

FREQUÊNCIA DE POLIMORFISMOS NO GENE LECTINA LIGANTE DE MANOSE 2 (MBL2) EM PUÉRPERAS DE PARTO PREMATURO ESPONTÂNEO

Ana Luiza Santos Ribeiro de Lima¹; Marília de Carvalho Lima²

¹Estudante do Curso de Medicina - CCS – UFPE; E-mail: analuiza.srl@hotmail.com

²Docente/pesquisador do Depto Materno Infantil - CCS UFPE; E-mail: mlima@ufpe.br

Sumário: O parto prematuro apresenta incidência que se mantém constante, sendo metade dos casos ainda com etiologia considerada idiopática. O objetivo do estudo foi verificar a associação de polimorfismos no gene lectina ligante de manose 2 (*MBL2*), de fatores socioeconômicos, assistência pré-natal e reprodutivos maternos com a ocorrência do parto prematuro espontâneo. Trata-se de um estudo descritivo, com componente analítico, realizado nas maternidades dos Hospitais das Clínicas da UFPE e Agamenon Magalhães, na cidade do Recife-PE, no período de junho de 2013 a agosto de 2014. A amostra foi constituída por 189 díades puérpera-neonato, sendo 104 de parto prematuro espontâneo (55%) e 85 de parto a termo (45%). Verificamos associação das variações nos códons 54 e 57 do gene *MBL2* materno com o tipo de parto, predominando entre as puérperas de parto a termo. A frequência do parto pré-termo foi significativamente maior entre as puérperas que realizaram menos de seis consultas no pré-natal, que apresentaram baixo peso em relação à idade gestacional, antecedentes familiares de prematuridade, parto prematuro prévio, infecção do trato urinário no parto, corioamnionite e rotura prematura de membranas. Esses dados devem ser interpretados com cautela em virtude do pequeno tamanho amostral, especialmente na avaliação do polimorfismo genético. Além disso, reforçam a importância do acompanhamento pré-natal adequado para identificação e controle de fatores de risco materno associados ao parto pré-termo espontâneo.

Palavras-chave: genética; gestação; MBL2; prematuridade

INTRODUÇÃO

A prematuridade representa um forte determinante de morbimortalidade nos recém-nascidos, uma vez que as sequelas deixadas por esta condição geralmente prolongam-se por toda a vida do indivíduo. Apesar dos avanços assistenciais à saúde e de uma melhor compreensão dos eventos relacionados à gestação e ao parto, a incidência de partos prematuros se mantém constante no mundo, inclusive nos países desenvolvidos^{1,2}. De etiologia multifatorial, os eventos fisiopatogênicos que conduzem à prematuridade ainda estão pouco esclarecidos. O balanço imunológico materno e fetal é requisito para o crescimento fetal durante a gestação e, assim sendo, a identificação de polimorfismos em genes envolvidos nos processos imunológicos e na modulação da resposta inflamatória, torna-se uma promissora linha na investigação do parto prematuro espontâneo³. A lectina ligante de manose (MBL) é uma proteína sérica produzida no fígado que participa dos processos imunológicos através da ativação do sistema complemento, envolvido na defesa imediata contra infecções, além disso tem propriedades pró-inflamatórias¹. Os níveis da proteína MBL podem ser especialmente importantes durante a gestação^{3,4}, uma vez a modulação inadequada da resposta inflamatória poderia desencadear contrações uterinas e uma dilatação precoce do colo do útero, iniciando o trabalho de parto⁵. O objetivo do estudo foi verificar a associação de polimorfismos no gene lectina ligante de manose 2

(*MBL2*), de fatores socioeconômicos, assistência pré-natal e reprodutivos maternos com a ocorrência do parto prematuro espontâneo.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada no alojamento conjunto do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e no Hospital Agamenon Magalhães, na cidade do Recife-PE, no período de agosto de 2014 a julho de 2015. Este é um estudo descritivo e comparativo. A amostra total foi constituída por 189 díades puérpera-neonato. As variáveis estudadas relacionadas à mãe foram: identificação dos polimorfismos no gene *MBL-2*, condições socioeconômicas e demográficas (idade e escolaridade), assistência pré-natal, estado nutricional, exposição fumo na gestação, reprodutivas, morbidades na gestação e histórico de prematuridade; as relacionadas ao RN foram: sexo, idade gestacional, peso ao nascer. A idade gestacional do RN foi verificada através do Método de Capurro sómato-neurológico. As amostras de sangue das puérperas foram coletadas após o parto por acesso venoso periférico e mantidas em tubos contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e encaminhadas ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da Universidade Federal de Pernambuco (LIKA/UFPE) para processamento e verificação dos polimorfismos genéticos do gene *MBL2*. A genotipagem de gene *MBL2* foi realizada em 71 puérperas de parto prematuro e 62 de parto a termo. Os dados foram processados e analisados no pacote estatístico SPSS, versão 20. Essa pesquisa foi aprovada do Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE.

RESULTADOS

A amostra foi constituída por 189 díades puérpera-neonato, 104 de parto prematuro espontâneo (55%) e 85 de parto a termo (45%). Observou-se um predomínio (54%) de casos de prematuridade limítrofe ou tardia (34 a 36 semanas), enquanto 17% de prematuridade moderada (32 a 35 semanas), 18% de prematuridade grave (28 a 31 semanas) e 11% de extrema (<28 semanas). Quanto ao peso ao nascer, a maioria dos prematuros (56,9%) apresentou baixo peso (1500 a 2500g), 15,7% muito baixo peso (1000 a 1499g) e 10,8% extremo baixo peso (<1000g), de acordo com os critérios de classificação do peso ao nascer estabelecidos pela OMS. Por outro lado, no grupo de parto a termo, 9,4% dos neonatos tiveram baixo peso ao nascer. Verificamos um percentual significativamente maior de parto prematuro entre as puérperas que realizaram menos de 6 consultas no pré-natal quando comparadas com as de parto a termo (62,6% vs 25,9%). Observamos uma maior frequência de parto prematuro quando comparado ao parto a termo em nas puérperas que apresentaram baixo peso em relação à idade gestacional (38,5% vs 18,3%), antecedentes familiares de prematuridade (50% vs 34,1%), parto prematuro prévio (46,3% vs 10,0%), infecção do trato urinário no parto (20,2% vs 8,2%), corioamnionite (6,7% vs 0%) e rotura prematura de membranas (39,8% vs 14,1%). As frequências genotípicas dos polimorfismos funcionais do gene lectina ligante de manose 2 (*MBL2*) nas puérperas segundo os tipos de parto são apresentadas na Tabela 1. Os resultados mostram associação significativa dos polimorfismos de base única (Single Nucleotide Polymorphism - SNP) nos códons 54 e 57 maternos com o tipo de parto, com maior frequência do alelo B e C (polimórfico) entre as mulheres do grupo a termo.

Tabela 1: Frequência dos polimorfismos funcionais do gene *MBL2* materno segundo os tipos de parto, Recife, 2014

Variáveis	Pré-termo		Termo		<i>p</i>
	n=71	%	n=62	%	
rs11003125 (H/L)					
H/H	08	11,3	06	9,7	0,886 ^{††}
H/L	27	38,0	26	41,9	
L/L	36	50,7	30	48,4	
rs7096206 (X/Y)					
X/X	02	2,8	03	4,8	0,633 ^{††}
X/Y	19	26,8	13	21,0	
Y/Y	50	70,4	46	74,2	
Códon 52					
A/A	65	91,5	55	93,2	0,396 ^{††}
A/D	06	8,5	03	5,1	
D/D	0	0,0	01	1,7	
Códon 54					
A/A	67	94,4	47	81,0	0,012 ^{††}
A/B	04	5,6	05	8,6	
B/B	0	0,0	06	10,3	
Códon 57					
A/A	64	91,1	45	90,0	0,001 ^{††}
A/C	07	9,9	0	0,0	
C/C	0	0,0	05	10,0	

^{††} Teste Exato de Fisher

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi identificada associação significativa dos polimorfismos de base única nos códons 54 e 57 maternos com o tipo de parto, com maior frequência dos genótipos polimórficos (heterozigoto ou homozigoto) entre as mulheres do grupo a termo. Mulheres com baixo peso no final da gestação tiveram maior frequência de parto prematuro do que aquelas com peso adequado ou sobrepeso, semelhantemente aos achados de Ip et al.⁶ A infecção urinária no momento do parto foi considerada um fator que influenciou uma maior ocorrência de parto prematuro espontâneo, resultado semelhante ao observado por Passini et al.⁷ em puérperas das diversas regiões do Brasil. A ocorrência de corioamnionite ou infecção intra-amniótica aguda, também demonstrou associação com o parto prematuro espontâneo, sendo um fator comumente relacionado à infecção do trato urinário e à rotura prematura de membranas⁸. A rotura prematura das membranas, considerada uma intercorrência na gravidez fortemente associada ao parto prematuro espontâneo⁹, elevou significativamente a frequência para este desfecho na amostra investigada. Por último, a recorrência de parto prematuro espontâneo e a existência de outros casos de prematuridade na família demonstraram relação com o desfecho investigado. Estes dados suportam o papel da interação entre os fatores genéticos e os fatores de risco ambientais individuais no parto pré-termo. Eles são consonantes com a literatura e corroboram com as observações de Boyd et al.¹⁰, que indicam a história prévia de parto prematuro espontâneo como um dos principais marcadores para identificação de mulheres com risco para o parto pré-termo.

CONCLUSÕES

Conclui-se que a presença dos polimorfismos funcionais nos códons 54 e 57 do gene lectina ligante de manose 2 (*MBL2*) materno promoveu um efeito protetor sobre a ocorrência do parto pré-termo espontâneo na amostra investigada. No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela em virtude do pequeno tamanho amostral, especialmente na avaliação do polimorfismo genético. Além disso, reforçam a importância do acompanhamento pré-natal adequado para identificação e controle de fatores de risco materno associados ao parto pré-termo espontâneo.

AGRADECIMENTOS

À Prof^ª. Marília Lima pelo apoio e paciência, à Lícia, pelo carinho e dedicação, à Marcela e Carolina pelo companheirismo, ao CNPq pelo apoio financeiro, à equipe da maternidade do HC UFPE e HAM e a todas as mães que gentilmente participaram e permitiram a participação de seus filhos nesta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Heitzeneder S, Seidel M, Förster-Waldl E, Heitger A. Mannan-binding lectin deficiency - Good news, bad news, doesn't matter? *Clin Immunol*. 2012;143(1):22-38.
2. Vianna P, Da Silva GK, Dos Santos BP, Bauer ME, Dalmáz CA, Bandinelli E, Chies JA. Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and pre-eclampsia in Brazilian women. *Am J Reprod Immunol*. 2010;64(5):359-74.
3. van de Geijn FE, Dolhain RJ, van Rijs W, Willemsen SP, Hazes JM, de Groot CJ. Mannose-binding lectin genotypes are associated with shorter gestational age. An evolutionary advantage of low MBL production genotypes? *Mol Immunol*. 2008;45(5):1514-8.
4. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *Intern Med J*. 2005;35(9):548-55.
5. Christiansen OB, Nielsen HS, Lund M, Steffensen R, Varming K. Mannose-binding lectin-2 genotypes and recurrent late pregnancy losses. *Hum Reprod*. 2009;24(2):291-9.
6. IP M, Peyman E, Lohsoonthorn V, Williams M A. A case-control study of preterm delivery risk factors according to clinical subtypes and severity. *J Obstetr Gynaecol Res*. 2010;36:34-44.
7. Passini R, Cecatt JG, Lajos GJ et al. Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth (EMIP): Prevalence and Factors Associated with Spontaneous Preterm Birth. *PLoS ONE*;2014;9,e109069, 2014.
8. Machado JR, Rocha LP, Barrilari SEG et al. Influência das intercorrências maternas e fetais nos diferentes graus de corioamnionite. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012; 34:153-7.
9. Melo N R. Manual de Gestação de Alto Risco. Febrasgo, p. 1-220, 2011.
10. Boyd HA, Poulsen G, Wohlfahrt J et al. Maternal contributions to preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2009; 170:1358-64.