



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Tecnologia e Ciências

Faculdade de Engenharia

Vinícius da Silva Pires

**Timerosal Contido em Vacinas e o Transtorno do Espectro Autista:
Uma Revisão de Literatura**

Rio de Janeiro

2017

Vinicius da Silva Pires

**Timerosal contido em vacinas e o transtorno do espectro autista: uma revisão
de literatura**



Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de Concentração: Saneamento Ambiental – Controle da Poluição Urbana e Industrial.

Orientador: Prof. Dr. Washington Leite Junger

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CTC/B

P667 Pires, Vinicius da Silva.
Tímorosal contido em vacinas e o transtorno do espectro
autista: uma revisão de literatura / Vinicius da Silva Pires. –
2017.
94f.

Orientador: Washington Leite Junger.
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de
Janeiro, Faculdade de Engenharia.

1. Engenharia Ambiental - Teses. 2. Autismo - Teses. 3.
Vacinação - Teses. I. Junger, Washington Leite. II. Universidade
do Estado do Rio de Janeiro. III. Título.

CDU 616.89

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial
desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Vinicius da Silva Pires

**Timerosal contido em vacinas e o transtorno do espectro autista: uma revisão
de literatura**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de Concentração: Saneamento Ambiental – Controle da Poluição Urbana e Industrial.

Aprovado em

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Washington Leite Junger (Orientador)
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof. Dr. Ubirajara Aluizio de Oliveira Mattos
Faculdade de Engenharia - UERJ

Dr^a. Maria Egle Cordeiro Setti
Núcleo de Vigilância do Trabalho - FIOCRUZ

Dr. Alexandre Pessoa Dias
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio - FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2017

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me mostrar os caminhos e me fazer acreditar que seria possível.

À minha esposa e filhas por terem paciência nos momentos mais difíceis e me apoiarem nesta empreitada.

Aos meus pais, pelas orações e preocupação.

Ao meu orientador, Dr. Washington Leite Junger, pela excelência na orientação e pelo apoio, capacitação, envolvimento, dedicação e compreensão.

Aos ilustres membros da banca de defesa do mestrado Dr.^a Maria Egle Cordeiro Setti, Dr. Ubirajara Aluizio de Oliveira Mattos e Dr. Alexandre Pessoa Dias e suas excelentes sugestões e contribuições.

RESUMO

PIRES, Vinicius da Silva. **Timerosal contido em vacinas e o transtorno do espectro autista**: uma revisão de literatura. 2017. 94f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) – Faculdade de Engenharia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

O Transtorno do Espectro Autista (TEA), antes considerado um distúrbio raro, passou a ter uma prevalência maior que a do câncer infantil, diabetes e síndrome de Down. Ao longo dos últimos anos, houve um crescimento exponencial do número pesquisas sobre fatores ambientais associados ao TEA, dentre os quais, se destacam os Estudos Epidemiológicos de associação entre TEA e o timerosal Contido em Vacinas (TCV). Analisar o progresso desses estudos, bem como verificar se há um consenso entre os pesquisadores, foi o objetivo desta pesquisa. Foram examinadas as bases de dados da PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) para artigos publicados entre os anos de 2000 e 2017, usando os termos em língua inglesa “Thimerosal”, “Thiomersal”, Ethylmercury; “Autism Spectrum Disorder” e “Autism” para localização dos títulos e textos combinados. A pesquisa retornou 198 artigos, dos quais 35 foram eleitos por consistir em estudos epidemiológicos, porém, após uma análise mais refinada aplicando os critérios de seleção, 23 artigos foram escolhidos por terem sido identificados como Estudos Epidemiológicos de associação entre o timerosal presente em vacinas e TEA. A pesquisa concluiu que apesar de ter ocorrido uma mudança nos desenhos de estudo, prevalecendo os estudos de caso-controle nos últimos anos, as limitações encontradas na metodologia dos artigos do início do período permaneceram praticamente inalteradas, sem evoluções significativas. Também foi observado que não houve um consenso entre os pesquisadores dos Estados Unidos sobre a associação entre o timerosal e TEA, entretanto, nos demais países, todos os autores concluíram não haver associação.

Palavras-chave: Timerosal; Etilmercúrio; Transtorno do Espectro Autista.

ABSTRACT

PIRES, Vinicius da Silva. **Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder**: a literature review. 2017. 94f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) – Faculdade de Engenharia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Autistic Spectrum Disorder (TEA), previously considered a rare disorder, has a higher prevalence than childhood cancer, diabetes, and Down syndrome. Over the last few years, there has been an exponential increase in the number of researches on environmental factors associated with ASD, among which the Epidemiological Studies of association between ASD and Thimerosal Contained in Vaccines (TCV) stand out. Analyzing the progress of these studies, as well as verifying if there is a consensus among the researchers, was the objective of this research. The databases of PubMed, Scopus and Virtual Health Library (VHL) for articles published between the years 2000 and 2017 were examined using the English terms Thimerosal, Thiomersal, Ethylmercury; "Autism Spectrum Disorder" and "Autism" for placement of combined titles and texts. Twenty-three articles were chosen. The research concluded that despite a change in the study designs, with Case-Control studies prevailing in recent years, the limitations found in the methodology of the articles at the beginning of the period remained practically unchanged, without significant evolutions. It was also observed that there was no consensus among US researchers about the association between thimerosal and ASD, however, in all other countries, all authors concluded that there was no association.

Keywords: Thimerosal; Thiomersal; Autism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Crianças americanas que receberam serviços de educação especial para autismo, com idades entre 6 e 7 anos, de 2001 a 2012.....	14
Figura 2 - Reportagem sobre a proibição de medicamentos a base de mercúrio.	16
Figura 3 - Campanha contra vacinação infantil	18
Figura 4 - Ciclo do mercúrio	20
Figura 5 - Custos relacionados ao autismo nos EUA	32
Figura 6 - Calendário de vacinação infantil no Brasil	38
Figura 7 - Pesquisas sobre timerosal e autismo de 1930 até 2016.....	44
Figura 8 - Diagrama da estratégia de pesquisa.....	46
Figura 9 - Distribuição dos estudos epidemiológicos no período de 2000 a 2017	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição de vacinas que contem timerosal	26
Tabela 2 - Conteúdo das vacinas distribuídas nos EUA	27
Tabela 3 - Critérios de diagnósticos estabelecidos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais	31
Tabela 4 - Sistema de vigilância epidemiológica de eventos adversos Pós-Vacinas (Vacinas Difteria/Tétano e DTP).....	40
Tabela 5 - Anagrama de PICOS.....	42
Tabela 6 - Termos usados na busca da literatura	43
Tabela 7 - Características dos estudos epidemiológicos	48
Tabela 8 - Sobreposição de dados da base VSD/VAERS	50
Tabela 9 - Características dos estudos nos EUA	69
Tabela 10 - Estudos realizados nos EUA.....	70
Tabela 11 - Características dos estudos realizados nos demais países	72
Tabela 12 - Estudos nos demais países pesquisados	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	Centre for Disease Control and Prevention
CDDS	California Departamento of Developmental Services
DDS	California Department of Developmental Services
DTaP	Difteria-Tétano-Pertussiss Acelular
DTP	Difteria-Tétano-Pertussiss
DTwP	Difteria-Tétano-Pertussiss célula inteira
EMSB	English Montreal School Board
EtHg	Etilmercúrio
FDA	Food and Drugs Administration
GPRD	General Practice Research Database
Hg	Mercúrio
HIB	Haemophilus Influenzae tipo b
HMO	Health Managed Organization
IC	Intervalo de Confiança
ICD	International Classification of Diseases
LBPSB	Lester B. Pearson School Board
MCO	Managed Care Organization
NHIS	National Health Interview Survey
RC	Razão de Chances
RR	Risco Relativo
TDA	Transtornos de Deficit de Atenção
TDAH	Transtornos de Deficit de Atenção e Hiperconectividade
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TGD	Transtorno Global de Desenvolvimento
TGDSOE	Transtorno Global de Desenvolvimento Sem Outra Especificação
TND	Transtorno de Neurodesenvolvimento
TT	Transtornos de Tiques

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
Mercúrio no Ambiente	18
Efeitos à Saúde pela Exposição ao Mercúrio	21
Timerosal.....	25
Transtornos do Espectro Autista	29
História das Vacinas.....	33
Classificação de Vacinas	34
Pesquisa e Desenvolvimento de Vacinas	36
Programa Nacional de Imunizações.....	37
A vigilância Epidemiológica	39
1. OBJETIVOS	41
1.1. Objetivo geral	41
1.2. Objetivos específicos	41
2. METODOLOGIA	42
2.1. Elaboração da pergunta de pesquisa	42
2.2. Busca na literatura	43
2.3. Seleção dos artigos	44
2.3.1. <u>Critérios de Exclusão</u>	44
2.3.2. <u>Critérios de Inclusão</u>	45
2.4. Extração dos dados	45
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
3.1. Desenhos de Estudo	49
3.2. Estudos de Caso-Controle	50
3.3. Estudos de Coorte	56
3.4. Estudos Ecológicos	62
CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS	75
GLOSSÁRIO	89

INTRODUÇÃO

A literatura recente, notadamente a internacional, vem apontando um aumento na prevalência dos Transtornos do Espectro Autista (TEA), colocando-o na lista das grandes preocupações em saúde pública. Segundo Paula *et al* (2011, p. 1739) TEA afeta cerca de 1% da população mundial e ocorre cerca de quatro vezes mais em homens do que em mulheres (PAULA *et al.*, 2011, p. 1739).

Cerca de 1 em cada 68 crianças foram identificadas com TEA nos Estados Unidos de acordo com as estimativas da rede *Autism and Developmental Disabilities Monitoring* (ADMD). O TEA ocorre em todos os grupos raciais, étnicos e socioeconômicos e é 4,5 vezes mais comum entre os meninos do que meninas.

Estudos na Ásia, Europa e América do Norte identificaram indivíduos com TEA com uma prevalência média entre 1% e 2%. Cerca de 1 em cada 6 crianças nos Estados Unidos teve uma incapacidade de desenvolvimento entre os anos de 2006 a 2008, variando de incapacidades leves, como deficiências de fala e linguagem, a deficiências graves no desenvolvimento, como deficiências mentais, paralisia cerebral e autismo (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 2012).

Os transtornos do espectro autista são definidos por déficits persistentes na comunicação e interação social e padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION APA, 2013). Embora um diagnóstico de TEA tenha uma definição comportamental, características físicas ou relacionadas à saúde, também estão associadas ao TEA, o que o torna um distúrbio complexo (GEIER, D. A.; KERN; GEIER, 2016, p. 5191).

Sintomas de TEA são reconhecidos durante o segundo ano de vida (12 a 24 meses), embora possam ser vistos antes dos 12 meses de idade, se os atrasos forem graves, ou após os 24 meses, se os sintomas forem mais sutis.

Os primeiros sintomas de TEA envolvem atraso no desenvolvimento da linguagem, acompanhado por ausência de interesse social ou interações sociais incomuns (p. ex., puxar as pessoas pela mão sem nenhuma tentativa de olhar para elas) padrões estranhos de brincadeiras (p. ex., carregar brinquedos, mas nunca brincar com eles), e padrões incomuns de comunicação (p. ex., conhecer o alfabeto, mas não responder ao próprio nome).

Considerado hereditário, o TEA possui herança genética complexa e heterogênea (ALSAGOB; COLAK; KAYA, 2015, p. 367), entretanto, há um consenso de que o percentual de TEA atribuível à herança genética seja de apenas 30-40% (LANDRIGAN; LAMBERTINI; BIRNBAUM, 2012, p. A258). O teste cromossômico de micro arranjo (glossário) revela que aproximadamente 80% das crianças com TEA têm um genoma normal (SHEN et al., 2010, p. 02). Dos 20% remanescentes, aproximadamente metade destes têm vários polimorfismos de significância desconhecida, que correspondem a variações fenotípicas, identificadas pelas alterações das características observáveis ou caracteres de um organismo ou população, como: morfologia, desenvolvimento, propriedades bioquímicas ou fisiológicas e comportamento. E a outra metade tem mutações de novo, ou seja, não herdadas de nenhum dos pais, com pouca ou nenhuma semelhança. Esses achados sugerem que fatores não genéticos têm um papel significativo na etiologia do TEA. (KERN *et al.*, 2016^a, p. 09)

Pesquisas genética e ambiental levaram ao reconhecimento da complexidade etiológica do TEA. Embora houvesse o pensamento de que a contribuição do ambiente originalmente fosse baixa, há evidências que apoiam uma contribuição ambiental maior, em torno de 55%. Ao longo dos últimos anos, ocorreu um crescimento exponencial do número de fatores ambientais estudados em associação ao transtorno do espectro autista.

Embora em estágios iniciais, estudos focados em períodos críticos de neurodesenvolvimento sugeriram fatores promissores de risco e proteção, bem como vias para pesquisas futuras. O ambiente pode ser definido de forma ampla como todos os fatores não genéticos, de vírus a medicamentos, de produtos químicos ou agentes físicos a influências sociais e culturais (LYALL; SCHMIDT; HERTZ-PICCIOTTO, 2014, p. 444).

Uma gama de fatores de risco inespecíficos, como idade parental avançada, baixo peso ao nascer ou exposição fetal a ácido valproico, pode contribuir para o risco de transtorno do espectro autista. Fatores culturais e socioeconômicos podem influenciar a idade de identificação ou de diagnóstico; por exemplo, nos Estados Unidos, pode ocorrer diagnóstico tardio ou subdiagnóstico de transtorno do espectro autista entre crianças afro-americanas (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION APA, 2013).

Em relação às substâncias químicas que podem causar o autismo, o mercúrio utilizado como conservante em vacinas gerou interesse para o desenvolvimento de estudos, devido ao fato de que crianças que receberam esquema completo de vacinação podem ter sido expostas a aproximadamente 200 microgramas de mercúrio durante os três primeiros meses de vida (CLEMENTS, *et al.*, 2000, p. 1855). Esta exposição excede o limite definido pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA), estimado em 0,1 microgramas de mercúrio/Kg de peso corporal/dia (USEPA, 1997).

O timerosal é o composto utilizado como conservante em vacinas que contém 49,55% de mercúrio orgânico em massa e facilmente se decompõe em soluções salinas aquosas de hidróxido de etilmercúrio e cloreto de etilmercúrio. De acordo com o Centro para o Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC), segundo o calendário de imunização, durante os anos 1990, bebês podem ter sido expostos a 12,5 microgramas (μg) de etilmercúrio ao nascer, 62,5 μg aos 2 meses, 50 μg aos 4 meses, 62,5 μg aos 6 meses e 50 μg em aproximadamente 18 meses, totalizando 237,5 μg durante os 18 primeiros meses de vida, se todas as vacinas contendo timerosal tiverem sido administradas (GEIER, D. A.; GEIER, 2006^a, p. 1481).

No entanto, não existe limite de tolerância definido para exposição segura ao etilmercúrio. Em 1999, para fins de avaliação de risco, várias agências Norte Americanas utilizaram diretrizes para a exposição ao metilmercúrio, a fim de determinar se a dose de mercúrio das vacinas se aproximava de um nível de preocupação. A aplicação destas diretrizes pressupôs que a toxicidade e o metabolismo do etilmercúrio eram os mesmos do metilmercúrio. Organizações como a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA), a Agência dos Estados Unidos para Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças (ATSDR) e a *US Food and Drug Administration* (FDA) fornecem limites recomendados para Exposição ao metilmercúrio na dieta.

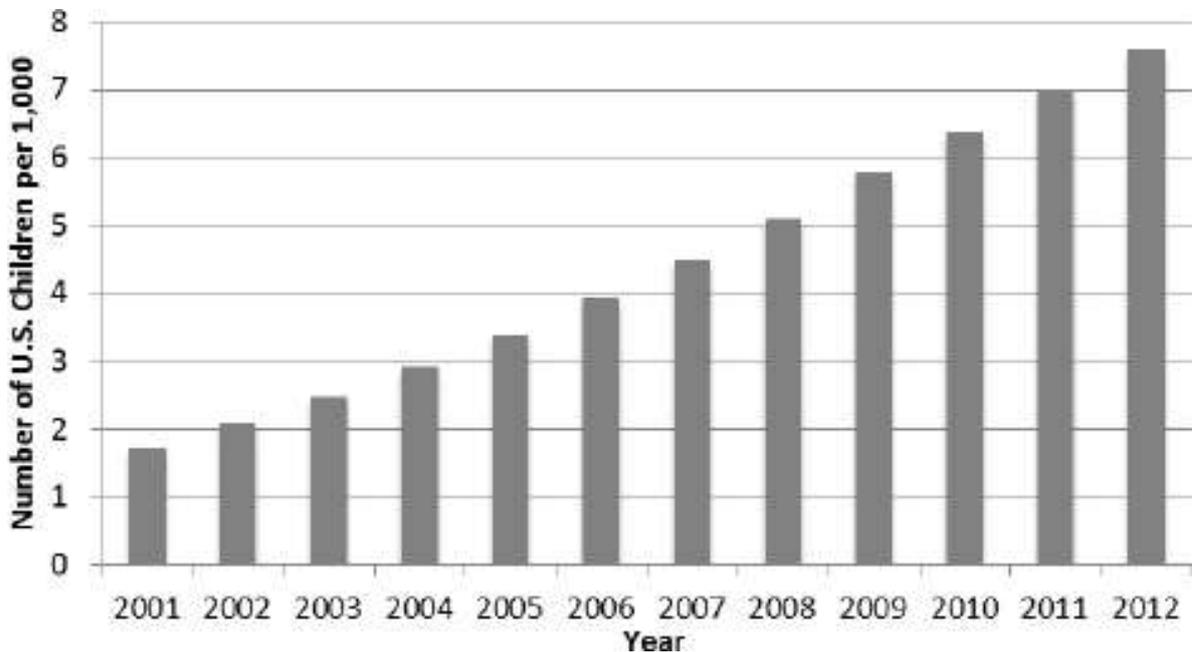
Os níveis recomendados de segurança variam de 0,7 μg / kg de peso corporal por semana (por EPA) a 3,3 μg / kg de peso corporal por semana (pela OMS). Este intervalo é resultado da aplicação de diferentes fontes de dados primárias e fatores de incerteza ou margens de segurança incorporadas nessas recomendações. Entretanto, ressalta-se que as diretrizes produzidas por estas agências foram

concebidas como pontos de partida para a avaliação da exposição ao mercúrio e não para os níveis absolutos acima dos quais a toxicidade ocorre.(CLEMENTS, 2004, p. 1855).

Ao mesmo tempo em que o CDC expandiu a vacinação infantil na década de 1990 nos Estados Unidos, tendências epidemiológicas em transtornos foram observadas (GEIER, D. A.; GEIER, 2006^a, p. 232). Em 2004, o Departamento de Saúde e Serviços Humanos da Academia Americana de Pediatria emitiu um comunicado alarmante afirmando que uma em cada 166 crianças tinha um Transtorno Autista, e uma em cada 6 crianças tinha um comportamento de desenvolvimento e / ou distúrbio. O autismo, antes um distúrbio raro, passou a ter uma prevalência maior que a do câncer infantil, diabetes e síndrome de Down, de acordo com o DEPARTAMENTO DE SERVIÇOS DE DESENVOLVIMENTO DA CALIFORNIA (2003).

Segundo Geier e Geier (2006, p. 1482), embora tenham sido identificados motivos como imigração ou mudanças nos critérios diagnósticos, somente estes fatos não poderiam explicar o aumento observado na prevalência de autismo, considerando que o fenômeno seria impulsionado por outros fatores além de uma melhor identificação e diagnóstico.

Figura 1. Crianças americanas que receberam serviços de educação especial para autismo, com idades entre 6 e 7 anos, de 2001 a 2012.



Fonte: U.S. Census Bureau, 2015; U.S.Department of Education, 2013, 2014.

No Brasil, em 2010, estimavam-se cerca de 500 mil pessoas com autismo (GOMES *et al.*, 2015, p. 112), porém, apenas dois estudos sobre TEA foram realizados na América do Sul. A primeira pesquisa foi realizada na Venezuela, a qual encontrou uma prevalência de 0,17% em crianças de 3-9 anos. O segundo estudo foi baseado em uma amostra não representativa de usuários de serviços de 3 centros de saúde em uma cidade próxima a Buenos Aires, Argentina, que apresentou uma estimativa de prevalência de 1,30% para TEA entre 839 crianças menores de 5 anos. O estudo focou problemas de desenvolvimento psicomotor e apresentou várias limitações metodológicas que exigem cautela na interpretação dos seus resultados (PAULA *et al.*, 2011, p. 1739).

Segundo Teixeira *et al* (2010, p. 609), critérios de diagnóstico podem influenciar na prevalência desta doença, uma vez que as diferentes edições dos manuais de classificação de transtornos mentais têm se modificado. Tanto a Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial da Saúde (CID, atualmente na décima edição), quanto o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM, atualmente na quarta edição), da Associação Americana de Psiquiatria, vêm migrando da condição de psicose para o conceito de transtorno

global do desenvolvimento. Essa variação no conceito tem contribuído para as diferenças nos resultados dos estudos publicados, como observado nas prevalências apresentadas pelos diversos estudos epidemiológicos internacionais. Admite-se que o aumento observado na frequência do TEA deva-se, também, a uma melhoria no reconhecimento e detecção, principalmente dos casos sem deficiência mental (TEIXEIRA *et al.*, 2010, p. 609).

Dos numerosos estudos que foram conduzidos nas últimas três décadas que examinam a relação entre a exposição ao mercúrio e TEA, a maioria relacionou o mercúrio como um fator de risco para TEA. No entanto, vários estudos sugerem que o mercúrio presente em vacinas não é um fator de risco para TEA, demonstrando que avaliar a totalidade das evidências não é tarefa fácil (KERN *et al.*, 2016b, p. 09).

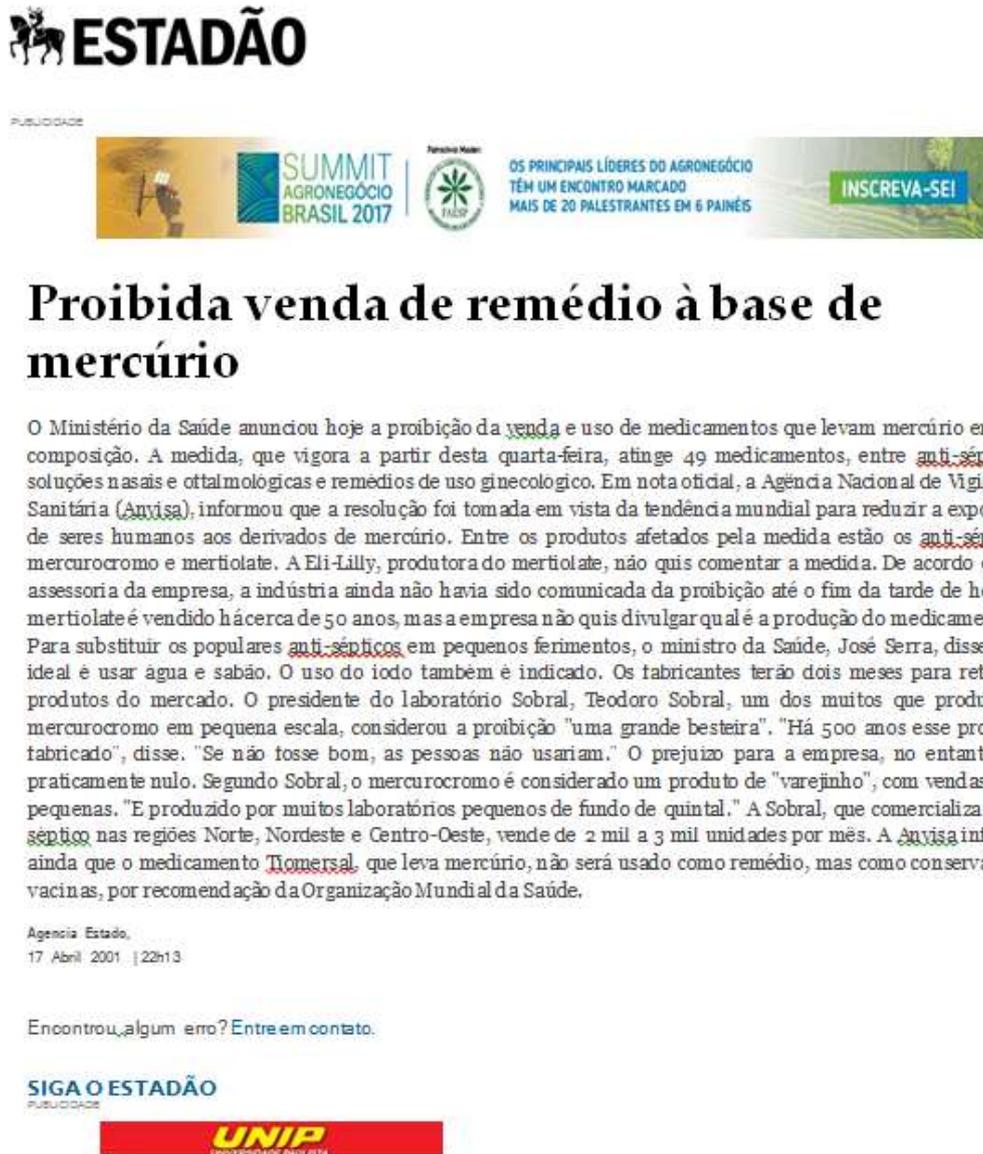
A discussão sobre a segurança das vacinas contendo timerosal (TCVs) começou em 1999 através da Academia Americana de Pediatria e do Serviço de Saúde Pública dos EUA, que suspeitava que o mercúrio presente nas vacinas tivesse um efeito nocivo sobre o neurodesenvolvimento de crianças. De fato, a toxicidade da exposição humana a baixas doses de etilmercúrio não foi suficientemente avaliada, embora se presume que tenha um efeito semelhante ao da exposição ao metilmercúrio (PICHICHERO *et al.*, 2008, p. 209), um composto orgânico com consequências prejudiciais demonstradas. (YAU *et al.*, 2014, p. 294).

Devido a este grande debate, uma declaração conjunta emitida pela Academia Americana de Pediatria e pelo Serviço de Saúde Pública dos EUA, em julho de 1999, solicitou medidas para remover o timerosal de vacinas para bebês, as quais foram seguidas pela maioria dos países europeus e outros considerados desenvolvidos. Com isso, desde 2004 nenhuma vacina recomendada e usada rotineiramente nos Estados Unidos e na União Europeia (UE) para proteger crianças em idade pré-escolar contém timerosal (MROZEK-BUDZYN, DOROTA *et al.*, 2012, p. 592).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibiu o uso do mertiolate em 2001 alegando se tratar de uma substância organomercurial, com risco de toxicidade e sem controle de utilização. A figura mostra uma reportagem publicada no Jornal Estadão em 17 de abril de 2001 a respeito da proibição. Foi exigido que os fabricantes de produtos à base de derivados de mercúrio tivessem dois meses para retirá-los do mercado, porém, foi esclarecido que

timerosal deveria ser usado apenas como conservante de vacinas, por recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Figura 2 - Reportagem sobre a proibição de medicamentos a base de mercúrio.



ESTADÃO

PUBLICIDADE

SUMMIT AGRONEGÓCIO BRASIL 2017

Parabéns Mulher

OS PRINCIPAIS LÍDERES DO AGRONEGÓCIO TÊM UM ENCONTRO MARCADO MAIS DE 20 PALESTRANTES EM 6 PAINÉS

INSCREVA-SE!

Proibida venda de remédio à base de mercúrio

O Ministério da Saúde anunciou hoje a proibição da venda e uso de medicamentos que levam mercúrio em sua composição. A medida, que vigora a partir desta quarta-feira, atinge 49 medicamentos, entre anti-sépticos, soluções nasais e oftalmológicas e remédios de uso ginecológico. Em nota oficial, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), informou que a resolução foi tomada em vista da tendência mundial para reduzir a exposição de seres humanos aos derivados de mercúrio. Entre os produtos afetados pela medida estão os anti-sépticos mercurocromo e mertiolate. A Eli-Lilly, produtora do mertiolate, não quis comentar a medida. De acordo com a assessoria da empresa, a indústria ainda não havia sido comunicada da proibição até o fim da tarde de hoje. O mertiolate é vendido há cerca de 50 anos, mas a empresa não quis divulgar qual é a produção do medicamento. Para substituir os populares anti-sépticos em pequenos ferimentos, o ministro da Saúde, José Serra, disse que o ideal é usar água e sabão. O uso do iodo também é indicado. Os fabricantes terão dois meses para retirar os produtos do mercado. O presidente do laboratório Sobral, Teodoro Sobral, um dos muitos que produzem o mercurocromo em pequena escala, considerou a proibição "uma grande besteira". "Há 500 anos esse produto é fabricado", disse. "Se não fosse bom, as pessoas não usariam." O prejuízo para a empresa, no entanto, será praticamente nulo. Segundo Sobral, o mercurocromo é considerado um produto de "varejinho", com vendas muito pequenas. "É produzido por muitos laboratórios pequenos de fundo de quintal." A Sobral, que comercializa o anti-séptico nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, vende de 2 mil a 3 mil unidades por mês. A Anvisa informou ainda que o medicamento Timerosal, que leva mercúrio, não será usado como remédio, mas como conservante de vacinas, por recomendação da Organização Mundial da Saúde.

Agência Estado,
17 Abril 2001 | 22h13

Encontrou algum erro? [Entre em contato.](#)

SIGA O ESTADÃO

PUBLICIDADE

UNIP
www.unip.com.br

Fonte: <http://politica.estadao.com.br>. Acesso em 12/09/2017

Recentemente, a ANVISA aprovou a proibição de termômetros e aparelhos de pressão com mercúrio, a partir de 2019, para a fabricação, importação e comercialização destes produtos, através da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 145, DE 21 DE MARÇO DE 2017.

No entanto, a maioria dos países em desenvolvimento e os considerados subdesenvolvidos utiliza timerosal em vacinas (TCVs), em seus programas de imunização infantil, conforme orientações da Organização Mundial de Saúde (OMS) devido à alta eficácia destes medicamentos para proteção contra doenças infecciosas. Pesquisas específicas sobre o etilmercúrio em estudos populacionais (OMS, 2000, 2006), não apresentaram evidências suficientes para argumentar contra a estratégia da OMS. Relatórios sobre os efeitos adversos para a saúde do etilmercúrio resultam principalmente de experimentos com animais (HORNIG; CHIAN; LIPKIN, 2004, p. 833) e testes *in vitro* em culturas de células humanas (MROZEK-BUDZYN, DOROTA *et al.*, 2012, p. 593). Apesar da retirada do timerosal de vacinas infantis nos países desenvolvidos, a substância ainda é utilizada em vacinas contra gripe, oferecida também à população infantil.

No Brasil, as vacinas contra Difteria- Tétano- Pertussis (DTP), Hepatite B e Influenza (gripe) podem conter timerosal. A DTP deve ser administrada dos 2 aos 18 meses de vida, a vacina para hepatite B do primeiro ao 6.º mês e a da gripe a partir dos 6 meses. Dados do Ministério da Saúde de 2010 mostram que uma população de 5.580.671 crianças menores que 2 anos fizeram uso de vacinas contra H1N1 no Brasil.

A vacinação infantil e a segurança das vacinas são questões de grande preocupação e despertam interesse de pais, governantes e profissionais de saúde. As possíveis reações adversas às vacinas que despertam desconfiança desses grupos acabam sendo potencializadas nos meios de comunicação (fig. 3) com efeitos importantes e, possivelmente, catastróficos sobre a confiança do público nas imunizações e na absorção de vacinas. As consequências desses eventos resultam em muitas crianças com risco de terem sarampo, caxumba e rubéola. (TAYLOR *et al.*, 1999, p. 2026)

Figura 3 - Campanha contra vacinação infantil



Fonte: <http://www.motherjones.com/> Acesso em 14/09/2017

Nesse sentido, este trabalho analisou os estudos epidemiológicos disponíveis na literatura científica sobre associação entre a exposição ao mercúrio presente nas vacinas (timerosal) e o autismo, observando a qualidade das pesquisas através da metodologia aplicada, a sobreposição de dados, a confiabilidade dos dados utilizados e os desfechos.

Mercúrio no Ambiente

O mercúrio (Hg) está presente no ar, água, solo, plantas e animais. A atmosfera é a principal via de transporte das emissões de Hg, contribuindo para a redistribuição nos ecossistemas terrestres, água doce e do mar (PIRRONE et al., 2010, p. 5952). O mercúrio gerado pelo homem pode ser transportado para longas distâncias antes da deposição seca ou úmida, inclusive para os locais mais remotos como o Ártico e Antártica. Devido a sua estabilidade e por possuir um tempo de residência relativamente longo, de vários meses, a distribuição na atmosfera é controlada pelas condições meteorológicas, como direção e velocidade do vento e

temperatura. (DURNFORD; DASTOOR; RYJKOV, 2010, p. 6064). Grande parte do mercúrio presente na atmosfera é consequência de muitos anos de emissões, principalmente devido a atividades antropogênicas. Segundo SPROVIERI *et al.* (2012, p. 8245) as concentrações de Hg podem variar de 1,1 a 1,7 nanogramas/ m³. Estima-se que as emissões globais anuais de Hg para a atmosfera, variem de 6500 a 8200 toneladas/ano. (WANG *et al.*, 2012, p. 02).

Há várias formas de contaminação de sistemas aquáticos por mercúrio, uma delas é através da chuva que transporta o mercúrio do ar diretamente para águas superficiais como rios e lagos, ou através de infiltração no solo, sendo conduzido a águas subterrâneas, principalmente em locais onde são depositados resíduos industriais e perigosos. Altas concentrações de Hg podem ser encontradas em águas superficiais em regiões poluídas (NEVADO; GARCI; RODRI, 2003, p. 261).

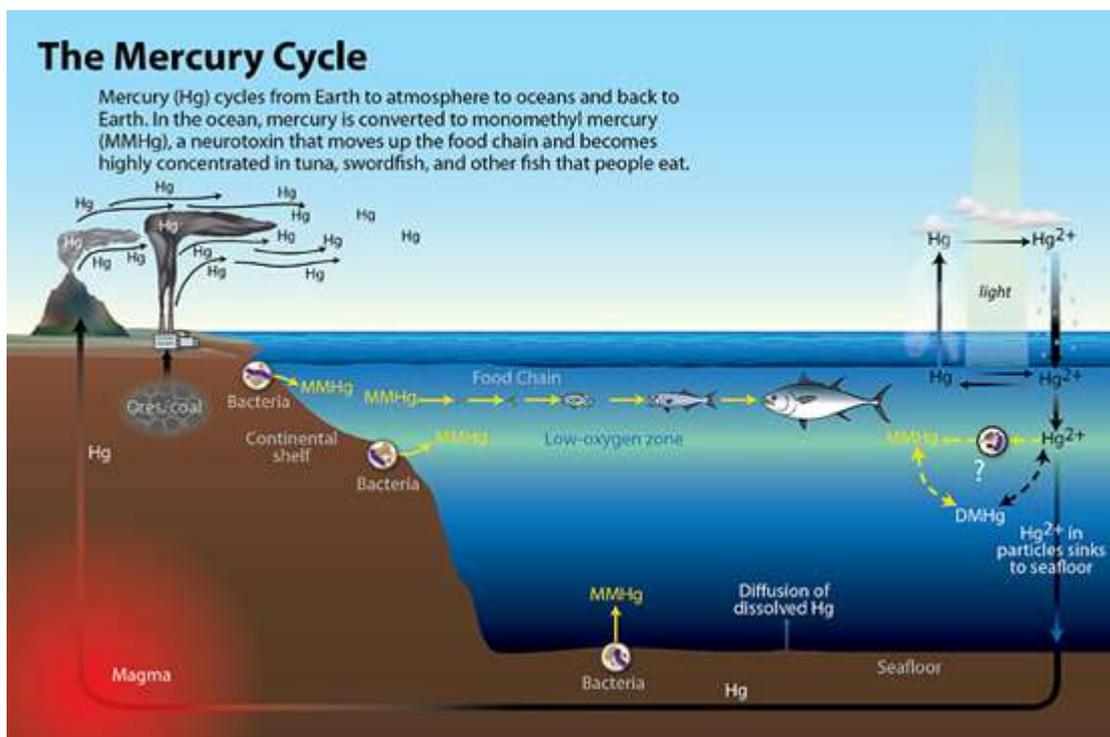
Aplicações de pesticidas à base de mercúrio em terras agrícolas, também podem depositar mercúrio em águas superficiais próximas, ou em correntes de águas subterrâneas através de camadas de solo. As bactérias presentes nos sedimentos de rios e lagos convertem mercúrio elementar em mercúrio orgânico (DOMAGALSKI *et al.*, 2004, p. 2016). A USEPA estabeleceu como padrão máximo de lançamento de contaminantes na água para Hg a concentração de 2000 ng/L (nanogramas por litro).

Embora uma grande parcela do mercúrio presente no solo e nas plantas sofra influencia de processos industriais de origem local, as quantidades de mercúrio encontradas no solo, em muitos estudos, foram consideradas moderadas. No entanto, um aumento generalizado na deposição atmosférica de mercúrio pode resultar em aumentos nos níveis de Hg nos tecidos das plantas, o que, por sua vez, pode contribuir para a acumulação elevada de Hg. A maioria das plantas que absorve Hg tende a acumulá-lo nas raízes e até mesmo nos brotos, seja por transferência ou absorção direta da forma de vapor (ŠÍPKOVÁ *et al.*, 2014, p. 87). Uma série de evidências indica que o mercúrio é responsável pela redução da atividade microbiológica vital para a cadeia alimentar terrestre nos solos (PIRRONE *et al.*, 2007, p. 5952).

A fonte mais comum de exposição humana é ao metilmercúrio através do consumo de determinados tipos de peixes. O metilmercúrio é produzido em grande parte por bactérias anaeróbicas, que residem em regiões profundas de rios e lagos,

deficientes de oxigênio e bentônicas e representam uma ameaça significativa para a saúde humana (STORELLI; MARCOTRIGIANO, 2000, p. 1007). Traços de mercúrio, em grande parte sob a forma de metilmercúrio, podem ser encontrados em quase todas as espécies de peixe, embora seus níveis sejam mais altos em alguns tipos de peixes do que em outros. Os peixes acumulam o metilmercúrio em tecidos musculares, principalmente através do consumo de organismos que contêm metilmercúrio (BURGER; GOCHFELD, 2011, p. 1418). Os principais peixes predadores, como tubarões e peixe-espada, que regularmente consomem presas com níveis relativamente elevados de metilmercúrio, mantêm níveis muito altos desse elemento em seus tecidos, podendo conter até 100.000 vezes acima da concentração do meio aquático circundante. O metilmercúrio pode causar danos ao sistema nervoso e teratogênese aos humanos que consomem esses peixes (DABEKA *et al.*, 2004, p. 434).

Figura 4 - Ciclo do mercúrio



Fonte: <http://www.myhousecallmd.com/the-mad-hatter-fish-the-truth-behind-mercury-levels/>. Acesso em 24/10/2017.

Efeitos à Saúde pela Exposição ao Mercúrio

A toxicidade humana ao mercúrio varia, de acordo com características, tais como: forma química, dose e exposição. Uma série de doenças, incluindo distúrbios do sistema nervoso central, bem como arritmias, cardiomiopatia e danos aos rins, pode estar associada à exposição ao mercúrio. (HARARI *et al.*, 2012, p. 75). A bronquite necrosante e a pneumonite, decorrentes da inalação de vapor de mercúrio igualmente estão relacionadas às causas de insuficiência respiratória (BATANONY; AHMED, 2013, p. 149). O mercúrio também é considerado um potente supressor imunoestimulante, dependendo da exposição e da susceptibilidade individual, produzindo uma série de sequelas patológicas, incluindo linfoproliferação, hipergamaglobulinemia e hiperatividades sistêmicas totais (CLIFTON, 2007, p. 237).

Distúrbios neurológicos, tais como perda de memória, mau humor, raiva, violência, desmaios, pensamentos suicidas e depressão estão entre os problemas mais comuns e graves causados pelo mercúrio. Muitos estudos de doenças neurológicas encontraram evidências de que amálgamas dentários podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de condições como depressão, esquizofrenia, transtorno bipolar e problemas de memória. Por conseguinte, a exposição a longo prazo a doses baixas de mercúrio também causam doenças variáveis tais como neurológicas, distúrbios do sono, perda auditiva e problemas de humor (BERNHOF, 2012, p. 02). Os efeitos neurológicos têm sido documentados em níveis muito baixos de exposição comumente experimentados por pessoas com amálgama dentário (ECHEVERRIA *et al.*, 1998, p. 971).

O mercúrio causa perda de memória desativando enzimas necessárias para a produção de energia de células cerebrais e também prejudica a montagem adequada da proteína tubulina em microtúbulos (ELY, 2001, p. 800). O mercúrio é considerado neurotóxico e pode afetar seres humanos de diferentes maneiras: matar ou danificar células cerebrais e células nervosas; gerar altos níveis de espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo, e matar ou inibir a produção de células de tubulina cerebral (HALLING-SORENSEN *et al.*, 1998, p. 357).

Tremor é considerado o primeiro sinal neurológico de intoxicação por mercúrio elementar, que apresenta tremor intencional ou tremor em repouso, ou

ambos. O eretismo é uma forma de psicose orgânica tóxica caracterizada por timidez excessiva, desconfiança, aumento da timidez, irritabilidade mórbida, hiperatividade mental e explosões de temperatura, além de comprometimento da memória, dificuldade de concentração, depressão e sonolência. A gengivite, a estomatite e a salivação excessiva também estão associadas à alta exposição ocupacional. A proteinúria é o sinal mais comum dos efeitos do rim devido ao dano tubular, e a síndrome nefrótica pode ocorrer em casos graves. Os trabalhadores expostos ao vapor de mercúrio podem ter anormalidades na condução nervosa sensorial e periférica. O vapor elementar de mercúrio pode afetar o sistema imunológico humano e resultar em uma diminuição da resistência à infecção, câncer ou desregulação imune que pode induzir o desenvolvimento de alergia ou auto-imunidade (PARK; ZHENG, 2012, p. 344).

Estudos com mamíferos apontam que os rins são os principais órgãos onde o mercúrio se acumula após exposição a formas inorgânicas (ZALUPS, R K, 2000, p. 114). Em uma avaliação da distribuição nos tecidos, meias-vidas, metabolismo e nefro toxicidade após exposição ao timerosal, utilizando modelos *in vivo* e *in vitro*, verificou-se que o transporte do etilmercúrio do músculo aos tecidos e a sua conversão em mercúrio inorgânico (Hgi) ocorrem rapidamente, após 30 minutos da exposição ao timerosal. Concentrações mais altas de ambos etilmercúrio e mercúrio inorgânico foram encontradas nos rins (maior que 70% do mercúrio total no corpo do animal). O cérebro apresentou uma contribuição menor para a carga corporal (menor que 1%). Após trinta dias de exposição ao timerosal, houve excreção considerável e o fígado apresentou a maior parte. Meias-vidas foram estimadas em 8,8 dias no sangue; 10,7 no cérebro; 7,8 no coração; 7,7 no fígado e 45,2 nos rins (FERNANDA; CARNEIRO, 2014, p. 219).

Exposições a compostos de mercúrio orgânico, em doses relativamente grandes, geralmente são suficientes para induzir a uma lesão renal (BERNHOF, 2012, p. 04). Efeitos renais em seres humanos foram observados após a exposição oral e aguda ao mercúrio inorgânico (DURUIBE; OGWUEGBU; EGWURUGWU, 2007, p. 113). A absorção renal e a acumulação de mercúrio *in vivo*, demonstrada a partir de estudos com rins de ratos, pode avançar rapidamente até 50% dentro de algumas horas à baixa dose de exposição ao mercúrio inorgânico (0,5 mol kg⁻¹). A longo prazo (acima de 4 semanas) a administração oral de sulfureto de mercúrio em

camundongos aumentou a carga de mercúrio renal, enquanto diminuiu os níveis circulantes de tiroxina (T4) (SIN; TEH, 1992, p. 847).

Evidências mostram que indivíduos expostos a níveis tóxicos de Hg exibiram aumento da ocorrência de batimentos cardíacos rápidos, irregularidades, dores no peito, palpitações cardíacas e pressão arterial elevada. As primeiras indicações generalizadas dos efeitos cardiovasculares do mercúrio foram observadas em vítimas diagnosticadas com Acrodinia, principalmente em crianças expostas a vários compostos de mercúrio (BERNHOF, 2012, p. 04).

O mercúrio também é conhecido por afetar a função cardíaca influenciando os hormônios da glândula pituitária. Nos testes com animais, a exposição ao mercúrio aumentou a força da contração do músculo cardíaco, causando pressão sanguínea alta, bloqueando a passagem de íons de cálcio nas células do músculo cardíaco (CASTOLDI *et al.*, 2008). Também se descobriu que o mercúrio bloqueia a enzima na membrana celular que passa ativamente o cálcio dentro e fora das células do músculo, associando-se à parte do tiol da enzima (HOUSTON, 2014, p. 02).

Foi evidenciado que a exposição ao mercúrio pelo consumo frequente de peixes apresentava uma forte correlação positiva com o aumento da pressão arterial sanguínea (VIRTANEN *et al.*, 2005, p. 228). Outros estudos também encontraram algumas correlações entre a exposição ao mercúrio e o aumento do risco de hipertensão, infarto do miocárdio, disfunção coronariana e aterosclerose (BASTOS; LACERDA, 2004, p. 99). Demonstrou-se que a exposição ao mercúrio pode estar associada à progressão da aterosclerose e o aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Segundo CLEMENTS (2004, p. 1855) diretrizes criadas por várias agências ambientais visaram evitar contaminações ambientais devido ao metilmercúrio, bem como para evitar danos agudos ao cérebro em desenvolvimento. No entanto, não existem diretrizes para a exposição segura ao etilmercúrio. Por conseguinte, em 1999, para fins de avaliação de risco, orientações para a exposição ao metilmercúrio foram utilizadas por várias agências para determinar se a dose de mercúrio das vacinas atingia um nível de preocupação. A aplicação destas diretrizes considerou que a toxicidade e o metabolismo do etilmercúrio eram os mesmos que o metilmercúrio (CLEMENTS, 2004, p. 1855).

Outra fonte significativa de exposição ao mercúrio é a ocupacional. As profissões que possuem grande potencial de exposição ao mercúrio incluem fabricantes de equipamentos elétricos ou peças automotivas, processamento químico, processamento de metais, construção e materiais de construção e as profissões médicas (serviços médicos, odontológicos e outros serviços de saúde) (CLARKSON; MAGOS; MYERS, 2003, p. 1731). Dentistas e demais trabalhadores em odontologia estão entre os mais expostos ao mercúrio (DECHARAT *et al.*, 2014, p. 02). A concentração média de Hg medida na zona de respiração de um dentista é de aproximadamente 29,2 g/ m³, ou seja, maior do que o padrão de exposição ocupacional estabelecido pelo *UK Health and Safety Executive* para vapor de mercúrio, em uma jornada de 8h por dia, 40 horas por semana de 25µg/m³ (RITCHIE *et al.*, 2004, p. 626). Do mesmo modo, níveis de mercúrio na urina em dentistas são maiores de 3 a 4 vezes os níveis de controle (0,99 nmol Hg / mmol de creatinina) (KARAHALIL; RAHRAVI; ERTAS, 2005, p.383). Há relatos de concentrações de Hg no ar de 183 g/ m³ nas zonas de respiração dos trabalhadores em minas de ouro na Venezuela. Trabalhadores de uma fábrica de lâmpadas de vapor de mercúrio no Irã foram expostos a níveis muito maiores de Hg (650 g/ m³) do que os de uma fábrica compacta de lâmpada fluorescente (<10 g/ m³) (DRAKE *et al.*, 2001, p. 206).

Muitos relatórios apontam para o fato de que Hg pode exercer grandes efeitos sobre as funções reprodutivas de machos e fêmeas. Os efeitos tóxicos da exposição ao mercúrio têm sido implicados em defeitos de nascença, distúrbios de déficit de atenção, impotência e redução significativa da contagem de espermatozoides, levando à infertilidade (ARABI, 2005, p.455). Formas orgânicas de mercúrio causam baixa contagem de espermatozoides, redução da libido e impotência em alguns indivíduos (MOCEVIC *et al.*, 2013, p. 98).

Durante a gravidez, o mercúrio absorvido pela mãe passa facilmente pela placenta e no feto em desenvolvimento extremamente vulnerável (BERNHOF, 2012, p. 04). Também existem indícios de que o mercúrio (inorgânico) é liberado através do leite materno para o lactente (DOREA, 2004, p. 22).

Timerosal

O mercúrio está presente em algumas vacinas sob a forma de timerosal. Este composto contém 49,55% de mercúrio em massa e facilmente se decompõe em soluções salinas aquosas de hidróxido de etilmercúrio e cloreto de etilmercúrio. Desenvolvido em 1927, foi elaborado para ser utilizado como um conservante em cosméticos, preparos farmacêuticos e produtos biológicos, tais como: sombras de olhos, removedores de maquiagem, máscaras e produtos de limpeza sem sabão; Gotas e pomadas para os ouvidos, olhos e nariz; *sprays* antissépticos, medicamentos tópicos e tintura de mertiolates (preparações farmacêuticas); e antitoxinas, preparações de imunoglobulina, antígenos de teste de alergia cutânea e vacinas (produtos biológicos). Mais tarde, houve muitos questionamentos quanto à segurança do mercúrio nesses produtos. Principalmente, quando foram descobertos os efeitos do metil mercúrio no organismo, devido ao acidente ocorrido em Minamata no Japão, conhecido como Mal de Minamata (GEIER, D. A. *et al.*, 2015, p. 213).

Na maioria dos países desenvolvidos, o timerosal esteve presente em vacinas como difteria-tétano-coqueluche de células inteiras (DTP) e toxóide tetânico (TT), bem como certas formulações de Difteria-Tétano-acelular Pertussis (DTaP), Hepatite B (HBV) e Haemophilus Influenzae tipo b (Hib)(CLEMENTS, 2004, p. 1857). No Brasil, o timerosal está presente nas vacinas do calendário nacional de vacinação, como Hepatite B e DTaP. Segundo CLEMENTS (2004, p. 1856) a avaliação inicial dos riscos do timerosal em vacinas iniciou em 1999, quando presumia-se que o perfil toxicológico do etilmercúrio era o mesmo do metilmercúrio e por acreditar que o período pré-natal é a fase mais susceptível do ciclo de vida. Devido à carência de dados sobre a toxicologia e a farmacocinética do timerosal e do etilmercúrio, muitos autores fizeram extrapolações, pressupondo que as características de toxicidade do etilmercúrio eram qualitativamente semelhantes às do metilmercúrio.

Tabela 1 - Composição de vacinas que contêm timerosal

Vacina	Conteúdo
Influenza (Aflúria) Trivalente e Quadrivalente	Cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, monobásico; fosfato de potássio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, taurodeoxicolato de sódio, ovalbumina, sacarose, sulfato de neomicina, polimixina B, beta-propiolactona, timerosal (multi- frascos de dose)
Influenza (Flulaval) Trivalente e Quadrivalente	Ovalbumina, ehyde formald, desoxicolato de sódio, succinato de hidrogénio α -tocopheryl, polisorbato 80, timerosal (frascos multidosas)
Influenza (Fluvirin)	ovalbumina, polimixina, neomicina, betapropiolactona, etoxilato de nonilfenol, timerosal
Influenza (Fluzone) Quadrivalente	Proteína de ovo, etoxilato de octilfenol (Triton X-100), isotônico tamponado com fosfato de sódio solução de cloreto de sódio, timerosal (frascos multidosas), sacarose
Meningocócica (MPSV4-Menomune) Td (Tenivac)	Mueller Hinton casein agar, Watson Scherp casamino acid media, timerosal (multi-dose frascos), lactose Fosfato de alumínio, formaldeído, meio de casamino ácido modificado Mueller-Miller sem infusão de coração de bovino, sulfato de amônio
Td (Mass Biologics)	fosfato de alumínio, formaldeído, timerosal , mídia modificada da Mueller que contém extratos de bovino, sulfato de amônio

Fonte: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/excipient-table-2.pdf>. Acesso em 12/05/2017.

Embora a dose teórica máxima do timerosal em vacinas varie dependendo da marca e da combinação utilizada, uma vacina contém tipicamente 25 μg de etilmercúrio por dose de 0,5 ml. De acordo com o calendário de imunização dos Estados Unidos da América, segundo o Centro para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC), durante os anos 1990, bebês podem ter sido expostos a 12,5 μg de etilmercúrio ao nascer, 62,5 μg aos 2 meses, 50 μg aos 4 meses e 62,5 μg aos 6 meses aproximadamente, totalizando uma exposição de 187,5 μg de mercúrio durante os 6 primeiros meses de vida, considerando a administração de todas as vacinas que continham o timerosal.(GEIER, D. A.; GEIER, 2006b, p. 09).

Tabela 2 - Conteúdo das vacinas distribuídas nos EUA

Vacinas com Timerosal Fabricadas nos EUA				
Vacina	Nome Comercial	Fabricante	Concentração Timerosal	Mercúrio
DTaP	Tripedia	Sanofi Pasteur, Inc.	≤ 0,00012%	≤ 0,3 µg / 0,5 mL de dose
DT	Sem Nome Comercial	Sanofi Pasteur, Inc.	<0,00012% (dose única)	<Uma dose de 0,3 µg / 0,5 ml
		Sanofi Pasteur, Ltd. 3	0,01%	25 ug / dose de 0,5 ml
	Afluria	CSL Limited	0 (dose única) 0,01% (multidose)	0 (dose única de 0,5 ml) de 24,5 g (0,5 ml multidose)
	Fluzone (apresentação multi-dose)	Sanofi Pasteur, Inc.	0,01%	25 µg / dose de 0,5 ml
Gripe	Fluvirin (multi-frasco de dose)	Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd.	0,01%	25 µg / dose de 0,5 ml
	FluLaval	ID Biomedical Corporation of Quebec	0,01%	25 µg / dose de 0,5 ml
	Meningocócica	Menomune A, C, CA e A / C / Y / W-135	Sanofi Pasteur, Inc.	0,01% (multidose) 0 (dose única)

Fonte: CDC. Disponível em <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/thimerosal/study-risk-autism.html>. Acesso em: 12/01/2017.

Devido aos constantes debates sobre a associação entre a exposição ao timerosal de vacinas e o desenvolvimento de autismo e outros transtornos de neurodesenvolvimento, muitos estudos de avaliação de citotoxicidade do etilmercúrio têm sido conduzidos em células do tecido nervoso (SHARPE; GIST; BASKIN, 2013, p. 08). Entretanto, o rim é um dos principais órgãos-alvo da toxicidade do mercúrio e foi pouco estudado quanto aos mecanismos de toxicidade e morte celular considerando a exposição ao etilmercúrio (FERNANDA; CARNEIRO,

2014, p. 220). Uma das causas de acúmulo de etilmercúrio no tecido renal está provavelmente relacionada à função fisiológica de excreção. O grande fluxo sanguíneo renal, cerca de 25% da cardíaca, é outra característica importante que contribui para a retenção de substâncias neste tecido, uma vez que o rim é repleto de sistemas de transporte essenciais.

Entender a cinética das diferentes formas de mercúrio é decisivo para avaliar os seus efeitos biológicos. Muitos estudos compararam os efeitos do etilmercúrio com os do metilmercúrio. RODRIGUES *et al.*, (2010, p. 891) comparou o metabolismo do etilmercúrio (timerosal) e metilmercúrio em ratos adultos e observou que, o mercúrio permanece no sangue por mais tempo em animais tratados com metilmercúrio. Também houve diferenças na absorção e metabolismo do Hg no tecido cerebral. Em animais tratados com etilmercúrio, a maior parte do mercúrio cerebral (63%) era inorgânica, e apenas 13,5% era orgânica. Estes resultados contrastam com os de animais tratados com metilmercúrio, onde 91,2% do índice foi de metilmercúrio. Ao comparar as doses de Hg administradas, houve mais mercúrio inorgânico nos órgãos (cérebro, fígado, coração e rins) dos animais tratados com timerosal (DOREA; FARINA; ROCHA, 2013, p. 701).

Acredita-se que esta espécie química de Hg seja consideravelmente absorvida, por suas características químicas e da via rotineiramente utilizada, a intramuscular (ZUIDEMA *et al.*, 1994, p. 190). Além disso, a meia-vida do etilmercúrio é muito menor do que o metilmercúrio, indicando que o metilmercúrio não é necessariamente uma referência adequada para a avaliação do risco de exposição ao etilmercúrio do timerosal (PARK; ZHENG, 2012, p. 345)

A incapacidade de eliminar adequadamente o mercúrio é particularmente preocupante, uma vez que a administração de timerosal a animais resultou em uma concentração substancial de mercúrio presente no sangue e nos tecidos (incluindo o cérebro) dos animais tratados e seus descendentes. O timerosal atravessa a barreira hematoencefálica e as barreiras placentárias. Da mesma forma, há relatos recentes da meia-vida do mercúrio no cérebro de primatas infantis de aproximadamente 28 dias após a administração de soluções contendo concentrações comparáveis de vacinas de timerosal (GEIER, D. A.; GEIER, 2007, p. 387). Porém, não há provas convincentes de estudos com primatas, estudos de caso humanos, estudos de modelagem ou estudos experimentais bem concebidos

para sustentar estimativas de meia-vida do mercúrio inorgânico no cérebro abaixo de 20 dias (ROONEY, 2014, p. 426).

Uma vez na corrente sanguínea, os mecanismos celulares intrínsecos de transporte e metabolismo das diferentes formas de mercúrio são provavelmente os responsáveis pela disparidade na distribuição sistêmica, padrões de efeito biológico e de potência tóxica (ZALUPS, RUDOLFS K; BRIDGES, 2012, p. 1827). Por exemplo, o mercúrio inorgânico deposita-se principalmente nos rins, concentrando-se no córtex e na faixa periférica da medula externa (ZALUPS, R K, 2000, p. 115). Entretanto, para o etilmercúrio os dados são mais raros. No sangue, os valores de meia-vida sanguínea em humanos após exposição ao etilmercúrio são estimados em cerca de 7 dias (CLARKSON; MAGOS; MYERS, 2003; PICHICHERO *et al.*, 2008, p. 209) mas também há relatos de períodos ainda menores, como 5,6 e 3,7 dias, respectivamente (PICHICHERO *et al.*, 2008, p. 210).

Considerando o etilmercúrio, os achados de PICHICHERO *et al* (2008, p.213) sobre as concentrações de Hg total em amostras de fezes e urina indicam excreção substancial por via fecal. No entanto, diferentes tempos de seguimento após a exposição, assim como duração, frequência, via de exposição e dose devem ser melhor estudados para efetivamente preencher esta lacuna a respeito da eliminação do mercúrio, principalmente do mercúrio orgânico.(FERNANDA; CARNEIRO, 2014, p. 219)

Transtornos do Espectro Autista

Transtorno do Espectro Autista (TEA), segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5.^a Edição (DSM-5) englobou o Transtorno Autista (Autismo), Transtorno de *Asperger*, Transtorno Desintegrativo da Infância, Transtorno de *Rett* e Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação. Anteriormente TEA era definido pela quarta edição do (DSM-4) como Transtorno Global do Desenvolvimento (TGD). O TEA é caracterizado por déficits na comunicação e interação social e padrões repetitivos e restritos de comportamento, interesses e atividades. Essa alteração foi realizada para melhorar a sensibilidade e a especificidade dos critérios para o diagnóstico de transtorno do espectro autista e

para identificar alvos mais focados de tratamento para os prejuízos específicos observados (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION APA, 2013).

No manual DSM-5, os transtornos são apresentados com os códigos da Classificação Internacional de Doenças – Modificação Clínica (CID-9-MC) ou da (CID-10-MC), antes da denominação de cada transtorno. Nos Estados Unidos, os códigos da CID-9-MC foram usados até 30 de setembro de 2014 e os da CID-10-MC a partir de 1º de outubro de 2014.

O Autismo, como era conhecido no passado o TEA, sofreu várias modificações, conforme se verifica pelos inúmeros critérios de diagnósticos utilizados ao longo dos anos em pesquisas clínicas e epidemiológicas. Inicialmente foi definido por *Kanner*, depois foram propostos alguns critérios por *Rutter* e, posteriormente, passou a ser definido pelas edições da CID- 9 (WHO, 1975); (DSM-III) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1980) e DSM-III-R (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1987); DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994) / DSM-IV-TR (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000) e, atualmente, CID-10 (WHO, 1992) e DSM-5.

Tabela 3 - Critérios de diagnósticos estabelecidos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

DSM-III (CID-9)-1980	DSM-IV (CID-10)-1994	DSM-V (CID-10 MC)-2014
Transtorno Global do Desenvolvimento	Transtorno Global do Desenvolvimento	Transtorno do Espectro Autista
299.0x Autismo Infantil	299.00 Transtorno Autista	299.00 Transtorno do Espectro Autista
299.9x Transtorno Global do Desenvolvimento na Infância	299-10 Transtorno desintegrativo de infância	
299.8x Autismo Atípico	299.80 Transtorno de Rett 299.80 Transtorno de Asperger 299.80 Transtorno Global do Desenvolvimento Sem Outra Especificação	

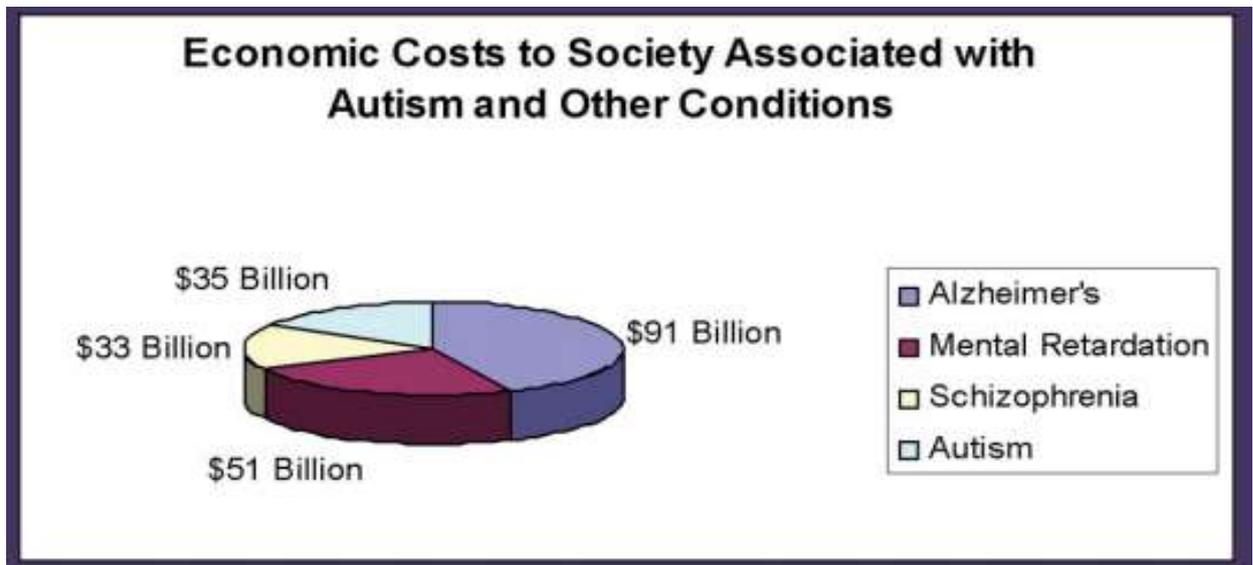
Fonte: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM III; IV e V.

Os primeiros critérios de diagnóstico refletiam as formas mais qualitativamente severas do autismo, geralmente associadas a atrasos graves na linguagem e nas habilidades cognitivas (ELSABBAGH *et al.*, 2012, p. 161). Apenas na década de 1980, as formas de autismo menos severas foram conhecidas, seja como qualificador para o autismo que ocorre sem deficiência intelectual (o chamado autismo de "alto funcionamento") ou os TGDs em classificações atuais. Embora tenha sido descrito na literatura já em 1944, um tipo de TGD, Transtorno de Asperger, apareceu apenas em classificações oficiais na década de 1990 e, então, com validade pouco clara, especialmente em relação à sua diferenciação de "alto funcionamento", "Autismo". Os subtipos de TGD que constavam no DSM-III subsequentemente desapareceram. Embora geralmente haja alta confiabilidade entre avaliadores de diagnósticos de TGDs e a compatibilidade de conceitos entre especialistas, algumas diferenças persistem entre as nomenclaturas sobre a

terminologia e critérios operacionais precisos de TGDs. Por exemplo, a DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994) possui uma ampla categoria de TGDSOE, algumas vezes referida como "Autismo Atípico", enquanto a CID-10 (WHO, 1992) possui vários diagnósticos correspondentes para apresentações clínicas, as quais são insuficientes para Transtorno Autista, que incluem Autismo Atípico, TGD e TGDSOE.

A partir das primeiras pesquisas epidemiológicas, na década de 1960, foi publicada uma grande quantidade de dados que apontavam uma prevalência muito maior para o autismo do que se imaginava (FOMBONNE, E., 2003, p. 366). Atualmente é reconhecido que alguns indivíduos com esta condição, são capazes de levar vidas independentes e satisfatórias, porém para outros o impacto pode ser maior, afetando significativamente a qualidade de vida (FARLEY *et al.*, 2009, p. 110). Embora o impacto na economia global do autismo seja desconhecido atualmente, nos Estados Unidos e no Reino Unido, o custo anual para a sociedade excede vários bilhões de dólares (GANZ, 2007; KNAPP; ROMEO; BEECHAM, 2009, p. 318).

Figura 5 - Custos relacionados ao autismo nos EUA



Fonte: Community Report from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network.

A crescente conscientização, compreensão e reconhecimento do autismo nas últimas décadas são consequências do crescimento significativo das pesquisas. Apesar de ainda existirem muitas lacunas a serem preenchidas sobre o autismo,

ocorreram várias descobertas importantes nos campos da Genética (ABRAHAMS; GESCHWIND, 2008, p. 343), Biologia (BELMONTE *et al.*, 2004, p. 647), Ambiente (CURRENTI, 2010, p. 162) e das origens do desenvolvimento do autismo (ELSABBAGH; JOHNSON, 2010, p. 85).

Estudos de Coorte em larga escala, bem controlados, de acompanhamento na gravidez são passíveis de esclarecer os efeitos de alguns fatores de risco pré e perinatal que podem provocar Autismo. Avanços significativos também contribuíram para o desenvolvimento e validação de instrumentos de triagem e diagnóstico, ajudando a reduzir a heterogeneidade na caracterização clínica em estudos de pesquisa. Embora algumas dessas ferramentas de diagnóstico permaneçam altamente intensivas em recursos, elas são cada vez mais utilizadas em contextos clínicos, pois fornecem informações ricas e sistemáticas para informar as provisões de serviços, quando elas estão disponíveis.

Elsabbagh *et al.* (2012, p. 163) pesquisaram estudos epidemiológicos sobre Transtornos Autistas e TGDs em todo o mundo e encontrou como estimativa de prevalência global de TEA, uma média de 0,62%. Embora as estimativas existentes fossem variáveis, o estudo mostrou não haver um potencial impacto na prevalência de TEA por região geográfica, etnia, cultura ou fatores socioeconômicos. No entanto, foi constatado que o poder de detectar esses efeitos é fortemente limitado pelos dados disponíveis, particularmente nos países de baixa renda. Embora seja claro que as estimativas de prevalência aumentaram ao longo do tempo, e estas variam em diferentes regiões vizinhas e distantes, esses achados provavelmente representam a ampliação dos problemas de diagnóstico, a mudança de diagnóstico de outros transtornos de desenvolvimento para o TGD, a disponibilidade do serviço e a conscientização sobre TEA tanto do público leigo quanto do profissional. A falta de evidências da maioria da população mundial sugere uma necessidade crítica de pesquisa adicional e capacitação em países de baixa e média renda.

História das Vacinas

Segundo Homma *et al.* (2003, p. 682), Miller; Reynolds (2009, p. 167) a primeira vacina do mundo foi descoberta por Edward Jenner em 1796, observando que os ordenhadores de leite não contraíam varíola. Jenner sistematizou os

conhecimentos empíricos e criou a vacina, de forma a prevenir a doença contra a varíola, a partir da pústula formada pelo vírus *vaccinia* nas tetas das vacas. No Brasil, o registro da chegada da primeira vacina data de 1805, trazida pelo marquês de Barbacena, sob a forma de vírus vacínico da varíola no braço dos escravos. Em 1925, o BCG, já utilizado mundialmente, começa a ser utilizado e produzido no país, bem como a vacina contra a febre amarela, em 1937 (BRASIL, 2014, p. 87)

Com exceção da vacina contra a varíola de Jenner, as demais foram descobertas pela persistente busca de um produto específico. Foi Louis Pasteur, em 1885, quem instituiu esse paradigma, desenvolvendo a vacina contra a raiva, com o estabelecimento do chamado vírus fixo, obtido após sucessivas passagens em tecido nervoso de coelhos e com a ação dissecadora do hidróxido de potássio. Procedimentos similares foram adotados no desenvolvimento de diversas vacinas de vírus vivos atenuados. Outras foram obtidas por inativação de bactérias, como é o caso da vacina contra a coqueluche, e os toxóides obtidos pela inativação das toxinas bacterianas (HOMMA *et al.*, 2003, p. 672).

Atualmente, existem vacinas disponíveis que visam proteger os indivíduos contra sarampo, caxumba, rubéola, varicela, tosse convulsa, difteria, tétano, infecções invasivas de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), hepatite A viral, hepatite B viral, infecções invasivas por *Streptococcus pneumoniae*, influenza humana papiloma vírus, rotavírus, infecções invasivas meningocócicas e poliomielite. Além disso, existem vacinas que podem proteger pessoas de alto risco de outras doenças, incluindo varíola, febre amarela, raiva, antraz, encefalite japonesa, herpes zoster e febre tifoide (MILLER; REYNOLDS, 2009, p. 167).

Classificação de Vacinas

As vacinas podem ser caracterizadas como virais ou bacterianas de acordo com o agente etiológico, podendo ser classificadas em três grandes grupos (ou gerações) de acordo com as estratégias ou conceitos utilizados na preparação do princípio ativo, os antígenos da vacina (MILLER; REYNOLDS, 2009, p. 19).

As vacinas de primeira geração representam aquelas que empregam na sua composição o agente patogênico na sua constituição completa, mas submetido a tratamentos que levam à inativação ou à atenuação dos micro-organismos. Nessa

categoria, também deve ser destacada a estratégia em que micro-organismos não patogênicos derivados de outros hospedeiros são utilizados como antígenos para vacinas voltadas para o controle de doenças causadas por patógenos assemelhados. Essa abordagem é bem exemplificada pelas vacinas da varíola, baseada em vírus vaccínia isolados de bovinos, e da vacina contra a tuberculose que também emprega uma bactéria originalmente obtida em bovinos, o *Mycobacterium bovis* (BCG). Nesse grupo, destacam-se também as vacinas voltadas para a prevenção da coqueluche ou pertússis (vacinal celular), as vacinas contra varíola, poliomielite, sarampo, rubéola, adenovírus, entre outras (DINIZ, MARIANA DE OLIVEIRA AND FERREIRA, 2010, p. 20).

A segunda geração de vacinas surgiu com base na ideia de que, para alguns patógenos, a proteção pode ser alcançada após a indução de anticorpos direcionados a um único alvo, como uma toxina, responsável pelos sintomas da doença ou açúcares superficiais que permitem que o sistema imune do hospedeiro neutralize e destrua bactérias que, de outra forma, se espalhariam rapidamente antes de ser notado por nossas principais linhas de defesa imune. Neste grupo, os destaques são as vacinas acelulares que utilizam toxóides (toxinas inativadas e purificadas por tratamentos químicos), proteínas purificadas, como vacinas contra o tétano, a difteria e hepatite B e polissacarídeos, como aqueles destinados a controlar meningite meningocócica e pneumonia (DINIZ, MARIANA DE OLIVEIRA AND FERREIRA, 2010, p. 20)

A terceira geração de vacinas são as que surgiram nas décadas de 80 e 90, em que se empregam técnicas de engenharia genética, cultura de tecidos em biorreatores e reações de química fina. Exemplos desta categoria são as vacinas de expressão gênica heterólogas, como as hepatites A e B, cujo vetor antigênico dos vírus é introduzido no DNA de cepas da levedura *S. cerevisiae* ou da bactéria *Escherichia coli*. Estas, quando cultivadas, passam a expressar tal fator que posteriormente é purificado do meio fermentado. Já as vacinas conjugadas baseiam-se na ligação química específica de um sítio ativo ou ativado do polissacarídeo com uma proteína, a anatoxina hospedeiro genes que substituirão a informação genética defeituosa originalmente presente no indivíduo (BARBOSA, 2009, p. 69).

Além dos três grandes grupos de gerações de vacinas relacionadas acima, destaca-se a quarta geração, que são as vacinas genômicas ou de DNA, nas quais

há inoculação de um determinado gen no indivíduo, que é transcrito e multiplicado no organismo humano, transformando o homem no próprio produtor da vacina. Estas vacinas estão sendo estudadas e desenvolvidas em laboratórios de engenharia genética das muitas empresas de biotecnologia e ainda não estarão indisponíveis por muito tempo (BARBOSA, 2009, p. 79).

Existem duas vertentes ainda em desenvolvimento, que correspondem a uma quinta geração de vacinas, na primeira vertente a vacina é constituída do que se denomina vírus *like particles*, que são proteínas do envelope e de superfície de vírus sem o RNA requerido para a replicação, portanto são partículas não infecciosas que provocam a resposta imunológica contra o vírus do qual se origina. A outra vertente corresponde a vacinas fusionadas, nas quais a proteína do agente etiológico é implantada por técnicas de engenharia genética ao genoma de organismos vegetais. (BARBOSA, 2009, p.82).

Pesquisa e Desenvolvimento de Vacinas

O tempo médio de desenvolvimento de uma vacina varia entre dez a quinze anos ou mais. Compreende várias etapas e cada uma exige parâmetros e condições técnicas específicas. A primeira etapa é a de investigação básica e se refere à invenção/descoberta de um possível antígeno-vacina e a produção em escala laboratorial. A segunda corresponde aos estudos de pré-desenvolvimento, pois uma vez descoberto o antígeno, é necessário padronizar a metodologia de produção e especificar todos os insumos necessários, visando a posterior avaliação da possibilidade de reprodução do processo. Na terceira etapa, são executados os estudos pré-clínicos, objetivando verificar se a descoberta poderá ser aplicada em seres humanos. A quarta diz respeito à vacina experimental para estudos clínicos onde é avaliada a reatogenicidade (glossário) da preparação candidata à vacina. Também é possível se ter uma ideia da imunogenicidade, todavia o número de pessoas é pequeno. A etapa cinco envolve um grande número de pessoas para verificar a imunogenicidade, reatogenicidade do produto e sua eficácia. A etapa 6 de licenciamento é o registro da vacina nos países onde se pretende comercializá-la, envolvendo o exame de toda a documentação gerada desde a fase de pesquisa pela agência nacional de regulação em saúde (BARBOSA, 2009, p. 71). Ainda há a etapa

de pós-comercialização, onde o produtor deve manter uma equipe clínica para acompanhamento de casos de reações adversas (HOMMA *et al.*, 2003, p. 691).

Programa Nacional de Imunizações

No Brasil, desde o início do século XIX, as vacinas são utilizadas como medida de controle de doenças. No entanto, somente a partir do ano de 1973 é que se formulou o Programa Nacional de Imunizações (PNI), regulamentado pela Lei Federal no 6.259, de 30 de outubro de 1975, e pelo Decreto nº 78.321, de 12 de agosto de 1976, que instituiu o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE). O PNI organiza toda a política nacional de vacinação da população brasileira e tem como missão o controle, a erradicação e a eliminação de doenças imunopreveníveis. É considerado uma das principais e mais relevantes intervenções em saúde pública no Brasil, em especial pelo importante impacto obtido na redução de doenças nas últimas décadas. (BRASIL, 2014).

As vacinas ofertadas na rotina dos serviços de saúde são definidas nos calendários de vacinação, nos quais estão estabelecidos:

- os tipos de vacina;
- o número de doses do esquema básico e dos reforços;
- a idade para a administração de cada dose; e
- o intervalo entre uma dose e outra no caso do imunobiológico cuja proteção exija mais de uma dose.

Considerando o risco, a vulnerabilidade e as especificidades sociais, o PNI define calendários de vacinação com orientações específicas para crianças, adolescentes, adultos, gestantes, idosos e indígenas. As vacinas recomendadas para as crianças têm por objetivo proteger esse grupo o mais precocemente possível, garantindo o esquema básico completo no primeiro ano de vida e os reforços e as demais vacinações nos anos posteriores (BRASIL, 2014).

O Brasil é um dos países que oferece o maior número de vacinas à população. Atualmente, o PNI disponibiliza mais de 300 milhões de doses anuais distribuídas entre 44 imunobiológicos, incluindo vacinas, soros e imunoglobulinas.

Figura 6 - Calendário de vacinação infantil no Brasil

VACINAS	DO NASCIMENTO AOS DOIS ANOS DE IDADE											DOS TRÊS AOS 14 ANOS									DISPONIBILIZAÇÃO DAS VACINAS			
	Ao nascer	Um mês	Dois meses	Três meses	Quatro meses	Cinco meses	Seis meses	Sete meses	Oito meses	Nove meses		12 meses	15 meses	18 meses	Três anos	Quatro anos	Cinco anos	Seis anos	11 anos	12 anos	14 anos	postos públicos de vacinação	clínicas privadas de imunização	
BCG ID	1ª dose																					SIM	SIM	
Hepatite B	1ª dose	2ª dose ⁽¹⁾					3ª dose ⁽¹⁾															SIM	SIM	
Tríplice bacteriana (DTP ou DTPa) ⁽²⁾			1ª dose ⁽¹⁾		2ª dose ⁽¹⁾		3ª dose ⁽¹⁾						REFORÇO ⁽¹⁾		REFORÇO ⁽¹⁾							DTP	DTPa	
Hemófilos tipo b			1ª dose ⁽¹⁾		2ª dose ⁽¹⁾		3ª dose ⁽¹⁾						REFORÇO ⁽¹⁾									SIM	SIM	
Poliomielite (vírus inativados)			1ª dose ⁽¹⁾		2ª dose ⁽¹⁾		3ª dose ⁽¹⁾						REFORÇO ⁽¹⁾		REFORÇO ⁽¹⁾							NÃO	SIM	
Rotavírus ⁽³⁾			Duas ou três doses, de acordo com o fabricante																			SIM	SIM	
Pneumocócica conjugada ^(4, 5)			1ª dose		2ª dose		3ª dose						REF									SIM	SIM	
Meningocócica conjugada ⁽⁶⁾				1ª dose		2ª dose							REFORÇO						REFORÇO			SIM	SIM	
Influenza (gripe) ⁽⁷⁾							1ª dose	2ª dose						REFORÇO ANUAL								SIM, até 2 anos	SIM	
Poliomielite oral (vírus vivos atenuados)							DIAS NACIONAIS DE VACINAÇÃO															SIM	NÃO	
Febre amarela ⁽⁸⁾									1ª dose											REF			SIM	SIM
Hepatite A												1ª dose		2ª dose									NÃO	SIM
Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) ⁽¹⁰⁾												1ª dose ⁽¹⁾			2ª dose ⁽¹⁾							SIM	SIM	
Varicela (catapora) ^(9, 10)												1ª dose			2ª dose ⁽¹⁾							NÃO	SIM	
HPV ^(11, 12)																			Três doses			NÃO	SIM	
Tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa)																			REFORÇO			NÃO	SIM	

Fonte: Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação, 2014. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis

A vigilância Epidemiológica

A expressão Vigilância Epidemiológica surgiu nas primeiras intervenções para prevenção e controle de doenças, no início do século XX e foram norteadas pelo avanço da era bacteriológica e pela descoberta dos ciclos epidemiológicos de algumas doenças infecciosas e parasitárias. O modelo operacional baseava-se em atuações verticais, sob forte inspiração militar, compreendendo as fases – preparatória, de ataque, de consolidação e de manutenção. Uma série de atividades subsequentes à etapa de ataque da campanha de erradicação significava “a observação sistemática e ativa de casos suspeitos ou confirmados de doenças transmissíveis e de seus contatos”. Tratava-se, portanto, da vigilância de pessoas, com base em medidas de isolamento ou quarentena, aplicadas individualmente, e não de forma coletiva (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE /MS, 2005).

Diante da redução expressiva na ocorrência de doenças imunopreveníveis ao longo dos anos e o aumento do uso de vacinas, os eventos adversos passaram a ter maior destaque em todo o mundo. Apesar do constante aperfeiçoamento dos métodos de produção e purificação das vacinas, estas são constituídas, em sua maioria, por agentes infecciosos atenuados ou inativados ou por algum dos seus produtos ou componentes, podem induzir a eventos adversos. De modo geral, podem ser locais ou sistêmicos, leves, moderados ou graves, categorizados em relação à vacina (tipos de cepas, substâncias estabilizadoras e/ou conservadoras, manipulação, conservação e administração) e aos vacinados (fatores predisponentes e/ou imunologicamente idiossincráticos) (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE /MS, 2005).

No Brasil, todos os eventos ocorridos após a aplicação de uma vacina ou qualquer outro produto imunobiológico utilizado pelo Programa Nacional de Imunizações, devem ser notificados, desde que respeitadas a plausibilidade biológica da ocorrência, o diagnóstico diferencial abrangente e descartadas as condições concomitantemente ocorridas ao uso da vacina mas sem qualquer relação com a mesma.

Tabela 4 - Sistema de vigilância epidemiológica de eventos adversos Pós-Vacinas (Vacinas Difteria/Tétano e DTP)

Vacina	Eventos adversos	Tempo decorrente	Frequência das doses	Conduta	Exame
	Dor	1º dia	1/2 a 5 Aumenta com a repetição das doses	Notificar e investigar reações muito intensas ou "surto"	-
	Edema, eritema	Idem	1/4 a 1/3 Aumentam com a repetição das doses	Idem	-
	Edema acentuado	Idem	Menos de 1/50	Idem	-
	Febre	24/48 horas	1/14 a 1/200	Idem	-
	Febre alta	Idem	Rara	Notificar e investigar	-
Difteria Tétano	Reação anafilática	Menos de 2 horas, geralmente nos primeiros 30 minutos	1/100 mil a 1/150 mil	Notificar e investigar. Contra-indica doses subsequentes	-
	Síndrome de Guillain-Barré	Semanas	Extremamente rara	Notificar e investigar Tratamento especializado Contra-indica doses subsequentes	Investigação clínica e laboratorial especializada
	Neuropatia periférica	Horas a semanas	0,4/1 milhão	Notificar e investigar. Avaliação neurológica. Contra-indica doses subsequentes	Idem

Fonte: Guia de Vigilância Epidemiológica / Ministério da Saúde

1. OBJETIVOS

1.1. Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi realizar uma análise dos estudos epidemiológicos mais recentes, publicados entre os anos 2000 e 2017 sobre o relacionamento entre a exposição ao timerosal contido em vacinas e os Transtornos de Espectro Autista (TEA), bem como avaliar se há um consenso entre os estudos analisados em todo o mundo.

1.2. Objetivos específicos

1. Identificar os Estudos Epidemiológicos entre os anos de 2000 a 2017, que visam estabelecer uma relação entre a exposição ao timerosal e TEA;
2. Verificar as metodologias utilizadas, identificando limitações ou avanços, a fim de avaliar a evolução da qualidade dos Estudos Epidemiológicos;
3. Verificar se há consenso entre os pesquisadores quanto ao relacionamento entre o timerosal e os TEA;

2. METODOLOGIA

Segundo Meerpohl *et al.* (2012, p. 01) as revisões sistemáticas, além de fornecerem uma visão abrangente, ajudam a identificar áreas em que são necessárias novas pesquisas ou, inversamente, podem ser desnecessárias. As revisões sistemáticas começam com um conjunto claramente definido de questões relevantes e critérios pré-definidos para inclusão no estudo. A literatura científica é então pesquisada sistematicamente com o objetivo de identificar todos os estudos potencialmente relevantes. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, os estudos incluídos são avaliados quanto à validade interna, em particular o risco de viés (MEERPOHL *et al.*, 2012, p. 1).

A metodologia adotada para elaboração desta revisão seguiu as seguintes etapas:

1. Elaboração da pergunta de pesquisa;
2. Busca na literatura;
3. Seleção dos artigos;
4. Extração dos dados;
5. Redação e publicação dos resultados.

2.1. Elaboração da pergunta de pesquisa

Como estratégia para elaboração da pergunta de pesquisa, foi utilizado o anagrama de PICOS.

Tabela 5 - Anagrama de PICOS

Descrição	Abreviação	Componentes da pergunta
População	P	Crianças
Intervenção	I	Vacinas com timerosal
Comparação	C	Vacinas sem timerosal
Desfecho	O	Risco de transtorno do espectro autista
Tipo de estudo	S	Observacional

A fim de definir a questão de pesquisa, avaliar a viabilidade da revisão e obter maior familiaridade com o tema, foi realizado uma pesquisa por estudos secundários na base de dados *Cochrane Library*, onde foi observada a existência de pesquisas que buscavam a associação entre o timerosal contido em vacinas e o autismo.

Dessa forma, a pergunta inicial da pesquisa utilizada como ponto de partida foi: Qual a associação entre o timerosal contido em vacinas e o transtorno do espectro autista?

2.2. Busca na literatura

Para identificar publicações originais foram examinadas fontes de informações primárias nas bases de dados da PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) para artigos publicados entre os anos de 2000 e 2017. Pesquisas feitas em outras bases traziam resultados menos expressivos que as utilizadas acima.

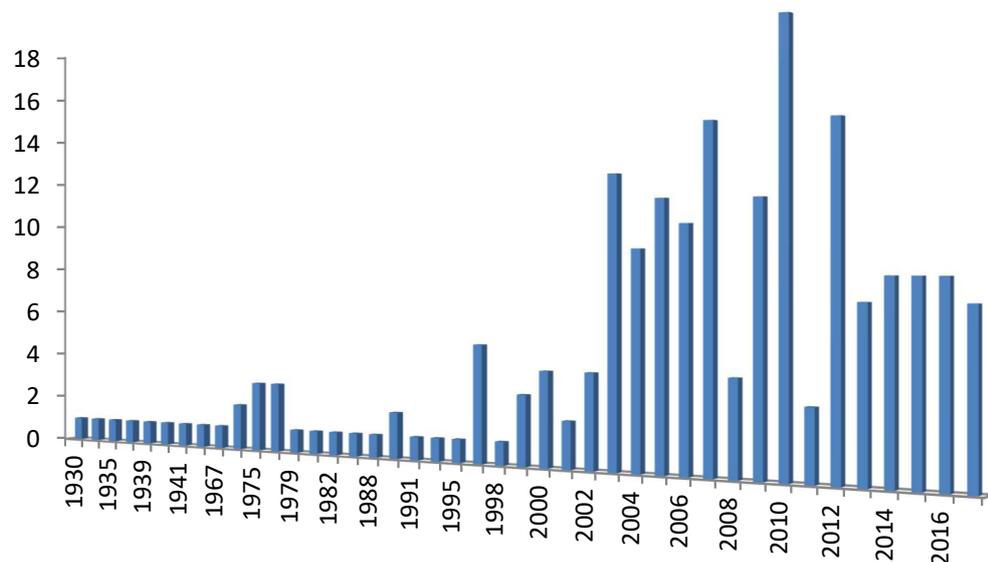
Tabela 6 - Termos usados na busca da literatura

Descrição	Componentes da pergunta	Termos em inglês
População	Crianças	-----
Intervenção	Vacinas com timerosal	Thiomersal, Thimerosal, Ethilmercury
Comparação	Vacinas sem timerosal	-----
Desfecho	Autismo	Autism Spectrum Disorder, Autism
Tipo de estudo	Observacionais	-----

Os termos foram localizados nos campos título, resumo e palavras-chave, no idioma em inglês.

Para o período inicial de estudo foi adotado o ano 2000 devido ao fato de que a partir deste ano houve um aumento da quantidade de estudos relacionados ao mercúrio e os distúrbios de neurodesenvolvimento (figura 7). A pesquisa se estendeu ao ano de 2017, a fim de avaliar se houve uma evolução nos desenhos de estudo e se as conclusões convergiam para um mesmo desfecho.

Figura 7 - Pesquisas sobre timerosal e autismo de 1930 até 2016



Fonte: (GEIER, D. A.; KERN; GEIER, 2016)

2.3. Seleção dos artigos

Inicialmente foi realizada uma leitura por títulos, para verificar se todos correspondiam aos termos pesquisados e, em seguida foram lidos os resumos, adotando a estratégia de eliminar artigos que não atendiam aos critérios de inclusão e exclusão e, finalmente foram lidos os textos completos, onde os dados eram extraídos de acordo com o primeiro autor, título, ano de publicação e conclusão. Foi realizada a avaliação dos métodos de estudo incluindo o desenho do estudo, tipo e tamanho da população estudada, definição da exposição, resultados, validações de diagnósticos de desenvolvimento, discussão da potencia do estudo, e métodos estatísticos, incluindo técnicas para controlar as variáveis de confundimento.

2.3.1. Critérios de Exclusão

Foram excluídos artigos cujos temas consistiam em notificações de eventos adversos com vacinas que não apresentavam qualquer associação ao timerosal; históricos sobre cobertura de campanhas de vacinação infantil; conscientização sobre vacinação; estudos epidemiológicos que tratavam exclusivamente de

cobertura vacinal, associação entre exposição ao timerosal e obesidade infantil e litígios sobre eventos adversos causados pela vacinação; exposição ao timerosal presente em imunoglobulina e notas de editores; ou de estudos toxicológicos; revisões bibliográficas; estudos clínicos; artigos sobre assuntos regulatórios; relatórios e comentários.

2.3.2. Critérios de Inclusão

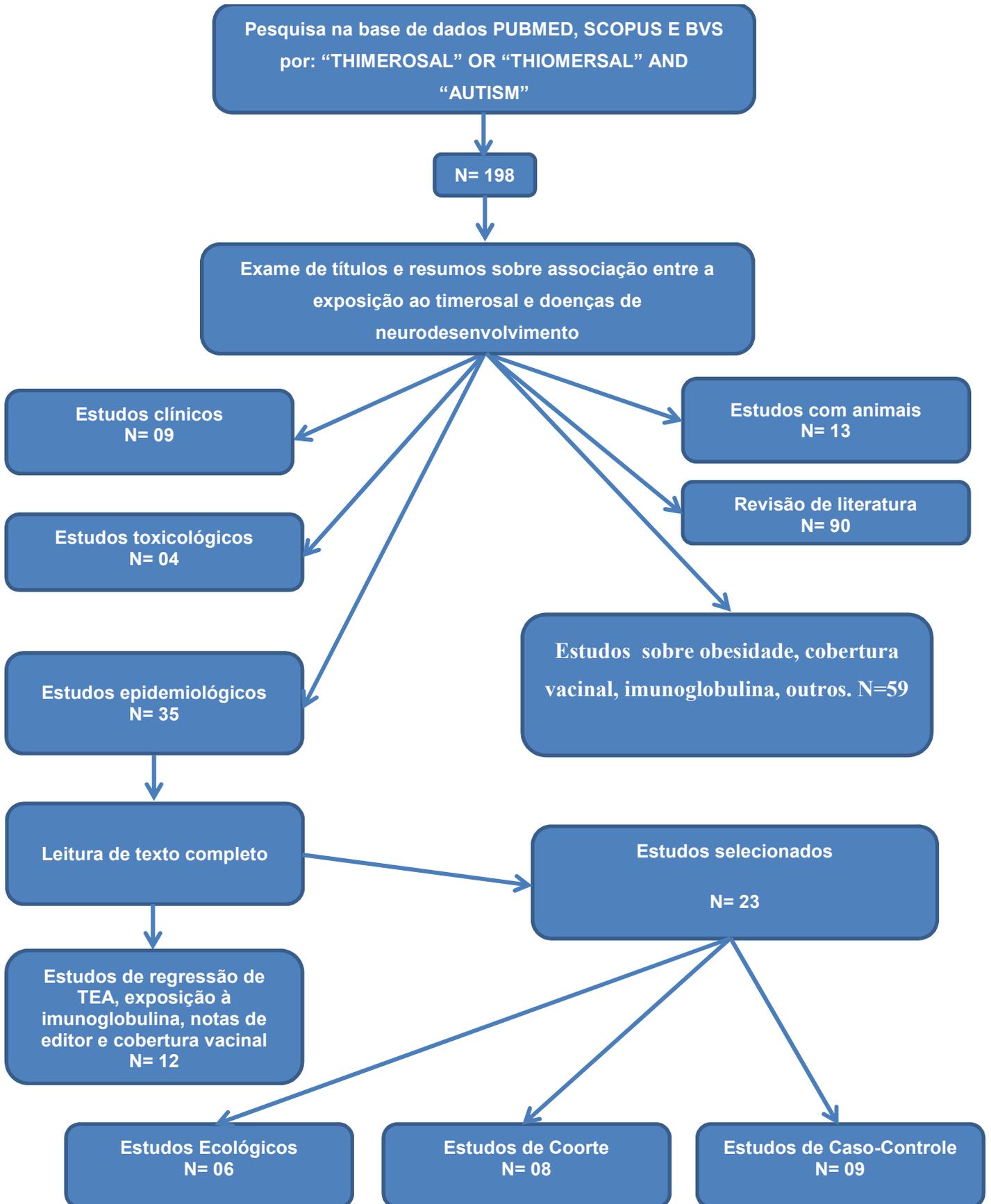
Estudos de Caso-Controle, Coorte e Ecológicos, que avaliavam a associação entre a exposição ao timerosal e doenças de neurodesenvolvimento. Foram considerados os estudos que ocorreram durante os períodos pré-natal e infantil. No entanto, também foram considerados alguns estudos que avaliaram o período de exposição na infância em geral. A distribuição da população por idade, gênero, paternidade, classe social e etnia; período e dose de exposição; tipo de avaliação de exposição; resultados dispostos na forma de Riscos Relativos (RR) ou Razão de Chances (RC) ajustadas.

2.4. Extração dos dados

Definidas as informações que seriam utilizadas na revisão, foram coletados dados sobre autor, título, desfecho, ano de publicação, desenho de estudo, base de dados, critério de diagnóstico, controle de viés, período de estudo, dose máxima e idade média.

Foram aplicados os critérios de exclusão e inclusão, resultando em 23 estudos, conforme figura 8.

Figura 8 - Diagrama da estratégia de pesquisa



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os trinta e cinco artigos extraídos da pesquisa, vinte e três foram selecionados por terem sido identificados como estudos epidemiológicos de associação entre o timerosal presente em vacinas e os Transtornos de Espectro Autista (TEA) (tabela 1). Doze estudos foram eliminados por não atenderem aos critérios de inclusão, tais como, análise de regressão a transtornos (MEILLEUR; FOMBONNE, 2009,); associação entre o timerosal e distúrbios de neurodesenvolvimento, através da exposição pré-natal à imunoglobulina (CROEN *et al.*, 2008), (GEIER, D. A; GEIER, 2007),(GEIER *et al.*, 2008) (ROTA *et al.*, 2007) e (MILES AND TAKAHASHI, 2007); nota de editor (JICK; KAYE, 2004); influencia do timerosal na cobertura vacinal (PIÑEIRO PÉREZ *et al.*, 2017); não disponibilizado texto completo em inglês (ALBIZZATI *et al.*, 2012) e (MROZEK-BUDZYN, D *et al.*, 2011); exposição ao timerosal relacionado a obesidade infantil (GEIER, D. A. *et al.*, 2016) e, por último, mais um estudo foi excluído por abordar níveis de mercúrio no cabelo devido à exposição à Imunoglobulina (HOLMES; BLAXILL; HALEY, 2003).

Tabela 7 - Características dos estudos epidemiológicos

Autor/Ano	Desenho e período de estudo	País	Base de dados
(GEIER, D. A.; KERN; GEIER, 2017)	Caso-Controle, 1991-2000	EUA	VSD ^a
(GEIER, D. A. <i>et al.</i> , 2017)	Caso-Controle, 1991-2000	EUA	VSD ^a
(GEIER, D. A.; KERN; GEIER, 2016)	Caso-Controle, 1998-2003	EUA	VAERS ^b
(UNO <i>et al.</i> , 2015)	Caso-Controle, 1986-1992	Japão	YPDC
(GEIER, D. A. <i>et al.</i> , 2013)	Caso-Controle, 1998-2000	EUA	VAERS ^b
((LAZOFF <i>et al.</i> , 2010)	Ecológico, 1991- 2002.	Canadá	EMSB
(GALLAGHER; GOODMAN, 2010)	Caso-Controle, 1997- 2002	EUA	NHIS
(PRICE <i>et al.</i> , 2010)	Caso-Controle, 1994-1999	EUA	MCO
(MAJEWSKA <i>et al.</i> , 2010)	Caso-Controle, 2007-2009	Polonia	Clínicas e escolas
(YOUNG; GEIER; GEIER, 2008)	Ecológico, 1990 -1996	EUA	VSD ^a
(SCHECHTER; GREYER, 2008)	Ecológico, 1995- 2007	EUA	CDDS
(FOMBONNE, E. <i>et al.</i> , 2006)	Coorte, 1987- 1998	Canadá	LBPSB
(GEIER, D. A.; GEIER, 2006a)	Ecológico, 1991-2004	EUA	VAERS ^b
(GEIER, D. A.; GEIER, 2006b)	Caso-Controle, 1994- 1998	EUA	VAERS ^b
(GEIER, D. A.; GEIER, 2005)	Coorte e Ecológico, 1997-2001	EUA	VAERS ^b
(GEIER, D. A.; GEIER, 2004)	Coorte, 1997- 2000	EUA	VAERS ^b
(ANDREWS <i>et al.</i> , 2004)	Coorte, 1988- 1997	UK	GPRD
(GEIER, D. A; GEIER, 2004)	Ecologico, 1981- 1985, 1990-1996	EUA	US Department

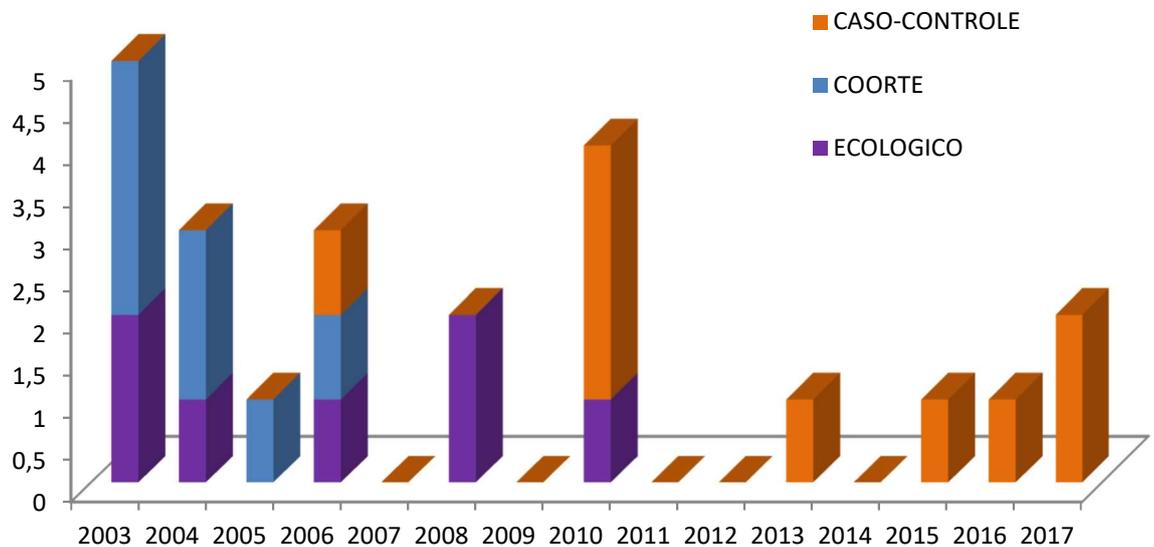
			<i>of Education Report HMO</i>
(VERSTRAETEN <i>et al.</i> , 2003)	Coorte, 1991 - 2000	EUA	HMO
(HVIID <i>et al.</i> , 2003)	Coorte, 1990-1996	Dinamarca	<i>Danish Narional Register</i>
(MADSEN <i>et al.</i> , 2003)	Ecológico, 1971- 2000	Dinamarca	<i>Danish Narional Register</i>
(STEHR-GREEN <i>et al.</i> , 2003)	Ecológico, 1987-1999	Suécia	<i>Danish Narional Register</i>
	1983- 2000	Dinamarca	<i>Register</i>
(GEIER, M. R.; GEIER, 2003)	Coorte, 1992 - 2000	EUA	VAERS ^b

^a VSD é um projeto colaborativo entre o CDC e nove HMOs, que visa monitorar a segurança das vacinas e realizar estudos sobre eventos adversos raros e graves após a imunização. Utiliza dados eletrônicos de saúde de cada organização participante, incluindo informações sobre vacinas, como: tipo de vacina administrada a cada paciente e datas de vacinação. Também usa informações sobre doenças diagnosticadas em consultórios médicos, atendimentos de urgência, atendimentos de emergência e internações hospitalares. (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 2012)

^b VAERS é um programa nacional de vigilância de segurança de vacinas administrado pelo CDC e pela Food and Drug Administration (FDA). Serve como um sistema de alerta precoce para detectar possíveis problemas de segurança com as vacinas dos EUA, coletando informações sobre eventos adversos (possíveis efeitos colaterais ou problemas de saúde) que ocorrem após a vacinação. foi criado em 1990 em resposta ao National Childhood Vaccine Injury Act . Se algum problema de saúde ocorrer após a vacinação, qualquer um - médicos, enfermeiros, fabricantes de vacinas e qualquer membro do público em geral - pode enviar um relatório ao VAERS.

3.1. Desenhos de Estudo

Os desenhos de estudo foram divididos em três grupos distintos, Caso-Controlle, Coorte e Ecológicos.

Figura 9 - Distribuição dos estudos epidemiológicos no período de 2000 a 2017

3.2. Estudos de Caso-Controle

Nove artigos de estudos de caso-controle foram encontrados, dos quais cinco do mesmo grupo de autores, utilizando a mesma fonte de dados (dados de sistema eletrônico de notificação de eventos adversos), sendo três destes artigos com dados do mesmo período (tabela 8).

Tabela 8 - Sobreposição de dados da base VSD/VAERS

Autor	Período	Vacina
Geier, D.A. <i>et al.</i> , 2017	1991 - 2000	DTP-Hib
Geier, D.A.; Kern; Geier, 2017	1991 - 2000	Hepatite B
Geier, D.A. <i>et al.</i> , 2003	1992 - 2000	Hepatite B

Fonte: O Autor, 2017

O artigo de Geier, D. A. *et al.* (2017, p.18) utilizou a base de dados do VSD para avaliar TEA e outros transtornos do desenvolvimento, entre os anos 1991 e 2000, período em que crianças foram expostas ao timerosal nos Estados Unidos. Os autores utilizaram um teste de hipóteses para determinar a razão de chances (RC) de possíveis doses recebidas por crianças com diagnósticos de TEA, após

exposição ao etilmercúrio através da vacina *Haemophilus Influenzae* tipo b (Hib) administrada nos primeiros 15 meses de vida, em comparação com os controles. Como forma de evitar possíveis desvios, foram utilizados diagnósticos de convulsões febris, degeneração cerebral e distúrbios não especificados do metabolismo, que não são biologicamente relacionados à exposição ao timerosal, dos mesmos participantes do estudo.

Os resultados foram baseados em exposições por 25 µg de etilmercúrio (EtHg), onde os casos diagnosticados com TEA apresentaram uma razão de chances RC=1,493, de probabilidade em relação aos controles que receberam aumentos de exposição ao EtHg com significância ($P < 0,001$). Associações semelhantes foram observadas quando separados por gênero. Já os casos diagnosticados com convulsões febris, degeneração cerebral e distúrbios não especificados do metabolismo não apresentaram diferenças entre os casos e os controles, apesar de terem recebido os mesmos incrementos de exposição ao timerosal. Os autores concluíram que os resultados sugerem que a exposição ao EtHg das vacinas possui uma associação significativa com TEA.

A pesquisa de Geier, D. A.; Kern; Geier, (2017, p. 03) avaliou a exposição ao timerosal de vacinas contra Hepatite B para os casos com Autismo Atípico, que faz parte do grupo de Transtornos Globais de Desenvolvimento sem outra especificação, uma subcategoria de TEA. A pesquisa utilizou 164 casos e 15.216 controles, onde também foram examinados registros eletrônicos para os indivíduos nascidos entre 1991 e 2000 nos Estados Unidos. Como resultado, casos diagnosticados com Autismo Atípico foram considerados estatisticamente significativos, por apresentar maior probabilidade de terem recebido maiores doses globais de timerosal contido em vacinas do que os controles, administradas no primeiro mês de vida (Razão de Chances (RC) = 5,01, intervalo de confiança de 95% (IC) = 3,67-6,83), primeiros dois meses de vida (RC = 4,87, IC 95% = 3,57-6,66) e primeiros seis meses de vida (RC = indeterminado, IC 95% = 11,4- indeterminado). Tendo observado resultados semelhantes quando casos e controles foram separados por gênero.

O estudo de Geier *et al.* (2016, p. 5190) avaliou a hipótese de que a redução da exposição ao mercúrio (Hg) do timerosal nas vacinas dos EUA estaria associada a uma redução à longo prazo, do risco de autismo. Com isso, realizou uma avaliação

em duas fases, onde na primeira utilizou 73 casos e 11.783 controles através do banco de dados do VAERS e um segundo estudo equivalente, mais rigoroso e independente, com 40 casos e 40 controles. O resultado revelou que as Razões de Chances para casos de TEA diminuíram significativamente nos anos em que o timerosal foi retirado das vacinas, em comparação com controles (RC = 0,65) de 1998 a 2003. As análises separadas por gênero revelaram efeitos semelhantes para homens (RC = 0,62) e mulheres (RC = 0,71).

Geier *et al.* (2013, p. 03) realizou um estudo de duas fases de exposição a diferentes níveis de timerosal de vacinas. Na fase I, um estudo de coorte de geração de hipóteses foi realizado para avaliar a relação entre exposição a Hg orgânico de uma vacina DTaP contendo timerosal em comparação com uma vacina DTaP isenta de timerosal, administrada entre os anos de 1998 e 2000 nos EUA, para o risco de TEA, através de dados extraídos do sistema eletrônico VAERS. Na fase II, um estudo de caso-controle foi realizado para avaliar a relação entre a exposição ao timerosal de vacinas contra Hepatite B administradas em intervalos específicos nos primeiros seis meses de vida entre os casos diagnosticados com TEA e controles nascidos de 1991 a 1999 na base de dados VSD.

Como resultado, na fase um observou-se que houve uma razão de risco 2,02 vezes maior, com significância ($P < 0,02$) para a incidência de TEA após a vacina DTaP contendo timerosal em comparação com a vacina DTaP sem timerosal. Na fase 2 foi observado RC = 2,18 ($P < 0,00001$) para casos que receberam 12,5 µg de EtHg da vacina contra Hepatite B, em relação aos controles que receberam 0 µg, no primeiro mês de vida; RC = 2.11 ($P < 0.0001$) para 25 µg de EtHg comparado com 0 µg, nos primeiros dois meses de vida e RC = 3.39 ($P < 0.001$) 37,5 µg de EtHg em comparação com 0 µg, dentro dos primeiros seis meses de vida.

O estudo de Geier *et al.* (2006) avaliou a associação entre TEA, juntamente com outros transtornos de desenvolvimento, e timerosal reportados ao Sistema VAERS nos Estados Unidos durante o período de 1994 a 1998, em crianças expostas a vacinas contra Difteria-Tétano-Pertussis (DTP) e *Haemophilus Influenzae* tipo b (Hib) e Difteria-Tétano-Pertussis-*Haemophilus influenzae* tipo b (DTPH), administradas aos 2, 4, 6, e 15 a 18 meses de vida. Os autores estimam que crianças vacinadas com DTP e Hib separadamente (25 microgramas de EtHg por dose) podem ter recebido um adicional de 100 µg de EtHg em relação a crianças

vacinadas contra DTPH. Eles encontraram RC significativamente maiores para o TEA, relatadas ao VAERS após vacinas DTP em comparação com as vacinas DTP-Hib.

Uno *et al.*(2015) investigaram a relação entre o risco de início de TEA e a exposição precoce à vacina contra Sarampo-Caxumba-Rubéola e o consumo de timerosal na população japonesa, a 1, 3, 6, 12, 18, 24 e 36 meses de vida. O estudo abrangeu 189 casos de TEA e 224 controles combinando idade e sexo em cada caso. As razões de chances brutas com intervalo de confiança de 95% foram calculadas para determinar a relação entre a vacinação e TEA. As diferenças nos valores médios da dose de timerosal entre os casos e os controles foram analisadas usando um teste t não pareado. A vacinação e a dose de timerosal também foram investigadas usando um modelo de regressão múltipla condicional. O estudo concluiu que não houve diferenças significativas na vacinação e na dose de timerosal entre casos e controles em qualquer idade. Além disso, as RC (95% IC) da vacinação e doses de timerosal associadas ao TEA no modelo de regressão múltipla condicional foram, respectivamente, 0,875 (0,345-2,222) e 1,205 (0,862-1,683) aos 18 meses de idade, 0,724 (0,421- 1,243) e 1,343 (0,997-1,808) aos 24 meses e 1,040 (0,648-1,668) e 0,844 (0,632-1,128) aos 36 meses. Assim, não foi encontrada evidência convincente de que a vacinação contra Sarampo-Caxumba-Rubéola e aumento do timerosal, foi associada a um aumento do risco de TEA.

Os pesquisadores afirmam que, o fato da população estudada consistir de indivíduos não caucasianos, incluindo pessoas japonesas consideradas altamente homogêneas, minimizou os efeitos de fatores de risco específicos de populações que possam interagir com exposições ambientais (imunização). Embora este estudo tenha investigado a vacinação contra Sarampo-Caxumba-Rubéola e timerosal como fatores ambientais, não incluiu uma variedade de outros fatores, como estado psiquiátrico materno e medicamentos durante a gravidez, infecções, poluição do ar ou metais, o que pode estar relacionado ao início de TEA e distúrbios de neurodesenvolvimento infantil. Futuros estudos devem ser realizados, incluindo esses outros fatores.

O estudo de Majewska *et al.* (2010) investigou a associação entre autismo e exposição inicial ao etilmercúrio em 91 crianças polonesas autistas, do sexo masculino e feminino, com idades entre 3-4 e 7-9 anos, comparadas com 75

crianças saudáveis com idade e sexo em relação a medidas demográficas, perinatais, clínicas e de desenvolvimento, idade dos pais, ordem de nascimento, medidas morfométricas, histórico de vacinação e quantidade de mercúrio capilar. Como resultado, as crianças autistas tiveram uma prevalência significativamente maior de reações adversas após vacinações e desenvolvimento anormal do que os controles. As crianças autistas diferiram significativamente de crianças saudáveis nas concentrações de mercúrio nos cabelos: autistas mais jovens apresentaram níveis mais baixos, entretanto mais altos do que os respectivos controles. Os autores sugerem que crianças autistas e saudáveis diferem na prevalência de TEA, frequência de reações adversas a vacinas e concentrações de mercúrio no cabelo, que mudam com o desenvolvimento. Os dados indiretamente implicam vacinas e mercúrio de maneira geral como fatores potenciais na patogênese do autismo.

O estudo Polonês não analisou detalhadamente as fontes de exposição ao mercúrio nos participantes, no que diz respeito à exposição pré-natal ou pós-natal. Porém, analisou outras fontes de mercúrio, como amálgamas dentários e tratamento de quelação. Na Polônia ainda são utilizadas vacinas pediátricas com timerosal. A utilização de entrevista semiestruturada e diagnóstico infantil realizado pela mesma equipe de profissionais experientes e inspeção abrangente dos registros médicos dos pacientes e do uso de grupos diferenciados por idade e sexo, são pontos fortes do estudo. Porém, os autores relataram a incapacidade de avaliar com maior precisão as fontes de exposição ao mercúrio e a seleção uniforme dos participantes do estudo.

Gallagher *et al.* (2010), item (8), avaliaram a associação entre a vacinação contra Hepatite B de recém-nascidos masculinos e relatos de diagnóstico de autismo, utilizando informações dos conjuntos de dados da *National Health Interview Survey* (NHIS) entre os anos de 1997 a 2002 nos EUA. O estudo foi restrito a meninos de 3 a 17 anos, nascidos antes de 1999, inscritos no registro de imunização, cujos membros responsáveis da família foram entrevistados por profissionais treinados. A exposição foi determinada a partir dos registros de vacinação. Os meninos recém-nascidos vacinados apresentaram chances três vezes maiores para o diagnóstico de autismo em comparação com meninos não vacinados ou vacinados após o primeiro mês de vida. Os meninos brancos não hispânicos eram 64% menos propensos a ter diagnóstico de autismo em relação a

meninos não brancos. O estudo sugere que os recém-nascidos masculinos dos EUA vacinados contra a Hepatite B antes de 1999 apresentaram um risco três vezes maior para o diagnóstico de autismo em comparação com meninos não vacinados como neonatos durante esse mesmo período e os meninos não brancos tinham um risco maior.

O estudo de Price *et al.* (2010) foi elaborado para analisar as relações entre a exposição pré-natal e infantil ao etilmercúrio a partir de vacinas contendo timerosal e / ou preparações de imunoglobulina e 2 subcategorias de TEA: Transtorno Autista e TEA com regressão. Para tanto, um estudo caso-controle foi realizado em 3 organizações de cuidados de saúde (MCOs) em 256 crianças com TEA e 752 controles correspondentes ao ano de nascimento, gênero e MCO. A exposição ao timerosal em vacinas foi analisada juntamente com preparações de imunoglobulina, a partir de registros eletrônicos de imunização, prontuários médicos e entrevistas com os pais. Nas entrevistas e prontuários foram obtidas informações sobre potenciais fatores de confusão, através da regressão logística condicional para avaliar as associações entre TEA e exposição ao etilmercúrio durante os períodos pré-natal, primeiro mês, sétimo mês e 20 meses após o nascimento.

Não houve evidências de aumento de risco para qualquer um dos 3 resultados. As RCs ajustadas (intervalos de confiança de 95%) para TEA na exposição ao etilmercúrio foram 1,12 (0,83-1,51) para exposição pré-natal, 0,88 (0,62-1,26) para exposição desde o nascimento até 1 mês, 0,60 (0,36 -0,99) para exposição do nascimento a 7 meses e 0,60 (0,32- 0,97) para exposição do nascimento a 20 meses.

Há limitações comuns a todos os estudos de caso-controle expostos pelos próprios autores, como: impossibilidade de avaliar o estado de saúde dos participantes; possibilidade de subnotificação por parte de pais e profissionais de saúde nos registros eletrônicos de eventos adversos, principalmente nos estudos que utilizaram o VSD e o VAERS; imprecisão quanto às quantidades reais de etilmercúrio administradas, onde todas as doses foram estimadas, apenas no estudo do Japão, houve uma precisão nas doses recebidas, devido ao tamanho amostral menor e dados oriundos de uma clínica especializada; exposições a diferentes fontes de mercúrio não foram avaliadas, onde apenas os estudos de Majewska *et al.* (2010) avaliou exposições ao mercúrio de amálgamas dentários e a segunda fase do

estudo de Geier *et al.* (2016), foi observado se as crianças não estavam recebendo dietas ou suplementos incomuns e a quantidade média de consumo de peixe por domicílio.

Em relação ao período de exposição, os estudos não puderam explorar o tempo preciso em que as doses foram administradas cumulativamente de todas as vacinas infantis contendo timerosal associadas às consequências adversas máximas. Apenas um estudo considerou a variável raça (GALLAGHER; GOODMAN, 2010), não sendo consideradas informações sobre peso ao nascer, que pode afetar ainda mais a magnitude dos efeitos adversos encontrados, apesar de apresentarem dados separados por gênero.

Outra consideração aos estudos de Caso-Controle foi o fato de que não foram feitos ajustes na composição demográfica dos indivíduos examinados e na aplicabilidade dos achados feitos na base de dados eletrônicas para a população de estudo, embora alguns autores tivessem relatado que a população era suficientemente grande para garantir sua representatividade.

3.3. Estudos de Coorte

Dos estudos de Coorte, três encontraram associação entre TEA e exposição ao timerosal (GEIER, D. A.; GEIER, 2004), (GEIER, D. A.; GEIER, 2005) e (GEIER, M. R.; GEIER, 2003), enquanto que os outros 4 não encontraram evidências que pudessem relacionar TEA e timerosal (FOMBONNE, E. *et al.*, 2006), (ANDREWS *et al.*, 2004), (VERSTRAETEN *et al.*, 2003) e (HVIID *et al.*, 2003).

No estudo de Geier *et al.* (2003) os autores alegam ter sido a primeira evidência epidemiológica, com base em dezenas de milhões de doses de vacina administradas nos Estados Unidos, que associa aumento da mortalidade por vacinas com transtornos do desenvolvimento neurológico. Especificamente em relação ao TEA, uma análise do banco de dados do VAERS mostrou aumento estatístico na taxa de incidência de autismo (Razão de Risco= 6.0), após as vacinas contra DTaP contendo timerosal em comparação com as vacinas DTaP isentas de timerosal. A proporção masculino / feminino indicou que o TEA foi encontrado mais em crianças de sexo masculino do que feminino, após as vacinas DTaP contendo timerosal.

Em continuidade ao estudo anterior, Geier *et al.* (2004) novamente avaliou crianças que receberam vacinas contra a DTaP contendo timerosal e crianças que receberam vacinas DTaP isentas de timerosal, administradas entre os anos de 1997 a 2000 com base em uma avaliação de eventos adversos relatados no VAERS. O estudo concluiu 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.

No ano seguinte, mais um estudo de Geier *et al.* (2005) realizado 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, avaliou a base de dados do VSD para exposição cumulativa ao mercúrio de timerosal contido em vacinas, em crianças com 1, 2, 3 e 6 meses de idade nascidos de 1992 a 1997 e o eventual risco de desenvolver transtornos de 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 dois mostrou associações significativas entre exposições cumulativas ao timerosal e TEA dentre outros transtornos, afirmando que a exposição ao timerosal administrados nos EUA foi um fator de risco significativo consistente para o desenvolvimento de transtornos de neurodesenvolvimento.

Os três estudos mostram pesquisas no mesmo período, base de dados e desenho. Apenas no segundo estudo, realizado em 2005, os autores acrescentaram mais um ano em comparação ao estudo de 2004 e utilizaram outros eventos adversos para servir de controle e ajuste da composição demográfica. (GEIER, D. A.; GEIER, 2005).

Os estudos não apresentam garantias de precisão dos dados obtidos. Vários fatores podem ter contribuído para uma subnotificação do número de eventos adversos, uma vez que o VAERS é um sistema de relatório passivo, monitorado pelo CDC e FDA, onde profissionais de cuidados de saúde ou até mesmo pais podem notificar um evento adverso após a vacinação. Além disso, os autores não revelaram

quais os termos de diagnóstico ou sintomas foram extraídos do banco de dados VAERS ou como 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.

O estudo de Fombonne *et al.* (2006) teve o objetivo de analisar a prevalência de transtornos do neurodesenvolvimento em Montreal, Canadá, em 27.749 crianças nascidas entre 1987 e 1998, que frequentaram 55 escolas do conselho escolar de língua inglesa e avaliar o comportamento das taxas de TEA, através de mudanças no cronograma de vacinação infantil contra Sarampo-Caxumba-Rubéola (MMR).

Crianças com TEA foram identificadas por equipes preparadas para atender crianças com necessidades especiais, que constataram a exposição acumulada aos 2 anos de idade ao timerosal. A exposição ao etilmercúrio variou de média (100 a 125 µg) 1987 a 1991 para alta (200-225µg) de 1992 a 1995, e para zero a partir de 1996, quando o timerosal foi totalmente descontinuado. A cobertura da MMR foi estimada através de levantamentos das taxas de vacinação. O cronograma de imunização incluiu uma dose única de MMR aos 12 meses de idade até 1995 e uma segunda dose aos 18 meses de idade foi adicionada após 1996.

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 (0,83% e 0,60%). Os autores utilizaram modelos de regressão logística e não encontraram nenhum efeito significativo da exposição ao timerosal como variável contínua ou categórica. Assim, a exposição ao timerosal não foi considerada relacionada à tendência crescente na prevalência do TEA.

Os autores entendem como fatores que contabilizaram aumento neste estudo em Montreal, a ampliação de conceitos e critérios de diagnóstico, maior conscientização e melhor acesso a serviços de saúde.

O estudo apresenta várias limitações, como: dados obtidos através dos códigos administrativos de diagnóstico de TEA; crianças não puderam ser avaliadas individualmente para confirmação diagnóstica, apesar da maioria das crianças terem sido diagnosticadas em um centro médico terceirizado; impossibilidade de controlar se um grande número de crianças com TEA, identificadas na pesquisa, migrou para

outras escolas, conhecidas por terem uma política proativa de integração e apoio de crianças com TEA; dados sobre a regressão no decurso do desenvolvimento de crianças com TEA não estavam disponíveis.

O estudo de Hviid *et al.* (2003) utiliza o sistema Dinamarquês 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 DTP, sendo que o timerosal foi removido em 1992. A vacina contra DTwP (livre de timerosal) continuou a ser administrada até 1997, período em que a Dinamarca mudou para uma vacina acelular. Usando o sistema de registo civil dinamarquês, os autores consideraram crianças que nasceram entre 1º de janeiro de 1990 e 31 de dezembro de 1996 através de registos de vacinação na *National Board of Health* e seus registos de saúde pertinentes no *Danish Psychiatric Central Register*, o *National Hospital Discharge Register* e o *Danish Medical Birth Registry*. 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 de idade.

Com base nas doses administradas nas cinco primeiras semanas, nove semanas e 10 meses de idade, uma criança na Dinamarca antes de 1992 poderia receber um total de 125 µg de etilmercúrio. Após 1992, a exposição foi nula. As taxas de incidência foram analisadas com regressão de Poisson para calcular uma razão de taxa, por 25 µg de aumento de etilmercúrio, de acordo com o histórico de vacinação. 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 (95% CI: 0,06-1,20), para outros TEAs, a razão da taxa foi de 1,12 (IC 95%: 0,88-1,43). Quando acréscimos de 25, 75 e 125 µg de Hg são comparados, os índices de taxa e ICs foram semelhantes.

Para avaliar a possível classificação errada da vacina contendo timerosal ou sem timerosal durante o período de transição (1992), os dados foram reavaliados, excluindo 1992 e os resultados novamente foram semelhantes. Para abordar possíveis fatores de confusão que poderiam ter mudado na população ao longo do tempo, os dados foram analisados restringindo a coorte até 1991-1993 e os

resultados novamente foram semelhantes. Foi utilizada uma única imputação para avaliar o impacto dos valores perdidos e nenhum impacto foi detectado. Os autores também avaliaram a incidência geral do autismo na Dinamarca durante o período de estudo e encontraram um aumento significativo por ano (RR: 1,24; IC 95%: 1,17-1,31), mesmo após a descontinuação do timerosal em vacinas. Os autores concluíram que, embora haja um aumento na incidência de autismo, não há evidências de associação entre vacinas contendo doses de timerosal e autismo na coorte que estudaram e sem indicação de associação dose-resposta.

Segundo os autores, o fato de todas as crianças na Dinamarca receberem vacinas de um único fabricante (Governo), possibilitou uma melhor verificação de exposições. As fontes potenciais de erro, como as vacinas recebidas durante o período de transição de 1992 e as alterações no diagnóstico de autismo durante o período de estudo, foram antecipadas e as análises foram realizadas para avaliar o possível impacto. Uma deficiência do estudo foi o fato da validade dos diagnósticos TEA não terem sido verificados. Os autores basearam-se em artigo publicado usando os mesmos bancos de dados em que a validade do diagnóstico de TEA foi confirmada em 37 (92%) de 40 crianças. A exposição máxima ao timerosal na Dinamarca foi de 125µg etilmercúrio, ou seja, menor do que a exposição máxima potencial relatada em estudos anteriores nos Estados Unidos. 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.

O estudo de Andrews *et al* (2004) foi realizado no Reino Unido usando o Banco de Dados de Pesquisa de Prática Geral . Neste estudo retrospectivo, 100.572 crianças termo e 2.471 crianças pré-termo que nasceram de 1988 a 1997 e tiveram pelo menos 2 anos de acompanhamento de seus históricos de vacinação e diagnósticos de vários transtornos de desenvolvimento neurológico. Os dados utilizados para associação entre timerosal e TEA, bem como as subcategorias de TEA, foram avaliados através de um modelo de riscos proporcionais de Cox. A dose de vacina DTP contendo timerosal e DT, foi calculada para cada criança usando um método que refletiu tanto a dose total como a idade de vacinação, de modo que comparações poderiam ser feitas entre crianças que receberam uma dose mais alta de etilmercúrio no início da vida e as crianças que receberam vacinações mais tarde

e / ou as doses que faltaram. No grupo de termos, 96% das crianças eventualmente receberam todas as 3 doses de DTP / DT.

No grupo de termos, foram efetivados 104 diagnósticos (0,1%) para TEA. Os valores de P em dois lados com taxas de risco e ICs foram calculados separadamente para lactentes termo e pré-termo, e os dados foram analisados após exclusão de todas as crianças que não receberam 3 doses de vacina até 366 dias, para minimizar o viés potencial relacionado à exposição. Para subcategorias de TEA, como Transtorno Geral do Desenvolvimento, atraso de desenvolvimento não especificado e déficit de atenção, houve um efeito protetor associado à exposição ao timerosal.

A validação foi realizada pela revisão de registros médicos de atenção primária para 152 crianças com diagnóstico neurológico. As datas da vacinação foram precisas e em 122 (80%), confirmou-se que a criança apresentava a condição codificada. Nos outros 30 (20%), não houve registro do diagnóstico, foi codificado de forma incorreta, ou o diagnóstico refletiu apenas a preocupação dos pais. Nas 122 crianças com diagnóstico confirmado, 48 foram problemas transitórios e 31 foram de longo prazo; especificamente, 24 (89%) de 27 diagnósticos de Tiques foram relatados como transitórios. Os autores concluíram que a associação limítrofe encontrada entre a exposição de timerosal e os Transtornos de Tiques provavelmente teriam sido um efeito casual ou resultado da confusão e que não houve evidência de neurotoxicidade em lactentes ou crianças expostas ao timerosal em vacinas.

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 foram incluídos para análise, a grande maioria de exclusões foram por causa de datas de nascimento faltantes, 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 TND, foram adequadas para evitar possíveis confusões. Os métodos, a abordagem analítica e a técnica estatística são descritos de forma clara e apropriados. Houve uma proporção elevada 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 tempo.

Os autores também reconheceram uma necessidade de controlar o status socioeconômico ou considerar condições médicas não registradas, embora o possível impacto desses fatores não seja claro. Uma limitação potencial de todas as análises que dependem de dados de código de diagnóstico são a possível variabilidade sobre a forma como os médicos registram diagnósticos e o potencial impacto da queixa principal no diagnóstico final. No entanto, esse tipo de viés diagnóstico pode levar a associações espúrias, em vez de uma falta de associação como encontrada neste estudo.

Verstraeten *et al.* (2003) realizou um estudo de Coorte retrospectivo de 2 fases utilizando bancos de dados informatizados de organizações de manutenção de saúde (HMOs). Na Fase I examinou as associações entre TEA e exposição ao timerosal em 124.170 crianças que nasceram entre 1992 e 1999 em 2 HMOs (A e B). Na fase II, os distúrbios mais comuns associados à exposição na fase I foram reavaliados entre 16.717 crianças que nasceram entre 1991 e 1997 em outro HMO (C). Foram calculados riscos relativos para TEA por dose de 12,5 microgramas de EtHg no primeiro, terceiro e sétimo mês de vida. Em nenhuma análise foram encontrados riscos significativos para TEA.

3.4. Estudos Ecológicos

No artigo de Geier *et al.* (2006) um estudo ecológico foi realizado para avaliar TEA reportados ao VAERS de 1991 a 2004 por data de recebimento e administração da vacina. A análise de tendências estatísticas foi empregada para avaliar os efeitos da remoção de timerosal na proporção de TEA reportados ao VAERS. Houve um pico na proporção dos relatos recebidos pelo VAERS em 2001-2002 e na proporção de relatos pela data da administração da vacina em 1998. Houve reduções significativas na proporção de relatos de TEA quando o timerosal começou a ser removido das vacinas infantis nos EUA, a partir de meados de 1999 em diante. O

estudo fornece evidência epidemiológica mostrando que, à medida que o timerosal foi retirado de vacinas infantis, o número de registros de TEA diminuiu. Este estudo foi contestado por Schechter *et al.* (2008), o qual afirmou que o artigo é fundamentalmente limitado porque avaliou a tendência nos aumentos trimestrais em pacientes com autismo sem considerar a idade de todos ou dos novos pacientes ou o denominador de população. Em vez disso, deveria analisar os dados para medir a prevalência de todos os pacientes de autismo por ano de nascimento ou por idade, o qual os autores não encontraram queda na prevalência, correspondente à diminuição da exposição ao timerosal.

No estudo de Young *et al.* (2008) os autores avaliaram possíveis associações entre TEA e exposição ao etilmercúrio a partir de vacinas contendo timerosal, examinando o VSD. Um total de 278.624 indivíduos foram identificados em coortes de nascimento de 1990-1996 que receberam sua primeira vacinação oral contra a poliomielite aos 3 meses de idade na VSD. As exposições ao EtHg foram calculadas por nascimento e janelas de exposição específicas do nascimento aos 7 meses e do nascimento aos 13 meses de idade. Foram observadas taxas significativamente mais elevadas para o TEA e outros transtornos com exposição ao timerosal. Em contrapartida, nenhum dos resultados do controle apresentou taxas significativamente levadas com exposição ao timerosal.

Ao considerar limitações potenciais para o estudo, os autores não conseguiram vincular a exposição de vacinas nos registros de pacientes individuais. As doses individuais de vacina não podem ser diretamente atribuídas a pacientes individuais. Assim, os resultados do estudo representam dose e prevalência de TEA agregados para um determinado ano nascimento e não análises individuais.

Outra limitação do estudo foi a impossibilidade de verificar a exposição total de Hg em cada criança. O estudo só conseguiu detectar diferenças na exposição de vacinas que foram registradas na VSD. Outras fontes potenciais, como o consumo de peixe ou a exposição ambiental, não puderam ser examinadas.

Schechter *et al.*, (2008) elaborou um estudo de tendências no tempo da prevalência por idade e nascimento de crianças com autismo que foram clientes ativos do *California Department of Developmental Services* (DDS). A prevalência estimada de TEA para crianças a cada ano de idade de 3 a 12 anos aumentou ao longo do período de estudo. A prevalência estimada de clientes do DDS de 3 a 5

anos com TEA aumentou para cada trimestre de janeiro de 1995 até março de 2007. Desde 2004, o aumento absoluto e a taxa de aumento em clientes de DDS de 3 a 5 anos com TEA foram superiores em clientes DDS das mesmas idades em qualquer condição elegível, incluindo TEA. Os dados do DDS não mostram nenhum recuo recente no TEA na Califórnia, apesar da exclusão do timerosal de quase todas as vacinas infantis. Os dados DDS não suportam a hipótese de que a exposição ao timerosal durante a infância é uma causa primária do TEA.

O banco de dados DDS, segundo os autores, não inclui todas as crianças com TEA na Califórnia. A proporção de todas as crianças com TEA atendidas pelo DDS pode ter sido afetada por restrições orçamentárias do programa, diretrizes administrativas e tendências para o diagnóstico em idades mais jovens. Além disso, não foram avaliados registros médico corroborando os diagnósticos de TEA. A análise é limitada pela escassez de dados reais sobre a exposição máxima ou média de timerosal na Califórnia para comparação com tendências de TEA. Embora a vacinação tenha sido a principal fonte de exposição ao timerosal na infância, uma pequena proporção de crianças durante o período de estudo teria sido exposta adicionalmente ao timerosal no útero, através da imunização materna ou imunoglobulina durante a gravidez. De modo semelhante, outras fontes de exposição como metilmercúrio, através do consumo de peixe ou leite humano, não foram avaliados.

No estudo de Geier *et al.* (2004), os autores compararam a quantidade média de etilmercúrio na vacinação infantil com o número de casos de TEA relatados ao Departamento de Educação dos EUA, utilizando dados de 1981 a 1985 e 1990 até 1996. Para determinar a prevalência de TEA, foram realizadas avaliações dos sumários de vigilância biológica dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), dos conjuntos de dados do Departamento de Educação dos EUA e das estimativas anuais de nascidos vivos do CDC. Os autores verificaram RCs estatisticamente significativos para o desenvolvimento do TEA após o aumento das doses de mercúrio de vacinas contendo timerosal (coortes de nascimento: 1985 e 1990-1995) em comparação com uma data base (coorte de nascimentos: 1984). Assim como os demais estudos epidemiológicos analisados nesta revisão, a precisão dos registros do banco de dados do Departamento de Educação dos EUA não pôde ser validada para cada um dos períodos analisados. Assim como foi

descrito como a exposição ao etilmercúrio foi calculada ou quais as vacinas foram avaliadas. Aparentemente as doses foram distribuídas por ano de nascimento para se obter uma dose média.

As limitações incluem o fato de que o número de vacinas distribuídas em um determinado ano pode não corresponder ao número administrado; além disso, não foi possível avaliar o histórico de vacinação através do relatório do Departamento de Educação. Embora seja aceitável que a prevalência do autismo tenha aumentado ao mesmo tempo que a exposição ao timerosal aumentou (com a introdução de novas vacinas), porém a correlação não prova a causalidade e essas hipóteses deveriam ser melhor investigadas.

Outros 2 estudos ecológicos descreveram dados da Suécia e Dinamarca. O primeiro artigo Stehr-Green *et al.*, (2003) relatou a incidência ou o número de casos de TEA na Suécia e na Dinamarca de 1987 a 1999. Os autores calcularam a exposição cumulativa ao etilmercúrio multiplicando a quantidade em vacinas utilizadas no momento por taxas de cobertura de vacinação (geralmente > 95%) para cada nascimento e compararam os resultados com a incidência de TEA. Tanto Suécia como Dinamarca interrompeu o uso de timerosal durante o período de estudo, em 1992. Os resultados para ambos os países foram semelhantes. A incidência de autismo ou o número de casos aumentou ao longo do período de estudo e continuou a aumentar (embora com alguma flutuação) após a eliminação do timerosal como conservante nas vacinas. Os dados são mais consistentes na Dinamarca, onde a prevalência de TEA aumenta substancialmente após a interrupção do timerosal. Os autores concluíram que seu estudo constitui evidências convincentes contra uma correlação timerosal TEA.

Embora a qualidade dos registros de diagnósticos de TEA e taxas de vacinação, bem como o tamanho e estabilidade da população estudada sejam apontados como pontos fortes do trabalho. Uma limitação é que os dados de incidência foram fornecidos para a Suécia, mas não para a Dinamarca. No entanto, os dados da Dinamarca foram extraídos de uma segunda publicação, discutida adiante (MADSEN *et al.*, 2003).

O estudo possui limitações, relatadas pelos próprios autores que incluem a incapacidade de controlar ou identificar fatores como a exposição ambiental a outras fontes de mercúrio como o metilmercúrio; os critérios para o diagnóstico de TEA

mudaram e se ampliaram ao longo dos anos, dificultando a interpretação de um aumento de incidência ou prevalência.

O artigo de Madsen *et al* (2003) usou o mesmo conjunto de dados, mas avaliou dados apenas da Dinamarca. Este estudo expandiu a informação da Dinamarca para incluir 1961-1970, quando a dose cumulativa de etilmercúrio era de 200 µg de Hg nos primeiros 15 meses de vida e 1970-1992, quando a dose era de 125 µg de Hg nos primeiros 10 meses de vida, bem como 1992-2000, quando as vacinas na Dinamarca não continham timerosal. A incidência de autismo foi estável até 1990 e depois aumentou ao longo do período de estudo, incluindo o período em que o timerosal não foi incluído mais nas vacinas. Os autores concluíram que não há evidências de associação entre o uso de timerosal em vacinas e autismo.

As limitações deste estudo são semelhantes às discutidas no artigo de Stehr-Green *et al* (2003). Além disso, como os dados não estavam disponíveis, os pacientes ambulatoriais com diagnóstico de TEA não foram contados até 1995. Isso aumentaria as taxas de incidência em 1995 em relação aos anos anteriores, conforme discutido pelos autores. As taxas continuariam a aumentar após 1995, no entanto, quando os pacientes ambulatoriais continuassem a ser contados, portanto, isso não é susceptível de afetar as conclusões gerais da análise.

Lazoff *et al*. (2010) determinou as taxas de prevalência de Transtorno Global de Desenvolvimento (TGD) entre crianças em idade escolar e avaliou o impacto da interrupção do uso de timerosal em 1996 nas vacinas de rotina da infância nas taxas de TGD. O TGD é um grupo de distúrbios que começam na infância, causando deficiências na linguagem, comunicação, interação social e nos padrões de comportamento repetitivos ou estereotipados. O TGD faz parte do grupo de distúrbios de TEA e a partir deste momento será citado como TEA.

Um total de 23.635 crianças que frequentavam escolas do jardim de infância ao 11º ano foram entrevistadas em 71 escolas do Conselho Escolar Inglês Montreal. Para as crianças com TEA, foram obtidas informações sobre seu subtipo de diagnóstico, idade, sexo, grau e escola. As taxas de prevalência foram calculadas para toda a população escolar e para cada grau. As taxas de prevalência também foram comparadas para crianças nascidas antes ou após 1996. Foram identificados 187 alunos (relação masculino /feminino: 5,4: 1) com TGD, correspondendo a uma prevalência de 0,79% (IC 95%: 0,68 a 0,90%). A prevalência para TEA foi de 0,25%.

O estudo concluiu que a interrupção do uso de timerosal em vacinas não modificou o risco de TEA.

Embora muitas das crianças incluídas no estudo tenham sido diagnosticadas em um hospital pediátrico, nenhuma validação clínica dos casos foi realizada. A falta de associação entre as taxas crescentes de TEA e as mudanças na exposição ao timerosal durante o estudo foi baseada em dados agregados. Algumas escolas especiais em Montreal que prestam serviços a crianças com atraso mentais, às vezes associadas ao TEA, não foram incluídas no estudo, levando a uma subestimação potencial da verdadeira taxa populacional.

CONCLUSÃO

Esta revisão buscou realizar uma análise dos estudos epidemiológicos publicados entre os anos 2000 e 2017, sobre associação entre a exposição ao timerosal presente em vacinas infantis e o risco de adquirir Transtorno do Espectro Autista (TEA), bem como avaliar se há um consenso entre os pesquisadores em todo o mundo. Foram observadas várias limitações semelhantes a todas as pesquisas, principalmente no que diz respeito aos dados que, em sua maioria, foram baseados em registros eletrônicos de eventos adversos com vacinas. Tais registros, devido a suas características operacionais, se mostraram passíveis de incertezas quanto à precisão dos dados informados, como: critérios de diagnósticos; datas em que os indivíduos foram expostos a vacinas contendo timerosal, influência de outras fontes de mercúrio e quantidades de doses recebidas.

Foi constatado que não houve uma melhora na qualidade dos estudos epidemiológicos, em relação às limitações apresentadas desde as primeiras pesquisas em 2003 até as publicações atuais.

Nos estudos realizados nos últimos anos, particularmente nos Estados Unidos, observou-se que a mesma base de dados e períodos de exposição, foram utilizados em vários artigos, variando apenas alguns aspectos como subcategorias de TEA, tipo de vacina ou adotando outros eventos adversos não relacionados a TEA, como forma de controlar os resultados.

Tabela 9 - Características dos estudos nos EUA

AUTOR/ANO	DESENHO	BASE DADOS	CRITERIO DIAGN.	CONTR. VIES	PERÍODO ESTUDO	DOSE MAX.	IDADE
(GEIER, M. R.; GEIER, 2003)	COORTE	VAERS	DSM-4	SIM	1992-2000	NI	NA
(STEHR-GREEN et al., 2003)	ECOLOG	DNR	ICD - 8/9/10	NÃO	1987-1999	237,5	2 A10
(VERSTRAETEN et al., 2003)	COORTE	HMO	ICD-9	NÃO	1992-1999	187,5	>=4
(GEIER, D. A.; GEIER, 2004b)	ECOLOG	DER	AUTISM	NÃO	1981-1985 1990-1996	291	>=6
(GEIER, D. A.; GEIER, 2004a)	COORTE	VAERS	AUTISM	SIM	1997-2000	200	>=3,3
(GEIER, D. A.; GEIER, 2005)	COORTE	VAERS	AUTISM	SIM	1997-2001	275	1,3
(GEIER, D. A.; GEIER, 2006b)	COORTE	VAERS	AUTISM	SIM	1994-1998	200	NI
(GEIER, D. A.; GEIER, 2006a)	ECOLOG	VAERS	AUTISM	SIM	1991-2004	187,5	<=5
(SCHECHTER; GREYER, 2008)	ECOLOG	CDDS	AUTISM	NÃO	1995-2007	237,5	>=3
(YOUNG; GEIER; GEIER, 2008)	ECOLOG	VSD	ICD-9	SIM	1990-1996	Por 100	1,7 A 6,4
(PRICE et al., 2010)	CASO-CONT	COM	ICD-9	NÃO	1994-1999	262,5	6 A 13
(GALLAGHER; GOODMAN, 2010)	CASO-CONT	NIHS	AUTISM	NÃO	1997-2002	NI	>=3
(GEIER, D. A. et al., 2013)	CASO-CONT	VAERS	ICD-9	SIM	1998-2000	200	4,2+- 1,54

(GEIER, D. A.; KERN; GEIER, 2016)	CASO-CONT	VAERS	DSM-4	NÃO	1998-2003	NI	2 A 6
(GEIER, D. A. et al., 2017)	CASO-CONT	VSD	ICD-9	SIM	1991-2000	100	4,1 A 5,7
(GEIER, D. A.; KERN; GEIER, 2017)	CASO-CONT	VSD	ICD-9	SIM	1991-2000	37,5	8,05

Fonte: O Autor, 2017

De maneira global, não houve um consenso entre os pesquisadores sobre a associação entre a exposição ao timerosal e TEA. Dentre os 23 estudos, os que relataram ter encontrado uma associação foram todos realizados nos Estados Unidos. Nos demais países como Japão, Dinamarca, Suécia, Canadá e Reino Unido, os pesquisadores não associaram TEA à exposição ao timerosal. Mesmo nos Estados Unidos, os resultados são controversos, pois três estudos não associaram TEA ao timerosal, quando utilizaram bases de dados diferentes.

Tabela 10 - Estudos realizados nos EUA

AUTOR	TÍTULO	ASSOCIAÇÃO
(GEIER, M. R.; GEIER, 2003)	Neurodevelopmental Disorders after Thimerosal-Containing Vaccines: A Brief Communication	SIM
(STEHR-GREEN et al., 2003)	Autism and Thimerosal-Containing Vaccines Lack of Consistent Evidence for an Association	NÃO
(VERSTRAETEN et al., 2003)	Safety of Thimerosal-Containing Vaccines: A Two-Phased Study of Computerized Health Maintenance Organization Databases	NÃO
(GEIER, D. A.; GEIER, 2004b)	A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal- -containing childhood vaccines on the population prevalence of autism	SIM
(GEIER, D. A.; GEIER, 2004a)	Neurodevelopmental Disorders Following Thimerosal-Containing Childhood Immunizations: A Follow-Up Analysis	SIM
(GEIER, D. A.; GEIER, 2005)	A two-phased population epidemiological study of the safety of thimerosal-containing vaccines: a follow-up analysis	SIM

		SIM
(GEIER, D. A.; GEIER, 2006b)	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	
(GEIER, D. A.; GEIER, 2006a)	An assessment of downward trends in neurodevelopmental disorders in the United States following removal of thimerosal from childhood vaccines	SIM
(SCHECHTER; GREYER, 2008)	Continuing Increases in Autism Reported to California's Developmental Services System	NÃO
(YOUNG; GEIER; GEIER, 2008)	Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: An assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink	SIM
(PRICE et al., 2010)	Prenatal and Infant Exposure to Thimerosal From Vaccines and Immunoglobulins and Risk of Autism	NÃO
(GALLAGHER; GOODMAN, 2010)	HEPATITIS B VACCINATION OF MALE NEONATES AND AUTISM DIAGNOSIS, NHIS 1997–2002	SIM
(GEIER, D. A. et al., 2013)	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	SIM
(GEIER, D. A.; KERN; GEIER, 2016)	A Two-Phase Case-Control Study of Autism Risk Among Children Born From the Late 1990s Through the Early 2000s in the United States	SIM
(GEIER, D. A. et al., 2017)	Abnormal Brain Connectivity Spectrum Disorders Following Thimerosal Administration: A Prospective Longitudinal Case–Control Assessment of Medical Records in the Vaccine Safety Datalink	SIM
(GEIER, D. A.; KERN; GEIER, 2017)	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	SIM

Fonte: O Autor, 2017

Já em relação aos artigos publicados por autores de outros países, embora em menor quantidade e também com a utilização de bases eletrônicas. Houve uma variedade de sistemas de coleta de informações sobre eventos adversos, características próprias de cada país, em termos de qualificação de pessoal para realizar diagnósticos; maior clareza na identificação do critério utilizado no estudo, o que não ocorreu nas pesquisas americanas, onde foi utilizado o termo autismo, bem

como os períodos de estudo, dose máxima e idade média foram compatíveis com o que foi apresentado nos estudos dos Estados Unidos.

Tabela 11 - Características dos estudos realizados nos demais países

AUTOR/ANO	DESENHO	BASE DADOS	CRITERIO DIAG	CONTR. VIES	PERÍODO ESTUDO	DOSE MAX.	IDADE
(MADSEN et al., 2003)	ECOLOG	DNR	ICD - 8/9/10	NÃO	1971-2000	200-400	2 a 10
(HVIID et al., 2003)	COORTE	DNR	ICD - 8/10	SIM	1990 - 1996	75	4,7
(ANDREWS et al., 2004)	COORTE	GPRD	ICD-8/9	SIM	1988-1997	187,5	4,4
(FOMBONNE et al., 2006)	COORTE	LBPSB	DSM-4	NÃO	1987-1998	100	>=5
(MAJEWSKA et al., 2010)	CASO-CONT	CLIN	DSM-4	SIM	2007-2009	NI	3-4 E 7-9
((LAZOFF et al., 2010)	ECOLOG	EMSB	DSM-4	NÃO	1991-2002	200	6 A 17
(UNO et al., 2015)	CASO-CONT	YPDC	DSM-5	NÃO	1986-1992	650	<=3

Fonte: O Autor, 2017

Particularmente, o estudo de Majewska et al. (2010) realizado na Polônia não avaliou a associação entre timerosal e TEA, mas sim a quantidade de mercúrio em amostras de cabelo de crianças autistas e não autistas, tendo concluído que as crianças autistas apresentavam uma concentração maior de mercúrio e tinha reações adversas com maior frequência de que as demais crianças, não afirmando que a exposição causou o transtorno.

Com relação a um consenso entre os pesquisadores sobre a associação, também foi possível observar nos estudos dos países da Europa e Ásia, diferentemente dos Estados Unidos, não foram encontradas evidencias de associação entre o timerosal e o TEA em nenhuma pesquisa.

Tabela 12 - Estudos nos demais países pesquisados

AUTOR	PAÍS	TÍTULO	ASSOCIAÇÃO
(MADSEN et al., 2003)	DINAMARCA	Thimerosal and the Occurrence of Autism: Negative Ecological Evidence From Danish Population-Based Data	NÃO
(HVIID et al., 2003)	DINAMARCA	Association Between Thimerosal-Containing Vaccine and Autism	NÃO
(ANDREWS et al., 2004)	R. UNIDO	Thimerosal Exposure in Infants and Developmental Disorders: A Retrospective Cohort Study in the United Kingdom Does Not Support a Causal Association	NÃO
(FOMBONNE et al., 2006)	CANADÁ	Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders	NÃO
(MAJEWSKA et al., 2010)	POLÔNIA	Age-dependent lower or higher levels of hair mercury in autistic children than in healthy controls	NÃO
((LAZOFF et al., 2010)	CANADÁ	Prevalence of Pervasive Developmental Disorders Among Children at the English Montreal School Board	NÃO
(UNO et al., 2015)	JAPÃO	Early exposure to the combined measles–mumps–rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder	NÃO

Fonte: O Autor, 2017

Os resultados sugerem que os estudos ainda são incipientes para confirmar uma relação causal entre timerosal e TEA. Se por um lado estudos com amostras menores tendem a ser mais controlados, 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 metais, podem influenciar no 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 Transtornos do Espectro Autista como informado anteriormente, tem aumentado em todo o mundo, por 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 exposições.

Neste estudo, foi possível observar que pesquisas em países territorialmente menores e populações reduzidas e conseqüentemente mais homogêneas, onde as variáveis de confundimento tendem a ser abreviadas, uma vez que os fatores como hábitos alimentares, poluição, acesso a serviços de saúde mais abrangentes, não foram encontradas associações. Em contrapartida países como os Estados Unidos, com população e território abrangentes e heterogeneidade da população, os autores sugeriram associação, porém, os mesmos relatam com riqueza de detalhes, várias limitações importantes citadas neste estudo.

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

Mediante os resultados analisados, sugestões que podem contribuir para pesquisas futuras, são:

Adoção de critérios de diagnósticos bem definidos, que não tenha ocorrido nenhuma alteração no período de observado que possa prejudicar o estudo;

Utilização de dados de fontes seguras, ou seja, que tenham sido preenchidos por profissionais de saúde, treinados para esta finalidade;

Melhoria nos registros para que forneçam informações relativas a outras fontes de exposição, quando houver;

Utilização de dados de saúde das mães como, dependência química, tabagismo, medicamentos durante a gravidez, etc.

REFERÊNCIAS

(LAZOFF ET AL., 2010). Among Children at the English Montreal School Board. *Revue*, v. 55, n. 11, p. 715–720, 2010.

ABRAHAMS, B. S.; GESCHWIND, D. H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet*, v. 9, n. 5, p. 341–355, 2008.

ALBIZZATI, A. *et al.* Normal concentrations of heavy metals in autistic spectrum disorders. *Minerva Pediatrica*, v. 64, n. 1, p. 27–31, 2012.

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*. [S.l: s.n.], 2015. v. 19.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. p. 143–147, 1980.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION APA. *DSM-V-TR - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. [S.l: s.n.], 2013.

ANDREWS, N. *et al.* Thimerosal Exposure in Infants and Developmental Disorders: A Retrospective Cohort Study in the United Kingdom Does Not Support a Causal Association. *Pediatrics*, v. 114, n. 3, p. 584–591, 2004. Disponível em: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/3/584%5Cnhttp://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2003-1177-L%5Cnhttps://www.researchgate.net/publication/8369458_Thimerosal_Exposure_in_Infants_and_Developmental_Disorders_A_Retrospective_C>.

ARABI, M. Bull spermatozoa under mercury stress. *Reproduction in Domestic Animals*, v. 40, n. 5, p. 454–459, 2005.

BARBOSA, A. 2009. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO ESCOLA

DE QUÍMICA A Formação de Competências para Inovar através de Processos de Transferência de Tecnologia : um estudo de caso ANTONIO DE PÁDUA RISOLIA BARBOSA A Formação de Competências para Inovar através de Proc. 2009.

BASTOS, W. R.; LACERDA, L. D. A Contaminação Por Mercúrio Na Bacia Do Rio Madeira: Uma Breve Revisão. *Geochimi Brasil*, v. 18, n. 2, p. 99–114, 2004.

BATANONY, A.; AHMED, M. Occupational Exposure to Mercury among Workers in a Fluorescent Lamp Factory, Quisna Industrial Zone, Egypt. p. 149–156, 2013.

BELMONTE, M. K. *et al.* Autism as a disorder of neural information processing: directions for research and targets for therapy. *Molecular psychiatry*, v. 9, n. 7, p. 646–63, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15037868>>.

BERNHOF, R. A. Mercury toxicity and treatment: A review of the literature. *Journal of Environmental and Public Health*, v. 2012, 2012.

BRASIL. *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação*. [S.l: s.n.], 2014.

CASTOLDI, A. F. *et al.* Neurodevelopmental toxicity of methylmercury: Laboratory animal data and their contribution to human risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 51, n. 2, p. 215–229, 2008.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. *Index @ Www.Cdc.Gov. 2012 West Nile virus update*. [S.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/index.htm>>. , 2012

CLARKSON, T. W.; MAGOS, L.; MYERS, G. J. The Toxicology of Mercury — Current Exposures and Clinical Manifestations. *N Engl J Med*, v. 349, p. 1731–7, 2003.

CLEMENTS, C. J. The evidence for the safety of thiomersal in newborn and infant vaccines. *Vaccine*, v. 22, n. 15–16, p. 1854–1861, 2004.

CLIFTON, J. C. Mercury Exposure and Public Health. *Pediatric Clinics of North America*, v. 54, n. 2, p. 237.e1-237.e45, 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395507000338>>.

CROEN, L. A. *et al.* Maternal Rh D status, anti-D immune globulin exposure during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 199, n. 3, 2008.

CURRENTI, S. A. Understanding and determining the etiology of autism. *Cellular and Molecular Neurobiology*, v. 30, n. 2, p. 161–171, 2010.

DOREA, J. G.; FARINA, M.; ROCHA, J. B. T. Toxicity of ethylmercury (and Thimerosal): A comparison with methylmercury. *Journal of Applied Toxicology*, v. 33, n. 8, p. 700–711, 2013.

DECHARAT, S. *et al.* Determination of mercury exposure among dental health workers in Nakhon Si Thammarat Province, Thailand. *Journal of Toxicology*, v. 2014, 2014.

DINIZ, MARIANA DE OLIVEIRA AND FERREIRA, L. C. D. S. Biotechnology applied to the development of vaccines. v. 24, n. 70, p. 19–30, 2010.

DOREA, J. G. Mercury and lead during breast-feeding. *The British journal of nutrition*, v. 92, n. 1, p. 21–40, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15230985>>.

DRAKE, P. L. *et al.* Occupational exposure to airborne mercury during gold mining operations near El Callao, Venezuela. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, v. 74, n. 3, p. 206–212, 2001.

DURUIBE, J. O.; OGWUEGBU, C.; EGWURUGWU, J. N. Heavy metal pollution and human biotoxic effects. *International Journal of Physical Sciences*, v. 2, n. 5, p. 112–118, 2007. Disponível em: <<http://www.academicjournals.org/IJPS>>.

ECHEVERRIA, D. *et al.* Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam Hg(o): new distinctions between recent exposure and Hg body burden. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, v. 12, n. 11, p. 971–980, 1998.

ELSABBAGH, M. *et al.* Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Research*, v. 5, n. 3, p. 160–179, 2012.

ELSABBAGH, M.; JOHNSON, M. H. Getting answers from babies about autism. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 14, n. 2, p. 81–87, 2010.

ELY, J. T. A. Mercury Induced Alzheimer's Disease: Accelerating Incidence? *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 67, n. 6, p. 0800–0806, 2001.

Disponível em:

<<http://link.springer.de/link/service/journals/00128/bibs/1067006/10670800.htm>>.

FARLEY, M. A. *et al.* Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Research*, v. 2, n. 2, p. 109–118, 2009.

FERNANDA, M.; CARNEIRO, H. Avaliação da distribuição , metabolismo e nefrotoxicidade do timerosal - um conservante a base de mercúrio usado em vacinas - utilizando modelos in vivo e in vitro Avaliação da distribuição , metabolismo e nefrotoxicidade do timerosal - um conservante a b. 2014.

FOMBONNE, E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*, v. 65, n. 6, p. 591–598, 2009.

FOMBONNE, E. *et al.* Pervasive Developmental Disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and Links With Immunizations. *Pediatrics*, v. 118, n. 1, p. e139-150, 2006. Disponível em:

<<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/118/1/e139%5Cnhttp://pediatrics.aappublications.org/content/118/1/e139.full.pdf>>.

FOMBONNE, É. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 33, n. 4, p. 365–382, 2003.

GALLAGHER, C. M.; GOODMAN, M. S. Hepatitis B Vaccination of Male Neonates and Autism Diagnosis, NHIS 1997–2002. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, v. 73, n. 24, p. 1665–1677, 2010. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287394.2010.519317>%5Cnhttp://www.hisunim.org.il/images/documents/scientific_literature/Gallagher_Goodman_HepB_2010.pdf%5Cn<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21058170>>.

GANZ, M. L. The lifetime distribution of the incremental societal costs of autism. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, v. 161, n. 4, p. 343–349, 2007.

GEIER, D. A. *et al.* 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*, v. 2, n. 1, p. 25, 2013. Disponível em: <<http://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-9158-2-25>>.

GEIER, D. A. *et al.* Abnormal Brain Connectivity Spectrum Disorders Following Thimerosal Administration. *Dose-Response*, v. 15, n. 1, p. 155932581769084, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28539852>%0A<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5433557>%5Cn<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1559325817690849>%5Cnhttps://www.researchgate.net/publication/315327147_Abnormal_Brain_Connectivit>.

GEIER, D. A. *et al.* Neurodevelopmental Disorders , Maternal Rh-Negativity , and Rho (D) Immune Globulins : A R T I C L E. v. 29, n. 2, p. 272–280, 2008.

GEIER, D. A. *et al.* Thimerosal: Clinical, epidemiologic and biochemical studies.

Clinica Chimica Acta, v. 444, p. 212–220, 2015. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.02.030>>.

GEIER, D. A. *et al.* Thimerosal-containing hepatitis b vaccine exposure is highly associated with childhood obesity: A case-control study using the vaccine safety datalink. *North American Journal of Medical Sciences*, v. 8, n. 7, p. 297–306, 2016.

GEIER, D. A.; GEIER, M. R. A Case Series of Children with Apparent Mercury Toxic Encephalopathies Manifesting with Clinical Symptoms of Regressive Autistic Disorders. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, v. 70, n. 10, p. 837–851, 2007. Disponível em:
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287390701212141%5Cnhttps://www.researchgate.net/publication/6373722_A_Case_Series_of_Children_with_Apparent_Mercury_Toxic_Encephalopathies_Manifesting_with_Clinical_Symptoms_of_Regressive_Autistic_Disorders>.

GEIER, D. A.; GEIER, M. R. A two-phased population epidemiological study of the safety of thimerosal-containing vaccines: a follow-up analysis. *Med Sci Monit*, v. 11, n. 4, p. CR160-170, 2005.

GEIER, D. A.; GEIER, M. R. 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. *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, v. 69, n. 15, p. 1481–1495, 2006a.

GEIER, D. A.; GEIER, M. R. Early downward trends in neurodevelopmental disorders following removal of thimerosal-containing vaccines. *Journal of American Physicians and Surgeons*, v. 11, n. 1, p. 8–13, 2006b. Disponível em:
<<http://www.jpands.org/vol11no1/geier.pdf>>.

GEIER, D. A.; GEIER, M. R. Neurodevelopmental disorders following Thimerosal-containing Childhood immunizations: A follow-up analysis. *International Journal of Toxicology*, v. 23, p. 369–376, 2004.

GEIER, D. A.; KERN, J. K.; GEIER, M. R. A Two-Phase Case-Control Study of Autism Risk Among Children Born From the Late 1990s Through the Early 2000s in the United States. *Medical Science Monitor*, v. 22, p. 5196–5202, 2016. Disponível em: <<http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/900257>>.

GEIER, D. A.; KERN, J. K.; GEIER, M. R. 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. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, v. 42, p. 18–24, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.03.005>>.

GEIER, D. A; GEIER, M. R. A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, v. 10, n. 3, p. PI33-I39, 2004.

GEIER, D. A; GEIER, M. R. A prospective study of thimerosal-containing Rho(D)-immune globulin administration as a risk factor for autistic disorders. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, v. 20, n. 5, p. 385–90, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674242>>.

GEIER, M. R.; GEIER, D. A. Neurodevelopmental disorders after thimerosal-containing vaccines: a brief communication. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, v. 228, n. 6, p. 660–4, 2003. Disponível em: <[http://schizophreniahelppforyou.com/EXPERT_PAPER - Geier - Internet File.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12773696](http://schizophreniahelppforyou.com/EXPERT_PAPER_-_Geier_-_Internet_File.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12773696)>.

GOMES, P. T. M. *et al.* Autism in Brazil: A systematic review of family challenges and coping strategies. *Jornal de Pediatria*, v. 91, n. 2, p. 111–121, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedp.2015.01.005>>.

HALLING-SORENSEN, B. *et al.* Occurrence, fate and effects of pharmaceuticals substance in the environment - A review. *Chemosphere*, v. 36, n. 2, p. 357–393, 1998.

HARARI, R. *et al.* Exposure and toxic effects of elemental mercury in gold-mining activities in Ecuador. *Toxicology Letters*, v. 213, n. 1, p. 75–82, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.09.006>>.

HOLMES, A. S.; BLAXILL, M. F.; HALEY, B. E. Reduced Levels of Mercury in First Baby Haircuts of Autistic Children. *International Journal of Toxicology*, v. 22, n. 4, p. 277–285, 2003. Disponível em: <<http://ijt.sagepub.com/cgi/doi/10.1080/10915810305120%5Cnhttp://booksc.org/book/40661019>>.

HOMMA, A. *et al.* Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, v. 10, n. suplemento 2, p. 671–696, 2003.

HORNIG, M.; CHIAN, D.; LIPKIN, W. I. Neurotoxic effects of postnatal thimerosal are mouse strain dependent. *Molecular psychiatry*, v. 9, n. 9, p. 833–845, 2004. Disponível em: <<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=15184908&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers2://publication/doi/10.1038/sj.mp.4001529>>.

HOUSTON, M. C. The Role of Mercury in Cardiovascular Disease. *Journal of Cardiovascular Diseases and Diagnosis*, v. 2, n. 5, p. 1–8, 2014. Disponível em: <<http://www.esciencecentral.org.libezproxy.open.ac.uk/journals/the-role-of-mercury-in-cardiovascular-disease-2329-9517.1000170.php?aid=30773>>.

HVIID, A. *et al.* Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *Jama*, v. 290, n. 13, p. 1763–1766, 2003.

JICK, H.; KAYE, J. A. Autism and DPT Vaccination in the United Kingdom. *The New*

England Journal of Medicine, v. 350, n. 26, p. 2722–2723, 2004. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc4&NEWS=N&AN=2004-15667-001>>.

KARAHALIL, B.; RAHRAVI, H.; ERTAS, N. Examination of urinary mercury levels in dentists in Turkey. *Human & experimental toxicology*, v. 24, n. 8, p. 383–388, 2005.

KERN, J. K. *et al.* Journal of Trace Elements in Medicine and Biology The relationship between mercury and autism : A comprehensive review and discussion. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, v. 37, p. 8–24, 2016a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.06.002>>.

KERN, J. K. *et al.* The relationship between mercury and autism: A comprehensive review and discussion. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, v. 37, p. 8–24, 2016b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.06.002>>.

KNAPP, M.; ROMEO, R.; BEECHAM, J. The economic consequences of autism in the UK. *Autism: The International Journal of Research & Practice*, v. 13, n. 3, p. 317–336, 2009.

LANDRIGAN, P. J.; LAMBERTINI, L.; BIRNBAUM, L. S. A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities. *Environmental Health Perspectives*, v. 120, n. 7, p. 2002–2004, 2012.

LEE, Y. J.; HWANG, I. C. Relationship between serum ferritin level and blood mercury concentration using data from the Korean national health and nutrition examination survey (2010-2012). *Environmental Research*, v. 135, p. 271–275, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.020>>.

LYALL, K.; SCHMIDT, R. J.; HERTZ-PICCIOTTO, I. Original article Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. n. February, p. 443–464, 2014.

MADSEN, K. M. *et al.* Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics*, v. 112, n. 3 Pt 1, p. 604–6, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496004>>.

MAJEWSKA, M. D. *et al.* Age-dependent lower or higher levels of hair mercury in autistic children than in healthy controls. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, v. 70, n. 2, p. 196–208, 2010.

MEERPOHL, J. J. *et al.* Scientific Value of Systematic Reviews : Survey of Editors of Core Clinical Journals. v. 7, n. 5, p. 3–7, 2012.

MEILLEUR, A. A. S.; FOMBONNE, E. Regression of language and non-language skills in pervasive developmental disorders. *Journal of Intellectual Disability Research*, v. 53, n. 2, p. 115–124, 2009.

MILLER, L.; REYNOLDS, J. Autism and vaccination - The current evidence. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*, v. 14, n. 3, p. 166–172, 2009.

MOCEVIC, E. *et al.* Environmental mercury exposure, semen quality and reproductive hormones in Greenlandic Inuit and European men: a cross-sectional study. *Asian journal of andrology*, v. 15, n. 1, p. 97–104, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23223027>%5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3739114>>.

MROZEK-BUDZYN, D. *et al.* Lack of Association between Thimerosal-Containing Vaccines and Autism: A Case-Control Study in Poland. *Pediatric Research*, v. 70, n. November, p. 339–339, 2011. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/pr.2011.564>>. *Pediatric Research*, v. 70, n. November, p. 339–339, 2011. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/pr.2011.564>>.

MROZEK-BUDZYN, D. *et al.* Neonatal exposure to Thimerosal from vaccines and child development in the first 3years of life. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 34, n.

6, p. 592–597, 2012.

NEVADO, J. J. B.; GARCI, L. F.; RODRI, R. C. Distribution of mercury in the aquatic environment ´ n , Spain at Almade. v. 122, p. 261–271, 2003.

PARK, J.-D.; ZHENG, W. Human Exposure and Health Effects of Inorganic and Elemental Mercury. *Journal of Preventive Medicine & Public Health Prev Med Public Health*, v. 34445, p. 344–352, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3961/jpmph.2012.45.6.344>>.

PAULA, C. S. *et al.* Brief report: Prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: A pilot study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 41, n. 12, p. 1738–1742, 2011.

PICHICHERO, M. E. *et al.* Mercury Levels in Newborns and Infants After Receipt of Thimerosal-Containing Vaccines. *Pediatrics*, v. 121, n. 2, p. e208–e214, 2008. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-3363>>.

PIÑEIRO PÉREZ, R. *et al.* Consulta de asesoramiento en vacunas: el encuentro es posible. *Anales de Pediatría*, v. 86, n. 6, p. 314–320, jun. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403316302089>>. Acesso em: 18 ago. 2017.

PRICE, C. S. *et al.* Prenatal and Infant Exposure to Thimerosal From Vaccines and Immunoglobulins and Risk of Autism. *Pediatrics*, v. 126, n. 4, p. 656–664, 2010. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-0309>>.

RITCHIE, K. A *et al.* Mercury vapour levels in dental practices and body mercury levels of dentists and controls. *British dental journal*, v. 197, n. 10, p. 625–632; discussion 621, 2004.

ROONEY, J. The retention time of inorganic mercury in the brain — A systematic

review of the evidence. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 274, n. 3, p. 425–435, 2014. Disponível em: <www.ebsohost.com>.

ROTA, P. A. *et al.* *New England Journal*. p. 447–455, 2007.

SCHECHTER, R.; GREYER, J. K. Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde. *Archives of general psychiatry*, v. 65, n. 1, p. 19–24, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=18180424&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum>.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE /MS. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. [S.l: s.n.], 2005.

SHARPE, M. A.; GIST, T. L.; BASKIN, D. S. B-lymphocytes from a population of children with autism spectrum disorder and their unaffected siblings exhibit hypersensitivity to thimerosal. *Journal of Toxicology*, v. 2013, 2013.

SHEN, Y. *et al.* Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, v. 125, n. 4, p. e727-35, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231187>>.

SIN, Y. M.; TEH, W. F. Effect of long-term uptake of mercuric sulphide on thyroid hormones and glutathione in mice. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, v. 49, n. 6, p. 847–54, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1450564>>.

ŠÍPKOVÁ, A. *et al.* Mercury distribution and mobility in contaminated soils from vicinity of waste incineration plant. *Plant, Soil and Environment*, v. 60, n. 2, p. 87–92, 2014.

STEHR-GREEN, P. *et al.* Autism and thimerosal-containing vaccines: Lack of consistent evidence for an association. *American Journal of Preventive Medicine*, v. 25, n. 2, p. 101–106, 2003.

TAYLOR, B. *et al.* Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association.[comment]. *Lancet*, v. 353, n. 9169, p. 2026–2029, 1999.

TEIXEIRA, M. C. T. V. *et al.* Literatura científica brasileira sobre transtornos do espectro autista. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, n. 5, p. 607–614, 2010.

UNO, Y. *et al.* Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine*, v. 33, n. 21, p. 2511–2516, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.036>>.

VERSTRAETEN, T. *et al.* Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics*, v. 112, n. 5, p. 1039–1048, 2003.

VIRTANEN, J. K. *et al.* Mercury, fish oils, and risk of acute coronary events and cardiovascular disease, coronary heart disease, and all-cause mortality in men in Eastern Finland. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 25, n. 1, p. 228–233, 2005.

WHO. ICD-11 Update. n. January, p. 11–14, 2017.

YAU, V. M. *et al.* Prenatal and neonatal peripheral blood mercury levels and autism spectrum disorders. *Environmental Research*, v. 133, p. 294–303, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.04.034>>.

YOUNG, H. A.; GEIER, D. A.; GEIER, M. R. Thimerosal exposure in infants and

neurodevelopmental disorders: An assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 271, n. 1–2, p. 110–118, 2008.

ZALUPS, R. K. Molecular interactions with mercury in the kidney. *Pharmacological reviews*, v. 52, n. 1, p. 113–143, 2000.

ZALUPS, R. K.; BRIDGES, C. C. Relationships between the Renal Handling of DMPS and DMSA and the Renal Handling of Mercury. *Chemical research in toxicology*, v. 25, n. 9, p. 1825–1838, 17 set. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4640686/>>.

ZUIDEMA, J. *et al.* Release and absorption rates of intramuscularly and subcutaneously injected pharmaceuticals (II). *International Journal of Pharmaceutics*, v. 105, n. 3, p. 189–207, 1994. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378517394901031>>.

GLOSSÁRIO

Agentes	São os que agem na origem das doenças, ou seja, são os causadores das doenças. Também podem ser considerados os fatores que perturbam o ser diretamente em suas funções vitais produzindo a doença. Um agente pode ser não só um micro organismo, mas um poluente químico, um gene, ou outros fatores que possam levar a agravo à saúde. Por exemplo, agentes físicos (temperatura, radiação, etc), químicos (mercúrio), biológicos ou biopatogênicos (ancilostomídeos, nematódeos, bactérias, vírus, etc.), nutricionais (excesso de gorduras, ausência de proteínas), genéticos, etc.
Agravo à saúde	Mal ou prejuízo à saúde de um ou mais indivíduos, de uma coletividade ou população.
Coeficiente ou Taxa	É a relação entre o número de casos de um evento e uma determinada população, num dado local e época. É a medida que informa quanto ao “risco” de ocorrência de um evento. Exemplo: número de óbitos por leptospirose no Rio de Janeiro, em relação às pessoas que residiam nessa cidade em cada ano; nº trabalhadores intoxicados por determinada substância em relação aos trabalhadores de determinada indústria.
Coorte (cohort)	Subseção de uma população com um fator em comum, geralmente a idade. Ex.: todos os indivíduos nascidos no Rio de Janeiro em 1964.
Epidemia	Rápido aumento nos níveis de uma infecção, típico dos microparasitas (com imunidade de longa duração e curtos tempo de geração). Uma epidemia é anunciada por um aumento exponencial no número de casos no tempo e um subsequente declínio devido ao esgotamento do número de susceptíveis. Uma epidemia pode se originar pela introdução de um novo patógeno (ou linhagem) numa população anteriormente não exposta ao mesmo, ou pelo mesmo patógeno como resultado do aumento no número de susceptíveis algum tempo após uma epidemia prévia.
Epidemiologia	É a ciência que estuda a distribuição e os determinantes dos problemas de saúde (fenômenos e processos associados) em populações humanas. É a ciência básica para a saúde coletiva, principal ciência de informação de saúde. Seu objeto são as relações de ocorrência de saúde-doença em massa (em sociedades, coletividades, comunidades, classes sociais, grupos específicos, etc.). As relações são referidas e

analisadas mediante o conceito de risco.

Epidemiologia clássica

Qualquer tipo de abordagem entre etiologia e doença primariamente analisada através de métodos estatísticos.

Epidemiologia descritiva

Estuda o comportamento das doenças em uma comunidade, isto é, em que situações elas ocorrem na coletividade, segundo características ligadas à pessoa (quem), ao lugar ou espaço físico (onde) e ao tempo (quando) fornecendo elementos importantes para se decidir que medidas de prevenção e controle estão mais indicadas para o problema em questão e também avaliar se as estratégias adotadas causaram impacto, diminuindo e controlando a ocorrência da doença em estudo.

Epidemiologia ecológica

Ramo da epidemiologia que aborda a doença como resultado das interações ecológicas entre populações de hospedeiros e parasitas. Isto contrasta com a epidemiologia clássica.

**Estudo de Caso-Controle
Etilmercúrio**

Estudo no qual os fatores de risco de pessoas com uma doença são comparados com aqueles sem a doença.

É um cátion composto por uma espécie orgânica CH_3CH_2 (um grupo etil) ligado a uma molécula de mercúrio central, tornando-se um tipo de cátion organometálico, cuja fórmula química é $\text{C}_2\text{H}_5\text{Hg}^+$. É um dos metabolitos do timerosal (tiosslicilato de etilmercúrio de sódio), usado como conservante em algumas vacinas. O termo "etilmercúrio" também é usado às vezes como um termo genérico para descrever compostos organomercúricos que incluem o grupo funcional do etilmercúrio, como cloreto de etilmercúrio e ureia de etilmercúrio.

Etiologia

Causa específica de uma doença.

Fatores de risco

São componentes que podem levar à doença ou contribuir para o risco de adoecimento e manutenção dos agravos de saúde. Podem, também, ser definidos como: "atributos de um grupo da população que apresenta maior incidência de uma doença ou agravo à saúde em comparação com outros grupos que não o tenha ou com menor exposição a tal característica".

Fenótipo

São as características observáveis ou caracteres de um organismo ou população, como: morfologia, desenvolvimento, propriedades bioquímicas ou fisiológicas e comportamento.

Imunogenicidade	É a capacidade do agente de, após a infecção, induzir a imunidade no hospedeiro. Ex: alta nos vírus da rubéola, do sarampo, da caxumba que imunizam em geral por toda a vida, em relação à baixa imunogenicidade do vírus da gripe.
Incidência	Taxa de aparecimento de casos novos numa população. Classicamente medida como “taxa de ataque”.
Infecção	Replicação de um microparasita em seu hospedeiro, podendo haver ou não doença.
Infectividade	É a capacidade de certos organismos (agentes) de penetrar, se desenvolver e/ou se multiplicar em um outro (hospedeiro) ocasionando uma infecção. Exemplo: alta infectividade do vírus da gripe e a baixa infectividade dos fungos.
Loci	Plural de locus (do latim "lugar") é o local fixo num cromossomo onde está localizado determinado gene ou marcador genético. A lista organizada de loci conhecidos para um cromossomo é chamada de mapa genético. Mapeamento genético é o processo de determinação do locus para um determinado carácter fenotípico.
Mercúrio	É um metal pesado, tóxico, amplamente disperso na natureza, ocorre sob várias formas químicas, com farmacocinética complexa. O mercúrio é capaz de induzir grande variedade de apresentações clínicas.
Metilmercúrio	É um composto de mercúrio orgânico, origina-se da metilação do mercúrio inorgânico por bactérias redutoras de sulfato em meio aquático. Uma vez na cadeia alimentar aquática, o metilmercúrio se acumula e amplifica, atingindo níveis elevados em peixes predatórios, representando assim uma preocupação toxicológica para os seres humanos diminuindo em peixes por sua ingestão dietética. É a forma mais tóxica de mercúrio no ambiente e, apesar da sua vasta distribuição entre vários tecidos após a absorção, o sistema nervoso central (SNC) representa o principal alvo de sua toxicidade, especialmente quando as exposições ocorrem nos primeiros estágios do desenvolvimento neurológico.
Morbidade	É a variável característica das comunidades de seres vivos, refere-se ao conjunto dos indivíduos que adquirem doenças (ou determinadas doenças) num dado intervalo de tempo em uma determinada população. A morbidade mostra o comportamento das doenças e dos agravos à saúde na população.

Morfologia	É o estudo da forma dos seres vivos, ou de parte dele. Este estudo pode ser dividido em duas partes: Anatomia (visão macroscópica) e Histologia (visão microscópica). É uma ferramenta fundamental para a identificação e classificação das espécies.
Mortalidade	É a variável característica das comunidades de seres vivos; refere-se ao conjunto dos indivíduos que morreram num dado intervalo do tempo. Representa o risco ou probabilidade que qualquer pessoa na população apresenta de poder vir a morrer ou de morrer em decorrência de uma determinada doença. Diversas vezes temos que medir a ocorrência de doenças numa população através da contagem de óbito e para estudá-las corretamente; estabelecemos uma relação com a população que está envolvida. É calculada pela taxas ou coeficientes de mortalidade. Representam o “peso” que os óbitos apresentam numa certa população.
Mutação de novo	Uma nova mutação que não foi herdada de nenhum dos pais
Mutações	São mudanças na sequência dos nucleotídeos do material genético de um organismo. Mutações podem ser causadas por erros de copia do material durante a divisão celular, por exposição a radiação ultravioleta ou ionizante, mutagênicos químicos, ou vírus.
Patogenicidade	É a capacidade do agente, uma vez instalado, de produzir sintomas e sinais (doença). Ex: é alta no vírus do sarampo, onde a maioria dos infectados tem sintomas e a patogenicidade é reduzida do vírus da pólio onde poucos ficam doentes.
Polimorfismo	Variação fenotípica que pode ser separada em classes distintas e bem definidas. Exemplos de polimorfismo: A maneira como se cruza os dedos ou os braços (qual dedão/braço fica em cima, direito ou esquerdo) é um polimorfismo. A variação canhoto/destro é um polimorfismo
Pós-natal	Subsequente ao (e dentro do primeiro ano do) nascimento.
Prenatal	Período entre a concepção e o nascimento. O mesmo que Antenatal.
Prevalência	É definida como a frequência de casos existentes de uma determinada doença, em uma determinada população e em um dado momento.

Razão	Medida de frequência de um grupo de eventos relativa à frequência de outro grupo de eventos. É um tipo de fração em que pelo menos, parte dos elementos do numerador não está contida no denominador, ou seja, o numerador não é um subconjunto do denominador. Exemplo: razão entre o número de óbitos por doença meningocócica e o número de óbitos por meningite tuberculosa. Razão entre o número de casos de AIDS no sexo masculino e o número de casos de AIDS no sexo feminino
Razão de chance (odds ratio)	Estimativa de risco relativo ou razão de produtos cruzados, mais conhecido como Odds-Ratio (OR) é um indicador que estima o risco relativo a determinado fator (mede seu efeito no desenvolvimento clínico da doença ou problema) a partir de valores encontrados em estudos de “Caso Controle”, isto é, “representa a razão entre as chances em favor da exposição nos casos (doentes) e as chances em favor da exposição nos não casos (indivíduos sadios)”.
Relação dose-resposta	Mede a associação entre as doses de um determinado fator a que os indivíduos estão expostos e o aparecimento de danos. É uma maneira de se expressar a força da associação entre exposição e doença.
Risco	É entendido pela epidemiologia como a “probabilidade de ocorrência de uma doença, agravo, óbito, ou condição relacionada à saúde (incluindo cura, recuperação ou melhora) em uma população ou grupo durante um período de tempo determinado.
Risco absoluto	É a ocorrência de um fenômeno na população, isto é, o coeficiente incidência de determinado fenômeno em determinada população.
Risco Relativo (RR)	É a razão entre o risco entre os expostos e o risco entre os não expostos a determinado fator. Em outras palavras entre incidência entre expostos e incidência entre não expostos.
Risco Relativo (RR)	Proporção de doentes entre todos os expostos a um fator relevante de risco dividido pela proporção de doentes entre aqueles não expostos ao mesmo fator. Isto é usado em estudos de coorte onde os com e sem a doença são acompanhados para se saber que indivíduos se tornam doentes.
Susceptível	Indivíduo acessível ou capaz de ser infectado por um patógeno.
Taxa	Número de eventos ocorridos dividido pelo tempo em que eles aconteceram.

Teste cromossômico de micro arranjo	Também conhecida como análise microarray cromossômica (CMA), pode ser usada para diagnosticar síndromes genéticas causadas por deleções de cromossomos, duplicações cromossômicas ou disomia uniparental (UPD). Exemplos incluem síndrome de Down, síndrome de DiGeorge, síndrome de velocardiofacial, síndrome de Williams, síndrome de Prader-Willi e translocações desequilibradas.
Timerosal	É um composto orgânico contendo mercúrio (Hg) (49,55% de Hg por peso), historicamente adicionado a muitos frascos de vacina multidosas como conservante desde a década de 1930. O timerosal é inicialmente metabolizado em compostos de etilmercúrio e tiosilicilato e se liga rapidamente aos grupos tiol encontrados em muitas proteínas no sangue humano.
Vacina	Preparação que induz imunidade artificial ativa contra um patógeno. As vacinas podem ser “vivas” ou “mortas”. As primeiras são feitas com patógenos atenuados, tais como Febre Amarela, NMR, etc. estas vacinas são dadas em apenas uma dose para induzir a resposta imunológica (memória imunológica específica). As vacinas mortas são feitas a partir do parasita morto por calor, formalina, etc, inteiros (ex.: vacinas Salk e Pertussis) ou apenas sua fração imunogênica (os toxóides). Como as vacinas mortas não se multiplicam no hospedeiro, elas precisam ser dadas em doses repetidas para induzirem uma resposta imunológica plena. A vacinação não deve ser confundida com a imunização passiva, onde anticorpos concentrados específicos são usados para conferir proteção por curto prazo (meses). A imunização passiva não induz memória imunológica.
Viés	Erro sistemático no desenho ou na condução de um estudo que resulta em uma avaliação distorcida do impacto da intervenção analisada sobre os resultados obtidos.
Virulência	É a capacidade do agente de produzir efeitos graves ou fatais, relaciona-se à capacidade de produzir toxinas, de se multiplicar etc. Ex: baixa virulência do vírus da gripe e do sarampo em relação à alta virulência dos vírus da raiva e do HIV.

Fonte: Guia de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde.