



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

José Adailton Gonçalves Júnior

EVOLUÇÃO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PACIENTES COM HEPATITE B
CRÔNICA

Rio de Janeiro

2024

José Adailton Gonçalves Júnior

EVOLUÇÃO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PACIENTES COM HEPATITE B
CRÔNICA

Monografia apresentada à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo
Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para
aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Orientadora: Fernanda de Oliveira Bottino Ribeiro

Rio de Janeiro

2024

José Adailton Gonçalves Júnior

EVOLUÇÃO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PACIENTES COM HEPATITE B
CRÔNICA

Monografia apresentada à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo
Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para
aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Aprovado em: 22/11/2024

BANCA EXAMINADORA

Fernanda de Oliveira Bottino Ribeiro
EPSJV/ FIOCRUZ

Flávia Coelho Ribeiro
EPSJV/ FIOCRUZ

Tainah Silva Galdino de Paula
EPSJV/ FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2024

Dedico esse trabalho à minha amada vó, que possui hepatite B crônica, exemplo de mulher, personificação de força e inspiração, que me acolhe com amor e me inspirou a buscar conhecimento. Dedico-a com muito carinho e gratidão!

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) pelo apoio institucional e pela oportunidade de desenvolver meu trabalho.

Agradeço especialmente a minha orientadora, Fernanda de Oliveira Bottino, por sua orientação, suporte e incentivo ao longo desta jornada. Compartilhar ideias e construções com você foi fundamental para o meu crescimento pessoal e profissional.

Agradeço também à toda minha família, com carinho especial aos meus pais, Vanessa Fernandes Gonçalves e José Adailton Gonçalves e as minhas tias, Priscila da Silva Fernandes Cavalcante, Verônica da Silva Fernandes e Danielle Conceição dos Santos que foram uma fonte inesgotável de amor, apoio e motivação. Seus incentivos e compreensão foram essenciais para superar os desafios que surgiram durante a minha caminhada.

E, por fim, agradeço a todos os meus amigos, em especial Bheatriz Santos Ferrage, Alysson Gonçalves Lima, Amanda Marques Gonçalves, Maria Eduarda Dorna de Mello, Yasmin Souza Nery Pegas, Rayssa da Silva Carneiro e Kharen Drielly da Cruz Dias da Conceição que estiveram ao meu lado nos momentos de alegria e nos momentos de dificuldade. A amizade e apoio de vocês significam muito para mim.

A todos, meu mais sincero agradecimento!

*“Life isn’t how to survive the storm, it’s
about how to dance in the rain.”*

Taylor Swift

RESUMO

A hepatite B é uma infecção viral causada pelo vírus da hepatite B (VHB), que acomete o fígado, podendo ser aguda ou crônica. Em geral, o VHB atua de forma silenciosa no organismo do hospedeiro, o que pode ocasionar o agravamento da doença rapidamente, com possibilidade de evolução para cirrose e/ou carcinoma hepatocelular (CHC). Dentre as hepatites virais, a hepatite B é a única que ainda não possui uma cura, apesar de existir uma vacina. Em 2019, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que cerca de 300 milhões de pessoas vivem com a hepatite B crônica e relatou 820 mil mortes, principalmente decorrente de cirrose ou CHC, neste mesmo ano. Desta forma, é necessário o desenvolvimento de estudos que auxiliem a disseminação de conhecimento acerca desta doença para a população. Sendo assim, essa monografia tem como objetivo principal estudar a progressão da infecção pelo VHB até o hepatocarcinoma, passando por diversos aspectos como a patogenia da infecção, os sintomas e as opções terapêuticas existentes. Esta pesquisa foi realizada por meio de uma abordagem qualitativa através de uma revisão da literatura científica. Para a realização deste estudo as pesquisas foram realizadas na base de dados *Pubmed* e em sites de instituições públicas da saúde, tais como a OMS, o Ministério da Saúde, entre outros órgãos públicos. Sendo feito um recorte temporal de cinco anos (2020-24), no idioma inglês e com o texto disponível gratuitamente. As palavras-chave utilizadas na busca foram “Hepatitis B” [AND] “Hepatocellular carcinoma” no título. A hepatite B se torna crônica a partir da falha do sistema imunológico ao tentar erradicar as células infectadas pelo VHB. É possível entender a evolução do hepatocarcinoma de duas formas, sendo elas: pela produção exacerbada de hepatócitos na tentativa de repor as células que sofrem apoptose, levando a ocorrência de mutações e a formação de células cancerígenas; ou através da proteína HBx que participa desse processo de carcinogênese, impedindo a atuação das sinalizações de vias cancerígenas. O CHC ainda não tem cura, mas possui três possíveis formas de tratamento que variam de acordo com o caso clínico do paciente e são elas: terapias com antivirais, terapias sistêmicas e, em último caso, transplante de fígado.

Palavras-chave: Vírus da hepatite B, Hepatite B Crônica, Hepatocarcinoma, Cirrose Hepática

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Taxa de incidência/deteção de hepatites virais (por 100.000 habitantes)	15
Gráfico 2 - Evolução da hepatite B crônica e seus marcadores sorológicos.....	31
Figura 1 - Estrutura das partículas subvirais e dos vírions	21
Figura 2 - Estrutura do Vírus da Hepatite B	22
Figura 3 - Genoma do vírus da Hepatite B.....	24
Figura 4 - Esquema do ciclo replicativo do VHB nos hepatócitos.....	27
Figura 5 - Evolução do fígado normal ao hepatocarcinoma.....	33
Figura 6 - Fatores de risco como pré-disposição ao CHC.....	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Artigos selecionados para a realização deste estudo	18
Quadro 2 - Papel das proteínas do VHB.....	25
Quadro 3 - Etapas da Hepatite B Crônica.....	29
Quadro 4 - Mecanismos patogênicos acionados pela proteína HBx.....	34
Quadro 5 - Porcentagem dos fatores de risco para a evolução do CHC.....	38

LISTA DE SIGLAS

AAD	Antivirais de ação direta
ALT	Alanina transaminase
AFP	Alfa-fetoproteína
Anti-HBc	Anticorpo contra a proteína do core
Anti-HBe	Anticorpo contra a proteína e
Anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície viral
CAR-T	Células T com Receptor Quimérico
cccDNA	DNA circular de dupla fita covalentemente fechada
CHC	Carcinoma hepatocelular
CHCa	Carcinoma hepatocelular avançado
dsDNA	DNA linear
ETV	Entecavir
HBC	hepatite B crônica
HBcAg	Proteína do core da hepatite B
HBeAg	Marcador sorológico da hepatite B
HBx	Proteína multifuncional da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície da hepatite B
ICIs	Inibidores de pontos de verificação imunológicos
IFNs	Interferons
IFN- γ	Citocina interferon gama
IFN- $\lambda 3$	Interferon lambda-3
LDLT	Transplante de fígado de doador vivo
LRT	Terapias locais-regionais
LTCs	Linfócitos T citotóxicos
mRNA	RNA mensageiro
NK	Célula natural killer
NTCP	Receptor polipeptídico co-transportador de taurocolato de sódio
NUCs	Análogos de nucleosídeos/nucleotídeos
OLT	Transplante ortotópico de fígado

OMS	Organização mundial de saúde
ORFs	Regiões de leitura aberta
OS	Sobrevida global
pgRNA	RNA pré-genômico
PFS	Sobrevivência livre de progressão
VHA	Vírus da hepatite A
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VHD	Vírus da hepatite D
rcDNA	DNA circular relaxado
RFA	Ablação por radiofrequência
RNAse H	Enzima auxiliadora na replicação do vírus da hepatite B
SUS	Sistema único de saúde
SPVs	Partículas subvirais da hepatite B
TACE	Terapia por quimioembolização transarterial
TAF	Tenofovir alafenamida
TCR-T	Células T com receptor
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TFO	Tenofovir
TKIs	Inibidores de tirosina quinase
TNF- α	Fator de necrose tumoral
TARE	Terapia por radioembolização transarterial

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. OBJETIVOS	17
1.1.1. OBJETIVO GERAL	17
1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
2. METODOLOGIA	18
3. CAPÍTULO 1 - Estrutura viral e a patogênese da hepatite B	21
4. CAPÍTULO 2 - A evolução do CHC e fatores de risco para a progressão da doença	33
5. CAPÍTULO 3 - Possíveis tratamentos relacionado ao CHC	40
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

1. INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma infecção hepática que afeta diretamente o fígado, cujo agente causador é o vírus da hepatite B (VHB), pertencente à família *Hepadnaviridae* e gênero *Orthohepadnavirus* (Magnius *et al.*, 2020).

A história acerca da hepatite B se inicia no final do século XIX, mais precisamente, em 1883 na Alemanha. Neste ano, foram atestados os primeiros casos da doença, na qual aproximadamente 200 de 1989 homens que trabalhavam em um estaleiro em Bremen demonstraram icterícia — sintoma esse relacionado a hepatite —, após terem sido vacinados contra o vírus da varíola que continha linfa humana (Gardner, 1950). Em 1940, a transmissão parenteral de uma hepatite viral foi confirmada, após militares americanos terem sido vacinados contra a febre amarela que também continha soro humano. Desde então, constataram que o uso de seringas e agulhas (objetos perfurocortantes) não esterilizadas é um dos fatores para o contágio do vírus da hepatite (Krugman, 1989).

Durante a Segunda Guerra Mundial, entre 1940 e 1942, observou-se distintos agentes virais para as hepatites, como o vírus da hepatite A (VHA) e o vírus da hepatite B (VHB), os quais receberam essa denominação, em 1947, por MacCallum (MacCallum, 1972). Após essa denominação, a Organização Mundial de Saúde (OMS), adotou os termos “hepatite A” e “hepatite B”, confirmando assim, dois agentes causadores de hepatite viral no mundo (Hollinger, 1996). Depois de 37 anos, descobriram a existência de outro vírus veiculado a hepatite, o não-A não-B, sendo este denominado de hepatite C (VHC) durante a década de 1980 (Hollinger, 1996).

O primeiro relato da descrição do vírus causador da hepatite B, surgiu na Austrália em 1965 por Blumberg e colaboradores (1967), levando esses pesquisadores a ganharem o prêmio Nobel de Medicina em 1976. Neste estudo eram avaliadas características polimórficas hereditárias de diferentes regiões ao redor do mundo, o que levou os pesquisadores a descobrirem, no soro de um aborígene Australiano, um antígeno específico o qual reagia com um anticorpo de um indivíduo norte-americano. Esse antígeno foi denominado temporariamente de “antígeno Austrália”, recebendo, posteriormente, a denominação de antígeno VHB (HBsAg). Ao longo desta pesquisa, um colaborador teve uma leve hepatite, após ter sido infectado pelo material de estudo e, após o incidente, testou positivo para o antígeno Austrália (Blumberg *et al.*, 1967; Bayer *et al.*, 1968).

A hepatite B é um caso de saúde pública mundial, permanecendo endêmica em diversos países ao redor do mundo, mesmo com a implementação da vacina contra o VHB (Yuen *et al.*,

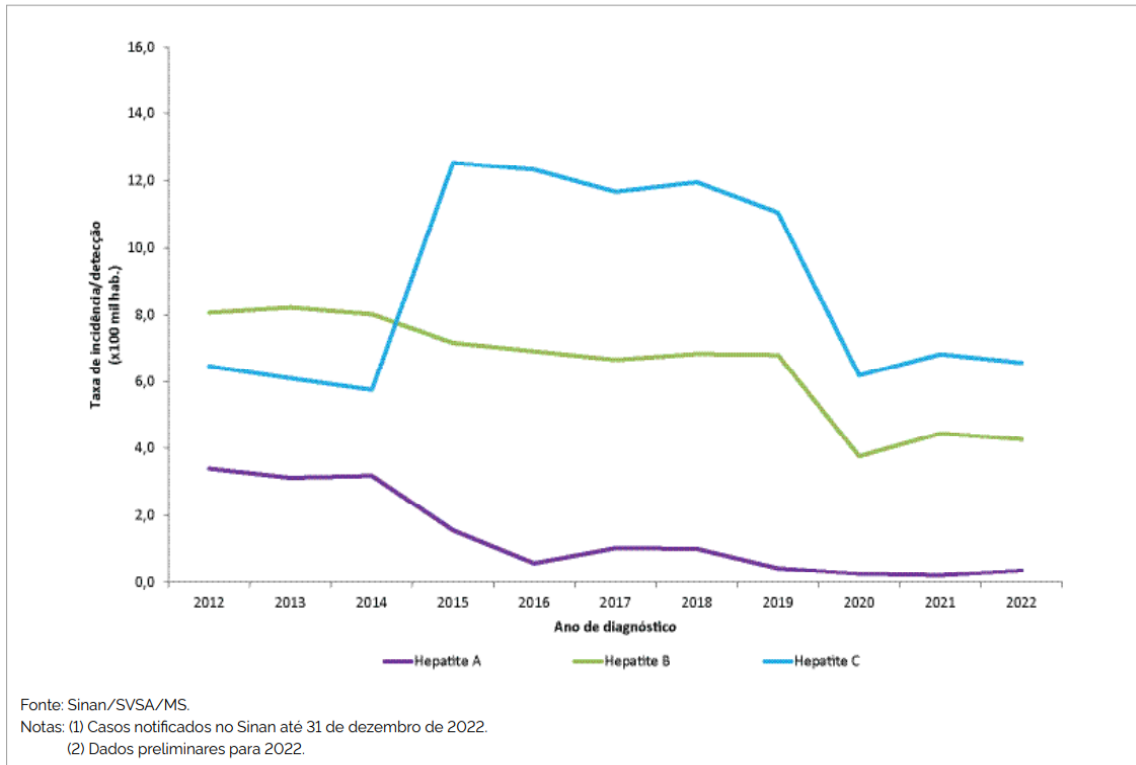
2018). O último informe da OMS de 2022, indicou que 254 milhões de indivíduos, ou seja, aproximadamente 3,5% da população mundial, está cronicamente infectada pelo VHB, sendo 70% dos casos diagnosticados no continente Africano e na região do Pacífico Ocidental. A incidência desses números é menor na Europa e na América. Em relação a mortalidade, o VHB causou 48,8% das mortes por cirrose ou carcinoma hepatocelular (CHC), o que torna a hepatite B a infecção que mais ocasiona morte dentre as hepatites virais existentes (OMS, 2024).

No Brasil, o número de pessoas infectadas pelo VHB é menor que 1% da população. Embora essa taxa quando comparada globalmente, seja pequena, ela é bastante heterogênea entre as regiões geográficas, apresentando diferenças por região (Pereira et al, 2009; Ximenes et al, 2015). Segundo o Ministério da Saúde, durante os anos 2000 a 2022, foram atestados 276.646 casos de hepatite B no Brasil. A prevalência do vírus da hepatite B no Brasil se faz mais presente na região Sudeste (31,3%), sendo seguida da região Norte (14,5%), Nordeste (10,9%) e Centro-Oeste (9,1%) (Brasil, 2023).

A alta porcentagem de infectados na região Sudeste pode ser explicada pelo seu alto índice populacional. Em 2019, ano pré-pandemia da Covid-19, a taxa de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite B no Brasil teve uma queda de 16%. Já em 2022, foram detectados 4,3 casos de hepatites no Brasil por 100 mil habitantes em todo o país. A queda desses casos durante esses anos é devido ao aumento da taxa de vacinados contra o vírus da hepatite B (Brasil, 2023).

A hepatite B é a segunda hepatite viral que detêm os maiores números de diagnósticos em todo o Brasil, sendo a hepatite C a primeira e a hepatite A a terceira. Em relação a mortalidade por hepatites, a hepatite C é a primeira no ranking com cerca de 76,1%, seguida da hepatite B com 21,5% e da hepatite A com 0,9% (Brasil, 2023) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Taxa de incidência/detecção de hepatites virais (por 100.000 habitantes)



Legenda: neste gráfico é possível observar em azul a taxa de incidência de Hepatite C, sendo ela a com maior percentual de incidência desde 2015. Logo em seguida em verde podemos ver a taxa de incidência da hepatite B, sendo a segunda que mais ocasiona infecções. Por fim, a hepatite A em roxo com a menor taxa de incidência por ano. Fonte: Brasil, 2023.

A principal forma de transmissão do vírus é decorrente do contato com fluidos corporais, como sangue, saliva ou sêmen, de indivíduos infectados, podendo ser de forma direta (contato de indivíduo infectado pelo VHB com outro indivíduo não infectado, sem interferência de objetos, como, por exemplo, durante relações sexuais) ou indireta (através de fômites, como, por exemplo, agulhas e seringas compartilhadas, objetos cortantes e roupas íntimas contendo a partícula viral infecciosa). O vírus pode se manter viável por até 3 meses no ambiente, permanecendo com a sua estrutura intacta durante esse período (OMS, 2024).

A transmissão também pode ocorrer pela transmissão vertical (ou transmissão congênita), ou seja, da mãe para o recém-nascido, durante a gestação, no parto ou na amamentação. Geralmente, os casos de cronificação da infecção, na sua maior parte, ocorrem em áreas nas quais o VHB se faz mais presente. Nesses espaços, a forma mais comum de transmissão é a vertical, pois muitos indivíduos não demonstram sintomas, o que leva a infecção a se cronificar e passar

despercebida pelo indivíduo infectado. Durante a gestação, o recém-nascido fica muito exposto ao sangue da mãe, podendo se infectar pelo vírus logo após o nascimento. Por isso, a vacina contra o vírus da hepatite é muito importante para a prevenção da infecção (OMS, 2024).

Atualmente, a hepatite B dentre as demais hepatites virais, é a única que não possui cura. A prevenção da infecção é realizada através da vacina adsorvida hepatite B (recombinante), que é produzida por engenharia genética utilizando os antígenos de superfície viral (HBsAg) (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2006).

O esquema de vacinação ocorre em três doses, com o intervalo de 30 dias entre a primeira e a segunda dose e 180 dias entre a primeira e a terceira. A vacina é oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), gratuitamente, e encontrada em diversas unidades básicas de saúde. A vacina tem de 80% a 100% de eficácia, podendo ser destinada aos recém-nascidos após o nascimento. A prioridade da vacinação é de crianças e bebês, onde a probabilidade de infecção crônica pelo VHB chega a 95%, probabilidade essa que, em adultos, é de cerca de 5% (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2006; OMS, 2024).

A infecção pelo vírus atinge o fígado, podendo ser aguda ou crônica. A evolução da infecção depende do início do tratamento adequado e da resposta imunológica do paciente. A hepatite B se torna crônica a partir da falha da resposta imunológica do indivíduo ao eliminar as células infectadas pelo vírus. A persistência do vírus por mais de seis meses no organismo indica a cronificação do caso. A hepatite B crônica é uma doença progressiva que sem tratamento de suporte adequado tende a evoluir para cirrose ou hepatocarcinoma (CHC) (OMS, 2024).

A cirrose é definida por uma alteração difusa que acontece no fígado, no qual aparecem estruturas anormais (nódulos) circundados por fibrose e é considerada a última etapa de uma série de processos patológicos que podem acontecer no fígado. Geralmente, a cirrose é uma etapa que precede o carcinoma hepatocelular (CHC), caracterizado como uma neoplasia hepática primária. O CHC pode decorrer de mutações nas células hepáticas (hepatócitos), que levam ao crescimento desordenado destas que também pode ser decorrente de infecções virais, dentre elas as hepatites virais (Iida *et al.*, 2005; But *et al.*, 2008; Gomes *et al.*, 2013). Mundialmente, a cada ano, cerca de 44% a 55% dos casos de CHC são atribuídos ao VHB, sendo ele o vírus responsável por 33% das mortes por hepatocarcinoma (Akinyemiju *et al.*, 2017; Baecker *et al.*, 2018; Sagnelli *et al.*, 2020).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2022, foi estimado que 254 milhões de pessoas vivem com a hepatite B crônica, havendo 1,2 milhões de novas infecções pelo vírus no

ano. Em virtude disso, neste mesmo ano, a hepatite B resultou em 1,1 mil mortes, sendo elas principalmente por cirrose ou hepatocarcinoma (OMS, 2024). O último boletim do Ministério da Saúde (2023) indicou uma queda nos casos de hepatite B, entre 2012 e 2019, passando de 8,1 para 6,7 casos a cada 100 mil habitantes. Contudo, o número de casos permanece alto (Brasil, 2023). A hepatite B, dentre todas as hepatites virais existentes, é que possui a maior probabilidade de evolução para o hepatocarcinoma. Essa evolução pode ou não acontecer. Quando ocorre, na maioria dos casos é silenciosa e evolui gradualmente, dependendo da resposta imunológica do paciente ao vírus. Além disso, cabe ressaltar que a hepatite B, apesar de ser uma doença imunoprevenível, não tem cura.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. OBJETIVO GERAL

Estudar os aspectos relacionados a imunopatogenia da hepatite B com ênfase na evolução para o carcinoma hepatocelular em pacientes crônicos.

1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Estudar as características do vírus da hepatite B e a patogenia da hepatite B aguda e crônica e seus aspectos imunopatológicos.
- 2) Compreender como a evolução do carcinoma hepatocelular ocorre nos pacientes com hepatite B crônica, levando em consideração os fatores de risco para a progressão da doença.
- 3) Descrever as possibilidades de tratamento do carcinoma hepatocelular.

2. METODOLOGIA

Esse trabalho realizou uma revisão da literatura científica, tendo uma abordagem qualitativa, acerca da análise de artigos científicos sobre a hepatite B crônica e sua evolução ao CHC. A monografia resultante deste estudo foi dividida em 3 capítulos: o primeiro enfatiza as características do vírus e a sua patogenia, suas fases, aguda e crônica, e os sintomas clínicos característicos de cada fase. Já no segundo, aborda a compreensão da progressão da hepatite crônica até o carcinoma hepatocelular. Ao final, o terceiro capítulo é destinado às possíveis formas de tratamento destinado ao CHC.

Como fonte de busca dos dados científicos foi utilizada a base de dados *Pubmed* e, quando necessário, *sites* de entidades públicas, tais como a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Ministério da Saúde (Brasil), entre outras órgãos públicos da área da saúde.

Na base de dados *Pubmed*, realizou-se a busca por artigos de revisão bibliográfica com um recorte temporal de cinco anos (2020-2024), no idioma inglês e com o texto disponível gratuitamente. A estratégia utilizada para a busca avançada destes artigos foi: o uso dos descritores “*Hepatitis B*” e “*Hepatocellular carcinoma*” no título, utilizando o operador booleano “AND”, obtendo um total de 54 estudos. Destes, foram excluídos os artigos encontrados repetidamente (n=1) e os que não se encaixavam na proposta desta monografia, após a leitura do título e do resumo (n=27), obtendo-se um total de 17 artigos científicos

Essa monografia possui a seguinte pergunta norteadora: “Como ocorre a evolução do carcinoma hepatocelular em pacientes com hepatite B crônica?”. Após as estratégias adotadas para a busca dos artigos, foram identificados 17 artigos científicos, que estão expostos na Quadro 1 e que vão de encontro a pergunta norteadora.

Quadro 1 – Artigos selecionados para a realização deste estudo

Artigos
Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma; Link de acesso: HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/35632728/
Development of hepatocellular carcinoma in treated and untreated patients with chronic hepatitis B virus infection; Link de acesso: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788759/

<p>Hepatitis B Virus Treatment and Hepatocellular Carcinoma: Controversies and Approaches to Consensus;</p> <p>Link de acesso: HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/36589728/</p>
<p>Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma and Chronic Stress.; Link de acesso: HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/35409275/</p>
<p>Analysis of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus; Link de acesso: HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/37517004/</p>
<p>Viral Biomarkers for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Occurrence and Recurrence.;</p> <p>Link de acesso: HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/34194408/</p>
<p>Unique Features of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma in Pathogenesis and Clinical Significance;</p> <p>Link de acesso: HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/34070067/</p>
<p>Risk Factors and Biomarkers for Chronic Hepatitis B Associated Hepatocellular Carcinoma;</p> <p>Link de acesso: HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/33418899/</p>
<p>Screening for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis B;</p> <p>Link de acesso: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34372524/</p>
<p>A Historical Overview on the Role of Hepatitis B and C Viruses as Aetiological Factors for Hepatocellular Carcinoma;</p> <p>Link de acesso: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37190317/</p>
<p>Multiple Roles for Hepatitis B and C Viruses and the Host in the Development of Hepatocellular Carcinoma;</p> <p>Link de acesso: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737895/</p>
<p>Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis: Advanced Diagnosis and Management with a Focus on the Prevention of Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma;</p> <p>Link de acesso: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37892033/</p>
<p>State of the art treatment of hepatitis B virus hepatocellular carcinoma and the role of hepatitis B surface antigen post-liver transplantation and resection;</p> <p>Link de acesso: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34846790/</p>

<p>Secondary prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with current antiviral therapies;</p> <p>Link de acesso: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502828/</p>
<p>Prediction models for development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients;</p> <p>Link de acesso: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34002133/</p>
<p>Role of Immune Cells in Patients with Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma;</p> <p>Link de acesso: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34360777/</p>
<p>Review of Related Factors for Persistent Risk of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma;</p> <p>Link de acesso: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38398168/</p>
<p>Total: 17 artigos</p>

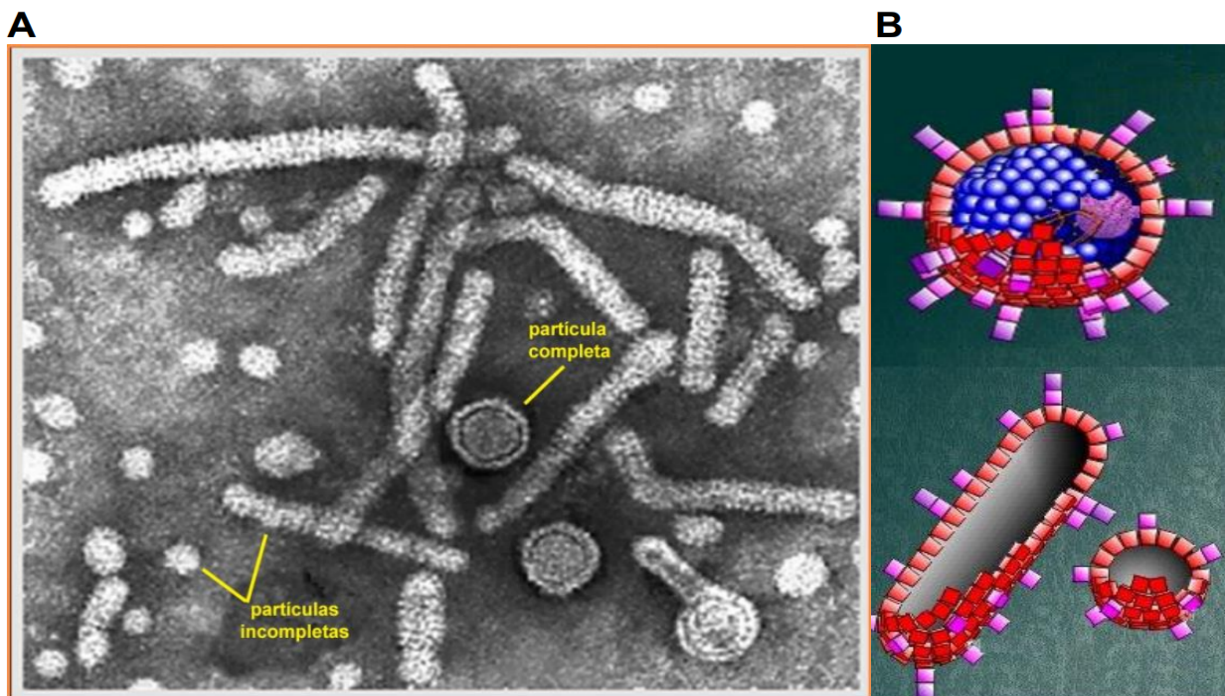
Para além destes artigos, foram utilizadas três teses para realização desse trabalho, são elas: “Filogeografia e variabilidade genética do vírus da hepatite B de genótipo D nas américas.”, de 2016 e autoria da Natália Spitz Toledo Dias, “Os genótipos do vírus da hepatite B na África e no Brasil: evolução, disseminação e associação com a rota de escravos.” de 2014 e autoria da Bárbara Vieira do Lago e “Carcinoma hepatocelular em portadores crônicos do vírus da hepatite B: incidência, fatores de risco e acurácia de escores preditores” de 2022 e a autoria da Alessandra Porto de Macedo Costa. Houve também, a utilização do livro de Virologia Humana (terceira edição) de 2021 e autoria de Norma Suely de Oliveira dos Santos.

3. CAPÍTULO 1: Estrutura viral e a patogênese da hepatite B

3.1. Estrutura viral

O vírus da hepatite B possui dois tipos de partículas virais: as partículas Dane (partícula viral infecciosa ou vírion) e as subpartículas virais não infecciosas, as quais podem possuir uma morfologia esférica ou filamentosa (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura das partículas subvirais e dos vírions



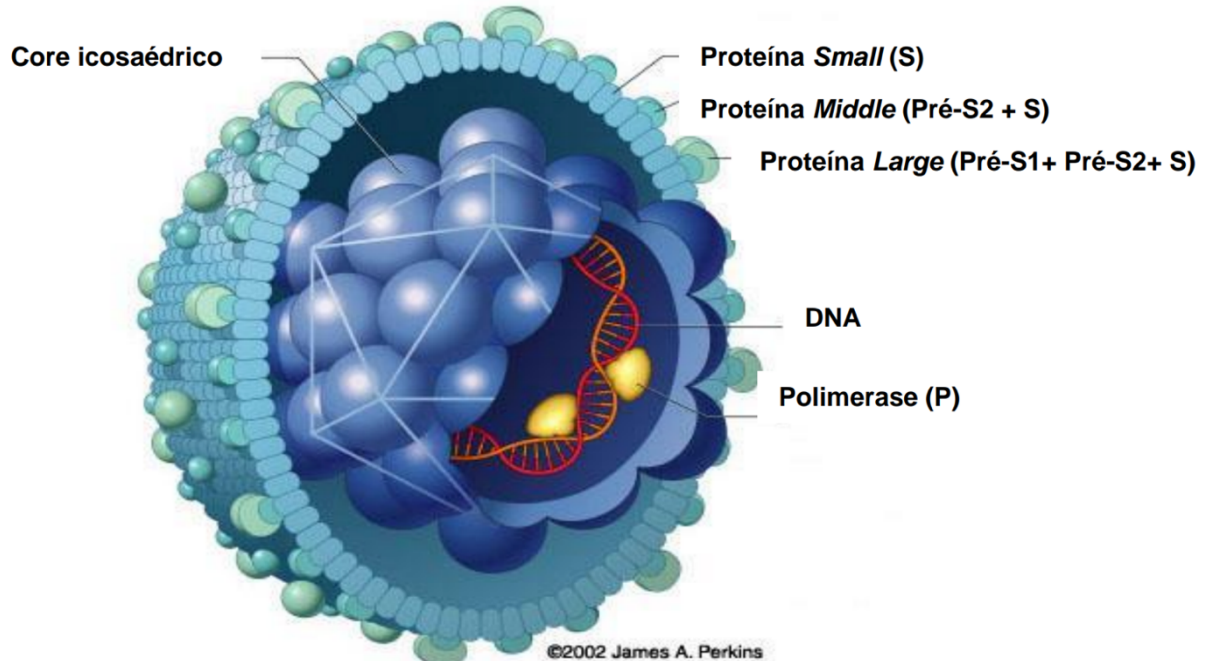
Legenda: Na Figura 1A é possível observar as partículas virais completas (infecciosas) e as partículas incompletas (subvirais), esféricas e filamentosas, através de uma imagem de microscopia eletrônica. Na Figura 1B, é possível observar esquemas representativos da estrutura dessas partículas virais (completas e incompletas). Fonte: Lago, 2014

As partículas virais não infecciosas (subvirais) são divididas em três grupos: nucleocapsídeos com o DNA/RNA ainda imaturo ou livres de genoma (partículas vazias); as partículas subvirais (SPVs) e algumas estruturas de comprimento variável denominadas de filamentos. Todas as partículas subvirais, possuem em torno de 22 nanômetros (nm) de diâmetro e são encontradas em maior quantidade – em comparação com a partícula viral infecciosa – no soro do paciente infectado, onde estão presentes em uma concentração de 10^{13} partículas virais por mililitro (mL), e são compostas por HBsAg e alguns lipídeos. Sua função é induzir a resposta neutralizante de anticorpos

anti-HBs, a qual se faz muito eficiente uma vez que estas partículas são altamente imunogênicas (Ganem, 1996, Bousali, 2021).

A partícula Dane (infecciosa) é envelopada, apresentando um formato esférico e um tamanho aproximado de 42 nm (Tiollais *et al.*, 1985). O nucleocapsídeo dessa partícula possui uma simetria icosaédrica e é formado por antígenos do core (HBcAg), produzido pelo gene C, e o seu papel é fundamental para armazenar o material genético e a enzima DNA polimerase que são fundamentais para o processo de replicação do vírus. Além disso, as partículas virais infecciosas contêm um envelope lipoproteico formado por uma bicamada de lipídeos, esta que é envolvida por antígenos de superfície (HBsAg). Os antígenos do envelope são compostos por proteínas classificadas em proteínas Small-HBs (pequena), responsáveis pela indução da resposta humoral, Medium-HBs (média), responsável pela adsorção aos receptores celulares e a Large-HBs (grande), que também atua na adsorção. A quantidade de cada uma dessas proteínas é variável no soro do paciente (Bousali, 2021) (Figura 2).

Figura 2 - Estrutura do Vírus da Hepatite B

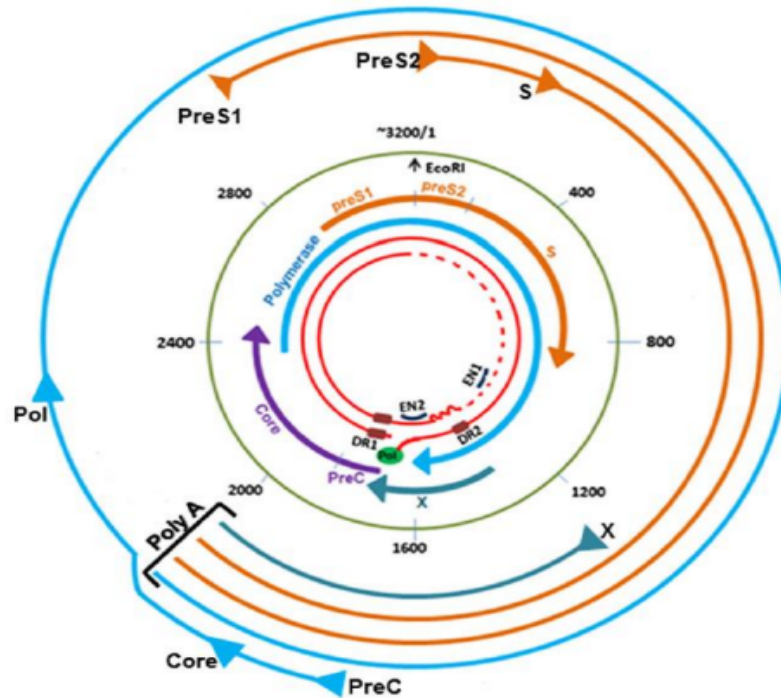


Legenda: Modelo esquemático da partícula viral infecciosa (Dane). Fonte: Figura adaptada de: <http://www.rit.edu/~japfaa/infecciosus.html>

Além disso, a partícula infecciosa é constituída por um genoma DNA (VHB-DNA) de fita parcialmente dupla, pertencendo ao grupo VII da Classificação de Baltimore, um nucleocapsídeo com formato icosaédrico e um envelope. Este material genético pode ser encontrado na forma de DNA circular relaxado (rcDNA) e, mais raramente, na forma de DNA linear (dsDNA), sendo ele, extremamente compacto e pequeno (3,2 kb). A fita com maior extensão é complementar aos RNAs virais possuindo polaridade negativa. A fita positiva tem a posição de extremidade 5' terminal fixa, no entanto, a terminação da extremidade 3' é variável. Dessa maneira, o comprimento da fita positiva pode variar de 50% a 90% ao da complementar (Ganem, 1996). O VHB possui de 3.020 a 3.320 pares de base no seu DNA e é dividido em 10 genótipos (A–J). Esses são diferenciados por uma pequena mudança de nucleotídeos na partícula viral (>8%). Alguns dos genótipos são divididos também em subgenótipos, causados por uma mudança menor dos nucleotídeos (4 a 8%), existindo mais de 30 deles ao redor do mundo (Bousali, 2021; Rizzo, 2022). Estudos indicam, que os genótipos possuem ligação com a evolução da infecção, portanto, alguns genótipos tendem a induzir uma doença “mais agressiva”, podendo levar o paciente ao CHC com uma maior rapidez (Lin; Kao, 2023).

O genoma do vírus apresenta quatro ORFs (do inglês: *Open Reading Frames*, traduzido como: regiões de leitura aberta). As ORFs codificam quatro genes, sendo eles: P, pré-C/C, S e X. Esses genes juntos sintetizam cinco importantes proteínas, são elas: a polimerase (produzida pelo gene P), HBeAg (produzido pelo gene pré-C), HBcAg (produzido pelo gene C), HBsAg (produzido pelo gene S) e cofator de replicação X do vírus - HBx (produzido pelo gene X). A proteína HBsAg está envolvida na formação do envelope lipoproteico do vírus da hepatite B que tem um papel fundamental para o ciclo de replicação viral no organismo hospedeiro. O cofator x está associado a transcrição reversa do DNA, junto com a enzima transcriptase reversa (RT) que é codificada pelo vírus, e está associado também à evolução do caso para a cirrose hepática ou CHC (Bousali, 2021; Rizzo, 2022) (Figura 3).

Figura 3 - Genoma do vírus da Hepatite B



Legenda: Esquema interno do genoma do VHB. Os semicírculos internos em Vermelho indicam as fitas negativas e positivas circularmente parcialmente fita dupla do VHB. Os quatro demais círculos ao redor das fitas são referentes às quatro ORFs. A seta circular verde indica a posição dos nucleotídeos do genoma. As setas semicirculares externas em azul indicam os quatro RNAs virais sintetizados a partir das ORFs. Fonte: Datta et al., 2012.

As quatro ORFs do VHB são:

- ORF pré-S/S: composta por regiões chamadas de pré-S1, pré-S2 e S, possuindo papel na síntese de três proteínas que fazem parte do HBsAg: L (Large), M (Middle) e S (Small) (Seeger e Mason, 2000).
- ORF Pré-C/C: tem a função da síntese das proteínas HBcAg, proteína esta que está ligada ao core do vírus e o HBeAg, marcador sorológico, importante na replicação viral (Nassal; Rieger, 1993; Nassal; Schaller, 1996).
- ORF P: tem um papel fundamental na replicação do vírus, sendo responsável pela síntese da enzima DNA Polimerase. É a ORF mais extensa, possuindo cerca de 832 nucleotídeos (Bartholomeusz *et al.*, 1997).
- ORF X: é relacionada a hepatocarcinogênese. Sintetiza a proteína HBx do vírus, a qual é formada por 154 aminoácidos que conseguem ser detectados no hepatócito do paciente infectado pelo VHB (Seeger; Mason, 2000).

Cada uma dessas ORFs codifica uma proteína, cujo papel na replicação e/ou patogenia viral está descrita no Quadro 2.

Quadro 2 – Papel das proteínas do VHB

ORF/ Proteína	Composição/ Função
ORF pré-S/S	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína S: é a menor das três proteínas (S, M e L) e possui 226 aminoácidos. É codificada pela região S. • Proteína M: composta por 281 aminoácidos em sua composição. É codificada pelas regiões pré S-2 e S. • Proteína L: é a maior entre as três e possui 400 aminoácidos. É codificada pelas regiões pré-S1, pré-S2 e S. <p>Todas as três proteínas têm papel fundamental na formação do antígeno de superfície HBsAg, responsável pela indução da resposta imune e ligação do vírus com o receptor celular.</p>
ORF Pré-C/C	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína HBcAg: É composto de 185 aminoácidos, sendo considerado um antígeno viral sintetizado pela região do Core viral (C). • Proteína HBeAg: é composta por 214 aminoácidos, sendo 29 deles na região pré-C e o restante do gene core. <p>A proteína HBcAg está diretamente ligado a formação do nucleocapsídeo do vírus sendo derivado desse antígeno, podendo ser denominada de core ou cerne viral (Nassal; Schaller, 1996). Já a proteína HBeAg é um importante marcador sorológico na replicação viral e participa ativamente nas etapas da doença (Nassal; Rieger, 1993).</p>
ORF P	<ul style="list-style-type: none"> • Enzima DNA polimerase possui quatro domínios, sendo eles: <ol style="list-style-type: none"> (1) aminoterminal, sua atuação se faz presente na fita de polaridade negativa; (2) região espaçadora, cujo papel ainda não foi identificado; (3) Transcriptase reversa, sua função é a síntese da fita de DNA a partir do RNA pré-genômico; (4) C-terminal, tem função de RNase H (enzima que desempenha papel no processo de replicação do DNA).

ORF P	No domínio 3, se faz presente o motivo Tyr-met-Asp-Asp. Sendo ele, essencial para o funcionamento da transcrição reversa, possuindo uma alta homologia de transcrições, ou seja, é uma zona comum de mutações livres e resistência a tratamentos fármacos, justamente pelas suas grandes mutações (Lai; Yuen, 2000).
-------	--

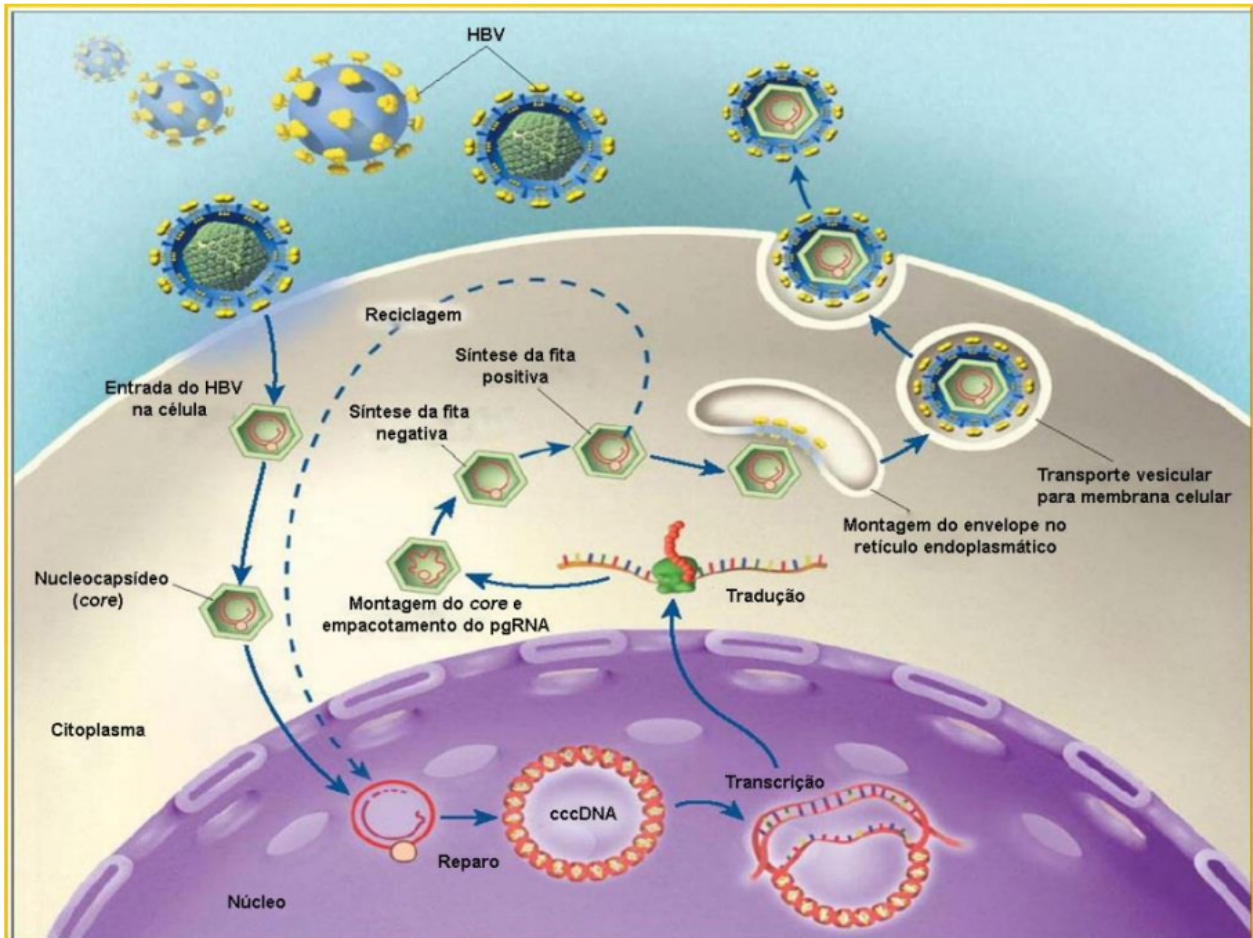
Alguns autores vêm estabelecendo uma relação entre a ORFX, a expressão de HBx e a hepatocarcinogênese. Esse mecanismo estaria associado a integração do genoma do VHB nos hepatócitos infectados, regulação da transcrição de genes específicos e apoptose e interação com diversos fatores do hospedeiro (Lee et al., 2010; Xiang et al., 2011; Motavaf et al., 2013; Xu et al., 2014). Por conta disso, acredita-se que esse gene tenha papel primordial na evolução dos casos de hepatite crônica para o carcinoma hepatocelular.

Além disso, observou-se o papel da proteína X diretamente relacionada à inflamação (ativação da síntese de citocinas TNF, IFN- α e IL-6 em linhagens celulares de hepatoma humano) e como um tipo de regulador viral que auxilia o processo de transcrição reversa, participando assim, de várias etapas como a degradação de proteínas e resposta celular a estresses; as quais afetam o processo de replicação e proliferação viral (Murakami *et al.*, 2000).

3.2. Patogênese da hepatite B

A replicação do vírus da hepatite B (VHB) se destaca entre os vírus de DNA, devido a um processo que envolve a produção de um intermediário de RNA reversamente transcrito em DNA pela ação da enzima viral transcriptase reversa. A infecção pelo VHB inicia com a ligação da proteína HBsAg do vírus ao receptor NTCP (polipeptídeo co-transportador de taurocolato de sódio) presentes nos hepatócitos e sua penetração na célula. Dentro do citoplasma do hepatócito, o vírus perde seu nucleocapsídeo e é transportado para o núcleo celular, onde libera seu genoma (Ganem *et al.*, 1996; Nassal; Schaller, 1996) (Figura 4).

Figura 4 – Esquema do ciclo replicativo do VHB nos hepatócitos



Legenda: O esquema descrito acima mostra as etapas (Adsorção: o vírus se liga a superfície, Penetração: o vírus entra na célula, Desnudamento: a cápsula viral é removida, Transcrição: O genoma viral é transcrito em RNA mensageiro (mRNA) pela enzima RNA polimerase, Tradução (síntese): O mRNA é traduzido em proteínas virais pela maquinaria de tradução da célula hospedeira, Maturação: formação das partículas virais completas, Liberação: As partículas virais maduras são liberadas da célula hospedeira por meio de exocitose.) do sistema de replicação do vírus da hepatite B dentro do hepatócito. Fonte: Lago, 2014.

O vírus inicia sua replicação assim que o DNA viral é convertido em uma forma circular de dupla fita covalentemente fechada (cccDNA). Esse processo ocorre quando a fita positiva é complementada pela DNA polimerase da célula. O cccDNA é então transcrito em RNAs genômicos e subgenômicos pela RNA polimerase II da célula. Os RNAs subgenômicos atuam como mensageiros para a síntese das proteínas do envelope e da proteína X. Por sua vez, os RNAs genômicos servem tanto como moldes para a produção de DNA viral (conhecido como RNA pré-genômico) quanto como mensageiros para a tradução das proteínas do core, da polimerase viral e do HBeAg. Os transcritos de RNA (serão utilizadas como moldes para a sintetização de novos

genomas) são transportados para o citoplasma, onde são traduzidos em suas respectivas proteínas (Dias, 2016) (Figura 4).

A transcrição reversa começa dentro do capsídeo, onde a fita negativa é sintetizada a partir do RNA viral molde, enquanto simultaneamente é degradada pela RNase H da polimerase. Em seguida, a fita de polaridade positiva é sintetizada a partir da fita negativa. Durante esse processo, o genoma do VHB é circularizado, com a particularidade de que a fita positiva não é totalmente sintetizada, resultando em um genoma parcialmente de fita dupla (Dias, 2016) (Figura 4).

O nucleocapsídeo pode retornar ao núcleo, liberando o DNA viral (que pode ser convertido novamente em cccDNA) para promover novos genomas a partir da fita molde (Tuttleman et al., 1986), ou migrar para membranas intracelulares do retículo endoplasmático ou complexo de Golgi contendo glicoproteínas do envelope viral para o processo de encapsulamento e subsequente secreção pela via de secreção constitutiva (Pollack; Ganem, 1993; Ganem; Prince, 1996; Papatheodoridis *et al.*, 2002).

O VHB utiliza enzimas de reparo do DNA da célula hospedeira para converter com sucesso o rcDNA do VHB na forma de DNA circular covalentemente fechado (cccDNA), atuando como um modelo estável para cinco mRNAs virais: o RNA pré-genômico (pgRNA), o RNA pré-núcleo, os mRNAs de superfície e o mRNA X. A síntese de rcDNA (a via principal) ou DNA linear de fita dupla (dsDNA) ocorre através de um processo de transcrição reversa no nucleocapsídeo do VHB, que amadurece e é envolvido pelo HBsAg, sendo secretado na corrente sanguínea em corpos multivesiculares. Ao contrário do rcDNA, os genomas nucleares do dsDNA podem formar cccDNA com replicação defeituosa ou integrar-se ao genoma da célula hospedeira. Uma ampla gama de componentes gerados por células infectadas por vírus foi investigada como potenciais biomarcadores para prever a ocorrência e recorrência de carcinoma hepatocelular. Embora utilize a transcrição reversa para se replicar, a integração não é essencial em seu ciclo de vida, pois não resulta na produção de vírus competentes para replicação (Rizzo et al., 2022).

A hepatite B é uma doença viral contagiosa que desencadeia uma resposta imune intensa no organismo do hospedeiro, principalmente inata e adaptativa citotóxica. Os linfócitos T CD8 citotóxicos auxiliam na erradicação do vírus da hepatite B ao destruir as células infectadas, resultando na destruição dos hepatócitos. Com a progressão da infecção viral, as respostas imunes específicas são ativadas, resultando no surgimento de linfócitos T CD8+. Os linfócitos T CD4, também chamados de linfócitos T auxiliares são específicos para os epítomos do VHB, e são os

primeiros a responderem a infecção, também auxiliam os linfócitos TCD8 na eliminação do patógeno. Esses linfócitos T CD4 identificam os antígenos virais e liberam citocinas que ativam os fagócitos para destruir os microrganismos e promovem a inflamação, o que leva ao surgimento dos sintomas (Lago, 2014). A resolução da infecção pelo VHB está relacionada à uma resposta imune celular associada à humoral e da inativação do vírus no interior dos hepatócitos pela ação de citocinas, como o interferon gama (IFN- γ) e o fator de necrose tumoral (TNF- α), liberadas por células mononucleares (Santos *et al.*, 2021).

A patogenia da infecção pelo VHB parece estar mais relacionada com os danos causados pela resposta imunológica frente aos antígenos do vírus expostos aos hepatócitos, do que pela replicação viral propriamente dita. Pacientes imunocomprometidos comumente apresentam quadros mais brandos de dano hepático (Santos *et al.*, 2021).

O VHB pode causar um quadro de hepatite aguda, fulminante ou crônica. Em crianças, a incidência de cronificação do caso é de 90% devido seu sistema imunológico não conseguir atuar na tentativa de segurar a replicação viral. Nos adultos a taxa de cronificação é de apenas 10%, ou seja, 90% conseguem erradicar o vírus do organismo. Como citado antes, a infecção pelo VHB é silenciosa e na maioria das vezes os pacientes não apresentam sintomas, de forma que, apenas 10% dos casos demonstram sintomas da infecção (Santos *et al.*, 2021).

A infecção aguda do VHB é entendida a partir do aumento da replicação viral desenfreada. Comumente, ela é diagnosticada no início da infecção, pois é quando o vírus começa a replicação no interior do hepatócito e o sistema imunológico do indivíduo ainda não atua fortemente no controle do vírus. Estudos indicam que o indivíduo possui um tempo de até 6 meses para combater ao vírus, após isso, a infecção pelo vírus se torna crônica no organismo. Sendo assim, o sistema imunológico do indivíduo com hepatite B crônica não dispõe da capacidade de erradicar as células infecciosas do organismo. Essa incapacidade pode ser explicada pelo fato de o VHB ser um vírus DNA, mas que pode se transformar em um vírus de genoma RNA. Para além disso, o VHB também possui as partículas subvirais (SPVs) que atuam como uma forma de evasão da resposta imune, uma vez que o sistema imunológico ataca essas partículas não infecciosas, e muitas vezes, não consegue eliminar as partículas virais infecciosas (Santos *et al.*, 2021).

A hepatite B crônica pode ser dividida em quatro etapas, são elas: imunotolerância, *immunoclearance*, fase inativa e fase de reativação (Quadro 3).

Quadro 3 - Etapas da Hepatite B Crônica

Fase 1: Imunotolerância	É quando o indivíduo apresenta uma alta taxa de replicação viral hepática, sem causar danos ao fígado, ou seja, o sistema imunológico não induz uma resposta a essa replicação. Sendo assim, não é observável a inflamação (hepatite) causada quando há “embate” do vírus e do sistema imune do paciente.
Fase 2: Imunoclearance	É caracterizada quando o sistema imunológico não consegue eliminar o vírus do organismo do paciente, havendo danos aos fígados devido à alta replicação no hepatócito, causando o aumento das transaminases.
Fase 3: Inativa	A fase inativa acontece quando os índices de replicação viral no hepatócito estão muito baixos, em sua grande maioria, indetectável no soro do paciente crônico. O sistema imune consegue conter a replicação do vírus, mas não consegue eliminá-lo, devido a integração do DNA viral ao núcleo do hepatócito. Nessa fase, as transaminases estão normais havendo produção de anticorpos (anti-HBe) fazendo soroconversão.
Fase 4: Reativação	É caracterizada pela volta da replicação viral, a partir da reduzida resposta imune do paciente ao monitorar o hepatócito. Essa fase é, geralmente, rara, pois geralmente acontece em pacientes que são imunodeprimidos ou por mutação viral.

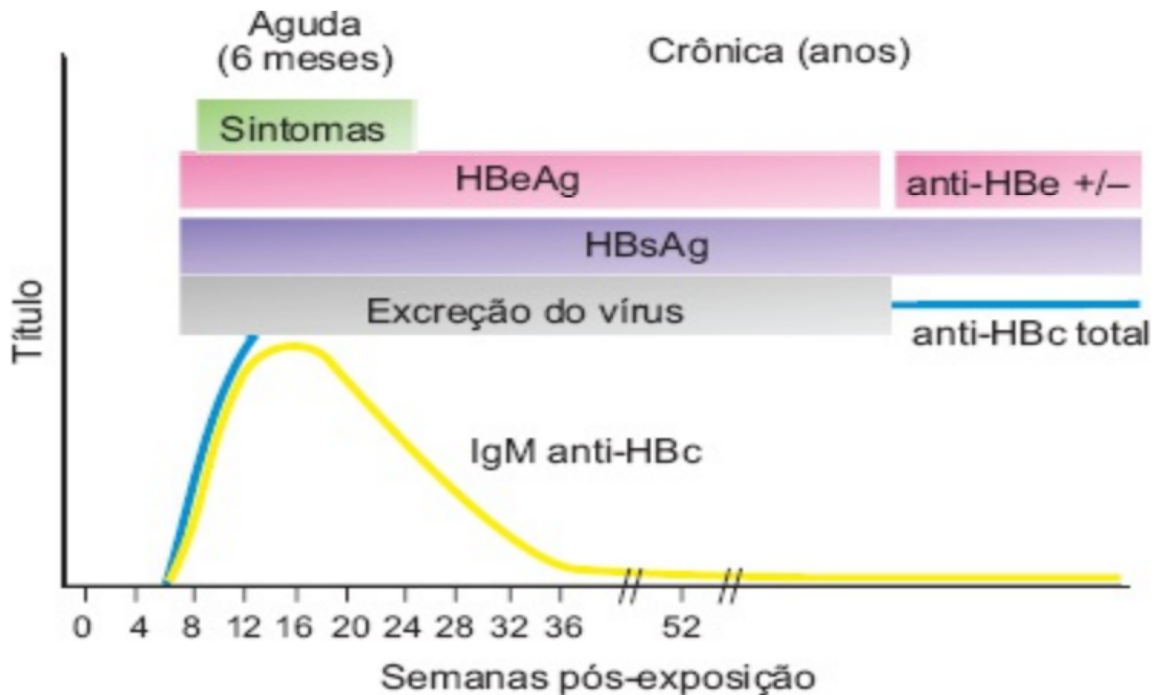
Fonte: Santos *et al.*, 2021

Inicialmente, o sistema imunológico permanece em estado de imunotolerância, caracterizado por níveis baixos de alanina transaminase (ALT) (marcador hepático) e níveis elevados de DNA viral (marcador viral). À medida que o sistema imunológico começa a combater o vírus, entra na fase imunorreativa, onde os níveis de ALT aumentam devido à destruição dos hepatócitos infectados. Finalmente, o sistema imunológico alcança a fase de portador inativo, onde os níveis de DNA do VHB e ALT diminuem, embora o HBsAg ainda esteja presente (Noverati *et al.*, 2022).

Como visto anteriormente, o VHB possui e sintetiza diferentes antígenos virais. Esses antígenos, também chamados de marcadores sorológicos, são utilizados no diagnóstico da hepatite B e nos permitem identificar em que fase da doença (aguda ou crônica) o indivíduo se encontra. O

HBsAg indica a presença do vírus da hepatite B no sangue e, portanto, a infecção ativa. A presença contínua de HBsAg por mais de seis meses pode sugerir uma infecção crônica. A presença dos anticorpos anti-HBs sugere que a pessoa se recuperou da infecção ou foi vacinada contra a hepatite B, e desenvolveu anticorpos protetores. Se o anti-HBs estiver presente e o HBsAg ausente, indica recuperação da infecção ou proteção conferida pela vacina (CDC, 2021) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Evolução da hepatite B crônica e seus marcadores sorológicos.



Legenda: O gráfico indica a presença crescente e estável de anti-HBc (IgM+IgG), juntamente com a queda do anticorpo IgM Anti-HBc, indicando que o paciente está evoluindo para a hepatite crônica. A presença de HBeAg ou anti-HBeAg é variável. Constatando a presença de HBeAg, indica-se que a infecção está com um alto índice de replicação no organismo, enquanto a anti-HBeAg indica uma taxa de replicação crônica estável. Fonte: Santos *et al.*, 2021.

O marcador HBcAg está presente apenas dentro das células hepáticas e não é detectado diretamente no sangue. No entanto, é um marcador importante para identificar infecções crônicas quando combinado com outros testes. Para a detecção do HBcAg utilizam-se os marcadores IgM anti-HBc e IgG anti-HBc. O IgM anti-HBc indica uma infecção recente ou aguda, enquanto o IgG anti-HBc indica uma infecção passada ou crônica. A presença de anti-HBc total (IgM e IgG) confirma exposição ao vírus (CDC, 2021).

O HBeAg, por sua vez, indica uma alta replicação viral e, geralmente, uma infecção ativa e contagiosa. A ausência de HBeAg e a presença de anticorpos anti-HBe podem sugerir uma diminuição na replicação viral e uma infecção menos ativa (CDC, 2021).

Os sintomas da infecção pelo VHB são variados, dependendo da resposta imunológica do hospedeiro ao ataque do vírus ao organismo. Geralmente, os sintomas comuns são frequentes às doenças no fígado, como pele e olhos amarelados (icterícia), vômitos, náuseas, dores abdominais, astenia¹ e colúria². Em determinados casos específicos, indivíduos infectados pelo vírus podem não apresentar sintomas, fato este, que acarreta um diagnóstico tardio da doença e o seu agravamento (OMS, 2023).

¹ Astenia: termo designado uma fraqueza, sensação de cansaço.

² Colúria: termo designado para descrever uma urina escura.

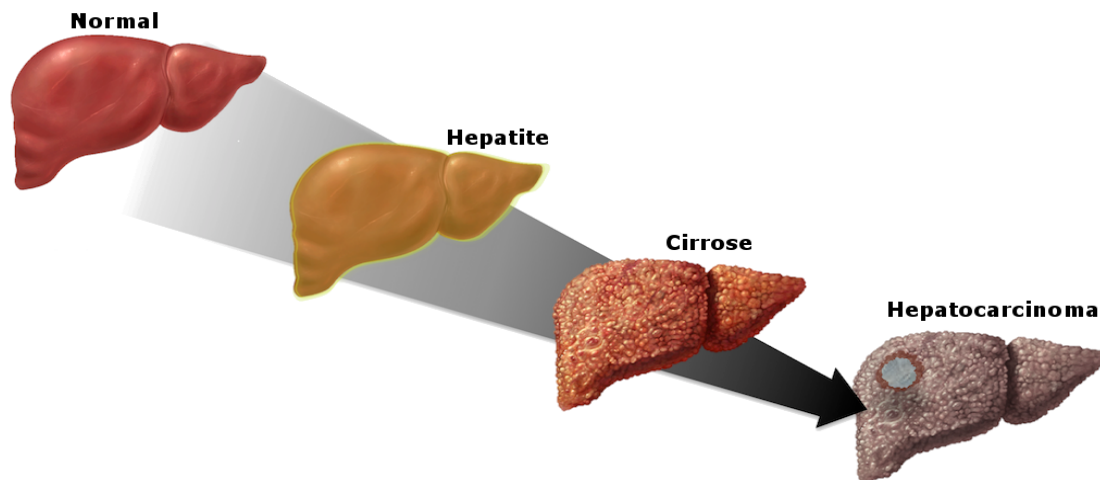
4. CAPÍTULO 2: A evolução do CHC e fatores de risco para a progressão da doença

4.1 – Evolução do CHC

Na hepatite B crônica (HBC) os linfócitos T citotóxicos (LTCs) atuam eliminando as células infectadas, devido a replicação viral contínua. O sistema imunológico utiliza de grânulos citotóxicos como perforinas e granzimas presente nos LTCs para erradicar essas células, entretanto, as células em apoptose acabam produzindo colágeno. Este colágeno produzido tende a formar fibrose no fígado e, em grandes quantidades, é responsável pela evolução da hepatite para a cirrose hepática (Santos *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021).

O CHC acontece a partir de mutações dos hepatócitos em células oncogênicas, em consequência da tentativa de repor as células infectadas pelo VHB. Diferentemente da hepatite crônica e da cirrose, no CHC, os hepatócitos não conseguem mais se regenerar (Figura 5) (Wang *et al.*, 2021).

Figura 5 - Evolução do fígado normal ao hepatocarcinoma



Fonte: Hepcentro, 2023.

O VHB contribui para o desenvolvimento de malignidade hepática por meio de mecanismos diretos e indiretos. Durante a infecção de longo prazo na forma indireta, a inflamação persistente induzida pelo VHB causa danos hepáticos repetidos e regeneração de hepatócitos. Isso leva ao acúmulo de mutações tumorigênicas nos cromossomos dos hepatócitos, conferindo vantagem de crescimento ou escape imunológico (Wang *et al.*, 2021).

Além disso, na forma direta, a proteína viral HBx, sintetizada pela ORF X, pode desregular vias de sinalização celulares, sendo capaz de inibir a apoptose das células infectadas pelo VHB. Também consegue promover inflamação nos hepatócitos e ativar genes que levam a terapia celular descontrolada promovendo a hepatocarcinogênese. O ambiente inflamatório também fornece sinais que estimulam a expansão de replicação dos hepatócitos com mutações tumorigênicas. Esses mecanismos diretos e indiretos colaboram para o desenvolvimento do câncer hepático (Wang *et al.*, 2021; Rizzo *et al.*, 2022).

A proteína HBx fica armazenada no núcleo ou no citoplasma, pesando 17KDa. Sua função é correlacionada apenas com a evolução da doença. No citoplasma, a proteína causa diversas alterações que comprometem a transdução de sinal, transcrição genética e funcionamento mitocondrial, desencadeando uma cascata de eventos que ativam genes virais e celulares. Em consequência, quatro principais mecanismos patogênicos são acionados, contribuindo para o progresso e desenvolvimento do CHC (Rizzo *et al.*, 2022) (Quadro 4).

Quadro 4 - Mecanismos patogênicos acionados pela proteína HBx

1 - Integração do gene HBx no genoma	A integração leva à alteração da expressão genética, permitindo que o vírus influencie o funcionamento celular. Resultando em: <ul style="list-style-type: none"> • Alteração da regulação genética; • Ativação de oncogenes; • Desativação de genes supressores de tumor
2 - Indução de estresse oxidativo	A indução do estresse oxidativo ocorre quando o equilíbrio entre radicais livres e antioxidantes é terminado. A proteína HBx pode induzir estresse oxidativo. Isso pode levar a: <ul style="list-style-type: none"> • Dano ao DNA; • Alteração da membrana celular; • Ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias;
3 - Ativação das vias de sinalização de sobrevivência das células	A proteína HBx ativa vias de sinalização que promovem a sobrevivência e proliferação celular, contribuindo para: <ul style="list-style-type: none"> • Inibição da apoptose (morte celular);

	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulação do crescimento celular; • Resistência a terapias antivirais (como interferon).
4 - Indução de modificadores epigenéticos	<p>A proteína HBx pode alterar a epigenética, modificando a genética sem modificar a sequência do DNA. Levando a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteração da regulação genética; • Silenciamento de genes supressores de tumor; • Ativação de genes associados à proliferação celular.

Fonte: Rizzo *et al.*, 2022

O HBx modula várias vias de sinalização proto-oncogênicas envolvidas na inflamação e proliferação celular. Especificamente, ativa a via Wnt/ β -catenina³, uma importante via oncogênica, por meio da ligação da proteína da célula apresentadora de antígeno ou da inativação da GSK-3 β ⁴, que ocorre através da ativação da quinase regulada por sinal extracelular. Como resultado, há um acúmulo de β -catenina⁵, levando a um aumento da transcrição de fatores pró-angiogênicos e metastáticos. Além disso, o HBx também ativa outras vias de sinalização importantes, incluindo: MAPK/Ras/Raf/c-Jun⁶, NF- κ β ⁷, JAK-STAT⁸, Proteína quinase C⁹, Src¹⁰, Survivina¹¹, Cascatas

³ Wnt/ β -catenina: é uma via de sinalização com um mecanismo molecular que regula uma grande variedade de processos fisiológicos, como: desenvolvimento embrionário, proliferação celular, diferenciação celular, comunicação entre células, homeostase dos tecidos, formação de memórias no hipocampo. Também é um marcador útil para diagnóstico e acompanhamento de alguns tipos de tumores, como: Carcinoma hepatocelular, Hepatoblastoma, Tumores testiculares não seminomatosos.

⁴ GSK-3 β : é uma enzima que desempenha um papel importante em vários processos celulares, como a regulação do ciclo celular, a proliferação celular e a reparação do DNA.

⁵ β -catenina: é uma proteína que atua na adesão celular, na comunicação celular e na regulação da transcrição gênica.

⁶ MAPK/Ras/Raf/c-Jun: são proteínas envolvidas nas vias de sinalização celular, especialmente na via de sinalização MAPK/ERK.

⁷ NF- κ β : é uma proteína de transcrição que desempenha um papel fundamental na regulação da resposta inflamatória, imunológica e apoptótica.

⁸ JAK-STAT: é uma via de sinalização com um processo intracelular que transmite sinais de fatores de crescimento e citocinas, e está envolvida em vários processos do organismo, como a imunidade, a divisão celular, a morte celular e a formação de tumores.

⁹ Proteína quinase C: é um grupo de enzimas que catalisa a transferência de um grupo fosfato do ATP (adenosina trifosfato) para proteínas substrato. A PKC é uma das principais quinases serina-treonina e está envolvida em eventos de transdução de sinais, respondendo a estímulos hormonais, neuronais e de fatores de crescimento.

¹⁰ Src: é uma tirosina-quinase não receptora que participa da sinalização celular e do crescimento de células.

¹¹ Survivina: A proteína survivina é uma inibidora de apoptose que está presente na família de Proteínas Inibidoras de Apoptose (IAPs). A sua expressão tem sido estudada em células com alto potencial de proliferação e viabilidade, como as células cancerígenas.

PI3K¹². Essas vias de sinalização desempenham um papel crucial na proliferação e sobrevivência celular, contribuindo para o desenvolvimento e progresso do câncer (Rizzo *et al.*, 2022).

No CHC, a resposta imune é comprometida pela tolerância ou exaustão das células T antivirais. Isso ocorre devido à ativação persistente após exposição a antígenos virais e inflamação contínua, levando à indução de receptores inibitórios imunológicos, como PD-1¹³ e CTLA-4¹⁴ (Wangensteen *et al.*, 2020; Cho; Cheong, 2021).

Ademais, o CHC também está associado a *déficits* de células B globais e específicas para o vírus. Nesse contexto, componentes imunológicos inatos, como células dendríticas, células de Kupffer e células natural killers (células NK), desempenham um papel crucial na inflamação persistente e lesão hepatocelular. A ativação dessas células inatas contribui para a proliferação da inflamação e dano hepático. Esses fatores imunológicos anormais comprometem a capacidade do sistema imunológico de combater o vírus e controlar o crescimento tumoral (Wangensteen *et al.*, 2020; Cho; Cheong, 2021).

A evasão do tumor do sistema imunológico é facilitada pelas respostas imunes mal adaptativas¹⁵ (do inglês *maladaptive immune responses*) no microambiente inflamado do fígado. No CHC, as células NK que infiltram o tumor apresentam alterações metabólicas, incluindo fragmentação mitocondrial, redução da citotoxicidade e diminuição da sobrevivência (Wangensteen *et al.*, 2020).

Além disso, células supressoras derivadas de células mieloides, células T reguladoras, receptores inibitórios e células não imunes, como células endoteliais sinusoidais do fígado e células estreladas hepáticas, reprimem as respostas antitumorais de células T e NK. Essa combinação de fatores imunológicos anormais compromete a imunidade antitumoral eficaz, permitindo que o tumor escape do controle imunológico. Consequentemente, o sistema imunológico é incapaz de combater efetivamente o tumor, levando a progressão da doença (Wangensteen *et al.*, 2020).

¹² Cascatas PI3K: Uma via de sinalização fundamental para processos como proliferação, migração, crescimento, diferenciação, sobrevivência e metabolismo celular.

¹³ PD-1: desempenha um papel importante na carcinogênese atuando na regulação da resposta imune, inibição da ativação de linfócitos T, manutenção da tolerância imunológica, permitindo a proliferação de células cancerígenas.

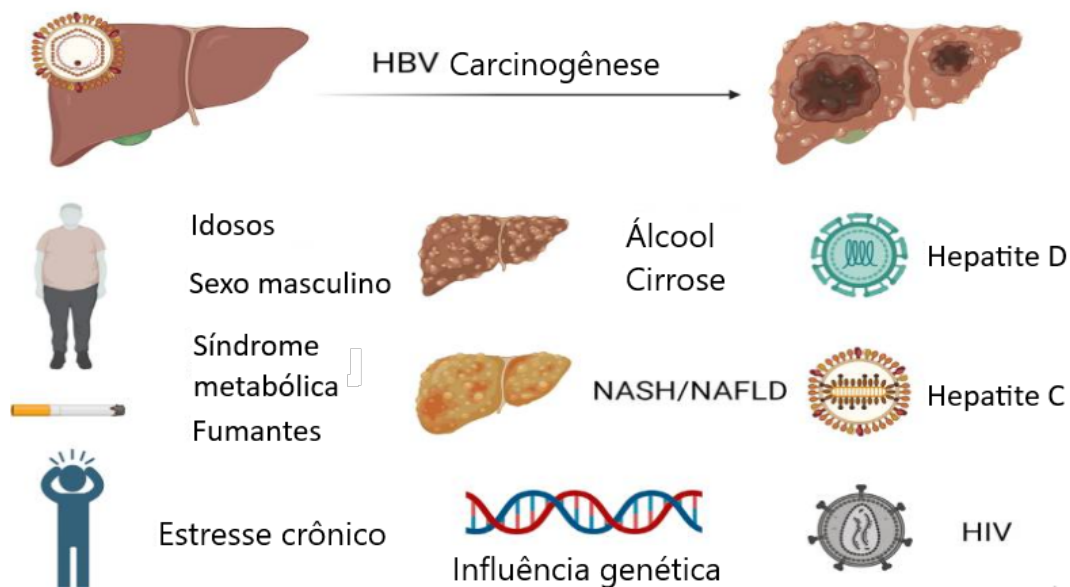
¹⁴ CTLA-4: é uma proteína que regula a resposta imune. Ela inibe a ativação de linfócitos T, regula a resposta imune, evita a autoimunidade e reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias.

¹⁵ Respostas imunes mal adaptativas: refere-se a uma resposta imune que não é eficaz em eliminar o agente patógeno ou o tumor, e pode até mesmo contribuir para o desenvolvimento da doença.

4.2 - Fatores de risco para a progressão da doença

Diversos fatores de risco podem estar ligados a evolução do quadro de hepatite B crônica ao hepatocarcinoma, podendo variar da carga viral no soro do paciente, fatores ambientais e fatores hereditários do hospedeiro. Alguns dos demais fatores ligados à progressão do CHC incluem: idade, gênero, consumo de tabaco ou álcool e comorbidades (como diabetes mellitus tipo 2 e esteatose hepática) (Sachar *et al*, 2021; Lin; Kao, 2023) (Figura 6).

Figura 6 - Fatores de risco como pré-disposição ao CHC.



Legenda: Interferência de fatores externos para evolução da doença ao câncer.

Fonte: Traduzida de Varghese *et al.*, 2024.

A maioria dos casos de CHC estão presentes no gênero masculino. De a cada 3 homens que possuem o carcinoma, nas mulheres, apenas em uma o CHC é manifestado. Isso se dá pelos hormônios contidos nos homens, chamados de andrógenos, os quais conseguem regular a resposta imune dos homens através de alguns mecanismos, como o de induzir a integração cromossômica do VHB mais rapidamente (Guo; Gao, 2021; Lin; Kao, 2023).

A carga viral também é associada ao CHC, pois é compreendida como um curso natural da doença. A resposta imunológica do paciente contra as células infectadas pelo VHB, ocasionam a morte e regeneração dos hepatócitos, caindo em um ciclo que atua de forma contínua e evasiva. Estudos indicam que pacientes crônicos que obtiveram o resultado não reagente para o HBeAg,

testando níveis baixos de DNA viral ($\leq 4 \log 10$ UI/mL), ou até mesmo níveis altos ($> 8 \log 10$ UI/mL) apresentam uma baixa disposição a evolução ao CHC. Em contrapartida, pacientes crônicos com níveis moderados de DNA viral (6-7 $\log 10$ UI/mL) que testaram positivo ou negativo, tendem a ter uma maior disposição a evolução do CHC. Isso ocorre devido o surgimento de células pré-maligno clonal, ou seja, capazes de se replicar nos demais hepatócitos. Em pacientes com CHC, se faz necessário a checagem da carga viral constante, como forma de controle (Pandeyarajan *et al.*, 2021; Lin; Kao, 2023).

Estudos também demonstraram a correlação entre genótipos do VHB e a evolução ao CHC. Pacientes com infecção pelo genótipo C apresentam cargas virais mais altas, gravidade da inflamação hepática e riscos aumentados de CHC em relação aos infectados pelo genótipo B. Os resultados desses estudos, mostraram que os genótipos F, C e A têm um risco significativamente maior de CHC em comparação com os genótipos B e D (Lin; Kao, 2023; Varghese, *et al.*, 2024).

Os genótipos B e C são predominantes em países asiáticos, enquanto os genótipos A e D são mais comuns na Europa. Já o genótipo E é encontrado principalmente na África subsaariana ocidental, e o genótipo F é mais prevalente na América Latina. Esses estudos destacam a importância do genótipo do VHB na evolução do risco de CHC (Lin; Kao, 2023; Varghese *et al.*, 2024) (Quadro 5).

Quadro 5 - Porcentagem dos fatores de risco para a evolução do CHC

1 - Infecção crônica pelo VHBV	RR: 5-20 vezes maior risco em comparação com não infectados. RA: 70-80% dos casos de CHC em pacientes com VHB.
2 - Idade	RR: 2-5 vezes maior risco após os 40 anos. RA: 20-30% dos casos de CHC.
3 - Sexo Masculino	RR: 2-4 vezes maior risco em homens. RA: 60-70% dos casos de CHC.
4 - Cirrose hepática	RR: 5-10 vezes maior risco. RA: 30-50% dos casos de CHC.
5 - Obesidade	RR: 1,5-2 vezes maior risco. RA: 5-10% dos casos de CHC.

6 - Consumo excessivo de álcool	RR: 2-5 vezes maior risco. RA: 10-20% dos casos de CHC.
7 - Diabetes tipo 2	RR: 1,5-2 vezes maior risco. RA: 5-10% dos casos de CHC.
8 - Histórico de CHC familiar	RR: 2-5 vezes maior risco. RA: 5-10% dos casos de CHC.
9 - Genótipo C do VHB	RR: 1,5-3 vezes maior risco. RA: 10-20% dos casos de CHC.
10 - Nível de carga viral do VHB	RR: 1,5-3 vezes maior risco para níveis elevados ($> 10^4$ cópias/mL). RA: 10-20% dos casos de CHC.

Legenda: Dados em porcentagens de fatores de risco ao CHC, onde RR é dado por risco relativo e RA por risco atribuível a exposição. Fonte: Costa, 2022; Guo; Gao, 2021; Varghese *et al.*, 2024.

O acompanhamento médico de pacientes com hepatite B crônica é fundamental para melhorar a detecção precoce de um possível CHC, principalmente daqueles que possuem alguma comorbidade e pré-disposição a evolução da doença. Para assim, receberem o tratamento curativo adequado (Costa, 2022; Rizzo *et al.*, 2022).

5. CAPÍTULO 3: Possíveis tratamentos relacionado ao CHC

A prevenção do CHC na hepatite B crônica pode ser classificada em primária, secundária e terciária. A primária é tratada através de terapia antiviral, a secundária através de imunoterapias e terapias locais e na terciária é necessária realizar o transplante de fígado. Estudos prévios indicaram que o CHC poderia ser evitado por meio da prevenção secundária, que envolve o tratamento de condições hepáticas subjacentes para evitar a progressão da doença (Liu et al., 2021; Rizzo *et al.*, 2022).

O tratamento do CHC associado ao VHB registrou avanços significativos, graças aos estudos sobre o papel do sistema imunológico na doença. Pesquisas recentes identificaram fatores que influenciam o prognóstico, incluindo carga viral elevada do VHB, subgenótipos específicos, características locais do microambiente tumoral, presença de células T reguladoras e perfis de citocinas de células T auxiliares 2 (TH2) *versus* células T auxiliares (TH1) (Noverati *et al.*, 2022).

Pacientes com CHC associado ao VHB geralmente não apresentam sintomas iniciais. No entanto, em estágios avançados, o prognóstico é reservado, com sobrevida limitada. Felizmente, esses avanços no entendimento da doença permitiram o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, oferecendo perspectivas promissoras para o tratamento do CHC associado ao VHB (Noverati *et al.*, 2022).

Existem duas categorias principais de terapias para a infecção pelo vírus da hepatite B: interferons (IFNs) e análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (NUCs). Embora os IFNs, incluindo IFN- α e IFN- α peguillado, apresentem dados inconsistentes sobre eficácia, eles podem afetar o cccDNA, promovendo a expressão de proteínas como a do ISG20 (proteína induzida por interferon) e ativando a enzima APOBEC3 (que possui um papel importante na alteração das bases nitrogenadas do DNA viral) (Rizzo *et al.*, 2022; Kim, 2023; Stroffolini, 2023). No entanto, os NUCs são recomendados pelas diretrizes internacionais devido à segurança e eficácia na supressão viral. Os principais tratamentos antivirais de primeira linha incluem entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e tenofovir alafenamida (TAF). Os NUCs orais oferecem vantagens sobre os IFNs, como: maior segurança, facilidade de prescrição, eficácia na supressão viral e redução nas taxas de incidência de CHC. Estudos demonstram que tratamentos prolongados com ETV e TDF diminuem significativamente o risco desse câncer (Choi; Lim, 2021; Kim, 2022; Rizzo *et al.*, 2022; Kim, 2023; Stroffolini, 2023).

Pacientes em tratamento com nucleosídeos/nucleotídeos (NUCs), com supressão viral incompleta, apresentam risco aumentado de desenvolver o CHC. Fatores associados a esse risco incluem cirrose, HBeAg negativo no início do tratamento, supressão viral incompleta, maior idade, sexo masculino, contagem de plaquetas baixa, rigidez hepática e diabetes. A terapia com NUCs reduz o risco de CHC, especialmente em pacientes jovens e não cirróticos. O Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) demonstrou: redução significativa do risco de CHC, níveis séricos mais elevados de interferon lambda-3 (IFN- λ 3), taxas melhores de recorrência livre e sobrevida global em comparação com Entecavir (ETV) (Rizzo *et al.*, 2022; Kim, 2023; Stroffolini, 2023).

O estudo RECTRACT-B sugere que pacientes não cirróticos HBeAg-negativos com baixos níveis de HBsAg podem interromper a terapia NUC, potencialmente aumentando as chances de cura funcional. No entanto, o impacto na incidência de CHC pós-interrupção ainda é incerto. No estágio inicial, terapias curativas incluem: transplante de fígado, ressecção, ablação (exemplo: radiofrequência) e intervenções sequenciais para recidivas. Já em estágios avançados temos: terapias locais-regionais (LRT): quimioembolização transarterial (TACE) ou radioembolização transarterial (TARE), tratamento sistêmico para pacientes não candidatos a LRT ou com progressão após terapias (Kim, 2022; Rizzo *et al.*, 2022).

5.1 – Tratamento Primário: Terapias Iniciais antivirais em pacientes com CHC.

A seleção cuidadosa de pacientes e implementação de terapias curativas são essenciais para melhorar a sobrevivência dos indivíduos com CHC, reduzindo mortalidade precoce por descompensação hepática e mortalidade tardia por recorrência tumoral. Embora o VHB esteja associado à tumorigênese, sua presença não influencia significativamente a escolha do tratamento para CHC em estágios equivalentes, pois não há evidências de eficácia superior de nenhum tratamento específico. As taxas de recorrência em cinco anos para CHC variam significativamente de 4-18% em pacientes bem selecionados tratados com tenofovir (TFO) e de 50-75% em casos que recebem ressecção ou técnicas de ablação local (Liu *et al.*, 2021; Noverati *et al.*, 2022; Rizzo *et al.*, 2022).

Nos estágios iniciais do CHC, a sobrevivência após ressecção hepática é influenciada por hipertensão portal, níveis de bilirrubina, etiologia do VHB e descompensação pós-operatória (Noverati *et al.*, 2022).

Um estudo asiático mostrou que pacientes com CHC associado ao VHB apresentaram menor sobrevivência livre de doença e sobrevida global em cinco anos (39,8% e 49,8%) em comparação com CHCs metabólicos (53% e 63%). A recorrência "precoce" foi associada como aquela que ocorre até 24 meses após a ressecção e é associada a fatores como invasão vascular microscópica, níveis elevados de alfa-fetoproteína (AFP) antes do tratamento e ressecções não anatômicas. Por outro lado, a recorrência "tardia" está relacionada à atividade da hepatite e ao número de nódulos de CHC (Rizzo *et al.*, 2022). Em um outro estudo envolvendo 249 pacientes com CHC associados ao VHB tratados com ablação por radiofrequência (RFA) ou TACE-RFA, observou-se uma taxa de sobrevida em cinco anos de 58,3% dos pacientes (mediana de 66 meses) e uma taxa de recorrência de 65,46% durante um acompanhamento médio de 53 meses. A classe B de Child-Pugh foi identificada como um fator prognóstico independente para a sobrevida desses indivíduos (Choi; Lim, 2021; Rizzo *et al.*, 2022).

5.2 – Tratamento Secundário: Terapias Sistêmicas como tratamento do CHC, suas eficácias e impactos.

O tratamento do carcinoma hepatocelular avançado (CHCa) evoluiu significativamente. Atualmente, oncologistas e hepatologistas dispõem de opções terapêuticas mais amplas e eficazes. Avanços recentes em terapias sistêmicas levaram às diretrizes americanas e europeias a recomendar uma nova abordagem com os quimioterápicos atezolizumabe e bevacizumabe como terapia de primeira linha ou inibidores de pontos de verificação imunológicos (ICIs) em vez de inibidores de tirosina quinase (TKIs), como sorafenibe e lenvatinibe. Essa mudança reflete o progresso na gestão do CHCa, oferecendo perspectivas mais promissoras para pacientes (Kim, 2022; Rizzo *et al.*, 2022).

O tratamento do CHCa avançou significativamente desde 2008, quando o sorafenibe - inibidor de quinase aprovado para o tratamento de câncer - foi aprovado após o estudo SHARP. Posteriormente Estudos Clínicos fizeram uma comparação dos efeitos pós uso. A ASIAN-PACIFIC (2009) avaliou o sorafenibe em pacientes asiáticos com 70,7% de infecção crônica por VHB, mostrando sobrevida global média de 6 a 7 meses. Já a REFLECT (2018) comparou o lenvatinibe e sorafenibe em primeira linha, incluindo 53% de pacientes com VHB. Os resultados

mostraram sobrevida global semelhante, mas a sobrevivência livre de progressão¹⁶ (PFS) superior para lenvatinibe. Em estudos de Imunoterapia de 2020, a associação do atezolizumabe com o bevacizumabe demonstraram eficácia superior ao sorafenibe, com sobrevida global (OS) mediana de 19,2 meses, enquanto que a associação de durvalumabe com o tremelimumabe apresentaram resultados preliminares superiores ao sorafenibe (sobrevida global mediana de 16,4 meses). Em conclusão, esses estudos obtiveram os seguintes resultados: (1) Lenvatinibe pode ser uma alternativa preferível ao sorafenibe para pacientes com CHCa associado ao VHB; (2) a imunoterapia combinada (atezolizumabe e bevacizumabe) é a terapia sistêmica de primeira linha recomendada para todas as etiologias de doença hepática e (3) novos estudos clínicos devem ser realizados para validar essas conclusões (Kim, 2022; Rizzo *et al.*, 2022).

Novas estratégias e tratamentos para CHC associado ao VHB estão em desenvolvimento. Duas abordagens promissoras, a de células T com Receptor Quimérico (CAR-T) e de células T com Receptor (TCR-T), mostraram benefícios clínicos em estudos preliminares. Ambas utilizam de células T modificadas para atacar os antígenos do VHB. Essas terapias demonstraram atividade antiviral e potencial contra o CHC em experimentos *in vitro*. O tratamento usando a tecnologia CAR-T obteve alguns dos seguintes resultados até o atual momento: redução de cinco em seis metástases pulmonares e melhora clínica significativa após um ano em um paciente testado clinicamente. Essas abordagens inovadoras podem revolucionar o tratamento do CHC associado ao VHB, oferecendo esperança para pacientes com essa condição (Kim, 2022; Rizzo *et al.*, 2022).

A tecnologia CAR-T pode ser aprimorada para alcançar durabilidade no tratamento do CHC associado ao VHB por meio da engenharia de receptores CAR-T adicionais para reconhecerem antígenos virais e o aumento da resposta das células T contra lesões tumorais. Em novas abordagens imunoterapêuticas, análises do transcriptoma sugerem que novas imunoterapias podem ser desenvolvidas, focando em: vias moleculares específicas no CHC e combinações terapêuticas personalizadas (Rizzo *et al.*, 2022).

Estudos também indicam o potencial das células MAIT - subsistema de células T, caracterizadas por serem inatas, não convencionais e reconhecerem metabólitos de riboflavina microbiana (vitamina B2) - em imunoterapias direcionadas ao fígado para CHC relacionado ao VHB em modelos pré-clínicos (Rizzo *et al.*, 2022).

¹⁶ Sobrevivência livre de progressão: é o tempo em que o paciente fica "livre" da progressão da doença após o tratamento.

5.3 – Tratamento Terciário: Transplante de Fígado como possibilidade de tratamento do CHC

A taxa de sobrevivência em cinco anos após transplante ortotópico de fígado (OLT) em carcinoma hepatocelular associado ao vírus da hepatite B permanece estável, em cerca de 80%. Um estudo do registro OPTN/UNOS nos EUA comparou taxas de sobrevivência, apresentando: melhoria significativa após antivirais de ação direta (AAD) e sobrevida em cinco anos praticamente inalterada. Apesar dos resultados encorajadores, melhorias para CHC associado ao VHB são limitadas devido à falta de novas estratégias terapêuticas e necessidade de abordagens inovadoras para alterar a evolução da doença hepática (Noverati *et al.*, 2022; Rizzo *et al.*, 2022).

A coinfeção pelo vírus da hepatite D (VHD) pode agravar significativamente a saúde hepática relacionada ao vírus da hepatite B, afetando resultados pós-transplante. Dentre os riscos estão: a recorrência do VHB após transplante de fígado de doador vivo (LDLT), aumentando o risco de recidiva de carcinoma hepatocelular (CHC); a coinfeção VHB-VHD, elevando o risco de co-recorrência de VHB-CHC (cerca de 5 vezes mais comum); a aceleração da progressão da doença hepática; e a possibilidade de tumores mais agressivos. Por fim, um estudo com 355 pacientes com CHC submetidos a LDLT revelou que a coinfeção com o VHD acelera doença hepática e aumenta a taxa de recorrência após LDLT (Liu *et al.*, 2021; Rizzo *et al.*, 2022).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o VHB possui diversos mecanismos Pde escaper a fugir do sistema imunológico do paciente. Tendo um envelope lipoproteico, que lhe proporciona uma maior proteção, o vírus também utiliza muitas das vezes da capacidade de se tornar um vírus com material genético RNA. Para além disso, o VHB ainda possui partículas subvirais que induzem o sistema imune a atacá-las ao invés de atacar os vírions (partícula viral infecciosa) e as células infectadas pelos vírions. A infecção se torna crônica a partir de uma falha do sistema imunológico na tentativa de erradicar as células infectadas em até seis meses, pois nesse período o material genético do vírus (DNA) já se encontra integrado ao núcleo do hepatócito, o que acaba dificultando a sua detecção pelo sistema imunológico.

Durante a hepatite B crônica, as células do fígado infectadas pelo VHB são combatidas pelos linfócitos T citotóxicos, levando a liberação de colágeno que, em grandes quantidades, podem acarretar uma fibrose ou cirrose hepática. A evolução ao carcinoma hepatocelular (CHC) deve-se a tentativa de repor essas células mortas através de uma produção exacerbada de novas células, podendo levar a ocorrência de mutações e a transformação dessas células em células oncogênicas. A proteína HBx do VHB também está relacionada com a carcinogênese, uma vez que ela impede a sinalização de vias oncogênicas. Além disso, existem fatores de riscos que podem aumentar as chances de desenvolvimento do CHC, dentre eles: a hepatite B crônica, o consumo de álcool, a idade avançada, o tabagismo, entre outros. Entretanto, o vírus da hepatite B é o que mais ocasiona o CHC no mundo.

O CHC possui três possibilidades de tratamentos que variam de acordo com o caso clínico do paciente. Estudos demonstraram uma maior eficiência no tratamento por antivirais como controle dos casos como, por exemplo, o uso do medicamento tenofovir. Porém, em alguns pacientes em estágio mais avançado, existe a alternativa de tratamento por terapias sistêmicas, que auxiliam diretamente o sistema imune do paciente. Entre eles estão o uso de uma nova abordagem com os quimioterápicos atezolizumabe e bevacizumabe, que são tratamentos considerados de primeira linha. Em últimos casos, como possível forma de tratamento, é considerado o transplante de fígado. Estudos indicaram que pessoas que necessitam do transplante de fígado como alternativa possuem, em média, mais cinco anos de vida. Em consequência, ele também eleva as chances de um caso mais grave da doença pós operação pela fragilidade do sistema imunológico em deter o

vírus. Existe também a possibilidade de rejeição ao órgão transplantado. Com isso, o transplante de fígado se torna uma das últimas opções de tratamento ao CHC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam Nalalemayohu MA, Allen C et al. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 1683–1691
- Baecker A, Liu X, Vecchia C, Zhang Z-F. Worldwide Incident Hepatocellular Carcinoma Cases Attributable to Major Risk Factors. *Eur J Cancer Prev* 2018; 27 (3): 205 – 212.
- Bayer ME, Blumberg BS, Werner B. Particles associated with Australia antigen in the Sera of patients with leukaemia, Down's Syndrome and hepatitis. *Natur.* 1968; 218(5146):1057-59.
- Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, et al. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med.* 1967; 66(5):924-31.
- Bousali M, Papatheodoridis G, Paraskevis D, Karamitros T. Hepatitis B Virus DNA Integration, Chronic Infections and Hepatocellular Carcinoma. *Microorganisms.* 2021 Aug 23;9(8):1787. doi: 10.3390/microorganisms9081787. PMID: 34442866; PMCID: PMC8398950.
- Brasil. Ministério da Saúde, Boletim epidemiológico: Hepatites 2023. [S. l.: s. n.], 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hepatites-virais/boletim-epidemiologico-hepatites-virais--2023.pdf/view>. Acesso em: 18 out. 2023.
- But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(11):1652-1656.
- CDC. Guidelines for the Prevention, Care, and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Centers for Disease Control and Prevention, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/VHB.htm>. Acesso: 20 Mar. 2024.
- Cho HJ, Cheong JY. Role of Immune Cells in Patients with Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 27;22(15):8011. doi: 10.3390/ijms22158011. PMID: 34360777; PMCID: PMC8348470.
- Choi J, Lim YS. Secondary prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with current antiviral therapies. *Kaohsiung J Med Sci.* 2021 Apr;37(4):262-267. doi: 10.1002/kjm2.12364. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33502828.
- Costa. A. P. M. Carcinoma hepatocelular em portadores crônicos do vírus da hepatite b: incidência, fatores de risco e acurácia de escores preditores. 2022. Universidade Federal do Maranhão centro de ciências biológicas e da saúde programa de pós-graduação em ciências da saúde doutorado. 2022.

Dias. N. S. T. filogeografia e variabilidade genética do vírus da hepatite B de genótipo D nas américas. 2016. Tese de Mestrado. Instituição Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. 2016.

Ganem D. Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PN, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, Roizman B, Strauss SE. Fields Virology. Filadélfia: Lippincott-Raven, 1996, 2703-2737.

Gardner HT. A note on the history of epidemic viral hepatitis in Germany. Am J Med. 1950; 8: 561-64.

Gomes, M.A. et al. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. Rev Assoc Med Bras. 2013; 59(5):514–524.

Guo J, Gao XS. Prediction models for development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. World J Clin Cases. 2021 May 16;9(14):3238-3251. doi: 10.12998/wjcc.v9.i14.3238. PMID: 34002133; PMCID: PMC8107908.

Hepcetrol. Introdução às Hepatites. 2023. Disponível em: <https://hepcentro.com/hepatites/>
Acesso em: 30 de out. de 2024

Hollinger, F.B. in: Fields BN, Knipe DM, et al. Fields Virol. Lippincott-Raven. 1996. 2(85):2739-2807.

Iida; V.G et al. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. Patologia. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2005. 41 (1).

Kim SK, Fujii T, Kim SR, Nakai A, Lim YS, Hagiwara S, Kudo M. Hepatitis B Virus Treatment and Hepatocellular Carcinoma: Controversies and Approaches to Consensus. Liver Cancer. 2022 Aug 23;11(6):497-510. doi: 10.1159/000525518. PMID: 36589728; PMCID: PMC9801176.

Kim SR, Kim SK. Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis: Advanced Diagnosis and Management with a Focus on the Prevention of Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma. Diagnostics (Basel). 2023 Oct 14;13(20):3212. doi: 10.3390/diagnostics13203212. PMID: 37892033; PMCID: PMC10605503.

Krugman S. Hepatitis B: historical aspects. Am J Infect Control. 1989;17(3):165-67.

Lago, B.V. Os genótipos do vírus da hepatite B na África e no Brasil: Evolução, disseminação e associação com a rota de escravos. 2014. Tese doutorado. Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. 2014.

Lin CL, Kao JH. Development of hepatocellular carcinoma in treated and untreated patients with chronic hepatitis B virus infection. Clin Mol Hepatol. 2023 Jul;29(3):605-622. doi: 10.3350/cmh.2022.0342. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36788759; PMCID: PMC10366811.

Liu Y, Veeraraghavan V, Pinkerton M, Fu J, Douglas MW, George J, Tu T. Viral Biomarkers for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Occurrence and Recurrence. *Front Microbiol.* 2021 Jun 14;12:665201. doi: 10.3389/fmicb.2021.665201. PMID: 34194408; PMCID: PMC8236856.

Maccallum, F.O. Early studies of viral hepatitis. *Br Med Bull.* 22 (2):105-13, 1972.

Magnius, Lars. et al., ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepadnaviridae, *Journal of General Virology*, v.101, p. 571–572, 2020.

Noverati N, Bashir-Hamidu R, Halegoua-DeMarzio D, Hann HW. Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma and Chronic Stress. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 1;23(7):3917. doi: 10.3390/ijms23073917. PMID: 35409275; PMCID: PMC8999024.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>. Acesso em: 30 de out. de 2023

OMS. Organização Mundial de Saúde. Hepatitis B. [S. l.], 13 jul. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Acesso em: 18 out. 2023.

Pandayarajan V, Govalan R, Yang JD. Risk Factors and Biomarkers for Chronic Hepatitis B Associated Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 6;22(2):479. doi: 10.3390/ijms22020479. PMID: 33418899; PMCID: PMC7825109.

Pereira LMMB, Martelli CMT, Merchán-hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, Lima MLC et al. Population-Based Multicentric Survey of Hepatitis B Infection And Risk Factor Differences among Three Regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 81 (2): 240 –247, 2009.

Rizzo GEM, Cabibbo G, Craxì A. Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Viruses.* 2022 May 7;14(5):986. doi: 10.3390/v14050986. PMID: 35632728; PMCID: PMC9146458.

Roberts SK, Majeed A, Kemp W. Controversies in the Management of Hepatitis B: Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis.* 25: 785 – 803; 2021.

Sachar Y, Brahmania M, Dhanasekaran R, Congly SE. Screening for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis B. *Viruses.* 2021 Jul 8;13(7):1318. doi: 10.3390/v13071318. PMID: 34372524; PMCID: PMC8310362.

Santos, N. S. de O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG; M. D. [ORG] *Virologia humana*. Terceira edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan LTDA, 2021

Sagnelli E, Macera M, Russo A, Coppola N, Sagnelli C. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma. *Infection.* 48: 7 – 17; 2020.

Schemmer P, Burra P, Hu RH, Hüber CM, Loinaz C, Machida K, Vogel A, Samuel D. State of the art treatment of hepatitis B virus hepatocellular carcinoma and the role of hepatitis B surface antigen post-liver transplantation and resection. *Liver Int.* 2022 Feb;42(2):288-298. doi: 10.1111/liv.15124. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34846790; PMCID: PMC9300017.

Sociedade Brasileira de Pediatria. Vacina contra hepatite B. *Ver Assoc Med Bras*, [s. l.], v. 52, ed. 5, p. 281-291, 2006.

Stroffolini T, Stroffolini G. A Historical Overview on the Role of Hepatitis B and C Viruses as Aetiological Factors for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 20;15(8):2388. doi: 10.3390/cancers15082388. PMID: 37190317; PMCID: PMC10136487.

Varghese N, Majeed A, Nyalakonda S, Boortalary T, Halegoua-DeMarzio D, Hann HW. Review of Related Factors for Persistent Risk of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 14;16(4):777. doi: 10.3390/cancers16040777. PMID: 38398168; PMCID: PMC10887172.

Wang SH, Yeh SH, Chen PJ. Unique Features of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma in Pathogenesis and Clinical Significance. *Cancers (Basel)*. 2021 May 18;13(10):2454. doi: 10.3390/cancers13102454. PMID: 34070067; PMCID: PMC8158142.

Ximenes RA, Figueiredo GM, Cardoso MR, Stein AT, Moreira RC, Coral G, et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factors in the North, south, and southeast regions of Brazil, 10–20 years after the beginning of vaccination. *Am J Trop Med Hyg*, 93 (6): 1341 – 1348, 2015.

Wangensteen KJ, Chang KM. Multiple Roles for Hepatitis B and C Viruses and the Host in the Development of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021 Jan;73 Suppl 1(Suppl 1):27-37. doi: 10.1002/hep.31481. Epub 2020 Nov 7. PMID: 32737895; PMCID: PMC7855312.

Yuen MF, Chen D-S, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*, 4: 18035; 2018.