TRABALHO COMPLETO
FULL PAPER
XXVII SEPE
Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão
Teaching, Research and Extension Symposium
24 A 26 DE OUTUBRO 2023
OCTOBER 24th to 26th, 2023
ISSN: 2316-9745
CIÊNCIA E DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL
SCIENCE AND SUSTAINABLE DEVELOPMENT
UFN
Universidade Franciscana
https://doi.org/10.48195/sepe2023.27123

HEPATITES VIRAIS E DESENVOLVIMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

Ana Carolina Risson[1]; Bruno da Silva Riterbusche[2]; Mariana Belusso[2]; Michel Kovalski Batista[2]; Luísa Barbiero Dutra[2]; Méllany Abreu da Costa[2]; Eduardo Buzzatti Souto[3]

RESUMO

O presente trabalho objetiva analisar os principais mecanismos de evolução das hepatites virais crônicas por vírus B e C, e seu impacto na progressão até o estágio de carcinoma hepatocelular. Trata-se de uma revisão de literatura com base nas plataformas Scielo e Pubmed, sendo utilizados os descritores *viral hepatitis AND evolution AND hepatocellular carcinoma OR hepatic cirrhosis*. Foram extraídos dados e redigida a revisão. A análise realizada demonstrou que o HBV e HCV cronificam devido a respostas imunes inadequadas, além de respostas inflamatórias, mediadas por citocinas. Nesse sentido, a imunoterapia aparenta se tornar um tratamento promissor. Sendo assim, esse trabalho destaca a complexidade da evolução das hepatites virais crônicas até o estágio neoplásico. Nesse sentido, a compreensão desses processos é essencial para o desenvolvimento de novas terapias, bem como para um acompanhamento mais adequado destes pacientes.

Palavras-chave: hepatite crônica; cirrose; câncer hepático.

ABSTRACT

The present study aims to analyze the main mechanisms of evolution of chronic viral hepatitis caused by viruses B and C, and their impact on progression to the stage of hepatocellular carcinoma. This is a literature review based on the Scielo and Pubmed platforms, using the descriptors viral hepatitis AND evolution AND hepatocellular carcinoma OR hepatic cirrhosis. Data were extracted and the review was written. The analysis carried out demonstrated that HBV and HCV become chronic due to inadequate immune responses, in addition to inflammatory responses, mediated by cytokines. In this sense, immunotherapy appears to become a promising treatment. Therefore, this work highlights the complexity of the evolution of chronic viral hepatitis to the neoplastic stage. In this sense, understanding these processes is essential for the development of new therapies, as well as for more adequate monitoring of these patients.

Keywords: *chronic hepatiti; cirrhosis; liver cancer.*

[1] Autor/Apresentador - Universidade Franciscana anarisson@ufn.edu.br
[2] Demais Autores - Universidade Franciscana bruno.riterbusche@ufn.edu.br; m.belusso@ufn.edu.br; michel.batista@ufn.edu.br; luisa.dutra@ufn.edu.br; mellany.costa@ufn.edu.br
[3] Orientador - Universidade Franciscana eduardo.souto@ufn.edu.br

ISSN: 2316-9745
CIÊNCIA E DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL
SCIENCE AND SUSTAINABLE DEVELOPMENT
UFN Universidade Franciscana Franciscan University

Eixo Temático: Atenção Integral e Promoção à Saúde.

1. INTRODUÇÃO

As hepatites virais são um grave problema de saúde, acometem o fígado e causam alterações leves a graves, sendo na maioria das vezes, infecções silenciosas. No Brasil, de 2000 a 2021 foram notificados 718.651 casos confirmados de hepatites virais, sendo mais frequente a infecção pelos vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV). Essas apresentam elevado potencial de cronicidade e são as principais causas de doença hepática crônica e suas complicações (Ministério da Saúde, 2022).

HBV e HCV, no contexto de cronificação, levam à cirrose hepática que, em 90% dos casos, irá repercutir com o desenvolvimento de CHC (Russo *et al*., 2022). Este trata-se de uma doença maligna de mau prognóstico quando diagnosticado tardiamente. Conforme o tempo de diagnóstico e as intervenções terapêuticas, como transplantes hepáticos e cirurgia radical, maior a taxa de sobrevida (Hříbek *et al*., 2022).

Sabe-se que a indução da hepatocarcinogênese ocorre, principalmente, devido a efeitos indiretos de um caráter inflamatório crônico e imuno-mediado (Tornesello *et al*., 2016). Atualmente, a literatura tem trazido alguns avanços no que tange ao tratamento das hepatites virais e do CHC. Nesse sentido, este trabalho buscou elucidar os principais mecanismos de evolução das hepatites com potencial de cronicidade, no desenvolvimento da cirrose hepática e posterior evolução com CHC.

2. METODOLOGIA

Revisão de literatura através de pesquisa na base de dados PubMed e Scielo, utilizando-se os seguintes descritores, os quais deveriam constar no texto das publicações: *viral hepatitis AND evolution AND hepatocellular carcinoma OR hepatic cirrhosis*. Aplicados os filtros de busca: “textos completos gratuitos” e “últimos 5 anos”. Foram encontrados 43 resultados e incluídos 15 para esse estudo. Os critérios de elegibilidade foram todos os artigos coincidentes com tema proposto conforme os filtros e termos de busca. Excluiu-se 28 artigos por não contemplarem

os critérios elegíveis. Realizada extração de dados, análise dos resultados e redação desta revisão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

INFECÇÃO PELOS VÍRUS DA HEPATITE B E C

O HCV, pertencente à família *Flaviviridae*, apresenta um genoma de RNA de cadeia simples e polaridade positiva. Este fator permite uma elevada heterogeneidade de sequências do vírus (Mcglynn; Petrick; El-Serag, 2020). O ciclo de vida do vírus se inicia com a ligação às células hepáticas, envolvendo posteriores interações com processos celulares, até a liberação de partículas virais. Além disso, o vírus HCV é capaz de induzir alterações na membrana celular do hepatócito, de maneira a facilitar a replicação do RNA (Li; Yang; Lo, 2021). Sabe-se, ainda, que o HCV é capaz de interagir com o sistema imunológico do hospedeiro por mecanismos como mutação viral, inibição de células imunológicas inatas, a exemplo das células dendríticas e natural killer, além da resposta imune adaptativa. Estes mecanismos garantem ao vírus o seu potencial de cronificação (Chigbu *et al*., 2019).

A associação do desenvolvimento de cirrose hepática, e de posterior CHC, ao vírus B também é descrita na literatura. O HBV se trata de um de DNA, pertencente à família *Hepadnaviridae* (Mcglynn; Petrick; El-Serag, 2020). Semelhante ao processo da infecção por HCV, o potencial de cronificação do HBV resulta de uma resposta inadequada do sistema imunológico do hospedeiro. Dessa forma, o vírus tende a realizar integração de seu DNA ao genoma do hospedeiro, o que irá ativar replicação viral. Esse mecanismo de integração ocorre em menos de 1% dos portadores do vírus, todavia, está presente em cerca de 90% dos CHC relacionados ao HBV (Yeh *et al*., 2023).

PROCESSO INFLAMATÓRIO CRÔNICO

O processo inflamatório crônico, desenvolvido nos portadores de infecção viral hepática crônica, apresenta-se como um dos principais mecanismos na evolução das hepatites virais, até o estágio de carcinoma hepatocelular. Durante a inflamação crônica, citocinas pró-inflamatórias passam a ser produzidas, como fator

de necrose tumoral (TNF) e interferon-gama (IFN-Y), podendo levar à morte celular programada. Essa, por sua vez, ocasiona a liberação de fator de necrose tumoral alfa (TNF-a), levando ao desenvolvimento de cirrose hepática e posterior CHC (Aljabban, 2020; Axley *et al*., 2018).

Além disso, os linfócitos Tregs, originados no timo, são especializados na tolerância dos tecidos, regulando a resposta imune e suprimindo a proliferação/produção de citocinas de linfócitos T efetores. Esse subconjunto de linfócitos T estão envolvidos em efeitos supressivos, sobretudo, pela produção de citocinas inibitórias como a IL-10, IL-35 e o TGF-β. Durante as infecções crônicas por HBV e HCV, pode ser encontrado aumento de Tregs CD4+ e CD25+. Visto esse cenário de supressão induzida pelos Tregs, implica-se que há uma relação direta dessas células na evolução de doenças hepáticas de origem viral com o desenvolvimento de CHC (Granito *et al*., 2021). A quantidade de linfócitos T citotóxicos CD8+ infiltrando o tecido tumoral, quando aumentada, está relacionada a um melhor prognóstico dos pacientes são as principais causas de doença hepática crônica, cirrose hepática (Granito *et al*., 2021).

A infecção crônica pelo HBV e a fibrose hepática induzida pelo vírus regulam de maneira positiva a expressão de citocinas imunossupressoras IL10 e TGF-β para diminuir o papel de vigilância imunológica das células NK, que embora não estejam diretamente associadas ao desenvolvimento de HCC relacionado ao HBV, HBV-HCC, predispõem à malignidade através da indução de fibrose hepática. Além disso, as citocinas imunossupressoras são capazes de induzir a expressão de microRNA-146a, o qual induziu a inativação adicional da função NK, conforme medido pela inibição da produção de IFNγ e TNFα em portadores crônicos de hepatite por HVB e CHC (Zaki *et al*., 2022).

No CHC relacionado ao HCV, a regulação dos ácidos biliares pelo FXR é, também, fundamental, visto que a sua atividade inadequada pode causar fibrose hepática e dar origem ao tumor. Segundo evidências recentes, há ligação entre o estágio do CHC e a recorrência de tumor com a expressão do ERBB2, oncogene tido como alvo em alguns tratamentos oncológicos. Além disso, a ZBTB17 (proteína dedo de zinco) pode sustentar a manutenção do tumor ao usar a atividade dos genes MYC (família de proto-oncogenes) (Aljabban, 2020).

Recentemente, a imunoterapia demonstrou atividade em várias doenças malignas. Com base nesse sucesso, vários estudos de imunoterapia foram realizados em CHC avançado. Essa aposta medicamentosa possui como base principalmente no processo crônico de inflamação originada pelas hepatites virais ao tecido hepático, de modo a originar o CHC. Nesse sentido, destaca-se que níveis elevados de PD-L1, expressados por hepatócitos e células Kupffer estariam associados a pior sobrevivência de pacientes com CHC após ressecção, além de resistência ao tratamento por ablação. Com isso, medicamentos inibidores do ponto de controle imunológico contra PD-1 e PD-L1 , a exemplo de nivolumabe, pembrolizumabe e atezolizumabe, foram desenvolvidos para renovar a função efetora das células T (Sim; Knox, 2018).

Sendo assim, a modificação na estrutura do TME, por meio da imunoterapia relacionada a anticorpos bloqueadores PD-1 (nivolumabe, pembrolizumabe, sintilimabe) NK-1 (durvalumabe, avelumabe, atezolizumabe) e CTLA-4 (tremelimumabe, ipilimumabe) são alternativas promissoras para a funcionalidade da imunoterapia baseada no sistema imunológico. No entanto, deve-se ressaltar que estudos clínicos mostram diversas manifestações autoimunes, relacionadas principalmente a CTLA-4, que limitam ou impedem o tratamento para certas populações com CHC (Granito *et al*., 2021).

MONITORAMENTO

Dado o alto risco de desenvolvimento de CHC em pacientes com HBV e HCV, recomenda-se o monitoramento com ultrassom hepático a cada 6 meses e, para o estadiamento da doença, usa-se tomografia computadorizada com contraste e/ou ressonância magnética (Hříbek *et al*., 2022).

O nível sérico de transaminases é um dos fatores de acompanhamento para o desenvolvimento de CHC em pacientes cirróticos portadores de HBV e HCV, dado o papel patogênico da inflamação crônica. Tais fatores de risco levam à inflamação e à necrose, as quais originam danos teciduais que desenvolvem regeneração, fibrose, cirrose e, consequentemente, CHC. A produção de marcadores inflamatórios como citocinas, quimiocinas e prostaglandinas no ambiente pré- maligno contribuem para a transformação do hepatócito, para a sobrevivência do processo carcinogênico

e para a proliferação celular (Granito *et al*., 2021). Em estágios iniciais, o CHC pode ser tratado com ablação local, ressecção cirúrgica ou transplante hepático (Yang *et al*., 2019).

Entre os marcadores tumorais, a alfa-fetoproteína é a mais utilizada de forma complementar ao diagnóstico, monitoramento e prognóstico do CHC. A sua dosagem sérica é recomendada em conjunto com outros métodos, como a ultrassonografia (Balbino; Vivan; Silva, 2022).

A alfa-fetoproteína (AFP) é uma α1- imunoglobulina produzida nos hepatócitos fetais, de regeneração e malignos. Essa molécula está presente no sangue e é utilizada como marcador tumoral, porém pode ter os seus níveis alterados por várias condições não neoplásicas, como cirrose, necrose hepática maciça, hepatite crônica, gravidez, sofrimento ou morte fetal e outras condições que afetam o período fetal e seu desenvolvimento (Ferreira, 2016).

4. CONCLUSÃO

A evolução das hepatites virais crônicas até o aparecimento do carcinoma hepatocelular se trata de um complexo processo, envolvendo aspectos multifatoriais. A persistência e cronicidade de HBV e HCV desempenham papel fundamental nesse sentido. Além disso, fatores genéticos e epigenéticos, como expressão do oncogene ERBB2, além de atividade inflamatória crônica do organismo, são associados ao desenvolvimento do carcinoma hepatocelular em pacientes portadores de hepatites virais crônicas. Nesse sentido, são imprescindíveis estratégias de prevenção e tratamento eficazes, a fim de evitar piores desfechos nos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Liga Acadêmica de Gastroenterologia e Hepatologia da UFN.

REFERÊNCIAS

ALJABBAN, J. *et al*. From cirrhosis to hepatocellular carcinoma: An investigation into hepatitis C viral oncogenesis. **Hepatology Forum**, v. 1, n. 1, p. 1–7, 2020. DOI: 10.14744/hf.2019.0002

AXLEY, P. *et al*. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 6, n. 2, p. 1–6, 17 dez. 2018. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00067

BALBINO, Jéssica Batini Faria; VIVAN, Rosália Hernandes Fernandes; SILVA, Cláudia Maria Correia e. A determinação da alfa fetoproteína no diagnóstico e monitoramento do Carcinoma Hapatocelular (CHC). **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, v. 38, n. especial, p. 252-265, nov. 2022. ISSN 2596-2809. Disponível em: <http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/2776>. Acesso em: 17 set. 2023.

CHIGBU *et al*. Hepatitis C Virus Infection: Host–Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. **Cells,** v. 8, n. 4, p. 376, 25 abr. 2019. DOI: 10.3390/cells8040376

FERREIRA, R. F. Marcadores genéticos e bioquímicos no diagnóstico e prognóstico do carcinoma hepatocelular. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2016.

GRANITO, A. *et al*. Hepatocellular carcinoma in viral and autoimmune liver diseases: Role of CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in the immune microenvironment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 22, p. 2994–3009, 2021. DOI: 10.3748/wjg.v27.i22.2994

HŘÍBEK, P. *et al*. Etiopathogenetic Factors of Hepatocellular Carcinoma, Overall Survival, and Their Evolution over Time—Czech Tertiary Center Overview. **Medicina**, v. 58, n. 8, p. 1099, 14 ago. 2022. DOI: 10.3390/medicina58081099

LI, H.-C.; YANG, C.-H.; LO, S.-Y. Hepatitis C Viral Replication Complex. **Viruses**, v. 13, n. 3, p. 520, 22 mar. 2021. DOI: 10.3390/v13030520

MCGLYNN, K. A.; PETRICK, J. L.; EL-SERAG, H. B. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. **Hepatology**, v. 73, n. S1, 22 abr. 2020. DOI: 10.1002/hep.31288

MS - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Luta contra Hepatites Virais: Ministério da Saúde lança campanha de conscientização e novo boletim epidemiológico. SPAS - MS 2022. Disponível em: https://aps.saude.gov.br/noticia/18216. Acesso em: 09 set. 2023.

RUSSO, F. P. *et al*. Hepatocellular Carcinoma in Chronic Viral Hepatitis: Where Do We Stand? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 500, 2 jan. 2022. DOI: 10.3390/ijms23010500

SIM, H.-W.; KNOX, J. Hepatocellular carcinoma in the era of immunotherapy. **Current Problems in Cancer**, v. 42, n. 1, p. 40–48, jan. 2018. DOI:10.1016/j.currproblcancer.2017.10.007

TORNESELLO, M. L. *et al*. Molecular alterations in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and hepatitis C infections. **Oncotarget**, v. 7, n. 18, p. 25087–25102, 2 mar. 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.7837

YANG, J. D. *et al*. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 16, n. 10, p. 589–604, 22 ago. 2019. DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y

YEH, S.-H. *et al*. Hepatitis B Virus DNA Integration Drives Carcinogenesis and Provides a New Biomarker for HBV-related HCC. **Cellular and molecular gastroenterology and hepatology,** v. 15, n. 4, p. 921–929, 1 jan. 2023. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.01.001

ZAKI, M. Y. W. *et al*. Innate and Adaptive Immunopathogeneses in Viral Hepatitis; Crucial Determinants of Hepatocellular Carcinoma. **Cancers**, v. 14, n. 5, p. 1255, 1 jan. 2022. DOI: 10.3390/cancers14051255