



Impactos do uso gestacional de betametasona nos níveis dos mRNAs de CD206 e CD163 no colostro de parturientes

Rocha, D.F.; Luz, A.G.

INTRODUÇÃO

O leite materno funciona como um veículo pelo qual o recém-nascido recebe, além de nutrientes, outras substâncias cruciais para o desenvolvimento de seu sistema imune durante os primeiros dias de vida. Dentre estas substâncias encontram-se uma complexa mistura de citocinas que estão moduladas durante o periparto.

Já é conhecido que a condição de nascimento pré-termo aliada ao uso de corticoterapia antenatal aumenta o nível de uma destas citocinas no colostro materno em especial, o TGF β , fator de transformação de crescimento do tipo β , um estimulador da polarização de macrófagos para o eixo M2.

Apesar disto, não se sabe se o uso de corticoterapia antenatal em mulheres que deram à luz a recém-nascidos (RN) pré-termos está associado a um aumento de marcadores M2, CD206 e CD163, no colostro.

OBJETIVOS

Demonstrar se o colostro das mulheres que deram à luz à RN pré-termos e fizeram uso de betametasona na gestação apresentam alterações na quantidade dos mRNAs para CD206 e CD163 no colostro.

MÉTODO E DESENHO DO ESTUDO

Após aprovação do Comitê de ética em pesquisa (CEP), foi realizado um estudo prospectivo a fim de avaliar as correlações entre a exposição não aleatória a uma intervenção presente, que nesse caso é o uso de betametasona no final da gestação, e suas possíveis repercussões no perfil de expressão desses marcadores através da quantificação do mRNA dos mesmos no colostro materno. Para isso foram convidadas a participar do estudo mulheres que tiveram parto no CAISM – Unicamp, no período de 2017-2019.

Após o aceite em participar da pesquisa e assinatura do TCLE, foi então, realizada a coleta de leite de mulheres para avaliação por Reação em Cadeira de Polimerase (PCR). Foram excluídas do estudo as mulheres que fizeram uso crônico de corticoide, as portadoras de Lúpus, Diabetes Tipo 1, Diabetes Tipo 2 ou artrite reumatoide, as com o diagnóstico de Diabetes gestacional, Hipertensão arterial crônica ou gestacional, e as com IMC maior que 24.9.

Foi realizada a extração de RNA, síntese de cDNA e transcrição reversa convencional e os cDNAs foram usados para quantificação da transcrição de CD206 e CD163. No fim, foram realizadas as reações de PCR em cada amostra.

RESULTADOS

Analisando os dados da tabela abaixo, podemos verificar que, em relação às características gerais apresentadas, o grupo Caso e o grupo Controle possuem alguns parâmetros que não apresentaram divergências e outros que apresentaram.

Em relação à idade das mulheres, em anos, a média do grupo Controle foi 26, e a média do grupo Caso foi 25. Em relação ao peso das mulheres, em quilos, a média do grupo Controle foi de $58,94 \pm 1,42$, e do grupo Caso foi $59,31 \pm 1,53$. Em relação ao IMC, em Kg/m^2 a média do grupo Controle foi $21,97 \pm 0,45$ e a média do grupo Caso foi $22,77 \pm 0,60$. Dos parâmetros apresentados até agora, não houve divergência significativa para as análises realizadas.

O Capurro, em semanas + dias, apresentou diferença do grupo Controle, 39+2, para o grupo Caso 35+5, o que seria esperado pelo fato do uso de betametasona no grupo Caso estar relacionado a prematuridade, sendo assim, seria esperado que o Capurro desses recém-nascidos fosse menor. A idade gestacional do parto, em semanas + dias, também apresentou diferença do grupo Controle, 39+4, em relação ao grupo Caso, 35+1, pois no grupo Caso estavam as puérperas que fizeram uso da betametasona por conta de parto prematuro, dessa forma, a idade gestacional do parto é geralmente menor. Em relação a idade gestacional do uso de betametasona, em semanas + dias, só possuímos os dados do grupo Caso, 32+1, pois apenas esse grupo fez uso do medicamento. No grupo controle fazer uso de corticoide era fator de exclusão. Em relação ao peso do recém-nascido, em quilos, a média do grupo Controle foi $3,149 \pm 0,08$ e do grupo Caso foi $2,456 \pm 0,11$, apresentando diferença, pois os recém-nascidos que sofreram parto prematuro geralmente apresentam um peso menor que os recém nascidos a termo.

Tabela 1. Características Gerais

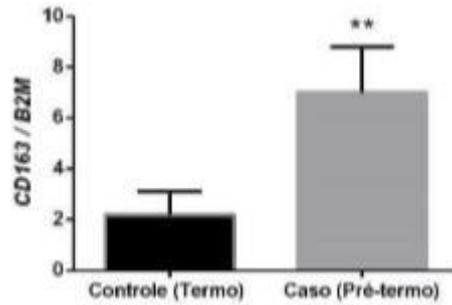
Características Gerais	Controle (n = 30)	Caso (n = 30)	p Valor
Idade mãe, anos	26 (22 – 29)	25 (22 – 33)	0,84
Peso mãe, Kg	$58,94 \pm 1,42$	$59,31 \pm 1,53$	0,86
IMC mãe, Kg/m^2	$21,97 \pm 0,45$	$22,77 \pm 0,60$	0,29
Capurro, semanas + dias	39+2 (39+1 – 40+0)	35+5 (34+1 – 38+0)	<0,001
Idade gestacional (parto), semanas + dias	39+4 (38+4 – 40+0)	35+1 (33+5 – 37+0)	<0,001
Idade gestacional (beta), semanas + dias		32+1 (30+6 – 33+3)	
Peso RN, Kg	$3,149 \pm 0,08$	$2,456 \pm 0,11$	< 0,0001

IMC, Índice de massa corpórea; RN, recém-nascido. As variáveis contínuas estão expressas como média \pm desvio padrão para dados paramétricos ou mediana (1^a, 3^a quartis) para dados não paramétricos. As variáveis contínuas são apresentadas como número (porcentagens). Os testes t de Student e de Mann-Whitney foram realizados de acordo com a distribuição de dados e o teste exato de Fisher foi utilizado para comparar variáveis categóricas.

*p-valor < 0,05

Foram analisados no leite das pacientes os genes marcadores específicos de macrófagos M2, CD163 e CD206. A análise foi realizada por qPCR. Viu-se, então, que tanto o CD163 (figura 1.A) quando o CD206 (figura 1.B) estão aumentados no grupo Caso em relação ao Controle (p=0,001 e p=0,0001, respectivamente).

A.



B.

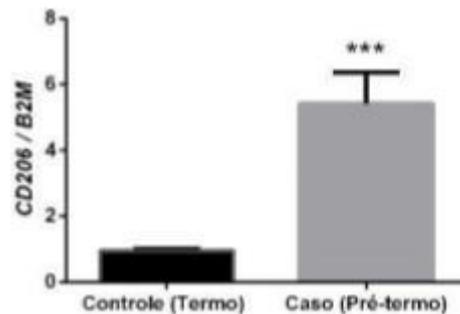


Figura 1. Análise da expressão gênica por qPCR dos genes envolvidos no perfil de macrófagos no leite em relação ao B2M nos partos por via vaginal (n = 13 no grupo Controle e n = 14 no grupo Caso).

A. CD163; B. CD206. Os resultados estão expressos como média ± EPM. *p<0,05 vs. Controle (Termo). Os testes t de Student e de Mann-Whitney foram realizados de acordo com a distribuição de dados.

CONCLUSÃO

Na Tabela 1, citada anteriormente, é realizada a comparação entre características gerais (peso, IMC, idade maternas e peso, Capurro e idade gestacional do RN) entre os grupos Caso e Controle. Em relação ao peso, idade e IMC maternos não houve diferença significativa entre os grupos em relação à esses parâmetros, comprovando, assim, uma homogeneidade entre os 2 grupos ($p > 0.05$ em todos os parâmetros citados). Já em relação ao RN, percebe-se que no grupo controle o peso, idade gestacional e Capurro tem valores mais elevados em comparação ao grupo caso ($p < 0.05$ para todos os parâmetros citados). Essa diferença era esperada previamente, devido às indicações do uso da Betametasona, que se relacionam ao trabalho de parto prematuro, com nascimento de RN com menor peso, Capurro e idade gestacional.

O uso da corticoterapia durante a gestação aumenta o número de macrófagos do subtipo M2, provavelmente por via $TGF\beta$, como mostrado nas figuras 1.A e 1.B, onde os genes analisados estão aumentados no grupo Caso em relação ao grupo Controle. Observamos através das análises realizadas, que o CD206 aumenta 474% no grupo Caso em relação ao Controle, e o CD163 aumenta 222%. Para a compreensão das implicações clínicas deste aumento, assim como o impacto dessa elevação para a criança que recebe o colostro e para as mulheres que o produz, estudos futuros devem ser realizados.

