

VACINAÇÃO

Autismo e vacinação

Eric Fombonne, MD, FRCPsych

McGill University e The Montreal Children's Hospital, Canadá

Julho 2006

Introdução

Ao longo dos últimos sete anos assistimos a uma controvérsia sobre o papel etiológico da vacinação com relação ao autismo. Essa controvérsia envolveu duas hipóteses distintas. A primeira postulava um vínculo entre a vacina contra *sarampo*, rubéola e caxumba (Tríplice Viral) e o autismo, principalmente entre o componente sarampo da vacina Tríplice Viral e o autismo. A segunda hipótese envolvia a exposição dos bebês, ao longo do tempo previsto pelo calendário de vacinação, a quantidades excessivas de tiomersal – um agente químico a base de mercúrio presente na vacina Tríplice Viral utilizado desde a década de 1930 para estabilizar a vacina. São duas hipóteses diferentes, uma vez que não há tiomersal na vacina Tríplice Viral, nem nunca houve. Consequentemente, essas duas hipóteses originaram duas tentativas distintas de pesquisas, resumidas a seguir.

Resultados de pesquisas recentes

A hipótese da Tríplice Viral

Em 1998, um importante periódico médico publicou um artigo sobre uma pequena série de 12 casos de crianças que consultaram no serviço de gastroenterologia de um hospital londrino, levantando a possibilidade de uma nova síndrome associada a sintomas intestinais, perda de

habilidades adquiridas, regressão na trajetória do desenvolvimento e autismo.¹ Presume-se que essas crianças eram normais antes da regressão, que, segundo os relatos retrospectivos feitos pelos pais, ocorreu nos 14 dias subsequentes à administração da vacina Tríplice Viral. No entanto, não se fez nenhuma tentativa no sentido de confirmar as informações sobre a situação anterior. As investigações neurológicas não revelaram sinais de inflamação cerebral ou de transtornos associados a esse quadro clínico. As endoscopias identificaram hiperplasia nodular linfóide e colite crônica, que não são lesões inflamatórias específicas do intestino. Nos anos que se seguiram a esse primeiro relato, Wakefield modificou sua hipótese e pressupôs que modelos atípicos de exposição ao vírus do sarampo constituíam um risco de inflamação intestinal crônica e de enterocolite autística – presumivelmente, uma nova síndrome. Admitiu-se que a infecção persistente pelo vírus do sarampo poderia aumentar a permeabilidade do intestino e permitir a introdução das neurotoxinas no organismo. Assim sendo, no caso de crianças suscetíveis, a vacina Tríplice Viral aumentaria o risco de infecção intestinal e de regressão no desenvolvimento.² Wakefield levantou também a hipótese de que o uso muito difundido da vacina Tríplice Viral desde a década de 1970 pudesse ser responsável pela epidemia de autismo no mundo.³ Várias dessas previsões foram testadas utilizando diferentes concepções epidemiológicas.

Primeiramente, para tratar da questão de uma possível epidemia de autismo, foram realizadas diversas análises da literatura disponível sobre o assunto, que mostraram não ser possível concluir que tenha havido um aumento real da incidência de autismo ao longo do tempo. Ficou demonstrado que diversos relatórios que utilizavam estatísticas de referência para serviços educacionais baseavam-se em uma metodologia equivocada,⁴ inadequada para testar a hipótese de um aumento secular da incidência. Vários autores⁵⁻⁸ indicaram que uma proporção substancial do aumento da prevalência do autismo e de problemas a ele relacionados podia ser atribuída a mudanças de diagnóstico, novos critérios de diagnóstico, aprimoramento da detecção do autismo nas populações e maior sensibilização dos profissionais e do público para esse problema.

Em segundo lugar, diversos pesquisadores examinaram a relação entre as mudanças nas práticas de vacinação e as taxas de autismo diagnosticado. Caso houvesse alguma associação entre a vacina Tríplice Viral e o autismo, essas taxas deveriam ter aumentado à medida que crescia o uso da vacina e baixado quando esse uso fosse reduzido. Taylor *et al*⁹ examinaram essa possibilidade em um estudo realizado em Londres e não encontraram evidências que indicassem que a introdução em massa da vacina Tríplice Viral no Reino Unido, em 1988, estivesse associada a uma progressão das taxas de autismo. Posteriormente, Chen *et al*¹⁰ obtiveram resultados idênticos

no mesmo país. Além disso, em uma análise de uma série de casos clínicos efetuada por esses pesquisadores, não se constatou o surgimento de um agrupamento de casos de autismo seguindo-se à vacinação por Tríplice Viral. Outros estudos ecológicos realizados por Kaye *et al*¹¹ mostraram que as taxas de autismo no Reino Unido haviam aumentado entre 1988 e 1993, sem que o consumo da vacina Tríplice Viral pela população tivesse mudado no mesmo período. Na Califórnia, utilizando a mesma abordagem, Dales *et al*,¹² também indicaram que o número de crianças com diagnóstico de autismo havia aumentado entre 1979 e 1995 – um período em que a cobertura da vacina Tríplice Viral permaneceu estável para crianças na faixa etária de 2 anos nessa população. Na Suécia, Gillberg e Heijbel¹³ compararam duas coortes de crianças nascidas nos períodos de 1975-1980 e 1980-1984 que haviam recebido, respectivamente, uma cobertura fraca e uma cobertura elevada de vacina Tríplice Viral. As taxas de autismo dessas duas coortes não diferiam e, de fato, a incidência revelou-se ligeiramente menor na coorte que tinha recebido a cobertura mais elevada de vacina Tríplice Viral.

Em terceiro lugar, pesquisadores de diversos países realizaram revisões sistemáticas de ocorrências negativas que se seguiram à introdução da vacina Tríplice Viral. Na Finlândia, Patja *et al*¹⁴ acompanharam 1,8 milhão de indivíduos após a introdução da vacina Tríplice Viral no país em 1982. A incidência de casos graves foi fraca – 173 casos graves: 3,2 por 10 mil doses de vacinas –, envolvendo uma reação neurológica em 77 crianças, sem nenhuma menção a autismo.

Em quarto lugar, uma vez que Wakefield postulava anteriormente que a exposição ao vírus do sarampo explicava também o aumento das taxas da doença de Crohn e de outros transtornos inflamatórios do intestino, alguns pesquisadores dedicaram-se a investigar se havia ou não aumento da taxa de incidência desses transtornos no caso dos autistas. Caso se confirmasse, essa associação poderia apoiar a hipótese de Wakefield. Fombonne¹⁵ examinou duas grandes séries de 1.987 sujeitos que sofriam de Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (TID), encaminhados a um hospital londrino, e 174 crianças autistas, incluídas em uma grande investigação epidemiológica sobre as deficiências educacionais e psiquiátricas na França. Havia dados disponíveis para as duas séries, mas o pesquisador não encontrou nenhum caso de doença de Crohn ou de colite ulcerosa nas séries de autistas, ao passo que alguns casos foram identificados entre os sujeitos do grupo de controle pareado, o que é coerente com a fraca incidência desses transtornos entre as crianças. Black *et al*,¹⁶ apoiando-se em uma base de dados eletrônica utilizada em clínica geral no Reino Unido, não conseguiram documentar nenhum aumento de incidência de doença celíaca, colite ulcerosa, má absorção, intolerância alimentar e

gastroenterite crônica entre crianças autistas ao compará-las ao grupo de controle.

Em quinto lugar, são realizados regularmente levantamentos sistemáticos sobre a segurança das vacinas por meio de sistemas como o *Vaccine Adverse Event Reporting System* (Sistema de Relatório de Eventos Adversos Decorrentes da Aplicação de Vacinas), mantido pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), nos Estados Unidos. O CDC utiliza também o *Vaccine Safety Datalink* (Compartilhamento de Dados sobre Segurança de Vacinas) para realizar controle de casos e desenvolver estudos de coortes, com a finalidade de examinar ocorrências negativas após a exposição a vacinas específicas. Antes do artigo de Wakefield, não se registrou nenhum relato que indicasse o autismo como um possível evento negativo consecutivo à vacina contra o sarampo ou a vacina Tríplice Viral. Na verdade, em 1994, uma revisão sistemática de toda a literatura sobre o assunto, realizada pelo Instituto de Medicina, examinou detalhadamente a segurança da Tríplice Viral e o relatório resultante desse estudo não faz qualquer menção a autismo.¹⁷

Em sexto lugar, foram realizadas investigações para validar a nova síndrome de enterocolite autista postulada por Wakefield. Fombonne e Chakrabarti¹⁸ usaram uma amostra epidemiológica representativa envolvendo 96 crianças que sofriam de TID, sendo que apenas uma delas havia sido vacinada contra sarampo, rubéola e caxumba (Tríplice Viral) aos 13,5 meses de idade. Nesse estudo epidemiológico, não havia dados disponíveis sobre aumento de incidência de distúrbio desintegrativo da infância – um tipo particular de transtorno invasivo do desenvolvimento associado a uma regressão generalizada do desenvolvimento. Em comparação com outra amostra que não havia recebido a vacina Tríplice Viral, os pesquisadores não encontraram nenhuma diferença para a média de idade em que os pais começaram a preocupar-se com o desenvolvimento de seu filho. Além disso, não havia diferença entre as taxas de autismo regressivo entre as crianças vacinadas e as não vacinadas, o que sugere que não houve aumento dessas taxas ao longo do tempo. Algumas análises mostraram que não havia diferença entre as crianças que apresentavam regressão e aquelas que não regrediam em relação à média de idade em que os pais reconheceram os sintomas pela primeira vez e em relação aos níveis de sintomas de autismo apresentados. Além disso, o estudo não mostrou associação entre a regressão da trajetória de desenvolvimento das crianças autistas e a incidência de sintomas gastrointestinais. Essa investigação não permitiu validar a suposta nova síndrome de enterocolite autista. Outro grupo também demonstrou que o autismo regressivo não havia aumentado após a introdução da vacina Tríplice Viral no Reino Unido,¹⁹ embora nesse estudo as crianças com regressão tendessem

a relatar maior número de sintomas gastrointestinais. Com um encaminhamento semelhante, DeWilde *et al*²⁰ usaram uma base de dados eletrônica de clínicos gerais ingleses e demonstraram que, na comparação com o grupo-controle pareado, as crianças que sofriam de TID não se mostravam mais propensas a consultar seus médicos no mês subsequente à vacinação por Tríplice Viral.

Por fim, dois importantes estudos epidemiológicos focalizaram especificamente o papel da exposição do indivíduo à vacina Tríplice Viral e o surgimento subsequente de autismo. No primeiro estudo, crianças dinamarquesas nascidas entre 1991 e 1998 foram acompanhadas durante diversos anos, a partir do final do primeiro ano de vida (n = mais de 537 mil). A vacina Tríplice Viral havia sido introduzida na Dinamarca em 1987 e, de maneira geral, era administrada aos 15 meses de idade. O estudo apoiava-se nas associações entre os registros nacionais para estabelecer o status do diagnóstico e medir a exposição. Nessa grande amostra, 82% das crianças foram vacinadas, em média, aos 17 meses de idade, e 738 crianças receberam diagnóstico de autismo ou de TID ao final do período de acompanhamento. Os pesquisadores não descobriram nenhuma associação entre a exposição à vacina Tríplice Viral e o autismo ou o TID. Em um estudo com alto poder, as razões de risco ajustadas ficaram abaixo de um.²¹

Um estudo mais recente adotou um modelo de caso-controle e atingiu 1.294 casos de TID pareados a um grupo-controle de 4.469 indivíduos, todos selecionados a partir da base de dados de pesquisa sobre os clínicos gerais no Reino Unido. A validade do diagnóstico foi confirmada sobre uma subamostra²² e a vacina Tríplice Viral não foi associada a um maior risco de TID nesse estudo (odds ratio ajustada de 0,86).²³ Esses autores também realizaram uma análise quantitativa dos estudos publicados que indicou uma odds ratio combinada de 0,87 entre os estudos (intervalo de confiança de 95%, 0,76 a 1,001), evidenciando mais uma vez a ausência de vínculo entre a exposição à vacina Tríplice Viral e o autismo.

Esses dois últimos estudos não conseguiram analisar separadamente o subtipo regressivo de autismo. No entanto, como demonstraram os estudos anteriores que procuraram validar o fenótipo da enterocolite autista, há poucas evidências de que este tenha um caráter distinto. Atualmente, nenhum dos estudos epidemiológicos conseguiu comprovar o vínculo entre o autismo e a vacina Tríplice Viral²⁴ e as análises recentes dessa hipótese realizadas pelo Instituto de Medicina levaram à conclusão de que os dados refutam a hipótese.²⁵

Os possíveis mecanismos biológicos subjacentes a essa associação ainda não estão bem definidos. Uhlmann *et al*²⁶ relataram uma identificação do genoma viral do sarampo no estômago de 75 das 91 crianças que apresentavam problemas de desenvolvimento, em comparação com 5 de 70 das crianças com desenvolvimento normal do grupo-controle pareado. Esse trabalho não foi reproduzido em laboratórios independentes. Houve questionamentos quanto às técnicas utilizadas, à possibilidade de contaminação e à incerteza quanto à identificação do genoma viral do sarampo como proveniente de uma cepa da vacina. Ainda que esses resultados se repetissem, não se pode concluir que o vírus do sarampo seja uma causa de autismo (e não uma consequência), em um contexto em que todos os estudos realizados sobre os humanos para avaliar o risco de autismo após uma exposição à vacina Tríplice Viral são negativos.

A hipótese do tiomersal

O tiomersal é uma forma de etilmercúrio orgânico utilizada desde 1930 como agente de conservação para estabilizar as vacinas. Em 1998, o FDA – a agência governamental americana que regula e fiscaliza a fabricação de produtos alimentícios, cosméticos e farmacêuticos – revisou o calendário de vacinação de bebês nos Estados Unidos e concluiu que a exposição ao mercúrio na primeira infância, até 18 meses de idade, ultrapassava os limites estabelecidos por diversos organismos. Em julho de 1999, uma declaração conjunta da Academia Americana de Pediatria e do Serviço de Saúde Pública determinou a retirada do tiomersal de todas as vacinas autorizadas nos Estados Unidos. Atualmente, a maioria das vacinas é produzida sem tiomersal. A exposição a doses elevadas de mercúrio pode produzir danos renais e neurológicos. A maioria das intoxicações por mercúrio descritas na literatura diz respeito ao metilmercúrio; sabe-se muito pouco sobre o etilmercúrio. Ocorreram intoxicações em massa por ocasião de acidentes industriais, como os da baía de Minamata, no Japão, e do Iraque, no início da década de 1970. As crianças expostas a altas doses de metilmercúrio foram objeto de acompanhamento e, mais uma vez, nenhum aumento de incidência do autismo foi registrado. Da mesma forma, dois estudos que focalizaram coortes nas ilhas Faroe e nas ilhas Seicheles estudam atualmente os efeitos cognitivos e neurológicos em longo prazo decorrentes da exposição ao metilmercúrio nos períodos pré e pós-natal. Essas populações consumidoras de peixe registram níveis de mercúrio bem superiores aos de outras populações. Até este momento, os resultados obtidos em relação a essas duas coortes não são coerentes com as deficiências psicológicas sutis – nas áreas da atenção, da memória e da linguagem – relatadas no estudo realizado nas ilhas Faroe,²⁷ ao passo que o estudo realizado nas Seicheles não conseguiu repetir esses resultados.

Subsequentemente ao receio com relação ao tiomersal, Hviid *et al*²⁹ iniciaram, na Dinamarca, um estudo de observação controlada. Crianças dinamarquesas que haviam recebido uma vacina que continha tiomersal foram comparadas com crianças cuja vacina não continha essa substância, após uma modificação da produção nacional da vacina contra a coqueluche, em 1992. O estudo abrangeu mais de 540 mil crianças, das quais 407 haviam recebido diagnóstico de autismo e 751 haviam recebido diagnóstico de TID no período analisado. As taxas de probabilidade ajustadas não eram significativas para o autismo (0,85) nem para os demais TID (1,12). Além disso, não havia relação dose-resposta entre o aumento dos níveis de exposição ao metilmercúrio e o risco de autismo. Verstratten *et al*³⁰ realizaram outro estudo de observação controlada utilizando o compartilhamento de dados sobre segurança de vacinas (*Vaccine Safety Datalink*). O trabalho foi desenvolvido em duas etapas. Na primeira, examinou-se o autismo como um resultado potencial de neurodesenvolvimento associado à exposição ao mercúrio. Os pesquisadores acompanharam uma amostra de 124 mil crianças em duas instituições de tratamento de saúde até a data do diagnóstico de autismo ou o fim do período de acompanhamento. Na instituição em que se detectou um número suficiente, encontraram-se 202 crianças autistas. A análise da exposição ao mercúrio, tratada como variável contínua ou como variável absoluta, não mostrou associação com o risco de autismo.

Madsen *et al*³¹ examinaram as tendências de taxa de autismo na Dinamarca antes e depois do fim da utilização de vacinas contendo tiomersal, em 1992. Foram calculadas as taxas de incidência para o período de 1971 a 2000. Essas taxas mantiveram-se estáveis até 1990, quando começaram a aumentar, registrando um pico em 1999. Uma vez que as taxas de autismo continuaram a crescer após a retirada do tiomersal das vacinas, os pesquisadores concluíram que os dados não confirmavam uma associação entre o tiomersal e o autismo. Stehr-Green *et al*³² realizaram um estudo comparável na Dinamarca, que também registrou aumento das taxas de autismo durante a retirada gradativa do tiomersal das vacinas. Os mesmos autores incluíram também dados levantados na Suécia, que demonstraram aumento da incidência de autismo desde a segunda metade da década de 1980 até 1993. Quanto à Dinamarca, as taxas de autismo continuaram a crescer mesmo após o tiomersal ter sido praticamente eliminado dos calendários de vacinação.

Houve tentativas de analisar novamente os dados do CDC,^{33,34} mas alguns problemas metodológicos da análise impediram a interpretação dos resultados.²⁵ Andrews *et al*³⁵ analisaram a base de dados de clínicos gerais do Reino Unido entre 1988 e 1999. Da amostra total de 100.572

crianças, 104 foram diagnosticadas como autistas. Todas as taxas de risco de autismo após doses mais elevadas de tiomersal foram insignificantes.

Conclusão

Assim sendo, nenhum estudo epidemiológico parece confirmar um possível aumento do risco de autismo ou de TID nas crianças como resultado da exposição ao etilmercúrio utilizado na preparação de certas vacinas. O Comitê para Assuntos Específicos do Instituto de Medicina analisou essa hipótese e concluiu que as evidências apontavam para sua rejeição.²⁵

Referências

1. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351(9103):637-641.
2. Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH, Thomson M, Montgomery SM, Davies S, O'Leary JJ, Berelowitz M, Walker-Smith JA. Enterocolitis in children with developmental disorders. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95(9):2285-2295.
3. Wakefield AJ. MMR vaccination and autism. *Lancet* 1999;354(9182):949-950.
4. Fombonne E. Is there an epidemic of autism? *Pediatrics* 2001;107(2):411-413.
5. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: An update. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2003;33(4):365-382.
6. Gurney JG, Fritz MS, Ness KK, Sievers P, Newschaffer CJ, Shapiro EG. Analysis of prevalence trends of autism spectrum disorder in Minnesota [comment]. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2003;157(7):622-627.
7. Croen LA, Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S: The changing prevalence of autism in California. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002;32(3):207-215.
8. Jick H, Kaye JA. Epidemiology and possible causes of autism. *Pharmacotherapy* 2003;23(12):1524-1530.
9. Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, Waight PA. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353(9169):2026-2029.
10. Chen W, Landau S, Sham P, Fombonne E. No evidence for links between autism, MMR and measles virus. *Psychological Medicine* 2004;34(3):543-553.
11. Kaye JA, Melero-Montes MD, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ - British Medical Journal* 2001;322(7284):460-463.
12. Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and MMR immunization coverage in California. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2001;285(9):1183-1185.
13. Whiteley P, Rodgers J, Shattock P. MMR and autism. *Autism* 2000;4(2):207-211.
14. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19(12):1127-1134.
15. Fombonne E. Inflammatory bowel disease and autism. *Lancet* 1998;351(9107):955.
16. Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ - British Medical Journal* 2002;325(7361):419-421.

17. Institute of Medicine (IOM). *Adverse events associated with childhood vaccines: Evidence bearing on causality*. Washington, DC: National Academies Press; 1994.
18. Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics* 2001;108(4):E58.
19. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: Population study. *BMJ - British Medical Journal* 2002;324(7334):393-396.
20. DeWilde S, Carey IM, Richards N, Hilton SR, Cook DG. Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination? *British Journal of General Practice* 2001;51(464):226-227.
21. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, Olsen J, Melbye M. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *New England Journal of Medicine* 2002;347(19):1477-1482.
22. Fombonne E, Heavey L, Smeeth L, Rodrigues LC, Cook C, Smith PG, Meng L, Hall A. Validation of the diagnosis of autism in general practitioner records. *BMC Public Health* 2004;4:5.
23. Smeeth L, Cook C, Fombonne E, Heavey L, Rodrigues LC, Smith PG, Hall AJ. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):963-969.
24. Fombonne E, Cook EH. MMR and autistic enterocolitis: consistent epidemiological failure to find an association. *Molecular Psychiatry* 2003;8(2):133-134.
25. Institute of Medicine (IOM). *Immunization safety review: Vaccines and autism*. Washington, DC: National Academies Press; 2004.
26. Uhlmann V, Martin CM, Sheils O, Pilkington L, Silva I, Killalea A, Murch SB, Walker-Smith J, Thomson M, Wakefield AJ, O'Leary JJ. Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Pathology-Molecular Pathology* 2002;55(2):84-90.
27. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L, Choi A, Wang Y, Berlin M, Clarkson TW. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 1998;280(8):701-707.
28. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sorensen N, Dahl R, Jorgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology* 1997;19(6):417-428.
29. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2003;290(13):1763-1766.
30. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, Rhodes PH, Black SB, Shinefield H, Chen RT; Vaccine Safety Datalink Team. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003;112(5):1039-1048.
31. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner AM, Andersen PH, Mortensen PB. Thimerosal and the occurrence of autism: Negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 2003;112(3):604-606.
32. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines: Lack of consistent evidence for an association. *American Journal of Preventive Medicine* 2003;25(2):101-106.
33. Geier DA, Geier MR. An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders. *Pediatric Rehabilitation* 2003;6(2):97-102.
34. Geier DA, Geier MR. A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. *Medical Science Monitor* 2004;10(3):PI33-PI39.

35. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004;114(3):584-591.