



## **ASSOCIAÇÃO ENTRE HEPATITES B E C E CARCINOMA HEPATOCELULAR: DESAFIOS E PERSPECTIVAS NA SAÚDE HEPÁTICA**

Humberto Novais da Conceição<sup>1</sup>, Marina Pezzetti Sanchez Diogo<sup>2</sup>, Ana Clara Webe de Lima Moreira<sup>3</sup>, Matheus Canedo de Melo<sup>4</sup>, Luiz Eduardo Rangel de Araújo<sup>5</sup>, Isabella Alves Barbosa Dorneles<sup>6</sup>, Juarez Soares Dorneles Neto<sup>7</sup>, Luciano Hirt<sup>8</sup>, Brunno Rodrigues Borges<sup>9</sup>, Fabiana de Castro Machado<sup>10</sup>, Davi Rebello Misukami<sup>11</sup>, Emmanoel de Jesus Siquara Neto<sup>12</sup>.

### REVISÃO SISTEMÁTICA

#### RESUMO

O Carcinoma Hepatocelular (CHC), a forma predominante de displasia hepática, resulta de mutações genéticas e representa a maioria das neoplasias primárias do fígado, com uma incidência global entre 500 mil e 1 milhão de casos anuais. A infecção crônica pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV) é responsável por 60-70% dos casos. Este estudo busca compreender a relação entre hepatites virais e CHC. Para isso, uma revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados: SciELO, Google Acadêmico, Pubmed e BVS, com os descritores: “Carcinoma, Hepatocellular” AND “Hepatitis B” OR “Hepatitis C”. Dos 97.544 artigos encontrados, 17 atenderam aos critérios de seleção, publicados entre 2013 e 2024, disponíveis na íntegra e relacionados à pesquisa. O CHC, originado de mutações genéticas, causa a proliferação descontrolada de hepatócitos, sendo influenciado por fatores como cirrose, alcoolismo, doença hepática gordurosa, histórico familiar e infecções por HBV e HCV. Estes vírus desencadeiam hepatocarcinogênese, promovendo a proliferação celular e induzindo inflamação que danifica o DNA. A alta mortalidade associada ao CHC decorre de altas taxas de incidência, resistência tumoral, complicações hepáticas avançadas e diagnóstico tardio. O diagnóstico precoce é crucial, com a Associação Americana para o Estudo da Doença Hepática recomendando rastreamento em pacientes com cirrose e em homens asiáticos acima de 40 anos e mulheres asiáticas acima de 50 anos. O tratamento inclui ressecção cirúrgica, transplante de fígado e terapias antivirais, especialmente os Antivirais de Ação Direta (AAD) para hepatite C. A prevenção envolve vacinação contra o HBV, especialmente em recém-nascidos e em indivíduos com risco aumentado de infecção, visando melhorar a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. As hepatites B e C estão fortemente ligadas ao CHC, destacando-se a necessidade de estudos científicos para esclarecer controvérsias e promover a saúde da população.

**Palavras-chave:** Tumor hepático; Hepatite; Hepatocarcinoma celular.

## SUGGESTIONS FOR NEW CASES OF HBV AND HCV: EXPLORING THEIR IMPACT ON HEPATOCELLULAR CARCINOMA INCIDENCE

### ABSTRACT

Hepatocellular Carcinoma (HCC), the predominant form of liver dysplasia, results from genetic mutations and represents the majority of primary liver neoplasms, with a global incidence of between 500,000 and 1 million cases per year. Chronic infection by the hepatitis B (HBV) and C (HCV) viruses is responsible for 60-70% of cases. This study seeks to understand the relationship between viral hepatitis and HCC. To this end, a systematic review was conducted in the SciELO, Google Scholar, Pubmed and VHL databases, using the descriptors: "Carcinoma, Hepatocellular" AND "Hepatitis B" OR "Hepatitis C". Of the 97,544 articles found, 17 met the selection criteria, published between 2013 and 2024, available in full and related to the research. HCC, which originates from genetic mutations, causes uncontrolled proliferation of hepatocytes and is influenced by factors such as cirrhosis, alcoholism, fatty liver disease, family history and HBV and HCV infections. These viruses trigger hepatocarcinogenesis, promoting cell proliferation and inducing inflammation that damages DNA. The high mortality associated with HCC stems from high incidence rates, tumor resistance, advanced liver complications and late diagnosis. Early diagnosis is crucial, with the American Association for the Study of Liver Disease recommending screening in patients with cirrhosis and in Asian men over 40 and Asian women over 50. Treatment includes surgical resection, liver transplantation and antiviral therapies, especially Direct Acting Antivirals (DAAs) for hepatitis C. Prevention involves vaccination against HBV, especially in newborns and individuals at increased risk of infection, with the aim of improving patient survival and quality of life. Hepatitis B and C are strongly linked to HCC, highlighting the need for scientific studies to clarify controversies and promote the health of the population.

**Keywords:** Liver tumor; Hepatitis; Hepatocellular carcinoma.

**Instituição afiliada** – 1, 2 - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos; 3, 4 - Centro Universitário Euroamericano; 5 - Escola Superior de Ciências da Saúde; 6 - Hospital Metropolitano de Maceió; 7 - Prefeitura Municipal de Arapiraca; 8 – UNISUL, Pedra Branca; 9 – ITAU; 10, 11 - Universidade Federal de Mato Grosso - campus Sinop; 12 - Hospital Sancta Maggiore

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 04 de Janeiro e publicado em 14 de Fevereiro de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n2p1252-1261>

**Autor correspondente:** HUMBERTO NOVAIS DA CONCEIÇÃO [humbertonovais181@gmail.com](mailto:humbertonovais181@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma forma primária de displasia que surge de mutações genéticas celulares, tais como nos genes TP53, CTNNB1, AXIN1, ARID1A, CDKN2A e CCND1, resultando na multiplicação descontrolada de hepatócitos, as células funcionais do fígado (KHEMLINA et al., 2017). Esse tumor corresponde à 85-90% das neoplasias primárias do fígado, tendo incidência global de 500 mil a 1 milhão de casos por ano (RODRIGUES et al., 2022).

A infecção crônica pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV), é tida como a principal causa de desenvolvimento do CHC, sendo responsável por 60-70% dos casos de carcinoma hepatocelular, com uma incidência global de 16 casos por 100 mil habitantes. Enquanto o HBV é o principal fator de risco em partes da África e Ásia, o HCV predomina no Japão, norte da Europa e EUA. Mesmo na ausência de cirrose evidente, a hepatite B crônica aumenta o risco de CHC, especialmente quando associada a outras infecções como HDV, HCV ou HIV (RINGEHAN et al., 2017).

Os vírus HBV e HCV constituem um desafio significativo para a saúde global, dado que infecções agudas e crônicas associadas a esses vírus podem evoluir para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC). Essas infecções são reconhecidas como principais causas de CHC em escala mundial, contribuindo para uma considerável mortalidade, com mais de 1,3 milhões de óbitos anuais (RINGEHAN et al., 2017). O CHC é identificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a segunda principal causa de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo (TORNESELLO et al., 2016; MCGLYNN et al., 2020).

Um estudo conduzido por Cavalcante (2020) no estado de São Paulo, a unidade federativa mais desenvolvida e populosa do Brasil, revelou que 22,2% das mortes por CHC estavam associadas ao HCV, enquanto 3,9% estavam relacionadas ao HBV. Isso sugere que a ausência de uma vacina para prevenir a hepatite C pode contribuir para um maior número de casos de CHC associados a esse vírus. A maioria das mortes ocorreu em indivíduos do sexo masculino e de raça/cor branca, apontando para possíveis influências culturais na saúde e na distribuição heterogênea dos óbitos em São Paulo.

As hepatites virais representam um desafio significativo para a saúde pública,



com a mortalidade por essas doenças aumentando, enquanto as taxas de HIV, tuberculose e malária estão em declínio. Diante desse contexto, este estudo tem como objetivo compreender a relação entre carcinoma hepatocelular e hepatites causadas pelos vírus HBV e HCV.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio de pesquisas nas bases de dados: SciELO, Google Acadêmico, Pubmed e BVS. Foram utilizados os descritores: “Carcinoma, Hepatocellular” AND “Hepatitis B” OR “Hepatitis C”.

Desta busca foram encontrados 97.544 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os quais incluíram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2013 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 17 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em tabelas ou, de forma descritiva.

## RESULTADOS

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma forma primária de displasia que surge de mutações genéticas celulares, tais como nos genes TP53, CTNNB1, AXIN1, ARID1A, CDKN2A e CCND1, resultando na multiplicação descontrolada de hepatócitos, as células funcionais do fígado (KHEMLINA *et al.*, 2017).

Diversos fatores aumentam o risco de desenvolvimento do CHC, incluindo cirrose, consumo excessivo de álcool, doença hepática gordurosa não alcoólica, histórico familiar, raça/etnia, obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e tabagismo. Contudo, a infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) e pelo vírus da hepatite C (HCV) destaca-se como o principal fator (TORNESELLO *et al.*, 2016; TANG *et al.*, 2018; MCGLYNN *et al.*, 2020). Além disso, há maior incidência dessa patologia em pacientes do sexo masculino, uma vez que esse grupo tem maior consumo de álcool e tabagismo, quando comparados



com o sexo feminino. Ademias, o CHC também possui maior incidência em pessoas com 75 anos (MCGLYNN *et al.*, 2020).

Nesse sentido, o HBV, vírus de DNA da família Hepadnaviridae, é encontrado no sangue e em fluidos corporais, excluindo fezes. Ele desempenha seu potencial oncogênico através da repressão de genes supressores de tumor e da ativação de oncogenes por meio da incorporação do material genético viral ao genoma do hospedeiro. A expressão da proteína X do HBV (HBx) desempenha um papel crucial na modulação da proliferação celular e na transcrição de genes celulares e virais (GOMES *et al.*, 2013; MCGLYNN *et al.*, 2020; MONTE *et al.* 2021; RINGEHAN *et al.*, 2017). Pesquisas adicionais enfatizam o papel da HBx na progressão do CHC, regulando várias vias celulares essenciais, tal como na atividade da telomerase durante a proliferação de hepatócitos, comprovando sua possível contribuição para a hepatocarcinogênese (KANDA *et al.*; 2019).

O HCV é um vírus de RNA da família Flaviviridae que, diferente do HBV, não apresenta integração genômica com a célula hospedeira, concentra-se principalmente no sangue de indivíduos infectados, com baixa presença em outros fluidos. Assim como o HBV, ele é transmitido por meio de relações sexuais, transfusões de sangue e uso de drogas injetáveis. Sua detecção envolve o rastreamento de anticorpos anti-HCV e ensaios baseados em reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificar o RNA do vírus. Esse vírus desencadeia a hepatocarcinogênese de forma indireta, sendo precedida por cirrose em até 90% dos casos. Desse modo, interações entre o HCV e o hospedeiro são cruciais para a progressão da hepatocarcinogênese. A detecção da infecção pelo HCV desencadeia respostas inflamatórias crônicas e ciclos de destruição e regeneração de hepatócitos, contribuindo para o ambiente pró-carcinogênico. A ativação de células inflamatórias libera espécies reativas de oxigênio e induz a peroxidação lipídica, estabelecendo um contexto propício ao desenvolvimento de CHC (FRAXE *et al.*, 2019; RINGEHAN *et al.*, 2017).

Em uma visão geral, a capacidade dos vírus oncogênicos, como HBV e HCV, de aumentar a proliferação celular através da inativação de supressores tumorais é evidente. Nesse sentido, interação entre a proteína NS5B do HCV e a proteína retinoblastoma (Rb) exemplifica esse mecanismo, promovendo a proliferação celular. A complexidade das interações vírus-células hospedeiras é ressaltada pela influência da



proteína p53, um supressor tumoral, na replicação do HCV (KHEMLINA *et al.*, 2017).

As infecções por HBV e HCV desencadeiam processos inflamatórios que produzem radicais livres, quimiocinas e citocinas, resultando em danos ao DNA, proliferação celular, fibrose e angiogênese. Radicais livres, como espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, desempenham papéis cruciais na carcinogênese. Durante hepatite crônica, citocinas pró-inflamatórias, como TNF e INF e IL-1, contribuem para o aumento de NO<sup>2</sup> nos hepatócitos, causando danos ao DNA e promovendo mutações em genes relacionados ao câncer, como TP53 (GOMES *et al.*, 2013; KHEMLINA *et al.*, 2017). O risco de CHC é acentuado em casos de inflamação hepática durante infecção crônica por HBV e HCV, sendo induzido por células T CD8<sup>+</sup> e células assassinas naturais (NK), assim como por danos ao DNA, modificações epigenéticas e alterações mitocondriais (KHEMLINA *et al.*, 2017).

A elevada mortalidade associada ao carcinoma hepatocelular pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo altas taxas de incidência, resistência tumoral a tratamentos quimioterápicos, complicações de doença hepática avançada e diagnóstico comumente realizado em estágios avançados, limitando as opções de tratamento. A infecção crônica pelo HCV está fortemente associada ao CHC, aumentando o risco em 10 a 20 vezes em comparação a indivíduos não infectados (KANDA *et al.*, 2019).

Para que se obtenha um diagnóstico do CHC em fase precoce, quando há maiores opções de tratamentos curativos, a Associação Americana para o Estudo da Doença Hepática (AAEDH), o rastreamento para o carcinoma hepatocelular deve ser feito em todos os pacientes com cirrose e, na ausência desse diagnóstico, para homens asiáticos com mais de 40 anos e mulheres asiáticas com mais de 50 anos. Ademais, a AAEDH determina que a vigilância deve começar em uma idade mais precoce para africanos e afro-americanos do que para outras raças/etnias. Embora não haja uma especificação exata do limite de idade, estudos anteriores na África do Sul, publicados em 1977 e 1988, indicaram que negros africanos com HBV podem desenvolver CHC antes dos 40 anos (KULIK; EL-SERAG, 2019).

A diretriz fornecida pela AAEDH defini que em pacientes com cirrose, o diagnóstico do CHC deve ser realizado com base em imagens de Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM) com realce arterial com lavagem pós-arterial, não tendo a necessidade de realização de biópsia confirmatória. Nesse



sentido, o Colégio Americano de Radiologia implementou o Liver Imaging Reporting and Data System (LIRADS) para padronizar a notificação de lesões hepáticas. Caso não seja viável realizar os exames de imagem ou a obtida não tenha achados característicos de CHC, deve-se realizar biópsia direcionada (KULIK; EL-SERAG, 2019).

O tratamento inicialmente proposto para hepatite C envolvia interferon (IFN), que assegurava taxas de cura ou resposta virológica sustentada em aproximadamente 50% dos pacientes, mas apresentava desvantagens significativas em termos de toxicidade, sintomas adversos e duração prolongada (CUBA *et al.*;2021). A descoberta de Antivirais de Ação Direta (AAD) revolucionou o tratamento, oferecendo maior tolerabilidade e taxas de cura superiores a 90%. Esses medicamentos, classificados como inibidores de protease, inibidores de NS5A e inibidores de polimerase NS5B, atuam de maneira específica na replicação e montagem do vírus, melhorando a função hepática e reduzindo o risco de CHC. A terapia com AAD, administrada por via oral, é mais curta e apresenta menos efeitos adversos em comparação ao IFN. Além disso, evidências sugerem que o tratamento com AAD não aumenta o risco de recorrência de CHC em pacientes com HCV. Nessa perspectiva, este tratamento visa eliminar a infecção, reduzindo assim o risco de carcinoma hepatocelular (MCGLYNN *et al.*, 2020).

Em relação à hepatite B, o tratamento visa controlar a replicação viral e prevenir complicações. Ensaios clínicos randomizados demonstram que antivirais, principalmente análogos de nucleotídeos (AN), podem reduzir os níveis de DNA do HBV e melhorar a função hepática. Embora o tratamento com AN diminua o risco de CHC a curto e médio prazo, não elimina completamente o risco. Estudos indicam que a vacinação contra o HBV desempenha um papel crucial na prevenção do CHC, sendo recomendada para recém-nascidos e indivíduos com risco aumentado de infecção (LU *et al.*, 2013).

Quando os CHC são identificados em estágios iniciais, tratamentos curativos, como ressecção cirúrgica, transplante de fígado e ablação local, podem aumentar a sobrevida do paciente, embora muitos casos sejam diagnosticados em estágios avançados, enfraquecendo as opções de tratamento. Assim, a detecção precoce do CHC e a terapia adequada são cruciais para aprimorar a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes (GOMES *et al.*, 2013).





## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, conclui-se que as hepatites B e C estão intimamente associadas ao CHC, influenciando diretamente no surgimento desse processo carcinogênico. Mesmo com todas as informações já conhecidas, estudos sobre essa temática ainda são escassos. Nesse sentido, é necessário que haja a promoção de políticas públicas, principalmente no que diz respeito à detecção de novos casos de HBV e HCV, tendo em vista que, dessa maneira, haverá mais dados sobre essas doenças hepáticas e, conseqüentemente, a respeito da incidência de CHC. A partir disso, é essencial que haja o desenvolvimento de estudos científicos que elucidem controvérsias e ofereçam novas informações mais precisas sobre a prevenção, tratamento e diagnóstico das hepatites B e C e do CHC, bem como demonstrem, de maneira ainda mais clara, as alterações moleculares proporcionadas pelo HBV e HCV no desenvolvimento do hepatocarcinoma. Somente assim os efeitos adversos ao organismo provenientes da relação entre as hepatites B e C e o CHC serão mitigados, o que reduzirá a morbimortalidade e atuará na promoção e manutenção da saúde da população.

## REFERÊNCIAS

CAVALCANTE, D.F. Mortalidade por carcinoma hepatocelular associado às hepatites virais B e C no Estado de São Paulo. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). São Paulo: Universidade de São Paulo, 2020.

CHEVITARESE, S. *et al.* Perfil epidemiológico de pacientes com hepatite C crônica tratados com antivirais de ação direta em um centro de referência no estado do Rio de Janeiro. *Revista Rede de Cuidados em Saúde*, v. 15, 2021.

CUBA, J.W. *et al.* Risco de recorrências do carcinoma hepatocelular após o uso de antivirais de ação direta no tratamento de hepatite C: revisão sistemática e metanálise. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 67, e121220, 2021. doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n2.1220.

FRAXE, N. H. *et al.* Hepatopatia crônica com vírus B e D cursando com carcinoma hepatocelular. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 2, n. 5, p. 4417–4421, 2019.

GOMES, M.A. *et al.* Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 59, p. 514, 2013. doi: 10.1016/j.ramb.2013.03.005.





KANDA, T. *et al.* Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: a review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, p. 1358, 2019. doi: 10.3390/ijms20061358.

KHEMLINA, G. *et al.* The biology of hepatocellular carcinoma: implications for genomic and immune therapies. *Molecular Cancer*, v. 16, p. 149, 2017. doi: 10.1186/s12943-017-0712-x.

KULIK, L.; EL-SERAG, H. B. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, v. 156, n. 2, p. 477- 491.e1, jan. 2019.

LU, T. *et al.* Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis B and C infection. *World Journal of Gastroenterology*, v. 19, p. 8887, 2013. doi: 10.3748/wjg.v19.i47.8887.

MCGLYNN, K.A. *et al.* Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, v. 73, p. 4, 2020. doi: 10.1002/hep.31288.

MONTE, L.E.F. *et al.* Associação entre hepatite B e C com o carcinoma hepatocelular: uma revisão de literatura. *Revista UNINGÁ*, v. 58, 2021.

RINGEHAN, M. *et al.* Viral hepatitis and liver cancer. *Philosophical Transactions of The Royal Society: Biological Sciences*, v. 372, p. 20160274, 2017. doi: 10.1098/rstb.2016.0274.

RODRIGUES, D. A. M. *et al.* Perfil geoepidemiológico de pacientes com CHC de etiologia viral na região norte do Brasil / Geoepidemiological profile of patients with CHC of viral etiology in the north region of Brazil. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 3, p. 9325–9329, 11 maio 2022.

TANG, A. *et al.* Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdominal Radiology*, v. 43, p. 13, 2018. doi: 10.1007/s00261-017-1209-1.

TORNESELLO, M.L. *et al.* Molecular alterations in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and hepatitis C infections. *Oncotarget*, v. 7, p. 25087, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.7837.

VIANA, D.R. *et al.* Hepatite B e C: diagnóstico e tratamento. *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 4, p. 73, 2017. doi: 10.20873/uft.2446-6492.2017v4n3p73.

VIANNA, B.L. *et al.* Carcinoma hepatocelular: uma revisão bibliográfica. *Revista Médica da UFPR*. v. 2, p. 178, 2015.