

TIMEROSAL CONTIDO EM VACINAS E TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA: REVISÃO DE LITERATURA

THIMEROSAL-CONTAINING VACCINES AND AUTISM SPECTRUM DISORDERS:
LITERATURE REVIEW

TIMEROSAL CONTENIDO EN VACUNAS Y TRASTORNOS DEL ESPECTRO
AUTISTA: REVISIÓN DE LITERATURA

Vinicius da Silva Pires ¹

Palavras-chave:

Thimerosal; Transtorno do Espectro
Autista; Autismo.

Keywords:

Thimerosal; Autism Spectrum Disorder;
Autism.

Palabras clave:

Thimerosal; Trastorno del Espectro
Autista; Autismo.

Submetido:

16/09/2017

Aprovado:

10/04/2018

Autor(a) para Correspondência:

Vinicius da Silva Pires
End: Av. Roberto Silveira, 307-ap. 608,
Icarai-CE - CEP: 24.230-152, Niterói/RJ
E-mail: viniciusdasilvapires@gmail.com

RESUMO

O transtorno do espectro autista (TEA), antes considerado um distúrbio raro, passou a ter prevalência maior do que o câncer infantil, o diabetes e a síndrome de Down. Nos últimos anos houve crescimento exponencial do número de pesquisas sobre fatores ambientais associados ao TEA, dentre os quais se destacam os estudos epidemiológicos de associação entre TEA e timerosal contido em vacinas (TCV). O objetivo deste estudo foi analisar o progresso desses estudos e verificar se há consenso entre os pesquisadores. As bases MedLine e Scopus e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foram consultadas para identificar artigos publicados entre 2000 e 2017, adotando como termos de busca (em língua inglesa): "thimerosal"; "thiomersal"; "ethylmercury"; "autism spectrum disorder"; e "autism". Dezesesseis artigos foram selecionados por meio da leitura de títulos e textos. Observou-se que não houve consenso entre os pesquisadores dos Estados Unidos da América (EUA) sobre a associação entre timerosal e TEA, entretanto, todos os autores dos demais países concluíram não haver essa associação.

1. Engenheiro. Especialista em Segurança do Trabalho. Aluno de Mestrado em Engenharia Ambiental na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Niterói (RJ), Brasil. E-mail: viniciusdasilvapires@gmail.com

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD), formerly regarded as a rare disorder, has become more prevalent than childhood cancer, diabetes, and Down syndrome. In recent years, there has been an exponential increase in the number of scientific studies on environmental factors associated with ASD, among which we highlight the epidemiological studies of association between ASD and thimerosal-containing vaccines (TCV). This study aimed to analyze the progress of these studies and verify whether there is consensus among scholars. The MedLine and SCOPUS databases and the Virtual Health Library (VHL) were accessed in order to identify articles published between 2000 and 2017, adopting as search terms (in English): 'thimerosal;' 'thiomersal;' 'ethylmercury;' 'autism spectrum disorder;' and 'autism.' Sixteen articles were selected by reading the titles and texts. It was observed that there was no consensus among scholars from the United States of America (USA) about the association between thimerosal and ASD, however, all authors from the other countries concluded that there was no such association.

RESUMEN

El trastorno del espectro autista (TEA), anteriormente considerado un trastorno raro, se ha vuelto más frecuente que el cáncer infantil, la diabetes y el síndrome de Down. En los últimos años, ha habido un aumento exponencial en el número de investigaciones sobre factores ambientales asociados con el TEA, entre los que destacamos los estudios epidemiológicos de asociación entre TEA y timerosal contenido en vacunas (TCV). Este estudio tuvo como objetivo analizar el progreso de estos estudios y verificar si existe consenso entre los investigadores. Se accedió a las bases de datos MedLine y SCOPUS y a la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) para identificar artículos publicados entre 2000 y 2017, adoptando como términos de búsqueda (en inglés): "thimerosal"; "thiomersal"; "ethylmercury"; "autism spectrum disorder"; y "autism". Dieciséis artículos fueron seleccionados leyendo los títulos y los textos. Se observó que no hubo consenso entre los investigadores de los Estados Unidos (EE. UU.) acerca de la asociación entre el timerosal y el TEA, sin embargo, todos los autores de los otros países concluyeron que no existía tal asociación.

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) afeta cerca de 1% da população mundial e é 4 vezes mais frequente em homens do que em mulheres¹. Em 2004, o Departamento de Saúde e Serviços Humanos da Academia Americana de Pediatria (AAP) emitiu um comunicado alarmante: 1 em cada 166 crianças apresentava um transtorno autista. Estudos epidemiológicos sobre transtornos autistas e transtornos globais do desenvolvimento (TGD) realizados em todo o mundo apontaram estimativa média de prevalência global para TEA de 0,62%. O autismo, antes considerado um distúrbio raro, passou a ter prevalência maior do que o câncer infantil, o diabetes e a síndrome de Down²⁻⁵.

Ao longo dos últimos anos ocorreu um crescimento exponencial do número de fatores ambientais estudados em associação ao TEA. Embora em estágios iniciais, os estudos focados em períodos críticos de desenvolvimento sugeriram fatores promissores de risco e proteção, como vírus, medicamentos, produtos químicos, agentes físicos e influências sociais e culturais⁶.

Em relação aos produtos químicos, destaca-se o mercúrio, cuja toxicidade humana varia de acordo

com a forma química, a dose e a exposição. Uma série de doenças, inclusive transtornos do sistema nervoso central (SNC), pode estar associada à exposição ao mercúrio⁷.

O mercúrio está presente em algumas vacinas sob a forma de timerosal – que contém 49,55% de mercúrio em massa e facilmente se decompõe em soluções salinas aquosas de hidróxido de etilmercúrio e cloreto de etilmercúrio. Houve muitos questionamentos quanto à segurança do mercúrio orgânico nesses produtos, principalmente quando foram descobertos os efeitos do metilmercúrio no organismo, devido ao acidente ocorrido em Minamata (Japão), conhecido como Mal de Minamata⁸.

A discussão sobre timerosal contido em vacinas (TCV) começou em 1999, por meio da AAP e do Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos da América (EUA), que suspeitava que o etilmercúrio (EtHg) presente nas vacinas tivesse um efeito nocivo no desenvolvimento de crianças.

O objetivo da pesquisa foi realizar uma análise dos estudos epidemiológicos mais recentes, publicados entre 2000 e 2017 sobre a relação entre a exposição ao TCV e aos TEA, bem como avaliar se há consenso entre os estudos analisados em todo o mundo.

METODOLOGIA

Foram identificadas publicações originais que associam a exposição a TCV aos TEA nas bases MedLine e Scopus e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período entre 2000 e 2017, adotando os termos de busca (em língua inglesa) *thimerosal*, *thiomersal* e *autism* para localização por meio da leitura de títulos e textos.

Adotou-se o ano 2000 como período inicial de pesquisa porque marcou o início do aumento da quantidade de estudos relacionados ao mercúrio e aos distúrbios do neurodesenvolvimento. A pesquisa se estendeu até 2017 para avaliar se houve evolução nos desenhos de estudo e se as conclusões convergiam para um mesmo desfecho.

Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos dos artigos; em seguida foram lidos os resumos, eliminando os artigos que não atendiam aos critérios de inclusão e exclusão; por fim foram lidos os textos completos dos artigos, extraindo os dados com base em: nome do(s) autor(es); título; ano de publicação; e conclusão. Os métodos de estudo foram avaliados

segundo desenho, tipo e tamanho da população, exposição, resultados, validações de diagnósticos de desenvolvimento, discussão da potência do estudo e métodos estatísticos, inclusive técnicas para controlar as variáveis de confundimento.

Foram excluídos os artigos relacionados a eventos adversos com vacinas que não apresentavam associação a: timerosal; cobertura vacinal; conscientização sobre vacinação; associação com obesidade infantil e litígios sobre eventos adversos causados pela vacinação; e exposição ao timerosal por meio de outros medicamentos. Além disso, excluíram-se: notas de editores; estudos toxicológicos; revisões bibliográficas; estudos clínicos; assuntos regulatórios; relatórios; e comentários.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Do total de 198 artigos identificados, 16 artigos foram selecionados por consistirem em estudos epidemiológicos de associação entre o TCV e os TEA (Tabela 1).

Tabela 1 – Estudos epidemiológicos de associação entre timerosal contido em vacinas e transtorno do espectro autista.

Autor/ano de publicação	Desenho/período de estudo	País	Base de dados
Geier, Kern, Geier (2017) ¹²	Caso-controle (1991-2000)	EUA	VSD
Geier, Kern, Homme, Geier (2017) ¹¹	Caso-controle (1991-2000)	EUA	VSD
Geier, Kern, Geier (2016) ¹⁶	Caso-controle (1998-2003)	EUA	VAERS
Uno, Uchiyama, Kurosawa, Aleksic, Ozaki (2015) ¹⁵	Caso-controle (1986-1992)	Japão	YPDC
Geier, Hooker, Kern, King, Sykes, Geier (2013) ⁸	Caso-controle (1998-2000)	EUA	VAERS
Gallagher, Goodman (2010) ¹⁸	Caso-controle (1997-2002)	EUA	NHIS
Price, Thompson, Goodson, Weintraub, Croen, Hinrichsen, et al. (2010) ¹⁴	Caso-controle (1994-1999)	EUA	MCO
Majewska, Urbanowicz, Rok-Bujko, Namysłowska, Mierzejewski (2010) ¹⁷	Caso-controle (2007-2009)	Polônia	Clínicas e escolas
Fombonne, Zakarian, Bennett, Meng, McLean-Heywood (2006) ²³	Coorte (1987-1998)	Canadá	LBPSB
Geier, Geier (2006) ¹³	Caso-controle (1994-1998)	EUA	VAERS
Geier, Geier (2005) ²⁸	Coorte (1997-2001)	EUA	VAERS
Geier, Geier (2004) ²⁷	Coorte (1997-2000)	EUA	VAERS
Andrews, Miller, Grant, Stowe, Osborne, Taylor (2004) ²⁴	Coorte (1988-1997)	UK	GPRD
Verstraeten, Davis, DeStefano, Lieu, Rhodes, Black, et al. (2003) ²⁵	Coorte (1991-2000)	EUA	HMO

Autor/ano de publicação	Desenho/período de estudo	País	Base de dados
Hviid, Stellfeld, Wohlfahrt, Melbye (2003) ²⁶	Coorte (1990-1996)	Dinamarca	DNR
Geier, Geier (2003) ²²	Coorte (1992-2000)	EUA	DNR

Legenda: EUA = Estados Unidos da América; UK = United Kingdom; VSD = Vaccine Safety Datalink; VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System; YPDC = Yokohama Psycho-Developmental Clinic; NHIS = National Health Interview Survey; MCO = Managed Care Organization; LBPSB = Lester Bowles Pearson School Board; GPRD = General Practitioner Research Database; HMO = Health Maintenance Organization; DNR = Danish National Registries.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Dentre os 9 estudos de caso controle, 5 avaliaram a hipótese de que crianças-caso teriam recebido doses mais altas de timerosal do que os indivíduos de controle^{8,11,12,15,16}. Com exceção do estudo japonês¹⁵, os demais autores utilizaram dados informatizados de registros médicos e/ou eventos adversos dos EUA, nos períodos em que crianças foram expostas ao timerosal, com aplicação de testes de hipóteses para determinar a razão de chances (RC) de possíveis doses recebidas por crianças com diagnósticos de TEA.

Quanto aos outros 4 artigos, um estudo dos EUA¹⁴ analisou as relações entre a exposição pré-natal e infantil ao EtHg e 2 subcategorias de TEA: transtorno autista e TEA com regressão, em 3 Managed Care Organization (MCO) em 256 crianças com TEA e 752 indivíduos de controle correspondentes ao ano de nascimento, gênero e MCO. Não se encontraram evidências de aumento de risco para qualquer dos 3 resultados. Outro estudo realizado no Japão¹⁵ concluiu não haver evidências de que a vacinação contra sarampo/caxumba/rubéola (SCR) causou aumento do timerosal – associado ao aumento do risco de TEA. A população de estudo consistiu em indivíduos não caucasianos, inclusive pessoas japonesas (consideradas altamente homogêneas), minimizando efeitos de fatores de risco específicos da população que possam interagir com exposições ambientais (imunização). Entretanto, a pesquisa não incluiu uma variedade de outros fatores, como estado psiquiátrico materno e medicamentos usados durante a gravidez,

*...crianças autistas
apresentaram
prevalência
significativamente
maior de reações
adversas após
vacinações...*

infecções, poluição do ar ou presença de metais, o que pode estar relacionado ao início de TEA e distúrbios de neurodesenvolvimento infantil.

Outro estudo, realizado na Polônia¹⁷, investigou a associação entre autismo e exposição inicial ao EtHg em 91 crianças autistas, de ambos os sexos, com idades entre 3-4 anos e 7-9 anos, comparadas a 75 crianças saudáveis com idade e sexo equivalentes em relação a medidas demográficas, perinatais, clínicas e de desenvolvimento, além de idade dos pais, ordem de nascimento, medidas morfométricas, histórico de vacinação e quantidade de mercúrio capilar. Como resultado, as crianças autistas apresentaram prevalência significativamente maior de reações adversas após vacinações e desenvolvimento anormal mais frequente do que o dos indivíduos de controle.

O estudo não analisou em detalhe as fontes de exposição ao mercúrio dos participantes, no que diz respeito à exposição pré-natal ou pós-natal. Entretanto, avaliou outras fontes de mercúrio, como amálgamas dentários e tratamento de queilação. Na Polônia ainda são utilizadas vacinas pediátricas com timerosal. A utilização de entrevista semiestruturada e o diagnóstico infantil realizado pela mesma equipe de profissionais experientes – além da inspeção abrangente dos registros médicos dos pacientes e do uso de grupos diferenciados por idade e sexo – constituem pontos fortes do estudo. Contudo, os autores relataram a incapacidade de avaliar com maior precisão as fontes de exposição ao mercúrio e a seleção uniforme dos participantes do estudo^{17,18}.

Dentre os estudos de coorte, 3 encontraram associação entre TEA e exposição ao timerosal¹⁹⁻²², ao passo que os outros 4 não encontraram evidências que pudessem relacionar TEA e timerosal²³⁻²⁶.

Em outro estudo¹⁹, os autores alegam ter sido a primeira evidência epidemiológica, com base em dezenas de milhões de doses de vacina administradas nos EUA, que associa aumento da mortalidade por vacina com transtornos do desenvolvimento neurológico. Especificamente em relação ao TEA, uma

análise do banco de dados do Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) mostrou aumento estatístico da taxa de incidência de autismo (RC = 6,0) após as vacinas contra difteria, tétano e coqueluche acelular (DTaP) contendo timerosal, em comparação com as vacinas DTaP isentas de timerosal. A proporção masculino/feminino indicou que o TEA foi encontrado com maior frequência em crianças do sexo masculino do que feminino após as vacinas DTaP contendo timerosal.

Em continuidade ao estudo anterior²⁰, os autores avaliaram novamente crianças que receberam vacinas contra a DTaP contendo timerosal e crianças que receberam vacinas DTaP isentas de timerosal, administradas entre 1997 e 2000, com base em avaliação de eventos adversos relatados no VAERS. Concluiu-se que houve aumentos de RC significativamente maiores para o TEA RC = 1,8 (p < 0,05) relatado ao VAERS com as vacinas DTaP contendo timerosal, em comparação com vacinas isentas de timerosal.

Novo estudo²¹ realizado pelo mesmo grupo de autores, em duas fases, avaliou os transtornos de neurodesenvolvimento notificados no VAERS, dentre eles o autismo – TEA – após vacinas DTaP contendo timerosal em comparação com vacinas DTaP isentas de timerosal administradas de 1997 a 2001 na fase 1. E na fase 2 se avaliou a base de dados do Vaccine Safety Datalink (VSD) para exposição cumulativa ao mercúrio de TCV, em crianças com 1, 2, 3 e 6 meses de vida, nascidos de 1992 a 1997, e o eventual risco de desenvolver transtornos do neurodesenvolvimento.

A primeira fase mostrou riscos significativamente elevados para o TEA registrados no VAERS após vacinas DTaP que continham timerosal em comparação com vacinas DTaP isentas de timerosal. A fase 2 mostrou associações significativas entre exposições cumulativas ao timerosal e TEA, dentre outros transtornos, afirmando que a exposição ao timerosal administrado nos EUA foi significativo fator de risco para o desenvolvimento de transtornos do neurodesenvolvimento.

Três estudos²²⁻²⁸ mostram pesquisas com coincidência de período, base de dados e desenho de estudo. Apenas no segundo estudo os autores acrescentaram 1 ano em comparação ao estudo de 2004 e utilizaram outros eventos adversos para servir de controle e ajuste da composição demográfica. Os estudos não apresentam garantias quanto à precisão dos dados obtidos. Vários fatores podem ter contribuído para uma subnotificação do número de

...associações significativas entre exposições cumulativas ao timerosal e TEA...

eventos adversos, uma vez que o VAERS é um sistema de relatório passivo, monitorado pelo Center for Disease Control (CDC) e pela Food and Drug Administration (FDA), no qual profissionais da saúde ou mesmo pais podem notificar um evento adverso após a vacinação. Além disso, os autores não revelaram quais termos de diagnóstico ou sintomas foram extraídos do VAERS ou como eles lidaram com sobreposições de diagnóstico ou registros incomuns. Outro problema que afeta os estudos é a insuficiência de dados para definir com precisão a exposição total ao timerosal, bem como estimar quantidades de uma variedade tão grande de fabricantes.

Um estudo realizado no Canadá²³ analisou a prevalência de transtornos do neurodesenvolvimento em Montreal, com 27.749 crianças nascidas entre 1987 e 1998, que frequentavam 55 escolas do conselho escolar de língua inglesa, e avaliou o comportamento das taxas de TEA, por meio de mudanças no cronograma de vacinação infantil contra SCR. Crianças com TEA foram identificadas por equipes preparadas para atender crianças com necessidades especiais, que verificaram a exposição acumulada aos 2 anos de idade ao timerosal. A exposição ao EtHg variou de média (100-125 µg) de 1987 a 1991 para alta (200-225 µg) de 1992 a 1995, e passou para zero a partir de 1996, quando o timerosal foi totalmente descontinuado. A cobertura de SCR foi estimada por meio de levantamento das taxas de vacinação. Um aumento linear estatisticamente significativo na prevalência do TEA foi observado durante o período de estudo, concluindo que em crianças que receberam vacinas sem timerosal a prevalência foi significativamente maior do que em crianças expostas a timerosal (82,7/10.000 e 59,5/10.000).

O estudo apresenta várias limitações, como: dados obtidos por meio dos códigos administrativos de diagnóstico de TEA; crianças não avaliadas individualmente para confirmação diagnóstica (apesar da maioria das crianças ter sido diagnosticada em centro médico terceirizado); impossibilidade de determinar se um grande número de crianças com TEA

migrou para outras escolas conhecidas por sua política proativa de integração e apoio de crianças com TEA; dados indisponíveis sobre a regressão no decurso do desenvolvimento de crianças com TEA²³.

Outro estudo, realizado na Dinamarca²⁶, utilizou o sistema de registo civil para examinar a proporção de taxas de TEA em crianças que receberam vacinas contendo timerosal e as que receberam vacinas isentas. Na Dinamarca, a única vacinação com timerosal ocorreu após 1970, com a difteria, tétano e coqueluche (DTP), sendo que o timerosal foi removido em 1992. A vacina contra difteria, tétano e coqueluche de célula inteira (DTwP) – livre de timerosal – continuou a ser administrada até 1997, período em que a Dinamarca mudou para uma vacina acelular. Os históricos médicos das crianças foram acompanhados até que os diagnósticos pertinentes fossem concluídos – ou as crianças eram retiradas do sistema ou atingiam os 11 anos.

Com base nas doses administradas nas 5 primeiras semanas, 9 semanas e 10 meses de vida, uma criança na Dinamarca, antes de 1992, poderia receber um total de 125 µg de EtHg. Após 1992, a exposição se tornou nula. A proporção de taxa de autismo para crianças que receberam vacinas que continham timerosal (1.220.006 pessoas/ano) em comparação com crianças que receberam apenas vacinas sem timerosal (1.660.159 pessoas/ano) foi apresentada como 0,85 (intervalo de confiança – IC – de 95%: 0,06-1,20) para outros TEA, a razão da taxa foi de 1,12 (IC de 95%: 0,88-1,43). Quando acréscimos de 25, 75 e 125 µg de mercúrio são comparados, os índices de taxa e o IC foram semelhantes.

Uma deficiência do estudo foi o fato da validade dos diagnósticos de TEA não terem sido verificados. Os autores se basearam em artigo publicado usando os mesmos dados, no qual a validade do diagnóstico de TEA foi confirmada em 37 de 40 crianças (92%). A exposição máxima ao timerosal na Dinamarca foi de 125 µg de EtHg, ou seja, menor do que a exposição máxima potencial relatada em estudos anteriores nos EUA. No entanto, a exposição ao timerosal começou em uma idade precoce e seria importante se a sensibilidade ao timerosal fosse relacionada à idade, o que não ocorreu neste estudo.

Um estudo retrospectivo realizado no Reino Unido²⁴ usou dados de Pesquisa de Prática Geral (General Practice Research Database – GPRD), onde 100.572 crianças a termo e 2.471 crianças pré-termo nasceram de 1988 a 1997 e tiveram pelo menos 2 anos de acompanhamento de seus históricos de

*...seria importante
se a sensibilidade
ao timerosal fosse
relacionada à
idade...*

vacinação e diagnósticos de vários transtornos de desenvolvimento neurológico. A dose total de vacina DTP contendo timerosal e DT e a idade de vacinação foram obtidas, de modo que comparações poderiam ser feitas entre crianças que receberam uma dose mais alta de EtHg no início da vida e as crianças que receberam vacinações mais tarde e/ou as doses que faltaram. No grupo de termos, onde 96% das crianças receberam as 3 doses de DTP/DT, foram realizados 104 diagnósticos (0,1%) para TEA.

Semelhante às bases de dados VSD e dinamarquesas, o GPRD inclui dados longitudinais sobre cuidados de saúde e imunização em uma grande coorte de crianças. Embora das 152.898 crianças na base de dados apenas 100.572 tenham sido incluídas para análise, a grande maioria de exclusões decorreu de datas de nascimento indisponíveis, o que não seria uma fonte de viés. As exclusões remanescentes, de recém-nascidos prematuros e lactentes com condições termo ou pré-termo que afetariam o recebimento da vacinação e os desfechos de transtornos do neurodesenvolvimento (TND), foram adequadas para evitar possíveis confusões. Os métodos, a abordagem analítica e a técnica estatística são descritos de modo claro e adequado. Houve elevada proporção de diagnósticos de desenvolvimento validados, mas a amostra avaliada foi pequena e as taxas de validação não foram apresentadas por diagnóstico. Os autores discutiram vários impactos potenciais de confusão sobre os resultados do estudo. O efeito protetor aparente da vacinação para vários transtornos pode refletir uma incapacidade de excluir todas as crianças com condições subjacentes que aumentam o risco desses resultados e diminuem a probabilidade de vacinação a tempo²⁴.

Os autores também reconheceram a necessidade de controlar o status socioeconômico ou considerar condições médicas não registradas, embora o possível impacto desses fatores não seja claro.

Nos EUA²⁵, um estudo de coorte retrospectivo de 2 fases utilizou dados informatizados de organizações de manutenção de saúde (health maintenance

organizations – HMO). Na Fase I, examinou as associações entre TEA e exposição ao timerosal em 124.170 crianças nascidas entre 1992 e 1999 em 2 HMO (A e B). Na fase II, os distúrbios mais comuns associados à exposição na fase I foram reavaliados em 16.717 crianças nascidas entre 1991 e 1997 em outro HMO (C). Foram calculados riscos relativos para TEA por dose de 12,5 µg de EtHg no 1º, 3º e 7º mês de vida. Em nenhuma análise foram encontrados riscos significativos para TEA.

CONCLUSÃO

Esta revisão de literatura buscou analisar os estudos epidemiológicos recentemente publicados sobre a associação entre a exposição ao timerosal presente em vacinas infantis e o risco de TEA, bem como avaliar se há um consenso entre os pesquisadores em todo o mundo. Observou-se que as pesquisas apresentaram várias limitações semelhantes, principalmente devido ao fato de que os dados, em sua maioria, foram baseados nos registros eletrônicos de eventos adversos com vacinas, passíveis de incertezas quanto à precisão dos diagnósticos; datas em que os indivíduos foram expostos, influência de outras fontes de mercúrio e quantidades de doses recebidas.

Esta pesquisa demonstra que não houve melhora de qualidade dos estudos epidemiológicos em relação às limitações apresentadas desde as primeiras pesquisas em 2003 até as publicações atuais. Ficou claro nos estudos realizados nos últimos anos, particularmente nos EUA, que a mesma base de dados e os mesmos períodos de exposição foram utilizados em diversos artigos, variando em apenas alguns aspectos, como subcategoria de TEA e tipo de vacina, ou adotando outros eventos adversos não relacionados ao TEA como forma de controlar os resultados.

Não há consenso entre os pesquisadores sobre a associação entre a exposição ao timerosal e TEA. Dentre os 16 estudos, os que relataram ter encontrado uma associação foram realizados nos EUA. Nos demais países, como Japão, Dinamarca, Suécia, Canadá e Reino Unido, os pesquisadores não associaram TEA à exposição ao timerosal. Mesmo nos EUA, os resultados são controversos, pois 3 estudos não associaram TEA ao timerosal quando utilizaram bases de dados diferentes.

Os resultados demonstram que os estudos ainda são incipientes para confirmar uma relação causal entre timerosal e TEA. Se, por um lado, estudos com

Não há consenso entre os pesquisadores sobre a associação entre a exposição ao timerosal e TEA.

amostras menores tendem a ser mais controlados, eles não garantem uma representatividade da população, por outro lado, estudos com amostras representativas não apresentam um nível de controle adequado.

Fatores como exposição a outras fontes de mercúrio, dependência química, tabagismo, estado psiquiátrico materno, medicamentos durante a gravidez, infecções e poluição do ar ou presença de metais podem influenciar o resultado e não foram considerados. Assim como o diagnóstico de TEA que, devido a variações na classificação ao longo dos anos, também pode apresentar falhas de registro. A imprecisão das doses recebidas, sobre as quais pode ter havido alterações para maiores ou menores quantidades, devido à multiplicidade de fabricantes, reforços em esquemas de vacinação ou esquema incompleto também podem ter influenciado resultados.

A prevalência dos TEA, como informado anteriormente, tem aumentado em todo o mundo, devido a vários fatores ainda desconhecidos e que devem ser investigados. Acesso aos sistemas de saúde e diagnósticos mais abrangentes são condições básicas para identificar causas e prevenir a exposição, assim como atividades de educação continuada para profissionais da saúde proporcionam impacto positivo nos serviços de saúde e reafirmam o compromisso deles com o aprimoramento dos cuidados oferecidos às pessoas com transtornos mentais²⁹. A falta de capacitação e de infraestrutura prejudica o desenvolvimento de ações integrais por parte das equipes de profissionais da saúde³⁰.

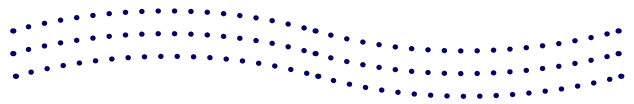
Assim, este estudo conclui que, diante das limitações e das condições em que as pesquisas foram realizadas, não há evidências significativas de associação entre timerosal e TEA.

REFERÊNCIAS

1. Paula CS, Ribeiro SH, Fombonne E, Mercadante MT. Brief report: prevalence of pervasive developmental disorder in

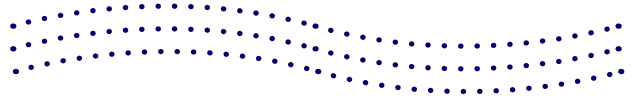
- Brazil – a pilot study. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(12):1738-42.
2. American Psychiatry Association. DSM-V-TR: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5. ed. Washington (DC): APA; 2013.
 3. Alsagob M, Colak D, Kaya N. Genetics of autism spectrum disorder: an update on copy number variations leading to autism in the next generation sequencing era. *Discov Medicin.* 2015. 19:367-379.
 4. Lee YJ, Hwang IC. Relationship between serum ferritin level and blood mercury concentration using data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (2010-2012). *Environ Res.* 2014;135:271-5.
 5. Landrigan PJ, Lambertini L, Birnbaum LS. A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities. *Environ Health Perspect.* 2012;120(7):2002-4.
 6. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol.* 2014;43(2):443-64.
 7. Harari R, Harari F, Gerhardsson L, Lundh T, Skerfving S, Strömberg U, et al. Exposure and toxic effects of elemental mercury in gold-mining activities in Ecuador. *Toxicol Lett.* 2012;213(1):75-82.
 8. Geier DA, Hooker BS, Kern JK, King PG, Sykes LK, Geier MR. A two-phase study evaluating the relationship between thimerosal-containing vaccine administration and the risk for an autism spectrum disorder diagnosis in the United States. *Translational Neurodegeneration.* 2013;2(1):25.
 9. Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, Umido V, Clarkson T, Cernichiari E, et al. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics.* 2008;121(2):e208-14.
 10. Yau VM, Green PG, Alaimo CP, Yoshida CK, Lutsky M, Windham GC, et al. Prenatal and neonatal peripheral blood mercury levels and autism spectrum disorders. *Environ Res.* 2014;133:294-303.
 11. Geier DA, Kern JK, Homme KG, Geier MR. Abnormal brain connectivity spectrum disorders following thimerosal administration. *Dose-Response.* 2017;15(1):155932581769084.
 12. Geier DA, Kern JK, Geier MR. Increased risk for an atypical autism diagnosis following thimerosal-containing vaccine exposure in the United States: a prospective longitudinal case-control study in the Vaccine Safety Datalink. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;42:18-24.
 13. Geier DA, Geier MR. An evaluation of the effects of thimerosal on neurodevelopmental disorders reported following DTP and Hib vaccines in comparison to DTPH vaccine in the United States. *J Toxicol Environ Health.* 2006;69(15):1481-95.
 14. Price CS, Thompson WW, Goodson B, Weintraub ES, Croen LA, Hinrichsen VL, et al. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *pediatrics.* 2010;126(4):656-64.
 15. Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, Aleksic B, Ozaki N. Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine.* 2015;33(21):2511-6.
 16. Geier DA, Kern JK, Geier MR. A two-phase case-control study of autism risk among children born from the late 1990s through the early 2000s in the United States. *Med Sci Monit.* 2016;22:5196-202.
 17. Majewska MD, Urbanowicz E, Rok-Bujko P, Namysłowska I, Mierzejewski P. Age-dependent lower or higher levels of hair mercury in autistic children than in healthy controls. *Acta Neurobiol Exp.* 2010;70(2):196-208.
 18. Gallagher CM, Goodman MS. Hepatitis B vaccination of male neonates and autism diagnosis, NHIS 1997-2002. *J Toxicol Environ Health.* 2010;73(24):1665-77.
 19. Geier M, Geier D. thimerosal in childhood vaccines, neurodevelopment disorders, and heart disease in the United States. *Journal of the American Physicians and Surgeons.* 2003;8(1):6-11.
 20. Geier DA, Geier MR. Neurodevelopmental disorders following thimerosal-containing childhood immunizations: a follow-up analysis. *Int J Toxicol.* 2004;23:369-76.
 21. Geier DA, Geier MR. A two-phased population epidemiological study of the safety of thimerosal-containing vaccines: a follow-up analysis. *Med Sci Monit.* 2005;11(4):CR160-70.
 22. Geier MR, Geier DA. Neurodevelopmental disorders after thimerosal-containing vaccines: a brief communication. *Exp Biol Med.* 2003;228(6):660-4.
 23. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics.* 2006;118(1):e139-50.
 24. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics.* 2004;114(3):584-91.
 25. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, Rhodes PH, Black SB, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics.* 2003;112(5):1039-48.

26. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. JAMA. 2003;290(13):1763-6.



27. Geier DA, Geier MR. A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. Med Sci Monit. 2004;10(3):PI33-9.

28. Geier DA, Geier MR. A two-phased population epidemiological study of the safety of thimerosal-containing vaccines: a follow-up analysis. Med Sci Monit. 2005;11(4):CR160-70.



29. Vidal CP, Souza MM, Siniak DS. A importância da educação continuada com os agentes comunitários de saúde: relato de experiência. Sanare (Sobral, Online) [serial on the internet]. 2017 [cited 2018 May 18];16(1):130-5. Available from: <https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/viewFile/1104/615>

30. Rosemiro F, Ximenes G. Necessidades de qualificação, dificuldades e facilidades dos técnicos de enfermagem na Estratégia Saúde da Família. Sanare (Sobral, Online) [serial on the internet]. 2016 [cited 2018 May 18];15(1):47-54. Available from: <file:///D:/927-2057-1-SM.pdf>

