

IMUNIZAÇÃO CONTRA A HEPATITE B EM RECÉM-NASCIDOS ANTES DAS 12 HORAS DE VIDA

IMMUNIZATION AGAINST HEPATITIS B IN NEWBORN BABIES BEFORE 12 HOURS OF LIVE

¹BOTECHIA, J. A.; ²PIRES-BOUÇAS, P. D.

^{1e2}Departamento de Enfermagem-Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

RESUMO

Hepatite B é uma patologia viral que apresenta alto índice de doenças transmissíveis no Brasil, por este motivo a prevalência da vacinação contra Hepatite B em Recém-nascidos antes das 12 horas de vida é uma prática profilática e preventiva adotada por diversos países, inclusive o Brasil. Neste trabalho, foi observada a importância da imunização precoce desta vacina avaliando, principalmente, o sistema imunológico dos recém-nascidos ao receber doses de imunização específica. Através de análises de revisão bibliográfica e documental, análises de artigos em revistas eletrônicas verificou-se que a imunização tem que ser para todos os recém-nascidos independentes se eles são à termos ou pré-termos, de mães com HBsAg positivo ou negativo.

Palavras-Chave: Hepatite B, sistema imunológico, recém-nascido.

ABSTRAT

Hepatitis B is a viral disease that has a high rate among the transmissible illnesses in Brazil, that is the reason of the predominance of inoculation against hepatitis B between the first 12 hours em newborn babies as a prophylaxy prevention standart in Brazil. The importance of precocious inoculation of this vacine was observed in this piece of work mainly evaluatingthe immune system of the newborn babies when receiving the specific immunization dose. Through the analysis of revision of bibliografy and documents, article analysis in eletronic magazines, it was realized that the immunization há s to be done to all of the newborn babies independently of being them bor im time or premature from HbsAg positive or negative mothers.

Keywords: Hepatitis B, immune system, newborn babies.

INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma das principais doenças infecciosas da humanidade, sendo responsável pelo surgimento de doenças hepáticas crônicas, cirrose e carcinoma. Sua transmissão ocorre por contágio das vias sexual, vertical e por inoculação percutânea, sendo o padrão de transmissão fortemente associado à prevalência do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) (BENJAMINI *et. al.*, 2002).

A transmissão vertical é descrita como a forma de contágio da mãe para o filho desde a concepção até os cinco anos de idade, sendo a via que atinge cerca de 90% dos casos. As outras vias de transmissão ocorrem em cerca de 5 a 10% na fase adulta e evoluem para a forma crônica (PERIM & PASSOS, 2005).

Esta patologia pode ser prevenida através da imunização. A vacina contra a Hepatite B foi aprimorada tecnologicamente nas últimas décadas, sendo a primeira geração composta por partículas virais obtidas do plasma de doadores e inativadas pelo formol. Já a segunda geração advém de processos biotecnológicos pela recombinação do DNA (ácido desoxirribonucléico). No Brasil, o Instituto Butantan utilizando tecnologias da engenharia genética através da conjugação química, produziu a vacina que permitiu a resposta imunológica em crianças de pouca idade (GADELHA *et. al.*, 2003).

Para eficácia da imunização se faz necessário vacinar recém-nascidos (RNs) antes das 12 horas de vida para que não haja contaminação destes pelo vírus da hepatite B e também pela transmissão vertical. Caso a vacinação seja possível, esta deve ocorrer nas primeiras horas de vida ou iniciar o esquema o mais precocemente na unidade neonatal ou Posto de Saúde (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2002) Esta precisa ser realizada em três doses, sendo que entre a primeira e a segunda doses deverão obedecer ao intervalo de um mês e, a terceira dose seis meses após a primeira, podendo ser administrada simultaneamente com outras vacinas do calendário básico.

A importância da vacinação ao recém-nascido, diz respeito à eficiência da resposta imunológica e a produção de anticorpos específicos, contrapondo a imunização tardia, que pode não apresentar uma resposta semelhante. Porém, Mussi-Pinhata (2004) relata que a proteção contra a hepatite B está associada à expressão de anticorpos anti-HBs maiores que 10mUI/mL, sendo assim foi observado que recém-nascido à termo, lactentes e crianças apresentam soroconversão com a vacina recombinante atual, independente do esquema utilizado.

Corroborando com as informações científicas, pretende-se neste trabalho descrever a doença Hepatite B e justificar a importância da vacinação anti-HBs em recém-nascidos durante as primeiras horas de vida.

Este trabalho foi realizado através de estudo bibliográfico e documental em revistas científicas, em bancos digitais de dados, em sites específicos como *Sciello*, *Bireme* e revisão literária do acervo das FIO-FEMM Ourinhos.

DESENVOLVIMENTO

1 HEPATITE B

A hepatite é a principal causa de infecção do fígado e pode estar relacionada com o aparecimento de carcinoma hepatocelular, câncer das células do fígado se o indivíduo infectado estiver exposto ao vírus por períodos prolongados. (BENJAMINI *et. al.*, 2002).

A hepatite B é causada por um vírus do tipo hepadnavírus, cujo material genético é DNA, sendo ele responsável por instalar uma doença crônica e aguda que pode evoluir no carcinoma hepatocelular e ainda, se apresentar uma fase muito aguda, podendo ser fulminante e causar a necrose hepática maciça (KONEMAM *et. al.*, 2001).

A via principal de aquisição/transmissão do vírus da hepatite B (VHB) é a parenteral (KONEMAN *et. al.*, 2001), porém pode ser adquirido também por via sexual, uso de drogas ilícitas injetáveis, agulhas de acupuntura e tatuagem. Uma via de aquisição em particular é a via perinatal que pode ocorrer durante a gestação e no parto, mas com uma insignificante relevância para a transmissão via leite materno (KONEMAM *et. al.*, 2001 e Isaias Raw¹).

Uma das alternativas para se evitar grandes incidências de pessoas contaminadas com este vírus é a utilização de vacina contra esse agente patológico. Uma das vacinas desenvolvidas foi à obtida da purificação do antígeno viral (gamaglobulina hiperimune) do plasma sanguíneo de doadores com altas concentrações de anticorpos contra VHB e propicia uma imunização temporária a indivíduos que possa ter se exposto ao vírus (BENJAMIN *et. al.*, 2002). O PROJETO DIRETRIZES sobre a autoria da Sociedade Brasileira de Pediatria (2002) declara que as vacinas contra a hepatite B, no Brasil, são produzidas através da

¹ Isaias Raw, um dos mais eminentes cientistas da área das ciências biológicas do Brasil, foi professor de Bioquímica na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, trabalhou no exterior no período em que esteve exilado depois da revolução de 1964 e hoje dirige o Instituto Butantã, um dos orgulhos da ciência nacional. In: <http://www.drauziovarella.com.br/ponto/raw5.asp>, acesso em 26/06/2009.

biotecnologia onde contém somente um fragmento da superfície do vírus agindo como antígeno.

Descrições de um site específico sobre hepatite B informam que bebês que recebem a série de imunização contra infecções HBV estarão protegidos por toda a vida. Eliminar os riscos de infecções HBV também diminui o risco de cirrose hepática, doença hepática crônica e câncer hepático.

Para detalhar a importância de se vacinar recém natos contra a infecção viral da hepatite B descreveremos principalmente às características imunológicas e toda a fisiologia de ação e resposta que este pequeno indivíduo pode expressar durante a invasão de quantidades expressivas de imunoglobulinas e antígenos em seu corpo.

2 IMUNIDADE

Segundo o Manual de Normas de Vacinação (BRASIL, 2001) imunidade se refere à proteção, pois todos nós possuímos mecanismos anti-infecciosos inespecíficos que nos protege parcialmente contra infecções.

Os mecanismos específicos (imunidade adquirida) ocorrem mais tardiamente e depende do sucesso ou não da resposta imunológica inespecífica (inata). Contudo, o sistema imunológico é bastante complexo e depende totalmente da expressão gênica de células específicas para responder com exatidão a introdução de antígeno em um indivíduo.

Desta forma, pode-se afirmar que Imunidade é o termo usado para descrever os mecanismos utilizados pelo organismo como proteção contra agentes estranhos ao corpo. Esses agentes podem ser microrganismos, alimentos, substâncias químicas, drogas, dentre outros.

2.1 IMUNIDADE INATA

A imunidade inata é conferida por elementos com os quais um indivíduo nasce e que estão sempre presentes e disponíveis no intuito de protegê-lo de invasores externos. Esses elementos são as membranas mucosas, a pele, e as enzimas digestivas, os ácidos graxos, sendo que, se algum agente romper essas

barreiras as células fagocitárias² e suas proteínas plasmáticas serão a próxima linha de defesa (Estado imunológico e mecanismos de defesa anti-infecciosa do recém-nascido pré-termo).

Uma das células da linhagem dos linfócitos, com mecanismos essenciais para a imunidade natural contra os vírus é as células NK (natural killer) que deriva de precursores da medula óssea, mas que não maturam no timo. Os receptores destas células se ligam especificamente nas que apresentam proteínas glicolisadas ou lipídicas presentes em células infectadas e agem causando a lise da célula-alvo (TRABULSI & ALTHERTHUM, 2005; LORENZI & COELHO-CASTELO, 2008).

Outro fator de proteção importante contra os vírus são as defensinas (proteínas expressas por células epiteliais e neutrófilos). Esses polipeptídios formam poros em membranas ricas em fosfolipídios aniônicos como as dos vírus causando a destruição do mesmo. Desta forma podemos perceber que a resposta imune inata, tem diferentes maneiras de reconhecer e combater as infecções virais. Por isso o sistema imune tem que ativar um tipo de resposta mais potente à resposta imune adaptativa (LORENZI & COELHO-CASTELO, 2008).

2.2 IMUNIDADE ADQUIRIDA OU ESPECÍFICA

A imunidade adquirida é desenvolvida relativamente mais tarde, sendo o contato com o invasor o “start” para desencadear a resposta específica através de uma cadeia de eventos, que leva a ativação de células denominadas de linfócitos T e o sistema humoral, que é composto pelo linfócito B e as imunoglobulinas (proteínas específicas de defesa) (TABELA 1), que apresentam reatividade específica contra agentes estranhos e são denominadas anticorpos.

TABELA 1. Imunoglobulinas e suas Funções

Imunoglobulinas	Funções
IgD	Imunoglobulina da superfície do linfócito B, que ocorre antes que este seja primado pelo linfócito T, ela não é, portanto, específica.
IgG	Imunoglobulina que é produzida em larga escala a partir do reconhecimento do antígeno e tem vida mais longa, sendo responsável pela memória específica contra determinado antígeno.

² As células fagocitárias podem ser representadas pelos neutrófilos polimorfonucleares (PMN), monócitos e macrófagos como os principais tipos celulares da imunidade inata.

IgM	Também é específica, mas tem vida curta e só é produzida por ocasião de uma resposta aguda.
IgA	Ocorre nas camadas da submucosa do trato gastrointestinal e são responsáveis pela resposta neste tecido.
IgE	Ocorre em infestações por organismos parasitas como nematelmintos e platelmintos e é responsável pela neutralização do verme que será destruído pelos eosinófilos.

Fonte: <http://www.neuroimunologia.com.br/glossario.palavra.asp?palavra=IG>. Acessado 10/08/2009.

A resposta imune apresenta vários aspectos gerais que se caracterizam pela especificidade, adaptação, discriminação entre o próprio e o não próprio e memória³. Esses aspectos fazem a distinção de outros sistemas fisiológicos, como circulação, respiração ou reprodução (BENJAMIN *et. al.*,2002).

Contra os vírus, o sistema imune específico também é representado pelas células apresentadoras de antígenos, os anticorpos, as citocinas específicas e as moléculas de classe I e II do MHC (Complexo de histocompatibilidade principal) (TRABULSI & ALTHERTHUM, 2005) .

2.2.1 IMUNIDADE HUMORAL

A Imunidade humoral é importante para impedir a disseminação dessas partículas virais, principalmente na fase inicial, pois os anticorpos impedem a re-infecção, bloqueando a entrada do vírus na célula (BENJAMIN *et. al.*,2002).

Os anticorpos são moléculas protéicas de defesa, formados por quatro cadeias polipeptídicas, que se recombinaem com duas cadeias leves, e cinco pesadas para formar os cinco tipos de anticorpos IgM, IgD, IgG, IgA e IgE (TRABULSI & ALTHERTHUM, 2005) Suas funções estão descritas na tabela 1.

2.2.1.1 IMUNIDADE PASSIVA

³ **ESPECIFICIDADE:** capacidade de distinguir entre diferentes entidades moleculares apresentadas ao sistema imunológico e de responder somente aqueles especificamente necessários; **ADAPTAÇÃO:** Capacidade de responder a moléculas não conhecidas que podem de fato nunca ter existido anteriormente. **DISCRIMINAÇÃO ENTRE O PRÓPRIO E NÃO PRÓPRIO:** Capacidade de reconhecer e responder a moléculas estranhas ou não próprias, e evitar a estruturação de uma resposta imune às moléculas que são próprias. **MEMÓRIAS:** Propriedades compartilhadas com o sistema nervoso, e capacidade de recordar um contato prévio com uma molécula não própria e responder a este novo contato por meio de uma resposta diferencial, isto é, mais rápida e ampla (resposta anamnésica).

A imunização passiva resulta da transferência de anticorpos ou de células do sistema imunológico de um indivíduo, que já respondeu a estimulação direta através da administração do antígeno (resposta adquirida) para outro indivíduo. Essa resulta na disponibilidade imediata de anticorpos que podem medir a proteção contra patógeno, ou seja, havendo uma transferência de anticorpos da placenta ou do colostro da mãe para o feto (BENJAMIN *et. al.*,2002).

2.2.1.2 IMUNIDADE ADAPTATIVA

Na resposta imune adaptativa ocorre à produção de anticorpos neutralizantes e a produção de células específicas capazes de impedir a disseminação da infecção. Os anticorpos evitam a ligação do vírus ao seu receptor específico na célula hospedeira, impedindo a posterior entrada do vírus. Porém os vírus têm uma grande capacidade adaptativa, seu mecanismo pode se moldar à resposta imune de forma a sobrepujar a mesma, levando a uma doença crônica.

Devido à natureza intracelular dos vírus, os antígenos dos mesmos são apresentados principalmente em contexto de MHC de classe I, desencadeando uma resposta de linfócitos T CD4+. Existem diversos padrões de respostas imunes adaptativas como T_H1⁴, T_H2, T_H17, T_H0. A maioria das infecções virais induz a produção de interferons pelas células Nk, sendo realizada à ativação do padrão Th1 (LORENZI & COELHO-CASTELO, 2008).

2.2.2 IMUNIDADE CELULAR

A Imunidade Celular para infecção viral é representada principalmente pelas células T (incluindo as células NK), sendo responsáveis pela síntese e secreção de várias citocinas que sinalizam para outras células do sistema imunológico e células hematopoiéticas (BENJAMIN *et. al.*,2002).

As citocinas representam um grupo de pequenas proteínas envolvidas na emissão de sinais entre células durante a resposta imune. Podem ser divididas em Interferons (IFN), Interleucinas (IL), fator estimulador de Colônias (CSF), Fator de necrose tumoral (TNFa e TNFb) e fator de transformação de crescimento (TGF b)

⁴ T_H: Células T do tipo helper: São intermediários da resposta imune que proliferam após o contato com o antígeno para ativar outros tipos celulares que agiram de maneira mais direta.

(NAOUN, 2001). As funções principais destes peptídeos são regular a duração e intensidade das respostas específicas; recrutar células efectoras para as áreas onde se desenvolvem respostas; e induzir a geração e maturação de novas células a partir de precursores.

3 RESPOSTA IMUNE DE ACORDO COM A IDADE DO RECÉM-NASCIDO

Segundo Correa e Zuliani (2001) a resposta imune fetal inicia-se a partir do segundo trimestre gestacional e atinge sua maturação completa na fase de adolescência.

De acordo com a idade biológica, um indivíduo pode responder diferentemente aos vários antígenos. O feto responde com anticorpos IgM enquanto que a expressão de IgG é rara devido a imunocompetência ainda não desenvolvida. A imunidade competente generalizada desenvolve-se somente alguns meses após o nascimento, acompanhada pela diminuição da imunidade protetora derivada de anticorpos maternos que circulam na criança.

A resposta imunológica do recém-nascido é expressa por todos os processos da imunidade inata e específica. Quanto à resposta específica celular observa-se que a produção de células T é bastante eficiente ao nascimento (CARNEIRO-SAMPAIO, 1981) e se mantém durante a vida.

A produção de células B aparece em quantidades pequenas em feto e em recém-nascidos, mas caso a criança ou a mãe durante a gestação entre em contato com agente infeccioso a expressão de células B é ativada (CORREA & ZULIANI, 2001).

A resposta imune específica humoral depende da ativação das células B, entretanto o recém-nascido recebe via placentária grandes quantidades de IgG, mas só irá produzir as outras imunoglobulinas quando entrar em contato com antígenos específicos (CORREA & ZULIANI, 2001).

4 RESPOSTA IMUNE DO RECÉM-NASCIDO PARA A VACINA DE HEPATITE B

Segundo Carneiro-Sampaio (1981) “o desenvolvimento imunitário deve ser visto como uma série de respostas celulares adaptativas a um ambiente potencialmente hostil” e relata ainda que a imunidade inicia-se ainda na vida intra-

uterina, mas sua aceleração só ocorre após o nascimento, isso parece ser óbvio, pois a maior estimulação antigênica ocorre com o contato pessoal do ser humano com o ambiente em que vive.

O recém-nascido irá iniciar a resposta imune adquirida e, conseqüentemente, a expressão de células T, citocinas, células B e anticorpos, quando entrar em contato com o antígeno específico, ou seja, também quando for vacinado.

5 DISCUSSÃO SOBRE A IMPORTÂNCIA DA VACINAÇÃO DA HEPATITE B NAS PRIMEIRAS HORAS DE VIDA

O recém-nascido apresenta a imunização ativa e passiva. A imunização ativa ocorre quando o próprio sistema imune da criança, ao entrar em contato com uma substância estranha ao organismo, responde produzindo anticorpos e linfócitos T. Esse tipo de imunidade geralmente dura por vários anos, às vezes, por toda sua vida.

A imunidade passiva pode ser representada pela formas natural e artificial.

A natural é o tipo mais comum, sendo caracterizada pela passagem de anticorpos da mãe para o feto através da placenta. Essa transferência de anticorpos ocorre nos últimos 2 meses de gestação, de modo a conferir uma boa imunidade à criança durante seu primeiro ano de vida. Esse tipo de imunidade produz uma rápida e eficiente proteção.

Já a imunidade passiva artificial pode ser adquirida sob três formas principais: a imunoglobulina humana combinada (produzida através da combinação de anticorpos IgG de milhares de doadores adultos); a imunoglobulina humana hiperimune (anticorpos obtidos da doação do plasma humano contendo altos níveis de anticorpos.) e soro heterólogo ou antitoxina (é produzido através do semem de animais, sendo que o sistema imunológico do animal produzirá os anticorpos contra aquele antígeno, que formarão a base ativa do soro.)

A importância da vacina contra a hepatite B pode ser justificada pela grande incidência desta patologia, pois mais de 50% da população mundial já foi contaminada pelo vírus da hepatite B e estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas sejam infectadas por ano. No Brasil, 15% da população já foram contaminadas e 1% é portadora crônica, com relato de 500 mil a 1,2 milhões de

óbitos por ano devido as complicações ocasionadas pela doença (exemplo: carcinoma hepatocelular)(TABELA 2).

Pode-se inferir que a grande incidência de Hepatite B atualmente se deve a contaminação de pessoas nascidas antes do programa do governo Federal para a vacinação obrigatória e/ou através da via vertical, na qual não ocorrendo a vacinação precoce pode haver manifestação da patologia. Este último motivo geralmente está ligado à falta de informação das mães ou ainda por “medo” da vacina causar a doença.

A importância da vacina contra hepatite B para o recém-nascido é desfazer justamente o elo de transmissão vertical. O recém-nascido de mãe portadora do vírus da Hepatite B tem maior risco de contraí-lo no período gestacional, na exposição perinatal ao sangue e secreções genitais maternas. Ou ainda se prolongar até a idade de cinco anos da criança (PERIM & PASSOS, 2005), possivelmente por haver maior contato mãe-filho e ocorrer trocas de fluidos corpóreos.

TABELA 2:Incidência da Hepatite B

Portadores sem sintomas (%)	Alta 10-20%	Média 3-5%	Baixa 0,1-2%
Distribuição geográfica	Sudeste da Ásia, China, ilhas do Pacífico, África ao sul do Sahara, Alasca (esquimós)	Bacia do Mediterrâneo, leste europeu, Ásia Central, Japão, América latina , Oriente Médio	E.U.A, Canadá, oeste europeu, Austrália, Nova Zelândia
Idade em que é contaminado	Ao parto e no início da infância	Início da infância	Adulto
Modo de infecção predominante	Materno-infantil, parenteral	Parenteral, sexual	sexual

Corroborando com os dados anteriores, Lee (1997 *apud* PERIM & PASSOS, 2005) relata que em países industrializados e regiões com baixa endemicidade a transmissão de hepatite B ocorre antes dos cinco anos de idade.

Com base nas informações já inseridas para prevenir à infecção ao vírus da hepatite B o recém-nascido deve ser vacinado para que possa ter uma maior soroproteção. Portanto independentemente se a mãe for HBeAg positivo ou não, o

recém-nascido tem que ser vacinado nas primeiras 12 a 24 horas de vida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2002).

As pesquisas demonstram que não ocorrem diferenças significativas entres esses parâmetros e que a imunização de pré-termo é semelhante ao à termo. Caso haja dúvidas se o recém-nascido pré-termo não foi imunizado deve ser feita uma avaliação da sorologia após ter tomado a terceira dose da vacina. Se não houver a soroconversão recomenda-se a aplicação da quarta dose da vacina (SADECK & RAMOS, 2004; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2002)

O Ministério da Saúde indica a administração concomitante da IgHB contra Hepatite B, em recém-nascidos com peso de 2.000 gr ou idade gestacional de 34 semanas. O esquema de vacinação mundial mais utilizado para a hepatite B freqüentemente são de três doses, uma no momento zero a outra dose um mês depois e a terceira dose seis meses após a primeira. Se a vacinação for interrompida, não é necessário recomeçar o esquema, apenas completá-lo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2002).

CONCLUSÃO

A hepatite B é uma doença facilmente disseminada por via vertical e uma das maneiras de diminuir a incidência desta patologia e a administração da vacina em recém-nascidos, jovens até 19 anos e pessoas de risco.

Vacinação é uma forma de imunização ativa com o objetivo de produzir uma resposta humoral específica contra o antígeno. No Brasil, o esquema de vacinação segue as importantes descrições imunológicas do recém-nascidos a termo e termo e para a hepatite B é inoculado três (3) doses, para que haja uma soroproteção eficaz, sendo a primeira dose aplicada antes das 12 horas de vida.

Este trabalho pretendeu unir as principais informações sobre o sistema imunológico de bebês, porém encontramos poucos trabalhos científicos específicos e atualizados sobre sistema imunológico de recém-nascidos e crianças, publicados no Brasil e disponível na rede mundial de computadores (www).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFIAS

BENJAMINI, E.; COICO, R; SUNSHINE, G. **IMUNOLOGIA**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002.

BRASIL: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Normas de Vacinação**. Brasília; 2001. 72p.

CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S. Desenvolvimento do sistema imunitário em seres humanos. **Revista Pediatria**, São Paulo, v. 3, p. 197-207, 1981. Disponível em: <http://www.pediatrasiapaulo.usp.br/upload/pdf/692.pdf>. Acessado em agosto de 2009.

CORREA, J. M. M. & ZULIANI, A. Imunidade relacionada à resposta alérgica no início da vida, **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.77, n.6, 2001.

GARDELHA, C. A. G.; QUENTAL, C.; FIAOLHO, B. C. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. **Caderno Saúde Pública**, v.19, n. 1, p. 47-59, 2003.

LORENZI, J. C. C. & COELHO-CASTELO, A. A. M. Resposta imune contra infecção virais. **Revista Campus**, Paripiranga, v.1, n.1, p.23-35, 2008.

MUSSI-PINHATA, M. M. Imunogenicidade da vacina contra hepatite B iniciada precocemente em pré-termos: implicações para a prevenção. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 2, 2004.

NAOUM, P. C. Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 23, n. 2. 2001.

PERIM, E. B. & PASSOS, A. D. C. Hepatite B em gestantes atendidas pelo programa do pré-natal da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto, Brasil: prevalência da infecção e cuidados prestados aos recém-nascidos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 8, n.3, p. 272-281, 2005.

RAW, I. **Vacina contra a hepatite B**. *In*: <http://drauziovarella.ig.com.br/entrevistas/Hepatiteb1.asp>, acessado em 26/06/2009.

SADECK, L. S. R. & RAMOS, J. L. A. Resposta imune à vacinação contra Hepatite B em recém-nascidos pré-termos, iniciada no primeiro dia de vida. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 2, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Vacina contra – hepatite B**. Projeto Diretriz da Associação Médica Brasileira e Conselho federal de Medicina. 2002. *In*: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/115.pdf, acesso 26/06/2009

TRABULSI, L. R. & ALTHERTHUM, F. **Microbiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

http://www.hepcentro.com.br/hepatite_b.htm, acessado em 17/09/09.

<http://www.neuroimunologia.com.br/glossario.palavra.asp?palavra=IG>, acessado em

10/08/2009.

<http://www.pdf-search-engine.com/imunologia-pdf.html>, acessado em 26/06/2009