

10^o

FEPEG FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO

RESPONSABILIDADE SOCIAL: INDISSOCIABILIDADE
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA



ISSN 1806-549 X

Autor(es): LEILA CRISTINA GONÇALVES CARDOSO, VICTÓRIA SPÍNOLA DUARTE DE OLIVEIRA, ERICK DIAS PEREIRA, MARISE FAGUNDES SILVEIRA, MARIA TEREZA CARVALHO ALMEIDA, FERNANDA ALVES MAIA, STEFFANY LARA NUNES OLIVEIRA

TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO E VACINA TRÍPLICE VIRAL: UM ESTUDO DE CASO CONTROLE

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro do autismo (TEA) compartilha sintomas centrais no comprometimento de três áreas específicas do desenvolvimento: *déficits* de habilidades sociais, *déficits* de habilidades comunicativas (verbais e não verbais) e presença de comportamentos, interesses e atividades restritos, repetitivos e estereotipados (Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais DSM-V, 2014)

Nos Estados Unidos, foi estimada prevalência desse transtorno de um para 68, e quando foi considerado apenas o sexo masculino, a prevalência estimada foi de um para 42. Pesquisa realizada em 2014 evidenciou aumento de casos de TEA de 23% quando comparada com estudo anterior publicado em 2008, e de 78% quando comparado com outro estudo realizado em 2002. (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2014)

A etiologia do TEA ainda não está completamente elucidada, porém admite-se como possível causa uma combinação de fatores genéticos, biológicos e ambientais. Dentre os fatores ambientais, alguns estudos têm avaliado se o uso de vacinas contendo mercúrio, como a vacina tríplice viral, está relacionado ao TEA (MROZ EK-BUDZYN *et al.*, 2010; PRICE *et al.*, 2010; TAYLOR *et al.*, 2014; UNO *et al.*, 2015), no entanto, os resultados ainda são inconsistentes. A vacina tríplice viral é aplicada em crianças aos 12 meses de idade e tem como objetivo a imunização contra o sarampo, caxumba e rubéola. É composta por vírus vivos atenuados do sarampo, rubéola e caxumba, além de aminoácidos, albumina humana, sulfato de neomicina, sorbitol, gelatina e traços de proteína do ovo de galinha usado no seu processo de fabricação. Um dos sintomas mais recorrentes após a sua aplicação é a febre alta (maior que 39,5°C), que pode ocorrer em 5% a 15% dos vacinados. Algumas crianças podem apresentar também convulsão febril, cefaleia, irritabilidade e febre baixa. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)

Nesse contexto, o presente estudo objetivou avaliar a associação entre a Vacina Tríplice Viral e o Transtorno do Espectro do Autismo.

Materiais e métodos

Trata-se de um recorte do estudo epidemiológico denominado Transtorno do Espectro do Autismo em crianças e adolescentes: um estudo de caso-controle na cidade de Montes Claros-MG que propôs investigar a associação entre fatores pré, peri e pós natais e o Transtorno do Espectro do Autismo. O grupo caso foi constituído por mães biológicas de crianças ou adolescentes, com diagnóstico de TEA, em atendimento nas clínicas especializadas da cidade de Montes Claros-MG e na Associação Norte Mineira de Apoio ao Autista (ANDA). O grupo controle compreendeu mães de crianças ou adolescentes neurotípicas, que não apresentavam sinais de TEA, matriculadas em escolas regulares da rede pública e privada da zona urbana de Montes Claros, selecionadas por amostragem aleatória simples.

Para cada criança ou adolescente com TEA (grupo caso/n=253) foram selecionadas quatro crianças ou adolescentes neurotípicas (grupo controle/ n=1006). Foram excluídos, de ambos os grupos, crianças ou adolescentes que apresentaram outras comorbidades associadas ao TEA (n=5) e do grupo controle aquelas que apresentaram sinais de TEA (n=120). Para realizar o rastreamento das crianças com sinais do TEA do grupo controle foi utilizado o *Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)*.

Utilizou-se como instrumento de coleta de dados um questionário semiestruturado contendo 213 questões referentes às características socioeconômicas, demográficas e comportamentais dos pais, e aos fatores pré, peri e pós-natais das crianças. Os questionários foram aplicados às mães biológicas das crianças ou adolescentes, de ambos os grupos, em local e horário previamente agendado pela equipe técnica da pesquisa. As variáveis foram descritas por meio de suas distribuições de frequências, foi realizado o teste do teste Qui-Quadrado, para avaliar a associação entre a vacina tríplice viral e o Transtorno do Espectro do Autismo, adotando-se nível de significância de 0,05. Os dados foram analisados utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 23.0.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros pelo parecer Nº 534.000/14. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

10^o

FEPEG FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO

RESPONSABILIDADE SOCIAL: INDISSOCIABILIDADE
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA



ISSN 1806-549 X

Resultados e discussão

Os grupos estudados foram semelhantes em relação à idade: as crianças com TEA apresentaram média de 6,5 anos e as crianças neurotípicas 6,6 anos. Quanto ao sexo, os grupos diferiram, o sexo masculino foi predominante no grupo caso, representando 81% dos integrantes, e no grupo controle, não houve predomínio de gênero (51% masculino e 49% feminino). Essa diferença era esperada, uma vez que já está consolidada na literatura proporção aproximada de quatro crianças do sexo masculino para cada uma do sexo feminino com TEA. Os dados referentes ao recebimento da vacina tríplice viral, presença de febre e de comportamentos atípicos após a vacinação estão apresentados na Tabela 1.

Os resultados deste estudo evidenciaram adesão à campanha de imunização tríplice viral de aproximadamente 97% das entrevistadas. Dos 1.134 participantes da pesquisa, 1097 receberam a vacina, representando 96,8% das crianças do grupo controle e 96,4% do grupo caso (valor-p=0,383).

Em relação à presença de febre após a vacina, os achados deste estudo revelaram porcentagem superior do que a relatada na literatura, sendo positiva para 48,5% dos controles e 50,2% dos casos. Apesar dessa divergência com a literatura, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados (valor-p=0,073). Quando a mãe foi questionada quanto à apresentação de comportamentos atípicos após a vacinação, houve diferença significativa entre os grupos (valor-p=0,000). Observou-se que 12,6% das crianças com TEA e 6,6% das crianças neurotípicas apresentaram comportamentos atípicos, sendo que as principais alterações relatadas foram sonolência (13,3% dos casos e 35,1% dos controles) e interrupção da fala (23,3% dos casos e em 0% dos controles).

MAJEWSKA *et al.* (2010), sugerem que a vacinação poderia levar ao desenvolvimento do TEA através da exposição ao mercúrio presente no conservante Timerosal, utilizado em algumas vacinas. Tal estudo expõe que os portadores do TEA, além de serem mais expostos ao mercúrio, têm um padrão de excreção deste metal diferente das crianças neurotípicas, sendo assim, mais suscetíveis à acumulação nos tecidos orgânicos, com possíveis danos neurológicos. Entretanto, os estudos que se propuseram a investigar essa relação, não obtiveram resultados significativos (PRICE *et al.*, 2010; UNO *et al.*, 2015)

Outra hipótese para justificar a relação entre vacinação e o TEA é que a vacina tríplice viral, devido a sua grande carga viral, pudesse estar ligada a esse transtorno, causando uma síndrome constituída por sintomas gastrointestinais e déficits no desenvolvimento (WAKEFIELD, *et al.*, 1998). Tal hipótese foi bastante criticada, porém ganhou grande visibilidade midiática. Foram realizados, então, outros estudos que não identificaram relação proposta. (JAIN *et al.*, 2015; MROZ EK-BUDZYN *et al.*, 2010; TAYLOR *et al.*, 2014; UNO Y. *et al.*, 2012)

Conclusão

CONCLUI-SE QUE A PROPORÇÃO DE CASOS E CONTROLES QUE RECEBERAM A VACINA TRÍPLICE VIRAL FOI SEMELHANTE E, PORTANTO, NÃO FOI OBSERVADA ASSOCIAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE CRIANÇAS QUE RECEBERAM A VACINA E AQUELAS QUE DESENVOLVERAM O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO. ENTRETANTO, A PERDA DA FALA FOI UM COMPORTAMENTO ATÍPICO ENCONTRADO APENAS EM CRIANÇAS COM TEA. A POSSÍVEL RAZÃO PARA ESSE FATO AINDA NÃO ESTÁ ELUCIDADA NA LITERATURA, SENDO NECESSÁRIAS MAIS PESQUISAS.

AGRADECIMENTOS

À Fapemig, pelo financiamento e concessão de bolsas de iniciação científica. Ao CNPq e à Unimontes pela concessão de bolsas de iniciação científica. À Capes pela concessão de bolsa de doutorado. À Associação Norte Mineira de Apoio ao Autista/ANDA, às clínicas de atendimento às crianças com TEA, aos gestores das escolas pelo auxílio no desenvolvimento deste trabalho. À todas as mães que gentilmente responderam os instrumentos de coleta de dados. E toda a equipe do grupo de pesquisa TEA-Conviver.

Referências bibliográficas

DELONG, G. A Positive Association found between Autism Prevalence and Childhood Vaccination uptake across the U.S. Population. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, v. 74, p. 903-916, 2011.



JAIN, A. *et al.* Autism Occurrence by MMR Vaccine Status Among US Children With Older Siblings With and Without Autism. **JAMA**. V. 313, nº 15, abril 2015.

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília, 2014.

MROZ EK-BUDZYN, D. *et al.* Lack of Association Between Measles-Mumps-Rubella Vaccination and Autism in Children . A Case-Control Study; **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Vol. 29, nº 5, p. 397- 400, 2010.

PRICE, C. S. *et al.* Prenatal and Infant Exposure to Thimerosal From Vaccines and Immunoglobulins and Risk of Autism. **Pediatrics**, V. 126, nº 4, Outubro 2010.

TAYLOR, L. E. *et al.* Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. **Vaccine**. V. 32, p. 3623–3629, 2014.

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, p. 511–2516, 2015.

UNO, Y. *et al.* The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder:The first case–control study in Asia. **Vaccine**. V. 30, p. 4292– 4298, 2012.

WAKEFIELD, A. *et al.* Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. **Lancet**. V. 351, p. 637– 641, 1998.

Tabela 1. Distribuição dos casos e controles segundo recebimento da vacina tríplice viral, presença de febre e de comportamentos atípicos após a vacinação. Montes Claros, MG,2016.

Variável	Caso n (%)	Controle n (%)	Total n (%)	Valor-p
Tomou a vacina tríplice viral				
Sim	239 (96,4)	858 (96,8)	1097 (96,7)	0,383
Não	7 (2,8)	15 (1,7)	22 (1,9)	
Não sei/Não lembro	2 (0,8)	13 (1,5)	15 (1,3)	
Presença de febre				
Sim	120 (50,2)	416 (48,5)	536 (48,9)	0,073
Não	59 (24,7)	270 (31,5)	329 (30,0)	
Não sei/Não lembro	60 (25,1)	172 (20,0)	232 (21,1)	
Presença de comportamento atípico				
Sim	30 (12,6)	57 (6,6)	87 (7,9)	0,000
Não	152 (63,6)	670 (78,1)	822 (74,9)	
Não sei/Não lembro	57 (23,8)	131 (15,3)	188 (17,1)	
Mudanças observadas				
Agressividade				
Sim	8 (26,7)	12 (21,1)	20 (23,0)	0,554
Não	22 (73,3)	45 (78,9)	67 (77,0)	
Sonolência				
Sim	4 (13,3)	20 (35,1)	24 (27,6)	0,031
Não	26 (86,7)	37 (64,9)	63 (72,4)	
Parou de falar				
Sim	7 (23,3)	0 (0,0)	7 (8,0)	0,000
Não	23 (76,7)	57 (100)	80 (92,0)	
Mais calmo				
Sim	3 (10,0)	3 (5,3)	6 (6,9)	0,407
Não	27 (90)	54 (97,4)	81 (93,1)	