

CONCENTRAÇÃO DE IgG ANTI-SARAMPO EM SOROS MATERNOS E DO CORDÃO UMBILICAL

Segundo o estado vacinal das mães*

GUILHERME GONÇALVES, HELENA REBELO DE ANDRADE, FELICITY CUTTS

Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA). Delegação no Porto.

Serviço de Higiene e Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Lisboa.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Sector de Vírus Respiratórios.

London School of Hygiene and Tropical Medicine. University of London. England.

RESUMO

Foi realizado um estudo sobre imunidade passiva contra o sarampo em quatro hospitais da área metropolitana do Porto. Pretendia-se avaliar se a vacinação prévia contra o sarampo estava associada à concentração de IgG anti-sarampo em soros de puérperas e seus recém-nascidos e à eficácia do transporte transplacentar desse anticorpo específico. Foram recrutadas 1539 mulheres e respectivos recém-nascidos. Foi colhido sangue do cordão umbilical e sangue venoso materno. Foi usada uma técnica imunoenzimática para dosear IgG anti-sarampo nos soros, sendo os resultados expressos em mili unidades internacionais por mililitro (mUI/ml). Foram consultados registos vacinais. A média geométrica da concentração de IgG anti-sarampo nos soros das mães vacinadas (730 mUI/ml com IC de 95% entre 602 e 884 mUI/ml; n=79) foi significativamente ($P<0,0001$) menor que a observada entre as mulheres não vacinadas (1535 mUI/ml com IC de 95% entre 1460 e 1613 mUI/ml; n=1317). O mesmo foi observado nos correspondentes soros do cordão, sendo a concentração de IgG anti-sarampo entre os filhos das mulheres vacinadas (1083 mUI/ml com IC de 95% entre 908 e 1291 mUI/ml) significativamente ($P<0,0001$) menor que a observada entre os filhos das mulheres não vacinadas (2230 mUI/ml com IC de 95% entre 2119 e 2347 mUI/ml). A eficácia do transporte transplacentar de IgG anti-sarampo, medida pela razão entre as concentrações no cordão e no soro materno, foi independente do estado vacinal das mulheres ($P=0,67$). As concentrações de IgG anti-sarampo observadas neste trabalho são semelhantes às verificadas noutro estudo, na África do Sul, e maiores do que as observadas na Grã-Bretanha. As diferenças entre os níveis de anticorpos contra o sarampo nos grupos de mulheres vacinadas e não vacinadas (e respectivos recém-nascidos) são consistentes com os achados de outros estudos, realizados em diversos países. É possível que venha a ser recomendada uma idade mais precoce para vacinar contra o sarampo, quando a maioria dos recém-nascidos portugueses forem filhos de mulheres vacinadas na infância.

SUMMARY

Measles Specific IgG Concentration in Maternal and Cord Sera According to the mother's vaccination status

A study on passive immunity against measles was conducted in four hospitals of Oporto, Portugal. The objectives were to assess whether maternal measles vaccination status was associated to the levels of measles IgG in maternal and cord sera, and with the transplacental transport efficiency. Cord and venous maternal blood samples were collected from 1539 mother-child pairs enrolled. An enzyme immunoassay was used to measure measles IgG levels in the study

*Trabalho financiado pela Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica e Ministério da Saúde
Projecto n° PBIC/T/SAU/1522/93

sera. Results were expressed in mIU/ml. Vaccination records were consulted. Geometric mean concentration of measles IgG among vaccinated mothers (730 mIU/ml; 95% CI 602 to 884 mIU/ml; n=79) was significantly ($P<0,0001$) lower than among their unvaccinated counterparts (1535 mIU/ml; 95% CI 1460 to 1613 mIU/ml; n=1317). The same was observed in the corresponding cord sera: those born to vaccinated mothers had significantly ($P<0,0001$) lower levels of measles IgG (1083 mIU/ml; 95% CI 908 to 1291) than the new-borns of unvaccinated mothers (2230 mIU/ml; 95% CI 2119 to 2347). Transplacental transport efficiency was not related with maternal vaccination status ($P=0,67$). Measles IgG levels observed in this Portuguese study were similar to those observed in a study conducted in South Africa, but higher than those reported in a British study. The differences in measles IgG levels between vaccinated and unvaccinated mothers (and corresponding new-borns) are consistent with similar findings already published in different countries. The lower levels of measles IgG among children born to vaccinated mothers may lead to the anticipation of the recommended age to vaccinate against measles in Portugal.

INTRODUÇÃO

Muito antes do aparecimento da vacina contra o sarampo, quando a doença atingia praticamente toda a gente uma vez na vida, verificou-se que as crianças nasciam com um certo nível de imunidade contra a doença¹. Mesmo antes de se conhecer o mecanismo biológico responsável por este tipo de imunidade, tinha sido levantada a hipótese de se tratar da transmissão transplacentar de anticorpos maternos^{1,2}. Sabe-se hoje que a placenta transporta activamente IgG materna para o sangue do feto^{3,4}, mesmo contra gradiente, e que praticamente não existe IgM, IgA ou IgD na circulação fetal³. Apesar da limitada capacidade que o feto tem de produzir IgG endógena, muito dificilmente se detecta esta IgG no sangue fetal⁵. Por isso, praticamente toda a IgG presente no sangue do cordão umbilical é de origem materna⁵. Sabe-se hoje em dia que a IgG anti-sarampo sérica (fundamentalmente IgG1) é o elemento essencial na imunidade contra a infecção⁶ pelo vírus selvagem e que a presença deste anticorpos específicos de origem materna explica o estado imune dos recém-nascidos⁶.

Em diversos países que iniciaram a vacinação anti-sarampo nos anos sessenta e setenta, as crianças do sexo feminino cobertas por essa vacinação atingiram já a idade fértil. Diversos estudos têm levantado a hipótese e de os filhos dessas mulheres previamente vacinadas serem susceptíveis ao sarampo, e necessitarem de ser vacinados mais cedo do que os nascidos de mães não vacinadas, as quais, muito provavelmente, se tornaram imunes após infecção pelo vírus selvagem. Em dois desses estudos,

os níveis de IgG anti-sarampo (IgG-AS) apenas foram medidos nas crianças^{7,8} e somente num deles o estado vacinal das mães foi directamente avaliado⁸. Num estudo em que a medição de anticorpos foi feita nos soros tanto de mães como de filhos recém-nascidos (RN)⁹, o estado vacinal das mães foi determinado por questionário, não tendo sido consultado qualquer registo escrito; além disso, a análise centrou-se na questão da idade materna e não no estado vacinal⁹.

Já depois deste estudo ter sido desenhado e feito o pedido de financiamento (Outubro de 1992) foi publicado um artigo canadiano¹⁰, no qual o estado vacinal foi verificado através de registos escritos. Além disso, não só foram colhidos soros maternos e do cordão, como foram colhidas amostras às crianças seguidas até cerca dos quatro a seis meses de vida. Os níveis de IgG-AS eram significativamente menores no grupo de mulheres vacinadas assim como nos seus filhos, quer ao nascer, quer entre os quatro e os seis meses de idade¹⁰. No Reino Unido, foi conduzido um estudo semelhante ao anterior e com conclusões análogas¹¹. No entanto, neste último artigo¹¹, os autores referiram explicitamente que o “gradiente de concentração” transplacentar de IgG-AS não era diferente nos grupos de mães vacinadas e não vacinadas. Ou seja, eficácia do transporte transplacentar de anticorpos não dependia de estes serem resultantes da vacinação ou da infecção natural.

Entetanto, a existência de níveis de IgG anti-sarampo inferiores nas mulheres vacinadas e seus filhos, quando comparados com as mulheres (e seus filhos) que foram

SIGLAS E ABREVIATURAS

EIA = *enzyme immunoassay* = técnica imunoenzimática de doseamento
 CS = Centro de Saúde
 IgA = imunoglobulina da classe A
 IgG = imunoglobulina da classe G
 IgG-AS = imunoglobulina da classe G, específica anti-sarampo
 MGC = média geométrica da concentração
 oC = temperatura em graus Celcius
 RN = recém-nascido

BIS = Boletim Individual de Saúde (contem informação sobre vacinações)
 IC 95% = intervalo de confiança de 95%
 IgD = imunoglobulina da classe D
 IgG1 = imunoglobulina da classe G, sub-classe 1
 IgM = imunoglobulina da classe M
 mIU/ml = mili unidades internacionais por mililitro
 PNV = Programa Nacional de Vacinação

infectadas com o vírus selvagem, tem sido consistentemente confirmada noutros países, como os Estados Unidos da América (EUA)¹², e Israel¹³.

A importância destes achados resulta da eventual necessidade de recomendar a vacinação mais precoce dos filhos de mulheres previamente vacinadas durante a infância, uma vez que mais precocemente terão níveis de IgG anti-sarampo de origem materna inferiores aos que conferem imunidade (200 mUI/ml)¹⁴, e mesmo inferiores aos que interferem com a vacina (40 mUI/ml)^{15, 16}. À medida que a proporção de recém-nascidos de mães vacinadas for aumentando num determinado país, põe-se a questão da necessidade de mudança da idade recomendada (antecipando-a) para a vacinação contra o sarampo^{11,13,17,18}, de todas as crianças e não apenas de um grupo.

Em Portugal, a vacinação contra o sarampo iniciou-se em 1973, com uma campanha nacional em que foi administrada uma vacina monovalente contra o sarampo a crianças com 12 ou mais meses de idade e menos de cinco anos, que ainda não tinham tido sarampo¹⁹. Em 1974, a vacinação anti-sarampo passou a fazer parte do calendário de rotina do Programa Nacional de Vacinação (PNV)¹⁹. Durante os primeiros anos, a taxa de cobertura vacinal foi baixa; em 1983 a cobertura vacinal pela vacina anti-sarampo, aos dois anos de idade era de 47,2%^{20,21}, tendo subido, principalmente após a epidemia de 1985; o referido indicador de cobertura foi de 69,3%, 84,3% e 95,6% respectivamente em 1987, 1988 e 1989^{20,21}; a partir de então as taxas de cobertura têm-se mantido a níveis muito altos (próximos dos 95%). Portanto, as mulheres portuguesas nascidas antes de 1968 não receberam vacina antisarampo e, muito provavelmente foram infectadas pelo vírus selvagem. Por outro lado, menos de metade das mulheres nascidas entre 1968 e 1983 foram vacinadas.

Este estudo pretendia avaliar se a vacinação prévia contra o sarampo estava associada à concentração de IgG anti-sarampo em soros de puérperas e seus recém-nascidos (RN) e à eficácia do transporte transplacentar desse anticorpo específico, em Portugal.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi conduzido nos Serviços de Obstetrícia dos seguintes Hospitais: S.João, Santo António e Maternidade Júlio Dinis, no Porto, e Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Foi obtida autorização das Comissões de Ética e consentimento informado (escrito) das mães. O recrutamento de puérperas e recém-nascidos decorreu, de forma intermitente, entre Março de

1993 e Abril de 1994. Aos participantes, foram colhidas amostras de sangue do cordão umbilical, ao nascer, e de sangue venoso da mãe respectiva. O sangue foi deixado coagular espontaneamente à temperatura ambiente. Os soros foram separados e congelados a -20°C até à realização da prova laboratorial. Para recolha de informação foram consultados os processos clínicos e as mães foram entrevistadas. Foi solicitada às mães a apresentação do Boletim Individual de Saúde (BIS) (que contem informação sobre vacinações); no caso das mães nascidas depois de 1967, que não apresentaram o seu BIS, foram consultados os ficheiros de vacinação nos Centros de Saúde (CS) da sua área de residência e também naqueles (CS) onde referiram ter sido vacinadas em crianças.

Os doseamentos de IgG anti-sarampo (IgG-AS) foram efectuados no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, em Lisboa, usando uma técnica imunoenzimática (EIA) comercial (14458 Measles Virus IgG EIA, Diagnostica, Merck). Em cada ensaio foi usada uma curva de referência com um soro padrão português²², que por sua vez tinha sido calibrado pelo soro internacional de referência²³, permitindo assim que as concentrações de IgG-AS séricas fossem expressas em mili unidades internacionais por mililitro (mUI/ml).

Como forma de avaliar a eficácia do transporte transplacentar de IgG-AS foi calculada, para cada par mãe-filho, um parâmetro que é a razão das concentrações no soro do cordão e no soro materno. Assim, os valores superiores a um indicam que se verificou uma concentração transplacentar de IgG-AS, contra gradiente.

Foi utilizado o programa informático *Epi Info*²⁴ para a realização da dupla entrada e validação dos dados. Para a análise estatística foi utilizado o programa *Stata*²⁵. Devido à distribuição assimétrica dos valores, expressos em mUI/ml, foi feita a transformação logarítmica dos mesmos, para posterior uso em modelos estatísticos de análise da variância e regressão linear múltipla^{26,27}. Portanto, os valores médios de concentração expressos neste artigo correspondem a *médias geométricas* da concentração^{26,27} ou MGC.

RESULTADOS

Foram recrutadas 1539 mulheres e respectivos recém-nascidos (RN). Novecentas e vinte e quatro mulheres tinham nascido antes de 1968 e por isso assumiu-se que não podiam ter sido vacinadas contra o sarampo. Das restantes 615 mulheres, foi possível consultar os registos escritos de vacinação de 480; destas, 79 tinham recebido a vacina contra o sarampo. As distribuições das concentrações de IgG anti-sarampo (IgG-AS) por cada um

destes grupos, nos soros maternos e do cordão umbilical estão representadas nas Fig. 1 e 2, e no Quadro I.

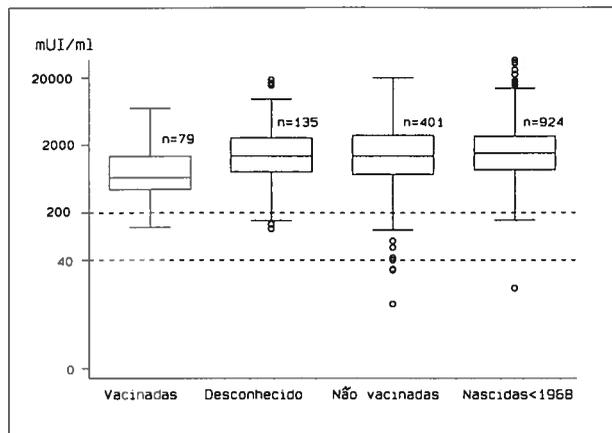


Fig 1 - Distribuições das concentrações de IgG anti-sarampo nos soros maternos por ano de nascimento e estado vacinal (contra o sarampo) das mães. Gráfico do tipo "box-and-wisker".

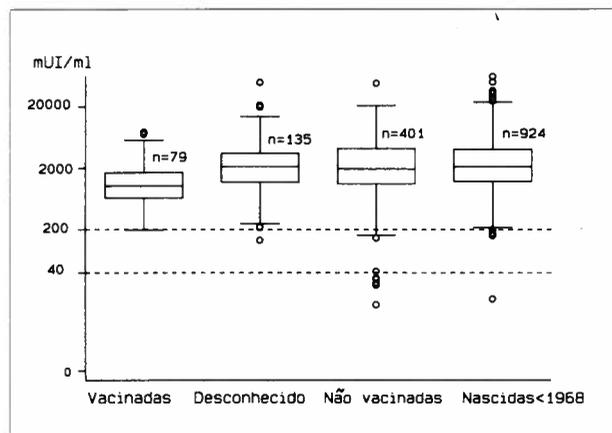


Fig 2 - Distribuições das concentrações de IgG anti-sarampo nos soros de cordão umbilical por ano de nascimento e estado vacinal (contra o sarampo) das mães. Gráfico do tipo "box-and-wisker".

Quadro I – Médias geométricas das concentrações (MGC) de IgG anti-sarampo (em mUI/ml) nos soros maternos e do cordão umbilical dos filhos respectivos, por anos de nascimento e estado vacinal da mãe.

Ano de Nascimento	Estado Vacinal (vacina contra o sarampo)	Nº	MGC em mUI/ml	
			Soros Maternos	Soros do Cordão
Todos	Qualquer	1539	1431	2084
Depois de 1967	Vacinadas	79	730	1083
	Desconhecido	135	1343	2027
	Não vacinadas	401	1379	1991
Antes de 1968	Não Vacinadas	924	1555	2257
Qualquer Ano	Vacinadas	79	730	1083
	Não vacinadas (#)	1317	1535	2230

(#) excluindo as 8 mulheres com valores mais baixos

A concentração de IgG-AS era significativamente menor no grupo das mulheres vacinadas do que nos outros grupos (Fig. 1 e Quadro I). Quatro mulheres vaci-

nadas tinham níveis de IgG-AS abaixo de 200mUI/ml, enquanto 5, 16 e 11 mulheres dos grupos *estado vacinal desconhecido*, *não vacinadas* e *nascidas antes de 1968* tinham concentrações abaixo desse nível de 200mUI/ml (Fig. 1), considerado o limiar de protecção contra o sarampo¹⁴. A MGC do grupo cujo estado vacinal era desconhecido tinha um valor intermédio entre o das vacinadas e não vacinadas, mas não era significativamente menor que a deste último grupo. As mulheres não vacinadas nascidas antes de 1968 tinham níveis de IgG-AS superiores às não vacinadas nascidas depois de 1967, mas essa diferença não era estatisticamente significativa. Por isso, para análise posterior, esses dois grupos foram agregados num só (n=1317; Quadro I e Fig. 3). Oito mulheres não vacinadas (sete delas nascidas depois de 1967) tinham concentrações de IgG-AS abaixo de 77 mUI/ml (abaixo de três vezes o desvio padrão da média geométrica) sendo claramente *outliers* (Fig. 1); foi assumido que estas oito mulheres pertencem aquele grupo minoritário de pessoas que nunca contactaram com o vírus do sarampo, sendo susceptíveis.

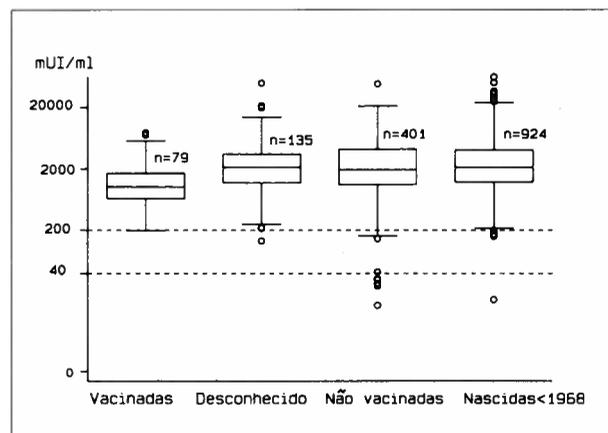


Fig 3 - Concentrações de IgG anti-sarampo nos soros maternos do cordão umbilical por estado vacinal (contra o sarampo) das mães. Representadas as médias geométricas e intervalos de confiança de 95%.

Em análise multivariável, para além do estado vacinal, somente o nível educacional da mãe estava associado à concentração de IgG-AS, e somente entre as não vacinadas: os níveis educacionais mais altos correlacionavam-se com concentrações de IgG-AS mais altos. O modelo de regressão linear contendo estado vacinal explicava 3% da variação da concentração de IgG-AS; adicionando o nível educacional da mãe apenas melhorava a preditibilidade do modelo para 4,2%. As mulheres vacinadas pertenciam ao grupo etário mais jovem, mas a idade materna não estava associada ao nível de IgG-AS quando se controlava para o estado vacinal.

De forma análoga, as comparações descritas no parágrafo anterior são válidas quando se comparam concentrações de IgG-AS nos soros do cordão, por anos de nascimento e estado vacinal das mães (Fig. 2 e Quadro I). No entanto, as concentrações nos soros do cordão são superiores aos das mães, em qualquer dos grupos considerados (Quadro I), o que resulta do facto de, em 84% dos pares, a concentração de IgG-AS ser maior no soro do cordão do que no respectivo soro materno. A concentração de IgG-AS no soro do cordão umbilical foi, em média (geométrica), 1,46 vezes superior à concentração no soro materno respectivo, com uma enorme variabilidade, entre 0,13 e 10,0, nos 1531 pares considerados (excluídos os oito atrás referidos).

Quando a análise foi feita agregando todas as mulheres não vacinadas num só grupo (n=1317), as MGC de IgG-AS foram significativamente menores nas mulheres vacinadas (P<0,0001) e respectivos RN (P<0,0001) (Fig. 3 e Quadros II e III). As razões de concentração cordão/mãe não foram significativamente diferentes nos dois grupos (P=0,67), ou seja, a menor MGC nos filhos

Quadro II – Médias geométricas das concentrações (MGC) de IgG anti-sarampo nos soros maternos, por estado vacinal das mães, em diferentes estudos que usaram uma técnica imunoenzimática de doseamento.

Referência	MGC (IC de 95%)	Razão das MGC	
País	n	em mUI/ml	Vacinadas/Não vac.
Presente estudo	79 (v)	730 (602; 884)	0,48
Portugal	1317 (n)	1535 (1460; 1613)	
Brugha et al. 1996 ¹¹	161 (v)	426 (358; 506)	0,48
Reino Unido	148 (n)	882 (737; 1055)	

Legenda: (v) = vacinadas; (n) = não vacinadas

Quadro III – Médias geométricas das concentrações (MGC) de IgG anti-sarampo nos soros dos cordões umbilicais, por estado vacinal das mães, em diferentes estudos que usaram uma técnica imunoenzimática de doseamento.

Referência	MGC (IC de 95%)	Razão das MGC	
País	n	em mUI/ml	Vacinadas/Não vac.
Presente estudo	79 (v)	1083 (908; 1291)	0,49
Portugal	1317 (n)	2230 (2119; 2347)	
Kiepiela et al. 1991 ²⁸	20 (n)	2148 (1607; 2877) (p)	-
Africa do Sul			

Legenda: (v) = vacinadas; (n) = não vacinadas; (p) = não são os valores observados, mas sim os valores previstos por uma curva aplicada aos valores em mUI/ml por idade das 20 crianças.

das mulheres vacinadas resulta do menor valor inicial das mães e não de uma diferente eficácia de transporte transplacentar de IgG-AS.

DISCUSSÃO

Os valores encontrados neste estudo podem ser directamente comparados com os de outros estudos em que

também foi usada uma técnica imunoenzimática (EIA) de doseamento e uma curva que permitiu a transformação dos valores de densidade óptica em mUI/ml (Quadros II e III)^{11,28}. No entanto, estas comparações são ligeiramente limitadas pelo facto de se terem usado preparações comerciais de EIA diferentes. As concentrações de IgG-AS nas mães portuguesas é maior que nas mães britânicas¹¹; isso é válido quer para mães vacinadas quer para não vacinadas, sendo a razão de concentração (Quadro II) entre os dois grupos (vacinadas v/s não vacinadas) idêntica nas duas populações¹¹. Não sabemos os valores das concentrações em RN britânicos, mas sabemos que os RN portugueses, filhos de mães não vacinadas têm concentrações idênticas às de um pequeno grupo (n=20) de RN sul africanos²⁸ (filhos de mães não vacinadas). Os níveis de IgG-AS, em RN portugueses, semelhantes aos de um país subdesenvolvido são consistentes com a situação epidemiológica portuguesa, se atendermos a que os níveis altos de cobertura vacinal são um fenómeno recente em Portugal (ver na Introdução) e que têm ocorrido sucessivas epidemias de sarampo em Portugal, nomeadamente em 1988/1989²⁹ e 1993/1994³⁰, o que poderá ter levado a sucessivos contactos subclínicos com o vírus selvagem, e consequentes estímulos para o aumento dos níveis de anticorpos³¹. Mesmo sendo válido este modelo biológico, não sabemos se, a circunstância de este estudo ter sido realizado durante o período em que ocorreu uma epidemia³⁰, pode ter influenciado os níveis de IgG-AS medidos.

A eficácia do transporte transplacentar de IgG-AS foi a mesma, independentemente do estado vacinal das mães, o que foi análogo ao relatado pelos autores britânicos¹¹. Este achado apoia a hipótese de a diferença entre os anticorpos induzidos pela vacinação ou pela doença ser quantitativa e não qualitativa.

O achado de menores níveis de IgG-AS nas mães portuguesas vacinadas (e respectivos RN) é consistente com os achados noutros países e é biologicamente plausível. O tamanho amostral usado permitiu comparações estatisticamente significativas, e intervalos de confiança das MGC razoavelmente estreitos (Fig. 3), nos dois grupos (vacinadas v/s não vacinadas). O estado vacinal foi confirmado por documentação escrita, e não nos parece plausível que qualquer potencial viés tenha afectado a validade deste estudo. A única variável de confusão identificada (nível educacional da mãe) tem um valor preditivo reduzido e não afecta a associação entre estado vacinal e nível de anticorpos; além disso, não é verosímil supor que qualquer outra potencial variável de confusão, não identificada, pudesse explicar as diferenças de con-

centrações observadas. Em conclusão, nem o acaso, nem o viés, nem variáveis de confusão, são explicações alternativas para os achados³², que portanto consideramos válidos.

Os resultados deste estudo não permitem, por si só, estimar a idade óptima para vacinar contra o sarampo, em Portugal. Infelizmente, apenas um pequeno grupo (n=43) de crianças, participantes neste estudo, foi seguida até cerca dos 11-14 meses de idade e os seus níveis de IgG-AS medidos²². Os resultados não são aqui relatados, mas de qualquer modo, tratou-se de um número demasiado pequeno para poder estimar com precisão a idade óptima para vacinar contra o sarampo, em Portugal. No entanto, as grandes diferenças de concentração de IgG-AS entre mães vacinadas e não vacinadas (e respectivos RN) apontam para uma nítida diferença entre as idades a partir da qual as crianças dos dois grupos terão níveis de IgG-AS inferiores aos que interferem com a vacinação, o que implicará, provavelmente a recomendação de uma idade mais precoce para administrar a 1ª dose de vacina antisarampo, quando a maior parte dos RN portugueses forem filhos de mães vacinadas durante a infância³¹. Esperamos que os valores publicados neste estudo possibilitem a realização de modelos matemáticos simulando diferentes semi-vidas de anticorpos maternos em lactentes e respectivas extrapolações da idade óptima para vacinar.

AGRADECIMENTOS

Aos Serviços de Obstetrícia dos Hospitais de S. João, Santo António e Maternidade Júlio Dinis, no Porto, e Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, pelo valioso apoio prestado.

À Sub-Região de Saúde do Porto, da Administração Regional de Saúde do Norte, e a todos os Centros de Saúde visitados durante este estudo, pela valiosa colaboração na detecção das fichas de vacinação das participantes.

BIBLIOGRAFIA

- HERRMAN C: The relative immunity of infants under five months of age to infection with measles. *Arch Pediatr* 1923; 40: 678-682.
- MCKANN CF, CHU FT: Antibodies in placental extracts. *J Inf Dis* 1933; 52: 268-277.
- KOHLER PF, FARR RS: Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: Evidence for an active placental IgG transport. *Nature* 1966; 210: 1070-1071.
- SAJI F, KOYAMA M, MATSUZAKI N: Current topic: human placental Fc receptors. *Placenta* 1994; 15: 453-466.
- MORTARI F, WANG J, SCHROEDER Jr HW: Human cord blood antibody repertoire. Mixed population of VH gene segments and CDR3 distribution in the expressed C_H1 and C_H2 repertoires. *J Immunol* 1993; 150: 1348-1357.
- BLACK FL: Measles active and passive immunity in a world wide perspective. *Prog Med Virol* 1989; 36: 1-33.
- CHUI LW, MARUSYK RG, PABST HF: Measles virus specific antibody in infants in a highly vaccinated society. *Journal of Medical Virology* 1991; 33: 199-204.
- JENKS PJ, CAUL EO, ROOME APCH: Maternally derived measles immunity in children of naturally infected and vaccinated mothers. *Epidem Inf* 1988; 101: 473-476.
- LENNON JL, BLACK FL: Maternally derived measles immunity in the era of vaccine-protected mothers. *J Pediatr* 1986; 108: 671-676.
- PABST HF, SPADY DW, MARUYK RG, CARSON MM, CHUI LW-L, JOFFRES MR, GRIMSRUD KM: Reduced measles immunity in infants in a well-vaccinated population. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 525-529.
- BRUGHA R, RAMSAY M, FORSEY T, BROWN D: A study of maternally derived antibody in infants born to naturally infected and vaccinated women. *Epidemiology & Infection* 1996; 117: 519-524.
- MALDONADO YA, LAWRENCE E, DEHOVITZ R, HARTZELL H, ALBRECHT P: Early loss of passive measles antibody in infants of mothers with vaccine induced immunity. *Pediatrics* 1995; 96: 447-450.
- DAGAN R, SLATER PE, DUVDEVANI P, GOLUBEV N, MENDELSON E: Decay of maternally derived antibody in a highly vaccinated population in southern Israel. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 965-969.
- CHEN RT, MARKOWITZ LE, ALBRECHT P et al: Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 1990; 162: 1036-1042.
- DABIS F, WALDMAN RJ, MANN GF et al: Loss of maternal antibody during infancy in an African city. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 264-268.
- MARKOWITZ LE, SEPULVEDA J, et al: Immunization of six-month-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines. *N Engl J Med* 1990; 322: 580-587.
- CARSON MM, SPADY DW, ALBRECHT P, BEELER JA, THIPPHAWONG J, BARRETO L, GRIMSRUD KM, PABST HF: Measles vaccination of infants in a well-vaccinated population. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 17-22.
- MARKOWITZ LE, ALBRECHT P, RHODES P, DEMONTEVERDE R, SWINT E, MAES EF, POWEL C PATRIARCA PA and THE KAISER PERMANENT MEASLES VACCINE TRIAL TEAM: Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States: impact on response to vaccination. *Pediatrics* 1996; 97: 53-58.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIRECÇÃO GERAL DOS CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS – Circular Normativa N°29/DTP de 6/08/85 – Normas de Vacinação do Programa Nacional de Vacinação. Lisboa, 1985.
- LIMA G: O sarampo que ainda temos. *Saúde em Números* 1996; 11: 9-14.
- LEITÃO AE: Sarampo em Portugal – 1989 – Alguns aspectos do surto epidémico. *Boletim Epidemiológico*, 2 (4) 1989.
- GONÇALVES G: Passive immunity against measles. PhD Thesis. University of London 1996.
- FORSEY T, HEATH AB, MINOR PD: The 1st international standard for anti-measles serum. *Biologicals* 1991; 19: 237-241.
- DEAN AG, DEAN JA, COULOMBIER D et al: Epi Info, Version 6: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, 1994.
- STATA CORPORATION 1993. Stata reference manual: release 3.1. 6th ed. College Station, TX.
- ALTMAN DG: *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall 1995: 36, 37, 143.
- KIRKWOOD BR: Transformations. In: *Essentials of Medical sta-*

tistics. Oxford: Blakwell Scientific Publications 1991: 138-146.

28. KIEPIELA P, COOVADIA HM, LOENING WEK, COWARD P, ABDOL KARIM SS: Loss of maternal measles antibody in black South African infants in the first year of life – implications for age of vaccination. S Afr Med J 1991; 79: 145-148.

29. GONÇALVES G: Eficácia vacinal durante a epidemia de sarampo de 1988 e 1989, no

Porto e arredores. Arquivos de Medicina 1996; 10: 22-27.

30. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE: Doenças de Declaração Obrigatória, 1990/1994 (Estatísticas). Lisboa, 1996.

31. CUTTS FT: The Immunological Basis for Immunization. Module 7: Measles. WHO/EPI/GEN/93.17. Expanded Programme on Immunization. World Health Organization. Geneva, 1993.

32. HENNEKENS CH, BURING JE: Epidemiology in Medicine. Boston/Toronto: Little, Brown and Company 1987: 30-53.