronic liver disease in dogs. **Journal of Viral Hepatitis**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 223–228, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079338/>
- BILLERBECK, E. et al. Animal Models for Hepatitis C. In: BARTENSCHLAGER, R. (Ed.). **Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. p. 49–86.
- BILLERBECK E, WOLFISBERG R, FAHNOE U, XIAO JW, QUIRK C, LUNA JM, CULLEN JM, HARTLAGE AS, CHIRIBOGA L, GHOSHAL K, et al. Mouse models of acute and chronic hepacivirus infection. **Science**; 357:204–208, 2017. [PubMed: 28706073]
- BUKH, J. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. **Semin Liver Dis** 15:41–63, 1995.
- BUKH, J. A critical role for the chimpanzee model in the study of hepatitis C. **Hepatology**, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 1469–75, 2004.
- BUKH, J. Animal models for the study of hepatitis C virus infection and related liver disease. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 142, n. 6, p. 1279–87, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.016>
- BURBELO, P. D. et al. Serology-Enabled Discovery of Genetically Diverse Hepaciviruses in a New Host. **Journal of Virology**, 1752 N St., N.W., Washington, DC, v. 86, n. 11, p. 6171–6178, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3372197/>
- CANAL, C. W. et al. A Novel Genetic Group of Bovine Hepacivirus in Archival Serum Samples from Brazilian Cattle. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2017, p. 1–4, 2017.
- CHEVALIEZ, S.; PAWLOTSKY, J.-M. HCV Genome and Life Cycle. **Norfolk: Horizon Bioscience**, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1630/>
- CHOO QL, KUO G, WEINER AJ, OVERBY LR, BRADLEY DW, HOUGHTON M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science** 244:359–62, 1989.
- CHUA, K. B. et al. Nipah Virus: A Recently Emergent Deadly Paramyxovirus. **Science**, [s. l.], v. 26, n. 288, p. 1432–35., 2000. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/288/5470/1432.abstract>

- CORMAN, V. M. et al. Highly divergent hepaciviruses from African cattle. **Journal of Virology**, [s. l.], v. 89, n. 11, p. 5876–5882, 2015.
- D. LAVANCHY, “Evolving epidemiology of hepatitis C virus,” **Clinical Microbiology and Infection**, vol. 17, no. 2, pp. 107–115, 2011.
- ELIA, G. et al. Identification and genetic characterization of equine hepaciviruses in Italy. **Veterinary Microbiology**, [s. l.], v. 207, p. 239–47, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.07.004>
- FIGUEIREDO A.S et al. Epidemiological investigation and analysis of the NS5B gene and protein variability of non-primate hepacivirus in several horse cohorts in Rio de Janeiro state, Brazil. **Infection, Genetics and Evolution** 59, 38–47, 2018.
- FIRTH C, BHAT M, FIRTH MA, WILLIAMS SH, FRYE MJ, et al. Detection of zoonotic pathogens and characterization of novel viruses carried by commensal *Rattus norvegicus* in New York City. **mBio** 5:e01933-14, 2014.
- FLORES EF. *Virologia veterinária*. Santa Maria: Ed. **UFMS**, p.563-592, 2007.
- GAO, F. et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. **Nature**, [s. l.], v. 397, p. 436–441, 1999. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/17130>
- GOTTWEIN, J. M.; BUKH, J. B. T.-A. in V. R. Cutting the Gordian Knot Development and Biological Relevance of Hepatitis C Virus Cell Culture Systems. **Advances in Virus Research**, [s. l.], v. 71, p. 51–133, 2008. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S006535270800002X>
- GRAKOUÏ and WALKER. Of mice, rats and men: small animal model of hepatitis C virus infection. **Hepatology**, 68(1): 374–376. 2018.
- HANAFIAH, K. M. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. **Hepatology**, [s. l.], v. 57, n. 4, p. 1333–1342, 2013. Disponível em: <<http://doi.org/10.1002/hep.26141>>
- HARTLAGE, A. S.; CULLEN, J. M.; KAPOOR, A. The Strange, Expanding World of Animal Hepaciviruses. **Annual Review of Virology**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 53–75, 2016.
- JONES KE, PATEL NG, LEVY MA, STOREYGARD A, BALK D, ET AL. Global trends in emerging infectious diseases. **Nature**. 2008; 451:990–93. [PubMed: 18288193]
- KAPOOR, A. et al. Characterization of a canine homolog of hepatitis C virus. **Proc. Natl Acad. Sci. USA**. 108, 11608–11613, 2011.

KAPOOR et al. Identification of Rodent Homologs of Hepatitis C Virus and Pegiviruses. **mBio** 4(2):e00216-13, 2013. Disponível em: < <https://mbio.asm.org/content/mbio/4/2/e00216-13.full.pdf>>

KOLYKHALOV, A. A. et al. Transmission of Hepatitis C by Intrahepatic Inoculation with Transcribed RNA. **Science**, [s. l.], v. 277, n. 5325, p. 570 LP-574, 1997. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/277/5325/570.abstract>

KADIR YEŞILBAĞ et al. Presence of bovine hepacivirus in Turkish cattle. **Veterinary Microbiology**, Volume 225, Pages 1-5, 2018.

LAUCK, M. et al. A Novel Hepacivirus with an Unusually Long and Intrinsically Disordered NS5A Protein in a Wild Old World Primate. **Journal of Virology**, 1752 N St., N.W., Washington, DC, v. 87, n. 16, p. 8971–8981, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3754081/>

LOGEZ S, SOYOLGEREL G, FIELDS R, LUBY S, HUTIN Y. Rapid assessment of injection practices in Mongolia. **Am J Infect Control**. 32:31–7; 2004.

LU et al. Novel bovine hepacivirus in dairy cattle, China. **Emerging Microbes & Infections**, 7:54, 2018.

LUBY SP, QAMRUDDIN K, SHAH AA, OMAIR A, PAHSA O, KHAN AJ ET AL. The relationship between therapeutic injections and high prevalence of hepatitis C infection in Hafi zabad, Pakistan. **Epidemiol Infect**. 19:349–56, 1997.

LUKASHEV, A. N. et al. Evidence for Novel Hepaciviruses in Rodents. [s. l.], v. 9, n. 6, 2013.

LYONS, S. et al. Nonprimate Hepaciviruses in Domestic Horses, United Kingdom. [s. l.], v. 18, n. 12, 2012.

MACKENZIE JS, JEGGO M. Reservoirs and vectors of emerging viruses. **Curr Opin Virol**. 2013; 3:170–79. [PubMed: 23491947].

MAKUWA, M. et al. Occurrence of hepatitis viruses in wild-born non-human primates: a 3 year (1998–2001) epidemiological survey in Gabon. **Journal of Medical Primatology**, [s. l.], v. 32, n. 6, p. 307–314, 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1600-0684.2003.00042.x>

MARRONI, CLÁUDIO AUGUSTO. Treatment of recurrent hepatitis C post-liver transplantation. **Annals of Hepatology**, 2010.

MCGIVERN, D. R.; LEMON, S. M. Model systems for hepatitis C research: The cup half empty? **Gastroenterology**, [s. l.], v. 141, n. 3, p. 806–809, 2011.

MORADPOUR, D.; PENIN, F.; RICE, C. M. Replication of hepatitis C virus. **Nature**, [s. l.], v. 5, p. 453–463, 2007.

MORSE SS, MAZET JA, WOOLHOUSE M, PARRISH CR, CARROLL D, et al. Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. **Lancet**. 2012; 380:1956–65. [PubMed: 23200504].

M. S. DA SILVA, D. M. JUNQUEIRA, L. F. BAUMBACH, S. P. CIBULSKI, A. C. S. MÓSENA, M. N. WEBER, S. SILVEIRA, G. M. DE MORAES, R. D. MAIA, V. C. S. COIMBRA and C. W. CANAL. Comprehensive evolutionary and phylogenetic analysis of Hepacivirus N (HNV). **Journal of General Virology**. 99: 890-896, 2018. DOI: [10.1099/jgv.0.001082](https://doi.org/10.1099/jgv.0.001082)

NEWMAN SH, FIELD HE, DE JONG CE, EPSTEIN JH et al. Investigating the Role of Bats in Emerging Zoonoses: Balancing Ecology, Conservation and Public Health Interests. **FAO Animal Production and Health Manual No. 12**, 2011.

OLIVER PYBUS & REBECCA GRAY T. The virus whose family expanded. **Nature**, [s. l.], v. 498, p. 11–12, 2013.

OSBURN WO, FISHER BE, DOWD KA, URBAN G, LIU L, RAY SC, THOMAS DL, COX AL. Spontaneous control of primary hepatitis C virus infection and immunity against persistent reinfection. **Gastroenterology**; 138:315–324, 2010. [PubMed: 19782080]

PARRISH CR, HOLMES EC, MORENS DM, PARK EC, BURKE DS et al. Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. **Microbiol Mol Biol Rev**. 2008; 72:457–70. [PubMed: 18772285]

PENIN, F. et al. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 5–19, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20032>

PFAENDER S, et al. Natural reservoirs for homologs of hepatitis C virus. **Emerg Microbes Infect**. 3:e21, 2014.

PFAENDER, S. et al. Clinical course of infection and viral tissue tropism of hepatitis C virus–like nonprimate hepaciviruses in horses. **Hepatology**, [s. l.], v. 61, n. 2, p. 447–459, 2015a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27440>

PFAENDER, S. et al. Assessment of cross-species transmission of hepatitis C virus-related non-primate hepacivirus in a population of humans at high risk of exposure. **Journal of General Virology**, [s. l.], v. 96, n. 9, p. 2636–2642, 2015.

PLATT L, EASTERBROOK P, GOWER E, MCDONALD B, SABIN K, MCGOWAN C ET AL. Prevalence and burden of HCV coinfection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**;16 (7):789–808, 2016.

POYNARD, M.-F. YUEN, V. RATZIU, AND C. L. LAI, “Viral hepatitis C,” **The Lancet**, vol. 362, no. 9401, pp. 2095–2100, 2003.

P. SIMMONDS, P. BECHER, M. S. COLLET et al., “Flaviviridae,” in *Proceeding of the Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.*, pp. 1003–1020, Academic Press, San Diego, Calif, USA, 2011.

PYBUS, O. G. et al. Investigating the endemic transmission of the hepatitis C virus. **International Journal for Parasitology**, [s. l.], v. 37, n. 8, p. 839–849, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020751907001324>

PYBUS, O. G.; THÉZÉ, J. Hepacivirus cross-species transmission and the origins of the hepatitis C virus. **Current Opinion in Virology**, [s. l.], v. 16, p. 1–7, 2016.

QUAN, P. et al. Bats are a major natural reservoir for hepaciviruses and pegiviruses. **PNAS**, [s. l.], p. 3–8, 2012.

RAMSAY, J. D. et al. Experimental transmission of equine hepacivirus in horses as a model for hepatitis C virus. **Hepatology**, [s. l.], v. 61, n. 5, p. 1533–1546, 2015.

RAZAVI H, et al. 2013. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. **Hepatology** 57:2164–2170.

SADEGHI, M., Kapusinszky, B., Yugo, D.M., Phan, T.G., Deng, X. Kanevsky, I., Opriessnig, T., Woolums, A.R., Hurley, D.J., Meng, X.J., Delwart E., 2017. Virome of US bovine Calf serum. **Biologicals**, 46, 64–67, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.12.009>.

SCHEEL, T. K. H. et al. Surveying the global virome: Identification and characterization of HCV-related animal hepaciviruses Troels. **Anti viral Res.**, [s. l.], v. 115, p. 83–93, 2016.

SHALIMAR; ACHARYA, S. K. Hepatitis E and Acute Liver Failure in Pregnancy. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 213–224, 2013.

SHARP, P. M.; RAYNER, J. C.; HAHN, B. H. Evolution. Great apes and zoonoses. **Science** (New York, N.Y.), [s. l.], v. 340, n. 6130, p. 284–6, 2013. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84876331896&partnerID=tZOtx3y1>

SHI M, LIN XD, VASILAKIS N, TIAN JH, LI CX, et al. Divergent viruses discovered in arthropods and vertebrates revise the evolutionary history of the Flaviviridae and related viruses. **J.Virol.**90:659–69, 2015.

SIMMONS, NB. Order Chiroptera. In: Wilson DE, Reeder DM, editors. **Mammal species of the world: a taxonomic and geographic reference**. Baltimore: Johns Hopkins University Press. p 312-529, 2005.

SIMMONDS, P. The Origin of Hepatitis C Virus BT - Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy. In: BARTENSCHLAGER, R. (Ed.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. p. 1–15.

SIMMONDS, P. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. **The Journal of General Virology**, [s. l.], v. 98, n. 1, p. 2–3, 2017. a. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370391/>

SMITH, D. B. et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. **Hepatology**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 318–327, 2014.

SMITH, D. B. et al. Proposed update to the taxonomy of the genera Hepacivirus and Pegivirus within the Flaviviridae family. **Journal of General Virology**, [s. l.], v. 97, n. 11, p. 2894–2907, 2016.

THEZE J, LOWESS, PARKER J, PYBUS OG. Evolutionary and phylogenetic analysis of the hepaciviruses and pegiviruses. **Genome Biol. Evol.** 7:2996–3008, 2015.

TRIVEDI S, MURTHY S, SHARMA H, HARTLAGE AS, KUMAR A, GADI S, SIMMONDS P, CHAUHAN LV, SCHEEL TKH, BILLERBECK E, et al. Viral persistence, liver disease and host response in Hepatitis C-like virus rat model. **Hepatology**. 2017.

VAN BOHEEMEN, S. et al. Genomic Characterization of a Newly Discovered Coronavirus Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome in Humans. **mBio**, 1752 N St., N.W., Washington, DC, v. 3, n. 6, p. e00473-12, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509437/>

VON SCHAEWEN, M.; PLOSS, A. Murine models of hepatitis C: What can we look forward to? **Antiviral research**, [s. l.], v. 104, p. 15–22, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4068254/>

WHO. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.

WYLD, R. et al. Absence of hepatitis C transmission but frequent transmission of HIV-1 from sexual contact with doubly-infected individuals. **J infect**, 35, pp. 163-166, 1997.

YANAGI, M. et al. Transcripts from a single full-length cDNA clone of hepatitis C virus are infectious when directly transfected into the liver of a chimpanzee. **Medical Sciences**, [s. l.], v. 94, n. 16, p. 8738–8743, 1997.

YAP, P. L. et al. The origin of hepatitis C virus genotypes. **Journal of General Virology**, [s. l.], v. 78, n. 2, p. 321–328, 1997.

Disponível em: <http://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-78-2-321>