Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

O impacto da infecção pelos vírus das hepatites B e C na carcinogênese hepática

The impact of hepatitis B and C virus infection on hepatic carcinogenesis

El impacto de la infección por los virus de la hepatitis B y C en la carcinogénesis hepática

Marcondes Bosso de Barros Filho[1], Leticia Romeira Belchior[1], Fábio do Couto Bandeira[1], Luiza Ferro Marques Moraes[1], Sayonara Caetano de Almeida Gomes[1], Nathalia Moreira Fernandes[1], Jacqueline Andréia Bernardes Leão-Cordeiro[2], Sarah Coelho Borges[3], Pollyana Silva[1], Antonio Marcio Teodoro Cordeiro Silva[1].

RESUMO

Objetivo: Esclarecer e aprofundar o papel dos vírus da hepatite B HBV e HCV nos complexos mecanismos da carcinogênese hepática. Esta pesquisa busca responder à seguinte pergunta norteadora: "Qual a prevalência do HBV e HCV no CHC, e quais fatores relacionados a esses vírus influenciam a gênese da neoplasia maligna do fígado?". **Métodos:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, buscando artigos de janeiro de 2019 a dezembro de 2023 na base PubMed, usando os descritores "HCV" AND "liver cancer" e "HBV" AND "liver cancer". Onze artigos foram selecionados após rigorosa triagem. **Resultados:** A infecção crônica por HBV e HCV responde por uma parcela significativa dos casos de CHC (75-80% na China para HBV; 45% globalmente). Os mecanismos incluem integração do DNA viral (HBV), ativação de oncogenes (*N-myc*, *C-myc*), desregulação imune (SOCS, *RIG-I*, *TLR3*), alterações epigenéticas (MIR-155, DNMT3A) e o papel da proteína HBx. A inflamação crônica e a fibrose hepática são cruciais. **Considerações finais:** A infecção crônica pelos vírus HBV e C HCV é a principal causa da fisiopatologia do carcinoma hepatocelular (CHC).

Palavras-chave: HCV, HBV, Carcinoma.

ABSTRACT

Objective: To clarify and deepen the role of hepatitis B viruses (HBV) and HCV in the complex mechanisms of liver carcinogenesis. This research seeks to answer the following guiding question: "What is the prevalence of HBV and HCV in HCC, and which factors related to these viruses influence the genesis of liver malignancy?". **Methods:** An integrative literature review was conducted, searching for articles published between January 2019 and December 2023 in the PubMed database, using the descriptors "HCV" AND "liver cancer" and "HBV" AND "liver cancer." Eleven articles were selected after rigorous screening. **Results:** Chronic HBV and HCV infection accounts for a significant proportion of HCC cases (75-80% in China for HBV; 45% globally). Mechanisms include viral DNA integration (HBV), oncogene activation (N-myc, C-myc), immune dysregulation (SOCS, RIG-I, TLR3), epigenetic alterations (MIR-155, DNMT3A), and the role of the HBx protein. Chronic

[1] Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Goiânia - GO.
[2] Universidade Federal de Goiás (UFG). Goiânia - GO.
[3] Universidade Evangélica de Goiás (UniEVA). Anápolis - GO.

SUBMETIDO EM: 8/2025 | **ACEITO EM: 9/2025** | **PUBLICADO EM: 10/2025**

inflammation and liver fibrosis are crucial. **Final considerations:** Chronic infection with HBV and C HCV is the main cause of the pathophysiology of hepatocellular carcinoma (HCC).

Keywords: HCV, HBV, Carcinoma.

RESUMEN

Objetivo: Aclarar y profundizar en el papel de los virus de la hepatitis B (VHB) y el VHC en los complejos mecanismos de la carcinogénesis hepática. Esta investigación busca responder a la siguiente pregunta clave: "¿Cuál es la prevalencia del VHB y el VHC en el CHC y qué factores relacionados con estos virus influyen en la génesis de la neoplasia maligna hepática?". **Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica integradora, buscando artículos publicados entre enero de 2019 y diciembre de 2023 en la base de datos PubMed, utilizando los descriptores "HCV" AND "liver cancer" y "HBV" AND "liver cancer". Se seleccionaron once artículos tras un riguroso cribado. **Resultados:** La infección crónica por VHB y VHC representa una proporción significativa de los casos de CHC (75-80 % en China para el VHB; 45 % a nivel mundial). Los mecanismos incluyen la integración del ADN viral (VHB), la activación de oncogenes (N-myc, C-myc), la desregulación inmunitaria (SOCS, RIG-I, TLR3), las alteraciones epigenéticas (MIR-155, DNMT3A) y la función de la proteína HBx. La inflamación crónica y la fibrosis hepática son cruciales. **Consideraciones finales:** La infección crónica por VHB y VHC C es la principal causa de la fisiopatología del carcinoma hepatocelular (CHC).

Palavras clave: HCV, HBV, Carcinoma.

INTRODUÇÃO

Desde os tempos mais remotos, as doenças hepáticas, e em particular as hepatites virais, têm representado um desafio persistente para a saúde pública global. Registros históricos indicam a ocorrência de epidemias de icterícia na China há aproximadamente cinco milênios, e já no século V a.C., o renomado médico grego Hipócrates descrevia com precisão sintomas ictéricos associados a afecções hepáticas, demonstrando a longa história da interação humana com essas enfermidades (ODENWALD MA e PAULO S, 2022). Atualmente, a ciência reconhece a existência de seis tipos principais de vírus das hepatites (A, B, C, D, E e G), cada um possuindo características virológicas, epidemiológicas e clínicas distintas que influenciam diretamente o quadro da doença, suas complicações, abordagens terapêuticas e estratégias de prevenção (CASTANEDA D, et al., 2021). A relevância desses agentes etiológicos reside não apenas na sua capacidade de causar infecções agudas, mas, crucialmente, na sua predisposição a evoluir para condições crônicas que culminam em graves sequelas hepáticas, incluindo cirrose e o temido carcinoma hepatocelular (CHC).

Entre os vírus hepatotrópicos, o vírus da hepatite B (HBV) destaca-se pela sua notável capacidade de cronificação após a infecção do fígado. A prevalência mundial do HBV crônico foi estimada em 257 milhões de indivíduos em 2015, com uma concentração significativa de aproximadamente 68% dos casos na região do Pacífico Ocidental, evidenciando uma distribuição geográfica heterogênea (POLLICINO T e CAMINITI G, 2021).

O HBV é um vírus de DNA que apresenta uma diversidade genética considerável, com a identificação de pelo menos 10 genótipos e 35 subgenótipos, que influenciam a progressão da doença e a resposta ao tratamento. A transmissão do HBV ocorre por diversas vias, incluindo transfusão sanguínea, compartilhamento de seringas e outros materiais perfurocortantes, contato sexual desprotegido, transmissão vertical (da mãe para o filho durante o parto) e, menos comumente, transplante de órgãos de doadores infectados. Uma das complicações mais temidas e devastadoras da infecção crônica por HBV é o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (CHC). Notavelmente, o CHC associado ao HBV pode surgir independentemente da progressão para cirrose, e sua incidência tem demonstrado um crescimento exponencial em muitas partes do mundo. Apesar da gravidade da infecção crônica, existe uma vacina altamente eficaz contra o HBV, disponível em programas de saúde pública, como o Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. A aplicação da primeira dose nas primeiras horas após o nascimento, seguida de reforços

nas vacinas pentavalentes (aos dois, quatro e seis meses de vida), confere uma efetividade protetora que varia de 80% a 100%, representando uma ferramenta fundamental na prevenção da infecção e, consequentemente, na redução da carga de CHC (MS, 2022; CASTANEDA D, et al., 2021; CAI P, et al., 2016).

Após a descoberta do HBV e do vírus da hepatite A, observou-se que uma parcela significativa dos casos de hepatite pós-transfusional não podia ser atribuída a nenhum desses vírus recém-identificados. Essa condição foi, então, provisoriamente denominada de hepatite não-A, não-B, com uma prevalência pós-transfusional estimada em 10%. Inicialmente subestimada em sua gravidade, logo se revelou uma doença com frequente caráter crônico, com potencial progressão para insuficiência hepática decorrente de cirrose e, subsequentemente, carcinoma hepatocelular. Após anos de investigação científica persistente, o vírus da hepatite C (HCV) foi finalmente identificado, marcando um avanço crucial na compreensão das hepatites virais (HOUGHTON M, 2019). O HCV, um vírus de RNA de fita simples pertencente à família *Flaviviridae*, é atualmente reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de saúde pública global de proporções alarmantes. Estima-se que 58 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas pelo HCV em todo o mundo, com uma incidência anual de aproximadamente 1,5 milhão de novas infecções (DENG X, et al., 2022).

O HCV é uma das principais etiologias de doenças hepáticas crônicas, incluindo cirrose, esteatose hepática e, de forma proeminente, o carcinoma hepatocelular. As principais vias de transmissão do HCV incluem transfusão de sangue (especialmente antes da triagem universal), compartilhamento de agulhas entre usuários de drogas injetáveis e, em menor grau, relações sexuais. Apesar dos extensos esforços de pesquisa e desenvolvimento, ainda não há uma vacina disponível para a profilaxia da infecção por HCV, o que torna as medidas de prevenção e o tratamento dos infectados ainda mais críticos para o controle da doença (LOBO MN, et al., 2022).

O câncer, em sua essência, é um termo abrangente que engloba um vasto grupo de doenças caracterizadas pelo crescimento celular desordenado e incontrolável. As células malignas exibem uma alta taxa de divisão, invadem tecidos adjacentes e têm a capacidade de se disseminar para outras partes do organismo, formando metástases. Quando essa proliferação celular anômala tem origem em tecidos epiteliais, a neoplasia é especificamente denominada carcinoma (INCA, 2022).

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma neoplasia primária do fígado que acomete os hepatócitos, as células funcionais do fígado. É a malignidade primária mais comum do fígado e a terceira causa mais frequente de mortes relacionadas a câncer em escala global (VOGEL A, et al., 2022). Seus fatores de risco mais importantes e bem estabelecidos incluem o consumo excessivo de álcool e, de forma proeminente, as infecções crônicas pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV). Infelizmente, ao diagnóstico, cerca de dois terços dos pacientes com CHC já se encontram em estágio avançado da doença, uma fase em que as opções terapêuticas disponíveis são limitadas e frequentemente ineficazes, resultando em uma sobrevida inferior a 15% nos cinco anos subsequentes à descoberta do câncer (NAGARAJU GP, et al., 2022; SALMAN S, et al., 2022; SIDALI S, et al., 2022).

Diante da magnitude do problema do câncer como uma questão de saúde global, e especificamente do CHC como uma das neoplasias mais letais em humanos, a associação intrínseca com o HBV e HCV — vírus que apresentam alta prevalência e incidência em todo o mundo — justifica plenamente o presente estudo. Esta pesquisa busca responder à seguinte pergunta norteadora: "Qual a prevalência do HBV e HCV no CHC, e quais fatores relacionados a esses vírus influenciam a gênese da neoplasia maligna do fígado?". Neste contexto, o principal objetivo deste estudo é esclarecer e aprofundar o papel dos vírus HBV e HCV nos complexos mecanismos da carcinogênese hepática.

MÉTODOS

O presente estudo foi arquitetado como uma revisão integrativa da literatura, um delineamento metodológico que permite a síntese de conhecimentos produzidos a partir de estudos com diversas abordagens, sejam elas quantitativas, qualitativas ou mistas. Este tipo de revisão é particularmente adequado para explorar um tópico complexo de forma abrangente, identificando, analisando e sintetizando evidências

relevantes para responder a uma questão de pesquisa específica e de relevância clínica e científica. A condução desta revisão seguiu as etapas rigorosas preconizadas para revisões integrativas, que incluem a identificação do tema e formulação da questão de pesquisa, o estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão de estudos, a busca e seleção dos artigos, a extração e avaliação dos dados, a análise e interpretação dos resultados, e a apresentação da síntese do conhecimento.

A pergunta norteadora da pesquisa foi elaborada conforme os critérios da estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho). A pergunta formulada foi: "Qual a prevalência do HBV e HCV no CHC, e quais fatores relacionados a esses vírus influenciam a gênese da neoplasia maligna do fígado?".

- P (População): Pacientes com CHC.
- I (Intervenção/Exposição): Infecção pelos HBV e HCV.
- C (Comparação): Não aplicável diretamente, pois o foco é a prevalência e os fatores de influência, não a comparação entre diferentes intervenções.
- O (Desfecho): Gênese e desenvolvimento do Carcinoma Hepatocelular (CHC).

A coleta de dados foi realizada por meio de uma busca abrangente em bases de periódicos científicos de alta qualidade, garantindo a abrangência e a relevância das evidências. A base de dados utilizada foi: PubMed. A escolha dessa base se justifica pela sua vasta cobertura de literatura biomédica e de ciências da saúde, incluindo periódicos de alto impacto e relevância internacional e nacional para o tema proposto.

Os descritores controlados (termos MeSH para PubMed) foram selecionados cuidadosamente por meio das plataformas DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings). A estratégia de busca combinou os descritores utilizando o operador booleano "AND" para refinar os resultados e garantir a especificidade da pesquisa. As combinações de descritores utilizadas foram:

- "HCV" AND "liver cancer"
- "HBV" AND "liver cancer"

A busca foi limitada a artigos publicados no período de cinco anos, compreendendo de janeiro de 2019 a dezembro de 2023, visando incluir as evidências mais recentes e relevantes sobre o tema. A busca inicial resultou em um total de 106 artigos.

Para a seleção dos artigos que comporiam a amostra final da revisão, foram aplicados rigorosos critérios de inclusão e exclusão, garantindo a qualidade e a pertinência dos estudos.

Critérios de inclusão:

- Disponibilidade do texto completo do artigo.
- Estudos que abordassem a relação entre HBV/HCV e a carcinogênese hepática em seres humanos.
- Artigos originais de pesquisa, revisões sistemáticas ou meta-análises que fornecessem dados relevantes para a pergunta norteadora.
- Em caso de estudos duplicados ou de grupos de estudos sobre o mesmo ensaio, foi selecionada a versão mais completa e/ou mais recente.
- Artigos publicados em periódicos revisados por pares.

Critérios de exclusão:

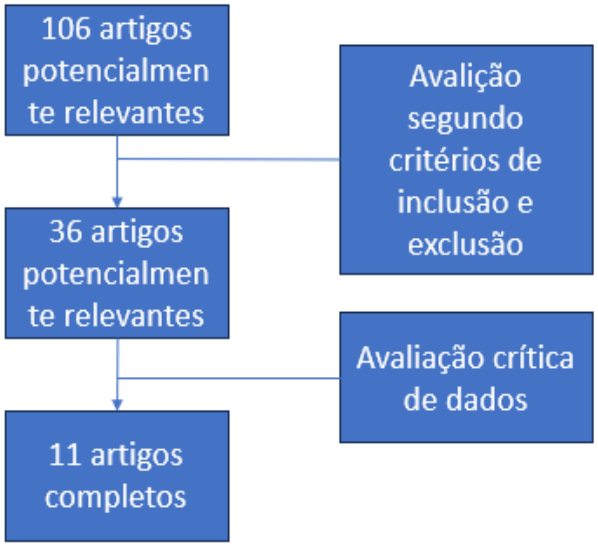
- Pesquisas realizadas exclusivamente em animais (estudos *in vitro* ou *in vivo* com modelos animais), a fim de manter o foco na fisiopatologia em humanos.
- Artigos que fugiam do tema central da pesquisa, ou seja, que não abordavam diretamente a associação entre HBV/HCV e o CHC.

- Estudos com metodologia inconsistente, que apresentassem vieses significativos, falhas no delineamento, na coleta ou na análise dos dados que pudessem comprometer a validade dos resultados.
- Informações duplicadas ou artigos que não apresentassem dados originais relevantes para a síntese.
- Cartas ao editor, editoriais, resumos de congressos sem publicação completa, teses e dissertações não publicadas em periódicos.

O processo de seleção dos artigos ocorreu em duas etapas distintas para minimizar vieses e garantir a acurácia. Em um primeiro momento, os títulos e resumos de todos os 106 artigos pré-selecionados foram avaliados de forma independente por dois pesquisadores. Essa avaliação inicial obedeceu rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Artigos que não atendiam aos critérios foram descartados. Em caso de discordância entre os pesquisadores, um terceiro avaliador foi consultado para dirimir o impasse e alcançar um consenso.

Após essa triagem inicial, os artigos que permaneceram foram submetidos à leitura na íntegra. Nesta segunda etapa, a leitura completa do texto permitiu uma análise mais aprofundada da metodologia, dos resultados e das conclusões de cada estudo, confirmando sua adequação aos objetivos da revisão. Após essa análise completa, um total de 35 artigos foram considerados potencialmente relevantes. Desses, após a tabulação e avaliação crítica dos dados, 11 artigos foram finalmente selecionados por contribuírem de forma direta e significativa para a construção dos resultados e discussão do presente estudo.

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos científicos.



Fonte: Barros Filho MB, et al., 2025.

A extração dos dados dos 11 artigos selecionados foi realizada por meio de um formulário padronizado, desenvolvido especificamente para esta revisão. As informações extraídas incluíram: autores, ano de publicação, delineamento do estudo, população estudada, principais achados relacionados à prevalência de HBV/HCV no CHC, e os mecanismos fisiopatológicos detalhados que ligam as infecções virais à carcinogênese hepática (como polimorfismos genéticos, inativação de genes supressores tumorais, acúmulo de antígenos, interações entre DNA viral e células hepáticas, e o papel da resposta imune).

Por se tratar de um estudo de revisão da literatura, que utiliza exclusivamente dados provenientes de artigos científicos publicados, informações secundárias ou de domínio público, e não envolve a coleta de dados diretamente de seres humanos (seja de maneira direta ou indireta), esta proposta de estudo não necessitou ser submetida à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as diretrizes éticas para pesquisas envolvendo seres humanos. Todas as referências utilizadas foram devidamente citadas, e a prática de cópia de textos foi estritamente evitada, respeitando-se integralmente as leis de Direitos Autorais vigentes (LEI Nº 9.610/1988 e Nº 10.695/2003).

RESULTADOS

Com base nos estudos analisados, observou-se que diversos fatores apresentaram associação na gênese do CHC, relacionados às infecções crônicas pelo HCV e, predominantemente, do HBV. Esses fatores incluem polimorfismos genéticos, inativação de genes supressores tumorais, acúmulo de antígenos virais e interações complexas entre o DNA viral e as células hepáticas do hospedeiro (**Quadro 1**).

Cabe ressaltar que, apesar dos avanços significativos, nem todas as nuances referentes à fisiopatologia detalhada do desenvolvimento do CHC por meio da infecção pelo HBV e HCV foram completamente elucidadas, indicando a complexidade e a multifatoriedade envolvidas nesse processo oncogênico.

Quadro 1 - Mecanismos desencadeados pelo HBV e ou HCV associados à carcinogênese hepática.

Agente	Mecanismo	Estudo
HBV	Integração do DNA viral nos hepatócitos e acúmulo de HBsAg.	(POLLICINO T e CAMINITI G, 2021)
HBV e HCV	Sequestro e aumento do complexo de proteínas SOCS, inibindo imunidade inata e adaptativa.	(XIE J, et al., 2021)
HBV	Supressão da imunidade inata por meio de hiper-reguladores: fosfatase PP2A, DNA metiltransferase DNMT3A com ação silenciadora em genes supressores de tumor e imunorreguladores.	(MANI SKK e ANDRISANI O, 2019)
HBV	Integração do DNA viral com ativação transcricional de *N-myc2*, *N-myc1* ou *C-myc*.	(MASON WS, et al., 2021)
HBV	Atividade bioquímica de desoxicitidina desaminada das proteínas A3 no DNA de fita única levando a instabilidade genômica devido expressão aberrante de genes *A3*.	(ZHANG Y, et al., 2021)
HBV	Repetição de ciclos de morte e regeneração celular, adjunto de cascata inflamatória, permitindo a propagação de mutações oncogênicas, além da integração do HBV com genes hiperreguladores tumorais (*TERT*, *MLL4* e *CCNE1*).	(PANDYARAJAN V, et al., 2021)
HBV	MIR-155 como inativador da proteína SOCS-1 e supressão de reguladores tumorais.	(SARTORIUS K, et al., 2021)
HBV	Hbx interage com fatores de transcrição no núcleo celular, como: fator Kappa-B, AP-1 e proteína de ligação, além de interferir em vias de transdução, vias envolvidas diretamente na proliferação celular e apoptose.	(GIOVANNINI C, et al., 2021)
HBV e HCV	Desregulação dos componentes imunes inatos, com desregulação epigenética do gene *RIG-I* e *TLR3*.	(ROCA SUAREZ AA, et al., 2021)
HBV e HCV	Polimorfismo no gene do fator de crescimento epidérmico (HCV) e grau de fibrose hepática (HBV).	(FENTON SE, et al., 2021)
HCV	Os níveis de bilirrubina e a pontuação de fibrose do fígado, foram associadas ao risco aumentado de desenvolvimento de CHC.	(KUMADA T, et al., 2021)

Legenda: HBV: vírus da hepatite B, HCV: vírus da hepatite C, CHC: carcinoma hepatocelular.
Fonte: Barros Filho MB, et al., 2025.

A infecção crônica pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV) é reconhecidamente a principal causa de carcinoma hepatocelular (CHC) em todo o mundo. Estima-se que o CHC relacionado à hepatite B seja responsável por aproximadamente 75% a 80% dos casos de CHC na China, uma região de alta endemicidade, e cerca de 45% dos casos de CHC globalmente (JIANG XY, et al., 2021; MENG F, et al., 2021). Essa prevalência substancial corrobora com os achados de Pollicino T e Caminiti G (2021), que destacam o grau de integração do DNA viral do HBV nos hepatócitos e o acúmulo de antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) como indicadores de maior probabilidade de desenvolvimento de CHC. Além disso, o estudo de Song A, et al. (2021) demonstrou que o seroclearance de HBsAg, ou seja, a eliminação do antígeno da superfície do vírus, resulta em menores chances de desenvolvimento de CHC, e a soroconversão (produção de anticorpos anti-HBs) se mostrou um fator protetor significativo nessa relação.

A carcinogênese induzida pelo HBV é um processo multifacetado que envolve tanto mecanismos diretos, como a integração do DNA viral no genoma do hospedeiro, quanto indiretos, como a inflamação crônica e a resposta imune desregulada. A integração do DNA do HBV no genoma dos hepatócitos é um evento crucial. De acordo com Mason WS, et al. (2021), essas interações em nível nuclear podem levar à ativação transcricional de genes que estão diretamente envolvidos na fisiopatologia do CHC, incluindo os proto-oncogenes *N-myc2*, *N-myc1* e *C-myc*. A ativação desses genes pode promover a proliferação celular descontrolada e a transformação maligna. Além disso, a atividade bioquímica de desoxicitidina desaminada das proteínas APOBEC3 (A3) no DNA de fita única do HBV pode levar à instabilidade genômica devido à expressão aberrante dos genes *A3* (ZHANG Y, et al., 2021). Este processo contribui para o acúmulo de mutações que impulsionam a progressão tumoral.

A inflamação crônica e a repetição de ciclos de morte e regeneração celular no fígado infectado pelo HBV criam um microambiente propício para a propagação de mutações oncogênicas. Este cenário inflamatório crônico, adjunto à integração do HBV com genes hiper-reguladores tumorais como *TERT* (telomerase transcriptase reversa), *MLL4* (mixed-lineage leukemia 4) e *CCNE1* (ciclina E1), acelera a progressão para o CHC (PANDYARAJAN V, et al., 2021). A proteína X do HBV (HBx) é outro fator viral de grande importância. A HBx interage com diversos fatores de transcrição no núcleo celular, como o fator Kappa-B (NF-κB), AP-1 e outras proteínas de ligação, além de interferir em vias de transdução de sinal que regulam diretamente a proliferação celular, a diferenciação e a apoptose. Essa desregulação da apoptose, em particular, permite a sobrevivência de células com danos genéticos, contribuindo para a oncogênese (GIOVANNINI C, et al., 2021).

O complexo de proteínas SOCS (*Suppressor of Cytokine Signaling*) desempenha um papel ambivalente na carcinogênese hepática induzida por vírus. Originalmente, as proteínas SOCS atuam inibindo a sinalização de citocinas, o que é fundamental para a regulação da resposta imune. No entanto, em contextos de infecção crônica por HBV e HCV, essas proteínas podem ser sequestradas ou ter sua expressão alterada, contribuindo para a carcinogênese. Por exemplo, o HCV, através de sua proteína T7, pode induzir a produção de SOCS3, que, ao inibir a sinalização de interferon, pode favorecer a replicação viral e a evasão imune (XIE J, et al., 2021). Em contraste, em pacientes com HBV cronificado, o micro-RNA 155 (MIR-155) atua inativando a SOCS-1, um mecanismo que parece desencadear um importante bloqueio de genes supressores tumorais, culminando em maiores chances de carcinogênese (SARTORIUS K, et al., 2021). Essa dualidade no papel das proteínas SOCS ressalta a complexidade das interações vírus-hospedeiro na progressão da doença.

A supressão da imunidade inata do indivíduo é um tema recorrente na fisiopatologia do CHC associado a HBV e HCV. Mani SKK e Andrisani O (2019) descreveram como a fosfatase PP2A, a DNA metiltransferase e a DNMT3A atuam como silenciadores de genes supressores tumorais, contribuindo para a evasão imune e a proliferação celular descontrolada. Além disso, a desregulação dos componentes imunes inatos, como a desregulação epigenética dos genes *RIG-I* (gene I indutor de ácido retinoico) e *TLR3* (receptor *Toll-like* 3), foi observada em infecções por HBV e HCV (ROCA SUAREZ AA, et al., 2021). Essas alterações comprometem a capacidade do sistema imune de reconhecer e eliminar células infectadas ou transformadas, facilitando a progressão tumoral.

Polimorfismos genéticos do hospedeiro também desempenham um papel significativo na suscetibilidade ao CHC. Fenton SE, et al. (2021) identificaram um polimorfismo no gene do fator de crescimento epidérmico (EGFR) mediado pela infecção crônica por HCV, que pode aumentar o risco de desenvolvimento de CHC. No caso do HBV, o grau de fibrose hepática é um fator crucial, atuando como um preditor independente de risco de CHC. A fibrose hepática, que é o acúmulo excessivo de tecido cicatricial no fígado, é um estágio intermediário na progressão da doença hepática crônica para cirrose e CHC. Kumada T, et al. (2021) demonstraram que, em pacientes com HCV, os níveis de bilirrubina e a pontuação de fibrose do fígado (medida por elastografia por ressonância magnética) foram associados a um risco aumentado de desenvolvimento de CHC, mesmo após a erradicação do vírus. Isso destaca a importância da monitorização da fibrose hepática como um biomarcador prognóstico.

Além dos fatores virais e genéticos, outros fatores de risco para CHC, como o consumo de álcool, obesidade, diabetes e esteatose hepática não alcoólica (EHNA), podem interagir sinergicamente com as infecções por HBV e HCV, exacerbando o risco de desenvolvimento da neoplasia. A inflamação crônica

induzida por esses fatores adicionais pode criar um ambiente ainda mais favorável para a progressão da doença hepática e a oncogênese.

A alta prevalência de CHC em estágio avançado ao diagnóstico, com sobrevida inferior a 15% em cinco anos, ressalta a urgência de estratégias de diagnóstico precoce e vigilância em populações de risco. A compreensão aprofundada dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos na carcinogênese hepática induzida por HBV e HCV é fundamental para a identificação de novos biomarcadores para rastreamento e para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e direcionadas. Embora a pesquisa tenha avançado significativamente, ainda existem lacunas no conhecimento, especialmente na elucidação completa das vias de sinalização e das interações complexas entre o vírus, o hospedeiro e o microambiente tumoral que levam à transformação maligna. A identificação de "peças-chaves" nesses processos heterogêneos é crucial para o desenvolvimento de terapêuticas específicas e personalizadas, que possam melhorar o prognóstico e a sobrevida dos pacientes com CHC.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os dados analisados e discutidos nesta revisão integrativa, conclui-se que a infecção crônica pelos HCV e, principalmente, HBV, são os principais responsáveis pela complexa fisiopatologia do CHC, contribuindo significativamente para a sua alta prevalência global e para a considerável morbimortalidade associada a esta neoplasia. A carcinogênese hepática induzida por esses vírus é um processo intrinsecamente multifatorial e heterogêneo, que engloba uma série de eventos celulares e moleculares interligados, incluindo a integração persistente do DNA viral no genoma do hospedeiro, a desregulação crítica de vias de sinalização celular essenciais para o controle do ciclo celular, a modulação complexa da resposta imune inata e adaptativa do hospedeiro, e alterações epigenéticas que silenciam genes supressores tumorais vitais. Além disso, a inflamação crônica persistente e a progressão para fibrose hepática, consequências diretas da infecção viral prolongada, estabelecem um microambiente hepático altamente propício para a oncogênese, favorecendo a proliferação descontrolada e a sobrevivência das células malignas. A compreensão aprofundada e contínua desses mecanismos intrincados é, portanto, fundamental para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção primária e secundária, o aprimoramento do diagnóstico precoce através de biomarcadores mais sensíveis e específicos, e a inovação em abordagens de tratamento, incluindo terapias direcionadas e imunoterapias. É essencial que a continuidade das investigações científicas se mantenha focada em uma elucidação ainda mais detalhada das vias fisiopatológicas envolvidas e na validação translacional de potenciais alvos terapêuticos, o que poderá, em última instância, melhorar substancialmente o prognóstico e a sobrevida dos pacientes com CHC.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de expressar sua profunda gratidão a todos os colegas que, com suas valiosas discussões e apoio, foram essenciais para a realização deste trabalho. Um agradecimento especial e sincero é direcionado ao Professor Doutor Antonio Márcio, cujo inestimável conhecimento, dedicação e contínuo suporte foram pilares fundamentais para o desenvolvimento e a concretização desta pesquisa. Por fim, estendemos nossos agradecimentos à Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO) pelo imprescindível apoio institucional que tornou este estudo possível.

REFERÊNCIAS

1. CAI P, et al. [Relationship between hepatitis B virus X protein and hepatic cellular cancer]. Yao Xue Xue Bao = Acta Pharmaceutica Sinica, 2016; 51(2): 165–173.
2. CASTANEDA D, et al. From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis. World Journal of Gastroenterology, 2021; 27(16): 1691–1715.
3. DENG X, et al. Transmission networks of hepatitis C virus among HIV/HCV-coinfected patients in Guangdong, China. Virology Journal, 2022; 19: 117.

4. FENTON SE, et al. Epidemiology, mutational landscape and staging of hepatocellular carcinoma. Chinese Clinical Oncology, 2021; 10(1): 2–2.
5. GIOVANNINI C, et al. Notch Signaling Regulation in HCC: From Hepatitis Virus to Non-Coding RNAs. Cells, 2021; 10(3): 521.
6. HOUGHTON M. Hepatitis C Virus: 30 Years after Its Discovery. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2019; 9(12): a037069.
7. INCA: Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. O que é câncer? 2023.
8. JENG KS, et al. The Role of Endoglin in Hepatocellular Carcinoma. International Journal of Molecular Sciences, 2021; 22(6): 3208.
9. JIANG XY, et al. Long-term follow-up of cumulative incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus patients without antiviral therapy. World Journal of Gastroenterology, 2021; 27(11): 1101–1116.
10. KUMADA T, et al. Prediction of Hepatocellular Carcinoma by Liver Stiffness Measurements Using Magnetic Resonance Elastography After Eradicating Hepatitis C Virus. Clinical and Translational Gastroenterology, 2021; 12(4): e00337.
11. LOBO MN, et al. HCV-HIV Chronic Coinfection Prevalence in Amazon Region. Journal of Clinical Medicine, 2022; 11(24): 7284.
12. MANI SKK, ANDRISANI O. Interferon signaling during Hepatitis B Virus (HBV) infection and HBV-associated hepatocellular carcinoma. Cytokine, 2019; 124: 154518.
13. MASON WS, et al. Hepatitis B Virus DNA Integration and Clonal Expansion of Hepatocytes in the Chronically Infected Liver. Viruses, 2021; 13(2): 210.
14. MENG F, et al. Immunotherapy of HBV-related advanced hepatocellular carcinoma with short-term HBV-specific TCR expressed T cells: results of dose escalation, phase I trial. Hepatology International, 2021; 15(6): 1402–1412.
15. MS: Ministério da Saúde. Vacina que previne hepatite B está disponível no SUS. 2022.
16. NAGARAJU GP, et al. Epigenetics in hepatocellular carcinoma. Seminars in Cancer Biology, 2022; 86(Pt 3): 622–632.
17. ODENWALD MA, PAUL S. Viral hepatitis: Past, present, and future. World Journal of Gastroenterology, 2022; 28(14): 1405–1429.
18. PANDYARAJAN V, et al. Risk Factors and Biomarkers for Chronic Hepatitis B Associated Hepatocellular Carcinoma. International Journal of Molecular Sciences, 2021; 22(2): 479.
19. POLLICINO T, CAMINITI G. HBV-Integration Studies in the Clinic: Role in the Natural History of Infection. Viruses, 2021; 13(3): 368.
20. ROCA SUAREZ AA, et al. Nucleic Acid-Induced Signaling in Chronic Viral Liver Disease. Frontiers in Immunology, 2021; 11: 624034.
21. SALMAN S, et al. HIF inhibitor 32-134D eradicates murine hepatocellular carcinoma in combination with anti-PD1 therapy. The Journal of Clinical Investigation, [s.d.]; 132(9): e156774.
22. SARTORIUS K, et al. The Epigenetic Modulation of Cancer and Immune Pathways in Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma: The Influence of HBx and miRNA Dysregulation. Frontiers in Immunology, 2021; 12: 661204.
23. SIDALI S, et al. New concepts in the treatment of hepatocellular carcinoma. United European Gastroenterology Journal, 2022; 10(7): 765–774.
24. SONG A, et al. Durability of hepatitis B surface antigen seroclearance and subsequent risk for hepatocellular carcinoma: A meta- analysis. Journal of Viral Hepatitis, 2021; 28(4): 601–612.
25. VOGEL A, et al. Hepatocellular carcinoma. Lancet (London, England), 2022; 400(10360): 1345–1362.
26. XIE J, et al. The role of SOCS proteins in the development of virus- induced hepatocellular carcinoma. Virology Journal, 2021; 18: 74.
27. ZHANG Y, et al. Roles of APOBEC3 in hepatitis B virus (HBV) infection and hepatocarcinogenesis. Bioengineered, 2021; 12(1): 2074–2086.