

Associação entre fibrose hepática em pacientes previamente expostos à hepatite C crônica com evolução clínica para carcinoma hepatocelular no Centro de Referência em Especialidades Central de Ribeirão Preto

Autores: Rafaela Moreno¹, Lilian Rose Otoboni Aprile²

Colaborador: Rosamar Eulira Fontes Rezende³

^{1,2}Centro Universitário Barão de Mauá, ³Universidade de São Paulo

¹rafaela.rm.moreno@gmail.com - Medicina, ²lilian.otoboni@baraodemaua.br

Resumo

A hepatite C é uma infecção viral que pode evoluir para cirrose e o carcinoma hepatocelular (CHC). Em pacientes com níveis elevados de fibrose, há maiores chances de desenvolverem CHC. Esse trabalho teve como objetivo avaliar a correlação entre o grau de fibrose após exposição crônica ao vírus da hepatite C e o desenvolvimento de hepatocarcinoma de pacientes tratados no Centro de Referência em Especialidades Central da Secretaria Municipal de Ribeirão Preto. Foram analisados 603 prontuários médicos do Ambulatório de Hepatites do Crecentral de Ribeirão Preto, no período de 2015 a 2022, desses 13 desenvolveram CHC, entre os mesmos 77% são homens, sendo que 80% desses, apresentam fibrose avançada ou cirrose. Assim, a análise apresentou congruência com a teoria.

Introdução

A hepatite C (HCV) é uma infecção viral cuja prevalência atinge até 2% da população brasileira (MARTINS; NARCISO-SCHIAVON; SCHIAVON, 2010), causada por um vírus RNA da família Flaviviridae, que a partir da contaminação crônica do indivíduo, pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). É considerada uma das mais frequentes causas de transplante hepático (ASSATO *et al.*, 2022) e a principal causa de óbito dentre as hepatites virais (BRASIL, 2018).

Foram notificados no Brasil 195.039 casos de hepatite C com um dos marcadores, anti-HCV ou HVC RNA reagente, no intervalo de 2009 a 2018, sendo na região sudeste a maior prevalência de casos de hepatite C. O

perfil de pacientes mais acometidos pelo vírus da hepatite C são de homens, caucasianos e de baixo nível de escolaridade (SILVA *et al.*, 2021). Apesar de dados escassos de notificação sobre o contágio individual, a literatura sugere que a provável forma de contaminação se dá pelo uso de drogas injetáveis, objetos perfuro cortantes, transplantes, transfusão sanguínea, transmissão vertical, aleitamento materno e relação sexual desprotegida (RIBAS *et al.*, 2018).

Em relação ao tratamento, atualmente a infecção pelo vírus da hepatite C tem possibilidade de cura acima de 90%, desde o início do uso dos antivirais de ação direta (BRASIL, 2011). Porém, durante a evolução da hepatite viral, as respostas imunológicas aos antígenos virais causam lesões do parênquima hepático, sendo o hepatócito lesado, incapaz de regenerar, é substituído por fibrose. Esta injúria do tecido hepático cursa com alterações na arquitetura do fígado. Assim, a formação de fibrose, prejudica a vascularização e a síntese proteica do fígado, com progressão, em alguns casos, para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CRAIG; VON FELDEN; GARCIA-LEZANA; SARCOGNATO; VILLANUEVA, 2019).

Dentre os cânceres primários, o CHC é o de maior prevalência, sendo responsável por 90% das neoplasias do fígado (MOTTA-LEAL-FILHO, 2021). As neoplasias hepáticas primárias são responsáveis pelo terceiro maior número de óbitos relacionados ao câncer no mundo (BRAY *et al.*, 2018). A diferenciação evolutiva pode seguir os padrões de nódulo displásico de baixo grau (NDBG), nódulo displásico de alto grau (NDAG), CHC precoce e CHC avançado (CORAL *et al.*, 2021). Nesse aspecto, a cirrose é considerada uma

doença pré-maligna e pacientes com níveis elevados de rigidez hepática, avaliados através do exame de elastografia hepática transitória, tem maiores chances de desenvolverem de CHC (REINOSO-PEREIRA *et al.*, 2022). Desse modo, faz-se relevante o estudo dos níveis de fibrose hepática associados à malignização dos hepatócitos após injúria hepática crônica pelo vírus da Hepatite C.

Objetivos

Avaliar a correlação entre o grau de fibrose desenvolvido após exposição crônica ao vírus da hepatite C e o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular de pacientes tratados no Ambulatório de Hepatites do Crecentral de Ribeirão Preto.

Materiais e Métodos

Este artigo foi realizado por meio de uma revisão dos dados de prontuários médicos dos pacientes com hepatite C crônica, do Ambulatório de Hepatites do Crecentral de Ribeirão Preto, submetidos ao tratamento com os antivirais de ação direta, no período de 2015 a 2022.

Foram avaliados 603 prontuários, com coleta de dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e endoscópicos, incluindo dados sobre adesão e resposta viral sustentada (RVS), evolução do quadro clínico, por meio de comparação dos exames antes e após 1 a 7 anos do término do tratamento com antivirais de ação direta.

Foram considerados com critérios de inclusão: pacientes com hepatite C crônica, u seja, com PCR-RNA-HCV positivo com mais de 6 meses de evolução, que desenvolveram fibrose hepática e carcinoma hepatocelular, seguidos no Ambulatório de Hepatites do Crecentral de Ribeirão Preto, submetidos ao tratamento com os antivirais de ação direta, no período de 2015 a 2022.

Ainda, foi avaliado como critérios de exclusão: pacientes com coinfeção por hepatite C e hepatite B durante o mesmo intervalo de tempo, pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular anteriormente a infecção pelo HCV, pacientes em acompanhamento em outros serviços.

A coleta e análise de dados foram obtidos, após aprovação do comitê de ética dos centros envolvidos, incluídos em tabelas de *Excel*, e, após o término do levantamento de dados, foi realizada análise estatística. Na análise descritivo/exploratória dos dados, as características sociodemográficas e clínicas de natureza qualitativa foram descritas por meio das distribuições de frequências absolutas e percentuais de suas categorias, que foram apresentados nas formas tabular e gráfica.

Resultados e Discussão

Para identificar a seguir as porcentagens encontradas em relação a amostra total ou a estratificação de gênero e grau de fibrose presentes pacientes com carcinoma foi utilizada a seguinte equação.

Equação 1

$$i = \frac{V_{final} - V_{inicial}}{V_{inicial}} \times 100\%$$

O estadiamento da fibrose foi realizado por métodos não invasivos, seguindo a classificação de fibrose do *escore METAVIR*.

Tabela 1 – escore METAVIR

Estágio de Fibrose	Descrição
F0	Sem fibrose
F1	Fibrose portal sem septos
F2	Fibrose portal com poucos septos
F3	Fibrose portal com inúmeros septos, sem cirrose
F4	Cirrose

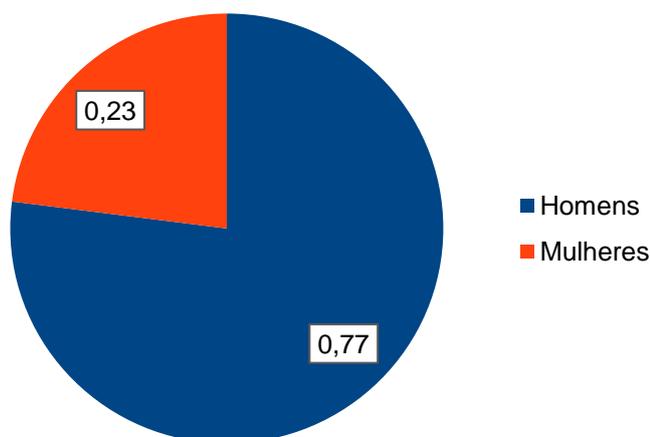
(Fonte: Os autores)

Da amostra total, foram encontrados 13 pacientes com resposta sustentada ao vírus da hepatite C, que desenvolveram o carcinoma hepatocelular, dentre os mesmos, em valores

relativos, 23% dos indivíduos são do gênero feminino, sendo 77% do gênero masculino.

Figura 1 - Gênero

Valor relativo em comparação ao gênero indivíduos que desenvolveram CHC após HCV crônica



(Fonte: Os autores)

A resposta viral sustentada (RVS) diminui as chances do indivíduo de evoluir, porém não elimina. Em pacientes com doença hepática avançada, pode-se observar casos mesmo após dez anos de erradicação do HCV. (RUSSO *et al.*, 2022). De acordo com a literatura, a presença de CHC foi maior incidente em pacientes com cirrose do que em paciente METAVIR *escore* 3 (LAZARUS; PICCHIO; COLOMBO, 2023)

Os valores encontrados pelos pacientes que desenvolveram CHC na amostragem do atual trabalho, discorre em direção a mesma tendência e quando associadas ambas estratificações, de estágios avançados de fibrose e em estágio cirrótico, mostram ainda maior expressividade totalizando esses 76% da amostra de pacientes com neoplasia.

Tabela 2 – Grau de fibrose em números relativos em absolutos

METAVIR	Frequência absoluta paciente com CHC	Frequência relativa paciente com CHC	Frequência Absoluta paciente Masculino com CHC	Frequência absoluta paciente Feminino com CHC
F0	0	0%	0	0
F1	1	8%	1	0
F2	1	8%	1	0
F3	3	23%	3	0
F4	7	53%	5	2
Não disponível	1	8%	0	1
Total da amostragem	13	100%	10	3

(Fonte: Os autores)

O presente estudo foi um estudo retrospectivo, que avaliou o resultado do grau de fibrose entre os pacientes com carcinoma hepatocelular após infecção crônica pelo vírus da hepatite C, entre os anos de 2015 e 2022. O rastreio para detecção do carcinoma hepatocelular deve ser realizado em pacientes com cirrose pós infecção do vírus da hepatite C (ZARSKI *et al.*, 2008). De acordo com dados teóricos, considera-se fator de risco para o desenvolvimento de CHC indivíduos do sexo masculino e infectados pelo HCV, assim como grau de fibrose avançado (GANNE-CARRIE *et al.*, 1996) presentes esses durante análise da amostra em pacientes que desenvolveram carcinoma hepatocelular. O acompanhamento da evolução da resposta hepática de cada paciente deve ser individualizado (ABDELHAMED; EL-KASSAS, 2022), mas devem-se ser considerados tais fatores de risco na monitorização em relação ao CHC, sendo o principal deles o grau de rigidez hepática.

Conclusão

Em congruência com a teoria, encontrou-se associação entre graus avançados de fibrose hepática e CHC em pacientes previamente em acompanhamento com hepatite C. Sendo, porém, limitado o estudo números quantitativos de maciez hepática pelo tamanho da

amostragem com CHC. São, por fim, necessários estudos multicêntricos para avaliação de corte quantitativo para melhor elucidação da correlação do CHC e a porcentagem de fibrose hepática.

Conflito de interesses

Não há nenhum conflito de interesses pelos desenvolvedores desse artigo.

Referências

ABDELHAMED, Walaa; EL-KASSAS, Mohamed. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C virus treatments: the bold and the beautiful. **Journal Of Viral Hepatitis**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 148-159, 12 dez. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.13778>.

ASSATO, Aline Kawassaki; PASINATO, Ana Paula Beltrame Farina; CIRQUEIRA, Cinthya dos Santos; WAKAMATSU, Alda; ALVES, Venâncio Avancini Ferreira. IMMUNOHISTOCHEMICAL ASSESSMENT OF LYMPHATIC VESSELS IN HUMAN LIVERS WITH CHRONIC HEPATITIS C - RELATION TO HISTOLOGICAL VARIABLES. **Arquivos de Gastroenterologia**, [S.L.], v. 59, n. 1, p. 58-64, mar. 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.202200001-11>.

BRASIL. Osnei Okumoto. Ministério da Saúde (org.). **Boletim Epidemiológico: hepatites virais**. 49. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 72 p.

BRASIL. Jorge Eurico Ribeiro. Ministério da Saúde (org.). **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 146 p.

BRAY, Freddie; FERLAY, Jacques; SOERJOMATARAM, Isabelle; SIEGEL, Rebecca L.; TORRE, Lindsey A.; JEMAL, Ahmedin. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.L.], v. 68, n. 6, p. 394-424, 12 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>.

Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>. Acesso em: 24 jul. 2022.

CRAIG, Amanda J.; VON FELDEN, Johann; GARCIA-LEZANA, Teresa; SARCOGNATO, Samantha; VILLANUEVA, Augusto. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 139-152, 2 dez. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0229-4>.

CORAL, Gabriela Perdomo; BRANCO, Fernanda; MEURER, Rosalva; MARCON, Patrícia dos Santos; FONTES, Paulo Roberto Ott; MATTOS, Angelo Alves de. Results Of Immunohistochemistry In The Differential Diagnosis Of Early Hepatocellular Carcinoma And Nodules With High-Grade Dysplasia In Patients With Cirrhosis. **Arquivos de Gastroenterologia**, [S.L.], v. 58, n. 1, p. 82-86, mar. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.202100000-14>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/rX3DDsJHHbpDbbTdXwsm6BM/?lang=en>. Acesso em: 12 jul. 2022.

GANNE-CARRIE, N *et al.* Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. **Hepatology**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 1112-1118, maio 1996. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510230527>.

LAZARUS, Jeffrey V.; PICCHIO, Camila A.; COLOMBO, Massimo. Hepatocellular Carcinoma Prevention in the Era of Hepatitis C Elimination. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 24, n. 18, p. 14404, 21 set. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241814404>.

MARTINS, Tatiana; NARCISO-SCHIAVON, Janaína Luz; SCHIAVON, Leonardo de Lucca. **Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C**. 2010. 6 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão-Sc, 2010.

MOTTA-LEAL-FILHO, Joaquim Maurício da. Locoregional therapies for the treatment of locally advanced hepatocellular carcinoma. **Radiologia Brasileira**, [S.L.], v. 54, n. 3, p. 9-10, jun. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2021.54.3e3>.

REINOSO-PEREIRA, Gleicy Luz *et al.* High Values Of Liver Stiffness Play An Important Role In Stratifying The Risk Of Hepatocellular Carcinoma In Cirrhotic Hepatitis C Patients. **Arquivos de Gastroenterologia**, [S.L.], v. 59, n. 2, p. 204-211, jun. 2022. FapUNIFESP (SciELO).

<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.202202000-38>.

RIBAS, João Luiz Coelho *et al.* Hepatite C: uma abordagem educacional na promoção de saúde. **Saúde e Desenvolvimento**, Curitiba, v. 2, n. 10, p. 5-17, maio 2018.

RUSSO, Francesco Paolo *et al.* Hepatocellular Carcinoma in Chronic Viral Hepatitis: where do we stand?. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 500, 2 jan. 2022. MDPI AG.
<http://dx.doi.org/10.3390/ijms23010500>.

SILVA, Alessandra Pereira da; SILVA, Andresa Pereira; SOUZA, Lohana Marques Leal de; PEIXOTO, Natália de Oliveira; GONÇALVES, Evonnildo Costa; VIANEZ JÚNIOR, João Lídio da Silva Gonçalves. Incidence of viral hepatitis in Brazil from 2009 to 2018: an epidemiological study of confirmed cases of viral hepatitis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 54, p. 2-4, dez. 2021. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0089-2020>.

ZARSKI, J.-P. *et al.* Hépatite C, cirrhose et carcinome hépatocellulaire. **Gastroentérologie Clinique Et Biologique**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 117-120, mar. 2008. Elsevier BV.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0399-8320\(08\)73274-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0399-8320(08)73274-3).