

## **Transmissão de imunidade antiamarílica da mãe aos filhos, em camondongos (\*)**

por

Herminio Linhares

A possibilidade de transmissão da imunidade passiva ou ativa da mãe ao filho, tem certo interesse em biologia experimental e no terreno da epidemiologia.

Assim, em regiões indenes ou onde não grassa há muito tempo epidemia, ou mesmo casos esporádicos de febre amarela, os resultados obtidos em prova de proteção com soro de crianças nativas destas localidades, suscitaram a hipótese de ter havido uma imunização passiva por transferência de anticorpos, através do leite ou da placenta, da mãe imune, após infecção natural ou por vacinação, a seus filhos.

Este processo de imunização viria ainda explicar a razão de serem relativamente benignas as infecções amarílicas, em crianças de localidades onde a febre amarela é endêmica.

A existência de imunidade por transmissão de anticorpos através da placenta e, provavelmente, pelo leite, foi observada por Hoskins (1) na febre amarela experimental de macacos, e por Stefanopoulo (2), em camondongos. Este, em colaboração com Laurent e Wassermann (3) verificou que o sangue do cordão umbilical de mulheres imunes, assim como o leite, davam prova de proteção positiva, em contraste com os controles obtidos de mulheres normais cujos resultados eram negativos.

Soper, Beeuwkes, Davis e Kerr (4), provaram haver transmissão de imunidade passiva pouco duradoura, da mãe ao filho, no homem e macaco, por passagem de anticorpos através da placenta, pelo menos para a grande maioria de casos. Por fim, Stefanopoulo e Nagano (5), mostraram que a transmissão por via placentar de anticorpos amarílicos da mãe ao filho, é real, não somente para o homem e macaco, mas ainda para roedores (camondongo, cobaia e coelho) sendo que nestes últimos a imunidade dura de 20 a 30 dias; anticorpos podem ser transmitidos por aleitamento aos camon-

---

\* Recebido para publicação a 1 de março e dado à publicidade em abril de 1943.

dongos recém-nascidos, após inoculação de dose relativamente elevada de soro antiamarílico equíneo.

O camundongo é o animal ideal para se estudar a transferência de imunidade da mãe ao filho, pela facilidade com que é criado no laboratório, o número relativamente grande de filhos que costuma ter, o pequeno período de gestação, o crescimento rápido dos recém-nascidos e o manejo fácil devido à tolerância com que as fêmeas suportam as substituições necessárias às investigações.

A finalidade deste trabalho é verificar a possibilidade de transmissão de imunidade de camundongos fêmeas a seus filhos, estudar as vias pelas quais são feitas estas transferências e examinar vários aspectos do problema no que concerne ao tempo necessário para imunização, a duração, à influência da idade.

#### MÉTODOS E MATERIAL

1. Amostra de vírus: Foi usado vírus neurotrópico Francês de passagem em cérebro de camundongos.
2. Animais de experiência: Camundongos brancos, suíços, criados no laboratório. Fêmeas acasaladas geralmente com 40 a 60 dias de idade, na proporção de 1 macho por 4 fêmeas; quando estavam em adiantado período de gestação, foram isolados em outras caixas. Os filhos foram desmamados ao atingirem a idade de 21 dias. Conservamos 5 a 6 filhos para cada fêmea, afim de que pudessem se desenvolver bem.
3. Métodos de imunização das fêmeas :
  - a) Imunização ativa : As fêmeas de camundongo foram inoculadas com 0,12 cm<sup>3</sup>, por via subcutânea, de suspensão a 15 % em solução fisiológica, de vírus neurotrópico Francês de cérebro de camundongos moribundos com encefalite amarílica. Esta suspensão é preparada no momento de usar.
  - b) Imunização passiva : Usamos soro de Rhesus hiperimune, cujo título variou, após diversas dosagens, entre 1.000 e 2.000 (M. 2). Conforme a experiência, fêmeas receberam maior ou menor quantidade de soro.

Fêmeas, tanto para imunização ativa como passiva, foram inoculadas, de acordo com a experiência, antes ou depois de parirem.

4. Provas de imunidade :

- a) Nas fêmeas : para verificação de imunidade, as fêmeas foram inoculadas com 0,03 cm<sup>3</sup> intracerebral, de suspensão a 2 % de goma de amido, em solução fisiológica, e com 0,20 cm<sup>3</sup> intraperitoneal, de suspensão a 15 % de virus neurotrópico.
  - b) Nos filhos em experiência: filhos com mais de 21 dias foram inoculados de modo indêntico às fêmeas; os filhos de 21 dias receberam 0,03 cm<sup>3</sup> intraperitoneal, de virus a 15 %; os filhos, de recém-nascidos a 17 dias, foram inoculados com 0,01 ou 0,02 cm<sup>3</sup>, por via subcutânea, da mesma suspensão de virus.
5. Observação dos animais: Os camundongos foram examinados diariamente durante todo o transcurso das experiências.
6. Controle do virus: As suspensões de virus usados foram sempre controladas por inoculação em grupos de camundongos normais.
7. Todas as experiências para pesquisas de virus em camundongos recém-nascidos, fetos e placentas, foram feitas triturando o material em um gral e fazendo suspensão a 10 % em solução fisiológica. O material foi inoculado por via intracelebral (0,03 cm<sup>3</sup>) em grupos de 6 camundongos adultos.
8. Sempre que fêmeas foram inoculadas, separavamos outras normais, em igual número, para controle e para as substituições necessárias.

PARTE EXPERIMENTAL

1. *Demonstração de imunidade em filhos nascidos de fêmeas imunes.*

Nesta experiência preliminar, para verificar a possibilidade de se tornarem imunes, filhos oriundos de fêmea imunizada, foram inoculadas 8 fêmeas grávidas, que pariram entre 1 e 4 dias depois. Obtivemos um total de 40 filhos que foram inoculados quando completaram 21 dias; as fêmeas também receberam virus para verificação de imunidade. Todos os camundongos ficaram vivos, demonstrando terem adquirido imunidade.

Podemos concluir desta experiência, que filhos de fêmea inoculada próximo da época de parir, adquirem imundade, decorridos 21 dias.

Falta averiguar agora se a imunização é ativa ou passiva, por passagem de virus ou anticorpos, através da placenta ou do leite.

2. *Testes para demonstrar se o vírus pode atravessar a placenta ou ser veiculado pelo leite.*

A possibilidade de uma infecção dos camundongos durante a vida intrauterina, por passagem de vírus através da placenta, ou posteriormente pelo leite, não podia ser de todo afastada. Três experiências diversas foram feitas afim de elucidarmos esta questão.

Na primeira, fizemos inoculação intracerebral (0,03 cm.3) em camundongos adultos, normais, de suspensão a 10 % em solução fisiológica, de 12 recém-nascidos, filhos de diferentes fêmeas inoculadas 1 a 3 dias antes de parirem. Os resultados foram todos negativos, não sendo possível a evidênciação do vírus.

Na segunda experiência inoculamos 2 fêmeas em adiantado período de gravidez e sacrificamo-las 12 a 24 horas depois. Retiramos cuidadosamente os fetos, levamos em solução fisiológica, trituramos em gral, e fizemos suspensão a 10 % em água fisiológica; as placentas foram retiradas e tratadas de modo idêntico; estas suspensões foram inoculadas em grupos de 6 camundongos adultos, por via intracerebral (0,03 cm.3). Sangue foi colhido das fêmeas, no momento de sacrificá-las, para pesquisa de vírus circulante. Apenas o sangue e as placentas da fêmea inoculada 12 horas antes, evidenciaram pequena quantidade de vírus (2/6 e 3/6); os 11 fetos inoculados em grupos de camundongos, não demonstraram a presença de vírus em seu organismo.

Na terceira experiência duas fêmeas recém-paridas receberam vírus por via subcutânea. Os filhos, em um total de 10, foram sacrificados 24 horas depois e inoculados em camundongos; não foi evidenciado vírus.

E' lógico supor, depois destas experiências, que o vírus neurotrópico não atravessa a placenta, nem infecta camundongos recém-nascidos, pelo leite.

3. *A imunidade transferida é passiva.*

Uma vez concluído que o vírus não atravessa a placenta, nem é veiculado pelo leite, só nos resta admitir que a imunidade é passiva, por transferência de anticorpos da fêmea imune a seus filhos.

Ademais, a maioria de fêmeas inoculadas ativamente em nossas experiências, pariram 15 a 30 dias depois de receberem vírus. Este geralmente circula em camundongos apenas durante algumas horas e, para que houvesse uma transferência de vírus, seria necessário que estivesse no sangue. Tal fato, não podendo se verificar nestas fêmeas inoculadas, devemos concluir que o processo de transferência da imunidade é por veiculação de anticorpos

através do leite ou placenta. Acreditamos que a fêmea seja capaz de transferir substâncias protetoras durante um longo período, mas este poder decrescerá gradativamente, quanto mais afastada for a época em que sofreu a infecção, e, além disso, dependerá, naturalmente, do grau de infecção sofrida.

#### 4. *Demonstração da transferência de imunidade para placenta.*

Não há senão duas vias capazes de transferir uma imunidade passiva da mãe ao filho; a primeira, antes de parir, é a via placentar, e a segunda após o nascimento, é a transmissão pelo leite. Estudaremos primeiro a via placentar.

Inoculamos 4 fêmeas, que pariram cerca de 20 dias após receberem vírus, e foram imediatamente substituídas por outras normais, que também acabavam de parir. Os filhos foram inoculados no mesmo dia em que nasceram.

Obtivemos os seguintes resultados :

Dos 23 filhos de fêmeas imunizadas, 21 sobreviveram à inoculação do vírus, ao passo que, dos 22 filhos de fêmeas normais, apenas 2 não morreram.

Podemos concluir que anticorpos atravessam a placenta e são capazes de neutralizar o vírus inoculado, pelo menos, logo após o nascimento.

#### 5. *Demonstração da transferência de imunidade pelo leite.*

Inoculamos 4 fêmeas de camundongo no dia em que pariram e deixamos que alimentassem os filhos durante 21 dias. Nesta data, inoculamos os 22 filhos obtidos, os quais demonstraram terem adquirido anticorpos protetores capazes de neutralizar o vírus inoculado. As substâncias protetoras elaboradas na fêmea, após o nascimento dos filhos, foram transferidas pelo leite e absorvidas no tubo digestivo, protegendo os jovens animais. Não só o leite deve ser muito rico em anticorpos, como também, grande é a permeabilidade dos intestinos nos camundongos jovens, facilitando a penetração das substâncias protetoras ingeridas com o leite.

#### 6. *Verificação da imunidade em camundongos de 21 dias.*

Depois de termos demonstrado que, tanto o leite com a placenta, podem deixar passar anticorpos, resta averiguar qual a via mais frequente e a que garante maior tempo de imunidade. Queremos verificar se os anticorpos, transmitidos por qualquer das vias, são igualmente encontrados quando os camundongos atingem a idade de 21 dias.

Acasalamos 2 lotes de fêmeas, um dos quais recebeu virus. Pariram em média 25 dias mais tarde; trocamos imediatamente depois do nascimento dos filhos, fêmeas normais por imunes, de maneira que camondongos nascidos de mães imunes foram amamentados por fêmeas normais e filhos normais receberam leite de fêmeas imunes. Esta troca deve ser feita logo após o nascimento, afim de que recém-nascidos de fêmeas imunes não se alimentem na própria mãe.

Quando terminou o período de aleitamento (21 dias) todos os camondongos receberam virus.

Obtivemos os seguintes resultados :

- a) Em 112 filhos de fêmeas normais, aleitados por fêmea imune, 108 demonstraram terem adquirido imunidade, ou seja 96,4 %.
- b) Em 109 filhos de fêmeas imunizadas, aleitados por fêmeas normais, só 11 resistiram à inoculação de virus, isto é, 10 %.

Assim mesmo, parece-nos elevada a percentagem para filhos de fêmeas imunes, o que talvez possa ser explicada por terem alguns camondongos se alimentado antes da troca, o que não é impossível, ou devido a uma maior resistência individual de alguns deles. De qualquer modo, é evidente que a capacidade de transferir anticorpos, pela placenta, não é suficiente para proteger os animais, senão por alguns dias após o nascimento. Esta experiência demonstra que a transmissão de imunidade é feita por passagem de anticorpos pelo leite e apenas ligeira imunidade é adquirida através da circulação placentária.

#### *7. Duração da imunidade adquirida por passagem de anticorpos através da placenta.*

Uma vez averiguado que os anticorpos transferidos pela placenta desaparecem rapidamente, só protegendo os camondongos por alguns dias, resta ainda verificar o tempo médio necessário para não mais serem evidenciados.

Camondongos recém-nascidos, oriundos de fêmeas imunizadas cerca de 20 dias antes, foram aleitados por fêmeas normais, e inoculados em dias diferentes, entre recém-nascidos e com 17 dias, para verificação do decréscimo de imunidade (Ver quadros ns. I e II).

Os resultados obtidos demonstram que a imunidade passiva, transferida pela placenta, é de curta duração, diminuindo rapidamente após os primeiros dias do nascimento, para desaparecer quase totalmente a partir do 11.º dia.

**QUADRO N. I**  
**DEMONSTRAÇÃO DO DECRÉSCIMO DA IMUNIDADE PLACENTAR EM FILHOS DE MÃES IMUNES AMAMENTADOS POR FÊMEAS NORMAIS**

N. DE CAMONDONGOS	IDADE NO DIA DA INOCULAÇÃO	RESULTADOS		
		mortos	vivos	% de vivos
33.....	recem-nascidos	2	31	94
17.....	1 dia	3	14	82
23.....	2 dias	3	20	87
17.....	3 »	1	16	94
17.....	4 »	5	12	70
12.....	5 »	4	8	67
10.....	6 »	4	6	60
12.....	7 »	5	7	58
12.....	8 »	7	5	41
6.....	9 »	5	1	17
9.....	11 »	9	0	0
9.....	13 »	9	0	0
6.....	15 »	6	0	0
12.....	17 »	12	0	0

8. *Tempo médio necessário para camundongos adquirirem imunidade pelo leite.*

A permeabilidade da mucosa gastroduodenal, em camundongos jovens, é muito grande, de sorte que, em pouco tempo de aleitamento, a quantidade de anticorpos absorvida é suficiente para neutralizar o virus inoculado.

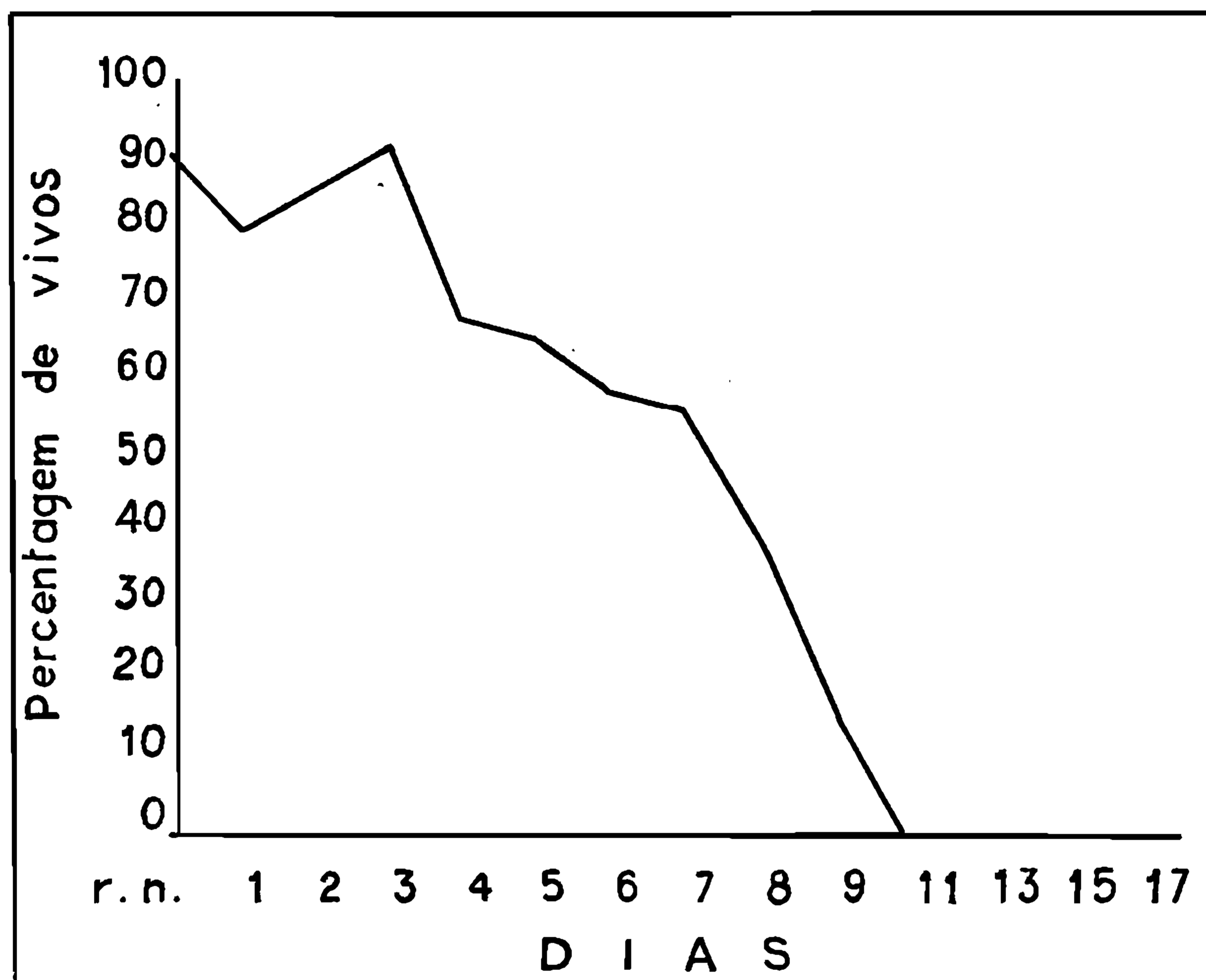
O virus pode ser evidenciado no cérebro de camundongos jovens, inoculados por via subcutânea ou intrapetoneal, 24 horas depois e talvez antes. Uma vez na célula nervosa, os anticorpos não teem mais ação sobre o virus; isto equivale a dizer que camundongos infectados recebem anticorpos capazes de neutralizar o virus, apenas até o dia em que foram inoculados. Se, por exemplo, um camundongo inoculado no 5.º dia, morre de encefalite no 10.º dia, a quantidade de anticorpos absorvida e que poderia evitar a infecção, é a porção veiculada pelo leite até o 5.º dia, porque no 6.º dia o virus já penetrou na célula nervosa, não mais sofrendo a ação dos anticorpos.

Nossa intenção, nesta experiência, é estudar o acréscimo de imunidade adquirida, de acordo com o número de dias de aleitamento.

Camundongos normais recém-nascidos foram aleitados por fêmeas imunes e inoculados em dias diferentes, entre o dia do nascimento e o 17.º dia.

## QUADRO N.º II

Representação gráfica do decréscimo de imunidade transferida através da placenta, em relação à idade dos filhos de mães imunes, aleitados por fêmeas normais



Verificamos que, mesmo nos primeiros dias após o nascimento, é possível, em pequena escala, a absorção de anticorpos em quantidade suficiente para haver neutralização do vírus inoculado. Quanto maior o período de aleitamento em fêmea imune, tanto menor o índice de mortalidade, e, a partir do 10.º dia, a grande maioria dos animais sobrevive à inoculação de vírus (Ver quadros ns. III e IV).

9. *Capacidade de camundongos jovens adquirirem anticorpos de acordo com a idade e o tempo de aleitamento em fêmeas imunes.*

Queremos observar nesta experiência, se filhos normais, aleitados a partir do 10.º e 15.º dias, em fêmea imune, apresentam posterior imunidade e, se camundongos amamentados em fêmeas imunes, durante os 10 e 15 primeiros dias e depois em fêmeas normais, estão imunes no fim do período de aleitamento.



## QUADRO N. III

DEMONSTRAÇÃO DO AUMENTO DE IMUNIDADE TRANSFERIDA PELO LEITE  
EM RELAÇÃO COM O TEMPO DE ALEITAMENTO DE FILHOS NORMAIS  
EM FÊMEAS IMUNES

N. DE CAMONDONGOS	IDADE NO DIA DA INOCULAÇÃO	RESULTADOS		
		vivos	mortos	% de mortos
33.....	recem-nascidos	3	30	90
21.....	1 dia	3	18	86
23.....	2 dias	8	15	65
17.....	3 »	4	13	70
17.....	4 »	5	12	70
12.....	5 »	5	7	58
11.....	6 »	6	5	45
9.....	7 »	5	4	44
10.....	8 »	8	2	20
11.....	9 »	10	1	9
11.....	11 »	11	0	0
9.....	13 »	9	0	0
6.....	15 »	6	0	0
12.....	17 »	12	0	0

Substituímos duas fêmeas normais por duas imunes, quando os filhos estavam respectivamente com 10 e 15 dias de idade, de maneira que obtivemos :

fêmea imune + 4 filhos normais, de 10 dias;

fêmea normal + 5 filhos de fêmea imune, com 10 dias;

fêmea imune + 6 filhos normais, de 15 dias;

fêmea normal + 6 filhos de fêmea imune, com 15 dias.

Todos os camondongos foram afastados das fêmeas, quando atingiram a idade de 21 dias e inoculados imediatamente.

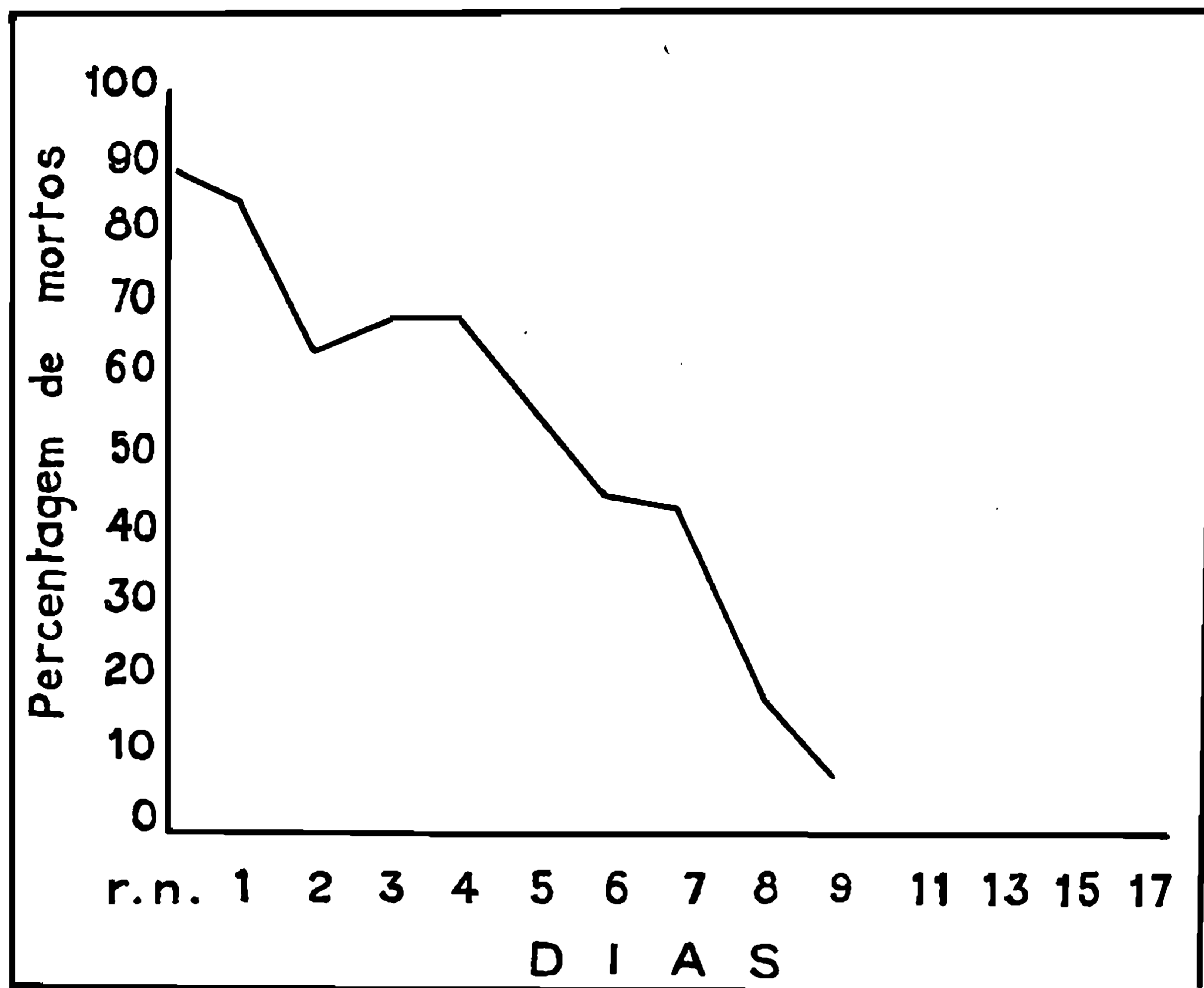
Os seguintes resultados foram obtidos :

Os 4 filhos normais, amamentados por fêmea imune a partir do 10º dia, demonstraram ter adquirido imunidade e, por outro lado, dos 5 filhos de fêmea imune, aleitados depois do 10º dia em fêmea normal, apenas 1 morreu de encefalite.

Dos filhos de fêmea normal, aleitados a partir do 15º dia em fêmea imune, 3 morreram de encefalite e os outros 3 não evidenciaram sintomas de infecção; mas, todos os filhos de fêmea imune, aleitados por fêmea normal, somente depois do 15.º dia, sobreviveram à inoculação do vírus.

## QUADRO N.º IV

Representação gráfica do decréscimo de mortalidade em relação com o tempo de aleitamento de camundongos normais em fêmeas imunes



Verificamos, por estas experiências, que a mucosa gastro-intestinal dos camundongos, apresenta facil permeabilidade à passagem de anticorpos, durante todo o período de aleitamento e que o leite continua transferindo substâncias protetoras, em quantidade suficiente para conferir imunidade durante todo o transcurso da amamentação, dependendo, naturalmente, o grau de imunidade adquirida, do número de dias que os camundongos recebem anticorpos. Ademais, os 10 primeiros dias de aleitamento em fêmea imune foram suficientes para garantir imunidade aos animais, pelo menos, até a idade de 21 dias.

10. *Duração da imunidade adquirida pelo aleitamento em fêmea imune.*

A imunização ativa produz imunidade por muito tempo, quase sempre por toda a vida; o mesmo, porem, não acontece quando se faz imunização passiva, que é sempre temporária.

Queremos verificar por quanto tempo é possível encontrarem-se camundongos imunes, depois de terem sido aleitados por fêmea imune durante 21 dias. Nosso número de observações é pequeno, mas pode dar uma idéia geral.

Inoculamos 5 grupos de 6 camundongos, com 35, 40, 50, 65 e 80 dias de idade, com virus neurotrópico, por via intraperitoneal.

Obtivemos 3 camundongos imunes, nos 6 inoculados com 35 e 1 nos inoculados com 40 dias; todos os demais morreram de encefalite.

Parece que camundongos aleitados em fêmeas imunes, apresentam imunidade passiva, pouco duradoura.

Esta imunidade está naturalmente na dependência dos anticorpos transmitidos e absorvidos; assim, os filhos de uma fêmea de camundongo que recebera virus duas vezes durante o período de gravidez e ainda uma vez durante a época do aleitamento, demonstraram estar imunes com 35 dias de idade (6/6).

#### 11. *Transferência de imunidade a camundongos, por fêmeas imunizadas passivamente.*

Para determinar a possibilidade de transferência de anticorpos, através da placenta e do leite, em fêmeas imunizadas passivamente contra o virus de febre amarela, fizemos as seguintes experiências :

Uma fêmea grávida foi inoculada diariamente com 0,5 cm.<sup>3</sup> subcutâneo, de soro de Rhesus hiperimune, durante 8 dias consecutivos, isto é, até a véspera de parir. Foi substituída logo após ter parido, por outra fêmea normal. Inoculamos os filhos da fêmea imunizada e aleitados por fêmea normal, no dia em que nasceram; todos, em número de 5, ficaram vivos, demonstrando terem adquirido anticorpos por via placentar. Por outro lado, a fêmea imunizada que aleitou camundongos normais, foi novamente inoculada desta vez com 1 cm.<sup>3</sup> de soro por via intraperitoneal, no 5º, 10º, 18º, 19º e 20º dias de amamentação. Estas novas inoculações foram feitas porque a imunidade passiva decresce rapidamente e, se não reinoculássemos a fêmea, provavelmente em pouco tempo não haveria mais transmissão de anticorpos. Os camundongos foram inoculados quando atingiram a idade de 21 dias e, em 6, apenas 1 morreu; podemos concluir que fêmea imunizada passivamente transfere anticorpos pelo leite.

- b) Inoculamos uma fêmea grávida com 1 cm.<sup>3</sup> de soro de Rhesus hiperimune, durante os 3 dias que antecederam à data em que pariu. Imediatamente, depois, foi substituída por fêmea normal e os recém-nascidos inoculados; dos 5 camundongos que receberam vírus, apenas 1 morreu. Os recém-nascidos normais, transferidos para a fêmea imunizada, foram também inoculados; todos, num total de 5, morreram de encefalite.

Verificamos, não só que soro hiperimune inoculado por 3 dias consecutivos antes do parto, é suficiente para proteger camundongos, como também que camundongos normais, amamentados por fêmea imune, mas inoculados recém-nascidos, não adquirem anticorpos suficientes para neutralizar o vírus.

- c) Uma fêmea normal recém-parida, recebeu, durante 5 dias consecutivos ao parto, 1 cc. intraperitoneal de soro de Rhesus hiperimune. Os filhos foram inoculados no 6.<sup>o</sup> dia e todos sobreviveram. Fica assim demonstrado que bastam apenas poucos dias de aleitamento para garantir uma imunidade transitória nos camundongos jovens.
- d) Imunizamos uma fêmea grávida, inoculando 1 cm.<sup>3</sup> de soro hiperimune durante os 5 dias que precederam o parto, mas depois de parir não mais prossequimos na inoculação de soro; quando os filhos atingiram a idade de 21 dias, foram inoculados com vírus e morreram todos com sintomas de encefalite.

Sumariando, podemos concluir destas experiências, que camundongos imunizados passivamente, com dose elevada de soro de Rhesus hiperimune, transferem uma imunidade temporária a seus filhos, tanto pela placenta como pelo leite.

#### DISCUSSÃO

O conceito geralmente admitido que mamíferos hemocoriais, tais como homem, macaco, roedores, transmitem imunidade através da placenta, quase que exclusivamente, tem sido várias vezes contestado, principalmente para roedores.

Ehrlich (6) já havia verificado que fêmeas de camundongo podem transmitir, por aleitamento, considerável grau de imunidade a seus filhos, quando inoculados com determinadas substâncias de origem vegetal, como abrina, ricina e robina; mesmo, se fêmeas imunes amamentam camundongos normais, estes adquirem grande imunidade. Verificou, com Huebener (7) que para a toxina tetânica, esta imunidade é pouco duradoura. Trabalhos recentes de Culbertson (8,9), com ratos e camundongos, demonstraram que a trans-

missão de anticorpos, quando estes roedores são imunizados, respectivamente com *Trypanosoma lewisé* e *T. duttoni*, se faz principalmente por meio do leite.

Verificamos, também, que, em camondongos, anticorpos podem ser transmitidos pela placenta, mas que a via mais frequente e que assegura maior imunidade é pelo leite.

A passagem de vírus através da placenta ou pelo leite, não parece possível, pois nós não conseguimos isolar vírus nem mesmo em fetos de fêmeas recém-inoculadas com doses elevadas de vírus neurotrópico.

A imunidade passiva adquirida por camondongos jovens é sempre de curta duração. Por via placentar, camondongos com 10 dias de idade dificilmente demonstrarão imunidade, ao passo que, pelo aleitamento, este período é mais extenso, mas provavelmente sempre menos de 2 meses. Por outro lado, a duração da imunidade dependerá não só da capacidade individual do camondongo para receber anticorpos através de mucosa gastroduodenal, como de vários fatores ligados à fêmea, tais como a intensidade de infecção sofrida e sua própria capacidade produtora de anticorpos, o número de filhos amamentados, e, talvez, o tempo de duração dos anticorpos no sangue, pois, a presença de substâncias protetoras no leite deve estar na dependência direta destes no sangue.

O leite, segundo nossas observações, apresenta anticorpos por um longo período, mas é preciso que os camondongos se alimentem vários dias seguidos para que adquiram uma imunidade suficientemente grande que seja capaz de neutralizar o vírus inoculado.

Durante todo o período de aleitamento o aparelho gastrointestinal é suficientemente permeável para passarem anticorpos.

Não só a imunização ativa das fêmeas, como também a imunização passiva, pode transferir imunidade. Naturalmente, esta última deve ser menor, dependendo porém da dose inoculada e do número de dias de aleitamento.

Em qualquer dos casos, parece-nos que a via principal para transferência de anticorpos de fêmea imune a camondongos é através do leite.

#### SUMÁRIO E CONCLUSÕES

1. Fêmeas imunizadas ativa e passivamente, podem transmitir anticorpos protetores a seus filhos.
2. Os camondongos adquirem imunidade pela placenta e principalmente após o nascimento, por ingestão de leite de fêmea imune.
3. O vírus não pode ser transmitido por qualquer das duas vias.

4. A imunidade transferida pela placenta desaparece muito mais rapidamente que a imunidade transmitida pelo leite.
5. Filhos de fêmea normal, rapidamente adquirem imunidade se forem amamentados em fêmea imune.
6. Camundongos com mais de 10 dias absorvem tão bem anticorpos como nos primeiros dias do nascimento, e o leite veicula durante todo o período de amamentação substâncias protetoras.

#### SUMMARY AND CONCLUSIONS

1. Females rendered immune actively and passively against yellow fever virus may transmit protective antibodies to their young ones.
2. Mice acquire immunity through the placenta and principally after birth by ingestion of milk of an immune female.
3. The virus can not be transmitted by either of the two ways.
4. The immunity transferred through the placenta disappears much more rapidly than immunity transmitted by milk.
5. Young ones from a normal female acquire immunity rapidly if fed by an immune female.
6. Mice of more than 10 days absorb antibodies just as well as during the first days of their birth, and the milk carries with it protective substances during the whole suckling period.

#### BIBLIOGRAFIA

1. HOSKINS, M.; Jour. Immunol., 126, 391, 1934.
2. STEFANOPOULO, G. J. : Ann. Inst. Pasteur : 52, 553, 1934.
3. STEFANOPOULO G. J., LAURENT, D. e WESSERMANN, R. : C. R. Socc. Biol. : 122, 915, 1936.
4. SOPER, F. L., BEEUWKES, H., DAVIS, N. C. e KERR, J. A. : Amer. Jour. of Hyg. : 27, 351, 1938.
5. STEFANOPOULO G. J. e NAGANO, Y. : C. R. Soc. Biol. : 128, 334, 1938.
6. EHRLICH, P. : Zeitschr. f. Hyg. : 12, 183, 1892.
7. EHRLICH, P. e HUEBENER, W. : Zeitschr. f. Hyg. : 18, 51, 1894.
8. CULBERTSON, J. T. : Jour. Parasitology, 24, 65, 1938.
9. CULBERTSON, J. T. : Jour. Immunol., 28, 51, 1940.