

Aquisição passiva de anticorpos anti- *Dermatophagoides pteronyssinus* através de passagem transplacentária e aleitamento materno*

Passive acquisition of anti-Dermatophagoides pteronyssinus antibodies through placental transfer and breastfeeding.

Patricia Macchiaverni¹, Josias B. Frazão¹, Christina Arslanian¹,
Patrícia Palmeira², Silvana D. Severino¹, Antônio Condino-Neto³

Resumo

Introdução e objetivos: Eventos nos primeiros anos de vida podem ser responsáveis pelo aumento da prevalência de doenças alérgicas. Tendo em vista que o sistema imunológico da criança recebe anticorpos específicos a alérgenos ainda no útero e através da amamentação, caracterizamos a transferência passiva de IgG e IgA anti-*Dermatophagoides pteronyssinus* e verificamos o efeito da sensibilização materna na resposta imune humoral no cordão umbilical e no colostro.

Métodos: Colostró e amostras pareadas de soro materno e de cordão umbilical foram coletadas de treze mães sensibilizadas (RAST anti-*Der p* ≥ classe 3) e 25 mães não sensibilizadas (RAST anti-*Der p* = 0). Quantificamos os níveis totais de IgG por nefelometria e a IgA total e os anticorpos específicos anti-*Der p* por ELISA. Para análise funcional, verificamos a avididade dos anticorpos ao extrato total do ácaro, também por ELISA.

Resultados: Recém-nascidos de mães sensibilizadas apresentaram níveis significativamente mais elevados de IgG anti-*Der p* no cordão umbilical ($p=0,01$), no entanto, estes anticorpos foram detectados em todas as amostras, estando fortemente correlacionados aos níveis maternos ($r=0,81$ $p<0,001$). Não houve diferença estatística dos níveis de S-IgA do colostro entre mães sensibilizadas e não sensibilizadas e os índices de avididade dos anticorpos IgG maternos ao *Der p* não diferiram dos presentes no cordão umbilical, independente da sensibilização.

Conclusão: Está claro que RN recebem anticorpos IgG e IgA específicos ao *Der p* mesmo de mães que não são sensibilizadas a este alérgeno. No entanto, uma vez que as concentrações de IgG total e anti-*Der p*, transferidas durante a gestação, estarem correlacionadas aos níveis maternos de IgE total e anti-*Der p*, indica que a sensibilização a este ácaro influencia a resposta imune do recém-nascido nos primeiros anos de vida.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(1):23-30 relação materno-fetal, sensibilização, *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Abstract

Introduction and objectives: The early life sensitization might be one of the primary causes of the increased prevalence of allergy. Considering that infants received in the uteri and by the breastfeed specific antibodies to allergens, we investigated the passive transference of IgG and IgA antibodies to *Dermatophagoides pteronyssinus* to verify if mother sensitization influences the humoral immune response in umbilical cord blood and in colostrum.

Methods: Colostrum and paired samples of maternal and umbilical cord blood were collected from 13 sensitized (IgE anti-*Der p* > class 3) and 25 non-sensitized mothers. The samples were quantified for total and anti-*Der p* IgA and IgG levels by ELISA and analyzed to avidity.

Results: Newborns of sensitized mothers presented significant higher levels of IgG anti-*Der p* ($p=0,01$), however, it was detected in all samples and IgG anti-*Der p* antibody levels in cord blood showed a strong correlation with the maternal levels ($r=0,81$ $p<0,001$). There was no statistical difference in S-IgA levels between sensitized and non-sensitized mothers. Maternal and cord blood avidity was strongly correlated in both groups ($r=0,92$, $p<0,0001$).

Conclusion: It is clear that infants receive IgG and IgA antibodies to *Der p* from mothers who didn't have IgE antibodies to this mite. However, the fact that the placental transfer of total and specific IgG is correlated to maternal specific and total IgE levels, indicates that maternal sensitization influences the fetal immune response.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(1):23-30 maternal-fetal, sensitization, *Dermatophagoides pteronyssinus*

1. Bacharel; 2. Doutora em Ciências; 3. Livre-docente

Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo – USP e Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Fonte financiadora: FAPESP

* Agraciado com o Prêmio Antônio Oliveira Lima - durante o 34º Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia 2007

Artigo submetido em 13.08.2007, aceito em 28.10.2007.

Introdução

O ácaro presente na poeira domiciliar, em especial o *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Der p*), é uma das fontes mais comuns de sensibilização em todo mundo, estando presente em altos níveis no estado de São Paulo¹.

Sabemos que as manifestações alérgicas vêm aumentando nas últimas décadas e a hipersensibilidade imediata a aero-alérgenos é considerada um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de doenças respiratórias, em especial nas crianças². Frente a essa situação, é de grande interesse identificar os eventos que predisõem à sensibilização alérgica logo no início da vida.

O processo de sensibilização é regulado por muitos fatores e o desenvolvimento de atopia depende da complexa interação entre componentes ambientais e genéticos³. Inevitavelmente os pais assumem importante papel, no entanto, a contribuição materna exerce maior influência, pois além dos genes, fornece o ambiente no qual a criança irá desenvolver-se⁴. O sistema imune da criança é influenciado, nos primeiros anos de vida, diretamente pelo repertório imunológico da mãe através da passagem transplacentária e do aleitamento materno⁴, sendo assim, este trabalho tem como objetivo a caracterização quantitativa e funcional dos anticorpos IgG e IgA anti-*Der p* que são transferidos para o bebê durante a gestação e amamentação, respectivamente. Estes resultados são de extrema importância para elaboração de estratégias adequadas e específicas de prevenção da sensibilização alérgica durante a gestação e no início da infância.

Métodos

Casuística:

Gestantes entre 15 e 45 anos, atendidas na Maternidade de Campinas (SP-Brasil) de fevereiro a julho de 2006, foram aleatoriamente convidadas a participar do estudo e foram incluídas as que concordaram e assinaram o termo de consentimento.

Amostras pareadas de 10ml de sangue materno e de cordão umbilical foram coletadas no momento do parto de 99 mães e seus respectivos bebês saudáveis e, após 48 horas, realizou-se a coleta do colostro. Devido à ausência de colostro no momento da coleta, 97 amostras de colostro puderam ser efetivadas e o questionário aplicado a 144 mães.

Os critérios de exclusão compreenderam: presença de doenças sistêmicas, reações sorológicas positivas para hepatite, HIV e sífilis e uso de medicamentos imunossupressores sistêmicos. Não houve restrições ao grupo étnico, idade, paridade, história de aleitamento anterior, bem como o tipo de parto. Após centrifugação das amostras, o soro ou sobrenadante do colostro foram separados e armazenados a -70°C. O diagnóstico de asma ou rinite foi estabelecido após caracterização de história clínica compatível e exames laboratoriais, e com base nestes resultados, a população foi classificada e dividida em dois grupos distintos:

1. Grupo estudo: 13 puérperas sensibilizadas ao *Der p* (RAST \geq classe 3)
2. Grupo controle: 25 puérperas não sensibilizadas (RAST=0), com IgE sérica total dentro dos limites de normalidade (\leq 130UI/ml) e assintomáticas.

O presente trabalho contempla os quesitos éticos e foi aprovado pela "Comissão de ética em pesquisa com seres humanos" do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Dosagem de IgE total e anti-*Der p*:

Foram quantificadas nas amostras de soro materno IgE total e anti-*Der p* por imunoenensaio de quimioluminescência (ADVIA Centaur[®]) e RAST (Cap System Pharmacia), respectivamente. Nível de IgE total foi considerado normal quando \leq 130UI/ml e sensibilização ao *Der p* estabelecida para amostras com classe \geq 3.

Dosagem de IgG e IgA total:

IgG total foi quantificada nas amostras pareadas de soro materno e cordão umbilical pelo método de nefelometria utilizando nefelômetro Behring (BN 100 Prospec) com padrões e controles apropriados. Os resultados foram expressos em mg/dl.

A IgA total do sobrenadante de colostro foi dosada por ensaio imunoenzimático modificado por Nagao e colaboradores (2001)⁵.

Resumidamente, microplacas Costar de 96 poços (3590, Corning, NY) foram revestidas com 5µg/ml de anticorpo anti-IgA humano (I-0884, Sigma, St. Louis, MO) e incubadas *overnight* a 4°C. Adicionou-se a curva padrão (IgA de colostro, I-2636, Sigma, St. Louis, MO) em concentrações variando entre 250 e 3,9 ng/ml e as amostras em duplicatas e em quatro diluições seriadas, iniciando-se em 1:100.000. Utilizamos o conjugado anti-IgA humano marcado com peroxidase (A-0295, Sigma, St. Louis, MO) e substrato contendo ortofenilenodiamina (OPD) a 10 mg/ml para revelar a reação. Ácido sulfúrico a 2,5N foi usado como solução "stop", e a leitura da placa realizada em 492nm. Os resultados foram calculados através do programa GraphPad Prism 1.2 (USA) e expressos em mg/ml.

Dosagem de IgG e IgA anti-*Der p*:

IgG anti-*Der p* foi quantificada nas amostras pareadas de soro materno e de cordão umbilical e IgA anti-*Der p* nas amostras de colostro, ambos por ELISA (método modificado de Prescott *et al*)⁶.

Resumidamente, microplacas (COSTAR - 3590, 96 poços, Corning, NY) foram adsorvidas com 0,5µg/poço de extrato de *Der p* (IPI-ASAC, Brasil), incubadas com as amostras de soro ou colostro e em seguida, com os conjugados anti-IgG e anti-IgA humanos marcados com peroxidase (A-8419 e A-0295, respectivamente, Sigma), respectivamente. Os títulos foram expressos em unidades arbitrárias (UA/ml) obtidas por comparação à "pool de soro" ou à um "pool de colostro" positivos (RAST \geq classe 4) e atribuindo-se aos mesmos um valor arbitrário de 1000 unidades por mililitro (1000UA/ml) de IgG e IgA anti-*Der p*.

Ensaio de avidéz

A avidéz dos anticorpos IgG e IgA anti-*Der p* foi determinada empregando-se tiocianato de potássio (KSCN) para eluir os complexos formados pela ligação do anticorpo ao alérgeno. Após incubação das amostras e lavagens, como já descrito no ensaio de ELISA para IgG e IgA anti-*Der p*, 100µl de KSCN foram adicionados nas concentrações de 0,0; 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4 e 5M diluídos em PBS Tween 0,1%. Após 30 minutos, as placas foram lavadas seis vezes e incubadas por 2h com conjugado anti-IgG (A-8419, Sigma, St. Louis, MO) ou anti-IgA humano marcados com peroxidase (A-0295, Sigma, St. Louis, MO). As placas foram novamente lavadas e incubadas com a solução do substrato (OPD) como já descrito. O índice relativo de avidéz foi considerado como a molaridade de KSCN necessária para eluir 50% dos complexos antígeno-anticorpo ligados.

Análise estatística

Correlação de Spearman e Pearson foram empregadas para correlacionar as concentrações e avidéz de anticorpos no soro materno e dos respectivos recém-nascidos. Teste de Mann-Whitney e Teste T foram empregados para comparação entre amostras de soro e de colostro do grupo estudo e controle, e ANOVA na ocorrência de comparação da avidéz entre três ou mais grupos dependentes entre si. Teste Chi-Square e Fisher foram usados para relação entre quadro alérgico e nível de IgE. Nos testes, fixou-se o alfa em 0,05 ou 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

Resultados

Caracterização da população estudada

Foi diagnosticada alergia em 33% de nossa população, sendo a rinite a manifestação alérgica mais freqüente, relatada por 27% das voluntárias, seguida pela asma e der-

matite atópica, que corresponderam a 2,8 e 2% das queixas respectivamente (figura 1). A média de idade entre as gestantes foi de 28 anos.

Sensibilização materna ao *Dermatophagoides pteronyssinus*:

Sensibilização alérgica ao ácaro *Der p* foi detectada em 13% das 99 mães analisadas e encontramos relação significativa entre a presença de quadro alérgico e RAST positivo para *Der p* (classe ≥ 3), assim como ausência de

quadro alérgico com RAST negativo (classes <3) (Quiquadrado $p= 0,0073$; Teste Exato de Fisher $p=0,0045$). Além disso, o nível de IgE sérica total foi significativamente maior no grupo de mães sensibilizadas quando comparadas ao grupo de não sensibilizadas (Mann Whitney $p= 0,0004$; figura 2).

Em relação à faixa etária, as gestantes entre 15 e 29 anos apresentaram níveis mais altos de IgE sérica, quando comparadas às de 30 a 44 anos (Teste t Student $p=0,02$; figura 2).

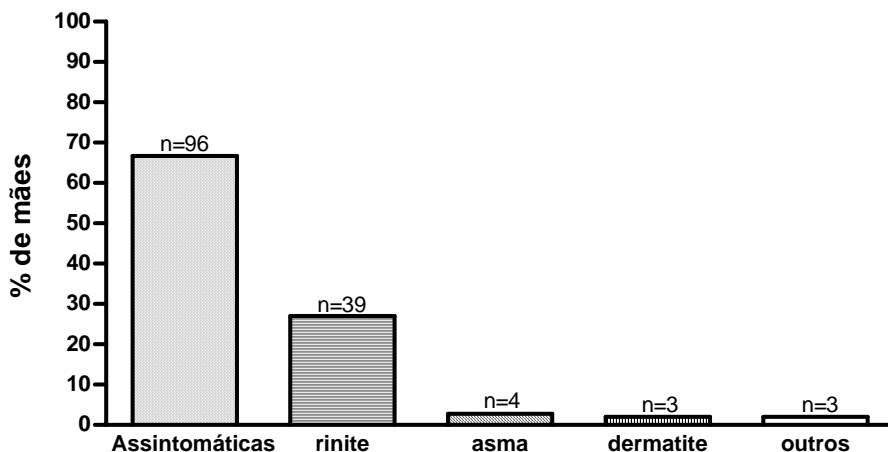


Figura 1 - Prevalência de sintomas alérgicos diagnosticados segundo questionário aplicado a 144 puérperas, entre 15 e 45 anos, selecionadas aleatoriamente na Maternidade de Campinas no período de fevereiro a julho de 2006.

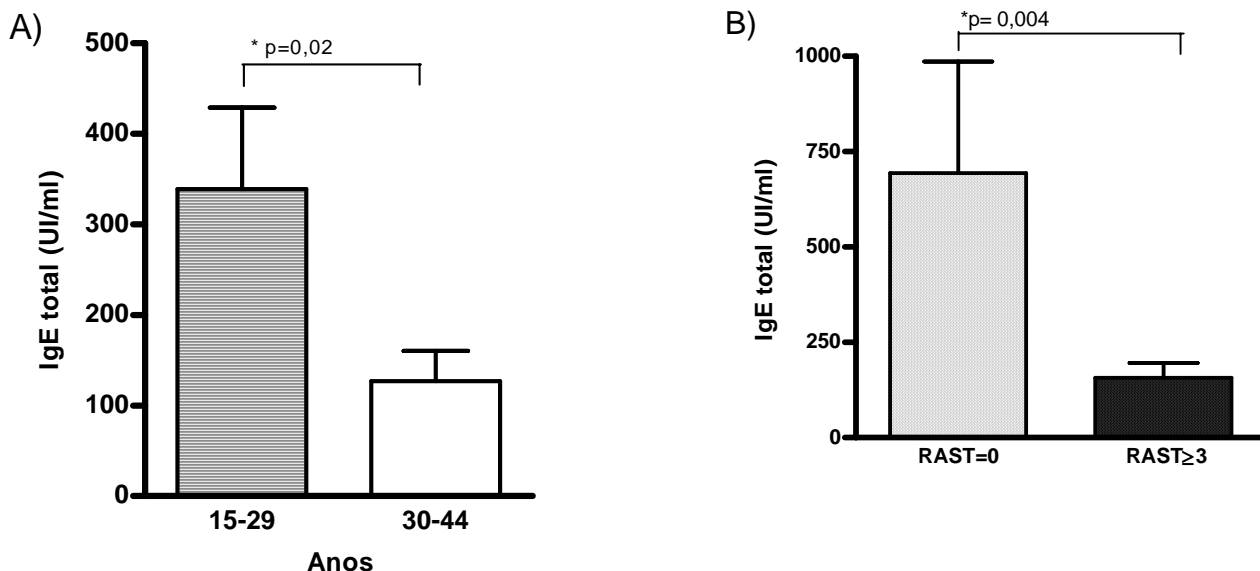


Figura 2 - Comparação entre os níveis séricos de IgE total (UI/ml) em relação à faixa etária (Teste t Student $p=0,02$) e sensibilização ao *Dermatophagoides pteronyssinus* (Mann Whitney, $p= 0,0004$). A) quantificada em 57 puérperas entre 15 e 29 anos e 42 puérperas entre 30-45 anos; B) quantificada em 13 puérperas com RAST=0 (não sensibilizadas) e 58 com RAST ≥ 3 (sensibilizadas).

Caracterização quantitativa dos anticorpos específicos ao *Der p* transferidos ao recém-nascido

De maneira geral, os níveis de IgG total no cordão umbilical foram mais elevados quando comparados aos encontrados no soro materno (Teste t Student $p<0,0001$; figura 3).

Detectamos IgG anti- *Der p* em todas as amostras analisadas e os níveis presentes no cordão umbilical mostraram forte correlação com os níveis do soro materno, em ambos os grupos. (Coeficiente de correlação de Spearman, $r = 0,92$, $p<0,001$; figura 4).

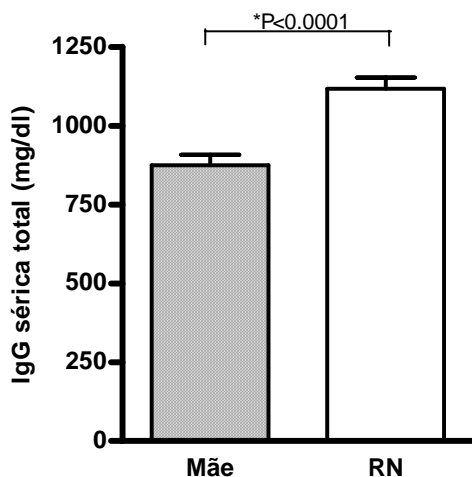


Figura 3 - Comparação entre as concentrações de IgG total quantificadas em 38 amostras pareadas de soro materno e cordão umbilical (RN). Teste t de Student,

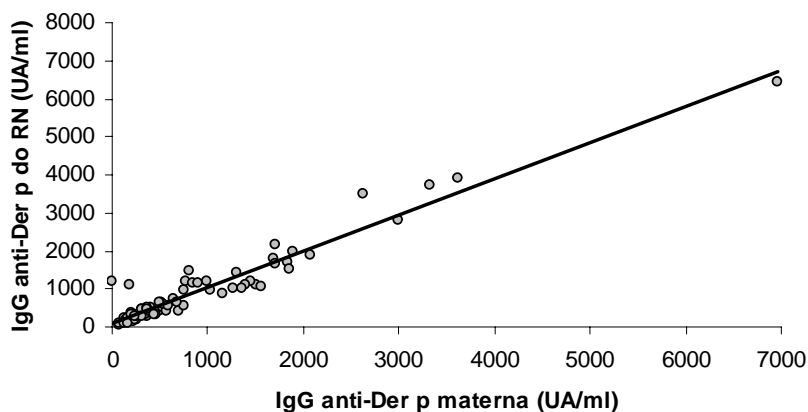


Figura 4 - Correlação entre os níveis séricos de IgG anti-Der p (UA/ml) no soro materno e no cordão umbilical (RN). Cálculo do Coeficiente de correlação de Spearman ($r = 0.92$, $p < 0,001$).

Como podemos observar nas figuras 5 e 6, recém-nascidos do grupo estudo apresentaram níveis mais elevados de IgG total e específica no cordão umbilical quando comparados aos controles (Teste t de Student, $p = 0,003$ e $p = 0,001$ respectivamente). O nível de IgG anti-Der p também foi

mais elevado no soro materno do grupo estudo (figura 5) e os níveis IgG total presentes no cordão umbilical mostraram estar correlacionados com os níveis séricos de IgE materna (Correlação de Spearman $r = 0,37$; $p = 0,001$).

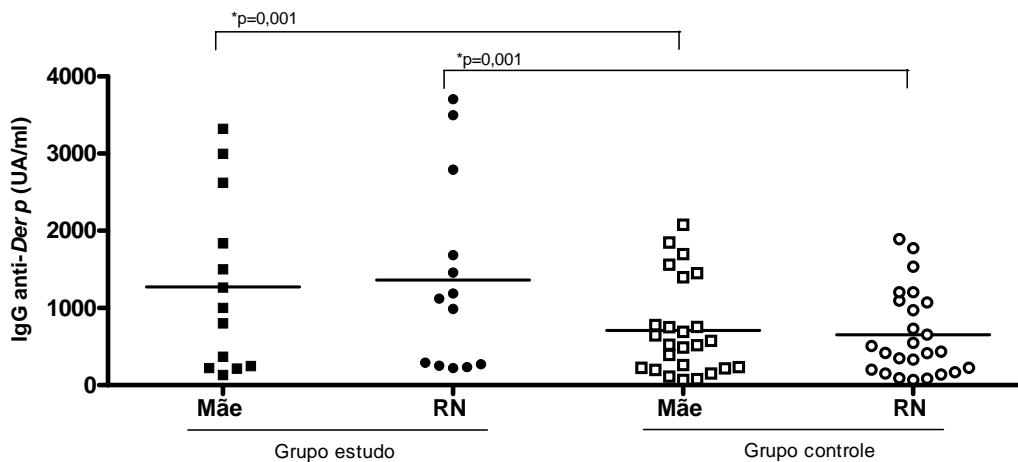


Figura 5 - Comparação das concentrações de IgG anti-Der p (UA/ml) presentes no soro materno e no cordão umbilical (RN) entre grupo estudo ($n = 13$) e grupo controle ($n = 25$) Teste t de Student

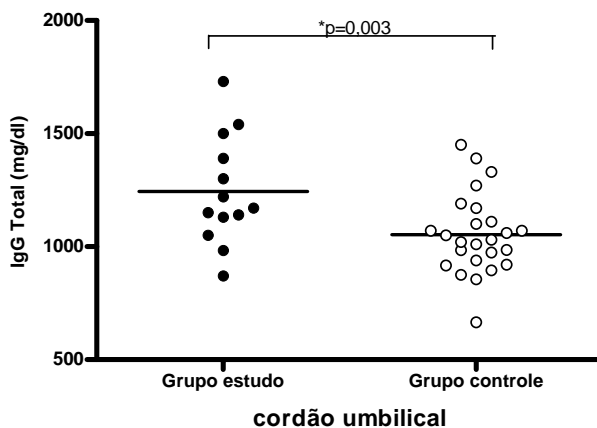


Figura 6 - Comparação dos níveis de séricos de IgG total no cordão umbilical (RN) entre grupo estudo (n=13) e grupo controle (n=25) Teste t de Student.

S-IgA foi detectada em todas as amostras de colostro e sua concentração correlacionada positivamente com os níveis de S-IgA total (Correlação de Spearman $r=0,6$; $p<0,0001$). O grupo estudo apresentou níveis mais baixos

de S-IgA total e específica anti- *Der p* no colostro quando comparado ao controle, entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa (figura 7).

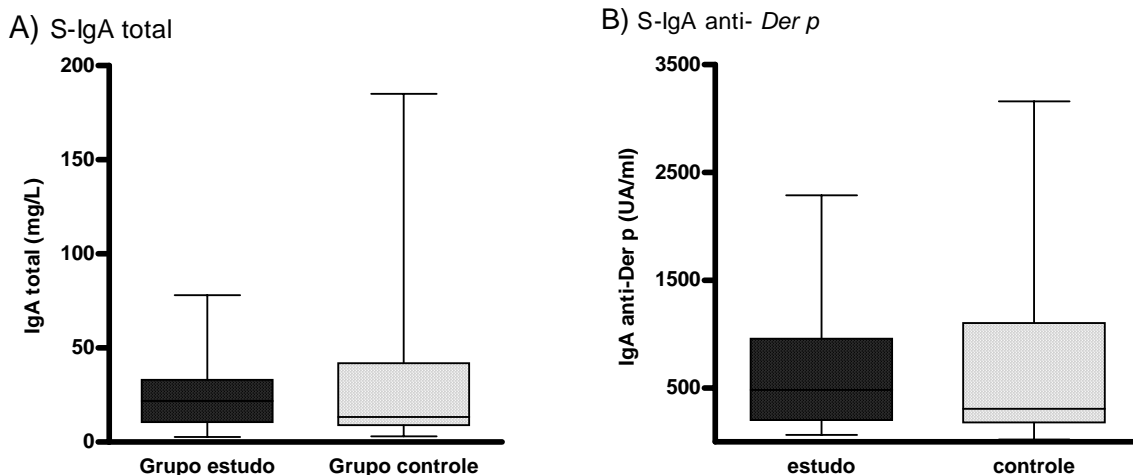


Figura 7 - Comparação dos níveis de S-IgA anti-*Der p* do colostro entre mães do grupo estudo e grupo controle. (A) S-IgA total em 12 amostras de colostro do grupo estudo e 24 do grupo controle. Mann Whitney, $p>0,05$. (B) S-IgA específica ao *Der p* em 12 amostras de colostro do grupo estudo e 23 do grupo controle. Mann Whitney, $p>0,05$.

Caracterização funcional dos anticorpos específicos ao *Der p* transferidos ao recém-nascido:

Observamos correlação inversa entre avidez de IgG anti-*Der p* materna e a concentração destes anticorpos no cordão umbilical (Coeficiente de Pearson $p=0,02$, $r=-0,19$). S-IgA apresentou maior avidez quando comparada à IgG sérica materna, assim como do recém-nascido (ANOVA, $p<0,0001$; figura 8).

Foi detectada forte correlação entre avidez dos anticorpos IgG maternos e dos respectivos recém-nascidos (Correlação de Spearman $r=0,92$; $p<0,0001$; figura 9), mas não houve diferença entre o grupo estudo e o grupo controle (Teste t de Student, $p>0,05$).

Discussão

A atopia é caracterizada pela produção contínua e exuberante de anticorpos IgE específicos e apesar da maior parte se fixar a receptores de alta afinidade presentes na membrana celular de mastócitos e basófilos, o nível de IgE livre no soro reflete a quantidade total de IgE disponível em nível celular⁷. Nosso estudo mostrou que gestantes entre 15 a 29 anos apresentaram níveis mais elevados de IgE sérica quando comparadas às de 30 a 45 anos e verificamos que altas concentrações de IgE específica ao mesmo ácaro estão relacionadas com manifestações alérgicas, em especial a rinite. Além disso, a concentração de IgE total foi significativamente maior no grupo de mães sensi-

bilizadas ao *Der p* quando comparadas ao grupo de não sensibilizadas.

Uma vez que níveis séricos de IgE elevados estão relacionados a quadros mais extensos ou graves de atopia⁸,

estes resultados nos mostram a relevância do *Der p* na sensibilização e posterior desencadeamento de alergias em mulheres jovens, fase da vida geralmente relacionada com gravidez^{9,10}.

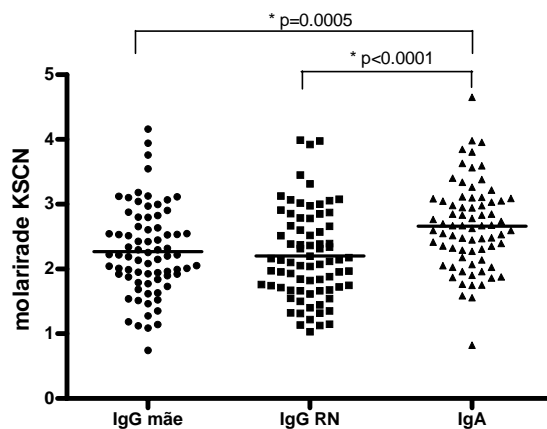


Figura 8 - Comparação entre os índices de avides dos anticorpos IgG e S-IgA anti-*Der p* analisados em 75 amostras pareadas de soro materno e de cordão umbilical e 73 amostras de colostro, respectivamente.

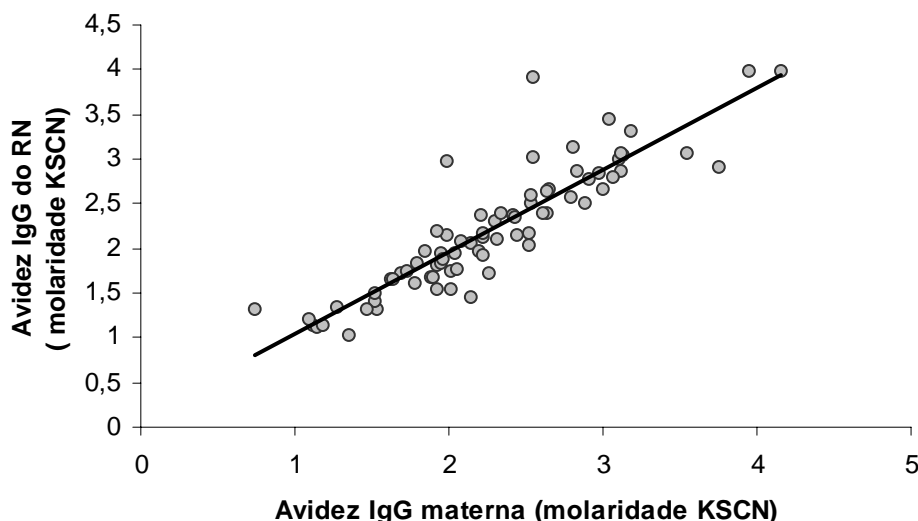


Figura 9 - Correlação entre avides da IgG anti-*Der p* materna e de seus respectivos recém-nascidos (Correlação de Spearman, $r=0,92$; $p<0,0001$).

Enquanto a presença de IgE específica a alérgenos inaláveis é característica de pacientes atópicos, a IgG específica a estes alérgenos pode ser detectada no soro de indivíduos atópicos e não atópicos¹¹. Solimon e Rosenstreich¹² demonstraram que apenas 10% a 11% dos indivíduos não atópicos possuem IgG ou IgE específica a ácaros da poeira domiciliar. Por outro lado, Kemeny¹³ demonstrou que a maioria dos indivíduos, atópicos ou não, são capazes de montar uma resposta IgG1 específica a ácaros da poeira e pólen após exposição natural aos seus alérgenos. No presente estudo, detectamos IgG anti-*Der p* no soro de todas as gestantes, fato que pode ser explicado à alta exposição a ácaros da poeira domiciliar pelos moradores da região de Campinas- SP^{11,12}, no entanto, as mães sensibilizadas

apresentaram níveis significativamente mais elevados quando comparadas às do grupo controle.

Existem evidências que a transmissão passiva de anticorpos específicos tem a capacidade de influenciar significativamente o desenvolvimento imunológico da criança e alterar o risco para respostas alérgicas^{13,14}. Sendo assim, decidimos investigar o efeito da sensibilização materna na passagem transplacentária dos anticorpos IgG totais e específicos ao *Der p*.

Ao quantificarmos os níveis de IgG total e anti-*Der p* no soro de cordão umbilical, observamos que existe forte correlação com os encontrados nos respectivos soros maternos em ambos os grupos. Uma observação importante é que mães sensibilizadas ao *Der p* produzem e transferem

ao bebê não somente maior quantidade de IgG específica ao ácaro, mas também maior quantidade de IgG total e, além disso, quanto maior o nível sérico de IgE materna, maior a transferência transplacentária de IgG.

Outros pesquisadores também detectaram altos níveis de IgG específica anti- OVA, *rBet v 1*, *Fel d 1*, *Der f 1* e *Der p* em soro de cordão umbilical de recém-nascidos de mães atópicas^{4,6,15}. A literatura mostra haver forte correlação entre o nível de IgG específica materna e presença de alérgenos no recém-nascido¹⁶ e, paradoxalmente, a exposição materna a alérgenos parece inibir potencialmente o desenvolvimento da alergia^{15,17}.

Camundongos têm sido usados para identificar os mecanismos de regulação da IgE nos primeiros anos de vida e os resultados mostram que, tanto os antígenos como a IgG materna específica, possuem grande efeito supressor da IgE do filhote, sendo capaz de inibir a hipersensibilidade tipo 1¹⁷⁻²⁰.

Embora este mecanismo ainda não esteja bem estabelecido, Jarrett *et al* chamaram a atenção sobre a possibilidade de que a IgG materna pudesse ser responsável pela supressão da produção de IgE pelo bebê¹⁸; o que está de acordo com a teoria do balanço entre IgE e IgG. Outra explicação é a neutralização do antígeno ou supressão da resposta imune humoral pela formação de imunocomplexos no bebê²¹. O mesmo mecanismo pode ocorrer em bebês humanos, uma vez que Dannaeus *et al* demonstraram que altos níveis de IgG específica para proteínas do leite e ovo no cordão umbilical parecem proteger contra o desenvolvimento de atopia nos primeiros dois anos de vida²². Como a taxa de catabolismo dos anticorpos maternos, passivamente adquiridos pelo bebê, é bem mais baixa em humanos que em camundongos, é de se esperar que o efeito supressor da IgE por anticorpos maternos dure, proporcionalmente, mais tempo na criança que no camundongo¹⁸.

Sabemos que após o período gestacional, há intensa interação entre mãe e bebê durante a amamentação e é neste mesmo período, que ocorre a sensibilização aos alérgenos ambientais, no entanto, a relação entre amamentação e alergia ainda é pouco conhecida, e os estudos sobre o assunto ainda mostram resultados bastante controversos^{23,24}. Como não há relatos sobre a presença de IgA anti-*Der p* no colostro humano, decidimos verificar se a sensibilização materna interfere na produção e transferência destes anticorpos específicos ao bebê através da amamentação.

Verificamos que, independentemente da sensibilização, todas as mães estudadas são capazes de prover aos seus filhos através do colostro, S-IgA específica ao *Der p* e, mães sensibilizadas quando comparadas às não sensibilizadas, apresentaram níveis mais baixos de S-IgA total e específica no colostro, no entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Semelhante ao presente estudo, Casas *et al* detectaram S-IgA específica a alérgenos do gato em amostras de leite, mesmo nas mães que não eram expostas ao animal, e assim como nós, não constataron diferenças entre os níveis de S-IgA entre as mães alérgicas e sadias²⁵.

Nos humanos, os anticorpos IgA transferidos pelo colostro e leite maternos não entram na circulação da criança em quantidades substanciais, mas promovem importante papel de proteção para o recém-nascido, formando na mucosa intestinal uma barreira imunológica específica contra os patógenos²⁶.

Estudos mostram que a baixa concentração de IgA específica a alérgenos alimentares no colostro aumenta a exposição da mucosa intestinal ao potencial alérgico e conseqüentemente, aumenta o risco de alergias alimentares^{23,27}, no entanto, a hipótese de que o aumento da incidência de alergias respiratórias é causado pela diminuição nas infecções durante a infância²⁸, os baixos níveis de S-

-IgA total no colostro podem ser benéficos na prevenção de atopia, uma vez que tornam as crianças mais suscetíveis a infecções e ao receberem estímulos antigênicos, invertem a polarização Th2 característica de todo recém-nascido, para Th1.

Tendo sido constatada a passagem transplacentária de IgG e transmissão de S-IgA pelo colostro, ambos reativos ao *Der p*, será importante compreender do ponto de vista funcional, como estes anticorpos reagem frente aos alérgenos presentes no ácaro. Dessa forma, utilizamos o método de ELISA para verificar a capacidade funcional, determinando os índices de avides destes anticorpos no colostro e nos soros materno e do recém-nascido.

Já foi demonstrado que alta exposição antigênica ambiental pode induzir grande produção de anticorpos com menor avides comparativamente a populações menos expostas²⁹, de forma que a alta produção de anticorpos possa compensar a baixa avides^{29,30}. Uma observação interessante é que houve correlação inversa entre o índice de avides da IgG anti-*Der p* materna e sua concentração sérica no cordão umbilical, ou seja, quanto menor for o índice de avides materna, maior a transferência destes anticorpos específicos ao recém-nascido.

Verificamos que a S-IgA apresenta maior índice de avides quando comparada à IgG materna e IgG do cordão umbilical. Essa observação é interessante, pois apesar da S-IgA não ter função opsonizante, o alto índice de avides a torna eficaz para neutralizar e impedir a fixação e entrada do alérgeno através da barreira mucosa.

Detectamos forte correlação entre o índice de avides dos anticorpos IgG maternos e os presentes no recém-nascido, sem haver diferenças significativas entre os valores. Este fato sugere que não deve existir mecanismo de seleção de anticorpos de maior ou menor avides ao *Der p*, estando mais relacionada com a porção Fab e ao número de receptores FcRN na vilosidade fetal.

Essas informações nos mostram que anticorpos IgG e S-IgA específicos ao *Dermatophagoides pteronyssinus* são transferidos passivamente para o bebê durante a gestação e amamentação, sem haver seleção quanto à avides destes anticorpos, no entanto, a passagem transplacentária de IgG total e específica é maior em mães sensibilizadas ao *Der p*, quando comparadas às não sensibilizadas, indicando que a sensibilização materna no período pré-natal pode influenciar a resposta imune fetal. Estes resultados são de extrema importância para elaboração de estratégias adequadas e específicas de prevenção da sensibilização alérgica durante a gestação e no início da infância em humanos.

Referências

1. Rizzo MC, Arruda LK, Chapman MD, Fernandes-Caldas E, Baggio D, Platts-Mills TAE, *et al*. IgG and IgE antibody responses to dust mite allergens among children with asthma in Brasil. *Ann Allergy* 1993, 71: 152-8.
2. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Rosário Filho NA, Naspitz CK. Prevalence of rhinitis among Brazilian schoolchildren: ISAAC phase 3 results *Rhinology*. 2007 45:122-8.
3. Boyle RJ, Tang MLK. Can allergic diseases be prevented prenatally? *Allergy* 2006, 60: 1423-31.
4. Thomas AE, Platts-Mills, Erwin EA, Allison AB, Blumenthal K, Barr M, *et al*. The relevance of maternal immune responses to inhaled allergens to maternal symptoms, passive transfer to the infant, and development of antibodies in the first 2 years of life. *J allergy Clin Immunol* 2003, 30: 111-123.
5. Nagao AT, Friedlander-Del D, Arslanian C, Carneiro-Sampaio S. Elevated levels and different repertoire profile of colostrum anti-LPS antibodies may have a significant role in compensating newborn immunity. *Scand J Immunol* 2001, 53:602-9.
6. Prescott SL, Holt PG, Jenmalm M, Björkstén B. Effects of maternal allergen-specific IgG in cord blood on early postnatal development of allergen-specific T-cell immunity. *Allergy* 2000 55: 470-75.

7. Abbas AK, Lichtman AH. Mecanismos efetores da resposta imune. In: *Imunologia celular & molecular*. 5. ed. Rio Janeiro: Elsevier; 2005. p.307-326
8. Kerkhof M, Dubois AEJ, Postma DS, Schouten JP, Monchy JGR. Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. *Allergy* 2003, 58: 905-11
9. Blaiss MS. Management of rhinitis and asthma in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 90(6 suppl3): 16-22, 2003.
10. Somoskői A, Bártfai Z, Tamási L, Kocsis J, Puhó E, Czeizel AE. Population-based case-control study of allergic rhinitis during pregnancy for birth outcomes *J allergy Clin Immunol* 2007 131:21-7. Epub 2006.
11. Olivera CH, Graudenz GS, Gonçalves BS, Villela CA, Pinho Jr AJ, Lazzarini S. Prevalência de sensibilização em atópicos de Campinas - SP. *Anais do XXV Cong Bras Alergia e Imunopatologia*, 1996. 19: 49.
12. Oliveira CH, Taketa LMH, Jiun HS, Gruenwaldt J, Graudenz GS, Barros PMG *et al* Avaliação da sensibilidade imediata a aeroalérgenos em alunos de graduação do curso de medicina. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 1998; 21:3-8.
13. Soliman MY, Rosenstreich DL. Natural immunity to dust mites in adults with chronic asthma. Mite-specific serum IgG and IgE. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:962-8.
14. Kemeny DM, Urbanek R, Ewan P, McHugh S, Richards D, Patel S, *et al*. The subclass of IgG antibody in allergic disease: II. The IgG subclass of antibodies produced following natural exposure to dust mite and grass pollen in atopic and non-atopic individuals. *Clin Exp Allergy* 1989, 19:545-9.
15. Jenmalm MC; Björkstén B. Cord blood levels of immunoglobulin G subclass antibodies to food and inhalant allergens in relation to maternal atopy and the development of atopic disease during the first 8 years of life. *Clin Exper Allergy* 2000 30: 34-40.
16. Bahrainwala A, Hassan S, Long M, Kaplan J. Cord blood house dust mite allergens in newborns: relationship to maternal blood levels of allergen and allergen specific IgG and IgE. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005, 95:480-83.
17. Victor JR, Fusaro AE, Duarte AJS, Sato MN. Preconception maternal immunization to dust mite inhibits the type I hypersensitivity response of offspring. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:269-77
18. Jarrett EEE, Hall E. IgE suppression by maternal IgG. *Immunology* 1983, 48: 49-57.
19. Seenger M, Thierse HJ, Lange H, Shaw L, Hansen H, Lemke H. Antigen-independent suppression of the IgE immune response to bee venom phospholipase A2 by maternally derived monoclonal IgG antibodies. *Eur J Immunol* 1998, 28: 2124-30.
20. Melkild I, Groeng EC, Leikvold RB, Granum B, Lovik M. Maternal allergen immunization during pregnancy in a mouse model reduces adult allergy-related antibody responses in the offspring. *Clin Exp Allergy* 2002, 32:1370-76
21. Hall EP, Gault EA. Regulation of rat IgE responses by immune complexes. *Immunology* 1987, 61: 415-19
22. Dannaeus A, Johannson SGO, Fourcard T. Clinical and immunological aspects of food allergy. II. Development of Allergic symptoms and humoral immune response to foods in infants of atopic mothers during the first 24 months of life. *Acta Paed Scand* 1978, 67: 497.
23. Järvinen KM, Laine ST, Järvenpää AL, Suomalainen HK. Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy? *Pediatr Res* 2000, 48:457-62
24. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:1238-48
25. Casas R, Böttcher MF, Duchén K, Björkstén B. Detection of IgA antibodies to cat, β -lactoglobulin, and ovalbumin allergens in human milk. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105 (6):1236-40
26. Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. *Vaccine* 2003, 21: 3374-76.
27. Calbi M, Giacchetti L. Low breast milk IgA and high blood eosinophil count in breast-fed newborns determines higher risk for developing atopic eczema after an 18-month follow-up. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998, 8:161-4
28. Renz H, Blümer N, Virna S, Sel S, Garn H. The immunological basis of the hygiene hypothesis. *Chem Immunol Allergy* 2006, 91:30-48.
29. Nagao AT, Carneiro-Sampaio MMS, Carlsson B, Hanson LA. Antibody titre and avidity in saliva and serum are not impaired in mildly to moderately undernourished children. *J Trop Pediatr*. 1995;41:153-157
30. Hanson LA, Anderson B, Carlsson B, Catrignano SB, Hahn-Zoric, Dahlgren V. Breastfeeding protects against infections and allergy. *Breastfeeding Review* 1988;13:19-22.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr José Carlos Mori, da IPI ASAC-BRASIL, pelo fornecimento do extrato total de *Dermatophagoides pteronyssinus* e à FAPESP pelo suporte financeiro.

Correspondência:

Patrícia Macchiaverni.

Rua Edilberto Luis Pereira da Silva, 183.

13083-190 - Cidade Universitária - Campinas - SP - Brasil

Fone: 0XX-19-3287.4233 / 9203.9934

Fax: 0XX-19-3252.5742

E-mail: patimacc@hotmail.com