

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIAS E SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Giovanna Mariot Stéfani  
Murilo Evandro de Melo

**O risco de desenvolvimento de doenças autoimunes induzido pela vacina contra hepatite  
B: uma revisão sistemática da literatura**

Araranguá  
2022

Giovanna Mariot Stéfani e Murilo Evandro de Melo

**O risco de desenvolvimento de doenças autoimunes induzido pela vacina contra hepatite  
B: uma revisão sistemática da literatura**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina do Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Daiana Cristine Bundchen Dr<sup>a</sup>.

Coorientador: Prof. Rafael Cypriano Dutra, Dr.

Araranguá

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da  
Biblioteca Universitária da UFSC.

Stéfani, Giovanna Mariot

O risco de desenvolvimento de doenças autoimunes  
induzido pela vacina contra hepatite B : uma revisão  
sistemática da literatura / Giovanna Mariot Stéfani,  
Murilo Evandro de Melo ; orientadora, Daiane Cristine  
Bundchen, coorientador, Rafael Cypriano Dutra, 2022.

59 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá,  
Graduação em Medicina, Araranguá, 2022.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Doenças autoimunes. 3. Vacinação. 4.  
Hepatite B. 5. Imunologia. I. de Melo, Murilo Evandro. II.  
Bundchen, Daiane Cristine. III. Dutra, Rafael Cypriano.  
IV. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em  
Medicina. V. Título.

Giovanna Mariot Stéfani e Murilo Evandro de Melo

**O risco de desenvolvimento de doenças autoimunes induzido pela vacina contra hepatite  
B: uma revisão sistemática da literatura**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Bacharel em Medicina” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Medicina do Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina

Araranguá, 18 de julho de 2022.

---

Prof<sup>a</sup>. Ana Carolina Lobor Cancelier, Dr<sup>a</sup>.  
Coordenadora do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof<sup>a</sup>. Daiana Cristine Bundchen, Dr<sup>a</sup>.  
Orientadora  
Instituição UFSC

---

Prof<sup>a</sup>. Ana Carolina Lobor Cancelier, Dr<sup>a</sup>.  
Avaliadora  
Instituição UFSC

---

Prof<sup>a</sup>. Roberta De Paula Martins, Dr<sup>a</sup>.  
Avaliadora  
Instituição UFSC

Este trabalho é dedicado aos nossos colegas de classe,  
professores e familiares.

## AGRADECIMENTOS

Por nossos professores, somos incomensuravelmente gratos, em especial àqueles que nos orientaram e coorientaram — Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daiana Cristine Bundchen, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Máira Cola e Prof. Dr. Rafael Cypriano Dutra, bem como à banca examinadora deste trabalho — Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Carolina Lobor Cancelier, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Roberta de Paula Martins e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Juliana Cavalli, que nos permitiu aprimorar nossas habilidades do fazer científico. Ademais, é de nossa mais alta estima a Coordenadora da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maruí Weber Corseuil, que muito nos ajudou em termos pedagógicos, epidemiológicos e metodológicos.

Agradecemos às figuras de nossos pais, familiares e amigos, pelo apoio incondicional de sempre e pela mera convivência amorosa, em cujo seio nos reconfortamos nos momentos difíceis e criamos força para evoluir enquanto alunos, futuros profissionais e, acima de tudo, seres humanos. Ademais, agradecemos imensamente à Arya e Dali, companheiros nos dias de trabalho e nas horas de descanso, sem os quais o suporte emocional que a finalização deste Trabalho de Conclusão de Curso demanda não existiria.

## RESUMO

**Introdução:** As doenças autoimunes, por serem enfermidades crônicas, revelam-se importantes no perfil de morbidade em nível mundial, tendo ascendido em incidência e prevalência nas últimas décadas. Constituem-se de afecções provocadas pela perda de tolerância do sistema imunológico a autoantígenos, apresentando como característica a inflamação crônica. Esses distúrbios podem ser desencadeados por agentes infecciosos através de diversos mecanismos, e há uma suspeita de que as vacinas também possam ser responsáveis pela indução de doenças autoimunes. Dentre os imunizantes mais pesquisados, encontra-se a vacina contra hepatite B, que é considerada por alguns autores como capaz de desencadear autoimunidade. **Objetivo:** Investigar a ocorrência de doenças autoimunes induzida pelos imunógenos da vacina contra hepatite B. **Métodos:** A revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e foi registrada na base de dados de revisões sistemáticas PROSPERO (CRD42021278591). Foram selecionados estudos das bases de dados Embase, PubMed, Scopus e Web of Science, publicados em português, inglês ou espanhol. Foram considerados todos os artigos indexados até junho de 2022 que atendiam aos critérios de elegibilidade. Os desenhos de estudo selecionados foram ensaio clínico controlado e randomizado, caso-controle, coorte e quasi-experimental. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pelos checklists do *Joanna Briggs Institute* (2020). Na análise e síntese dos dados, foi utilizada descrição narrativa para resumir as características e os resultados dos estudos obtidos, sendo a relação entre a vacinação contra a hepatite B e o risco de surgimento de doenças autoimunes a variável de maior interesse. A revisão não é financiada. **Resultados:** Dos 924 estudos iniciais, catorze corresponderam aos critérios de elegibilidade. A população total dos estudos primários foi de 285.171 participantes. A faixa etária dos indivíduos estudados variou de dez meses a 70 anos de idade. Constatou-se um predomínio feminino nessa população, que também é majoritariamente estadunidense. Dentre os artigos incluídos, há doze estudos de caso-controle, um coorte e um ensaio clínico controlado e randomizado. Em nove dos catorze estudos foi constatado que a relação entre a vacinação contra a hepatite B e o risco de surgimento de doenças autoimunes é estatisticamente insignificante. Em um estudo afirmou-se que pode haver uma relação de risco, a depender da formulação da vacina utilizada e da temporalidade entre a aplicação e o aparecimento dos sintomas. Em dois estudos foi identificada uma relação de risco entre a vacinação e o desenvolvimento de

autoimunidade, ainda que esses tenham sido artigos, ou com maior risco de viés (50%), ou com resultados estatisticamente imprecisos (IC 95%, 1,5-6,3). Em um estudo único se constatou um possível efeito protetor dessa vacina contra o surgimento de doenças autoimunes, com a ressalva de que esse foi um resultado isolado oriundo de um dos artigos com os maiores índices de risco de viés (40%). Por fim, em um único estudo houve resultados inconclusivos a respeito do objetivo desta revisão sistemática. **Conclusão:** Não parece haver relação estatisticamente significativa entre a vacinação contra a hepatite B e o desenvolvimento de doenças autoimunes. Além disso, a existência ou não do efeito protetor ainda não pode ser sustentada, carecendo de mais estudos nesta temática. Sendo assim, a vacinação contra a hepatite B, aliada à vigilância farmacológica, deve ser encorajada.

**Palavras-chave:** autoimunidade; hepatite B; recusa de vacinação; saúde pública; vacinação.



## ABSTRACT

**Introduction:** Autoimmune diseases, as they are chronic diseases, are important in the morbidity profile worldwide, having increased in incidence and prevalence in recent decades. They consist of affections caused by the loss of tolerance of the immune system to autoantigens, characterized by chronic inflammation. These disorders can be triggered by infectious agents through several mechanisms, and there is a suspicion that vaccines may also be responsible for inducing autoimmune diseases. Among the most researched immunizers is the hepatitis B vaccine, which some authors consider capable of triggering autoimmunity.

**Objective:** Investigate the occurrence of autoimmune diseases induced by hepatitis B vaccine immunogens. **Methods:** The systematic review was developed according to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and was recorded in the PROSPERO systematic review database (CRD42021278591). Studies from Embase, PubMed, Scopus and Web of Science databases, published in Portuguese, English or Spanish, were selected. All articles indexed up to June 2022 that met the eligibility criteria were considered. The selected study designs were randomized controlled trials, case-control, cohort and quasi-experimental. The methodological quality of the studies was assessed using the Joanna Briggs Institute checklists (2020). For data analysis and synthesis, a narrative description was used to summarize the characteristics and results of the obtained studies, with the relationship between vaccination against hepatitis B and the risk of developing autoimmune diseases being the variable of greatest interest. The review is not funded. **Results:** Of the 924 initial studies, 14 met the eligibility criteria. The total population of the primary studies was 285,171 participants. The age of the studied individuals ranged from 10 months to 70 years. There was a female predominance in this population, which is also mostly American. Among the articles included, there are 12 case-control studies, a cohort and a randomized controlled clinical trial. In 9 of the 14 studies, the relationship between hepatitis B vaccination and the risk of developing autoimmune diseases was found to be statistically insignificant. In one study, it was stated that there may be a risk relationship, depending on the formulation of the vaccine used and the temporality between the application and the appearance of symptoms. Two studies identified a risk relationship between vaccination and the development of autoimmunity, even though these were articles, either with a higher risk of bias (50%), or with statistically imprecise results (95% CI, 1.5- 6.3). A single study found a possible protective

effect of this vaccine against the onset of autoimmune diseases, with the reservation that this was an isolated result from one of the articles with the highest risk of bias (40%). Finally, in a single study there were inconclusive results regarding the purpose of this systematic review.

**Conclusion:** There appears to be no statistically significant relationship between hepatitis B vaccination and the development of autoimmune diseases. In addition, the existence or not of the protective effect cannot yet be supported, requiring further studies on the subject. Therefore, vaccination against hepatitis B, combined with pharmacological surveillance, should be encouraged.

**Keywords:** autoimmunity; hepatitis B; refusal of vaccination; public health; vaccination.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma PRISMA .....	22
------------------------------------	----

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Estratégias de busca.....	21
--------------------------------------	----

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Características dos estudos, participantes, intervenções e desfechos.....	24
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DM	<i>Diabetes mellitus</i>
EBV	<i>Epstein-Barr virus</i> (vírus Epstein-Barr)
EUA	Estados Unidos da América
EM	Esclerose múltipla
GC	Grupo controle
GI	Grupo investigado
HBV	<i>Hepatitis B virus</i> (vírus da hepatite B)
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NR	Não relatado
OR	<i>Odds ratio</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RR	Risco relativo
SCI	Síndrome clinicamente isolada
SNC	Sistema Nervoso Central
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

## SUMÁRIO

<b>PÁGINA DE TÍTULO</b>	16
<b>DESTAQUES</b>	17
<b>RESUMO</b>	18
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	19
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	20
<b>2.1 Critérios de elegibilidade</b>	20
<b>2.2 Fontes de informação</b>	20
<b>2.3 Estratégias de pesquisa</b>	20
<b>2.4 Seleção, extração, síntese e análise de dados</b>	21
<b>2.5 Avaliação da qualidade metodológica</b>	22
<b>3 RESULTADOS</b>	22
<b>3.1 Seleção de estudos</b>	22
<b>3.2 Características dos estudos</b>	23
<b>3.3 Vacinação</b>	28
<b>3.4 Perfil das doenças analisadas</b>	28
<b>3.5 Desenvolvimento de doença autoimune</b>	28
<b>3.6 Risco de viés</b>	29
<b>4 DISCUSSÃO</b>	29
<b>5 CONCLUSÕES</b>	31
<b>DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO</b>	31
<b>FINANCIAMENTO</b>	31
<b>DECLARAÇÃO DE INTERESSE</b>	31
<b>REFERÊNCIAS</b>	31
<b>APÊNDICE A — PLANILHAS DE CONSENSO DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA</b>	37
<b>ANEXO A — CHECKLIST JBI PARA ESTUDO CASO-CONTROLE</b>	39
<b>ANEXO B — CHECKLIST JBI PARA ESTUDO DE COORTE</b>	40
<b>ANEXO C — CHECKLIST JBI PARA ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO</b>	41
<b>ANEXO D — CHECKLIST PRISMA PARA RESUMO</b>	42
<b>ANEXO E — CHECKLIST PRISMA PARA REVISÃO SISTEMÁTICA</b>	43

**ANEXO F — GUIA PARA AUTORES DA REVISTA *JOURNAL OF  
AUTOIMMUNITY***

45

**CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

58



# O Risco de Desenvolvimento de Doenças Autoimunes Induzido pela Vacina contra Hepatite B: Uma Revisão Sistemática da Literatura

Giovanna Mariot Stéfani\*<sup>a</sup>, Murilo Evandro de Melo<sup>a</sup>, Rafael Cypriano Dutra<sup>a</sup>, Maíra Cola<sup>a</sup>,  
Daiana Cristine Bundchen<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> *Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Rod. Governador Jorge Lacerda, km 35,4, Jardim das Avenidas, Araranguá, 88906-072, Santa Catarina, Brasil*

*\* Autora correspondente. Departamento de Ciências da Saúde, Rod. Governador Jorge Lacerda, km 35,4, Jardim das Avenidas, Araranguá, 88906-072, Santa Catarina, Brasil.*

*E-mail: giovannastefani@gmail.com*

## Destaques

### **O Risco de Desenvolvimento de Doenças Autoimunes Induzida pela Vacina contra Hepatite B: Uma Revisão Sistemática da Literatura**

Giovanna M. Stéfani, Murilo E. de Melo, Maíra Cola, Rafael Cypriano Dutra, Daiana C. Bundchen.

- Suspeita-se que a vacina da hepatite B seja capaz de induzir doenças autoimunes.
- Estudos indicam inexistir o risco de indução de autoimunidade por essa vacina.
- A vigilância farmacológica e estudos de segurança devem sempre ser encorajados.
- Não se deve abrir mão da adesão vacinal em detrimento de suspeitas infundadas.

## Resumo

*Contexto:* As doenças autoimunes, por serem enfermidades crônicas, revelam-se importantes no perfil de morbidade em nível mundial, tendo ascendido em incidência e prevalência nas últimas décadas. Constituem-se de afecções provocadas pela perda de tolerância do sistema imunológico a autoantígenos, apresentando como característica a inflamação crônica. Esses distúrbios podem ser desencadeados por agentes infecciosos através de diversos mecanismos, e há uma suspeita de que as vacinas também possam ser responsáveis pela indução de doenças autoimunes. Dentre os imunizantes mais pesquisados, encontra-se a vacina contra hepatite B, a qual é considerada por alguns autores como capaz de desencadear autoimunidade.

*Objetivo:* Investigar a ocorrência de doenças autoimunes induzida pelos imunógenos da vacina contra hepatite B.

*Método:* A revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e foi registrada na base de dados de revisões sistemáticas PROSPERO (CRD42021278591). Foram selecionados estudos das bases de dados Embase, PubMed, Scopus e Web of Science, publicados em português, inglês ou espanhol. Foram considerados todos os artigos indexados até junho de 2022 que atendiam aos critérios de elegibilidade. Os desenhos de estudo selecionados foram ensaio clínico controlado e randomizado, caso-controle, coorte e quasi-experimental. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pelos checklists do *Joanna Briggs Institute* (2020). Na análise e síntese dos dados, foi utilizada descrição narrativa para resumir as características e os resultados dos estudos obtidos, sendo a relação entre a vacinação contra a hepatite B e o risco de surgimento de doenças autoimunes a variável de maior interesse. A revisão não é financiada.

*Resultados:* Dos 924 estudos iniciais, catorze corresponderam aos critérios de elegibilidade. A população total dos estudos primários foi de 285.171 participantes. A faixa etária dos indivíduos estudados variou de 10 meses a 70 anos de idade. Constatou-se um predomínio feminino nessa população, que também é majoritariamente estadunidense. Dentre os artigos incluídos, há doze estudos de caso-controle, um coorte e um ensaio clínico controlado e randomizado. Em nove dos catorze estudos foi constatado que a relação entre a vacinação contra a hepatite B e o risco de surgimento de doenças autoimunes é estatisticamente insignificante. Em um estudo afirmou-se que pode haver uma relação de risco, a depender da formulação da vacina utilizada e da temporalidade entre a aplicação e o aparecimento dos sintomas. Em dois estudos foi identificada uma relação de risco entre a vacinação e o desenvolvimento de autoimunidade, ainda que esses tenham sido artigos, ou com maior risco de viés (50%), ou com resultados estatisticamente imprecisos (IC 95%, 1,5-6,3). Em um estudo único se constatou um possível efeito protetor dessa vacina contra o surgimento de doenças autoimunes, com a ressalva de que esse foi um resultado isolado oriundo de um dos artigos com os maiores índices de risco de viés (40%). Por fim, em um único estudo houve resultados inconclusivos a respeito do objetivo desta revisão sistemática.

*Conclusão:* Não parece haver relação estatisticamente significativa entre a vacinação contra a hepatite B e o desenvolvimento de doenças autoimunes. Além disso, a existência ou não do efeito protetor ainda não pode ser sustentada, carecendo de mais estudos nesta temática. Sendo assim, a vacinação contra a hepatite B, aliada à vigilância farmacológica, deve ser encorajada.

*Palavras-chave:* Autoimunidade. Hepatite B. Recusa de vacinação. Saúde pública. Vacinação.

## 1 Introdução

Doenças autoimunes são um problema clínico significativo devido à sua natureza crônica, seu custo de saúde associado e sua prevalência em populações jovens durante a idade economicamente ativa e o pico do período reprodutivo [1]. O grupo das doenças autoimunes — que compreende lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose múltipla (EM), artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, tireoidite de Hashimoto, dentre outras — constitui-se de doenças provocadas pela perda de tolerância a autoantígenos (*self*) [1]. Esses distúrbios são determinados por alterações genéticas, a exemplo das mutações nos genes do antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês *human leukocyte antigen*) [2], e necessitam de um desencadeante ambiental para se manifestarem clinicamente, sendo as infecções (sobretudo as virais) consideradas um dos principais exemplos desses fatores [3]. Revelam-se ainda importantes no perfil de morbidade a nível mundial, tendo ascendido em incidência e prevalência nas últimas décadas [4]. O grupo constitui-se de afecções com distribuição variável, com representantes raros e outros relativamente comuns. Possuem elevada relevância a *diabetes mellitus* (DM) tipo 1 (prevalência mundial de 9,5%) [5], LES (prevalência de 0,51% nos lugares mais afetados do globo) [6] e EM (prevalência mundial de 0,03%) [7]. Com um impacto que também se traduz em mortalidade expressiva, essas doenças matam tanto por consequências diretas de seus mecanismos fisiopatológicos quanto pelas comorbidades associadas a seus quadros [8]. Observa-se que, em se tratando dessas enfermidades, o grupo populacional que costuma ser mais afetado é o dos adultos, em especial mulheres, de forma que 80% dos casos ocorrem no sexo feminino [9].

A respeito da patogenia desses distúrbios, estudos na área de imunologia humana e fisiopatologia avançaram nas últimas décadas, de modo a existir na atualidade uma compreensão considerável — e mesmo assim em plena expansão — sobre diversos mecanismos que explicam o surgimento de tais afecções. Assume-se que infecções são usualmente consideradas elementos chave no controle de respostas imunológicas, e há evidência de que elas podem tanto precipitar quanto prevenir doenças autoimunes [10]. Extensamente relatada, a relação entre o vírus Epstein-Barr (EBV) e doenças como LES [11], ou ainda EM [12], por exemplo, expõe a necessidade de se aprofundarem as pesquisas sobre os processos patológicos desse fator causal.

A interação patógeno *versus* autoimunidade pode ser explicada por um mecanismo chamado “mimetismo molecular”, proposição que verifica a indução de uma resposta imune autorreativa oriunda da similaridade entre componentes moleculares do agente em questão (EBV, por exemplo) e do hospedeiro [13]. Analogamente, essas interações suscitaram a curiosidade a respeito da ocorrência desse fenômeno através da vacinação [13], já que se pode considerá-la (de forma sintética) como uma apresentação de antígenos ao corpo de modo a induzir imunogenicidade e memória para uma resposta adaptativa eventual [14]. Assim sendo, hipotetizou-se que essa exposição antigênica propiciada pelas vacinas talvez seja um potencial desencadeador de autoimunidade — preocupação que pode ter relação direta com a hesitação vacinal e diminuição das coberturas vacinais.

Nesse contexto, tem-se a vacina contra a hepatite B, que representa uma das linhas de pesquisa sobre o tema do mimetismo molecular e da autoimunidade induzida por vacinas na atualidade [13,15]. Considerando que essa vacina compõe o calendário vacinal de diversos países, é de interesse público atestar e mensurar esse potencial risco envolvendo a imunização artificial ativa contra o mencionado vírus. Dessa forma, revela-se a importância da construção de conhecimento científico acerca desse assunto, como propõe esta revisão sistemática da literatura. Assim, objetiva-se investigar o risco de desenvolvimento de doenças autoimunes suscitado pelos imunógenos das vacinas contra hepatite B.

## 2 Materiais e métodos

Esta revisão sistemática da literatura foi desenvolvida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Anexos D e E) e registrada na base de dados de revisões sistemáticas PROSPERO (CRD42021278591).

### 2.1 Critérios de elegibilidade

Essa revisão considera como delineamento de pesquisa os seguintes critérios (PICO): indivíduos vacinados contra a hepatite B enquanto população (*Population*); vacinação contra o vírus da hepatite B enquanto intervenção (*Intervention*); indivíduos que não foram vacinados contra o vírus da hepatite B enquanto comparação, ou que receberam uma fórmula diferente de vacina contra hepatite B (*Comparison*); desenvolvimento de doenças autoimunes enquanto desfechos (*Outcomes*).

Estudos que objetivam demonstrar uma relação de risco entre a vacina contra a hepatite B e o desenvolvimento de doenças autoimunes foram considerados como critério de inclusão. Além disso, só foram contemplados neste trabalho produções com os seguintes desenhos de estudo: ensaio clínico controlado e randomizado, caso-controle, coorte e quasi-experimental.

Os critérios de inclusão também abarcam artigos revisados por pares escritos em inglês, português e espanhol e disponíveis integralmente nas bases de dados utilizadas para a revisão. Foram considerados todos os artigos indexados até a data da última pesquisa que atendiam aos critérios de elegibilidade. Livros, pesquisas não-acadêmicas, revisões, *guidelines*, relatos de caso, conteúdos em outras línguas que não sejam as mencionadas anteriormente, estudos em animais, pesquisas com foco em adjuvantes vacinais e artigos que não contemplam os critérios de inclusão foram considerados como critérios de exclusão.

### 2.2 Fontes de informação

Três autores (GS, MC, MM) conduziram a primeira pesquisa em 19 de outubro de 2021. Uma nova busca ao final da pesquisa foi realizada pelos autores GS e MM em 16 de junho de 2022. Os estudos foram colhidos de quatro bases de dados: Embase, PubMed, Scopus e Web of Science.

### 2.3 Estratégia de pesquisa

Para a pesquisa documental, os descritores selecionados foram os baseados no *Medical Subject Headings* (MeSH). As palavras-chave utilizadas pelos autores em todas as bases de dados mencionadas acima foram: ("*vaccines*") AND ("*hepatitis B*") OR ("*HBV*") AND ("*autoimmune diseases*"). A busca eletrônica foi complementada com uma busca manual através do rastreamento de citações. A estratégia de busca completa para cada base de dados está descrita no Quadro 1.

Quadro 1 — Estratégias de busca

Bases de dados utilizadas	Estratégia de busca
PubMed	("vaccines") AND (("hepatitis B") OR ("HBV")) AND ("autoimmune diseases") [All fields]
Scopus	TITLE-ABS-KEY ( ( "vaccines" ) AND ( ( "hepatitis B" ) OR ( "hbv" ) ) AND ( "autoimmune diseases" ) )
Embase	'vaccines' AND ('hepatitis B' OR 'HBV') AND 'autoimmune diseases' [All fields]
Web of Science	TS=(("vaccines") AND (("hepatitis B") OR ("HBV")) AND ("autoimmune diseases")) [All Databases, All Collections]

#### 2.4 Seleção, extração, síntese e análise de dados

Dois autores (GS, MM) realizaram as buscas nas bases de dados. As citações duplicadas foram excluídas no *software* EndNote X9 (<https://endnote.com/>). Documentos não excluídos pela ferramenta foram excluídos manualmente. Arquivos não encontrados em formato PDF também foram excluídos. Dois autores (GS, MM) consideraram independentemente os resumos dos artigos potencialmente elegíveis para inclusão. Os textos completos das citações potencialmente elegíveis foram então considerados para verificar se atendiam aos critérios de elegibilidade pelos mesmos autores. Dois autores (GS, MM) realizaram a avaliação de elegibilidade de forma independente com uma concordância interexaminadores de 88%. As discrepâncias foram resolvidas por discussão e consenso e por consulta a um terceiro autor (MC).

A extração dos dados foi realizada por um autor (GS) e confirmada por um segundo autor (MM). Todos os resultados do estudo foram sintetizados tabularmente usando a planilha do Microsoft Excel Versão 7.0.25 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EUA) para Windows. A planilha de extração de dados continha dados descritivos e dados para avaliar a qualidade dos estudos incluídos. Para cada estudo primário foram coletados os seguintes itens: características dos estudos incluídos (autor, revista, ano de publicação, país dos autores, qualidade do estudo, desenho do estudo, tamanho da amostra, objetivo do estudo); características dos participantes (idade, sexo, nacionalidade); principais resultados; formulação de vacina utilizada; doença(s) autoimune(s) analisada(s); período entre a vacinação e o desenvolvimento de doença(s) autoimune(s); possível(is) mecanismo(s) de desenvolvimento de autoimunidade sugerido(s).

Os principais resultados de cada estudo foram apresentados pelas medidas de *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR) ou porcentagem simples. A confiabilidade dos dados foi analisada por meio da amplitude do intervalo de confiança (IC) dos resultados. O agrupamento e descrição dos resultados foram realizados por meio de uma síntese narrativa, com a qual se permite lidar melhor com a apresentação de dados heterogêneos. Os dados tabulados foram utilizados para a escrita dos resultados na planilha, com a qual é possível analisar a frequência relativa das respostas e, assim, executar a análise descritiva proposta para discutir os principais tópicos pertinentes à revisão. Foi realizada também uma discussão acerca do impacto da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

## 2.5 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação do risco de viés foi realizada por três revisores (GM, MC, MM) que verificaram independentemente o *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklists* (Anexos A, B e C) para ensaios clínicos randomizados, estudo de coorte e estudo caso-controle [16]. Esta lista de verificação visa avaliar a qualidade metodológica de um estudo quanto ao seu desenho, condução e análise.

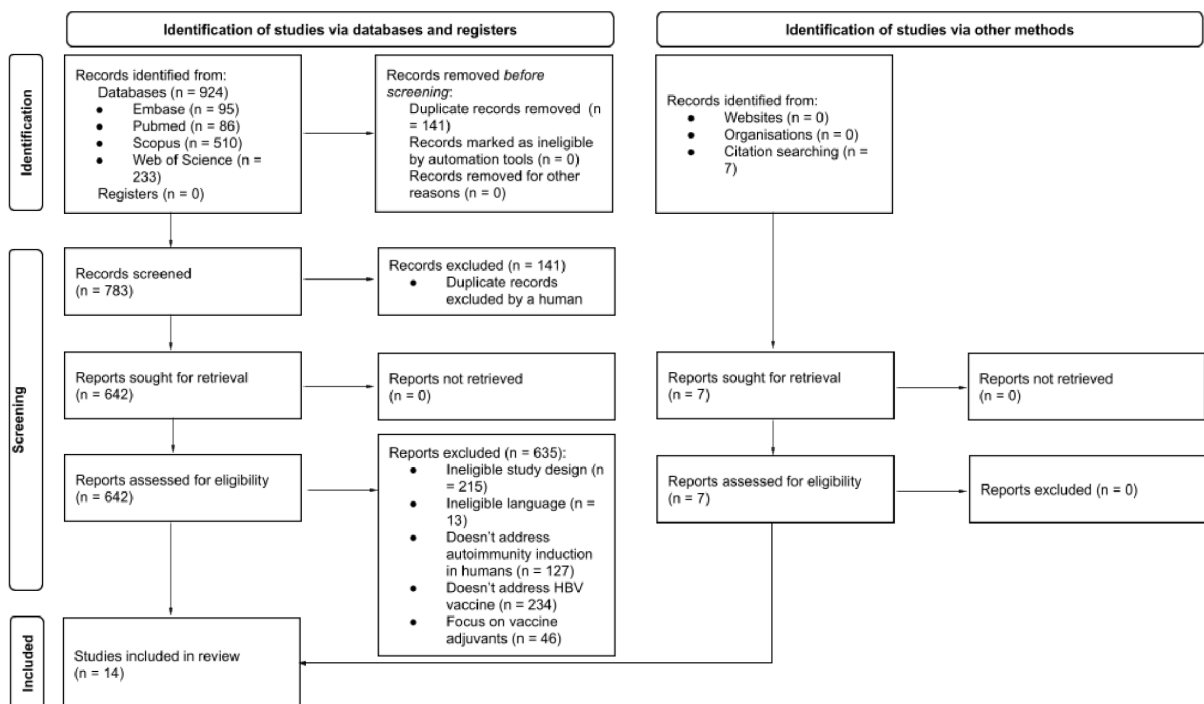
Esses guidelines possuem 4 respostas possíveis: *Yes* (Y), *No* (N), *Unclear* (U) e *Not Applicable* (NA); e a avaliação do risco de viés é calculada pela quantidade de "Y" que foi respondida por todos os autores da lista de verificação. De acordo com as diretrizes do JBI, quando "NA" for selecionado, essa respectiva questão não é considerada para o cálculo da qualidade metodológica [16]. Para esta revisão, considera-se que a porcentagem dos critérios não contemplados nos checklists representa o seu risco de viés (exemplo: dois critérios não contemplados de um total de 10 critérios representa um risco de viés de 20%).

## 3 Resultados

### 3.1 Seleção de estudos

A busca nas quatro bases de dados identificou 924 referências, com 642 artigos não duplicados. Dessas referências, 635 foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão, restando sete artigos viáveis nessa etapa. Houve acesso ao texto integral de todos os trabalhos obtidos. Além disso, sete estudos foram incluídos pelo rastreamento de citações. Portanto, 14 estudos foram identificados como atendendo a todos os critérios, conforme mostra a Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA



### *3.2. Características dos estudos*

A maioria dos estudos (57,14%) foi realizada por autores dos Estados Unidos da América (EUA) [17-24], seguida por autores da França (35,71%) [25-29], Canadá (28,57%) [25-28], Alemanha (7,14%) [30] e Reino Unido (7,14%) [25]. Dos 14 estudos incluídos na revisão, 12 (85,71%) são caso-controle [17-21,23-25,27-30], um coorte (7,14%) [26] e um ensaio clínico controlado e randomizado (7,14%) [22].

Quanto à população estudada nos artigos primários, foram incluídos um total de 285.171 indivíduos, variando de 356 a 251.022, com amplas faixas etárias (de 10 meses a 70 anos). A maioria dos estudos teve predominância feminina [17,19,20-25,27-30]. A Tabela 1 apresenta as características dos estudos, dos participantes, das intervenções (vacina contra hepatite B) e dos desfechos (desenvolvimento de doença autoimune).



Tabela 1 – Características dos estudos, participantes, intervenções e desfechos (n = 14)

Referência	País dos autores	Desenho de estudo	Número de participantes	Idade dos participantes	Proporção de mulheres (%)	Doenças autoimunes analisadas	Vacinas analisadas	Período entre vacinação e desfecho	Principais resultados	Risco de viés
Ascherio 2001 [17]	EUA	Caso-controle	N: 837 GI: 192 GC: 645	30-55 anos	GI: 100 GC: 100	Esclerose múltipla	NR	Qualquer momento	RR=0,90 (IC 95%, 0,50-2,90) entre casos e controles saudáveis; RR=1,20 (IC 95%, 0,50-2,90) entre casos e controles com comorbidade (câncer de mama)	0%
DeStefano 2001 [18]	EUA	Caso-controle	N: 1.020 GI: 252 GC: 768	10-122 meses	GI: 43,30 GC: 43,60	Diabetes Mellitus tipo 1	NR	Qualquer momento	OR=0,81 (IC 95%, 0,52-1,27) para o Modelo 1; OR=0,73 (IC 95%, 0,45-1,19) para o Modelo 2	10,00%
DeStefano 2003 [19]	EUA	Caso-controle	N: 1.390 GI: 440 GC: 950	18-49 anos	GI: 76,40 GC: 76,70	Esclerose múltipla, Neurite óptica	NR	0-35 anos	OR=0,80 (IC 95%, 0,50-1,40) para esclerose múltipla; OR=1,20 (0,50-3,10) para neurite óptica	20,00%
Geier 2005 [20]	EUA	Caso-controle	N: 14.274 GI: 660 GC: 13.614	24-39 anos	GI: 70,30 GC: NR	Esclerose múltipla, Neurite óptica, Vasculite, Artrite, Alopecia, LES, Artrite reumatoide, Trombocitopenia	NR	6 meses-14 anos	OR=5,20 (IC 95%, 1,90-20,00) $p < 0,0003$ para esclerose múltipla; OR=14,00 (IC 95%, 2,30-560,00) $p < 0,0002$ para neurite óptica; OR=2,60 (IC 95%, 1,03-8,70) $p < 0,04$ para vasculite; OR=2,01 (IC 95%, 1,30-3,10) $p < 0,0003$ para artrite; OR=7,20 (IC 95%, 3,20-20,00) $p < 0,0001$ para alopecia; OR=9,10 (IC 95%, 2,30-76,00) $p < 0,0001$ para lúpus eritematoso; OR=18,00 (IC 95%, 3,10-740,00) $p < 0,0001$ para artrite reumatoide; OR=2,30 (IC 95%, 1,02-6,20) $p < 0,04$ para trombocitopenia. Todos os casos	50,00%

Estudo	País	Design	N	Idade	GI	GC	Doença	Vacina	Tempo	OR/HR (IC 95%)	%
Grimaldi-Bensouda 2014 [25]	França, Canadá, Reino Unido	Caso-controle	N: 817 GI: 105 GC: 712	20-48 anos	GI: 89,50 GC: 87,80		LES	NR	12-24 meses	OR=1,20 (IC 95%, 0,30-4,50)	0%
Hapfelmeier 2019 [30]	Alemanha	Caso-controle	N: 251.022 GI: 12.262 GC: 238.760	26-52 anos	GI: 69,50 GC: 69,40		Esclerose múltipla	NR	3-60 meses	OR=0,87 (IC 95%, 0,84-0,90)	40,00%
Hernán 2004 [21]	EUA	Caso-controle	N: 1.767 GI: 163 GC: 1.604	25-47 anos	GI: 68,70 GC: 69,50		Esclerose múltipla	NR	0-3 anos	OR=3,10 (IC 95%, 1,50-6,30)	20,00%
Heyward 2013 [22]	EUA	Ensaio clínico controlado e randomizado	N: 2.452	40-70 anos	51,90		Hipotireoidismo, Vitiligo	Engerix B <sup>®</sup> , HEPLISAV <sup>™</sup>	0-52 semanas	0,001% de eventos autoimunes (2 casos de hipotireoidismo, 1 caso de vitiligo) no grupo HEPLISAV <sup>™</sup> contra 0% de eventos autoimunes no grupo Engerix B <sup>®</sup>	30,80%
Langer-Gould 2014 [23]	EUA	Caso-controle	N: 4.665 GI: 780 GC: 3.885	9-26 anos	GI: 69,40 GC: 69,30		Esclerose múltipla, encefalomielite disseminada aguda, SCI (neurite óptica, mielite transversa, SCI monofocal e multifocal)	Engerix B <sup>®</sup> , Recombivax HB <sup>®</sup> , Pediarix <sup>®</sup>	14 dias-3 anos	Todas as doenças analisadas: OR=0,40 (IC 95%, 0,05-3,24), OR=0,50 (IC 95%, 0,11-2,30), OR=0,40 (IC 95%, 0,11-1,40), OR=0,47 (IC 95%, 0,19-1,13) e OR=1,12 (IC 95%, 0,72-1,73) para os períodos de 42 dias, 90 dias, 180 dias, 1 ano e 3 anos, respectivamente. Não há nenhum caso reportado para os períodos de 14 dias e 30 dias	10,00%
Mikaeloff 2007.1 [26]	França, Canadá	Estudo de coorte	N: 356	4-13 anos	10,67		Esclerose múltipla	Engerix B <sup>®</sup> , GenHevac B <sup>®</sup> , HB Vax <sup>®</sup> , Hevac B <sup>®</sup>	3-102 meses	HR=0,68 (IC 95%, 0,04-4,98) para um período de 3 meses de exposição, HR=0,78 (IC 95%, 0,32-1,89) para um período de 3	18,18%

foram comparados com um grupo não exposto que recebeu vacina antitetânica

								anos de exposição, HR=1,09 (IC 95%, 0,53-2,24) para qualquer período		
Mikaeloff 2007.2 [27]	França, Canadá	Caso-controle	N: 1.265 GI: 143 GC: 1.122	7-15 anos	GI: 63,60 GC: 61,60	Esclerose múltipla	Engerix B <sup>®</sup> , GenHevac B <sup>®</sup> , “outras vacinas”	0-6 anos	OR=0,99 (IC 95%, 0,44-2,21) para um período de 6 meses de exposição, OR=0,85 (IC 95%, 0,43-1,71) para um período de 1 ano de exposição, OR=0,88 (IC 95%, 0,50-1,54) para um período de 2 anos de exposição, OR=1,03 (IC 95%, 0,62-1,69) para um período de 3 anos de exposição, OR=1,05 (IC 95%, 0,66-1,68) para um período de 4 anos de exposição, OR=1,04 (IC 95%, 0,66-1,64) para um período de 5 anos de exposição, OR=1,04 (IC 95%, 0,67-1,62) para um período de 6 anos de exposição. A análise das marcas de vacina utilizada não demonstrou diferenças significativas entre elas	0%
Mikaeloff 2009 [28]	França, Canadá	Caso-controle	N: 2.840 GI: 349 GC: 2.491	4-13 anos	GI: 55,30 GC: 54,30	Doenças desmielinizantes do SNC	Engerix B <sup>®</sup> , GenHevac B <sup>®</sup> , “outras vacinas”	3-15 anos	OR=0,74 (IC 95%, 0,54-1,02) para exposição em até 3 anos, independente do tempo, número de injeções ou tipo de marca. Para exposição em mais de 3 anos: OR=1,50 (IC 95%, 0,92-2,45) para desmielinização inflamatória do SNC e OR=2,40 (IC 95%, 1,16-4,94) para EM confirmada no tipo Engerix B, OR=1,36 (IC 95%, 0,69-2,70) para desmielinização inflamatória do SNC e OR=1,20	10,00%

									(IC 95%, 0,43-3,44) para EM confirmada no tipo GenHevac B.	
Touzé 2002 [29]	França	Caso-controle	N: 591 GI: 236 GC: 355	24-44 anos	GI: 76,70 GC: 77,50	Doenças desmielinizantes do SNC	NR	0-12 meses	Para um período de 0 a 2 meses: OR=1,80 (IC 95%, 0,70-4,60) para toda a população, OR=1,40 (IC 95%, 0,40-4,50) para a população com certificado de vacinação, OR=1,60 (IC 95%, 0,40-5,60) para a população com posterior diagnóstico provável ou definitivo de esclerose múltipla. OR tende a 1 para intervalos mais longos após a exposição	10,00%
Yu 2007 [24]	EUA	Caso-controle	N: 1.875 GI: 773 GC: 1.102	36-63 anos	GI: 73,48 GC: 74,80	Doença de Graves, Tireoidite de Hashimoto	NR	0-10 anos	Entre sujeitos com histórico familiar de tireoidopatia autoimune: OR=0,77 (IC 95%, 0,43-1,36) para doença de Graves, OR=1,00 (IC 95%, 0,58-1,73) para tireoidite de Hashimoto. Entre sujeitos sem histórico familiar de tireoidopatia autoimune: OR=0,97 (IC 95%, 0,57-1,64) para doença de Graves, OR=1,37 (IC 95%, 0,88-2,16) para tireoidite de Hashimoto	0%

EUA: Estados Unidos da América; GI: Grupo investigado; GC: Grupo controle; HR: *Hazard ratio*; IC: Intervalo de confiança; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; NR: Não relatado; OR: *Odds ratio*; RR: Risco Relativo; SCI: Síndrome Clinicamente Isolada; SNC: Sistema Nervoso Central

### 3.3 Vacinação

Somente cinco [22,23,26-28] dos 14 artigos incluídos (35,71%) reportaram os tipos de vacinas contra o vírus da hepatite B utilizadas, com maior número de relatos para as vacinas Engerix B<sup>®</sup> e GenHevac<sup>®</sup> (35,71% e 21,43% do total dos estudos incluídos, respectivamente). O período compreendido entre a vacinação e o desenvolvimento/diagnóstico de doença autoimune teve grande variação entre os artigos, sendo reportados períodos que vão desde zero dia até 35 anos. Foi possível observar que seis trabalhos (42,85%) [20,23,25,26,28,30] desconsideraram, para suas análises, qualquer janela de tempo entre a aplicação da vacina e o diagnóstico, respeitando um período necessário para que a doença, supostamente, possa se desenvolver.

### 3.4 Perfil das doenças analisadas

A maioria dos estudos (71,43%) [17,19,20,21,23,26-30] analisou a indução de doenças autoimunes desmielinizantes do Sistema Nervoso Central (SNC), especialmente esclerose múltipla (57,14%) e neurite óptica (21,43%). As tireoidopatias autoimunes (14,28%) [22,24] e o LES (14,28%) [20,25] também foram reportados em mais de um artigo.

### 3.5 Desenvolvimento de doença autoimune

Em nove artigos [17-19,23-27,29] foi afirmado que não há uma relação estatisticamente significativa entre o surgimento de doenças autoimunes e a vacinação contra o HBV, sendo essa a conclusão predominante dentre os trabalhos revisados.

De outra forma, em um artigo [28] inexistiu a relação entre os dois eventos ou há um possível aumento do risco, a depender da situação: para um período de até três anos após a vacinação, não houve aumento do risco de desmielinização do SNC, independentemente do tempo, número de injeções ou marca da vacina; contudo, ao se observar um período superior a três anos após a aplicação da vacina, houve um aumento da associação de risco entre a vacinação contra HBV utilizando-se, especificamente, a vacina Engerix B e o desfecho de esclerose múltipla.

Em somente dois estudos [20,21] foi deliberadamente identificada uma relação de aumento de risco para o desenvolvimento de doenças autoimunes após a vacinação. Esses achados se apresentam com intervalos de confiança muito amplos (intervalo máximo observado de 2,70-560,00), demonstrando resultados pouco precisos estatisticamente.

Em contrapartida, em um único estudo [30] identificou-se uma diminuição da chance de diagnóstico de doença autoimune dentro de cinco anos após a vacinação contra hepatite B, representando assim uma possível relação de proteção.

Por fim, no único ensaio clínico incluído [22] se obteve resultados distintos dos demais, dada a sua conformação metodológica. Nesse caso, ambos os grupos investigados receberam algum tipo de vacina contra hepatite B, sendo avaliada a segurança quanto a esses imunizantes de formulações distintas. Nenhuma das fórmulas vacinais analisadas apresentou resultados estatisticamente relevantes quanto ao desenvolvimento de afecções autoimunes após a exposição.

A heterogeneidade entre os resultados de cada um dos estudos incluídos se justifica pelas diferenças entre as populações investigadas, pela variação de rigor metodológico dos autores e pelas particularidades das comparações utilizadas nesses artigos.

### 3.6 Risco de viés

Para a avaliação crítica, utilizando o *JBI Critical Appraisal Checklists* (Tabela 1), três autores (GS, MC, MM) avaliaram independentemente cada artigo primário com 85,27% de concordância entre os avaliadores. As discrepâncias foram resolvidas por discussão e consenso. Em sua maioria (78,57%) [17-19,21,23-29], os artigos apresentaram boa qualidade metodológica, com risco de viés inferior a 30,00%. Os demais artigos (21,42%) [20,22,30] apresentaram risco de viés entre 30,00% e 50,00%. Informações detalhadas sobre a avaliação crítica podem ser consultadas no Apêndice A.

## 4 Discussão

Essa revisão sistemática objetivou investigar a existência de um risco de desenvolvimento de doenças autoimunes associado aos imunógenos das vacinas empregadas contra a hepatite B. A partir deste questionamento, identificou-se que a maioria dos resultados descarta a possibilidade de haver alguma relação estatística entre os mencionados desfecho e intervenção. Não só esse foi o principal achado da revisão sistemática, como também os artigos que o sustentam são os de melhor rigor metodológico [17-19,23-29]. Para além disso, os estudos que, em menor número e na contramão, sugeriram uma associação de risco [20,21] apresentaram falhas metodológicas consideráveis, ou ainda resultados imprecisos, quando não ambas as inconsistências. Por outro lado, um dos artigos revisados [30] identificou uma relação de proteção entre a vacina estudada e o surgimento de doenças autoimunes, apesar de este ter sido o artigo com o segundo maior risco de viés. Assim, sugere-se que a vacina não constitui um fator de risco para o desenvolvimento de doenças autoimunes. Por outro lado, não se pode afirmar categoricamente que exista um efeito protetor em relação à autoimunidade, sendo necessários estudos futuros para investigar esse efeito das vacinas empregadas contra o HBV.

De modo geral, observou-se ao longo dos últimos anos na literatura uma insinuação com efeitos danosos, ainda que com evidências frágeis, sobre o risco de desenvolvimento de doenças autoimunes associado às vacinas empregadas contra diversas doenças infecciosas. Por meio de inúmeros relatos de casos e outras publicações de menor força de evidência [31-34], uma impressão negativa foi construída a respeito da vacinação, sem que, contudo, existisse uma compilação metódica e crítica de todas as informações relevantes que circulam pelas bases de dados científicas até então. Atendendo a essa demanda, a presente revisão procurou aprofundar a discussão sobre esse tema no que tange a vacina contra o HBV, resultando em achados que corroboram com outros autores que também se lançaram à tarefa de revisar sistematicamente esse evento para outras vacinas [35-38].

É sabido que a relutância, ou até mesmo a recusa declarada, em receber vacinas repercute negativamente na saúde pública global [39-41]. Parte dos argumentos que amparam os movimentos antivacina recorrem aos supostos danos colaterais das vacinas (vide o caso Wakefield na década de 90, em que se insinuou uma relação entre autismo e a vacina Caxumba-Sarampo-Rubéola) [42], e não raro é citado o risco de desenvolvimento de doenças autoimunes. Apesar de ser entendida a associação construída muitas vezes entre a autoimunidade e agentes infecciosos — fenômenos muito bem descritos (mimetismo

molecular, por exemplo) [13] e que instigam a comunidade científica, não se torna razoável automaticamente extrapolar a ocorrência de tal evento para a interação vacina *versus* hospedeiro, ou, ao menos, no que tange a vacina contra a hepatite B. Mesmo que os artigos incluídos nesta revisão não tenham a intenção de investigar causalidade, a ausência de relação estatística observada dentre os trabalhos revisados desencoraja a conclusão de que exista uma repercussão clínica de um potencial mecanismo biomolecular. Cabe ainda ressaltar que a existência de evidências que suportem uma base imunológica para o surgimento de autoimunidade após a vacinação não implica em, necessariamente, alguma repercussão clínica, o real objeto de estudo desta revisão. Até mesmo essa hipótese de que autoanticorpos surjam após a vacinação contra o HBV é questionada na literatura [43], com resultados publicados que desfavorecem essa possibilidade.

Além de identificar o papel da vacinação como um potencial contribuinte para a patogênese de uma doença autoimune, deve-se atentar para a influência de fatores genéticos no surgimento do distúrbio. Em se tratando desse aspecto, mais da metade dos estudos incluídos nesta revisão corrigiram suas análises para o fator “susceptibilidade genética” (histórico familiar) [18,19,21,24-29], a fim de identificar a possibilidade da vacina contra o HBV precipitar a autoimunidade em indivíduos previamente suscetíveis. Com esses resultados, não se pode afirmar que exista um aumento do risco de desenvolvimento de doenças autoimunes, inclusive nessa população em particular. Ainda assim, recomenda-se que novos estudos que avaliem os indivíduos sob um fator de risco familiar sejam desenvolvidos, para que as evidências a esse respeito se tornem mais robustas.

Ademais, por extrapolar o escopo desta revisão, não foram incluídas referências que investigam isoladamente o risco relacionado aos adjuvantes contidos nas formulações das vacinas contra o HBV, uma vez que a possibilidade de surgimento de eventos adversos atrelados à autoimunidade pode se dever aos outros componentes das fórmulas vacinais, para além dos imunógenos em si. Em se tratando desta revisão sistemática, nota-se que aqueles estudos incluídos que apontaram para a existência de um risco de autoimunidade precipitado pela vacina contra o HBV podem ter seus resultados melhor explicados por justificativas metodológicas do que pelo uso de algum adjuvante em particular, já que as formulações dessa vacina não diferiram muito entre todos os artigos analisados. Dessa forma, recomenda-se que estudos futuros sejam desenvolvidos com foco no risco associado aos adjuvantes utilizados na vacina contra a hepatite B.

O principal apelo feito pela presente revisão sistemática, portanto, consiste na defesa das vacinas e do criticismo embasado em fatos concretos: se, por um lado, deve-se sempre reforçar a necessidade da vigilância farmacológica e de pesquisas que investigam a segurança das vacinas, por outro não se pode abrir mão de um método comprovadamente eficaz no combate a diversas epidemias em detrimento de suspeitas infundadas. Vale ressaltar que a vacina contra o HBV, além de ter sido a primeira vacina desenvolvida que previne um câncer no homem (câncer hepático), tem elevada eficácia (mais de 95%) [44] contra o desenvolvimento de hepatite B e é considerada uma das vacinas mais seguras já produzidas [45,46]. Até mesmo na população portadora de uma doença autoimune, reconhece-se sua importância, dada a susceptibilidade desses indivíduos à infecções no geral (em virtude do uso de terapias imunossupressoras, por exemplo) [47]. Dada a relevância das revisões sistemáticas no desenvolvimento de políticas públicas, os resultados desta revisão podem ser considerados em futuras estratégias de comunicação acerca da segurança da vacinação contra

o HBV, com possibilidade de refletir nos indicadores de hesitação vacinal e melhorar a adesão pública no combate a doenças preveníveis, como a hepatite B.

Esta revisão sistemática apresenta algumas limitações. Apesar da maioria dos artigos revisados terem uma boa qualidade metodológica, os autores optaram por manter os artigos de menor risco de viés dentre os demais, com o intuito de endossar a discussão sobre as evidências vigentes nesse assunto, ainda que limitando a interpretação dos dados. Ressalta-se também a ausência de artigos de países dos continentes África, Ásia e Oceania, bem como de países das Américas que não fossem EUA e Canadá. Outro fator limitante da revisão foi a escassez de estudos que atentassem para a janela imunológica que pode existir entre a intervenção e o desfecho avaliado. Há também uma falta de padronização na condução dos referidos trabalhos com relação a esse período de latência, que na realidade pode ser de dias, meses ou até mesmo anos. Assim, fica evidente que revisões futuras enriqueceriam ainda mais caso houvesse estudos com um tempo de acompanhamento maior e que avaliassem os impactos de longo prazo da vacina contra a hepatite B.

## 5 Conclusões

Em conclusão, esta revisão sistemática sugere não haver um risco aumentado de desenvolvimento de doenças autoimunes associado à vacinação contra o HBV, permanecendo estatisticamente insignificante a relação entre esses dois eventos. Ademais, um possível efeito protetor dessa vacina contra as doenças autoimunes merece maiores investigações, não sendo possível confirmar ou rejeitar essa hipótese.

## Declaração de contribuição

**DB:** Metodologia, Supervisão, Escrita - Revisão e Edição. **GS:** Conceitualização, Metodologia, Análise, Investigação, Curadoria de Dados, Escrita - Rascunho Original, Escrita - Revisão e Edição, Visualização, Administração do projeto. **MC:** Conceitualização, Investigação, Curadoria de Dados, Supervisão. **MM:** Conceitualização, Metodologia, Análise, Investigação, Curadoria de Dados, Escrita - Rascunho Original, Visualização, Escrita - Revisão e Edição. **RD:** Conceitualização, Supervisão.

## Financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhuma subvenção específica de agências de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

## Declaração de interesse

Os autores da revisão não possuem conflito de interesse.

## Referências

[1] M.D. Rosenblum, K.A. Remedios, A.K. Abbas, Mechanisms of human autoimmunity, J. Clin. Invest. 125(6) (2015) 2228-2233. <http://dx.doi.org/10.1172/jci78088>.



- [2] V. Matzaraki, V. Kumar, C. Wijmenga, A. Zhernakova, The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases, *Genome Biol.* 18(1) (2017) 1-21. <http://dx.doi.org/10.1186/s13059-017-1207-1>.
- [3] J.A. Todd, L.S. Wicker, Genetic Protection from the Inflammatory Disease Type 1 Diabetes in Humans and Animal Models, *Immunity.* 15(3) (2001) 387-395. [http://dx.doi.org/10.1016/s1074-7613\(01\)00202-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1074-7613(01)00202-3).
- [4] A. Lerner, P. Jeremias, T. Matthias, The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing, *International J. Celiac Dis.* 3(4) (2016) 151-155. <http://dx.doi.org/10.12691/ijcd-3-4-8>.
- [5] M. Mobasser, M. Shirmohammadi, T. Amiri, N. Vahed, H.H. Fard, M. Ghojzadeh, Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis, *Health Promot. Perspect.* 10(2) (2020) 98-115. <http://dx.doi.org/10.34172/hpp.2020.18>.
- [6] E.E Carter, S.G. Barr, A.E. Clarke, The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact, *Nat. Rev. Rheumatol.* 12(10) (2016) 605-620. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2016.137>.
- [7] M.T. Wallin, W.J. Culpepper, E. Nichols, Z.A. Bhutta, T.T. Gebrehiwot, S.I. Hay, I.A. Khalil, K.J. Krohn, X. Liang, M. Naghavi, Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016, *Lancet Neurol.* 18(3) (2019) 269-285. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30443-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30443-5).
- [8] M. Mitratza, B. Klijs, A.E. Hak, J.W.P.F. Kardaun, A. Kunst, Systemic autoimmune disease as a cause of death: mortality burden and comorbidities, *Rheumatology.* 60(3) (2020) 1321-1330. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa537>.
- [9] F. Angum, T. Khan, J. Kale, L. Siddiqui, A. Hussain, The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: a narrative review, *Cureus.* 1(1) (2020) 1-10. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.8094>.
- [10] J. Bach, The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases, *N. Engl. J. Med.* 347 (12) (2002) 911-920. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra020100>.
- [11] Z. xia Li, S. Zeng, H. xia Wu; Y. Zhou, The risk of systemic lupus erythematosus associated with Epstein–Barr virus infection: a systematic review and meta-analysis, *Clin. Exp. Med.* 19(1) (2018) 23-36. <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-018-0535-0>.
- [12] B.M. Jacobs, G. Giovannoni, J. Cuzick, R. Dobson, Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein–Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors, *Mult. Scler. J.* 26(11) (2020) 1281-1297. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458520907901>.

- [13] D.C. Wraith, M. Goldman, P. Lambert, Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence?, *Lancet*. 362(9396) (2003) 1659-1666. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14802-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14802-7).
- [14] L. Wang, F. Wang, M.E. Gershwin, Human autoimmune diseases: a comprehensive update, *J. Intern. Med.* 278(4) (2015) 369-395. <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12395>.
- [15] Y. Segal, Y. Shoenfeld, Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction, *Cell. Mol. Immunol.* 15(6) (2018) 586-594. <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2017.151>.
- [16] Joanna Briggs Institute, Critical Appraisal Tools. <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>, 2020 (accessed 13 November 2021).
- [17] A. Ascherio, S.M. Zhang, M.A. Hernán, M.J. Olek, P.M. Coplan, K. Brodovicz, A.M. Walker, Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis, *N. Engl. J. Med.* 344(5) (2001) 327-332. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM200102013440502>.
- [18] F. DeStefano, J.P. Mullooly, C.A. Okoro, R.T. Chen, S.M. Marcy, J.I. Ward, C.M. Vadheim, S.B. Black, H.R. Shinefield, R.L. Davis, K. Bohlke, 2001. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 108(6), e112. <https://doi.org/10.1542/peds.108.6.e112>.
- [19] F. DeStefano, T. Verstraeten, L.A. Jackson, C.A. Okoro, P. Benson, S.B. Black, H.R. Shinefield, J.P. Mullooly, W. Likosky, R.T. Chen, Vaccinations and Risk of Central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults, *Arch. Neurol.* 60 (2003) 504-509. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.4.504>.
- [20] D.A. Geier, M.R. Geier, A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization, *Autoimmunity*. 38(4) (2005) 295-301. <https://doi.org/10.1080/08916930500144484>.
- [21] M.A. Hernán, S.S. Jick, M.J. Olek, H. Jick, Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: A prospective study, *Neurology*. 63(5) (2004) 838-842. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000138433.61870.82>.
- [22] W.L. Heyward, M. Kyle, J. Blumenau, M. Davis, K. Reisinger, M.L. Kabongo, S. Bennett, R.S. Janssen, H. Namini, J.T. Martin, Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with Toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared to a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 40-70 years of age, *Vaccine*. 31 (2013) 5300-5305. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.068>.
- [23] A. Langer-Gould, L. Qian, S.Y. Tartof, S.M. Brara, S.J. Jacobsen, B.E. Beaber, L.S. Sy, C. Chao, R. Hechter, H.F. Tseng, Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases, *JAMA Neurol.* 71(12) (2014) 1506-1513. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2633>.

- [24] O. Yu, K. Bohlke, C.A. Hanson, K. Delaney, T.G. Rees, A. Zavitkovsky, P. Ray, J. Mullooly, S.B. Black, P. Benson, W.W. Thompson, R.L. Davis, L.A. Jackson, Hepatitis B vaccine and risk of autoimmune thyroid disease: a vaccine safety datalink study, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 16 (2007) 736-745. <https://doi.org/10.1002/pds.1354>.
- [25] L. Grimaldi-Bensouda, V. Le Guern, I. Kone-Paut, E. Aubrun, O. Fain, M. Ruel, L. Machet, J. Viillard, N. Magy-Bertrand, E. Daugas, M. Rossignol, L. Abenhaim, N. Costedoat-Chalumeau, The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines, *Arthritis Rheumatol.* 66 (2014) 1559-1567. <https://doi.org/10.1002/art.38429>.
- [26] Y. Mikaeloff, G. Caridade, S. Assi, M. Tardieu, S. Suissa, Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination, *Brain.* 130(4) (2007) 1105–1110. <https://doi.org/10.1093/brain/awl368>.
- [27] Y. Mikaeloff, G. Caridade, M. Rossier, S. Suissa, M. Tardieu, Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 161(12) (2007) 1176–1182. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.12.1176>.
- [28] Y. Mikaeloff, G. Caridade, S. Suissa, M. Tardieu, Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood, *Neurology.* 72(10) (2009) 873–880. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335762.42177.07>.
- [29] E. Touzé, A. Fourrier, C. Rue-Fenouche, V. Rondé-Oustau, I. Jeantaud, B. Bégaud, A. Alperovitch. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: A case-control study, *Neuroepidemiology.* 21(4) (2002) 180–186. <https://doi.org/10.1159/000059520>.
- [30] A. Hapfelmeier, C. Gasperi, E. Donnachie, B. Hemmer, A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis, *Neurology.* 93(9) (2019) 908–916. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008012>.
- [31] G.T. Maniscalco, V. Manzo, M.E. Di Battista, S. Salvatore, O. Moreggia, C. Scavone, A. Capuano, Severe Multiple Sclerosis Relapse After COVID-19 Vaccination: A Case Report, *Front. Neurol.* 12 (2021). <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.721502>.
- [32] H. Nuevo, C.M.C. Nascimento-Carvalho, C.P. Athayde-Oliveira, I. Lyra, L.M.O. Moreira, Thrombocytopenic purpura after hepatitis B vaccine: case report and review of the literature, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23(2) (2004) 183-184. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000109846.59440.a1>.
- [33] F. Wang, T. Xiang, L. He, J. Wang, Laryngeal myasthenia gravis following influenza vaccination: a case report and literature review, *Hum. Vaccin. Immunother.* 17(12) (2021) 5529–5531. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1977580>.
- [34] H. Yasuda, M. Nagata, H. Moriyama, H. Kobayashi, T. Akisaki, H. Ueda, K. Hara, K. Yokono, Development of fulminant Type 1 diabetes with thrombocytopenia after influenza

vaccination: A case report, *Diabet. Med.* 29(1) (2012) 88–89. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03391.x>.

[35] C. Genovese, V. La Fauci, A. Squeri, G. Trimarchi, R. Squeri, HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature, *J. Prev. Med. Hyg.* 59(3) (2018) 194-199. <https://doi.org/10.15167%2F2421-4248%2Fjpmh2018.59.3.998>.

[36] H. yin Jiang, Y. dan Shi, X. Zhang, L. ya Pan, Y. rui Xie, C. ming Jiang, M. Deng, B. Ruan, Human papillomavirus vaccination and the risk of autoimmune disorders: A systematic review and meta-analysis, *Vaccine.* 37(23) (2019) 3031–3039. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.049>.

[37] M. Petráš, I.K. Lesná, J. Dáňová, A.M. Čelko, Is an increased risk of developing guillain–barré syndrome associated with seasonal influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis, *Vaccines.* 8(2) (2020) 1–11. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020150>.

[38] T.S. Boender, B. Bartmeyer, L. Coole, O. Wichmann, T. Harder, Risk of Guillain-Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020, *Euro Surveill.* 27(4) 2022. <https://doi.org/10.2807/1560-7917>.

[39] A.A. Dror, N. Eisenbach, S. Taiber, N.G. Morozov, M. Mizrachi, A. Zigron, S. Srouji, E. Sela, Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19, *Eur. J. Epidemiol.* 35(8) (2020) 775–779. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00671-y>.

[40] P. Schmid, D. Rauber, C. Betsch, G. Lidolt, M.L. Denker, Barriers of influenza vaccination intention and behavior - A systematic review of influenza vaccine hesitancy, 2005-2016, *PLoS ONE.* 12(1) (2017). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170550>.

[41] K.T. Simms, S.J.B. Hanley, M.A. Smith, A. Keane, K. Canfell, Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study, *Lancet Public Health.* 5(4) (2020) 223–234. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30010-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30010-4).

[42] A.J. Wakefield, MMR vaccination and autism, *Lancet.* 354 (1999) 949-950. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)75696-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)75696-8).

[43] C. Belloni, M.A. Avanzini, A. De Silvestri, M. Martinetti, A. Pasi, E. Coslovich, M. Autelli, M.L. Masanti, M. Cuccia, C. Tinelli, G. Rondini, R. Lorini, No evidence of autoimmunity in 6-year-old children immunized at birth with recombinant hepatitis B vaccine, *Pediatrics.* 110 (2002). <https://doi.org/10.1542/peds.110.1.e4>.

[44] M. Chang, D. Chen, 2015. Prevention of hepatitis B. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 5(3), a021493. <https://doi.org/10.1101%2Fcshperspect.a021493>.

[45] S. Dittmann, Special address: safety of hepatitis B vaccination, *Vaccine.* 18 (2000). [http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x\(99\)00453-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x(99)00453-3).

[46] Viral Hepatitis Prevention Board, Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine?, *Vaccine*. 17 (1999) 2473–2475. [http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x\(99\)00066-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x(99)00066-3).

[47] A.C. Ford, L. Peyrin-Biroulet, Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials, *Am. J. Gastroenterol.* 108(8) (2013)1268–76. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.138>.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A — Planilhas de consenso da avaliação da qualidade metodológica

JBIC critical appraisal checklist for randomized controlled trials

Heyward (2013)	
Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	Y
Was allocation to treatment groups concealed?	U
Were treatment groups similar at the baseline?	Y
Were participants blind to treatment assignment?	U
Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	U
Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	Y
Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	Y
Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	Y
Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	Y
Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	Y
Were outcomes measured in a reliable way?	Y
Was appropriate statistical analysis used?	Y
Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design accounted for in the conduct and analysis of the trial?	U
Bias risk (%)	30,8%

Y = yes; N = no; U = unclear; NA = not applicable

JBIC critical appraisal checklist for cohort studies

Mikaeloff (2007.1)	
Were the two groups similar and recruited from the same population?	U
Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	Y
Was the exposure measured in a valid and reliable way?	Y
Were confounding factors identified?	Y
Were strategies to deal with confounding factors stated?	Y
Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	Y
Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	Y
Was the follow-up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	Y
Was follow-up complete, and if not, were the reasons to <a href="#">loss</a> to follow-up described and explored?	N
Were strategies to address incomplete follow-up utilized?	Y
Was appropriate statistical analysis used?	Y
Bias risk (%)	18,18%

Y = yes; N = no; U = unclear; NA = not applicable

Continua

JBI critical appraisal checklist for case-control studies

	Langer-Gould (2014)	Geier (2005)	Grimaldi (2014)	Yu (2007)	Ascherio (2001)	DeStefano (2003)
Were the groups comparable other than presence of disease in cases or absence of disease in controls?	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Were cases and controls matched appropriately?	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Were the same criteria used for identification of cases and controls?	Y	U	Y	Y	Y	Y
Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	U	U	Y	Y	Y	N
Was exposure measured in the same way for cases and controls?	Y	N	Y	Y	Y	Y
Were confounding factors identified?	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Were strategies to deal with confounding factors stated?	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	Y	U	Y	Y	Y	Y
Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	Y	Y	Y	Y	Y	U
Was appropriate statistical analysis used?	Y	U	Y	Y	Y	Y
Bias risk (%)	10%	50%	0%	0%	0%	20%

Y = yes; N = no; U = unclear; NA = not applicable

JBI critical appraisal checklist for case-control studies (continuation)

	Touzé (2002)	Mikaeloff (2008)	Mikaeloff (2007)	DeStefano (2001)	Hernán (2004)	Hapfelmeier (2019)
Were the groups comparable other than presence of disease in cases or absence of disease in controls?	Y	Y	Y	Y	Y	N
Were cases and controls matched appropriately?	Y	Y	Y	Y	Y	U
Were the same criteria used for identification of cases and controls?	Y	Y	Y	Y	Y	U
Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	U	Y	Y	U	U	U
Was exposure measured in the same way for cases and controls?	Y	Y	Y	Y	U	Y
Were confounding factors identified?	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Were strategies to deal with confounding factors stated?	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	Y	U	Y	Y	Y	Y
Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Was appropriate statistical analysis used?	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Bias risk (%)	10%	10%	0%	10%	20%	40%

Y = yes; N = no; U = unclear; NA = not applicable

Fonte: Elaborado pelos autores (2021)

## ANEXOS

## ANEXO A — Checklist JBI para estudo de caso-controlle

**JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR  
CASE CONTROL STUDIES**

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were cases and controls matched appropriately?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to [jbisynthesis@adelaide.edu.au](mailto:jbisynthesis@adelaide.edu.au).

Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies - 3

Fonte: JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Critical Appraisal Tools**. 2020. Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. Acesso em: 13 jan. 2021.



## ANEXO B — Checklist JBI para estudo de coorte

**JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES**

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to <u>loss</u> to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info 

Comments (including reason for exclusion)

\_\_\_\_\_

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to [jbisynthesis@adelaide.edu.au](mailto:jbisynthesis@adelaide.edu.au).

Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies - 3

Fonte: JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Critical Appraisal Tools**. 2020. Disponível em:<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. Acesso em: 13 jan. 2021.

## ANEXO C — Checklist JBI para ensaio clínico randomizado

**JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR  
RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS**

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomisation used for assignment of participants to treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomisation, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:    Include     Exclude     Seek further info 

Comments (including reason for exclusion)

---



---



---

## ANEXO D — Checklist PRISMA para resumo

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Yes
<b>BACKGROUND</b>			
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	Yes
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	Yes
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	Yes
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	Yes
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	Yes
<b>RESULTS</b>			
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	Yes
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	Yes
<b>DISCUSSION</b>			
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	Yes
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	Yes
<b>OTHER</b>			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	Yes
Registration	12	Provide the register name and registration number.	Yes

Fonte: PRISMA. **Prisma 2020 for Abstracts**. 2020. Disponível em: <https://prisma-statement.org/Extensions/Abstracts.aspx>. Acesso em: 28 jun. 2022.

## ANEXO E — Checklist PRISMA para revisão sistemática

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Page 16
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Page 18
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Page 19
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Page 19
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Page 20
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Page 20
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Page 20
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 21
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 21
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Page 21
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Page 21
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 21-22
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Page 21
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Page 21
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Page 21
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Page 21
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Page 21
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Page 21
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Page 21
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Not Applicable

Continua

Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Page 21
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Page 22; Figure 1
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Not Applicable
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Table 2
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Table 2
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Table 2
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Page 29
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Page 28-29
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Page 29
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Page 28-29
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Not Applicable
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Table 2
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Page 29
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Page 31
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Page 31
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Page 29-31
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Page 20
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Page 20
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Not Applicable
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Page 31
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Page 31
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Page 37-1

Fonte: PRISMA. **Prisma 2020 Checklist**. 2020. Disponível em:  
<https://prisma-statement.org//PRISMAStatement/Checklist.aspx>. Acesso em: 28 jun. 2022.



## JOURNAL OF AUTOIMMUNITY

### AUTHOR INFORMATION PACK

#### TABLE OF CONTENTS

•	<b>Description</b>	<b>p.1</b>
•	<b>Impact Factor</b>	<b>p.2</b>
•	<b>Abstracting and Indexing</b>	<b>p.2</b>
•	<b>Editorial Board</b>	<b>p.2</b>
•	<b>Guide for Authors</b>	<b>p.4</b>



ISSN: 0896-8411

#### DESCRIPTION

The *Journal of Autoimmunity* is a parent journal of the *Journal of Translational Autoimmunity*. The *Journal of Autoimmunity* publishes papers related to the diverse aspects of **autoimmunity**: the mechanism of self-recognition, regulation of **autoimmune responses**, experimental **autoimmune diseases**, diagnostic **autoantibody** tests, and the **epidemiology, pathophysiology**, and treatment of autoimmune diseases. Special, but not exclusive, attention will be given to papers dealing with genetic, molecular biology, and cellular aspects of the discipline.

Research Areas Include:

- Underlying mechanisms of autoimmunity
- Immunologic
- Molecular
- Cellular
- Genetic
- Virologic

Areas of Clinical Interest:

- Rheumatology
- Dermatology
- Endocrinology
- Nephrology
- Haematology
- Immunopharmacology

#### Special issues:

Suggestions for special issue topics and guest editors can be sent to Jenny Henzen, [j.henzen@elsevier.com](mailto:j.henzen@elsevier.com)

#### Benefits to authors

We also provide many author benefits, such as free PDFs, a liberal copyright policy, special discounts on Elsevier publications and much more. Please click [here](#) for more information on our [author services](#).

Please see our [Guide for Authors](#) for information on article submission. If you require any further information or help, please visit our [Support Center](#)

## IMPACT FACTOR

---

2020: 7.094 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2021

## ABSTRACTING AND INDEXING

---

Scopus  
 PubMed/Medline  
 ASCA  
 Biological Abstracts  
 Current Contents - Life Sciences  
 Embase  
 Immunology Abstracts  
 Research Alert  
 Web of Science

## EDITORIAL BOARD

---

### *Editor-in-Chief*

**E. Gershwin**, University of California Davis, Davis, California, United States of America

### *Co Editor-in-Chief*

**Y. Shoenfeld**, The Chaim Sheba Medical Center at Tel HaShomer Department of Internal Medicine B and Research Center for Autoimmune Diseases, Ramat Gan, Israel

### *Review Editors*

**A. Goules**, Athens, Greece

**H.M. Moutsopoulos**, Athens, Greece

### *Founding Editor*

**J.F. Bach**, Paris, France

### *Editorial Board*

**A.K. Abbas**, San Francisco, California, United States of America

**A. Ansari**, Atlanta, Georgia, United States of America

**H. R. Bae**, Bethesda, Maryland, United States of America

**V. Barnaba**, Roma, Italy

**N. Byrareddy**, Omaha, Nebraska, United States of America

**X.T. Cao**, Beijing, China

**B.L. Chiang**, Taipei, Taiwan

**U. Christen**, Frankfurt am Main, Germany

**A. Doria**, Padova, Italy

**R.A. Flavell**, New Haven, Connecticut, United States of America

**C.C. Goodnow**

**M. G. von Herrath**, La Jolla, California, United States of America

**G. Hirschfield**, Birmingham, United Kingdom

**D. Klinman**, Frederick, Maryland, United States of America

**Z.-X. Lian**, Guangzhou, China

**A. Lleo**, Milan, Italy

**Q. Lu**, Changsha, Hunan, China

**X. Ma**, Shanghai, China

**D. Mavilio**

**P.L. Meroni**, Milan, Italy

**M. Mori**, Kobe, Japan

**S. Muller**, Paris, France

**C. Putterman**, Bronx, New York, USA

**Y. Renaudineau**, Toulouse, France

**W. Ridgway**, Cincinnati, Ohio, United States of America

**I. Sanz**, Atlanta, Georgia, United States of America

**C. F. Selmi**, Milan, Italy

**B. W. P. Seymour**, Jacksonville, Florida, United States of America

**G.J. Silverman**, La Jolla, California, United States of America

**B. T. Terziroli Beretta-Piccoli**, Lugano, Switzerland

**Z. Tian**, Hefei, Anhui, China  
**G. C. Tsokos**, Boston, Massachusetts, United States of America  
**A. Tzioufas**, Athens, Greece  
**D. Vergani**, London, United Kingdom  
**H.J. Worman**, New York, New York, United States of America  
**H. Young**, Frederick, Maryland, United States of America  
**W. Zhang**, Davis, CA, United States of America  
**X. Zhang**, Beijing, China  
**E. Zigmund**, Tel Aviv, Israel



## GUIDE FOR AUTHORS

---

### INTRODUCTION

The *Journal of Autoimmunity* publishes papers related to the diverse aspects of autoimmunity: the mechanism of self-recognition, regulation of autoimmune responses, experimental autoimmune diseases, diagnostic autoantibody tests, and the epidemiology, pathophysiology, and treatment of autoimmune diseases. Special, but not exclusive, attention will be given to papers dealing with genetic, molecular biology, and cellular aspects of the discipline.

#### *Types of paper*

The *Journal of Autoimmunity* will accept articles in the following categories: Research paper; Short Communication; Review Article.

#### *Submission checklist*

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

#### **Ensure that the following items are present:**

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

*Manuscript:*

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

*Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)*

*Supplemental files (where applicable)*

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

### BEFORE YOU BEGIN

#### *Ethics in publishing*

Please see our information on [Ethics in publishing](#).

#### *Studies in humans and animals*

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association \(Declaration of Helsinki\)](#) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms *sex* and *gender* should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Research Council's [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

#### **Declaration of interest**

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double anonymized) or the manuscript file (if single anonymized). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

#### **Submission declaration and verification**

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

#### **Preprints**

Please note that [preprints](#) can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's [sharing policy](#). Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information).

#### **Use of inclusive language**

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. When coding terminology is used, we recommend to avoid offensive or exclusionary terms such as "master", "slave", "blacklist" and "whitelist". We suggest using alternatives that are more appropriate and (self-) explanatory such as "primary", "secondary", "blocklist" and "allowlist". These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

#### **Author contributions**

For transparency, we encourage authors to submit an author statement file outlining their individual contributions to the paper using the relevant CRediT roles: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Supervision; Validation; Visualization; Roles/Writing - original draft; Writing - review & editing. Authorship statements should be formatted with the names of authors first and CRediT role(s) following. [More details and an example](#).

#### **Authorship**

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

### Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

### Article transfer service

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. [More information.](#)

### Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

### Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information.](#)

### Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

### Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement, it is recommended to state this.

### Open access

Please visit our [Open Access page](#) for more information.

### Elsevier Researcher Academy

[Researcher Academy](#) is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

*Language (usage and editing services)*

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

**Submission**

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Should Authors be requested by the Editor to revise the text, the revised version should be submitted within eight weeks. After this period, the article will be regarded as a new submission.

**Submit your article**

Please submit your article via <https://www.editorialmanager.com/yjaut/default.aspx>.

**Referees**

Please submit, with the manuscript, the names and addresses (including email addresses) of 5 potential referees.

**PREPARATION****Queries**

For questions about the editorial process (including the status of manuscripts under review) or for technical support on submissions, please visit our [Support Center](#).

**Peer review**

This journal operates a single anonymized review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. Editors are not involved in decisions about papers which they have written themselves or have been written by family members or colleagues or which relate to products or services in which the editor has an interest. Any such submission is subject to all of the journal's usual procedures, with peer review handled independently of the relevant editor and their research groups. [More information on types of peer review](#).

*Use of word processing software*

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

**Article structure***Subdivision - numbered sections*

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

*Introduction*

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

#### *Material and methods*

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

#### *Results*

Results should be clear and concise.

#### *Discussion*

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

#### *Conclusions*

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

#### **Essential title page information**

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

#### **Highlights**

Highlights are mandatory for this journal as they help increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

#### **Abstract**

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

#### *Graphical abstract*

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

### Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

### Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field at their first occurrence in the article in the abstract and also in the main text after it. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

### Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

### Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, it is recommended to include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Nomenclature and units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other quantities are mentioned, give their equivalent in SI. You are urged to consult [IUB: Biochemical Nomenclature and Related Documents](#) for further information.

### Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

### Artwork

#### Electronic artwork

##### General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

**You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.**

##### Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

**Please do not:**

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

*Color artwork*

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

*Figure captions*

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

**Tables**

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

**References**

*Citation in text*

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

*Web references*

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

*Data references*

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

*Preprint references*

Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic, but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided.

*References in a special issue*

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

*Reference management software*

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software.](#)

*Reference style*

**Text:** Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

Example: '..... as demonstrated [3,6]. Barnaby and Jones [8] obtained a different result ....'

**List:** Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

*Examples:*

Reference to a journal publication:

[1] J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, *J. Sci. Commun.* 163 (2010) 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

[2] J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, 2018. The art of writing a scientific article. *Heliyon*. 19, e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

[3] W. Strunk Jr., E.B. White, *The Elements of Style*, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[4] G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z. Smith (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp. 281–304.

Reference to a website:

[5] Cancer Research UK, *Cancer statistics reports for the UK*. <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>, 2003 (accessed 13 March 2003).

Reference to a dataset:

[dataset] [6] M. Oguro, S. Imahiro, S. Saito, T. Nakashizuka, Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, *Mendeley Data*, v1, 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Reference to software:

[7] E. Coon, M. Berndt, A. Jan, D. Svyatsky, A. Atchley, E. Kikinon, D. Harp, G. Manzini, E. Shelef, K. Lipnikov, R. Garimella, C. Xu, D. Moulton, S. Karra, S. Painter, E. Jafarov, S. Molins, *Advanced Terrestrial Simulator (ATS) v0.88 (Version 0.88)*, Zenodo, March 25, 2020. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3727209>.

*Journal abbreviations source*

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

**Video**

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For



more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

#### **Data visualization**

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

#### **Supplementary material**

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

#### **Research data**

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data page](#).

#### **Data linking**

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

#### **Data in Brief**

You have the option of converting any or all parts of your supplementary or additional raw data into a data article published in *Data in Brief*. A data article is a new kind of article that ensures that your data are actively reviewed, curated, formatted, indexed, given a DOI and made publicly available to all upon publication (watch this [video](#) describing the benefits of publishing your data in *Data in Brief*). You are encouraged to submit your data article for *Data in Brief* as an additional item directly alongside the revised version of your manuscript. If your research article is accepted, your data article will automatically be transferred over to *Data in Brief* where it will be editorially reviewed, published open access and linked to your research article on ScienceDirect. Please note an [open access fee](#) is payable for publication in *Data in Brief*. Full details can be found on the [Data in Brief website](#). Please use [this template](#) to write your *Data in Brief* data article.

#### *Data statement*

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

### **AFTER ACCEPTANCE**

#### **Online proof correction**

To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

#### **Offprints**

The corresponding author will, at no cost, receive a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Author Services](#). Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

### **AUTHOR INQUIRIES**

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or [find out when your accepted article will be published](#).

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>

## CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da presente investigação acerca da existência de um possível risco de desenvolvimento de doenças autoimunes provocado pela vacina contra hepatite B, demonstra-se que não há suporte consistente o suficiente na literatura para a tese de que essa vacina tenha tal potencial. Com a revisão sistemática realizada, contribui-se para maior clareza nesse assunto, que permeia as bases científicas repleto de alegações precipitadas sobre a segurança da vacina contra o HBV, como foi discutido.

Para além das capacidades deste Trabalho de Conclusão de Curso, ressalta-se a existência de limitações, tais quais: a ausência de estudos geograficamente plurais; inclusão de trabalhos que não corrigiram suas análises para o histórico familiar de autoimunidade (ainda que estes tenham sido a minoria das referências revisadas); e a exclusão de artigos que investigam separadamente os adjuvantes utilizados nas formulações da vacina contra HBV.

Por fim, mais do que contribuir para a literatura científica sobre a temática, esta revisão pode também servir à elaboração de estratégias de comunicação dentro de políticas públicas envolvendo a vacinação contra a hepatite B, consolidando ainda mais o conhecimento acerca da segurança desse imunizante, atingindo tanto pesquisadores e profissionais da área da saúde quanto a população em geral. Por meio deste trabalho, apontam-se também possibilidades e lacunas na literatura que, espera-se, sejam preenchidas futuramente com mais conteúdo científico — preferencialmente de qualidade metodológica progressivamente aprimorada. Então, que o assunto seja continuamente estudado, debatido, aprofundado e revisado, extrapolando a tentativa construída nesta obra.