

TRANSMISSÃO MÃE-FILHO DE IMUNOGLOBULINAS G

ANA PAULA MACHADO, GUILHERME GONÇALVES, HENRIQUE BARROS,
M. S. J. NASCIMENTO

Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina do Porto.
Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Farmácia do Porto. Porto

RESUMO

A transmissão materno-fetal de imunoglobulinas efectua-se por transporte activo e apenas para as imunoglobulinas da classe G (IgG). Em regra, numa gestação de termo, a sua concentração é maior no sangue do cordão umbilical do que no sangue materno. Tem sido descrita uma capacidade de concentração transplacentar de IgG tanto mais elevada quanto menor a quantidade de IgG materna. Estudaram-se 44 pares mãe-filho do norte de Portugal. Pelo método de imunodifusão radial simples, doseou-se a concentração (mg/dl) de IgG nos soros materno e do cordão dos 44 pares. Nas primeiras 48 horas após o parto, realizou-se a todas as mulheres um questionário estruturado compreendendo questões referentes a aspectos clínicos, sociais e demográficos. Em 35 pares o teor de IgG do filho era superior ao da mãe. A média da razão de concentrações de IgG entre o sangue do cordão e o sangue materno correspondente foi 1,27, com um âmbito de variação entre 0,75 e 2,86. De todas as variáveis estudadas, apenas o teor de IgG materna e a idade se correlacionaram com a razão de concentrações. A concentração transplacentar de IgG diminuía à medida que aumentava o teor materno de IgG. O contributo significativo da idade materna desaparecia quando se retirava da análise uma mulher com valores extremos de IgG e de idade. Os resultados encontrados para este conjunto de pares mãe-filho portugueses foram semelhantes aos já conhecidos para outras populações caucasóides e compatíveis com os modelos actualmente propostos para a transmissão transplacentar de IgG.

SUMMARY

Mother-child transfer of class G immunoglobulins

The placental transfer of immunoglobulins is made by active transport and only IgG class of immunoglobulins is transferred. In a full-term gestation IgG concentration is usually higher in the cord serum than in the mother serum. It has been shown that the ratio of cord/maternal IgG is higher when maternal IgG values are low. A series of 44 mother-child pairs from the north of Portugal were studied. Quantitative determination of IgG in all sera was made by single radial immunodiffusion and results were expressed in milligrams/deciliter (mg/dl). In the first 48 hours after delivery, mothers were interviewed and clinical, social and demographic data were collected. In 35 pairs, cord IgG exceeded the corresponding maternal concentration. The ratio of cord/maternal IgG ranged from 0.75 to 2.86 (mean 1.27). From all studied variables only maternal IgG concentration and age were correlated with that ratio. Transplacental concentration (ratio of cord/maternal IgG) was higher for lower levels of maternal IgG. Significant contribution of maternal age did not stand when a woman with extreme values of IgG and age was withdrawn from the analysis. Values found for this series of Portuguese mother-child pairs were similar to those found for other caucasian populations and are in agreement with current proposed models for placental transfer of IgG.

* Estudo financiado pelo Projecto PBIC/SAU/1522/92 (Programa Específico das Ciências da Saúde - JNICT e Ministério da Saúde).

INTRODUÇÃO

Os recém-nascidos possuem em circulação, em condições fisiológicas, uma grande quantidade de imunoglobulinas de proveniência materna. A transmissão materno-fetal efectua-se apenas para as imunoglobulinas da classe G (IgG).

Em 1966, Kohler e Farr verificaram que a concentração de IgG no sangue do cordão umbilical era superior à do sangue materno¹, sugerindo um mecanismo de transporte activo placentário. A identificação posterior de receptores na placenta específicos para o fragmento Fc das moléculas de IgG², apoiou a hipótese de se tratar de um

processo de transporte activo, provavelmente através de um mecanismo de endocitose mediada por receptores³.

O teor de IgG fetal é influenciado por vários factores, sendo a idade gestacional um dos melhor conhecidos. A quantidade de IgG aumenta progressivamente no decorrer da gestação e só se atingem concentrações fetais superiores às maternas nas últimas semanas antes do termo⁴. Assim, a prematuridade pode associar-se a teores de IgG inferiores ao esperado.

A quantidade de IgG materna também condiciona a eficácia da transmissão transplacentar^{5,6}. A capacidade de concentração fetal de IgG é tanto maior quanto menor for a quantidade de IgG no sangue materno. Se esta for muito elevada, pode mesmo acontecer que o teor de IgG fetal ao nascimento seja inferior ao da mãe. Estas observações estão de acordo com a hipótese formulada por Brambell⁷, segundo a qual o número de receptores celulares para a IgG limita a capacidade de transporte pela placenta.

Não são conhecidos para a população portuguesa quais os teores maternos e fetais de IgG nem os factores fundamentais que determinam a transmissão materno-fetal de IgG. Com este estudo pretendemos por isso avaliar a influência da idade materna, da paridade, do peso da placenta e do recém-nascido e do ganho ponderal durante a gravidez, na transmissão materno-fetal de IgG, num grupo de mulheres residentes no norte de Portugal.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 44 pares mãe-filho cujo parto ocorreu entre 25/02/93 e 01/06/93, em duas unidades hospitalares da região do Porto, a Maternidade Júlio Dinis e o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Não foram incluídas no estudo mulheres de nacionalidade estrangeira, partos gemelares ou fetos mortos.

Após consentimento informado, obtiveram-se amostras de sangue materno, por punção venosa, no período de 2 horas antes até 2 horas após o parto, e do cordão umbilical (sangue do filho), imediatamente após o parto.

A determinação da concentração sérica de IgG total foi efectuada por imunodifusão radial simples (Kallestad Endoplate, Immunoglobulin Test Kit,). Todos os doseamentos foram efectuados sob código, na mesma sessão. O método usado permitiu quantificar a concentração de IgG total em miligramas por decilitro (mg/dl).

As quantidades de IgG no sangue materno e do cordão foram usadas como variáveis dependentes contínuas. Foi adicionalmente criada uma variável dependente contínua designada *razão de concentrações* obtida dividindo a quantidade de IgG do filho pela quantidade de IgG da mãe. Considerou-se haver concentração transplacentar sempre que essa variável era superior a um.

A todas as mulheres foi realizado um questionário estruturado, por entrevista, nas primeiras 48 horas após o parto, compreendendo questões referentes a aspectos clínicos, sociais e demográficos.

A paridade foi determinada pelo número de ordem correspondente ao nascimento actual e o ganho ponderal na gravidez pela diferença entre os pesos no fim da gestação e antes da gravidez.

A classificação social das participantes foi efectuada de acordo com a escala de Graffard⁸ que utiliza como critérios de avaliação a profissão, o nível de instrução, as fontes de rendimento familiar, o conforto do alojamento e o aspecto do bairro onde se situa a residência. Este método permite a classificação das mulheres em cinco classes (I a V), correspondendo a classe V ao grupo social de menores recursos.

A idade gestacional foi avaliada a partir da data da última menstruação, considerando-se pré-termo os recém-nascidos com menos de 37 semanas completas. Foram classificados como baixo peso os recém-nascidos com peso inferior a 2500g e macrossómicos os de peso igual ou superior a 4000g.

O registo informático dos dados, o seu processamento e análise foram efectuados em microcomputador, recorrendo ao programa Epi Info⁹. Foi feita dupla entrada dos dados seguida de validação⁹.

Para comparar as quantidades de IgG materna e do filho usou-se a prova t de Student para amostras emparelhadas.

Os valores das variáveis dependentes foram determinados para os 44 pares. Devido ao incompleto preenchimento de alguns questionários, os valores de algumas das variáveis independentes não estavam disponíveis para a totalidade da amostra.

O ajuste dos valores observados para as concentrações de IgG materna e fetal e para a razão destas concentrações a distribuições teóricas (normal e log-normal) foi avaliado pela prova de Kolmogorov-Smirnov.

O grau de dependência entre variáveis contínuas foi avaliado por correlação de Pearson, com cálculo de intervalos de confiança a 95% para as estimativas pontuais.

Foi feita análise de regressão linear simples¹⁰ tomando como variável dependente a razão de concentrações entre a quantidade de IgG no filho e na mãe, e usando como variáveis contínuas independentes a quantidade de IgG materna, a idade da mulher, a paridade, o peso da placenta, o peso do recém-nascido, o ganho ponderal durante a gravidez e a idade gestacional. As regressões foram efectuadas com e sem inclusão de um dos pares estudados, que correspondia a uma adolescente de 17 anos, com 577 mg/dl de IgG e uma razão de concentrações de 2,86 (IgG no filho/ IgG na mãe), valores estes muito afastados (mais de três desvios-padrão) da média global.

O efeito independente das variáveis explicativas foi estimado por modelos de regressão linear múltipla, por passos¹⁰, começando por um modelo saturado, e sendo retiradas sucessivamente todas as variáveis que não contribuíam significativamente para o modelo ($p < 0.05$). Finalmente foi escolhido como modelo mais adequado aos valores observados, o que incluía como variáveis independentes a quantidade de IgG materna e a idade da mulher. Tal como na análise univariada a escolha do modelo foi feita incluindo, ou não, o par atrás referido.

RESULTADOS

As mulheres incluídas no estudo (*Quadro 1*) tinham idades compreendidas entre os 17 e os 36 anos

(média = 26,4 anos; desvio padrão = 4,4), sendo 46,5% primíparas (20 mulheres). A maior parte das mulheres pertencia às classes III e IV da classificação social de Graffard. Tratava-se, assim, de uma amostra relativamente homogênea, pertencendo a grupos sociais baixos.

Quadro 1– Distribuição das mulheres incluídas no estudo por idade, paridade e classe social

	Nº	%
Grupo Etário		
≤ 19	3	6,8
20-24	13	29,5
25-29	20	45,5
30-34	6	13,6
≥ 35	2	4,5
Paridade		
1	20	46,5
2	18	41,9
3	3	7,0
4	1	2,3
6	1	2,3
Classe social (Graffard)		
I	2	5,3
II	5	13,1
III	13	34,2
IV	15	39,5
V	3	7,9

No *Quadro 2* apresentam-se as características dos recém-nascidos estudados. Apenas dois eram pré-termo e nenhum tinha idade gestacional superior a 42 semanas. Um recém-nascido apresentava baixo peso e quatro eram macrossômicos.

Quadro 2– Distribuição dos recém-nascidos por peso e idade gestacional

	Nº	%
Peso ao nascer (g)		
2000-2499	1	2,3
2500-2999	6	13,6
3000-3499	18	40,9
3500-3999	15	34,1
≥ 4000	4	9,1
Idade gestacional (semanas)		
36	2	5,3
37-38	7	18,4
39-40	21	55,3
41-42	8	21,0

O valor médio de IgG no sangue do cordão umbilical foi superior ao do sangue materno (*Quadro 3*). Os valores de IgG maternos apresentavam uma distribuição normal, enquanto nos filhos os valores observados se ajustavam a uma log-normal (*Figura 1*). A média geométrica

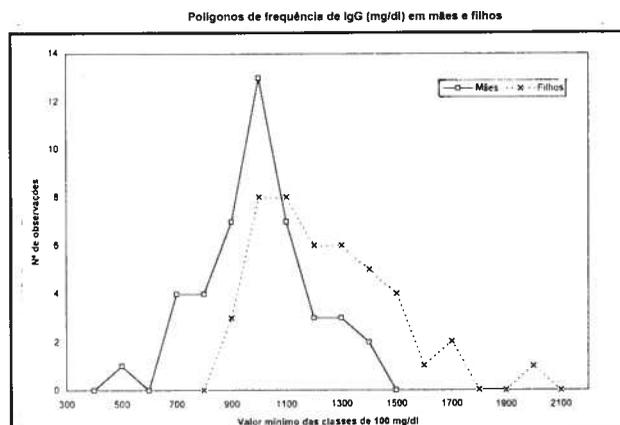


Fig. 1 – Polígonos de frequência de IgG (mg/dl) em mães e filhos

da concentração de IgG nos sangues do cordão foi de 1274,1 mg/dl.

A média das diferenças de concentrações de IgG entre o sangue do cordão e o sangue da mãe foi 240 mg/dl. A média da razão de concentrações entre o sangue do cordão e o sangue materno correspondente foi 1,27, com um âmbito de variação entre 0,75 e 2,86. As médias desta diferença e desta razão são estatisticamente significativas ($p < 0,001$) (*Quadro 4*). Em 9 pares a concentração de IgG no cordão foi inferior à do sangue materno respectivo (razão de concentrações menor que um). Nestes 9 pares, as mulheres tinham uma concentração média de IgG superior às restantes ($p < 0,05$).

Quadro 3- Valores de IgG no sangue materno e no sangue do cordão umbilical (mg/dl)

	Média Aritmética	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Mãe	1046,6	188,1	577	1451
Filho	1286,7	230,2	969	2025

Quadro 4 - Análise da diferença e da razão das concentrações de IgG total (mg/dl) entre filhos e mães

Variável	Média	Desvio Padrão	Min.	Máx.	t	p
Diferença	240	273	-354	1073	5,828	<0,001
Razão	1,27	0,35	0,748	2,860	5,117	<0,001

Observou-se uma correlação linear positiva fraca ($r = 0,16$) estatisticamente não significativa (intervalo de confiança de 95%: $-0,16 < r < 0,45$) entre a concentração de IgG do sangue do cordão e do sangue materno (*Figura 2*). A IgG materna não estava linearmente relacionada com a idade nem com a paridade. A IgG do sangue do cordão não se relacionava com o peso do recém-nascido nem com a idade gestacional.

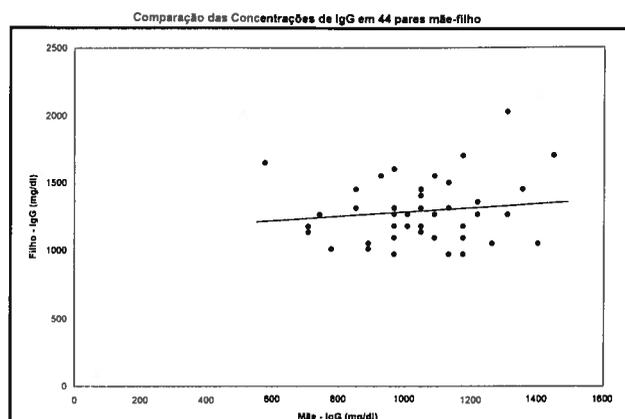


Fig. 2 – Comparação das concentrações de IgG em 44 pares mãe-filho

Na análise univariada (*Quadro 5*) apenas a quantidade de IgG materna se revelou significativamente relacionada com a razão de concentrações, quer se incluisse ou não o par com valores extremos. A razão de concentrações diminuiu com a concentração de IgG materna (*Figura 3*).

Procedendo como descrito em Material e Métodos, chegou-se a um modelo final de regressão múltipla (*Quadro 6*) que incluía apenas a quantidade de IgG materna e a idade da mulher. Excluindo da análise o caso correspondente à mãe com 17 anos, a idade materna perde o contributo significativo para explicar a variação nas razões de concentração de IgG.

Quadro 5 - Análise de regressão linear simples, usando como variável dependente a razão de concentrações entre as quantidades de IgG do filho e da mãe

Variável independente	C/ todos os pares			S/ o par c/ valores extremos		
	r2	< r <	< r <	r2	< r <	< r <
Concentração de IgG materna	0,45	-0,81	-0,47	0,37	-0,77	-0,38
Idade materna	0,06	-0,51	0,05 (*)	0,00	-0,33	0,27 (*)
Paridade	0,00	-0,36	0,24 (*)	0,00	-0,28	0,33 (*)
Peso da placenta	0,02	-0,16	0,45 (*)	0,01	-0,25	0,38 (*)
Peso do recém-nascido	0,02	-0,43	0,15 (*)	0,03	-0,44	0,15 (*)
Ganho ponderal na gravidez	0,00	-0,37	0,26 (*)	0,01	-0,25	0,40 (*)
Idade gestacional	0,03	-0,16	0,47 (*)	0,00	-0,33	0,31 (*)

(*) - Estatisticamente não significativo

DISCUSSÃO

Os valores de IgG no sangue materno, no sangue do cordão, e a razão de concentrações encontrados neste estudo, foram semelhantes aos anteriormente descritos

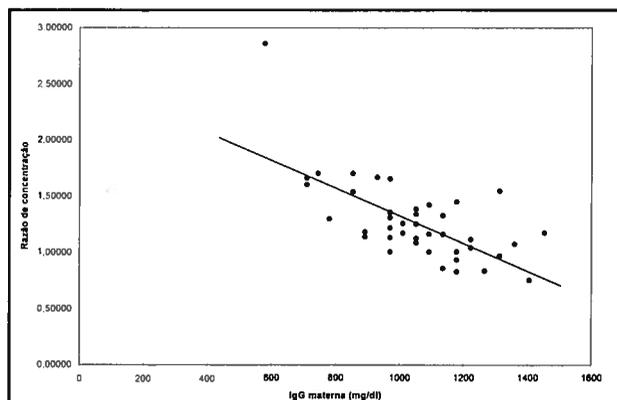


Fig. 3 – Razão de concentração Transplacentária em função da quantidade de IgG materna

Quadro 6 - Análise de regressão linear múltipla, usando como variável dependente a razão de concentrações entre as quantidades de IgG do filho e da mãe

Variáveis independentes incluídas no modelo	C/ todos os pares r2=0,49		S/ o par com valores extremos r2=0,38	
	F parcial	p	F parcial	p
Concentração de IgG materna	34,30	< 0,001	23,96	< 0,001
Idade materna	3,27	< 0,0	0,28	N.S.

N.S. - Estatisticamente não significativo

para outras populações caucasóides^{1,4-6}. Assim, nos pares mãe-filho agora avaliados, a maioria dos filhos apresentava teores de IgG superiores aos maternos e a concentração transplacentar de IgG diminuía à medida que aumentava a quantidade de IgG materna. Segundo alguns autores⁴, a partir de 1500mg/dl de IgG materna o sangue fetal teria uma quantidade de IgG inferior ao da mãe. No presente estudo, apesar de nenhuma mulher ter mais de 1451 mg/dl de IgG, não houve concentração transplacentar de IgG em 9 dos pares.

Tal como foi descrito por outros autores⁴, apesar de o valor médio de IgG no cordão ser significativamente superior ao valor médio no sangue materno, não existe correlação linear simples, estatisticamente significativa, entre eles. Este facto, associado à correlação positiva entre IgG materna e razão de concentrações, está de acordo com o modelo biológico segundo o qual a transferência materno-fetal de IgG se fará por um mecanismo activo de tipo endocitose mediada por receptores para as IgG. Provavelmente esse mecanismo assegurará o transporte de uma quantidade mínima de IgG, independentemente dos valores maternos. Como provavelmente existe um limite para a capacidade de transporte por esse mecanismo, não haverá concentração transplacentar para valores muito altos de IgG materna. Os achados deste estudo são compatíveis com este modelo apesar de não terem sido encontrados valores elevados de IgG nas mães estudadas.

A inexistência de correlação entre ganho ponderal na gravidez ou peso da placenta com a razão de concentrações poderá ser pelo menos parcialmente explicada por limitações de tamanho amostral ou pela homogeneidade da amostra que não incorporava mulheres com características usualmente associadas com prognóstico desfavorável da gravidez. Na verdade, a capacidade funcional da placenta, que poderá estar indirectamente reflectida no seu peso, interfere com o sistema de transmissão de IgG. Estudos realizados na Gâmbia¹¹ mostraram que no caso de grávidas cujas placentas estavam muito lesadas devido a infecção por *Plasmodium falciparum* a concentração transplacentar de IgG anti-tetânica era significativamente menor.

A idade, que não se correlacionava com o teor materno de IgG, pareceu estar negativamente correlacionada com a razão de concentrações. Embora a concentração transplacentar de IgG diminuísse com a idade quando avaliada para a amostra total, o seu contributo para a variação da razão de concentrações desaparecia ao excluir da análise de regressão múltipla a mulher com valores extremos (*Quadro 6*), o que é a favor de a idade não ser, realmente, um factor importante. No entanto, é prudente afirmar que esta associação necessita de ser avaliada em estudos com maior número de participantes e uma grande amplitude de idades e teores de IgG maternos.

A inexistência de correlação entre razão de concentrações e idade gestacional ou paridade também já foi anteriormente verificada¹¹ mas, ao contrário do presente trabalho, encontrou-se então correlação estatisticamente significativa entre razão de concentração e o peso do recém nascido¹¹. Neste grupo de mulheres e recém-nascidos portugueses, a inexistência de contributo significativo da idade gestacional ou do peso do recém nascido para a razão de concentrações não invalida o modelo segundo o qual a transferência placentar de IgG se dará nas últimas semanas antes de um parto de termo⁴, apenas reflectirá o facto de se terem estudado sobretudo casos de termo e com peso superior a 2500 g.

AGRADECIMENTOS

À Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica (JNICT) pela atribuição das bolsas a dois dos co-

autores: Ana Paula Machado (BJI 1385) e Guilherme Gonçalves (BD/1403/91 - ID)

Aos Directores e restantes profissionais de saúde dos Serviços de Obstetrícia da Maternidade Júlio Dinis do Porto e do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.

Ao colega Joaquim da Costa Maia pelos valiosos comentários e sugestões.

À Maria Luisa Abreu pelo seu contributo no registo informático dos dados.

Ao Paulo Campos pelo seu contributo no registo informático dos dados e elaboração das figuras.

À colega Salomé Gomes pela contribuição para o trabalho laboratorial.

BIBLIOGRAFIA

1. KOHLER PF, FARR RS: Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: evidence for an active placental IgG transport. *Nature* 1966; 210: 1070-1071
2. JOHNSON PM, BROWN PJ: Fc g receptors in the human placenta. *Placenta* 1981; 2: 2355-2365
3. EINHORN MS, GRANOFF DM, NAHM MH, QUINN A, SHACKELFORD PG: Concentrations of antibodies in paired maternal and infant sera: Relationship to IgG subclass. *J. Pediatrics* 1987; 111: 783-788
4. TOIVANEN P, MÄNTYJÄRVI R, HIRVONEN T: Maternal antibodies in human foetal sera at different stages of gestation. *Immunology* 1968; 15: 395-403
5. GENDREL D, RICHARD-LENOBLE D, BLOT P, FRIBOURG-BLANC A: Transfert des immunoglobulines et des anticorps antirougeoleux de la mère à l'enfant en Afrique et en Europe. *La Presse Medicale* 1988; 17: 1633-1636
6. GENDREL D, RICHARD-LENOBLE D, MASSAMBA MB, PICAUD A, FRANCOUAL C, BLOT P: Placental transfer of tetanus antibodies and protection of the newborn. *J. Tropical Pediatrics* 1990; 36: 279-282
7. BRAMBELL FWR: The transmission of passive immunity from mother to young. Amsterdam and London. North Holland Pub Co 1970. Citado em 5
8. HERTOGHE L, DE WALS P, BOUCKAERT A: Influences des facteurs sociaux sur la santé. Problèmes de mesure. *Archives belges de médecine sociale, hygiène, médecine du travail et médecine légale* 1980; 5-6: 221-230
9. DEAN AG, DEAN JA, BURTON AH, DICKER RC: Epi Info, Version 5: a word processing, database and statistics program for epidemiology on microcomputers. USD, Incorporated, Stone Mountain, Georgia 1990
10. KIRKWOOD BR: Essentials of Medical Statistics. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd 1988
11. BRAIR ME, BRABIN BJ, MILLIGAN P, MAXWELL S, HART CA: Reduced transfer of tetanus antibodies with placental malaria. *Lancet* 1994; 343: 208-209