

**A taxa de mutação pre-core em pacientes com hepatite B crônica correlacionada ao HBeAg: uma revisão sistemática****The pre-core mutation rate in patients with chronic hepatitis B correlated to HBeAg: a systematic review**

Recebimento dos originais: 15/02/2019

Aceitação para publicação: 12/03/2019

**David Henrique Vieira Vilaça**

Discente do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria,  
Endereço: Rodovia BR , 230, ,Cajazeiras , 58900-000, PB, Brasil.  
Email :davidhvv@hotmail.com

**Ednan Cardoso de Sousa**

Discente do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria  
Endereço: Rodovia BR , 230, ,Cajazeiras , 58900-000, PB, Brasil.  
Email :ednanelit@hotmail.com

**Ívina Lorena Leite Pereira**

Discente do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria  
Endereço: Rodovia BR , 230, ,Cajazeiras , 58900-000, PB, Brasil.  
Email :ivinalorena@hotmail.com

**Marília Millena Remígio da Costa**

Discente do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria  
Endereço: Rodovia BR , 230, ,Cajazeiras , 58900-000, PB, Brasil.  
Email:mariliamillena@gmail.com

**Renata Livia S. F. Moreira de Medeiros**

Orientadora do Trabalho, Docente do Curso de Enfermagem da Faculdade Santa Maria,  
Endereço: Rodovia BR , 230, ,Cajazeiras , 58900-000, PB, Brasil.  
Email: renaliviamoreira@hotmail.com

**Macerlane de Lira Silva**

Docente do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria  
Rodovia BR , 230, Cajazeiras, 58900-000, PB, Brasil.  
Email : macerlane@hotmail.com

**Ocilma Barros de Quental**

Docente do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria  
Rodovia BR , 230,Cajazeiras, 58900-000, PB, Brasil.  
Email : ocilmaquental2011@hotmail.com

**RESUMO**

Introdução:A mutação pre-core do vírus da hepatite B é umas das principais causas de hepatite crônica e associado a hepatite fulminante. A infecção acomete mais de dois bilhões

de pessoas no mundo e é um problema de saúde pública. Método: Diante do contexto, esse estudo busca fazer uma revisão integrativa da literatura com as publicações dos últimos cinco anos, das bases eletrônicas de dados: PUBMED e BVS, tendo como objetivo identificar a taxa de mutação pre-core em pacientes portadores de hepatite B crônica e sua relação com HBeAg. Resultados e Discussão: Os resultados demonstram a prevalência da mutação pre-core em pacientes HBeAg negativo em relação aos positivos, consoante com o aumento da chance de desenvolver carcinoma hepatocelular e cirrose. Conclusão: A taxa de mutação é maior em pacientes com HBeAg negativos, implicando maior atenção nesse grupo, pois tal marcador quantificar a replicação viral, além disso há um discordância entre os valores das transaminase e a mutação pre-core nos resultados desse trabalho, conseqüentemente, prejudica a segurança na avaliação da atividade viral usando os critérios do antígeno HBeAg e função hepática.

**Palavras-chave:** MeSH: hepatitis; mutation, public health, epidemiology

DeCS: mutação, hepatite, saúde pública, epidemiologia.

## ABSTRACT

Introduction: The pre-core mutation of the hepatitis B virus is one of the main causes of chronic hepatitis and associated with fulminant hepatitis. The infection affects more than two billion people worldwide and is a public health problem. Method: Against this background, this study seeks to make an integrative review of the literature with the publications of the last five years, from the electronic databases: PUB-MED and VHL, with the objective of identifying the pre-core mutation rate in patients patients with chronic hepatitis B and its relation with HBeAg. Results and Discussion: The results demonstrate the prevalence of the pre-core mutation in HBeAg negative patients in relation to the positive ones, according to the increased chance of developing hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Conclusion: The mutation rate is higher in patients with negative HBeAg, implying greater attention in this group, since such a marker quantifies viral replication, in addition there is a disagreement between the values of the transaminase and the pre-core mutation in the results of this work, consequently , impairs safety in the evaluation of viral activity using the HBeAg antigen and liver function criteria.

**Key words:** MeSH: hepatitis; mutation, public health, epidemiology DeCS: mutation, hepatitis, public health, epidemiology

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é um problema de saúde pública, não apenas do Brasil, mas mundial, sendo responsável por alto índice de mortalidade e morbidade. Mais de dois bilhões de pessoas no mundo foram infectadas pelo VHB em algum momento da vida, além de 240 milhões de pessoas cronicamente infectadas, causa cerca de 6 milhões de mortes por ano.<sup>1,2</sup>

Uma mutação pontual no nucleotídeo 1896 no VHB com substituição de G por A resulta num códon de parada, neste ponto, impedindo assim a produção de HBeAg, embora

sem afetar a replicação e à produção de HBcAg. A formação desta mutação pre-core (PC) é essencialmente impedida em certos genótipos e ocorre mais frequentemente em outros.<sup>3</sup>

Clinicamente, a mutação pre-core é uma das principais causas de hepatite B crônica com HBeAg negativa e parece estar associada a relatos de hepatite fulminante, especialmente em adultos com VHB agudo adquirido.<sup>3</sup> Vários estudos demonstraram que as mutações do VHB nas regiões PC estão relacionadas com o risco de Insuficiência hepática aguda e crônica, embora o tamanho da amostra e os locais de mutação testados tenham sido limitados.<sup>4</sup>

Esse trabalho se justifica pelo fato dos altos índices de morbidade e mortalidade decorrentes retardo no diagnóstico da hepatite B devido a mutação pre-core. Dessa forma, com esse trabalho espera-se mostrar o que há de mais novo a respeito da mutação viral, com isso facilitando o acesso a informação aos profissionais de saúde. Portanto, esse trabalho tem por objetivo revisar na literatura sobre a mutação pre-core do VHB.

## **2 METODOLOGIA**

### **2.1 DESENHO DO ESTUDO E ESTRATÉGIA DE BUSCA**

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura e, por isso, não foi necessária aprovação de um Comitê de Ética e Pesquisa. A busca foi realizada nas fontes de dados eletrônicas (MEDLINE/PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por meio da combinação de descritores: “Hepatitis” AND “pre-core”. Essa revisão sistemática seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>5</sup>.

### **2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Foram incluídos todos os trabalhos encontrados nas bases de dados, realizados em seres humanos, publicados nos últimos 05 anos, em português, inglês e espanhol, pacientes portadores de hepatite B crônica e que respondiam os objetivos propostos. Foram excluídos revisões, editoriais, cartas e trabalhos que não tinham os resultados claros sobre a mutação a taxa de mutação pre-core correlacionado ao marcador HbeAg negativo e HbeAg positivo.

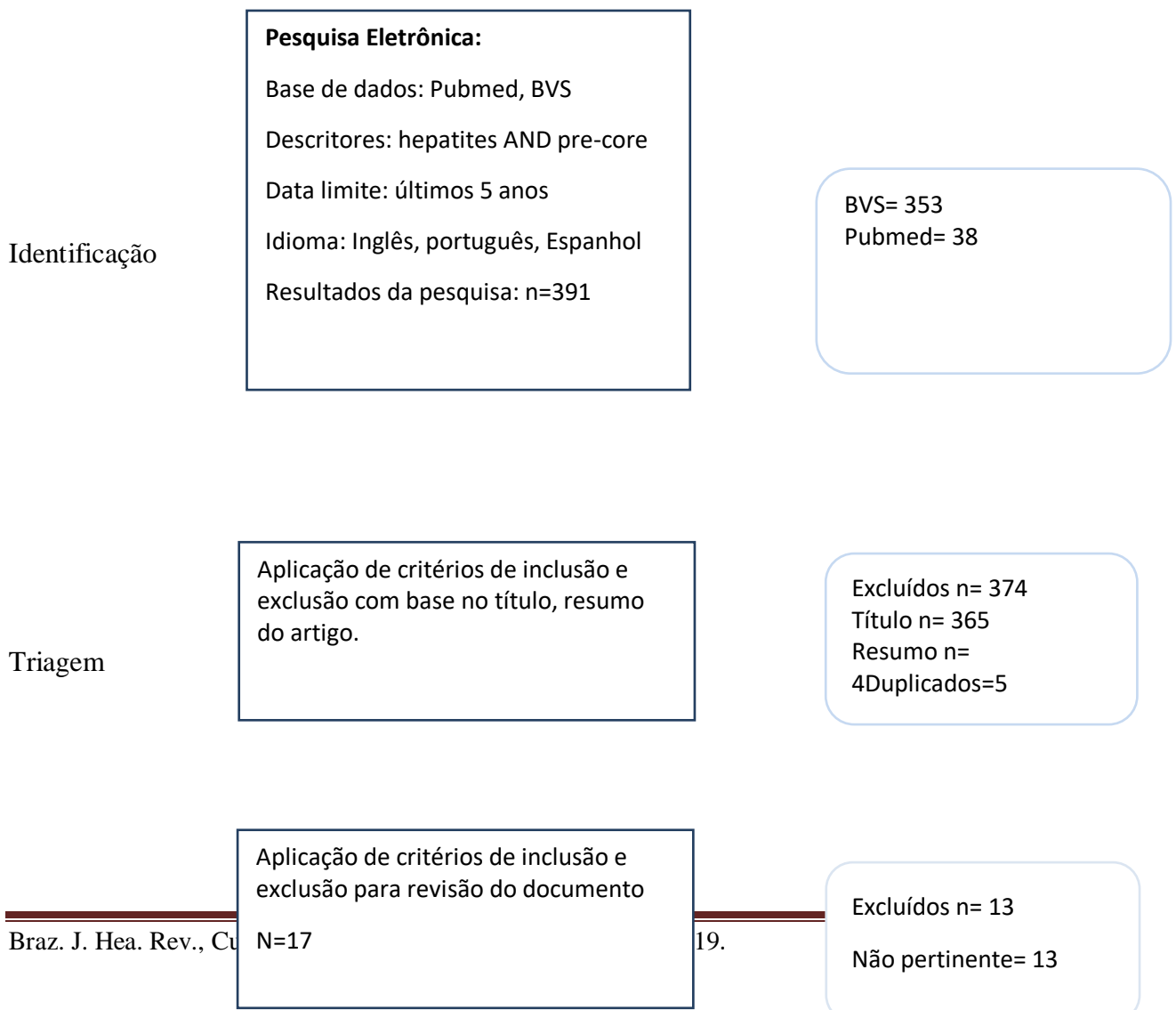
### **2.3 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS**

Dois pesquisadores independentes fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado identificando, separadamente, artigos que preenchessem corretamente os critérios de inclusão e exclusão. Após essa etapa, cada pesquisador leu

integralmente os artigos que respeitaram os critérios expostos e selecionaram apenas os compatíveis com os critérios da revisão sistemática. Em casos de dúvida, um terceiro pesquisador teria sido consultado, porém, não houve, neste estudo, discordância entre os dois primeiros pesquisadores.

## 2.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Dois pesquisadores foram responsáveis pela coleta de dados. Seguem características extraídas dos estudos: título, autores, ano de publicação, revista científica de publicação, forma de publicação, palavras-chave, origem geográfica, desenho de estudo, tamanho da amostra, métodos, período de realização da pesquisa, outros resultados da pesquisa e conclusões. Além disso, foram registrados os dados sobre os participantes de cada trabalho: número, quantidade de participantes com mutação pre-core, número de participantes com HbeAg positivo, número de participantes com HbeAg negativo, além dos marcadores de lesão hepática.



Elegibilidade

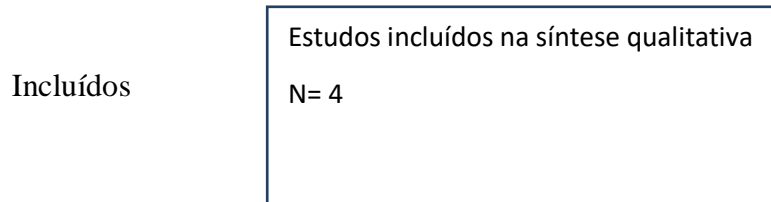


Fig.1. Fluxograma de seleção do estudo

## 2.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Dois pesquisadores fizeram a leitura dos artigos e cada um preencheu um check-list fundamentado no Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)<sup>6</sup>. Os artigos selecionados foram avaliados como tendo atingido cada item completamente ou não atingiu o item. Foram considerados artigos de qualidade aceitável, aqueles que contemplaram pelo menos 12 aspectos de maneira satisfatória. Em caso de divergências, um terceiro pesquisador teria sido consultado para avaliar o artigo, porém não foi necessário.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados qualitativamente quatro estudos pois tinham os seus resultados pertinentes com os objetivos do estudo sendo descritos o Autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos a análise da mutação pre-core, a taxa de amostras com mutação pre-core, taxa de mutação Pre-core correlacionado ao HBeAg., país onde o estudo foi realizado, e pontuação de acordo com a pontuação STROBE<sup>6</sup> (Tabela-1).

Autor	Pacientes	Taxa de	Taxa de	País	Pontuação
Ano	submetidos	amostras	Pre-core		STROBE <sup>6</sup>
	a análise	com	correlacionado		
	de	mutação	ao		

		mutação pre-core	PC	HBeAg.			
				HBeAg +	HBeAg -		
Agarwal et al., 2015 [1]	75		40%	4,8%	41,2%	India	12
Wang et al., 2016 [7]	100		51,05%	34.3%	96.2%	China	12
Mello et al., 2014 [8]	54		55.6%	0%	65,2%	Brazil	16
Moradi et al., 2013 [9]	120		99,2%	6.82%	93.18%	Iran	14

Tabela.1. Variáveis analisadas qualitativamente dos estudos selecionados.

No estudo de Wang (2016) na China, das 100 amostras de soro detectadas, 51,05% apresentaram mutações na região pre-core, sendo a taxa de mutações pre-core foi de 34,3% em pacientes com HBeAg positivo e 96,2% em pacientes com HBeAg negativos. A taxa de mutações pre-core foi significativamente maior nos pacientes com HBeAg negativo do que nos pacientes com HBeAg positivo.<sup>7</sup>

Corroborando, Agarwal (2015) na Índia, das 75 amostras de soro detectadas, 40% apresentaram mutações na região pre-core, sendo a taxa de mutações pre-core foi de 4,8% em pacientes com HBeAg positivo e 41,2% em pacientes com HBeAg negativos. A taxa de mutações pre-core foi significativamente maior nos pacientes com HBeAg negativo do que nos pacientes com HBeAg positivo.<sup>1</sup>

Sustentando o estudo Mello(2014) no Brasil, das 54 amostras de soro detectadas, 55,6% apresentaram mutações na região pre-core, sendo a taxa de mutações pre-core foi de 0% em pacientes com HBeAg positivo e 65,2% em pacientes com HBeAg negativos. A taxa

de mutações pre-core foi significativamente maior nos pacientes com HBeAg negativo do que nos pacientes com HBeAg positivo.<sup>8</sup> Contribuindo, um outro estudo realizado no Brasil mostraram que a mutação pre-core G1896A ocorreu em 36% dos pacientes brasileiros com hepatite B crônica, dentre os quais 58,6% eram HBeAg-negativos.<sup>10</sup>

Apoiando, o estudo de Moradi (2013) na Irã, das 120 amostras de soro detectadas, 99,2% apresentaram mutações na região pre-core, sendo a taxa de mutações pre-core foi de 6,82% em pacientes com HBeAg positivo e 93,18% em pacientes com HBeAg negativos. A taxa de mutações pre-core foi significativamente maior nos pacientes com HBeAg negativo do que nos pacientes com HBeAg positivo.<sup>9</sup>

A identificação de mutações pre-core e o reconhecimento da doença crônica com HBeAg negativo para hepatite B, explicam a progressão da doença. Sabe-se agora que a progressão da doença hepática pode ocorrer em indivíduos HBeAg negativos com mutação pre-core mesmo na definição de níveis de alanina aminotransferase persistentemente normais.<sup>11</sup> Os pacientes negativos de HBeAg apresentaram maior taxa de mutações na região pre-core e alterações mais graves de AST e GGT,<sup>7</sup> porém uma diferença significativa também foi observada ao comparar o estado de HBeAg e ALT, sendo os níveis elevados de ALT foram mais frequentes nos pacientes com HBeAg positivo (4/8, 50%) em comparação com os pacientes negativos com HBeAg (6/46, 13%).<sup>8</sup>

Portanto, as mutações nas regiões HBV pre-core podem causar supressão ou síntese reduzida do antígeno da hepatite Be (HBeAg), evasão do sistema de vigilância imunológica e infecção persistente, aumento da resposta imune celular hepática e dano sustentado da função hepática, associando-se a um risco aumentado de desenvolver doença hepática, incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular.<sup>1,7</sup>

#### **4 CONCLUSÃO**

A taxa de mutação é maior em pacientes com HBeAg negativos, implicando maior atenção nesse grupo, pois tal marcador quantificar a replicação viral, além disso há um discordância entre os valores das transaminase e a mutação pre-core nos resultados desse trabalho, conseqüentemente, prejudica a segurança na avaliação da atividade viral usando os critérios do antígeno HBeAg e função hepática. Fazendo-se necessário a dosagem de carga viral como maneira fidedigna da avaliação virêmica, ao qual não é realizado de rotina. Dessa forma, a perspectiva contemporânea em relação aos pacientes com HBeAg negativos é menosprezada, apesar de um aumento potencial para evolução do carcinoma hepatocelular e

cirrose, caso vírus com material genético modificado. Portanto, a mutação pre-core no âmbito da hepatite B crônica merece aprofundamento, pois ainda há poucos estudos direcionados as manifestações clínicas e laboratoriais específicas da mutação, afim de esclarecer a sua evolução e o possível desenvolvimento de tratamento específico.

### REFERÊNCIAS

- Agarwal A, Sen S, Banerjee D, Srivastava R, Praharaj A. Distribution of hepatitis B virus genotype and cancer predicting precore and basal core promoter mutations. *Medical Journal Armed Forces India*. 2015;71(3):225-32.
- Ott J, Stevens G, Groeger J, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-9.
- Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World journal of hepatology*. 2015;7(3):289.
- Hu F, Bi S, Yan H, Shi Y, Sheng J. Associations between hepatitis B virus basal core promoter/pre-core region mutations and the risk of acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Virology journal*. 2015;12(1):1.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000100.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery*. 2014;12(12):1495-9.
- Wang X-L, Ren J-P, Wang X-Q, Wang X-H, Yang S-F, Xiong Y. Mutations in pre-core and basic core promoter regions of hepatitis B virus in chronic hepatitis B patients. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(11):3268.
- Mello FMMAd, Kuniyoshi ASO, Lopes AF, Gomes-Gouvêa MS, Bertolini DA. Hepatitis B virus genotypes and mutations in the basal core promoter and pre-core/core in chronically infected patients in southern Brazil: a cross-sectional study of HBV genotypes and mutations in chronic carriers. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2014;47(6):701-8.



Moradi A, Zhand S, Ghaemi A, Javid N, Bazouri M, Tabarraei A. Mutations in pre-core and basal-core promoter regions of hepatitis B virus in chronic HBV patients from Golestan, Iran. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2014;17(5):370.

Rezende RE, Fonseca BA, Ramalho LN, Zucoloto S, Pinho JRR, Bertolini DA, et al. The precore mutation is associated with severity of liver damage in Brazilian patients with chronic hepatitis B. *Journal of clinical virology*. 2005;32(1):53-9.

Hsu Y-N, Pan CQ, Abbasi A, Xia V, Bansal R, Hu K-Q. Clinical presentation and disease phases of chronic hepatitis B using conventional versus modified ALT criteria in Asian Americans. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(4):865-71.