



## ARTIGO ORIGINAL

## *Avaliação do sistema complemento e da imunoglobulina G no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos. Relação com a idade gestacional e adequação do crescimento intra-uterino*

*Evaluation of the complement system and immunoglobulin G levels in cord blood. Relationship with gestational age and intrauterine growth*

Tânia Denise Resener<sup>1</sup>, Nelson Augusto Rosário Filho<sup>2</sup>, Taborda de Messias<sup>3</sup>, Rubens Cat<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o sistema complemento no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos (RN) e sua relação com o grau de maturidade e crescimento intra-uterino.

**Métodos:** Foram determinados níveis séricos de C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> e CH<sub>50</sub> em recém-nascidos pré-termo, recém-nascidos de termo pequenos para a idade gestacional e recém-nascidos de termo adequados para a idade gestacional. Através de detecção de produtos de clivagem, C<sub>3d</sub> e C<sub>4d</sub>, foi avaliada a ativação das vias clássica e alternativa do sistema complemento. Os níveis de IgG foram determinados em todos os recém-nascidos.

**Resultados:** Os níveis de C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, CH<sub>50</sub> e IgG são sinificativamente inferiores nos recém-nascidos pré-termo (p < 0,001). Os níveis de C<sub>4</sub> e IgG são também inferiores nos recém-nascidos a termo pequenos para a idade gestacional quando comparados aos recém-nascidos a termo com peso adequado. Não foi observada presença de C<sub>3d</sub> e C<sub>4d</sub> no soro, indicando não haver ativação do sistema.

**Conclusão:** Os níveis baixos dos componentes do complemento e IgG nos recém-nascidos de baixo peso ao nascimento são relacionados principalmente à prematuridade, guardando relação também com o retardo do crescimento intra-uterino.

*J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(2):88-94: complemento, imunoglobulina, recém-nascido.*

### Introdução

O sistema complemento (C) ocupa um papel importante na defesa do hospedeiro contra infecções. A maioria dos seus componentes é sintetizada na vida fetal, sendo que

### Abstract

**Objective:** To evaluate the complement system in cord blood and its relationship with the degree of maturation and intrauterine growth.

**Methods:** Serum levels of C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> and CH<sub>50</sub> were measured in premature, small for gestational age and appropriate for gestational age newborns. The activation of complement system was searched by clivage product determination C<sub>3d</sub> and C<sub>4d</sub>. Serum IgG levels were also determined in all children.

**Results:** The levels of C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, CH<sub>50</sub> and IgG were significantly lower in preterm (p < 0,001); C<sub>4</sub> and IgG values were also significantly lower in small for date than those in normal newborn. C<sub>3d</sub> and C<sub>4d</sub> were not detected, indicating that the complement system had not been activated.

**Conclusions:** The lower complement component levels and IgG in newborn are related to gestational age as well as to intrauterine growth.

*J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(2):88-94: complement, immunoglobulin, newborn.*

ocorre pouca, ou até nenhuma, transferência placentária de componentes do complemento materno para a circulação do feto<sup>1-3</sup>.

Vários estudos têm demonstrado que os níveis dos componentes de ambas as vias do Complemento, Clássica e Alternativa, encontram-se diminuídos no recém-nascido (RN)<sup>4-7</sup>, e que existem diferenças, sendo menores os níveis encontrados nos recém-nascidos de baixo peso quando comparados aos recém-nascidos de peso adequado ao nascimento<sup>4,8</sup>. Se os defeitos de síntese nos recém-nascidos de baixo peso eram resultantes de prematuridade ou de retardo

1. Prof. Assistente do Departamento de Pediatria da UFSM.

2. Prof. Adjunto-Doutor do Departamento de Pediatria da UFPR.

3. Prof. Adjunta-Doutora do Departamento de Patologia da UFPR.

4. Prof. Assistente do Departamento de Pediatria da UFPR.

Trabalho realizado no Departamento de Pediatria e Laboratório de Imunopatologia da UFPR).

Fonte financiadora: CONCITEC - PR.

do crescimento intra-uterino é questão que permaneceu controversa por muito tempo<sup>4,8-10</sup>. Vários estudos, no entanto, já demonstraram que os recém-nascidos a termo adequados para a idade gestacional (AIG) apresentam concentrações dos componentes do complemento superiores aos recém-nascidos pré-termo (RNPT) e concentrações semelhantes quando comparados aos recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG), sugerindo que defeitos na síntese do complemento em recém-nascidos de baixo peso estivessem relacionados, principalmente, ao fator idade gestacional (IG)<sup>11-14</sup>. No recém-nascido o patrimônio imunitário é constituído principalmente pela imunoglobulina G (IgG), adquirida pelo transporte seletivo e ativo através da placenta<sup>12</sup>.

O objetivo do presente estudo é estabelecer valores normais da imunoglobulina G (IgG) e de componentes do sistema complemento em recém-nascidos, verificando a integridade das vias clássica e alternativa e uma possível relação entre idade gestacional e o grau de crescimento intra-uterino com os níveis séricos dessas proteínas.

### Casuística e Métodos

Foram estudados 156 recém-nascidos de ambos os sexos, nascidos no Hospital de Clínicas de Curitiba, no período de março a julho de 1989, dos quais 116 eram recém-nascidos a termo e 40 recém-nascidos pré-termo. Dos recém-nascidos a termo, 76 eram adequados para a idade gestacional e 40 eram pequenos para a idade gestacional. A IG foi estimada pelo último período menstrual e pelo método de Dubowitz et al.<sup>15</sup>; a avaliação da adequação do crescimento intra-uterino foi baseada na curva proposta por Battaglia e Lubchenco<sup>16</sup>, adaptada por Sala<sup>17</sup>.

Os critérios seguidos para a inclusão dos recém-nascidos no estudo foram: horário de nascimento entre 07:00 e 19:00 horas, para que houvesse possibilidade de processamento laboratorial imediato do material; tempo de internação da mãe previamente ao parto que possibilitasse entrevista e concordância com a inclusão no estudo, bem como avaliação, para que critérios de referência materna (rotura de bolsa amniótica no máximo até 12 horas antes do parto e ausência de indícios de infecção pré-natal e no período periparto) pudessem ser seguidos; e índice de APGAR de 5º minuto superior a 7. A evolução das crianças durante a permanência no berçário foi criteriosamente avaliada, e foram excluídas crianças que apresentassem malformações congênitas, quadro clínico de desconforto respiratório e recém-nascidos com níveis bilirrubinêmicos superiores a 10 mg%, embora Brouwers et al., em 1988, tenham demonstrado não haver ativação do complemento na doença hemolítica do recém-nascido por ABO<sup>18</sup> e não terem sido encontradas referências sobre seu envolvimento na doença hemolítica por Rh.

O sangue foi colhido por venopunção dos vasos placentários até 10 minutos após a dequitação da placenta e destinado à separação de amostras de plasma e soro. As

amostras foram centrifugadas em centrífuga refrigerada a 4°C por 10 minutos a 1200 rpm, separadas, alíquotadas e armazenadas a -70°C até posterior análise.

*Determinação de C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, IgG e CH<sub>50</sub>*: a dosagem dos componentes C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> e IgG foi feita por imunodifusão radial (IDR) usando o método de Mancini et al., e a avaliação dos títulos de CH<sub>50</sub> foi realizada segundo a técnica de Mayer<sup>19</sup>. Utilizamos placas de imunodifusão radial da Nor-Partigen, Behring Institut Alemanha.

*Determinação de C<sub>3d</sub>*: a determinação de C<sub>3d</sub> foi realizada por imunoelektroforese "em foguete", com pequenas modificações do método de Laurell, conforme Bourke, Moss e Maini<sup>20</sup>. Agregado de imunoglobulina foi preparado com gamaglobulina humana dissolvida em tampão fosfato 0,02m pH 7,2. O soro de cordão foi tratado com polietileno glicol a 22% para precipitação de C<sub>3</sub>, deixando C<sub>3d</sub> no sobrenadante obtido por centrifugação da mistura a 2700 rpm em centrífuga refrigerada. As placas de agarose foram preparadas com soro anti-C<sub>3d</sub> a 0,8% e submetidas a uma corrente elétrica contínua de 10 volts por 16 horas. O soro anti-C<sub>3d</sub> era de coelho e obtido da Dakopatts, Alemanha, como "*Rabbit Immunoglobulins to human C<sub>3d</sub>*". A presença de C<sub>3d</sub> é estabelecida pela formação de um arco de precipitação. A altura do arco é medida com auxílio de régua milimetrada e ampliada por microprojektor com aumento de 8 vezes.

Uma curva padrão com concentrações conhecidas de C<sub>3d</sub> foi estabelecida para comparação dos resultados obtidos com os soros testados.

*Determinação de C<sub>4d</sub>/C<sub>4</sub>*: essa determinação também foi realizada por imunoelektroforese quantitativa de Laurell ou imunoelektroforese quantitativa "em foguete", conforme modificação de Milgrom<sup>21</sup>, que passamos a descrever a seguir: as placas de agarose foram perfuradas em orifícios circulares de 3mm de diâmetro, distantes 7mm entre si, a partir do seu ponto central. A agarose foi misturada previamente em banho-maria com antisoro anti-C<sub>4</sub>. Para a imunoelektroforese, as placas foram submetidas à corrente contínua de 3V/cm, durante 16 horas a 4°C. Após secagem, as placas foram coradas com azul-brilhante de Comassie. A altura dos arcos de precipitação de C<sub>4</sub> e C<sub>4d</sub> foi medida com régua milimetrada e ampliada pela projeção de lâmina em microprojektor com aumento de imagem de 8 vezes. A presença de um arco significa que o plasma só tem C<sub>4</sub> nativo (plasma sem quantidades detectáveis de produtos de ativação de C<sub>4</sub>). A presença de dois arcos significa que há C<sub>4d</sub> no plasma responsável pelo segundo arco. A proporção entre C<sub>4d</sub>/C<sub>4</sub> reflete o grau de ativação do complemento pela via clássica. Quando nenhum arco de C<sub>4d</sub> foi observado considerou-se a relação C<sub>4d</sub>/C<sub>4</sub> igual a um.

Os soros anti C<sub>4d</sub> e C<sub>4</sub> foram gentilmente cedidos pelo Dr. Jonhn Curd, da *Scripps Clinic and Research Foundation*, La Jolla, California, E.U.A.

*Análise Estatística*: foram calculados médias aritméticas, desvio padrão, erro padrão da média e coeficiente de variação. Os resultados foram expressos em média ± desvio

padrão. Para a significância da diferença de duas médias foi aplicado o teste t de student. Para a significância da associação entre variáveis foi usado o teste de correlação de postos de Spearman, tendo limite de significância a 5%.

### Resultados

Os resultados são apresentados na Tabela 1. O peso ao nascimento era semelhante nos grupos de recém-nascidos pré-termo e PIG e apresentava média de  $3569 \pm 309,0$  gramas nos recém-nascidos de termo e adequados para a idade gestacional.

A idade gestacional, conforme esperado, era semelhante nos recém-nascidos de termo, com média de 39 semanas.

Os níveis de  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $CH_{50}$  e IgG eram menores nos recém-nascidos pré-termo que nos recém-nascidos de termo AIG.

Nos recém-nascidos de termo, os níveis de  $C_4$  e IgG eram significativamente inferiores nos pequenos para a idade gestacional quando comparados aos recém-nascidos de termo e peso adequado para a idade gestacional. No

entanto, os valores de  $C_3$  e  $CH_{50}$  eram semelhantes nesses grupos de crianças nascidas a termo.

Um recém-nascido de cada grupo (pré-termo, de termo PIG e termo AIG) apresentou níveis não detectáveis de  $CH_{50}$ . Esses valores indeterminados foram excluídos da análise estatística e na avaliação dos resultados.

A determinação da relação  $C_{4d}/C_4$  revelou apenas um arco na imunoeletroforese, indicando a relação igual a 1 não haver ativação da via clássica em nenhuma amostra analisada. Também não foi observada a presença de arco de  $C_{3d}$ , demonstrando não haver ativação detectável, pela técnica de imunoeletroforese quantitativa "em foguete", da via alternativa.

Observou-se uma correlação direta entre os níveis séricos de  $C_3$  e a idade gestacional ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,001$ ). Por outro lado, quando os casos são agrupados de acordo com o peso de nascimento, verificou-se que não havia correlação dos níveis de  $C_3$  com o peso (Figura 1).

Os níveis séricos de  $C_4$  correlacionaram-se diretamente com a idade gestacional ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ) e também quando se analisa a variável peso de nascimento ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 2).

**Tabela 1** - Comparação dos níveis de  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $CH_{50}$  e IgG em recém-nascidos pré-termo, de termo adequados para a idade gestacional (AIG) e de termo pequenos para a idade gestacional (PIG) \*\*

	RN pré-termo	RN de termo		Valor de p
		AIG	PIG	
Número	40	76	40	
Peso ao nascimento (g)	$2229 \pm 605$ (700-3050)	$3569 \pm 309$ (2680-4150)	$2320 \pm 347$ (1380-2770)	< 0,001 + < 0,001 ++
Idade Gestacional (semanas)	$35,6 \pm 1,1$ (32-36)	$39,4 \pm 0,8$ (37-41)	$39,2 \pm 1,1$ (38-41)	< 0,001 +
$C_3$ (mg/dl)	$63,7 \pm 8,8$ (47,0-76,0)	$75,8 \pm 7,3$ (51,0-92,0)	$77,6 \pm 5,4$ (67,0-91,0)	< 0,001 +
$C_4$ (mg/dl)	$16,6 \pm 3,0$ (12,0-24,0)	$21,3 \pm 2,2$ (14,0-27,0)	$16,8 \pm 2,3$ (13,0-24,0)	< 0,001 + < 0,001 ++
$CH_{50}$ (U/ml)	$41,9 \pm 15,1$ # (ind.-69,0)	$72,8 \pm 11,0$ (ind.-111,1)	$68,4 \pm 11,5$ (ind.-93,4)	< 0,001 +
IgG (mg/dl)	$897 \pm 176$ (440-1180)	$1184 \pm 107$ (910-135)	$900 \pm 128$ (500-1100)	< 0,001 + < 0,001 ++

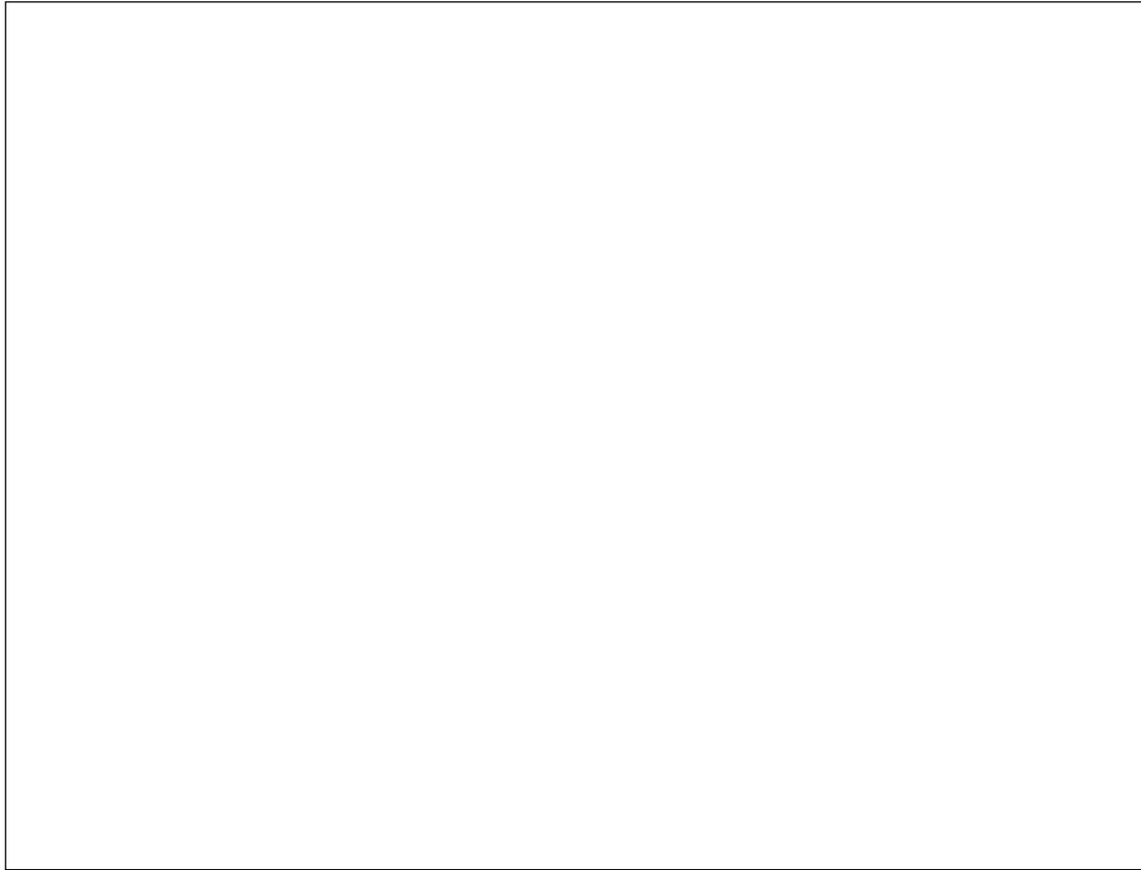
\*\* Resultados apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão; valores limites entre parênteses.

+ Diferença estatística entre recém-nascidos pré-termo e de termo AIG.

++ Diferença estatística entre recém-nascidos de termo AIG e de termo PIG.

Ind. = Indetectável.

# n= 21.



**Figura 1** - Níveis de  $C_3$  (mg/dl),  $C_4$  (mg/dl),  $CH_{50}$  (U) e IgG (mg/dl) dos recém-nascidos segundo a idade gestacional

Os valores do título de  $CH_{50}$  estão relacionados à idade gestacional ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ), mas não demonstram correlação com o peso de nascimento.

Os níveis séricos de IgG estão diretamente relaciona-

dos ao tempo de gestação ( $r = 0,75$ ;  $<0,001$ ), mas também há uma correlação significativa entre IgG e o grau de crescimento intra-uterino ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,001$ ).



**Figura 2** - Níveis de IgG (mg/dl) e  $C_4$  (mg/dl) dos recém-nascidos segundo o peso de nascimento

## Discussão

Os níveis de  $C_3$  e  $C_4$  em sangue de cordão umbilical estão relacionados à idade gestacional do recém-nascido. Essa relação linear já havia sido observada por outros autores<sup>4,11,13</sup>.

O aumento da produção fetal de fatores do complemento com a progressão da gestação eleva os níveis séricos de  $C_3$  e  $C_4$ <sup>22,23</sup>. Quando comparamos recém-nascidos de termo adequados para a idade gestacional com um grupo de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, não observamos associação entre níveis de  $C_3$  e o retardo de crescimento intra-uterino. Por outro lado, observa-se uma associação entre níveis de  $C_4$  com idade gestacional, mas também com o peso ao nascimento. Isso sugere que, embora o tempo de gestação determine o valor final de  $C_4$  ao nascimento, o crescimento intra-uterino é importante, pois a desnutrição nesta fase é acompanhada de redução nos níveis de  $C_4$ . Quanto maior o déficit de crescimento intra-uterino, menores os níveis séricos de  $C_4$ , mas não de  $C_3$ , que poderia sugerir uma diminuição seletiva da síntese de componentes do complemento ou na transferência via placentária dessas proteínas. Os níveis de  $C_3$  foram significativamente mais baixos nos recém-nascidos com idade gestacional inferior a 37 semanas, sendo essas diferenças tanto mais acentuadas quanto mais pré-termo era a criança. Ainda não foi completamente esclarecido se o incremento gradativo com a maturação decorre de uma maior produção fetal de  $C_3$  ou de um aumento da passagem transplacentária, embora tenham sido detectadas diferenças alotópicas no componente  $C_3$  entre mães e recém-nascidos, o que constitui argumento contra a passagem transplacentária<sup>1</sup> e haja estudos sugerindo que o aumento da produção fetal com a evolução da idade gestacional seja responsável pela elevação nos níveis séricos de  $C_3$ <sup>21,22</sup>. De modo semelhante aos nossos resultados, outros autores<sup>12,13</sup> também não encontraram diferenças nos níveis de  $C_3$  comparando recém-nascidos com peso adequado com outros pequenos para a idade gestacional, sugerindo que o retardo de crescimento intra-uterino não reduz a capacidade de síntese de  $C_3$ .

Crianças desnutridas, depois do período neonatal, têm diminuição na concentração dos componentes do complemento e há uma correlação entre essa diminuição com a de outras proteínas plasmáticas<sup>25</sup>. Sugere-se que, na desnutrição protéico-calórica, o comprometimento da função hepática resultaria em redução da síntese protéica, inclusive de componentes do complemento<sup>24,25</sup>. Níveis de  $C_3$ ,  $C_4$  e atividade de  $CH_{50}$  foram estudados em crianças com idade entre 6 meses e 4 anos, separadas em eutróficas e desnutridas. As crianças desnutridas apresentavam peso 80% inferior ao 50º percentil para a idade. As concentrações séricas de  $C_3$ ,  $C_4$  e  $CH_{50}$  eram significativamente inferiores nas crianças desnutridas, e ocorria normalização desses valores após dieta adequada e recuperação nutricional<sup>26</sup>.

Vários estudos têm comprovado a participação do sistema Complemento na infecção neonatal<sup>10,11,27</sup>. No presente estudo selecionaram-se apenas crianças que não de-

monstraram indícios clínicos de infecção pré-natal, sem evidências clínicas maternas, sem alterações placentárias sugestivas de infecção intra-útero e com a rotura de membranas amnióticas ocorrida no máximo até 12 horas antes do parto.

Os componentes do complemento podem ser individualmente quantificados no soro ou em outros fluidos do organismo através de métodos nefelométricos, ELISA, radioimunoensaio e imunodifusão radial simples (IDR) em ágar. Na IDR a extensão do halo de precipitação de um antígeno no ágar contendo anticorpo específico é proporcional à concentração do antígeno. Todos os componentes do complemento que possuem nível sérico acima de 20 mcg/ml, aproximadamente, e para os quais existe um antisoro, podem ser medidos por essa técnica. Portanto, para a determinação do nível sérico dos componentes  $C_3$ ,  $C_4$  e IgG, a técnica de IDR é adequada, desde que os elementos de sua dinâmica sejam estritamente observados. Esse método, porém, não diferencia as moléculas ativas do complemento das inativas. Existem também outros métodos, não quantitativos, que são utilizados para avaliar a ativação do complemento. Certos componentes ativados do complemento são prontamente distinguíveis das moléculas nativas devido à modificação da mobilidade eletroforética após a sua clivagem. Para a detecção da ativação do complemento no plasma das crianças, a técnica utilizada neste trabalho - imunoeletoforese "em foguete" - para determinação de  $C_{4d}/C_4$  e  $C_{3d}$  é simples, fácil, rapidamente executável e sensível. Quando ocorre ativação de  $C_4$  *in vivo*, demonstrada pela detecção do fragmento  $C_{4d}$  no plasma e proporção  $C_{4d}/C_4$  maior que um, há a indicação de que há uma ativação da via Clássica do Complemento<sup>28</sup>.

O componente  $C_3$  do complemento, com participação em ambas as vias, Clássica e Alternativa, tem sido intensamente medido, e seus produtos de degradação tem sido considerados como reflexo da ativação de ambas as vias. O consumo de  $C_3$  pode ocorrer sem diminuição de seu nível sérico, se houver aumento concomitante da taxa de síntese<sup>19,29</sup>. O fragmento  $C_{3d}$  é de baixo peso molecular, gerado em quantidades equimolares da clivagem de  $C_{3b}$ , e sua medida tem como vantagem o fato de  $C_{3d}$  ter vida média mais longa do que  $C_{3c}$  na circulação e ser facilmente separado, através de tratamento com polietilenoglicol, dos demais fragmentos de  $C_3$  com maior peso molecular.

Não houve em nosso trabalho nenhum recém-nascido com níveis de  $C_{4d}$  e  $C_{3d}$  detectáveis, demonstrando assim a ausência de ativação das vias Clássica e Alternativa pelo método empregado, o que poderia interferir no resultado das determinações de  $C_3$ ,  $C_4$ , e  $CH_{50}$ . Portanto, além dos critérios bem definidos e rígidos para inclusão no estudo, não houve evidências laboratoriais de ativação do complemento.

O componente  $C_{3d}$  é detectado em recém-nascidos infectados<sup>10</sup>, e já foi testado como meio diagnóstico de infecção neonatal, encontrando-se uma sensibilidade de 73,7% e especificidade de 83,6%<sup>26</sup>. O fragmento  $C_{3d}$ , em

adultos normais, geralmente é detectável por imunoelctroforese quantitativa "em foguete". Em análise anterior em nosso laboratório, foram detectados níveis de  $C_{3d}$  com uma média de  $13,6 \pm 3,0$  mg/l em 16 adultos voluntários normais. Em recém-nascidos, o nível baixo de  $C_3$  provavelmente seja o responsável pela não-deteção de níveis de  $C_{3d}$  pelo método empregado. A utilização de técnicas mais sensíveis, como radioimunoensaio, talvez pudesse demonstrar a presença de fragmentos em menores concentrações que surgem no plasma durante o processo de ativação<sup>30</sup>.

Com relação ao  $CH_{50}$ , os recém-nascidos pequenos para a idade gestacional apresentaram valores inferiores aos encontrados em recém-nascidos de peso adequado, e esses valores são diminuídos proporcionalmente ao grau de desnutrição<sup>8,31,32</sup>. Da mesma forma, as concentrações de  $CH_{50}$  encontradas no sangue de cordão são significativamente superiores nos recém-nascidos de termo, AIG e PIG, quando comparados aos recém-nascidos prematuros<sup>13</sup>. Os níveis de  $CH_{50}$  observados nos nossos recém-nascidos demonstraram também uma correlação positiva com a idade gestacional ( $r = 0,69$ ); as crianças nascidas a termo apresentaram valores significativamente superiores aos recém-nascidos pré-termo. Três recém-nascidos apresentaram valores não detectáveis de  $CH_{50}$ , um em cada grupo. Isso pode não representar ausência de atividade hemolítica no soro, e sim um nível muito baixo, cuja metodologia utilizada para sua determinação não tenha sido suficientemente sensível para detectá-la. Os respectivos níveis de  $C_3$  e  $C_4$  foram de 61 mg/dl e 16 mg/dl no recém-nascido pré-termo, 78mg/dl e 14mg/dl no recém-nascido de termo PIG e 69mg/dl e 20 mg/dl no recém-nascido de termo AIG.

As concentrações de IgG encontradas ao nascimento mostraram correlação positiva com a idade gestacional quando comparamos os grupos de recém-nascidos pré-termo e a termo com peso adequado para a idade gestacional, sendo essa diferença tanto mais acentuada quanto mais pré-termo era a criança. Recém-nascidos de idade gestacional inferior a 34 semanas tiveram níveis de IgG, ao nascer, inferiores aos de 34 a 37 semanas de idade gestacional, conforme já demonstrado anteriormente também por outros autores<sup>33</sup>. Do mesmo modo, detectamos diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de IgG, ao nascimento, entre as crianças adequadas para a idade gestacional e pequenas para idade gestacional. Tal fato já foi explicado anteriormente, quando estudos mostraram que a insuficiência placentária encontrada nas crianças com desnutrição intra-útero provavelmente seja a responsável pelo prejuízo das funções placentárias de transporte seletivo de IgG<sup>34-40</sup>. Quando analisamos o déficit de peso dos recém-nascidos desnutridos intra-útero com os níveis de IgG, observamos haver correlação ( $r = -0,60$ ;  $p < 0,001$ ), ou seja, quanto maior é a deficiência de peso com relação ao esperado para determinada idade gestacional, menor o nível de IgG encontrado. A transferência placentária de imunoglobulinas é um processo ativo e limitado à IgG. As demais classes de imunoglobulinas não são transferidas para o feto. As subclasses de IgG atingem nível maior no

feto do que na mãe, exceto IgG2 que passa menos pela placenta ou é metabolizada mais rapidamente<sup>41</sup>.

Autores já sugeriram que o déficit na atividade funcional da via Alternativa em recém-nascidos pré-termo, quando comparados aos recém-nascidos a termo, seria devido aos baixos níveis de IgG. No entanto, a adição "in vitro" de até 1600 mg/dl de IgG não alterou a capacidade de ativação do soro por essa via<sup>13</sup>. Portanto, baixos níveis e alterações funcionais das proteínas do complemento são, provavelmente, os determinantes principais dos defeitos na ativação de ambas as vias, Clássica e Alternativa, nos recém-nascidos de baixo peso ao nascimento, principalmente nos recém-nascidos pré-termo.

A deficiência do sistema complemento no recém-nascido, resultando em alteração da capacidade de opsonização e de lise de diversos agentes patogênicos, é certamente um fator importante na maior susceptibilidade a infecções.

Sugere-se que os resultados dos componentes do complemento e de IgG ao nascimento aqui apresentados possam ser utilizados como valores de referência para indivíduos do mesmo grupo populacional, cujas características étnicas, ambientais e socioeconômicas sejam semelhantes.

#### Referências bibliográficas

1. Propp RP, Alper CA.  $C_3$  synthesis in the human fetus and lack of transplacental passage. *Science* 1968; 162:672-75.
2. Colten HR. Development of host defenses: the complement and properdin systems. In: Cooper NR, Dayton DH. Development of host defenses. 3ª ed. New York: Raven Press, 1977: 165-73.
3. Spitzer RE. The complement system *Pediatr Clin North Am* 1977; 24:341-64.
4. Fireman P, Zuchowski DA, Taylor PM. Development of human complement system. *J Immunol* 1969; 103:25-31.
5. Davis CA, Vallota EH, Forristal J. Serum complement levels in infancy: age related changes. *Pediatr Res* 1979; 13:1043-46.
6. Johnston WR, Actenburger KM, Atkinson AW, Curry RH. Complement in the newborn infant. *Pediatrics* 1979; suppl.:781-86.
7. Ballow M, Fang F, Good RA, Day NK. Development aspects of complement components in the newborn: the presence of complement components and  $C_3$  proactivator (properdin factor B) in human colostrum. *Clin Exp Immunol* 1979; 18:257-60.
8. Sawier MK, Forman ML, Kuplic LS. Developmental aspects of the human complement system. *Biol Neonate* 1971; 19:148-62.
9. Adamkin D, Stitzel A, Urmson MC, Farnett, MC, Post E, Spitzer E. Activity of the alternative pathway of complement in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93:604-08.
10. Drew JH, Arroyave CM. Complement activation: use in diagnosis of infection in newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70:255-56.
11. Strunk RS, Fenton LJ, Gaines JA. Alternative pathway of complement activation in full term and premature infants. *Pediatr Res* 1979; 13:641-43.

12. Shapiro R, Beatty DW, Woods DL, Malan AF. Serum complement and immunoglobulin values in small for gestational age infants. *J Pediatr* 1981; 99:139-41.
13. Notarangelo LD, Chirico G, Chiara A et al. Activity of classical and alternative pathways of complement in preterm and small for gestational age infants. *Pediatr Res* 1984; 18:281-85.
14. Myiano A, Kitajima H, Fujiwara F et al. Complement function and the synthesis of lung surfactant may be a regulation which preterm infants have in common. *Complement Inflamm* 1991; 8:320-27.
15. Dubowitz LMZ, Dubowitz V, Golberg C. Clinical assesment of gestation ag in the newborn infant. *J Pediatr* 1970; 77:1-10.
16. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71:159-63.
17. Sala MM. Estudo do crescimento intra-uterino na segunda metade da gestação:determinação dos percentis 10, 25, 50, 75 e 90 do peso placentário, peso e estatura fetal. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, 1977 (Tese Livre Docência).
18. Brouwers HAA, Overbeeke MAM, Huiskes E, Bos MJE et al. Complement is not activated in ABO-haemolytic disease of the newborn. *Br J Haematol* 1988; 68:363-66.
19. Mayer MM. Complement and complement fixation. In:Kabat E, Mayer MM. *Exp Immunochemistry* 2ª ed. Springfield:CC THOMAS ; 1971:133-240.
20. Bourke BE, Moss IK, Maini RN. Measurement of the complement C<sub>3</sub>. Break down product C<sub>3d</sub> by rocket immunoelectrophoresis. *J Immunol Meth* 1982; 48:97-108.
21. Milgrom H, Curd JG, Kaplan RA, et al. Activation of the fourth component of complement:assessment by rocket immunoelectrophoresis and correlation with the metabolism of C4. *J Immunol* 1980; 124:2780-83.
22. Adinolfi M. Human complement:onset and site of synthesis during fetal life. *Am J Dis Child* 1977; 131:1015-23.
23. Adinolfi M, Beck SE. Human complement C7 and C9 in fetal and newborn sera. *Arch Dis Child* 1975; 50:562-64.
24. Sirisinha S, Suskind R, Edelman R, Charupatana C, Olson RE. Complement and C<sub>3</sub> proactivator levels in children with protein-caloric malnutrition and effect of dietary treatment. *Lancet* 1973; 1:10-16.
25. Chandra RK. Fetal malnutrition and postnatal immunocompetence. *Am J Dis Child* 1975; 129:450-54.
26. Chandra RK. Serum complement and immunoconglutinin in malnutrition. *Arch Dis Child* 1975; 50:225-29.
27. Guillois B, Berthou C, Awad H et al. The importance of C<sub>3d</sub> estimation in the diagnosis of generalized bacterial infections in newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78:369-72.
28. Nitsche JF, Tucker ES, Sugimoto S et al. Rocket immunoelectrophoresis of C4 and C4d. A simple sensitive method for detecting complement activation in plasma. *Am J Clin Pathol* 1981; 76:679-84.
29. Duchateau J, Hass M, Schreyen H et al. Complement activation in patients at risk of developing the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1984; 130:1058-64.
30. Langlois PF, Sharon GE, Gawryl MS. Plasma concentrations of complement activation complexes correlate with disease activity in patients diagnosed with isolated central nervous system vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:11-16.
31. Fischel CW & Pearlman DS. Complement components of paired mother-cord sera. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961; 107:695-99.
32. Sawier MK, Forman ML, Kuplic LS. Developmental aspects of the human complement system. *Biol Neonate* 1971; 19:148-62.
33. Pinhata MMM, Gonçalves AL. Níveis de imunoglobulinas G, M e A no primeiro ano de vida de crianças nascidas a termo e pré-termo. *J pediatr (Rio J.)* 1988;64:484-90.
34. Manerican SS, Malaviya AN, Singh MB et al. Immune status and BCG vaccination in newborn with intra-uterine growth retardation. *Clin Exp Immunol* 1976; 173:726-30.
35. Stoll BJ, Lee FK, Hale E et al. Immunoglobulin secretion by the normal and the infected newborn infant. *J Pediatr* 1993; 122:780-86.
36. Voeten EA, Semmekrot BA, Weemaes CM. Immunoglobulin levels in premature infants on a neonatology unit. *Tij Dschr Kindergeneesk* 1993; 61:87-93.
37. Sen-Lian Y, Lin CC, River P, Moawad AH. Immunoglobulin concentrations in newborn infants associated intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1983;62:561-67.
38. Khatua SP, Cahidy R, Batabyal SK, Sabui T. Immunoglobulin level of low birth weight infants and relation with infective diseases. *Indian Pediatr* 1984; 21:719-24.
39. Sharma R, Nandi D, Schluka I, Maheswari V. Effect of pregnancy associated hypertension on immunoglobulin levels in newborn. *Indian Pediatr* 1992; 29:581-86.
40. Tamaro G, Morena C, Uxa F, Candusso M, Trappan A, de Vonderweid U. Serum immunoglobulin and complement levels in prematures with parenteral feeding - preliminary results. *Allerg Immunol* 1993; 25:19-21.
41. Landor, M. Maternal-fetal transfer of immunoglobulins *Ann Allergy* 1995; 74:279-283.

Endereço para correspondência:

Prof<sup>a</sup>. Tânia Denise Resener  
Av. Borges de Medeiros, 1885 / 402  
Santa Maria - RS - CEP 97015-090