

## VACINAÇÃO

---

# A vacinação e seu impacto sobre o desenvolvimento neurológico da criança

Susan L. Hyman, PhD.

University of Rochester, EUA

Outubro 2005

### Introdução

A vacinação tem reduzido significativamente os casos de invalidez infantil que podem ser atribuídos a complicações neurológicas provocadas por infecções, tais como a síndrome da rubéola congênita, a meningite por *haemophilus influenzae*, o sarampo, a meningoencefalite e os efeitos tardios do sarampo (panencefalite esclerosante subaguda), entre outras. Com a diminuição da prevalência dessas doenças infecciosas, as complicações reais e potenciais ligadas ao desenvolvimento neurológico provocadas pela própria vacinação tornaram-se mais preocupantes para as famílias.<sup>1,2</sup> Há estudos que estabelecem uma conexão clara entre efeitos colaterais mínimos, como convulsões febris benignas, e as vacinas DTP (contra difteria, tétano e coqueluche) e a Tríplice Viral (contra sarampo, rubéola e caxumba).<sup>3</sup> As alegações mais graves que pesam sobre as vacinas estão associadas ao autismo.

### Do que se trata

Um aumento da prevalência de deficiências na infância devido ao tipo ou à quantidade de vacinas administradas seria um problema grave de saúde pública. Também haveria um problema grave se as taxas de vacinação caíssem, e se a preocupação com efeitos colaterais potenciais não comprovados cientificamente acabasse por acarretar o reaparecimento de doenças infantis que podem ser evitadas por meio de vacinas. Este artigo descreve a controvérsia que atualmente relaciona as vacinas ao autismo.

## **Problemas**

As causas biológicas do autismo não são conhecidas, mas evidências indicam um forte componente genético modificado por fatores ambientais. Eis as questões que ligam a vacinação aos transtornos do espectro autista: 1) A prevalência dos sintomas do autismo modificou-se com a introdução de novas vacinas? 2) Seria possível estabelecer um vínculo entre as vacinas administradas aos 2 anos de idade e uma regressão dos comportamentos sociais e da linguagem observados em cerca de um terço das crianças autistas? 3) As crianças autistas apresentam mais sintomas gastrointestinais e, em caso positivo, esses sintomas estão ligados à vacinação? 4) Se não se trata da resposta do sistema imunológico ao antígeno viral, seria possível que, em certas vacinas, os aditivos, como o tiomersal, provocassem uma resposta do sistema imunológico ou uma reação tóxica capaz de danificar o cérebro?

## **Contexto de pesquisa**

As avaliações pré-comercialização das vacinas tipicamente avaliam os efeitos agudos observados dois ou três meses após a vacinação.<sup>4</sup> Os dados clínicos permitem identificar raros efeitos secundários quando as vacinas foram aplicadas a um grande número de crianças. Tomemos, por exemplo, a oclusão intestinal denominada intussuscepção associada à vacina contra o rotavírus, que resultou na retirada da vacina do mercado.<sup>5</sup> Em uma série de casos clínicos, foi relatado um histórico de perda nas etapas de desenvolvimento e o aparecimento de sintomas gastrointestinais em 12 crianças com autismo após a vacinação contra sarampo, rubéola e caxumba (Tríplice Viral).<sup>6</sup> Duas linhas de investigação foram adotadas: a primeira buscou evidências de infecção viral ou de transtorno imunológico após a vacinação de crianças autistas,<sup>7,8</sup> e a segunda procurou encontrar evidências epidemiológicas que comprovassem ou refutassem a associação entre os programas de vacinação e a prevalência do autismo em um nível da população.<sup>9,10</sup> Uma segunda hipótese sugere que a exposição ao mercúrio nos períodos pré ou pós-natal<sup>11</sup> resultaria em lesões cerebrais que, no caso de sujeitos suscetíveis, levariam ao autismo. Trata-se de uma hipótese

distinta, uma vez que o agente de conservação tiomersal, que contém etilmercúrio, nunca esteve presente na vacina Tríplice Viral.

## **Resultados de pesquisa**

Um segundo estudo de uma série de casos clínicos envolvendo 42 crianças que sofrem de deficiências de desenvolvimento – entre os quais, 40 casos de transtornos do espectro autista – avaliadas com relação a sintomas gastrointestinais revelou um aumento da prevalência da hiperplasia linfonodular – uma dilatação de zonas do intestino que produzem as células que combatem a infecção.<sup>7</sup> É possível que se trate de uma reação a infecções não específicas ou, no caso de autistas, de anomalias imunológicas particulares do intestino.<sup>12</sup> Os primeiros relatos sobre a reação dos anticorpos ao vírus do sarampo baseavam-se em uma tecnologia não específica.

<sup>4,13,14,15</sup> A possibilidade de o vírus do sarampo ligado à cepa da vacina afetar o intestino de maneira seletiva continua sendo objeto de controvérsias. O vírus do sarampo pode persistir em múltiplos tecidos celulares com a finalidade de manter a resposta imunológica. Há controvérsias em torno da relação entre a doença gastrointestinal e a reação imunológica diante de antígenos inoculados em conjunto, tais como a vacina Tríplice Viral<sup>8</sup> ou as infecções virais seqüenciais naturais.<sup>16</sup> De acordo com dados biológicos, as três vacinas administradas de uma só vez não alteram a resposta imunológica, e as vacinas atuais são menos antigênicas do que aquelas utilizadas anteriormente.

<sup>17</sup> O componente gastrointestinal dos transtornos autistas poderia ser um fenômeno independente. Os estudos têm relatado refluxo gastroesofágico, aumento da permeabilidade do intestino e intensificação das secreções pancreáticas.<sup>18</sup> A controvérsia persiste em torno da importância biológica ou causal da doença gastrointestinal, assim como da observação subjacente, uma vez que as crianças autistas não buscam atendimento médico com maior frequência do que as demais crianças devido a esse tipo de problema gastrointestinal.<sup>19</sup>

Os dados epidemiológicos têm-se concentrado no exame do aumento da prevalência de autismo consecutivo à introdução da vacina Tríplice Viral na Califórnia, na Finlândia e no Reino Unido.<sup>2,9,10</sup> Não foi identificada nenhuma relação entre o aumento da taxa de autismo e o momento em que a vacina foi introduzida. Na França e no Reino Unido, os relatos de regressão ou de sintomas gastrointestinais em crianças autistas não mostram alterações.<sup>20,21,22,23</sup> Um estudo recente sobre as taxas de autismo na Dinamarca entre crianças que receberam a vacina Tríplice Viral mostrou que essas taxas de incidência eram comparáveis às verificadas entre crianças não-vacinadas.

## **Conclusão**

Até este momento, os estudos epidemiológicos não confirmaram o vínculo entre a vacina Tríplice Viral e o autismo na população. Evidências com base em estudos que examinam os fatores virais, histológicos e imunológicos não confirmam nem tampouco refutam a possibilidade de raros casos de associação.<sup>14,15</sup> O Instituto de Medicina não identificou provas da associação entre o agente de conservação tiomersal e o autismo com base nos dados disponíveis, mas observou que o mercúrio é uma neurotoxina conhecida e que há necessidade de dados suplementares para examinar o potencial desse agente, nas doses presentes nas vacinas, para causar sintomas ligados ao desenvolvimento neurológico.<sup>14,15</sup>

Com base no possível potencial nocivo e na existência de alternativas mais seguras em matéria de vacinas sem agente de conservação, o tiomersal foi retirado das vacinas atualmente administradas às crianças, enquanto são realizadas pesquisas suplementares. Os pesquisadores não sugeriram mudanças no calendário atual de vacinação.

### **Implicações para as perspectivas de políticas e de serviços**

Historicamente, as doenças infecciosas têm sido uma causa importante de enfermidade e mortalidade infantil. Para prevenir sua recorrência, é desejável um alto nível de imunidade na população. Assim sendo, há regras de vacinação no momento de ingressar na escola. Uma vez que os dados epidemiológicos indicam que a vacinação com a Tríplice Viral não está associada a um aumento da incidência de autismo na população, o risco neurológico conhecido e outros riscos graves dessas doenças evitáveis são considerados superiores ao risco representado pela vacina. Não há dados que indiquem que separar os componentes da vacina diminui a possibilidade de efeitos neurológicos secundários. O tiomersal foi retirado das vacinas contra difteria, tétano e coqueluche (DTP), *Haemophilus influenza* e hepatite. As iniciativas atuais que visam determinar a prevalência do autismo, tais como os centros financiados pelo Centro para o Controle de Doenças (CDC) nos Estados Unidos, devem estar capacitadas a informar se as taxas de diagnósticos de transtornos do espectro autista diminuirão com a retirada do tiomersal das vacinas administradas aos bebês de forma rotineira.

### **Referências**

1. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJT, 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.
2. Makela A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002;110(5):957-963.

3. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR, Ward JI, Marcy SM, DeStefano F, Chen RT, Immanuel V, Pearson JA, Vadheim CM, Rebolledo V, Christakis D, Benson PJ, Lewis N. The risk of seizures after receipt of whole cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *New England Journal of Medicine* 2001;345(9):656-661.
4. Halsey NA. The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2002;13(3):205-214.
5. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: Summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110(6):e67.
6. 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.
7. 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.
8. Wakefield AJ, Montgomery SM. Measles, mumps, rubella vaccine: through a glass, darkly. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews* 2000;19(4):265-283.
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. Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2001;285(9):1183-1185.
11. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Medical Hypotheses* 2001;56(4):462-471.
12. Torrente F, Ashwood P, Day R, Machado N, Furlano RI, Anthony A, Davies SE, Wakefield AJ, Thomson MA, Walker-Smith JA, Murch SH. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG complement deposition in children with regressive autism. *Molecular Psychiatry* 2002;7(4):375-382.
13. Halsey NA, Hyman SL, Conference Writing Panel. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: Report from the new challenges in childhood immunization conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. *Pediatrics* 2001;107(5):e84.
14. Stratton K, Gable A, Shetty P, McCormick MC, eds. *Immunization safety review: Measles-mumps-rubella vaccine and autism*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
15. Stratton K, Gable A, McCormick MC, eds. *Immunization safety review: Thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
16. Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1999;116(4):796-803.
17. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, Gellin BG, Landry S. Addressing parents' concerns: Do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002;109(1):124-129.
18. Quigley EMM, Hurley D. Autism and the gastrointestinal tract. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95(9):2154-2156.
19. 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. *British Medical Journal* 2002;325(7361):419-421.
20. 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. *British Medical Journal* 2002;324(7334):393-396.
21. Fombonne E, DuMazabraun C, Cans, C, Granjean H. Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997;36(11):1561-1569.

22. Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics* 2001;108(4):e58.
23. 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. *British Medical Journal* 2001;322(7284):460-463.