

MILLER'S REVIEW *of* CRITICAL VACCINE STUDIES

400
Important
Scientific
Papers
Summarized
for Parents
and
Researchers

Neil Z. Miller

Foreword by
Gary Goldman, PhD

"I recommend this book to any parent who has questions about vaccines and wants to be factually educated to make informed decisions."

—Gabriel Cousens, MD, MD(H), DD



Louvor para...

Revisão de Miller de Estudos Críticos de Vacinas:
400 artigos científicos importantes resumidos para pais e
Pesquisadores

" *Revisão dos Estudos Críticos de Vacinas de Miller* confirma que a verdade é teimosa e acaba vencendo. No debate mundial e norte-americano entre ciência de vacinas baseada em fatos e pseudociência farmacêutica, política e dirigida à mídia, agora temos um documento poderoso que deixa claro para qualquer pai ou cientista sincero que as vacinas não são apenas inadequadas e inseguras, mas interrompem ativamente o normal desenvolvimento imunológico, neurológico e cerebral. As vacinas aumentaram as taxas de doenças agudas e crônicas, alergias, asma, convulsões, transtorno do déficit de atenção, doenças auto-imunes, diabetes tipo 1, autismo, hospitalizações, morte súbita infantil e uma variedade de outras condições adversas à saúde. Com esses fatos, não é de admirar que os EUA, que têm os mais altos requisitos de vacinas, tenham a maior quantidade de crianças doentes e cronicamente doentes no mundo industrializado. Além do que, além do mais, este livro resume as pesquisas sobre a ecologia dos microrganismos, mostrando-os sendo alterados pelas vacinas em direção a um resultado mais prejudicial à saúde. O fenômeno da "substituição de linhagem" criou patógenos mais virulentos e resistentes a vacinas (semelhantes às bactérias resistentes a antibióticos e tuberculose, que estão causando fatalidades). Este livro é tão preciso e empolgante ao lidar com a controvérsia da vacina que li em uma noite. Neil Miller fez um trabalho extraordinariamente magistral ao reunir esses fatos da vacina, destacando as questões morais e éticas que estão sendo levantadas. Eu recomendo este livro a qualquer pai que tenha perguntas sobre vacinas e queira ser educado de fato para tomar decisões informadas. " O fenômeno da "substituição de linhagem" criou patógenos mais virulentos e resistentes a vacinas (semelhantes às bactérias resistentes a antibióticos e tuberculose, que estão causando fatalidades). Este livro é tão preciso e empolgante ao lidar com a controvérsia da vacina que li em uma noite. Neil Miller fez um trabalho extraordinariamente magistral ao reunir esses fatos da vacina, destacando as questões morais e éticas que estão sendo levantadas. Eu recomendo este livro a qualquer pai que tenha perguntas sobre vacinas e queira ser educado de fato para tomar decisões informadas. " O fenômeno da "substituição de linhagem" criou patógenos mais virulentos e resistentes a vacinas (semelhantes às bactérias resistentes a antibióticos e tuberculose, que estão causando fatalidades). Este livro é tão preciso e empolgante ao lidar com a controvérsia da vacina que

- *Rabino Gabriel Cousens, MD, MD (H), DD*

"O pesquisador e autor, Neil Miller, vasculhou e resumiu os estudos publicados sobre vacinas para você, leitor. Em nenhum outro lugar é possível encontrar uma compilação tão organizada e concisa de pesquisas sobre vacinas. Miller não apenas tem um profundo conhecimento da ciência e dos problemas em questão, como também facilitou a referência e citação deste livro. Na verdade, não há outro guia por aí. Para todos que entrarem em contato comigo no futuro, buscando evidências científicas sobre vacinas, recomendarei *Revisão de Miller de Estudos Críticos de Vacinas*. "

- *Toni Bark, MD, MHEM, LEED AP, ex-diretor do pronto-socorro pediátrico do Hospital Michael Reese*

"O livro de Neil Miller é um tour de force e uma voz clara, defendendo o princípio da advertência: ' *Em caso de dúvida, minimize o risco*. 'Tragicamente, essa é uma sabedoria totalmente perdida para nossos representantes eleitos devido aos lobistas persuasivos da Big Pharma. Nestas páginas, você tem dados poderosos e inequívocos que expõem os inúmeros problemas das vacinas, bem como funcionários do governo que forcem essas injeções não comprovadas e perigosas a bebês indefesos vulneráveis - e logo, se a legislação recente não for revertida, para todos os cidadãos americanos . Muitos cientistas vivos hoje sabem que algo está, de fato, podre no estado de nosso complexo industrial médico. Nós, cientistas e médicos orientados cientificamente, confiamos na literatura científica revisada por pares, mas com muita frequência esse tesouro é comprometido por flagrantes conflitos de interesse. Agora, o Sr. Miller examinou cuidadosamente a literatura e revelou a verdade do assunto. Atualmente, as críticas levantadas contra os oponentes das vacinações são ataques pessoais substanciais ad hominem. Vamos conversar sobre ciência. Leia este livro. A verdade manterá você e seus filhos protegidos.

- *Bradford S. Weeks, MD*

"Se você confia nas vacinas para protegê-lo sem causar danos, precisa ler este livro. Miller fornece uma

uma infinidade de artigos científicos revisados por pares mostrando as brechas no dogma alegado 'vacinas são seguras e eficazes'. Se, depois de ler as informações aqui contidas, você ainda acredita que as vacinas devem ser administradas à força a todas as crianças ou que você deve concordar cegamente com todas as vacinas recomendadas para adultos, sua decisão permanecerá para sempre um mistério para mim. "

- *Robert Jay Rowen, MD, Fundador da Medical Freedom nos EUA, ex-membro do Conselho Estadual de Medicina do Alasca, Conselho elegível (anteriormente certificado) em Medicina de Família e Emergência*

"Quando me formei na faculdade de medicina, o reitor disse à minha turma: 'Acabamos de lhe ensinar as informações médicas mais atualizadas. Infelizmente, pelo menos 50% do que ensinamos a você estava errado. É seu trabalho sair no mundo e descobrir qual parte estava certa e qual estava errada. Eu acho que o reitor pode ter subestimado a parte errada. *Revisão dos Estudos Críticos de Vacinas de Miller* destrói a afirmação repetida de que 'as vacinas são seguras e eficazes para todos'. Este livro deve ser uma leitura obrigatória para todos os médicos, estudantes de medicina e pais. A leitura deste livro permitirá que você faça melhores escolhas ao considerar a vacinação. "

- *David Brownstein, MD, Diretor Médico, Centro de Medicina Holística, West Bloomfield, MI*

"Na faculdade de medicina, somos treinados para que as vacinas sejam seguras e eficazes e para ignorar as reações adversas listadas nas bulas dos fabricantes, pois é apenas um jargão de advogados. Em seguida, recebemos o cronograma de vacinação a ser implementado e nossos pacientes leem um formulário de uma página que minimiza qualquer risco para que possamos chamar esse consentimento informado. O livro de Neil Miller dá uma ótima revisão de estudos mostrando o outro lado. Para dar o consentimento informado adequado, precisamos conhecer os benefícios e riscos. Espero que, com a consciência dos riscos reais, nos quais estamos na ponta do iceberg, graças à dissonância cognitiva, possamos pelo menos melhor estratificar os pacientes mais vulneráveis, para que possamos diminuir os danos colaterais enquanto tentamos satisfazer o desejo. para 'proteger o bem maior'. "

- *Cammy Benton, MD, ABIHM*

"Embora todos os estudos publicados devam ser cuidadosamente examinados quanto à confiabilidade, *Revisão de Miller* oferece uma amostra significativa (n = 400) de investigações que provavelmente quebrariam o consenso feliz das agências governamentais sobre os supostos benefícios da 'imunização' considerados como *todo* (e não como uma série de produtos farmacêuticos distintos que requerem *individual* avaliações para determinar objetivamente seus benefícios, riscos e custos). As vacinas são promovidas como uma ofensiva total, principalmente para a maior vantagem dos fabricantes e seus obrigados profissionais: especialistas em agências, acadêmicos e profissionais de saúde em sua maioria. "

- *Marc Girard, MD, MSc, consultor independente para a indústria farmacêutica*

"Este é um trabalho bem pesquisado que levanta várias considerações importantes sobre nossas práticas atuais de vacinação. Através de estudos com comentários, o leitor é levado a uma jornada que ignora a visão míope típica que nossa sociedade tem em relação às vacinas. "

- *Brandon Horn, PhD, JD, LAc, Diretor Acadêmico, Universidade Americana de Medicina Complementar*

" *Revisão dos Estudos Críticos de Vacinas de Miller* é o acúmulo mais abrangente e coerente de pesquisas revisadas por pares sobre questões de vacinas e imunidade natural que já encontrei. Uma leitura obrigatória para pais, professores, médicos e outros profissionais de saúde. "

- *Dr. Tyson Perez, quiroprático pediátrico*

Miller's Review of Critical Vaccine Studies

**400 Important Scientific Papers
Summarized for Parents and Researchers**

Neil Z. Miller

**New Atlantean Press
Santa Fe, New Mexico**

Miller's Review of Critical Vaccine Studies

**400 Important Scientific Papers
Summarized for Parents and Researchers**

by Neil Z. Miller

Direitos autorais © 2016 por Neil Z. Miller.

Todos os direitos reservados.

ISBN: 978-188121740-4

Dados de Catalogação na Publicação da Biblioteca do Congresso

Miller, Neil Z., autor.

Revisão de Miller sobre estudos críticos de vacinas: 400 documentos científicos importantes resumidos para pais e pesquisadores / Neil Z. Miller.

p. ; cm.

Revisão de estudos críticos de vacinas Inclui referências e índices bibliográficos. ISBN 978-1-881217-40-4

I. Título. II Título: Revisão de estudos críticos de vacinas.

[DNLN: 1. Vacinação. 2. Vacinas. 3. Pesquisa Biomédica. 4. criança. 5. Segurança. QW 805] RA638

614.4'7 - dc23

2015025036

Foto da capa: Bigstock

Impresso nos Estados Unidos da América

Publicado por:

New Atlantean Press

Caixa Postal 9638 Santa

Fe, NM 87504

www.new-atlantean.com

*Esta publicação é dedicada aos
pais e filhos.*

Aviso / Isenção / Divulgação

- ◆ As informações deste livro - *Revisão dos Estudos Críticos de Vacinas de Miller* - é apenas para fins educacionais e informativos e não se destina a substituir os cuidados e as orientações médicas. Profissionais de saúde licenciados estão disponíveis para esse fim.
- ◆ O autor se esforçou para resumir com precisão artigos científicos que são críticos para vacinas. No entanto, erros podem ocorrer. Portanto, os leitores são convidados a verificar todos os dados e referências neste livro.
- ◆ Algumas das informações apresentadas neste livro podem entrar em conflito com os dados apresentados em outros lugares. Portanto, os leitores são incentivados a procurar orientação profissional na avaliação de informações contraditórias, complexas ou confusas. Se estiver grávida ou tiver outras condições especiais que exijam atenção médica, consulte seu médico.
- ◆ *Revisão dos Estudos Críticos de Vacinas de Miller* não é endossado pelos fabricantes de vacinas, pela Academia Americana de Pediatria, pelo FDA, pelo CDC ou por qualquer outra organização federal, estadual ou "oficial". Para obter informações oficiais sobre vacinas, entre em contato com os fabricantes de vacinas, o FDA, o CDC e a Organização Mundial de Saúde.
- ◆ As recomendações de vacinas mudam rapidamente. Os cronogramas de imunização são revisados periodicamente. Portanto, o FDA e o CDC devem ser consultados para obter as informações mais atualizadas sobre quem deve ou não receber as vacinas, com que idade e o número de doses.
- ◆ *Revisão de Miller* não recomenda a favor ou contra vacinas. Os pais e outras pessoas envolvidas são responsáveis por tomar essas decisões. As informações deste livro tendem a encontrar falhas nas vacinas; portanto, os leitores são aconselhados a equilibrar os dados aqui apresentados com os dados apresentados por fontes "oficiais" de informações sobre vacinas, incluindo fabricantes de vacinas, FDA, CDC e Organização Mundial da Saúde.
- ◆ Qualquer título ou declaração neste livro alegando que uma vacina *causou* um evento indesejável indica que precedeu o evento e há evidências científicas de sua influência real ou contribuinte. Leia o artigo original para esclarecer as conclusões dos autores. As informações deste livro foram compostas de acordo com as melhores práticas de uso justo.
- ◆ Este livro é vendido com o entendimento de que o autor e o editor não estão fornecendo aconselhamento médico, jurídico ou outro profissional. O autor e a editora não recomendam a favor ou contra vacinas. Todas as informações deste livro são extraídas de outras fontes e incluem citações originais. Se você tiver dúvidas, dúvidas ou preocupações em relação a qualquer um dos dados deste livro, acesse a fonte original ou consulte seu médico. Em seguida, pesquise esse tópico ainda mais para que você possa tomar decisões sábias e informadas sobre a vacina.

Conteúdo

Prefácio de Gary Goldman, PhD

Introdução

1. Horários de Vacinação
2. Timerosal (Mercúrio)
3. Alumínio
4. Gripe
5. Mutações em coqueluche
6. Evolução de Patógenos e Vacinas Imperfeitas
7. Substituição de tensão *Haemophilus Influenzae*
8. Reposição de tensão, doença pneumocócica
9. Papilomavírus Humano (HPV)
10. Sarampo e MMR
11. Varicela e telhas
12. Poliomielite, Hepatite B e Rotavírus
13. Alergias
14. Convulsões
15. Diabetes
16. Trombocitopenia
17. Bebês prematuros e com baixo peso ao nascer
18. Vacinas hexavalentes e morte súbita de lactentes (SMSL)
19. Câncer e infecções naturais
20. Vitamina A e sarampo
21. Vitamina D e gripe
22. Não vacinação por médicos e enfermeiros
23. Nível de escolaridade dos pais não vacinantes
24. Conflitos de interesse, estudos falsos e controle da indústria

Prefácio

Gary Goldman, PhD

Nos tempos modernos, avanços sem precedentes na área médica - como substituições de joelho e quadril - melhoraram nossa qualidade de vida. Os procedimentos médicos de emergência salvaram inúmeras vidas restaurando órgãos e tecidos danificados ou feridos. Quando meus três filhos eram pequenos, eu acreditava que as vacinas também eram uma maravilha médica, e eles receberam todo o seu complemento, conforme prescrito pelo médico, de acordo com o esquema de vacinação recomendado. Então, quando fui contratado pelo Departamento de Serviços de Saúde do Condado de Los Angeles (*Unidade de Controle de Doenças Transmissíveis Agudas*), Para ajudar a conduzir estudos epidemiológicos da doença varicela na comunidade local conhecida como Antelope Valley (que consistia em aproximadamente 300.000 residências principalmente em Palmdale e Lancaster, Califórnia), fiquei emocionado ao participar. Eu estaria trabalhando em um dos três locais de vigilância ativos financiados pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) para estudar o impacto da nova vacina contra a varicela recomendada, que estava sendo introduzida na população infantil dos EUA. Era 1995 e, com entusiasmo, refleti sobre a perspectiva de que os dados desse projeto de pesquisa seriam úteis não apenas para a comunidade em que minha família e eu residíamos, mas também fornecíamos informações sobre como o CDC formula políticas nacionais em relação à varicela. vacina.

Atuei como analista de epidemiologia. Todos os resultados e tendências positivos que relatei foram rapidamente revisados e subsequentemente publicados em artigos de revistas médicas cuja autoria homenageou os funcionários do CDC, médicos que atuam como co-principais investigadores, diretor do projeto, eu e assistentes de coleta de dados. Ao final de cinco anos, após ampla vacinação contra varicela, nossos dados demonstraram um declínio de 80% na doença da varicela na comunidade. Além disso, a vacina contra a varicela parecia segura. Minhas análises de desempenho foram excelentes e fui encorajado a contribuir com investigações adicionais que podem levar a novas publicações.

Até o final de 1999, enfermeiros de longa data nas escolas locais estavam relatando casos de herpes zoster (herpes zoster) ocorrendo entre crianças nas quais esses relatos de casos haviam sido extremamente raros. Com base nessa observação, recomendei que as telhas fossem adicionadas ao nosso projeto de vigilância ativo. Os relatórios de casos de telhas devem ter sido coletados desde o início do projeto, pois a varicela e as telhas são causadas pelo mesmo vírus varicela zoster. Depois de experimentar um caso de varicela, o vírus permanece inativo até que a imunidade mediada por células do corpo diminua para um certo nível baixo, quando o vírus da varicela zoster pode se reativar como herpes zoster. Cada vez que um adulto é exposto a uma criança com varicela, ele recebe um impulso imune (externo) exógeno que ajuda a suprimir ou adiar o aparecimento de herpes zoster, servindo assim como

benefício valioso para o adulto que poderia produzir um efeito protetor por muitos anos.

Minha observação de uma relação entre varicela e herpes zoster não era nova. Em 1965, o Dr. Hope-Simpson, atuando como médico em Cirencester, Inglaterra, estudou o herpes zoster entre a população local. [*Proc R Soc Med* 1965; 58: 9-20.] Ele foi o primeiro a propor a hipótese de que as taxas, ou incidência, de telhas em cada faixa etária talvez devessem à exposição desse grupo a casos de varicela. Utilizando taxas de incidência aproximadas, a taxa de telhas entre crianças de 1 a 10 anos e entre adolescentes de 11 a 19 anos foi a mais baixa, porque muitas dessas faixas contraíram catapora e tiveram reexposição frequente à doença. Durante a idade adulta, a incidência de telhas quadruplicou aos 50 anos, devido à menor exposição dos adultos a crianças com varicela. Assim, enquanto as telhas eram pensadas principalmente para aumentar com o início da velhice, na realidade, as telhas aumentavam à medida que os adultos experimentavam menos contatos com crianças infectadas com varicela, o que, por sua vez, causava uma diminuição no aumento subclínico. Em um estudo com médicos que tiveram contato frequente com crianças, os resultados demonstraram que a taxa de telhas era de um quarto a um oitavo da de outros adultos da mesma faixa etária na população em geral que normalmente apresentavam exposições menos frequentes. [*Kansenshokagu Zasshi* 1995; 69 (8): 908-12.]

Depois de coletar dois anos de relatos de casos de telhas na comunidade, observei que a incidência de telhas entre crianças não vacinadas que haviam contraído varicela anteriormente era incomumente alta, aproximando-se da taxa observada em adultos. Este foi um resultado agourento, indicando que a vacinação universal contra varicela poderia ter o efeito de aumentar a incidência de herpes zoster por um período de 50 anos ou mais entre adultos que tiveram um caso anterior de varicela - geralmente um caso benigno na juventude. Como cerca de 25% dos custos médicos associados ao vírus da varicela zoster são devidos à varicela e cerca de 75% são devidos às telhas, qualquer aumento nas telhas compensaria facilmente qualquer benefício de custo associado a uma redução nos casos de varicela.

O CDC justificou sua recomendação de que todas as crianças dos EUA recebam uma vacina contra a varicela com base na economia de custos atribuída à sociedade atribuída aos pais que não precisam ficar em casa longe do trabalho para cuidar de seu filho com varicela. Outras premissas iniciais de custo / benefício que justificaram a vacinação contra varicela incluíram: 1) um custo de vacina de US \$ 35; 2) uma vacina que oferece proteção ao longo da vida; e 3) nenhum efeito deletério sobre a epidemiologia das telhas intimamente relacionadas. Todas essas premissas se mostraram inválidas. O custo atual da vacina é de aproximadamente US \$ 100, uma política de vacinação de duas doses foi instituída devido à ocorrência de uma doença varicela inovadora (crianças vacinadas ainda estavam contraindo varicela), e pesquisas recentes sobre a incidência de herpes zoster apoiam o Dr. A hipótese de Hope-Simpson de que a exposição à varicela tem um efeito protetor para suprimir ou impedir a reativação de telhas em adultos. [*Am J Epidemiol*

2013; 77 (10): 1134-42.] Em vez de interromper a vacinação universal contra varicela de crianças na

Nos EUA, o CDC adicionou uma segunda dose de reforço para crianças e introduziu uma vacina contra as telhas para adultos mais velhos (que anteriormente recebiam aumento de sua imunidade sem custo, em virtude dos surtos anuais de varicela em suas comunidades).

Preparei um artigo para revisão e publicação subsequente resumindo os dois primeiros anos de

telha dados. Essa revisão nunca foi lançada e fui instruído a não prosseguir com nenhuma investigação sobre as taxas de cascalho no Vale do Antílope. Como não queria me envolver em fraudes em pesquisas, renunciei após oito anos de trabalho e procurei publicar o outro lado dos dados de pesquisa que achava que estavam sendo suprimidos. No entanto, **antes de ter vários artigos publicados na revista *Vacina*, Recebi um aviso do departamento jurídico do condado de Los Angeles para "cessar e desistir".**

Com a assistência de um advogado experiente, superei a objeção do CDC de que os dados eram confidenciais e esses estudos foram publicados. (Algumas delas estão resumidas neste livro.) O CDC também desafiou indevidamente a metodologia que usei e os resultados que obtive. No entanto, vários anos depois, eles publicaram um artigo sobre o herpes zoster usando metodologia semelhante à especificada em meus artigos que eles haviam criticado anteriormente. O CDC apresentou taxas de incidência de herpes zoster que compararam de perto com as que eu publiquei após minha demissão. [*Vacina* 2013 25 de março; 31 (13): 1683, tabela 1.]

Ao comercializar a vacina contra varicela, o fabricante da vacina usou comerciais destacando que uma criança poderia morrer de varicela. A chance de isso ocorrer é quase a mesma de uma criança atingida por um raio. Infelizmente, a pesquisa de vacinas é amplamente financiada pelas empresas farmacêuticas que produzem a vacina ou por agências de saúde que têm conflitos de interesse com essas empresas. (Os estudos que confirmam tais conflitos de interesse estão resumidos neste livro.) Além disso, muitos estudos patrocinados pelo CDC e outros estudos que promovem vacinas não fornecem dados brutos para replicar as descobertas, que é um componente necessário da ciência. Assim, as descobertas publicadas em revistas médicas e as alegações positivas associadas a qualquer vacina são frequentemente propaganda - promoções unilaterais que não revelam efeitos negativos, o que às vezes pode ser significativo. Por exemplo, um artigo recente de Hooker e Kern et al. encontraram evidências de improbidade em pesquisas do CDC que demonstravam que o timerosal (um conservante à base de mercúrio adicionado a algumas vacinas) é seguro. Embora mais de 165 estudos tenham examinado o timerosal e o tenham considerado perigoso, o CDC afirma que é seguro e não tem relação com o autismo. A alegação do CDC de que o timerosal é seguro para uso em vacinas e não causa autismo se baseia em apenas seis estudos patrocinados. Quatro dos estudos retiveram resultados importantes da publicação final e todos são metodologicamente incorretos. [Embora mais de 165 estudos tenham examinado o timerosal e o tenham considerado perigoso, o CDC afirma que é seguro e não tem relação com o autismo. A alegação do CDC de que o timerosal é seguro para uso em vacinas e não causa autismo se baseia em apenas seis estudos patrocinados. Quatro dos estudos retiveram resultados importantes da publicação final e todos são metodologicamente incorretos. [*BioMed Research International* 2014; artigo ID 247218.] Es

Após meu trabalho com o Departamento de Serviços de Saúde do Condado de Los Angeles e o CDC, continuei participando de pesquisas sobre vacinas e descobri que minha experiência com a vacina contra varicela era apenas a ponta do iceberg. De fato, se meus filhos nasceram hoje, eu não permitiria que eles fossem vacinados. As vacinas com seus adjuvantes associados podem causar sérios efeitos adversos a longo prazo na forma de distúrbios autoimunes e outras condições crônicas de saúde prejudiciais. As pesquisas em andamento continuam a elucidar as complexidades do sistema imunológico humano, proporcionando uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos responsáveis pelas reações adversas à vacina. Além disso, o atual calendário de vacinação infantil está muito mais lotado do que os anteriores, com os bebês recebendo várias vacinas durante a

visitas pediátricas bem-bebê. Várias vacinas administradas concomitantemente podem aumentar o risco de morte. [*PloS One* 26 de janeiro de 2011; 6 (1): e 16363; *Hum Exp Toxicol* 2012; 31 (10): 1012-21.]

A National Library of Medicine tem uma infinidade de estudos que alertam para esses resultados negativos, incluindo a possibilidade de fatalidades relacionadas à vacina que às vezes podem ser caracterizadas como SMSI - síndrome da morte súbita do bebê. Exames toxicológicos detalhados de cérebros e tecidos post-mortem, bem como outras investigações especializadas, de fato documentaram as mortes relacionadas à vacina. No entanto, existe um movimento para tornar a vacinação obrigatória, removendo todas as isenções atuais de vacinas, o que eliminará efetivamente a doutrina do consentimento informado, essencial para a preservação dos direitos humanos.

Os custos crescentes da saúde são, em parte, o resultado de pesquisas científicas tendenciosas que apóiam uma lista cada vez maior de vacinas necessárias que, na realidade, têm um custo negativo e benefícios à saúde. Essas vacinas criam um fluxo de renda vitalício que flui para o sistema de saúde, tratando todas as pessoas que experimentam reações adversas à vacina. Cerca de 30.000 denúncias de suspeitas de reações adversas a vacinas são registradas no governo dos EUA todos os anos e mais de US \$ 3,1 bilhões já foram pagos para compensar as vítimas da vacina e suas famílias.

Através de análises independentes, é possível descobrir as mentiras e os enganos que emanam da propaganda de relações públicas produzida pelos fabricantes de vacinas e pelas próprias instituições de saúde. Este livro, *Revisão de Miller de Estudos Críticos de Vacinas*, pode ajudar o leitor, para que qualquer decisão de vacinar ou não seja informada. O autor, Neil Z. Miller, merece elogios por sua ousadia em fornecer material de pesquisa em um formato que possa ajudar os pais e outros pesquisadores na investigação das verdades das vacinas, ao mesmo tempo em que obtém uma compreensão mais cautelosa das compensações associadas aos problemas das vacinas. Esse recurso inestimável, com seus resumos diretos de efeitos nocivos, revelados por pesquisas publicadas por pares sobre vacinas, pode afetar positivamente a saúde e a vida de milhões de crianças, adolescentes e adultos.

Introdução

Muitas pessoas acreditam sinceramente que todas as vacinas são seguras, as reações adversas são raras e não existem estudos científicos revisados por pares mostrando que as vacinas podem causar danos. Uma perspectiva mais razoável, no entanto, é que, embora as vacinas possam contribuir para aumentar a imunidade contra a contração de doenças específicas, elas também são responsáveis por causar distúrbios autoimunes e outros efeitos prejudiciais a longo prazo que raramente são divulgados. Este livro - *Revisão dos Estudos Críticos de Vacinas de Miller* - fornece o outro lado da história que normalmente não é contado. Ele contém resumos de mais de 400 artigos científicos importantes para ajudar pais e pesquisadores a melhorar sua compreensão das vacinas.

Os estudos deste livro não suportam a segurança e a eficácia da vacina. Em vez disso, eles fornecem evidências científicas de riscos e prejuízos, confirmando efeitos colaterais adversos ou trocas associadas à vacinação. Por exemplo, a vacina pode diminuir a probabilidade de contrair uma doença contagiosa enquanto aumenta as chances de desenvolver um distúrbio neurológico, lesão imunológica ou doença cardíaca coronária. Além disso, alergias, convulsões, diabetes e trombocitopenia (uma doença autoimune com risco de vida que causa sangramento interno) são mais prováveis nas populações vacinadas. As crianças vacinadas também podem estar trocando um risco reduzido de infecções por um risco aumentado de câncer.

A maioria dos trabalhos científicos resumidos neste livro são estudos revisados por pares publicados em revistas médicas indexadas pela US National Library of Medicine (a maior biblioteca médica do mundo). Eles incluem metanálises, revisões sistemáticas da literatura científica, estudos randomizados controlados por placebo, estudos de coorte, estudos de controle de casos, séries de casos, comentários científicos profissionais e pesquisa com animais. Quase todos os estudos fornecem evidências cruciais de segurança da vacina ou déficits de imunidade.

Muitos dos estudos resumidos neste livro foram publicados em periódicos de prestígio ou de alto impacto, como o *O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do uso de antimicrobianos em pacientes com insuficiência renal crônica em pacientes com insuficiência renal crônica, utilizando-se o método de análise de regressão linear (DTM). Jornal de Doenças, Jornal Europeu de Pediatria, Vacina, Epidemiologia, American Journal of Epidemiology, European Journal of Epidemiology, International Journal of Cancer e a American Journal of Public Health*. Obviamente, isso não significa que estudos publicados em periódicos altamente citados sejam mais valiosos do que aqueles publicados em periódicos menos conhecidos. Todos os estudos devem ser examinados quanto a possíveis pontos fortes e fracos.

Os trabalhos científicos deste livro estão organizados em 24 capítulos. Cada capítulo contém vários estudos sobre um tópico específico, como adjuvantes de alumínio, evolução de patógenos,

morte infantil e profissionais de saúde que rejeitam vacinas. Geralmente, há um estudo por página, embora algumas páginas contenham dois ou três estudos. No topo de cada página há um título. Em seguida, há uma citação direta retirada do estudo. Isto é seguido pela citação científica. Por fim, uso marcadores para resumir, em minhas próprias palavras, os achados pertinentes no artigo.

Muitos dos estudos poderiam ter sido incluídos em outras categorias. Por exemplo, embora exista um capítulo separado sobre sarampo e MMR, existem numerosos estudos relacionados à MMR nos capítulos sobre alergias, convulsões, trombocitopenia, câncer e vitamina A. Se você estiver procurando informações sobre uma vacina específica ou assunto que não é coberto por um cabeçalho de capítulo, o índice pode ser útil.

Resultados importantes de cada artigo científico revisado neste livro são fornecidos para referência rápida e para contrabalançar os muitos estudos bem divulgados divulgando as vantagens da vacinação. Tentei me manter livre de preconceitos o tempo todo, com uma ressalva - meu objetivo era resumir estudos que esclarecessem aspectos pouco divulgados e impopulares da vacinação. Para leitores com formação científica, incluí proporções de risco, odds ratio, incidência relativa e outras medidas estatísticas quando os valores de p atingissem significância. Intervalos de confiança podem ser encontrados nos estudos originais.

Alguns dos estudos resumidos têm conclusões favoráveis em relação às vacinas, embora as conclusões reais no artigo sejam críticas às vacinas. Os autores de trabalhos de pesquisa geralmente dão uma guinada positiva em estudos com descobertas indesejáveis. Além disso, os resultados de alguns dos estudos resumidos podem entrar em conflito com os de outros estudos. Há muitas razões pelas quais estudos sobre o mesmo tópico podem ter resultados contrários. Os estudos podem ser mal planejados ou conduzidos por pesquisadores com conflitos de interesse que influenciam suas descobertas. Este tópico é discutido no capítulo final.

Eu recomendo a leitura dos estudos completos completos, que geralmente contêm figuras, tabelas, dados e discussões suplementares não incluídos em meus resumos. Alguns artigos científicos estão disponíveis gratuitamente nas revistas médicas que os publicaram. Outros são baseados em taxas, embora um resumo do artigo esteja quase sempre disponível sem nenhum custo.

Os estudos que apóiam a vacinação não estão incluídos neste livro. Você pode encontrar informações de suporte visitando sites oficiais dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA), a Organização Mundial de Saúde (OMS), fabricantes de vacinas e realizando sua própria pesquisa em revistas médicas. Convido você a fazer sua própria pesquisa cuidadosa para entender melhor os benefícios e riscos da vacinação.

Neil Z. Miller

Jornalista de Pesquisa Médica

Horários de Vacinação

Os quatro estudos deste capítulo investigaram questões de segurança associadas aos horários de vacinação recomendados. O primeiro estudo analisou os horários de vacinação de 34 países desenvolvidos e encontrou uma correlação significativa entre as taxas de mortalidade infantil e o número de doses de vacina que os bebês recebem. Os países desenvolvidos que exigem mais vacinas tendem a ter as piores taxas de mortalidade infantil.

O segundo estudo analisou 38.801 relatos de bebês que tiveram eventos adversos após receberem vacinações. Os bebês que receberam mais vacinas simultaneamente tiveram uma probabilidade significativamente maior de serem hospitalizados ou morrer, quando comparados aos bebês que receberam menos vacinas simultaneamente.

O terceiro estudo comparou crianças totalmente vacinadas a crianças sub-vacinadas (elas não receberam todas as vacinas conforme recomendado). As crianças que foram menos vacinadas tiveram o menor número de visitas a um profissional de saúde para doenças respiratórias superiores e taxas significativamente mais baixas de consultas ambulatoriais e de emergência, em comparação com crianças pontuais e totalmente vacinadas.

No quarto estudo, os cientistas administraram vacinas pediátricas ajustadas à idade em bebês macacos de acordo com o esquema completo de vacinação infantil recomendado pelos EUA. Os primatas vacinados apresentaram anormalidades na região do cérebro afetando o desenvolvimento social e emocional e um aumento significativo no volume total do cérebro. Um aumento acelerado no volume total do cérebro entre 6 e 14 meses de idade é um achado consistente para muitas crianças com autismo.

Os países desenvolvidos que exigem mais vacinas tendem a ter as piores taxas de mortalidade infantil

"Essas descobertas demonstram uma relação contra-intuitiva: nações que exigem mais doses de vacina tendem a ter maiores taxas de mortalidade infantil. Uma inspeção mais próxima das correlações entre doses de vacina, toxicidade bioquímica ou sinérgica e taxas de mortalidade infantil é essencial. "

Miller NZ, Goldman GS. **As taxas de mortalidade infantil regrediram em relação ao número de doses de vacina rotineiramente administradas: existe toxicidade bioquímica ou sinérgica?** *Hum Exp Toxicol* 2011; 30 (9): 1420-28.

- Os EUA exigem que os bebês recebam 26 doses da vacina, a maior parte do mundo, mas 33 países têm melhores taxas de mortalidade infantil.
- Este estudo analisou os horários de vacinação de 34 países desenvolvidos e encontrou uma correlação significativa entre as taxas de mortalidade infantil e o número de doses de vacina que os bebês recebem. As nações que exigem mais vacinas tendem a ter as piores taxas de mortalidade infantil.
- A análise de regressão linear mostrou uma ligação estatisticamente alta entre o aumento das doses da vacina e o aumento das taxas de mortalidade infantil ($r = 0,992$).
- Os países desenvolvidos que requerem o menor número de vacinas infantis tendem a ter as melhores taxas de mortalidade infantil.
- Muitas nações do terceiro mundo têm altas taxas de vacinação (acima de 90%) e exigem que seus bebês recebam um alto número de doses de vacina, mas suas taxas de mortalidade infantil são baixas. As taxas de mortalidade infantil permanecem altas nos países em desenvolvimento que não podem fornecer água potável, nutrição adequada, bom saneamento e melhor acesso aos cuidados de saúde.
- Há evidências de que um subconjunto de bebês pode ser suscetível à morte súbita do bebê logo após receber as vacinas. Algumas mortes de bebês relacionadas à vacina podem ser reclassificadas pelas autoridades médicas como mortalidade comum, ocultando um vínculo entre vacinas e fatalidades.

2)

Os bebês que recebem mais vacinas têm os piores taxas de hospitalização e mortalidade

“Como as vacinas são dadas a milhões de crianças anualmente, é imperativo que as autoridades de saúde tenham dados científicos de estudos de toxicidade sinérgica sobre todas as combinações de vacinas que as crianças possam receber. As recomendações universais de vacina devem ser apoiadas por esses estudos. Encontrar maneiras de aumentar a segurança da vacina deve ser a maior prioridade.”

Goldman GS, Miller NZ. **Tendências relativas de hospitalizações e mortalidade de crianças pelo número de doses e idade da vacina, com base no Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Vacinas (VAERS), 1990-2010.** *Hum Exp Toxicol* 2012; 31 (10): 1012-21.

- Este estudo foi desenhado para determinar a) se os bebês que recebem várias vacinas simultaneamente e não menos têm maior probabilidade de serem hospitalizados ou morrerem; eb) se os bebês mais jovens têm mais probabilidade do que os mais velhos de serem hospitalizados ou morrerem após receberem as vacinas.
- Este estudo analisou 38.801 notificações de bebês que tiveram eventos adversos após receberem vacinações. Os relatórios foram acessados no banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos em Vacinas da FDA (VAERS), 1990-2010.
- Os bebês que receberam 6, 7 ou 8 doses de vacina tiveram uma probabilidade significativamente maior de serem hospitalizados quando comparados aos bebês que receberam 2, 3 ou 4 doses da vacina ($r^2 = 0,91$). Bebês mais jovens tiveram uma probabilidade significativamente maior de serem hospitalizados após receber vacinas ($r^2 = 0,95$).
- Os bebês que receberam 5 a 8 doses da vacina tiveram uma probabilidade significativamente maior de morrer quando comparados aos bebês que receberam 1 a 4 doses da vacina (razão da taxa, $RR = 1,5$). Os lactentes vacinados com menos de 6 meses de idade apresentaram probabilidade significativamente maior de morrer do que os lactentes vacinados de 6 meses a menos de 1 ano ($RR = 3,0$).
- Bebês do sexo masculino tiveram uma probabilidade significativamente maior de morrer do que bebês do sexo feminino após receberem vacinas ($RR = 1,4$).
- A segurança da combinação de várias vacinas durante uma única consulta médica, conforme recomendado pelas diretrizes do CDC, nunca foi afirmada em estudos clínicos.

3)

Crianças totalmente vacinadas são significativamente mais propensas a exigir atendimento de emergência do que crianças sub-vacinadas

"As crianças que foram sub-vacinadas por causa da escolha dos pais tiveram taxas de utilização significativamente mais baixas do departamento de emergência e dos ambulatórios - em geral e para doenças agudas específicas - do que as crianças que foram vacinadas a tempo."

Glanz JM, Newcomer SR, et al. **Um estudo de coorte de base populacional sobre falta de vacinação em 8 organizações de assistência médica nos Estados Unidos.** *JAMA Pediatr* 1 de março de 2013; 167 (3): 274-81.

- Este estudo analisou 323.247 registros de saúde para comparar crianças com menos de 2 anos de idade que foram totalmente vacinadas nas idades recomendadas pelo CDC com crianças que não foram vacinadas (elas não receberam todas as vacinas de acordo com o cronograma recomendado). As crianças que foram sub-vacinadas tiveram a maior
- redução nas visitas ambulatoriais e na utilização de serviços de saúde para doenças respiratórias superiores, febre e faringite quando comparadas às crianças totalmente vacinadas no prazo (36% a 38%). As crianças que foram sub-vacinadas devido à escolha dos pais tiveram taxas mais baixas de internação e taxas significativamente mais baixas
- de consultas ambulatoriais e de emergência (taxa de incidência, TIR = 0,94 e 0,91, respectivamente) em comparação com crianças pontuais e totalmente vacinadas.
- Quase metade das crianças deste estudo estava sub-vacinada - uma tendência crescente. Cerca de 13% das crianças foram
- sub-vacinadas devido à escolha dos pais. Todas as consultas de pacientes internados e de emergência entre o nascimento e os 8
- dias de idade foram excluídas da análise, embora uma vacina contra a hepatite B seja dada a crianças totalmente vacinadas no momento do nascimento.

4)

Macacos bebês que receberam vacinas de acordo com o O esquema de vacinação dos EUA apresentou anormalidades na região do cérebro, afetando aspectos sociais desenvolvimento

"Esses resultados aumentam a possibilidade de que exposições múltiplas de vacina durante os 34 meses anteriores possam ter um impacto significativo no crescimento e desenvolvimento do cérebro ... [e] justificam pesquisas adicionais sobre o potencial impacto de uma interação entre as vacinas contendo MMR e timerosal no cérebro estrutura e função."

Hewitson L, Lopresti BJ, et al. **Influência das vacinas pediátricas no crescimento da amígdala e na ligação do ligante opióide em crianças com macacos rhesus: um estudo piloto.** *Acta Neurobiol Exp* 2010; 70: 147-64.

- Este estudo foi desenvolvido para investigar alterações estruturais e funcionais no cérebro de primatas em desenvolvimento após a administração de vacinas pediátricas nos EUA, de acordo com o cronograma recomendado para a infância.
- Neste estudo, 12 macacos rhesus do sexo masculino receberam o regime completo de vacina infantil ajustada à idade. Quatro macacos adicionais, o grupo controle, receberam injeções de solução salina. Os exames de ressonância magnética e PET aos 4 e 6 meses de idade foram obtidos em 9 dos animais vacinados e 2 dos controles.
- Os primatas vacinados com MMR, DTaP e Hib alteraram significativamente o crescimento de amígdala (associado ao desenvolvimento de comportamento social e emocional) em comparação com os primatas não vacinados.
- Os primatas vacinados tiveram um aumento significativo no volume total do cérebro. Um aumento acelerado no volume total do cérebro entre 6 e 14 meses de idade é um achado consistente para muitas crianças com autismo.
- Os resultados deste estudo sugerem que as vacinas podem estar associadas a distúrbios significativos no crescimento e desenvolvimento do cérebro.

Timerosal (Mercúrio)

O timerosal contém mercúrio. É adicionado aos frascos para injetáveis de doses múltiplas para evitar a contaminação bacteriana quando mais de uma agulha é inserida no frasco. Nos Estados Unidos, bebês e crianças receberam altas quantidades de mercúrio de várias vacinas recomendadas pelo CDC que continham timerosal - DTaP, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) - até cerca de 2002, quando o timerosal foi removido da maioria das vacinas.

Hoje, os países desenvolvidos continuam a injetar quantidades significativas de mercúrio das vacinas contra influenza contendo timerosal em mulheres grávidas, bebês e crianças. Nos países em desenvolvimento, os bebês ainda são expostos a altas quantidades de mercúrio de várias vacinas contendo timerosal. Essa prática duvidosa continua porque a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que economiza cerca de 15 centavos por dose de vacina para fabricar 10 frascos para injetáveis (com timerosal) em comparação com frascos para dose única sem mercúrio [*Organismo Mundial de Saúde em Bull* 2003; 81 (10): 726-31].

Os estudos deste capítulo fornecem fortes evidências de que vacinas contendo mercúrio aumentam significativamente o risco de efeitos no desenvolvimento neurológico, incluindo distúrbios da fala e do sono, atraso no desenvolvimento, distúrbio do déficit de atenção, puberdade prematura, retardo mental e autismo.

5)

**Os bebês que receberam vacinas contendo mercúrio tiveram chances
significativamente maiores de serem diagnosticados com um
desordem do espectro autista**

"O presente estudo fornece novas evidências epidemiológicas que apóiam uma associação entre o aumento da exposição ao mercúrio orgânico de vacinas infantis contendo timerosal e o risco subsequente de um diagnóstico de distúrbio do espectro do autismo".

Geier DA, Hooker BS, et al. **Um estudo de duas fases avaliando a relação entre a administração de vacina contendo timerosal e o risco de um diagnóstico de distúrbio do espectro do autismo nos Estados Unidos.** *Transl Neurodegener* 2013 dez 19; 2 (1): 25.

- O timerosal contém mercúrio. É adicionado a algumas vacinas como conservante. Este estudo foi desenvolvido para avaliar os efeitos tóxicos do mercúrio em vacinas infantis. A Fase I analisou o banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos em Vacinas (VAERS) (que é mantido em conjunto pelo CDC e pela FDA) em busca de relatos de distúrbios do espectro do autismo após a vacinação com DTaP.
- A fase II deste estudo analisou o banco de dados Vaccine Safety Datalink (VSD) (criado pelo CDC) para identificar crianças com e sem um diagnóstico de transtorno do espectro do autismo - os casos e controles - e depois comparou a exposição infantil ao mercúrio das vacinas contra hepatite B.
- O protocolo do estudo de fase II foi aprovado pelo CDC.
- Os bebês que receberam vacinas DTaP com mercúrio tiveram o dobro do risco de um distúrbio do espectro do autismo subsequente relatado ao VAERS em comparação aos bebês que receberam vacinas DTaP sem mercúrio (razão de risco, RR = 2,02).
- Os lactentes que receberam 37,5 mcg de mercúrio das vacinas contra hepatite B contendo timerosal nos primeiros seis meses de vida apresentaram 3 vezes mais chances de terem sido diagnosticados subsequentemente com um distúrbio do espectro do autismo em comparação com aqueles que receberam vacinas contra a hepatite B sem mercúrio (odds ratio) , OR = 3,39).

Os bebês que receberam vacinas contendo mercúrio desenvolveram distúrbios da fala, distúrbios do sono e autismo

"Esta análise sugere que a alta exposição ao etilmercúrio de vacinas contendo timerosal no primeiro mês de vida aumenta o risco de desenvolvimento subsequente de comprometimento do desenvolvimento neurológico".

Verstraeten T, Davies R, et al. **Aumento do risco de comprometimento neurológico do desenvolvimento após alta exposição à vacina contendo timerosal no primeiro mês de vida.** *Anais da Conferência Anual do Epidemic Intelligence Service*, vol. 49 (Centros de Controle e Prevenção de Doenças; Atlanta, GA, EUA, abril de 2000).

- Este estudo foi desenvolvido para determinar se os bebês expostos ao etilmercúrio de vacinas contendo timerosal estão em aumento do risco de degeneração e distúrbios neurológicos do desenvolvimento e distúrbios renais antes dos seis anos de idade. Este estudo foi conduzido pelo
- CDC usando o Vaccine Safety Datalink (VSD) contendo dados demográficos e de vacinação de mais de 400.000 crianças.
- O risco de desenvolver um distúrbio do desenvolvimento neurológico foi quase o dobro (RR = 1.8) em bebês que receberam a maior exposição cumulativa ao etilmercúrio (> 25 mcg) de vacinas contendo timerosal com 1 mês de idade, quando comparados a bebês que não foram expostos ao mercúrio.
- Bebês de um mês com a maior exposição cumulativa ao etilmercúrio também tiveram o dobro do risco de desenvolver um distúrbio da fala, 5 vezes o risco de desenvolver um distúrbio do sono não orgânico e 7,6 vezes mais chances de desenvolver autismo quando comparados aos bebês que não foram expostos ao mercúrio a partir de vacinas contendo timerosal. Os bebês prematuros foram excluídos deste estudo.
-
- Não houve aumento do risco de doenças neurológicas degenerativas e renais. Este estudo nunca
- foi publicado.

7)

Os distúrbios do desenvolvimento neurológico são significativamente mais comuns em crianças que receberam vacinas contendo mercúrio

"Este estudo fornece novas evidências epidemiológicas que apóiam uma relação significativa entre o aumento da exposição ao mercúrio orgânico das vacinas contendo timerosal e o risco subsequente de um diagnóstico de distúrbio do neurodesenvolvimento".

Geier DA, Hooker BS, et al. **Relação dose-resposta entre a exposição orgânica ao mercúrio de vacinas contendo timerosal e distúrbios do neurodesenvolvimento.** *Int J Environ Res Saúde Pública* 5 de setembro de 2014; 11 (9): 9156-70.

- Este estudo examinou os registros médicos de mais de 1,9 milhão de crianças inscritas no projeto Vaccine Safety Datalink (VSD) do CDC para determinar se a exposição ao mercúrio de vacinas contendo timerosal influencia o risco de distúrbios do desenvolvimento neurológico. As crianças que foram diagnosticadas com distúrbios do desenvolvimento neurológico foram
- comparadas a um grupo controle. Cada criança foi então avaliada quanto à exposição cumulativa ao mercúrio de vacinas contra hepatite B contendo timerosal, administradas nos primeiros 6 meses de vida. As crianças expostas ao maior mercúrio (37,5 mcg) apresentaram uma probabilidade significativamente maior do que os controles de serem diagnosticadas com
- transtorno invasivo do desenvolvimento (OR = 3,0), atraso específico no desenvolvimento (OR = 2,3), transtorno de tiques (OR = 2,2) ou hiperkinético síndrome da infância (OR = 2,9).
- É imperativo que as autoridades de saúde encerrem a prática de adicionar timerosal às vacinas. O protocolo do
- estudo foi aprovado pelo CDC.

8)

Atrasos no desenvolvimento são 3 vezes mais comuns em crianças que receberam vacinas com mercúrio

"O presente estudo fornece novas evidências epidemiológicas convincentes que apóiam uma relação significativa entre o aumento da exposição ao mercúrio orgânico das vacinas infantis contendo timerosal e o risco subsequente de um diagnóstico de atrasos específicos no desenvolvimento entre homens e mulheres".

Geier DA, Kern JK, et al. **Vacinação contra hepatite b contendo timerosal e risco de atrasos específicos diagnosticados no desenvolvimento nos Estados Unidos: um estudo de caso-controle no link de dados de segurança da vacina.** *North Am J Med Sci* 2014; 6: 519-31.

- Este estudo comparou 5.699 crianças diagnosticadas com atrasos no desenvolvimento a 48.528 crianças sem atrasos no desenvolvimento para determinar a quantidade cumulativa de mercúrio que receberam das vacinas no primeiro, segundo e sexto meses de vida. As crianças diagnosticadas com distúrbios da fala / linguagem, coordenação, audição e leitura tiveram uma probabilidade significativamente maior de receber 12,5, 25 e 37,5 mcg de mercúrio de vacinas contendo timerosal no primeiro, segundo e sexto meses de vida (probabilidades OR = 1,99, 1,98, 3,07), respectivamente, em comparação com 0 mcg de mercúrio no grupo controle.
- As crianças que receberam três vacinas contra hepatite B contendo timerosal nos primeiros seis meses de vida - como recomendado pelo CDC - foram diagnosticadas com atrasos no desenvolvimento a uma taxa 3 vezes maior do que as crianças que não receberam vacinas contra hepatite B contendo timerosal.
- A exposição ao mercúrio de vacinas contendo timerosal durante a primeira infância é um fator de risco significativo entre homens e mulheres para um diagnóstico posterior de atrasos no desenvolvimento.
- O protocolo do estudo foi aprovado pelo CDC.

O desenvolvimento psicomotor - a capacidade de engatinhar, andar e correr - é afetado negativamente pela exposição neonatal a vacinas contendo timerosal

"Nossos resultados mostraram que o etilmercúrio não é completamente inofensivo para o primeiro estágio da vida e pode ser responsável por piores resultados do desenvolvimento psicomotor em crianças".

Mrozek-Budzyn D, Majewska R, et al. **Exposição neonatal ao timerosal de vacinas e desenvolvimento infantil nos primeiros 3 anos de vida.** *Neurotoxicol Teratol* 2012 nov-dez; 34 (6): 592-

97

- Este estudo foi desenvolvido para determinar se o desenvolvimento infantil é afetado pela exposição infantil precoce a vacinas contendo timerosal.
- Os recém-nascidos que receberam vacinas contra hepatite B contendo timerosal foram comparados com os recém-nascidos que receberam vacinas contra hepatite B livre de timerosal. Também foram examinadas exposições adicionais a vacinas contendo timerosal até 6 meses de idade. Aos 12 meses e 24 meses de idade, o desenvolvimento psicomotor (controle muscular sobre a capacidade de engatinhar, sentar, ficar em pé, andar, correr e pular) em neonatos que receberam vacinas contendo timerosal foi significativamente pior quando comparado a neonatos não expostos a vacinas contendo timerosal .
- Ao longo dos três anos de acompanhamento, os déficits psicomotores gerais foram significativamente piores em neonatos expostos a vacinas contendo timerosal.
- Os autores deste estudo acreditam que consequências adversas, como atrasos no desenvolvimento psicomotor, podem ser evitadas com a remoção do timerosal das vacinas.

10)

Meninos que receberam vacinas contra hepatite B com mercúrio tiveram 9 vezes mais chances do que meninos não vacinados em tornar-se deficiente no desenvolvimento

"Este estudo encontrou evidências estatisticamente significativas para sugerir que meninos nos Estados Unidos que foram vacinados com a vacina tríplice série contra hepatite B, durante o período em que as vacinas foram fabricadas com timerosal, eram mais suscetíveis à incapacidade de desenvolvimento do que os meninos não vacinados".

Gallagher C, Goodman M. **Vacina contra a hepatite B série tripla e incapacidade no desenvolvimento em crianças americanas de 1 a 9 anos.** *Toxicol Environ Chem* 2008 set-out; 90 (5): 997-1008.

- Em 1991, o CDC recomendou que todos os bebês dos EUA recebessem 3 doses de uma nova vacina contra a hepatite B feita com mercúrio, com a primeira dose começando no nascimento. De 1991 a 1999, o número de crianças que necessitam de serviços de educação especial para o autismo aumentou 500%. Este estudo investigou a ligação entre a incapacidade no desenvolvimento em crianças de 1 a 9 anos e a vacinação infantil anterior com 3 doses da recém-recomendada vacina contra a hepatite B contendo mercúrio.
- Os meninos que receberam três doses da vacina contra a hepatite B contendo mercúrio durante a infância tiveram quase 9 vezes mais chances (OR = 8,63) do que os meninos não vacinados de precisar de serviços de intervenção precoce, um proxy para a incapacidade no desenvolvimento.
- Este estudo fornece fortes evidências para responder à pergunta aberta do Instituto de Medicina sobre se existe uma ligação entre vacinas contendo mercúrio e distúrbios do desenvolvimento neurológico.
- Nos países em desenvolvimento, as vacinas contra hepatite B (e outras) ainda contêm mercúrio. Nos Estados Unidos, algumas vacinas contra influenza ainda contêm mercúrio.

11)

Meninos que receberam vacinas contra hepatite B contendo mercúrio tiveram 3 vezes mais chances do que os não vacinados meninos para desenvolver autismo

"Meninos vacinados como recém-nascidos tiveram três vezes mais chances de diagnosticar o autismo do que meninos nunca vacinados ou vacinados após o primeiro mês de vida".

Gallagher CM, Goodman MS. **Vacinação contra hepatite B em recém-nascidos masculinos e diagnóstico de autismo, NHIS 1997-2002.** *J Toxicol Environ Health A* 2010; 73 (24): 1665-77.

- Antes de 1999, as vacinas contra hepatite B administradas ao nascimento continham mercúrio. Este estudo comparou crianças que receberam uma vacina contra a hepatite B contendo mercúrio nas primeiras 4 semanas de vida com crianças que nunca receberam uma vacina contra a hepatite B ou a receberam quando eram mais velhas.
- Meninos de 3 a 17 anos, que nasceram antes de 1999 e receberam uma vacina contra a hepatite B contendo mercúrio no primeiro mês de vida, tiveram 3 vezes mais chances de serem diagnosticados com autismo do que os meninos que nunca foram vacinados ou vacinados mais tarde (odds ratio, OR = 3,0).
- As crianças deste estudo foram vacinadas antes que as vacinas livres de timerosal se tornassem disponíveis; portanto, os possíveis efeitos adversos associados ao timerosal nas vacinas contra hepatite B que receberam é uma preocupação séria.
- Mais de 5 meninos foram diagnosticados com autismo para todas as meninas autistas. Meninos não
- brancos tiveram o maior risco de autismo.
- As crianças sem registro de vacinação foram excluídas deste estudo, portanto a prevalência de um diagnóstico de autismo pode ser subestimada.

12)

Autismo, retardo mental e distúrbios da fala foram significativamente mais comuns em crianças que receberam Vacinas DTaP com timerosal

"O presente estudo fornece evidências epidemiológicas adicionais que apóiam uma relação significativa entre o aumento da exposição ao mercúrio orgânico das vacinas infantis preservadas com timerosal e o risco subsequente de um diagnóstico de desenvolvimento neurológico".

Geier DA, Kern JK, et al. **O risco de distúrbios do desenvolvimento neurológico após uma formulação de DTaP preservada com timerosal em comparação com sua formulação reduzida com timerosal no Sistema de Notificação de Eventos Adversos em Vacinas (VAERS).** *J Biochem Pharmacol Res* 2014 jun; 2 (2): 64-73.

- Este estudo analisou 5.591 relatórios de eventos adversos no banco de dados VAERS para determinar se os relatos de distúrbios no desenvolvimento neurológico eram mais prováveis em crianças que receberam vacinas DTaP com timerosal (administrado de 1997 a 1999) ou sem timerosal (administrado de 2004-2006).
- As crianças que receberam vacinas DTaP com timerosal apresentaram uma probabilidade significativamente maior de desenvolver autismo (odds ratio, OR = 7,67), retardo mental (OR = 8,73), distúrbios da fala (OR = 3,49) ou distúrbios do desenvolvimento neurológico (OR = 4,82) do que crianças receberam vacinas DTaP reduzidas por timerosal.
- Durante a década de 1990, as crianças nos EUA receberam até 200 mcg de mercúrio de vacinas contendo timerosal durante os primeiros 6 meses de vida.
- Nos EUA, bebês no útero, bebês, crianças e mulheres grávidas ainda recebem quantidades substanciais de mercúrio das vacinas contra influenza contendo timerosal. Em muitos países em desenvolvimento, as vacinas infantis preservadas com timerosal ainda permanecem uma fonte substancial de exposição ao mercúrio para bebês.
- Os resultados deste estudo são apoiados por vários estudos epidemiológicos anteriores. É um imperativo de saúde pública "não causar danos" removendo o mercúrio de todas as vacinas.

13)

Autismo, retardo mental e transtornos de personalidade ocorreram com mais frequência em crianças que receberam vacinas com timerosal

"Este estudo fornece evidências epidemiológicas adicionais para uma ligação entre o aumento do mercúrio das vacinas infantis contendo timerosal e os distúrbios do desenvolvimento neurológico".

Geier DA, Geier MR. Uma avaliação do impacto do timerosal nos distúrbios do neurodesenvolvimento infantil. *Pediatr Rehabil* 2003 abr-jun; 6 (2): 97-102.

- Este estudo analisou o banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos em Vacinas (VAERS), os dados do Departamento de Educação dos EUA e as diretrizes de segurança da FDA para a ingestão oral de metilmercúrio, para avaliar se o mercúrio nas vacinas infantis contribuiu para distúrbios do desenvolvimento neurológico.
- Analisando o VAERS, as crianças que receberam vacinas DTaP com timerosal tiveram uma probabilidade significativamente maior de desenvolver autismo (OR = 2,6), retardo mental (OR = 2,5) e transtornos de personalidade (OR = 1,5) quando comparadas às crianças que receberam vacinas DTaP livres de timerosal .
- Para cada micrograma adicional (mcg) de mercúrio injetado em uma criança através de vacinas contendo timerosal, as chances de desenvolver autismo aumentavam 2,9%, o retardo mental aumentava 4,8% e os transtornos de personalidade aumentavam 1,2%.
- Dados do Departamento de Educação dos EUA revelaram uma relação significativa entre o aumento do mercúrio do timerosal nas vacinas e autismo na infância (OR = 2,5) e distúrbios da fala (OR = 1,4).
- Comparadas às diretrizes de segurança da FDA para a ingestão oral diária de metilmercúrio, as crianças receberam até 32 vezes mais mercúrio do que o permitido pelas vacinas infantis. Os resultados deste estudo e outros indicam
- que o timerosal deve ser removido imediatamente de todas as vacinas infantis.

14)

As taxas de autismo e retardo mental foram 6 vezes maiores em crianças que receberam vacinas DTaP com timerosal

"Este estudo apresenta a primeira evidência epidemiológica, baseada em dezenas de milhões de doses da vacina administrada nos Estados Unidos, que associa o aumento do timerosal das vacinas a distúrbios do desenvolvimento neurológico".

Geier MR, Geier DA. **Distúrbios do desenvolvimento neurológico após vacinas contendo timerosal: uma breve comunicação.** *Exp Biol Med (Maywood)* Junho de 2003; 228 (6): 660-64.

- O banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos em Vacinas dos EUA (VAERS) foi analisado para possíveis correlações entre o recebimento de vacinas contendo timerosal e distúrbios do desenvolvimento neurológico.
- A taxa de incidência de autismo e retardo mental foi 6 vezes maior e os distúrbios da fala eram duas vezes mais prováveis de ocorrer em crianças que receberam vacinas DTaP com timerosal em comparação com as vacinas livres de timerosal.

15

Geier D, Geier MR. **Distúrbios do desenvolvimento neurológico após imunizações na infância contendo timerosal: uma análise de acompanhamento.** *Int J Toxicol* 2004 nov-dez; 23 (6): 369-76.

"O presente estudo fornece evidências epidemiológicas adicionais que apóiam evidências epidemiológicas, clínicas e experimentais anteriores de que a administração de vacinas contendo timerosal nos Estados Unidos resultou em um número significativo de crianças desenvolvendo distúrbios do desenvolvimento neurológico".

- As crianças que receberam vacinas DTaP contendo timerosal foram significativamente mais propensas do que as crianças que receberam vacinas livres de timerosal a terem eventos adversos relatados ao VAERS por autismo, retardo mental, distúrbio da fala, distúrbio de personalidade e anormalidades no pensamento.

Os riscos de autismo, retardo mental e transtornos de personalidade aumentaram significativamente em crianças que receberam vacinas contendo timerosal

"Riscos ajustados significativamente aumentados de autismo, distúrbios da fala, retardo mental, distúrbios de personalidade, anormalidades no pensamento, ataxia e distúrbios do desenvolvimento neurológico em geral, com mínimo erro sistemático ou confusão, foram associados à exposição à vacina contendo timerosal".

Geier DA, Geier MR. **Uma avaliação epidemiológica de metanálise de distúrbios do desenvolvimento neurológico após vacinas administradas de 1994 a 2000 nos Estados Unidos.**

Neuro Endocrinol Lett Agosto de 2006; 27 (4): 401-13.

- Este artigo encontrou ligações significativas entre as vacinas contendo timerosal, que contêm etilmercúrio, e os distúrbios do desenvolvimento neurológico relatados.

Geier DA, Geier MR. **Uma avaliação comparativa dos efeitos da imunização por MMR e doses de mercúrio de vacinas infantis contendo timerosal na prevalência populacional de autismo.** *Med Sci Monit* Março de 2004; 10 (3): PI33-9.

"Há plausibilidade biológica e evidências epidemiológicas mostrando uma relação direta entre doses crescentes de mercúrio de vacinas contendo timerosal e distúrbios do neurodesenvolvimento e vacinas contendo sarampo e distúrbios neurológicos graves. Recomenda-se que o timerosal seja removido de todas as vacinas e sejam realizadas pesquisas adicionais para produzir uma vacina MMR com um perfil de segurança aprimorado. "

- As crianças que receberam doses crescentes de mercúrio de vacinas contendo timerosal apresentaram uma probabilidade significativamente maior de desenvolver autismo quando comparadas a uma medida inicial.

Existe uma relação significativa entre distúrbios regressivos do espectro do autismo e a quantidade de crianças de mercúrio recebidas de vacinas contendo timerosal

"É claro que, embora os fatores genéticos sejam importantes para a patogênese dos distúrbios do espectro do autismo (TEA), a exposição ao mercúrio pode induzir disfunções imunológicas, sensoriais, neurológicas, motoras e comportamentais semelhantes às características que definem ou associadas às TEAs".

Geier DA, Geier MR. **Uma série de casos de crianças com encefalopatias tóxicas aparentes ao mercúrio que se manifestam com sintomas clínicos de distúrbios autistas regressivos.** *J Toxicol Environ Health A* 2007 15 de maio; 70 (10): 837-51.

- Este artigo descreve avaliações genéticas e de desenvolvimento de nove crianças com distúrbios regressivos do espectro do autismo.
- Oito das nove crianças excretaram grandes quantidades de mercúrio após a terapia de quelação, não tinham exposição conhecida ao mercúrio, exceto pelas vacinas contendo timerosal e / ou globina imunológica Rho (D) administradas durante o crescimento fetal, e tinham outras possíveis causas para o autismo regressivo governado. Fora.
- Houve uma relação significativa entre a quantidade total de mercúrio que as crianças receberam e a gravidade de seu autismo regressivo.
- Após exposição a quantidades significativas de mercúrio de vacinas contendo timerosal e / ou globulina imune a Rho (D) durante o crescimento fetal / infantil, essas crianças sofreram encefalopatias tóxicas ao mercúrio entre 1 e 2 anos que se manifestaram com sintomas de autismo regressivo.
- O protocolo do estudo foi aprovado pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA.

Um banco de dados patrocinado pelo CDC mostra ligações significativas entre o timerosal em vacinas e o desenvolvimento neurológico deficiências, incluindo autismo e DDA

"Este estudo mostrou que a exposição ao mercúrio de vacinas contendo timerosal administradas nos EUA era um fator de risco significativo consistente para o desenvolvimento de distúrbios do desenvolvimento neurológico".

Geier DA, Geier MR. **Um estudo epidemiológico populacional em duas fases da segurança de vacinas contendo timerosal: uma análise de acompanhamento.** *Med Sci Monit* Abril de 2005; 11 (4): CR160-70.

- Este estudo analisou a) VAERS quanto a possíveis efeitos no desenvolvimento de vacinas contra DTaP contendo timerosal e b) o Vaccine Safety Datalink (VSD) para o risco de distúrbios no desenvolvimento por exposição cumulativa ao mercúrio proveniente de vacinas contendo timerosal.
- O recebimento de vacinas contendo timerosal foi associado a riscos significativamente aumentados de autismo, retardo mental, atrasos no desenvolvimento, atrasos na linguagem, transtorno do déficit de atenção (DDA) e tiques.

Young HA, Geier DA, et al. **Exposição ao timerosal em lactentes e distúrbios do desenvolvimento neurológico: uma avaliação de registros médicos computadorizados no Datalink de Segurança de Vacinas.** *J Neurol Sci* 2008 15 de agosto; 271 (1-2): 110-18.

"Taxas de taxa significativamente aumentadas consistentes foram observadas para autismo, distúrbios do espectro do autismo, tiques, distúrbio de déficit de atenção e distúrbios emocionais com exposição ao mercúrio de vacinas contendo timerosal".

- Este estudo examinou os registros médicos de 278.624 crianças no Vaccine Safety Datalink (VSD) patrocinado pelo CDC e encontrou associações significativas entre vacinas contendo mercúrio e distúrbios do desenvolvimento neurológico.

21

Camundongos e ratos jovens injetados com timerosal (mercúrio) apresentaram deficiências comportamentais características de crianças

"A exposição neonatal a uma dose mais alta de mercúrio timerosal causou comportamentos semelhantes a autistas e depressivos em camundongos adultos, sugerindo efeitos adversos duradouros no cérebro de camundongos".

Li X, Qu F, et al. **Análises transcriptômicas dos efeitos neurotóxicos no cérebro de ratos após administração intermitente neonatal de timerosal.** *Toxicol Sci* 2014 jun; 139 (2): 452-65.

- Camundongos injetados com timerosal apresentaram atraso substancial no desenvolvimento neurológico, deficiência de interação social, disfunção sináptica e comprometimento do sistema endócrino, manifestando-se como comportamento autístico.
- O córtex pré-frontal e o córtex temporal dos cérebros de ratos injetados com timerosal tinham neurônios "escuros" que estavam morrendo.



22)

Olczak M, Duszczek M, et al. **Compromissos persistentes de comportamento e alterações do sistema cerebral de dopamina após administração precoce de timerosal em ratos pós-natal.** *Behav Brain Res* 30 de setembro de 2011; 223 (1): 107-18.

"Esses dados documentam que a administração inicial de timerosal pós-natal causa comprometimentos neurocomportamentais duradouros e alterações neuroquímicas no cérebro, dependentes da dose e do sexo. Se mudanças semelhantes ocorrerem em crianças expostas ao timerosal / mercurial, elas poderão contribuir para distúrbios do neurodesenvolvimento. "

- Este estudo injetou ratos jovens com timerosal para investigar seus efeitos sobre comportamentos normalmente encontrados em crianças autistas.
- Ratos injetados com timerosal apresentaram locomoção prejudicada, aumento da ansiedade e mais interações anti-sociais.

Ratos jovens injectados com timerosal em doses equivalentes às utilizadas em vacinas infantis desenvolveram doença cerebral grave

patologias

"Esses achados documentam os efeitos neurotóxicos do timerosal, em doses equivalentes às usadas em vacinas infantis ou superiores, no desenvolvimento de cérebro de rato, sugerindo provável envolvimento desse mercurial em distúrbios do desenvolvimento neurológico".

Olczak M, Duszczyk M, et al. **Alterações neuropatológicas duradouras no cérebro de ratos após administração neonatal intermitente de timerosal.** *Folia Neuropathol* 2010; 48 (4): 258-69.

- O timerosal, que contém mercúrio e é adicionado a algumas vacinas infantis, é suspeito de causar complicações iatrogênicas que podem contribuir para distúrbios do neurodesenvolvimento infantil, incluindo o autismo.
- Este estudo injetou timerosal em ratos bebês em doses semelhantes às usadas em vacinas infantis humanas para estudar seus efeitos na patologia cerebral.
- Várias neuropatologias foram observadas, incluindo degeneração dos neurônios, reações sinápticas reduzidas e atrofia no hipocampo e no cerebelo.

Olczak M, Duszczyk M, et al. **A administração neonatal de timerosal causa alterações persistentes nos receptores mu opióides no cérebro de ratos.** *Neurochem Res* Novembro de 2010; 35 (11): 1840-7.

"Esses dados documentam que a exposição ao timerosal durante a vida pós-natal precoce produz alterações duradouras nas densidades dos receptores opióides cerebrais, juntamente com outras alterações neuropatológicas, que podem afetar o desenvolvimento cerebral".

- Ratos jovens foram injetados com timerosal e seus cérebros examinados. As neuropatologias incluíram degeneração dos neurônios e perda da integridade sináptica.

25)

Lesões cerebrais podem ser induzidas em ratos injetando-as com timerosal

"O presente estudo fornece evidências empíricas adicionais de que a exposição ao timerosal leva a alterações neurotóxicas no cérebro em desenvolvimento, defendendo a remoção urgente e permanente desse conservante de todas as vacinas para crianças (e adultos), já que existem alternativas eficazes, menos tóxicas e menos caras. A insistência teimosa de alguns fabricantes de vacinas e agências de saúde na continuação do uso dessa neurotoxina comprovada em vacinas é um testemunho de seu desrespeito à saúde das gerações jovens e ao meio ambiente. "

Duszczyk-Budhathoki M., Olczak M. et al. **A administração de timerosal em ratos recém-nascidos aumenta o transbordamento de glutamato e aspartato no córtex pré-frontal: papel protetor do sulfato de desidroepiandrosterona.** *Neurochem Res* 2012 fev; 37 (2): 436-47.

- Este estudo injetou ratos com timerosal para examinar o efeito nos níveis extracelulares de aminoácidos neuroativos no córtex pré-frontal.
- Os ratos injetados com timerosal aumentaram o glutamato e o aspartato no córtex pré-frontal, sugerindo que a exposição neonatal a vacinas contendo timerosal poderia induzir lesões cerebrais e distúrbios do desenvolvimento neurológico.

26)

Sulkowski ZL, Chen T, et al. **A exposição materna ao timerosal resulta em estresse oxidativo cerebelar aberrante, metabolismo do hormônio tireoidiano e comportamento motor em filhotes de ratos; efeitos dependentes de sexo e tensão.** *Cerebelo* 2012 jun; 11 (2): 575-86.

"Nossos dados demonstram um impacto negativo no desenvolvimento neurológico da exposição perinatal ao timerosal".

- Neste estudo, ratos prenhes e lactantes foram injetados com timerosal para avaliar seu efeito em seus recém-nascidos. A exposição ao timerosal em mães de ratos causou uma resposta assustada atrasada e uma diminuição do aprendizado motor em seus bebês. Também aumentou significativamente os níveis cerebelares de estresse oxidativo.

Os macacos recém-nascidos que receberam uma vacina contra a hepatite B contendo timerosal apresentaram atrasos significativos reflexos neonatais e desenvolvimento neurológico

"Este modelo de primatas fornece um meio possível de avaliar os resultados adversos no desenvolvimento neurológico da exposição à vacina contra a hepatite B neonatal com timerosal, principalmente em bebês com idade gestacional menor ou peso ao nascer".

Hewitson L, Houser LA, et al. **Atraso na aquisição de reflexos neonatais em primatas recém-nascidos recebendo vacina contra hepatite B contendo timerosal: influência da idade gestacional e do peso ao nascer.** *J Toxicol Environ Health A.* 2010; 73 (19): 1298-1313.

- O objetivo deste estudo foi determinar se a aquisição de reflexos em macacos rhesus recém-nascidos é afetada pelo recebimento de uma dose neonatal de uma vacina contra a hepatite B contendo timerosal.
- Uma vacina contra hepatite B contendo timerosal, ajustada em peso, foi administrada a macacos machos dentro de 24 horas após o nascimento. Um grupo controle de macacos não expostos recebeu um placebo salino ou nenhuma injeção.
- Os primatas recém-nascidos foram testados diariamente para aquisição de nove reflexos motores, de sobrevivência e sensorio-motor. Os primatas expostos tiveram um atraso significativo na aquisição dos reflexos da raiz, do focinho e da sucção, em comparação com os primatas não expostos. Nenhum reflexo foi significativamente atrasado em primatas não expostos.
- Menor peso ao nascer e / ou menor idade gestacional aumentaram os efeitos adversos após a exposição à vacina.
- Embora o teste de primatas seja um componente importante da avaliação de segurança pré-clínica de vacinas destinadas ao uso humano, os resultados encontrados neste estudo não estão incluídos nas recomendações atuais do CDC para testes de segurança de vacinas contra hepatite B.

28)

Os bebês com menor exposição ao metilmercúrio de peixes, mas com maior exposição ao etilmercúrio da vacina tiveram pior comportamento do desenvolvimento neurológico

"Em lactentes cujas mães são expostas a diferentes níveis de metilmercúrio de peixes ... o desenvolvimento neurológico aos seis meses foi negativamente associado à exposição a etilmercúrio adicional [de] vacinas contendo timerosal".

Dórea JG, Marques RC, Isejima C. **Neurodesenvolvimento de lactentes da Amazônia: exposição pré-natal e pós-natal ao metil e etilmercúrio.** *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 132876.

- Os bebês amazônicos são expostos ao metilmercúrio (abundante nas dietas maternas de peixes durante a gravidez e a amamentação) e ao etilmercúrio de vacinas contendo timerosal. Os cientistas visitaram três comunidades amazônicas diferentes (um centro urbano e duas aldeias rurais) para comparar o desenvolvimento neurocomportamental - habilidades motoras, desenvolvimento da linguagem, comportamento adaptativo e comportamento social pessoal - em crianças de 6 meses expostas a combinações variadas de metilmercúrio de peixes e etilmercúrio relacionado à vacina. Bebês da comunidade amazônica com a menor exposição ao metilmercúrio de peixes, mas a maior exposição ao etilmercúrio relacionado à vacina tiveram os piores escores cumulativos de desenvolvimento neurológico.
- Este estudo revelou uma associação significativa entre bebês expostos a fatores ambientais metilmercúrio de peixes e etilmercúrio da vacina iatrogênica e déficits neurocomportamentais.
- As vacinas contendo timerosal - hepatite B e DTP - administradas aos bebês também continham sais de alumínio como adjuvante; portanto, os sais de etilmercúrio e alumínio foram tratados como uma unidade.

Existem evidências abundantes de que o timerosal contém vacinas são neurotóxicas e não devem ser administradas a mulheres grávidas ou crianças

“As vacinas contendo timerosal continuam sendo administradas regularmente às populações potencialmente mais vulneráveis: mulheres grávidas e crianças (especialmente nos países em desenvolvimento). Diante disso, acreditamos que é hora de reavaliar a lógica do uso do timerosal, uma substância imune e neurotóxica conhecida, em vacinas humanas. ”

Tomljenovic L., Dórea JG, et al. **Comentário: uma ligação entre exposição ao mercúrio, distúrbio do espectro autista e outros distúrbios do desenvolvimento neurológico? Implicações para vacinas contendo timerosal.** *Revista de Deficiências do Desenvolvimento* 2012; 18 (1): 34-42.

- Estudos mostram uma associação significativa entre vacinas contendo timerosal administradas a crianças e distúrbios do desenvolvimento neurológico, incluindo autismo, retardo mental, distúrbios da fala e distúrbios de personalidade.
- A Agência de Proteção Ambiental dos EUA limita o mercúrio na água potável a 2 partes por bilhão (ppb). Líquidos com 200 ppb são classificados como resíduos perigosos. As vacinas com quantidades “vestigiais” de timerosal contêm 600 ppb. As vacinas com quantidades totais de timerosal contêm mercúrio de 25.000 a 50.000 ppb.
- O mercúrio das vacinas contendo timerosal se acumula no cérebro. Nos EUA e no Canadá, mulheres grávidas e crianças recebem vacinas anuais contra influenza, a maioria das quais contém quantidades completas de timerosal. No Canadá, muitos recém-nascidos recebem vacinas contra hepatite B com quantidades totais de timerosal.
- Os estudos de segurança de vacinas excluem deliberadamente populações vulneráveis com condições pré-existent, mas essas pessoas são incentivadas a receber vacinas.
- Há evidências abundantes de que o mercúrio do timerosal nas vacinas pode ser perigoso, especialmente para fetos, bebês e crianças. Seu uso em vacinas deve ser reconsiderado.

30)

**Crianças com autismo eram significativamente mais prováveis do que
controles para ter mães que receberam globulina imunológica Rho
(D) contendo timerosal durante a gravidez**

"Os resultados fornecem informações sobre o papel potencial que a exposição pré-natal ao mercúrio pode desempenhar em algumas crianças com distúrbios do espectro do autismo".

Geier DA, Geier MR. **Um estudo prospectivo da administração de globulina imune contendo Rho (D) com timerosal como fator de risco para distúrbios autistas.** *J Matern Fetal Neonatal Med*

2007 maio; 20 (5): 385-90.

- A partir do final dos anos 80 / início dos anos 90, a globulina imune a Rho (D) era rotineiramente administrada a todas as mulheres grávidas Rh-negativas com 28 semanas de gestação. Antes de 2002, a maioria das formulações de imunoglobulina Rho (D) continha timerosal.
- Este estudo investigou se as crianças com autismo eram mais propensas do que os controles a serem expostas ao mercúrio no útero a partir da globulina imunológica Rho (D) contendo timerosal que as mães RH negativas recebem durante a gravidez.
- Crianças com distúrbios do espectro do autismo tiveram uma probabilidade significativamente maior do que os controles de ter mães Rh-negativas (odds ratio, OR = 2,35). Os pesquisadores confirmaram que cada mãe de uma criança com autismo havia recebido uma imunoglobulina Rho (D) contendo timerosal durante a gravidez.

31

Geier DA, Mumper E, et al. **Distúrbios do desenvolvimento neurológico, Rh-negatividade materna e imunoglobulinas Rho (D): uma avaliação multicêntrica.** *Neuro Endocrinol Lett* Abril de 2008; 29 (2): 272-80.

"Houve aumentos significativos e comparáveis na renegatividade materna entre crianças com distúrbios do neurodesenvolvimento, distúrbios do espectro do autismo e distúrbio de déficit de atenção / transtorno de déficit de atenção e hiperatividade ... em comparação com os dois grupos de controle. Este estudo associa a imunoglobulina Rho (D) contendo timerosal a alguns

distúrbios do neurodesenvolvimento em crianças. ”

180 estudos fornecem evidências de que o timerosal é perigoso; vacinas contendo timerosal são inseguras para humanos

"O culminar da pesquisa que examina os efeitos do timerosal em humanos indica que é um veneno em níveis mínimos, com uma infinidade de consequências deletérias, mesmo nos níveis atualmente administrados em vacinas".

Geier DA, King PG, et al. **Timerosal: estudos clínicos, epidemiológicos e bioquímicos.** *Clin Chim Acta* 2015 15 de abril; 444: 212-20.

- O timerosal é um conservante contendo mercúrio que ainda está sendo usado em alguns cosméticos, medicamentos e vacinas.
- Pelo menos 180 estudos mostram que o timerosal é prejudicial. Este artigo revisou estudos clínicos, epidemiológicos e bioquímicos demonstrando efeitos adversos da exposição humana ao timerosal e seus componentes de etilmercúrio.
- Embora as vacinas reduzidas com timerosal substituam as vacinas preservadas com timerosal de 1999 ao início dos anos 2000, em 2002, o CDC recomendou vacinas contra influenza (com timerosal) para bebês, crianças e mulheres grávidas.
- A maioria das vacinas contra influenza ainda contém timerosal. Comparado ao esquema de vacinação recomendado antes do ano 2000 do CDC, a exposição máxima ao longo da vida ao timerosal das vacinas realmente aumentou.
- Nos países em desenvolvimento, o timerosal ainda é usado em muitas vacinas infantis e as mulheres grávidas recebem vacinas contra tétano contendo timerosal.
- Estudos mostram que as vacinas contendo timerosal administradas a mulheres grávidas aumentam significativamente o risco de defeitos congênitos e morte fetal.
- Vários estudos fornecem evidências de que a exposição infantil a vacinas contendo timerosal aumenta o risco de distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo transtorno do espectro do autismo, transtorno do déficit de atenção e transtorno de tiques. Outros estudos mostram que o timerosal é tóxico para as células dos neurônios humanos in vitro.

O mercúrio nas vacinas infantis pode causar prematuridade puberdade

"Os resultados do presente estudo mostram uma associação entre o aumento da exposição ao mercúrio das vacinas contendo timerosal e a puberdade prematura. Os efeitos observados foram consistentes com os efeitos desreguladores endócrinos humanos conhecidos da exposição ao mercúrio. "

Geier DA, Young HA, et al. **Exposição ao timerosal e tendências crescentes da puberdade prematura no link de dados de segurança da vacina.** *Indian J Med Res* Abril de 2010; 131: 500-507.

- O mercúrio é um desregulador endócrino conhecido que pode interagir com esteróides sexuais para aumentar o risco de uma criança desenvolver puberdade prematura. Muitas crianças com essa condição, principalmente os meninos, são mais agressivas que o normal, o que pode causar problemas de comportamento. Este estudo utilizou o Vaccine Safety Datalink (VSD) do CDC para avaliar os registros
- médicos de 278.624 crianças para determinar se existe uma relação entre os níveis variáveis de mercúrio das vacinas contendo timerosal e o risco de desenvolver puberdade prematura. Este estudo encontrou uma ligação estatisticamente
- significativa entre a quantidade de bebês de mercúrio recebidos de vacinas contendo timerosal e a puberdade prematura. Os bebês que receberam mais 100 mcg de mercúrio de suas vacinas durante os primeiros sete meses de vida tiveram um aumento de 5 vezes (taxa de taxa, RR = 5,58) no risco de desenvolver puberdade prematura.
-
- Neste estudo, a idade média das crianças diagnosticadas com puberdade prematura foi de 4,5 anos, o que é significativamente mais jovem que o normal.
- Este estudo constatou que 1 em cada 250 crianças tem puberdade prematura, um aumento de 40 vezes em relação às estimativas anteriores do National Institutes of Health. O timerosal deve ser removido de todas as vacinas o mais rápido possível. O protocolo
- do estudo foi aprovado pelo CDC.
-

34)

Seis estudos do CDC mostrando que o mercúrio em vacinas é seguro não são confiáveis e fornecem evidências de prevaricação

"A decisão dos autores de reter dados se assemelha a improbidade científica."

Hooker B, Kern J, et al. **Questões metodológicas e evidências de improbidade em pesquisas com o objetivo de mostrar timerosal em vacinas são seguras.** *BioMed Research International* 2014; artigo ID 247218.

- Mais de 165 estudos examinaram o timerosal (um composto à base de mercúrio adicionado a muitas vacinas infantis) e descobriram que é prejudicial, mas o CDC insiste que o timerosal é seguro e não há ligação entre as vacinas que contêm timerosal e o autismo. A alegação do CDC de que o timerosal é seguro e que não causa autismo baseia-se
- em seis estudos que foram coautores e patrocinados pelo CDC.
- O objetivo deste artigo foi analisar esses seis estudos patrocinados pelo CDC e determinar por que suas conclusões contradizem os resultados de outras investigações de numerosos cientistas independentes nos últimos 75 anos que sempre consideraram o timerosal prejudicial.
- Os 6 estudos analisados neste artigo, que foram financiados e supervisionados pelo CDC - especialmente os estudos que mostram uma *protetora* efeito do timerosal - tem vários problemas metodológicos. Por exemplo, três dos estudos retiveram resultados importantes da publicação final.
- Em um 7º estudo realizado diretamente pelo CDC, os bebês que receberam vacinas contendo timerosal apresentaram 7,6 vezes mais chances de desenvolver autismo quando comparados aos bebês que não foram expostos ao timerosal. O CDC não divulgou ou reconheceu este documento e suas descobertas altamente significativas.
- O CDC tem um conflito de interesses (ou viés de pesquisa) porque patrocina estudos de vacinas, enquanto a promoção da vacina é uma missão central.

Alumínio

O alumínio é um adjuvante adicionado a muitas vacinas para ajudar a estimular uma resposta imunológica mais forte e aumentar a eficácia da vacina. Nos Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Austrália e muitos outros países, bebês e crianças recebem altas quantidades de alumínio de múltiplas injeções de várias vacinas. Por exemplo, vacinas contra tétano, coqueluche (DTaP),

Haemophilus influenzae o tipo b (Hib), hepatite A, hepatite B e pneumococo contêm alumínio.

O alumínio é neurotóxico, capaz de destruir os neurônios necessários para as funções cognitivas e motoras. Depois de injetado no corpo, ele pode viajar para outros órgãos e permanecer lá por vários anos. O efeito imunoestimulante dos adjuvantes de alumínio pode provocar reações adversas autoimunes e inflamatórias. Doenças autoimunes e danos neurológicos podem ser induzidos em animais injetando-os com adjuvantes de alumínio.

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que adjuvantes de alumínio nas vacinas aumentam significativamente o risco de doenças autoimunes e distúrbios neurológicos, incluindo miofasciíte macrofágica, fadiga crônica, fraqueza muscular, déficits cognitivos, como perda de memória, distúrbios do sono e desmielinização semelhante à esclerose múltipla distúrbios do sistema nervoso central. As propriedades imunoestimulantes dos adjuvantes de alumínio nas vacinas também apresentam semelhanças com várias doenças autoimunes / inflamatórias, como artrite, diabetes tipo 1, doença inflamatória intestinal, lúpus e distúrbios do espectro do autismo.

35)

O alumínio nas vacinas pode causar doenças auto-imunes e dano neurológico

"A hiperestimulação do sistema imunológico por vários adjuvantes [da vacina], incluindo o alumínio, acarreta um risco inerente de graves distúrbios autoimunes que afetam o sistema nervoso central".

Shaw CA, Tomljenovic L. **Alumínio no sistema nervoso central (SNC): toxicidade em humanos e animais, adjuvantes de vacinas e autoimunidade.** *Immunol Res* 2013 jul; 56 (2-3): 304-16.

- Este artigo examinou as evidências sobre a neurotoxicidade do alumínio, particularmente quando adicionadas a vacinas como adjuvante e injetadas em seres humanos para estimular uma resposta imune. O efeito imunoestimulante dos adjuvantes de alumínio pode provocar reações adversas autoimunes e inflamatórias.
- A literatura médica e científica fornece ampla evidência de que o alumínio é prejudicial ao sistema nervoso em crianças e adultos.
- Estudos em animais confirmam que os adjuvantes de alumínio podem causar sintomas semelhantes à esclerose lateral amiotrófica (ELA), uma doença neurodegenerativa progressiva que ataca células nervosas no cérebro e na medula espinhal.
- Existe uma correlação significativa entre o número de vacinas contendo alumínio que as crianças recebem e a taxa de distúrbios do espectro do autismo.
- Os países ocidentais que exigem a maioria das vacinas com adjuvante de alumínio para crianças em idade pré-escolar têm as maiores taxas de autismo.
- O alumínio injetado é pior do que o alumínio ingerido (proveniente de fontes alimentares) porque ultrapassa as barreiras protetoras do trato gastrointestinal, exigindo uma dose mais baixa para induzir uma reação tóxica.
- O FDA nunca testou a segurança do alumínio em vacinas infantis.

O alumínio nas vacinas pode causar problemas graves de saúde problemas em crianças e adultos

"O uso continuado de adjuvantes de alumínio em várias vacinas para crianças e para o público em geral pode ser uma preocupação significativa. Em particular, o alumínio apresentado nesta forma acarreta um risco de autoimunidade, inflamação cerebral a longo prazo e complicações neurológicas associadas e, portanto, pode ter consequências adversas profundas e generalizadas à saúde. "

Tomljenovic L, Shaw CA. **Adjuvantes da vacina de alumínio: eles são seguros?** *Curr Med Chem* 2011; 18 (17): 2630-37.

- Este artigo resume o que se sabe atualmente sobre a toxicidade do alumínio e adjuvantes da vacina de alumínio.
- O alumínio é uma neurotoxina e pode ser um co-fator em vários distúrbios e doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer, Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), esclerose múltipla, autismo e epilepsia.
- Os adjuvantes de alumínio têm o potencial de induzir distúrbios imunológicos e neurológicos graves em humanos.
- Os bebês nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos recebem até 49 vezes mais alumínio das vacinas do que os limites de segurança do FDA permitem.
- Injeções repetidas de vacinas contendo alumínio em crianças podem causar graves danos ao sistema imunológico a longo prazo.
- Não foram realizados estudos para confirmar a segurança da combinação de alumínio com outras substâncias tóxicas em vacinas, como mercúrio, formaldeído, fenoxietanol, polissorbato 80 e glutaraldeído.
- O FDA permite que os cientistas que realizam ensaios clínicos compare a segurança de uma vacina contendo alumínio com um "placebo" contendo alumínio. Isso subestima a verdadeira taxa de reações adversas à vacina.
- Os riscos da vacina podem exceder os benefícios potenciais.

Alumínio em vacinas pode estar ligado ao autismo distúrbios do espectro

"Nossos resultados ... sugerem que pode existir uma relação causal entre a quantidade de alumínio administrada a crianças em idade pré-escolar em várias idades através da vacinação e a crescente prevalência de distúrbios do espectro do autismo".

Tomljenovic L, Shaw CA. **Os adjuvantes da vacina de alumínio contribuem para a crescente prevalência de autismo?** *J Inorg Biochem* Novembro de 2011; 105 (11): 1489-99.

- O alumínio é extremamente neurotóxico, capaz de induzir distúrbios neurológicos e imunológicos em animais e humanos.
- Crianças em países desenvolvidos são expostas a quantidades significativas de adjuvantes de alumínio através de programas de vacinação. Essas exposições elevadas são repetidas em curtos intervalos durante períodos críticos do desenvolvimento do cérebro.
- Este artigo investigou se o alumínio adicionado às vacinas infantis está contribuindo para a crescente prevalência de distúrbios do espectro do autismo.
- Existe uma correlação estatisticamente significativa entre a quantidade de bebês de alumínio que recebe de suas vacinas e as taxas de desordens do espectro do autismo em vários países desenvolvidos (Pearson $r = 0,89-0,94$).
- As nações com maior prevalência de distúrbios do espectro do autismo (EUA, Reino Unido, Canadá e Austrália) exigem que seus filhos recebam as maiores quantidades de alumínio das vacinas, especialmente entre 2 e 4 meses de idade.
- Injeções repetidas de alumínio em ratos danificaram seus cérebros. As crianças nos EUA estão expostas a quantidades comparáveis de alumínio das vacinas.
- O FDA exige etiquetas de aviso e limites de segurança para o alumínio em soluções de alimentação intravenosa, mas não requer avisos ou limites de segurança para o alumínio nas vacinas.

O autismo pode estar relacionado a fatores genéticos e contendo vacinas pediátricas

"Surgiram evidências mostrando que o autismo pode resultar em parte de insultos imunológicos no início da vida induzidos por xenobióticos ambientais. Um dos xenobióticos mais comuns, com propriedades imunoestimulantes e neurotóxicas, às quais crianças com menos de dois anos de idade são rotineiramente expostas em todo o mundo é o adjuvante da vacina de alumínio. "

Shaw CA, Sheth S, et al. **Etiologia dos distúrbios do espectro do autismo: genes, ambiente ou ambos?** *OA Autism* 10 de junho de 2014; 2 (2): 11.

- Este artigo revisou a literatura científica sobre os efeitos adversos imunológicos e neurológicos do alumínio, especialmente adjuvantes de alumínio em vacinas, e seu papel plausível no autismo.
- Embora a etiologia do autismo esteja relacionada a fatores genéticos, as evidências indicam que os ataques no início da vida ao sistema imunológico induzidos por fatores ambientais, como as vacinas contendo alumínio, também devem ser considerados.
- Os adjuvantes de alumínio nas vacinas estimulam o sistema imunológico a produzir altos níveis de anticorpos, mas também podem provocar sérias reações adversas autoimunes e inflamatórias. Vacinas com adjuvantes de alumínio são injetadas no corpo, ultrapassando as barreiras protetoras do trato gastrointestinal e da pele. A absorção de alumínio por esse modo é mais eficiente do que por ingestão, aumentando a probabilidade de um resultado tóxico. O alumínio derivado da vacina pode: a) persistir no corpo por longos períodos; b) desencadear respostas imunes patológicas; c) danificar o sistema nervoso central; ed) alterar a expressão de genes que afetam os processos inflamatórios.
- As crianças em todo o mundo estão expostas a maiores quantidades de vacinas contendo alumínio do que os adultos.
- As predisposições genéticas podem sensibilizar algumas crianças para danos no sistema nervoso central induzidos por vacinas pediátricas contendo alumínio.

O alumínio nas vacinas pode provocar defeitos permanentes no cérebro e no sistema imunológico

"Como as crianças podem estar em maior risco de complicações induzidas pela vacina, é urgentemente necessária uma avaliação rigorosa dos impactos adversos à saúde relacionados à vacina na população pediátrica".

Tomljenovic L, Shaw CA. **Mecanismos de toxicidade e autoimunidade de adjuvante de alumínio em populações pediátricas.** *Lúpus* 2012; 21 (2): 223-30.

- Este artigo analisou os efeitos da toxicidade do alumínio adjuvante de vacinas no sistema imunológico e neurológico da criança em desenvolvimento.
- Embora o alumínio seja uma neurotoxina, as crianças em idade pré-escolar são repetidamente injetadas com grandes quantidades de adjuvantes de alumínio de várias vacinas durante períodos críticos do desenvolvimento do cérebro. Isso pode levar a distúrbios neurodesenvolvimentais e autoimunes. Durante o desenvolvimento pós-natal, o cérebro da criança é mais permeável às toxinas e os rins são menos capazes de eliminá-las. Assim, as crianças têm um risco maior do que os adultos de reações adversas aos adjuvantes de alumínio nas vacinas.
- Os mesmos processos que fazem com que os adjuvantes de alumínio aumentem a imunidade podem induzir hiperatividade imune, um risco conhecido de doenças autoimunes.
- A resistência genética à autoimunidade pode ser anulada após a administração simultânea de apenas dois ou três adjuvantes imunológicos.
- As propriedades imunoestimulantes dos adjuvantes de alumínio nas vacinas têm semelhanças com várias doenças autoimunes / inflamatórias, como artrite, esclerose múltipla, diabetes tipo 1, doença inflamatória intestinal, síndrome da fadiga crônica, lúpus e distúrbios do espectro do autismo.
- Os estudos de segurança de vacinas costumam comparar uma vacina contendo alumínio a um adjuvante de alumínio "placebo", uma prática que gera dados falsos sobre reações adversas relacionadas à vacina.

O alumínio nas vacinas pode causar fadiga crônica, distúrbios do sono, desmielinização do tipo esclerose múltipla distúrbios e problemas de memória

"Com base em nossos dados clínicos e experimentais, acreditamos que mais atenção deve ser dada aos possíveis efeitos neurológicos a longo prazo da escalada contínua de doses de vacinas contendo alume administradas à população em geral".

Gherardi RK, Autor F. **Miofasciite macrofágica: caracterização e fisiopatologia.**

Lúpus 2012 fev; 21 (2): 184-89.

- Este artigo resume as evidências sobre miofasciite macrofágica (MMF), uma condição de saúde incapacitante que ocorre em algumas pessoas após o recebimento de uma vacina contendo alumínio. O alumínio nas vacinas pode se acumular no local da injeção ou circular no sangue, viajar para outras células e linfonodos e, eventualmente, acumular-se em órgãos distantes, como o baço e o cérebro.
- A maioria dos pacientes com MMF apresenta uma lesão no músculo no local de uma vacinação anterior.
- Os sintomas do MMF incluem fadiga crônica, mialgia difusa crônica (fraqueza muscular), artralgia (dor nas articulações), disfunções cognitivas que afetam a memória e a atenção, distúrbios do sono e dores de cabeça incapacitantes.
- Quase 20% dos pacientes com MMF desenvolvem uma doença auto-imune, Incluindo distúrbios desmielinizantes neuromusculares e esclerose múltipla. O MMF pode ser induzido em camundongos, ratos e macacos vacinando-os. MMF e síndrome auto-imune induzida por adjuvantes (ASIA) são doenças semelhantes.

Fadiga crônica, dor crônica e distúrbios cognitivos todos foram ligados ao alumínio em vacinas

"As lesões de miofasciíte macrofágica (MMF) correspondem a granulomas aluminicos de longa duração, resultantes de injeção intramuscular prévia de vacinas com adjuvante de alumínio".

Rigolet M, Aouizerate J, et al. **Características clínicas em pacientes com miofasciíte macrofágica de longa duração.** *Front Neurol* 2014; 28 de novembro; 5: 230.

- A miofasciíte macrofágica (FMM) é caracterizada por lesões musculares do hidróxido de alumínio no local de uma vacinação anterior. As lesões são granulomas persistentes e de longo prazo encontrados nos músculos deltóides de adultos e quadríceps em crianças, locais comuns de vacinação. Várias vacinas contêm hidróxido de alumínio, que foi identificado como o fator causal das lesões por MMF.
- Pacientes adultos com lesões persistentes de MMF freqüentemente desenvolvem dor musculoesquelética crônica (artrrromialgias), fadiga crônica e distúrbios cognitivos (incluindo comprometimento da memória e síndrome dexexecutiva). Distúrbios de humor, dor de cabeça e falta de ar também são sintomas comuns.
- As mulheres são mais propensas que os homens a desenvolver MMF.
- O tempo médio entre o início dos sintomas da MMF e o diagnóstico é de 5,5 anos, embora a condição seja provavelmente subdiagnosticada.
- A síndrome auto-imune / inflamatória induzida por adjuvantes (ASIA) é outro termo para um conjunto semelhante de sintomas comuns.

O alumínio nas vacinas pode causar miofasciíte macrofágica, fadiga crônica e fraqueza muscular

"Miofasciíte macrofágica pode ser definida como uma nova condição emergente que pode ser desencadeada pela exposição a vacinas contendo alumínio, em pacientes com antecedentes genéticos específicos".

E israelense, Agmon-Levin N, et al. **Miofasciíte macrofágica uma doença autoimune relacionada à vacina (alume).** *Clin Rev Allergy Immu* Outubro de 2011; 41 (2): 163-8.

- O alumínio nas vacinas pode causar miofasciíte macrofágica (MMF), uma reação imunológica adversa que se manifesta como fadiga crônica, mialgia, artralgia e fraqueza muscular. O MMF é acompanhado por uma lesão
- imunologicamente ativa no músculo onde a vacina contendo alumínio foi injetada.

Exley C, Swarbrick L. et al. **Um papel para a carga corporal de alumínio na miofasciíte macrofágica associada à vacina e na síndrome da fadiga crônica.** *Med Hypotheses* 2009 fev; 72 (2): 135-39.

"Miofasciíte macrofágica e síndrome da fadiga crônica são condições severamente incapacitantes que podem ser causadas por reações adversas a adjuvantes contendo alumínio nas vacinas".

Lach B, Cupler EJ. **A miofasciíte macrofágica em crianças é uma reação localizada à vacinação.** *J Child Neurol* Junho de 2008; 23 (6): 614-19.

"Acreditamos que a miofasciíte macrofágica representa uma característica histológica localizada da imunização anterior com os adjuvantes de hidróxido de alumínio contidos nas vacinas,

em vez de uma doença muscular inflamatória primária ou distinta. "

Alumínio em vacinas pode causar sistema nervoso central distúrbios e múltiplos sintomas semelhantes à esclerose

"A associação entre miofasciíte macrofágica (MMF) e distúrbios do tipo esclerose múltipla pode dar novas idéias sobre as questões controversas em torno da vacinação e distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central".

Authier FJ, Cherin P, et al. **Doença do sistema nervoso central em pacientes com miofasciíte macrofágica.** *Cérebro* 2001 maio; 124 (Pt 5): 974-83.

- O MMF manifesta-se como mialgia difusa (dor muscular) e distúrbios do sistema nervoso central desmielinizante do tipo esclerose múltipla. Ocorre após uma reação local persistente às injeções de vacinas contendo alumínio.
 - Uma biópsia muscular e o diagnóstico de MMF podem ocorrer entre 3 meses e mais de 6 anos após o recebimento de uma vacina contendo alumínio.
-

Gherardi RK, Coquet M, et al. **As lesões de miofasciíte macrofágica avaliam a persistência a longo prazo do hidróxido de alumínio derivado da vacina no músculo.** *Cérebro* Setembro de 2001; 124 (Pt 9): 1821-31.

"Concluimos que a lesão do MMF é secundária à injeção intramuscular de vacinas contendo hidróxido de alumínio, mostra persistência a longo prazo do hidróxido de alumínio e uma reação imune local em andamento e é detectada em pacientes com sintomas sistêmicos que apareceram posteriormente à vacinação".

- Exames de sangue de pacientes com miofasciíte macrofágica revelaram exposição a vacinas contendo um adjuvante de alumínio estimulador imunológico.
- Mialgia difusa e fadiga foram significativamente mais frequentes em pacientes com, em vez de sem, uma lesão por MMF no músculo deltóide, onde uma vacina contendo alumínio foi injetada.

O alumínio nas vacinas pode viajar para órgãos distantes, como o baço e o cérebro, e tornar-se "insidiosamente inseguro"

"O alumínio tem alto potencial neurotóxico, e a administração de doses continuamente crescentes desse adjuvante pouco biodegradável na população deve ser cuidadosamente avaliada pelas agências reguladoras, pois o composto pode ser insidiosamente inseguro".

Khan Z, Combadière C, et al. **Translocação lenta, dependente de CCL2, de partículas biopersistentes do músculo para o cérebro.** *BMC Med* 2013; 11: 99.

- Os cientistas projetaram várias experiências com ratos para determinar a distribuição biológica do alumínio relacionado à vacina.
- O alumínio nas vacinas viaja do local da injeção para órgãos distantes, como o baço e o cérebro, onde ainda foi detectado um ano depois.
- O alumínio permanece nas células por muito tempo após a vacinação e pode causar distúrbios neurológicos e síndrome auto-imune induzida por adjuvantes (ASIA).

Shaw CA, Li Y, Tomljenovic L. **A administração de alumínio a camundongos neonatais em quantidades relevantes à vacina está associada a resultados neurológicos adversos a longo prazo.** *J Inorg Biochem* 2013 Nov; 128: 237-44.

"Esses dados atuais implicam alumínio injetado no início da vida pós-natal em algumas alterações do sistema nervoso central que podem ser relevantes para uma melhor compreensão da etiologia dos distúrbios do espectro do autismo".

- Neste estudo, camundongos jovens foram injetados com níveis altos ou baixos de adjuvantes de alumínio (projetados para se correlacionarem com os esquemas de vacina infantil nos EUA ou na Escandinávia). Alterações significativas nos camundongos foram
- observadas, afirmando o papel dos adjuvantes de alumínio na alteração adversa do sistema nervoso central.

Os adjuvantes de alumínio adicionados às vacinas são “insidiosamente inseguros” e podem causar déficits cognitivos a longo prazo

“Estudos em modelos animais e humanos mostraram que os adjuvantes de alumínio por si mesmos causam condições auto-imunes e inflamatórias. Essas descobertas implicam, de maneira plausível, adjuvantes de alumínio em vacinas pediátricas como fatores causais que contribuem para o aumento das taxas de desordens do espectro do autismo em países onde doses múltiplas são administradas quase universalmente.”

Shaw CA, Seneff S, et al. **Entropia induzida por alumínio em sistemas biológicos: implicações para doenças neurológicas.** *J Toxicol* 2014; 2014: 491316.

- A exposição ao alumínio produz efeitos adversos nos organismos vivos e é especialmente prejudicial ao sistema nervoso central. É inseguro mesmo em quantidades vestigiais.
- Este artigo fornece evidências extensas de que a exposição ao alumínio em todas as formas estudadas, incluindo o alumínio administrado como adjuvante imunoestimulante adicionado às vacinas, é prejudicial.
- O hidróxido de alumínio, um adjuvante comum da vacina, é “insidiosamente inseguro”. Doses cumulativas de alumínio das vacinas podem induzir déficits cognitivos a longo prazo, como encefalopatia e demência degenerativa.
- O alumínio dos adjuvantes da vacina atravessa as barreiras sangue-cérebro e líquido cefalorraquidiano, provocando respostas imuno-inflamatórias prejudiciais nos tecidos neurais. Os estudos clínicos sobre segurança de vacinas geralmente administram injeções contendo alumínio a um grupo “controle” como um “placebo” inofensivo, apesar das evidências de que o alumínio é tóxico para humanos e animais. Seu uso como placebo não pode ser justificado.

O alumínio nas vacinas pode causar a morte de neurônios mais déficits motores e de memória semelhantes à Guerra do Golfo

Síndrome

"A neurotoxicidade demonstrada do hidróxido de alumínio e sua relativa onipresença como adjuvante sugerem que é necessário um maior escrutínio da comunidade científica."

Shaw CA, Petrik MS. **As injeções de hidróxido de alumínio levam a déficits motores e degeneração dos neurônios motores.** *J Inorg Biochem* Novembro de 2009; 103 (11): 1555.

- A Síndrome da Guerra do Golfo afligia muitos veteranos das forças armadas ocidentais com déficits cognitivos e motores semelhantes à esclerose lateral amiotrófica (ELA), uma doença neurodegenerativa progressiva que destrói células nervosas.
- Este estudo analisou se os adjuvantes de alumínio (e esqualeno) nas vacinas administradas aos veterinários da Guerra do Golfo poderiam estar ligados a déficits cognitivos e comportamentais.
- Camundongos injetados em alumínio apresentaram déficits significativos na memória e nas funções motoras. Eles também tinham anormalidades patológicas características de doenças neurológicas como Alzheimer e demência.
- Os resultados relatados neste artigo correspondem a outros estudos que demonstram que os adjuvantes de alumínio podem ser neurotóxicos.

Petrik MS, Wong MC, et al. **O adjuvante de alumínio ligado à doença da Guerra do Golfo induz a morte de neurônios motores em camundongos.** *Neuromolecular Med* 2007; 9 (1): 83-100.

"Essas descobertas sugerem um possível papel do adjuvante de alumínio em algumas características neurológicas associadas à doença da Guerra do Golfo".

- Neste estudo, os ratos foram injetados com adjuvantes em doses equivalentes às administradas a veteranos da Guerra do Golfo dos EUA vacinados. Os testes mostraram perda significativa de neurônios motores e

déficits progressivos em força.

O alumínio nas vacinas pode causar disfunção cognitiva, fadiga crônica, autoimunidade e síndrome da Guerra do Golfo

"A persistência a longo prazo do hidróxido de alumínio derivado da vacina dentro do corpo ... está associada à disfunção cognitiva."

Couette M, Boisse MF, et al. **A persistência a longo prazo do hidróxido de alumínio derivado da vacina está associada à disfunção cognitiva crônica.** *J Inorg Biochem* Novembro de 2009; 103 (11): 1571-

78

- Os pesquisadores projetaram testes neuropsicológicos para avaliar a disfunção cognitiva em pacientes que desenvolveram miofasciíte macrofágica a partir de vacinas contendo hidróxido de alumínio. A disfunção cognitiva
- associada à miofasciíte macrofágica afeta principalmente funções executivas como memória, atenção e planejamento.

Gherardi RK. **Lições da miofasciíte macrofágica: na definição de uma síndrome relacionada ao adjuvante da vacina.** *Rev Neurol (Paris)* 2003 fev; 159 (2): 162-64.

- A miofasciíte macrofágica é reconhecida por uma lesão imunologicamente ativa que pode persistir por anos no músculo deltóide no local de uma injeção de vacina contendo um adjuvante de alumínio.
- Os sintomas da miofasciíte macrofágica induzida pela vacina incluem mialgias e fadiga crônica em metade dos pacientes e doenças autoimunes, como esclerose múltipla, em um terço dos casos. A estimulação imune crônica também pode causar artrite reumatóide. Muitos veteranos da Guerra do Golfo apresentam sintomas semelhantes aos pacientes com miofasciíte
- macrofágica. Várias vacinas administradas por um curto período de tempo foram reconhecidas como o principal fator de risco para a síndrome da Guerra do Golfo.

As vacinas com adjuvante de alumínio podem danificar o sistema nervoso. sistema e causar distúrbios auto-imunes

"O alumínio demonstrou impactar o sistema nervoso central em todos os níveis, inclusive alterando a expressão gênica. Esses resultados devem levantar preocupações sobre o crescente uso de sais de alumínio como adjuvantes da vacina. "

Shaw CA, Li D, Tomljenovic L. **Existem impactos negativos no SNC dos adjuvantes de alumínio usados em vacinas e imunoterapia?** *Imunoterapia* 2014; 6 (10): 1055-71.

- Este artigo revisou a literatura científica sobre o uso de sais de alumínio como adjuvantes da vacina, incluindo seus efeitos tóxicos no sistema nervoso e o potencial de induzir autoimunidade.
- As vacinas com adjuvante de alumínio podem causar miofasciíte macrofágica (MMF). Os sintomas clínicos incluem mialgia, artralgia, fadiga crônica, autoimunidade e disfunção cognitiva.
- Embora o MMF esteja associado a uma lesão macrofágica no local da vacinação, é uma doença sistêmica.
- Pacientes com FMM são geralmente mulheres de meia idade que receberam pelo menos uma vacina contendo alumínio nos 10 anos anteriores ao diagnóstico da FMM.
- As vacinas com adjuvante de alumínio podem causar a síndrome ASIA, associada a distúrbios autoimunes.
- Nos países ocidentais, as crianças podem ser injetadas com 4.225 mg de alumínio durante a infância e até 1.475 mg de alumínio durante uma única visita pediátrica.
- As nações que requerem a maioria das vacinas com adjuvante de alumínio para crianças têm as maiores taxas de autismo.
- Com base na literatura científica atual, é improvável que, no futuro, o alumínio seja considerado seguro para uso em vacinas.

Os adjuvantes de alumínio nas vacinas podem ser perigosos, causando autoimunidade e síndrome ASIA em alguns pessoas

"Pesquisas experimentais mostraram que os adjuvantes de alumínio têm potencial para induzir sérios distúrbios imunológicos em humanos".

Perricone C, Colafrancesco S, et al. **Síndrome auto-imune / inflamatória induzida por adjuvantes (ASIA) 2013: Revelando os aspectos patogênicos, clínicos e de diagnóstico.** *J Autoimmun* 2013 dez; 47: 1-16.

- Muitas vacinas contêm adjuvantes de alumínio para estimular uma resposta imune. Em indivíduos suscetíveis, essas vacinas podem causar a síndrome ASIA, uma doença autoimune com manifestações neurológicas e cognitivas.
- Os adjuvantes de alumínio nas vacinas também têm sido associados a condições como artrite, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome da fadiga crônica, síndrome da Guerra do Golfo, miofasciite macrofágica, formação de granulomas e reações alérgicas. Os sintomas clínicos associados à autoimunidade induzida pela vacina podem levar meses ou
- anos para se manifestarem, muito mais do que os intervalos de tempo utilizados na maioria dos estudos de segurança da vacina. As diferenças genéticas podem levar as pessoas a reagir de maneira diferente às vacinas. Portanto, os cronogramas de vacinação
- devem ser personalizados e os cientistas devem desenvolver técnicas preditivas para determinar quais populações têm maior probabilidade de ter reações adversas às vacinas.

Adjuvantes para vacinas, como alumínio e óleo em água emulsões podem causar doenças auto-imunes

"A idéia de que o componente adjuvante das vacinas poderia melhorar ou desencadear doenças autoimunes ou autoimunes representa uma observação intrigante que pode explicar várias reações adversas observadas após a vacinação".

Pellegrino P, Clementi E, Radice S. **Sobre adjuvantes e autoimunidade da vacina: evidências atuais e perspectivas futuras.** *Autoimmun Rev* 2015 out; 14 (10): 880-88.

- Neste artigo, os pesquisadores revisaram a literatura científica sobre o uso de adjuvantes em vacinas, incluindo as maneiras pelas quais eles podem induzir reações adversas auto-imunes. Adjuvantes são substâncias adicionadas às vacinas para
- melhorar a resposta imune. Eles podem conservar doses de antígeno enquanto aumentam os títulos de anticorpos.
- Existem vários adjuvantes, cada um com mecanismos de ação específicos que podem alterar a resposta imune e o risco de efeitos adversos.
- Os adjuvantes atualmente aprovados incluem sais de alumínio, emulsões de óleo em água (MF59, AS03 e AF03), virossomas e AS04.
- MF59 contém esqualeno. O AS03 contém esqualeno e á-tocoferol, que tem sido associado ao desenvolvimento da narcolepsia, um distúrbio crônico do sono.
- Os adjuvantes podem causar a síndrome da Ásia, um espectro de danos imunológicos e reações adversas pós-vacinação debilitantes.
- Vários fatores podem influenciar a resposta imune e o risco de eventos adversos após a vacinação, incluindo predisposição genética, drogas concomitantes, raça e gênero.

Mercúrio e alumínio nas vacinas podem causar autoimunidade e distúrbios neurológicos

"O presente estudo representa a primeira metanálise clara de uma plataforma molecular capaz de racionalizar o potencial vínculo causa-efeito entre a vacinação e os eventos adversos subsequentes".

Kanduc D. **Reatividade cruzada de peptídeos: o pecado original das vacinas.** *Biosci dianteiro (Schol Ed)* 1 de junho de 2012; 4: 1393-1401.

- Este artigo descreve vários problemas com a tecnologia atual de vacinas, como a capacidade dos micróbios de escapar ao sistema imunológico e o uso de adjuvantes que podem causar autoimunidade.
- Vacinas baseadas em antígenos de matéria infecciosa induzem uma resposta imune ruim ou inexistente. É por isso que adjuvantes como hidróxido de alumínio e emulsões de óleo são incluídos nas vacinas para estimular as respostas imunes.
- Os adjuvantes podem induzir a hiperativação do sistema imunológico, iniciando processos autoimunes. Ataques autoimunes contra a mielina podem causar doenças desmielinizantes, enquanto ataques contra proteínas e antígenos que afetam a cognição e o comportamento podem causar autismo e distúrbios de comportamento.

Dórea JG. **Exposição ao mercúrio e alumínio no início da vida: vulnerabilidade do desenvolvimento como fator modificador dos efeitos neurológicos e imunológicos.** *Int J Environ Res Saúde Pública*

2015 23 de janeiro; 12 (2): 1295-13.

- Este artigo revisou a literatura científica sobre os efeitos do mercúrio e do alumínio em vacinas em recém-nascidos e bebês.
- Mercúrio e alumínio afetam os sistemas neurológico, imunológico e renal. O efeito sinérgico do mercúrio e do
- alumínio, agentes tóxicos em algumas vacinas, não foi

devidamente estudado.

Ovelhas e camundongos repetidamente vacinados desenvolveram lesões auto-imunes

"O presente relatório é a primeira descrição de uma nova síndrome de ovinos (síndrome da ovina ASIA) ligada à vacinação múltipla e repetitiva e que pode ter consequências devastadoras, como ocorreu após a vacinação obrigatória contra a febre catarral ovina em 2008".

Luján L, Pérez M, et al. **Síndrome auto-imune / auto-inflamatória induzida por adjuvantes (síndrome ASIA) em ovinos comerciais.** *Immunol Res* 2013 jul; 56 (2-3): 317-24.

- Este artigo identifica uma nova forma de síndrome auto-imune / inflamatória induzida por adjuvantes (síndrome ASIA) em ovinos, ligada a vacinas contendo adjuvantes de alumínio.
- A condição aparece em algumas ovelhas 2-6 dias após a vacinação. Os sintomas da fase aguda incluem má resposta a estímulos externos e meningoencefalite aguda. A fase crônica causa atrofia muscular, neurodegeneração da substância cinzenta da medula espinhal e morte.

Tsumiyama K, Miyazaki Y, Shiozawa S. **Teoria auto-organizada da criticidade da auto-imunidade.** *PLoS ONE* 2009; 4 (12): e8382.

"A autoimunidade parece ser a consequência inevitável de estimular demais o sistema imunológico do hospedeiro por imunização repetida".

- Os cientistas vacinaram repetidamente camundongos que não são propensos a doenças auto-imunes. Eles descobriram que o excesso de estimulação do sistema imunológico resulta em lesão auto-imune semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico.
- As células T em camundongos vacinados repetidamente produziram autoanticorpos. A autoimunidade sistêmica ocorre quando as células T de um hospedeiro são superestimuladas pela exposição repetida a antígenos além da integridade de seus sistemas imunológicos.

Algumas pessoas podem estar predispostas a desenvolver vacinas autoimunidade induzida

"Historicamente, os ensaios de vacinas excluíram rotineiramente indivíduos vulneráveis com uma variedade de condições pré-existent. Devido a esse viés de seleção, a ocorrência de reações adversas graves resultantes de vacinas na vida real, onde as vacinas são obrigatórias para todos os indivíduos, independentemente de seus fatores de suscetibilidade, pode ser consideravelmente subestimada. "

Soriano A, Nesher G, Shoenfeld Y. **Prevenção da autoimunidade pós-vacinação: quem pode estar em risco?** *Pharmacol Res* 2015 fev; 92: 18-22.

- Este artigo revisou a literatura científica para avaliar quem pode estar em maior risco de desenvolver uma doença auto-imune induzida por vacina.
- Pessoas com histórico prévio de reações adversas relacionadas à vacina, histórico familiar de doenças autoimunes, presença de autoanticorpos ou certas assinaturas genéticas, podem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de autoimunidade após a vacinação.
- Reações adversas e doenças autoimunes, como a síndrome da Ásia, podem ser desencadeadas por ingredientes da vacina, incluindo adjuvantes de alumínio. Potencial
- doenças autoimunes após vacinas incluir sistêmica lúpus eritema, artrite, diabetes, trombocitopenia, vasculite, síndrome de Guillain-Barré e distúrbios desmielinizantes.
- Quase todas as vacinas foram associadas a condições autoimunes. Nem sempre é aparente uma ligação entre a autoimunidade e uma vacina anterior.

Gripe

A vacina contra influenza foi originalmente desenvolvida na década de 1940 para proteger o pessoal militar. No 1960, as vacinas contra influenza foram recomendadas para adultos acima de 65 anos de idade. Hoje, eles são fortemente incentivados ou mandatados para quase todos, incluindo bebês acima de 6 meses, crianças, adolescentes, mulheres grávidas (todos os trimestres), adultos saudáveis, idosos e profissionais de saúde. Esperava-se que cerca de 170 milhões de doses fossem produzidas apenas para o mercado americano durante a temporada de gripe 2015/2016, um aumento substancial em relação às 32 milhões de doses disponibilizadas em 1990.

Os trabalhos científicos deste capítulo documentam vários problemas com as vacinas contra influenza. Por exemplo, estudos mostram que a vacinação anual contra a gripe sazonal reduz a imunidade protetora contra cepas pandêmicas mais virulentas. As pessoas que são naturalmente expostas a vírus influenza circulantes - indivíduos não vacinados - provavelmente obterão proteção cruzada contra outras cepas da doença. As pessoas vacinadas não têm esse benefício de proteção cruzada. Estudos em animais confirmam os benefícios de saúde de infecções anteriores. Os ratos que foram infectados com uma cepa não letal de influenza e depois expostos a uma cepa letal tiveram uma taxa de sobrevivência melhor do que os ratos que não foram infectados antes de serem expostos a uma cepa letal.

Outros artigos científicos mostram que a política do CDC de vacinar mulheres grávidas não é apoiada pela ciência, a vacina contra influenza não é muito eficaz e as crianças que recebem uma vacina inativada contra influenza são significativamente mais propensas a hospitalizar do que as crianças não vacinadas. Embora as vacinas contra influenza tenham sido originalmente recomendadas para idosos, não há evidências de que as vacinas contra influenza melhorem as taxas de mortalidade de idosos. Também não há evidências de que a vacinação de profissionais de saúde proteja seus pacientes.

As campanhas de marketing de vacinas contra a gripe também são problemáticas. As autoridades de saúde e o CDC usam táticas de intimidação, exageram os perigos da gripe e aumentam os benefícios da vacinação contra a gripe para aumentar o número de pessoas que recebem vacinas contra a gripe. Essas práticas antiéticas restringem as possibilidades de discussão racional e políticas razoáveis de saúde pública.

A vacinação anual contra cepas comuns de influenza reduz a imunidade protetora contra vírus mais perigosos estirpes da doença

"Como as crianças pequenas são imunologicamente ingênuas aos vírus da influenza, a vacinação dessa faixa etária a cada ano pode impedir a indução da imunidade heterossubtípica, deixando os bebês mais suscetíveis a cepas pandêmicas da influenza".

Bodewes R, Kreijtz JH, Rimmelzwaan GF. **Vacinação anual contra influenza: uma faca de dois gumes?** *Lancet Infect Dis* 2009 Dez; 9 (12): 784-88.

- Muitos países recomendam vacinações anuais contra influenza para membros de sua população. Este artigo avaliou a sabedoria dessa prática.
- A infecção natural pelo vírus influenza A comum fornece imunidade heterossubtípica, ou seja, proteção contra vírus influenza A mais letais de outros subtipos não relacionados. A vacinação contra influenza sazonal interfere no desenvolvimento de imunidade protetora natural contra infecções potencialmente letais de novos subtipos do vírus influenza. As vacinas anuais de crianças pequenas contra cepas comuns de influenza podem ser contraproducentes, impedindo-as de adquirir imunidade mais abrangente, deixando-as desprotegidas contra cepas pandêmicas perigosas da doença. Estudos realizados em camundongos mostram que a imunidade heterossubtípica é essencial para permanecer vivo.
-

A vacinação prévia contra a gripe sazonal pode aumentar o risco de contrair um caso grave de influenza pandêmica

"Nós relatamos resultados de quatro estudos epidemiológicos no Canadá, mostrando que o recebimento prévio da vacina trivalente inativada contra influenza de 2008-09 foi associado ao aumento do risco de doença pandêmica por H1N1 durante a primavera-verão de 2009".

Skowronski DM, De Serres G, et al. **Associação entre a vacina sazonal da gripe 2008-09 e a doença pandêmica do H1N1 durante a primavera e o verão de 2009: quatro estudos observacionais do Canadá.** *PLoS Med* 2010 6 de abril; 7 (4): e1000258.

- Quatro estudos mostraram que os receptores de uma vacina sazonal contra influenza tiveram um risco significativamente aumentado de desenvolver subsequentemente influenza pandêmica grave em comparação com pessoas que não receberam a vacina sazonal.
- O recebimento prévio de uma vacina sazonal contra a gripe aumentou significativamente o risco de exigir atenção médica para a doença devido ao novo vírus da pandemia de gripe H1N1 (odds ratio, OR = 1,4 a 2,5).
- A vacinação anual contra a gripe sazonal pode impedir a imunidade mais robusta, complexa e de proteção cruzada obtida pela infecção natural.
- Essas descobertas têm implicações científicas sobre a relação entre cepas sazonais e pandêmicas de influenza e como controlar a influenza.

Crum-Cianflone NF, Blair PJ, et al. **Características clínicas e epidemiológicas de um surto do novo vírus da gripe A H1N1 (origem suína) entre os beneficiários militares dos Estados Unidos.** *Clin Infect Dis* 15 de dezembro de 2009; 49 (12): 1801-10.

- Os membros ativos das forças armadas infectadas com o novo vírus influenza pandêmico H1N1 (gripe suína) foram significativamente mais prováveis do que aqueles sem a infecção pelo vírus influenza pandêmico.

receberam uma vacina contra a gripe sazonal.

65)

**Os ratos que foram infectados com um vírus influenza sazonal sobreviveram à exposição a uma cepa letal da influenza; vacinado
ratos morreram**

"Durante uma próxima pandemia, especialmente as crianças que receberam a vacina contra a gripe anualmente correm maior risco de desenvolver doenças graves e um resultado fatal da doença do que aquelas que sofreram uma infecção por uma cepa sazonal do vírus influenza A. Obviamente, isso seria uma grande preocupação e é suportado pelos dados obtidos em nosso modelo de mouse. "

Bodewes R, Kreijtz JH, et al. **A vacinação contra o vírus influenza humano A / H3N2 impede a indução de imunidade heterossubtípica contra infecção letal pelo vírus influenza aviário A / H5N1.** *PloS One* 2009; 4 (5): e5538.

- A infecção natural por cepas sazonais de influenza fornece imunidade heterossubípica (proteção cruzada) contra cepas pandêmicas mais virulentas de um subtipo diferente. A imunidade mediada por células induzida por infecção natural por vírus influenza sazonal geralmente causa uma infecção não grave do trato respiratório superior e confere proteção contra cepas de gripe pandêmica mais virulentas.
- A vacinação contra cepas moderadas de influenza impede a proteção cruzada contra cepas letais de influenza.
- Os camundongos que foram vacinados contra um vírus da influenza sazonal e depois infectados com o vírus da gripe aviária pandêmica virulenta apresentaram títulos de vírus no pulmão no dia 7 após a infecção, 100 vezes maiores do que os ratos que não foram vacinados contra a influenza sazonal antes da infecção pela influenza pandêmica.
- Os camundongos vacinados tinham doença mais grave e morreram quando expostos à gripe pandêmica. Os ratos não vacinados sobreviveram.
- Os resultados deste estudo encorajam a reconsideração da recomendação padrão para vacinar todas as crianças saudáveis contra a gripe sazonal.

66

Os ratos vacinados contra a gripe sazonal morreram após exposição à gripe pandêmica; camundongos não vacinados sobreviveu

"A vacinação anual pode dificultar o desenvolvimento de imunidade reativa contra os vírus influenza A de novos subtipos, que de outra forma seriam induzidos por infecção natural".

Bodewes R, Fraaij PL, et al. **A vacinação anual contra influenza afeta o desenvolvimento da imunidade heterossubtípica.** *Vacina* 2012 7 de dezembro; 30 (51): 7407-10.

- Este artigo resume estudos anteriores sobre imunidade de proteção cruzada em camundongos.
-

67

Kreijtz JH, Bodewes R. et al. **A infecção de camundongos com o vírus influenza humano A / H3N2 induz imunidade protetora contra infecção letal pelo vírus influenza A / H5N1.** *Vacina*

6 de agosto de 2009; 27 (36): 4983-89.

- Os ratos foram infectados com um vírus influenza não letal e depois expostos a uma cepa letal 4 semanas depois. Outros ratos não foram infectados com um vírus influenza não letal antes de serem expostos à cepa letal. Os camundongos infectados apresentaram menos sintomas clínicos e menos mortalidade que os camundongos não infectados.
 - Infecções anteriores com vírus da influenza sazonal conferem proteção contra cepas de influenza mais virulentas. A imunidade heterossubtípica preexistente pode diminuir o impacto de uma futura pandemia de influenza.
-

68

Kreijtz JH, Bodewes R. et al. **A infecção primária pelo vírus influenza A induz imunidade de proteção cruzada contra uma infecção letal com uma cepa do vírus heterossubtípico em camundongos.** *Vacina* 2007

- Os ratos infectados com um vírus influenza não letal foram então expostos a uma cepa letal. Eles eliminaram a infecção mais rapidamente e tiveram uma melhor taxa de sobrevivência do que os ratos que não foram infectados antes de serem expostos à cepa letal.

A vacina contra a gripe da temporada atual não funcionará em pessoas que também receberam a gripe da temporada anterior

vacina

"Em indivíduos vacinados sem evidência de vacinação na estação anterior, foi demonstrada uma proteção significativa (62%) contra a gripe adquirida na comunidade. Uma eficácia substancialmente mais baixa foi observada entre os indivíduos que foram vacinados na temporada atual e na anterior. "

Ohmit SE, Petrie JG, et al. **Eficácia da vacina contra influenza na comunidade e no domicílio.** *Clin Infect Dis* 2013 maio; 56 (10): 1363-69.

- Neste estudo, 328 famílias com 1441 membros da família (60% vacinados / 40% não vacinados) foram acompanhadas durante toda uma temporada de influenza.
- Pessoas vacinadas e não vacinadas contraíram gripe confirmada em laboratório a taxas semelhantes. A vacina não forneceu proteção significativa.
- As únicas pessoas que se beneficiaram de uma vacina contra influenza durante a temporada de influenza foram aquelas que também não receberam uma vacina contra influenza na temporada anterior. As pessoas que foram vacinadas 2 anos seguidos não estavam protegidas contra a gripe. De fato, a eficácia da vacina foi de -45% (45% negativos).
- Os adultos que foram vacinados por 2 anos consecutivos tinham a mesma probabilidade de contrair influenza do que os adultos que não foram vacinados em nenhum ano.
- A vacina não protegeu os membros da família que foram expostos à gripe em suas próprias casas. De fato, 82% dos adultos que contraíram influenza de outro membro da família foram vacinados. A eficácia da vacina neste grupo foi de -51% (51% negativo).

As gestantes vacinadas contra a influenza sazonal e o A-H1N1 (gripe suína) apresentaram altas taxas de abortos

“Só porque uma única vacina foi testada e considerada segura não significa que não haverá um efeito sinérgico da toxicidade fetal associado à administração de duas ou mais vacinas contendo timerosal a mulheres grávidas e / ou um efeito sinérgico da toxicidade da combinação dos componentes biologicamente ativos contidos nas vacinas administradas concomitantemente. ”

Goldman GS. **Comparação dos relatórios de perda fetal VAERS durante três temporadas consecutivas de influenza: Houve uma toxicidade fetal sinérgica associada à vacina de duas vacinas 200 9/2 010 temporada?** *Hum Exp Toxicol* 2013 maio; 32 (5): 464-75.

- O CDC recomenda vacinas contra influenza para mulheres grávidas. No entanto, algumas mulheres perdem seus bebês após receberem uma vacina contra influenza.
- Este estudo comparou o número de perdas fetais relatadas ao governo durante as temporadas de gripe, quando as mulheres grávidas receberam uma vacina contra a gripe versus a temporada de influenza 2009/2010, quando as mulheres grávidas receberam duas vacinas contra a gripe - uma injeção sazonal e a vacina contra a gripe suína A-H1N1 .
- Antes de vacinar mulheres grávidas contra influenza sazonal e gripe suína durante a temporada de influenza 2009/2010, a vacina contra a gripe suína nunca foi testada quanto à segurança (ou eficácia) em mulheres grávidas. Nem duas vacinas diferentes contra a influenza foram co-administradas e testadas quanto à segurança em mulheres grávidas.
- As vacinas sazonais e contra a gripe suína continham 25 mcg de mercúrio por dose, excedendo os níveis de segurança da EPA em vários milhares de vezes para um feto em desenvolvimento precoce durante o primeiro trimestre.
- Houve 77,8 relatórios de perda fetal por 1 milhão de mulheres grávidas vacinadas durante a temporada de influenza em 2 doses de 2009/2010 vs. 6,8 relatórios de perda fetal por 1 milhão de mulheres grávidas vacinadas durante a temporada de influenza em 1 dose anterior - uma alta significância estatística
Aumento de 11,4 vezes.

A política do CDC de vacinar mulheres grávidas com vacinas contra influenza contendo timerosal não é apoiado pela ciência

“A recomendação [CDC] de vacinação contra influenza durante a gravidez não é apoiada por citações em seu próprio documento de política ou na literatura médica atual. Considerando os riscos potenciais da exposição materna e fetal ao mercúrio, a administração de timerosal durante a gravidez é injustificada e imprudente.”

Ayoub DM, Yazbak FE. Vacinação contra influenza durante a gravidez: uma avaliação crítica das recomendações do Comitê Consultivo para Práticas de Imunização (ACIP).

Jornal de médicos e cirurgiões americanos Verão de 2006; 11 (2): 41-47.

- O Comitê Consultivo para Práticas de Imunização (ACIP) do CDC recomenda a vacinação contra influenza durante todos os trimestres da gravidez. Este artigo revisou criticamente essa política e as citações usadas para justificá-la.
- O CDC cita apenas dois artigos para apoiar sua alegação de que a gripe é mais perigosa durante a gravidez. Ambos os artigos falharam em mostrar que a gripe durante a gravidez é mais grave do que em outros momentos.
- As estimativas do CDC sobre a eficácia da vacina não são suportadas pela literatura científica. Em um grande estudo que utilizou o banco de dados do CDC - o Vaccine Safety Datalink - não houve diferenças significativas nas taxas de doenças entre mulheres grávidas vacinadas e não vacinadas ou seus filhos.
- Em outro estudo, as mulheres grávidas vacinadas tiveram 4 vezes mais chances de serem hospitalizadas por doenças semelhantes à influenza do que as mulheres grávidas não vacinadas.
- A maioria das vacinas contra influenza para mulheres grávidas contém 25 mcg de mercúrio, uma quantidade que excede em muito os limites de segurança da EPA. A Ficha de Segurança do fabricante da vacina discute o timerosal: “A exposição no útero pode causar retardo mental leve a grave e comprometimento da coordenação motora”.
- A política do CDC de recomendar a vacinação contra influenza a mulheres grávidas não é apoiada por dados científicos e deve ser descontinuada.

A vacina contra influenza não é muito eficaz, causa reações adversas e pode espalhar doenças para outras pessoas

“A campanha anual de vacinação contra a gripe em massa nos EUA tem sido ineficaz na prevenção da gripe nos receptores de vacina. Os receptores da vacina precisam ser informados das limitações e riscos da vacina e das alternativas à vacinação. Em particular, eles precisam saber da possibilidade de que repetidas vacinas possam aumentar o risco de efeitos adversos. ”

Geier DA, King PG, et al. **Vacina contra a gripe: revisão da eficácia do programa de imunização dos EUA e considerações políticas.** *Jornal de médicos e cirurgiões americanos* Outono de 2006; 11 (3): 69-74.

- Este estudo analisou 18 anos de dados e concluiu que a vacina contra influenza tem pouca ou nenhuma eficácia sobre a população dos EUA na prevenção de casos de influenza, internações hospitalares ou mortes.
- As pessoas que recebem vacinas vivas contra a influenza estão em risco de reações adversas e também podem transmitir a doença às pessoas com quem entram em contato, incluindo mulheres grávidas e pessoas com baixa imunidade.
- Os receptores das vacinas vivas contra influenza são avisados para evitar contato próximo com pessoas imunocomprometidas por 3 semanas.
- As vacinas vivas contra influenza podem potencialmente causar um “super vírus” se a cepa da vacina se recombinar com outra infecção viral contraída pela pessoa vacinada. Cerca de 1.300 americanos morrem todos os anos devido à gripe,
- consideravelmente menos do que as 36.000 mortes sem fundamento, frequentemente reivindicadas pelas autoridades de saúde.

As vacinas contra influenza não são eficazes em crianças pequenas; dados de segurança não podem ser confiáveis

"A recusa dos fabricantes em liberar todos os dados de resultados de segurança de ensaios realizados em crianças pequenas, juntamente com o óbvio viés de relatório e inconsistências nos estudos primários, não é um bom presságio para uma avaliação justa da segurança de vacinas vivas atenuadas."

Jefferson T., Rivetti A, et al. **Vacinas para prevenir a gripe em crianças saudáveis.** *Cochrane Database Syst Rev* 2012 15 de agosto; Edição 8: CD004879.

- Esta revisão analisou todos os estudos relevantes sobre vacinas contra influenza - 75 estudos de todo o mundo, incluindo 17 ensaios clínicos randomizados - para avaliar os efeitos das vacinas contra influenza em crianças saudáveis.
- Em crianças com mais de dois anos de idade, a vacina viva contra influenza é cerca de 33% eficaz (RR = 0,67); As vacinas inativadas contra influenza são cerca de 36% eficazes (RR = 0,64). Em crianças com menos de dois anos de idade, as vacinas inativadas contra influenza "têm efeitos semelhantes aos do placebo".
- Nenhuma evidência convincente foi encontrada mostrando que as vacinas contra influenza podem reduzir a mortalidade, internações hospitalares, complicações graves ou transmissão comunitária da influenza.

Jefferson T. Smith S. et al. **Avaliação da eficácia e efetividade das vacinas contra influenza em crianças saudáveis: revisão sistemática.** *Lanceta* 26 de fevereiro de 2005; 365 (9461): 773-80.

"Não registramos evidências convincentes de que as vacinas possam reduzir a mortalidade, as internações, as complicações graves e a transmissão da gripe pela comunidade".

- As conclusões deste artigo não apóiam a vacinação de crianças muito pequenas contra a gripe.

**Crianças que recebem uma vacina inativada contra influenza
são significativamente mais prováveis do que não vacinados
crianças a serem hospitalizadas**

"A vacina inativada trivalente contra influenza não ofereceu nenhuma proteção contra hospitalização em pacientes pediátricos, especialmente crianças com asma. Pelo contrário, descobrimos um risco três vezes maior de hospitalização em indivíduos que receberam vacina trivalente inativada contra influenza. "

Joshi AY, Iyer VN, et al. **Eficácia da vacina trivalente inativada contra influenza na hospitalização relacionada à influenza em crianças: um estudo caso-controle.** *Allergy Asthma Proc* 2012 mar-abr; 33 (2): e23-7.

- Os pesquisadores investigaram crianças de 6 meses a 18 anos que contraíram gripe confirmada em laboratório. Eles determinaram quem estava internado para a doença e se haviam recebido anteriormente uma vacina contra influenza.
- As crianças que foram vacinadas contra influenza tiveram 3 vezes mais chances de serem hospitalizadas por complicações relacionadas à influenza do que as crianças que não receberam uma vacina contra influenza (OR = 3,67).
- As crianças asmáticas que receberam a vacina inativada contra influenza também tiveram uma probabilidade significativamente maior de serem hospitalizadas do que as crianças asmáticas que não receberam a vacina. A gravidade da asma não afetou os resultados.
- Quando as crianças contraem a gripe, é mais provável que precisem de cuidados hospitalares se tiverem sido vacinadas anteriormente contra a doença.
- Este estudo mostra que, quando a vacina inativada contra a influenza é administrada a crianças, conforme recomendado pelo CDC, não é apenas ineficaz na prevenção da hospitalização relacionada à influenza confirmada por laboratório, mas na verdade aumenta o risco.
- Este estudo foi realizado em oito estações de influenza, de 1999 a 2000 a 2006 a 2007.

As crianças vacinadas contra a gripe sazonal não são protegidas e são mais propensas do que as crianças não vacinadas a desenvolver infecções por vírus respiratórios

"Identificamos um aumento estatisticamente significativo do risco de infecção pelo vírus respiratório não influenza entre os receptores trivalentes da vacina inativada contra influenza, incluindo aumentos significativos no risco de rinovírus e infecção por coxsackie / echovírus".

Cowling BJ, Fang VJ, et al. **Aumento do risco de infecções por vírus respiratórios não-influenza associados ao recebimento da vacina inativada contra influenza.** *Clin Infect Dis* 2012 15 de junho; 54 (12): 1778-83.

- Em um estudo controlado randomizado, duplo-cego, crianças de 6 a 15 anos foram vacinadas contra a gripe sazonal ou receberam um placebo.
- Embora as crianças que receberam uma vacina contra influenza tenham um risco significativamente menor de infecção sazonal por influenza *com base em evidências sorológicas*, não houve redução estatisticamente significativa *confirmado* infecção por influenza sazonal quando comparada a crianças que receberam placebo.
- As crianças que receberam a vacina contra influenza tiveram 4 vezes mais chances do que as crianças que receberam placebo de desenvolver doença respiratória aguda associada a *não-influenza* infecção por vírus respiratório (RR = 4,40).
- Os receptores da vacina contra influenza também tiveram uma probabilidade significativamente maior do que aqueles que receberam um placebo de desenvolver infecções respiratórias não influenza por rinovírus, coxsackievirus e echovírus (RR = 3,46).
- Se as crianças que contraem gripe ganham imunidade inespecífica, protegendo-as de outras infecções respiratórias, a vacinação suprimiria esse benefício à saúde, explicando por que as crianças vacinadas contra a gripe têm um risco significativamente maior de desenvolver doença respiratória aguda não-influenza.

Lavar as mãos e ensinar às crianças a higiene adequada pode ser mais eficaz do que as vacinas para reduzir a propagação da gripe e outros vírus respiratórios

“A disparidade na eficácia entre o alto perfil de vacinas e antivirais contra influenza e o baixo perfil de intervenções físicas é impressionante. As recomendações de saúde pública são quase completamente baseadas no uso de vacinas e antivirais, apesar da falta de fortes evidências. ”

Jefferson T, Del Mar C, et al. **Intervenções físicas para interromper ou reduzir a disseminação de vírus respiratórios: revisão sistemática.** *BMJ* 21 de setembro de 2009; 339: b3675.

- Cinquenta e nove estudos foram revisados para encontrar evidências da eficácia das medidas de saúde pública para reduzir a propagação de vírus respiratórios.
- Embora as vacinas e os medicamentos antivirais sejam altamente promovidos para controlar a propagação da gripe, há poucas evidências apoiando seu uso generalizado.
- Intervenções físicas, como lavar as mãos e usar máscaras, são baratas e altamente eficazes na prevenção da propagação de vírus respiratórios. A disseminação da síndrome respiratória aguda grave (SARS) diminuiu 55% através da lavagem frequente das mãos (OR = 0,45) e 68% através do uso de máscaras (OR = 0,32).
- Os estudos randomizados de alta qualidade mostraram que a propagação de vírus respiratórios pode ser evitada ensinando-se a higiene das crianças.



Jefferson T., Del Mar CB, et al. **Intervenções físicas para interromper ou reduzir a propagação de vírus respiratórios.** *Cochrane Database Syst Rev* 6 de julho de 2011; (7): CD006207.

- Intervenções simples, de baixo custo e não invasivas, como lavar as mãos, especialmente em crianças pequenas, podem ser mais eficazes do que vacinas e medicamentos antivirais na prevenção da propagação da gripe e outros vírus respiratórios.

As taxas de mortalidade relacionadas à influenza em idosos não melhoram aumentando as taxas de vacinação contra influenza no idosos

"Não foi possível correlacionar o aumento da cobertura vacinal após 1980 com as taxas de mortalidade em declínio em qualquer faixa etária. Concluímos que os estudos observacionais superestimam substancialmente os benefícios da vacinação. "

Simonsen L., Reichert TA, et al. **Impacto da vacinação contra influenza na mortalidade sazonal na população idosa dos EUA.** *Arch Intern Med* 14 de fevereiro de 2005; 165 (3): 265-72.

- Este estudo analisou dados dos EUA de 33 temporadas de influenza - de 1968 a 2001 - para comparar as taxas de vacinação contra influenza em idosos e seus efeitos na mortalidade.
- Antes de 1980, cerca de 15% das pessoas idosas eram vacinadas. Em 2001, 65% foram vacinados
 - um aumento de quatro vezes - mas as taxas de mortalidade relacionadas à influenza permaneceram constantes. Embora a taxa de
- vacinação contra influenza em pessoas com 65 anos ou mais tenha aumentado em cerca de 50 pontos percentuais entre 1980 e 2001, não houve declínio correspondente nas mortes relacionadas à influenza.
- Em 1968, idosos não vacinados foram expostos a um vírus da gripe pandêmica. Isso conferiu imunidade natural a essa população e pode ser o motivo de um declínio nas mortes relacionadas à influenza na década seguinte.

Não há evidências científicas imparciais de que a gripe vacinas melhoram taxas de mortalidade em idosos

"Estudos de coorte relataram consistentemente que a vacinação reduz a mortalidade por todas as causas em cerca de 50% - uma afirmação surpreendente, uma vez que apenas cerca de 5% de todas as mortes no inverno são atribuíveis à influenza. Essa superestimação da eficácia da vacina agora foi atribuída a um profundo viés de seleção da fragilidade. "

Simonsen L., Viboud C, et al. **Benefícios da vacinação contra influenza e da mortalidade: novas idéias, novas oportunidades.** *Vacina* 2009; 27 (45): 6300-4.

- Muitos países contam com a vacinação de idosos para controlar a gripe. Alguns estudos relataram que essa política é eficaz e reduz a mortalidade por todas as causas em cerca de 50%, uma afirmação inacreditável, pois apenas um pequeno número de mortes no inverno em idosos é atribuído à influenza.
- Este artigo analisou as evidências para determinar se as taxas de mortalidade melhoram com a vacinação de idosos.
- Estudos de excesso de mortalidade não encontraram redução nas mortes nacionais relacionadas à influenza em idosos durante um período em que as taxas de vacinação em idosos quadruplicaram.
- Durante as décadas de 1980 e 1990, a porcentagem de idosos que receberam vacinas contra influenza aumentou quatro vezes, mas os epidemiologistas do CDC descobriram que as taxas nacionais de mortalidade relacionadas à influenza realmente aumentaram.
- Cerca de 75% de todas as mortes relacionadas à influenza ocorrem em pessoas com 70 anos ou mais. No entanto, não existem estudos randomizados "padrão ouro" para confirmar que as vacinas contra influenza beneficiam essa faixa etária.
- Alguns estudos mostram que a vacinação contra influenza parecia prevenir a mortalidade de maneira mais eficaz **antes a temporada da gripe começou - evidência inequívoca de viés de seleção (aleatorização falsa).**
- Revistas médicas influentes continuam a publicar estudos sobre a eficácia da vacina contra influenza que contêm amplo viés de seleção.

Não há evidências de que vacinar profissionais de saúde contra a gripe para proteger seus pacientes idosos é eficaz

"Vacinar os profissionais de saúde que cuidam de pessoas com 60 anos ou mais em instituições de longa permanência não mostrou efeito sobre influenza ou complicações comprovadas em laboratório (infecção do trato respiratório inferior, hospitalização ou morte devido a doença do trato respiratório inferior) naqueles com 60 anos ou mais residentes em instituições de longa permanência".

Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. **Vacinação contra influenza para profissionais de saúde que cuidam de pessoas com 60 anos ou mais que vivem em instituições de longa permanência.** *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Edição 7: CD005187.

- As autoridades geralmente exigem vacinações contra influenza para profissionais de saúde que podem transmitir influenza a pacientes idosos.
- Este artigo analisou todos os estudos randomizados controlados em que os profissionais de saúde foram vacinados e os testes laboratoriais foram usados para determinar se seus pacientes idosos estavam protegidos contra influenza e suas complicações.
- Não há evidências de que a vacinação dos profissionais de saúde contra a gripe previna a gripe comprovada em laboratório ou suas complicações em pacientes idosos que vivem em instituições de longa permanência.
- Não há evidências para apoiar a vacinação obrigatória contra influenza de profissionais de saúde que cuidam de idosos em instituições de longa permanência.

Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. **Vacinação contra influenza para profissionais de saúde que trabalham com idosos: revisão sistemática.** *Vacina* 16 de dezembro de 2010; 29 (2): 344-56.

- Dados agrupados de três estudos controlados randomizados mostraram que a vacinação de profissionais de saúde contra influenza não teve efeito sobre influenza, pneumonia ou mortes por

pneumonia em pacientes idosos.

As políticas de saúde que exigem vacinação contra influenza para os profissionais de saúde protegerem seus pacientes não são apoiado pela ciência

“Os estudos com o objetivo de provar a crença generalizada de que a vacinação da equipe tem um efeito substancial sobre a morbimortalidade do paciente são altamente falhos. Nenhuma evidência confiável mostra que a vacinação de profissionais de saúde tem uma vantagem notável para seus pacientes - não na redução da morbidade ou mortalidade, nem no aumento da vacinação de pacientes nem na diminuição do absentismo no trabalho dos profissionais de saúde.”

Abramson ZH. **De fato, quais são as evidências de que a vacinação dos profissionais de saúde contra a gripe sazonal protege seus pacientes? Uma revisão crítica.** *Int J Family Med* 2012; 2012: 205464.

- Este artigo examinou todos os estudos relevantes sobre influenza para avaliar as evidências que apóiam as políticas que exigem a vacinação dos profissionais de saúde para proteger seus pacientes. Os estudos citados pelas autoridades de saúde para justificar a
- obrigatoriedade de vacinas contra influenza para todos os profissionais de saúde são extremamente falhos e essas recomendações são tendenciosas.
- Existem evidências de que as conclusões do estudo da vacina contra influenza são manipuladas e enganosamente promovidas.
- Não há evidências de que o breve encontro de um paciente com profissionais de saúde de clínicas comunitárias aumente substancialmente o risco de contrair influenza.
- Não há evidências confiáveis de que a vacinação de profissionais de saúde contra a gripe seja claramente benéfica para seus pacientes. Tais políticas são infundadas e não são suportadas pela literatura científica.
- Os profissionais de saúde devem ser livres para aceitar ou rejeitar a vacinação contra influenza sem serem submetidos a coerção legal, institucional ou de pares.

Os estudos de vacinas contra influenza têm baixa qualidade e suas conclusões raramente coincidem com os dados reais daqueles estudos

"A maioria dos nossos estudos (70%) era de baixa qualidade, com conclusões super otimistas - ou seja, não suportadas pelos dados apresentados. Os patrocinados pela indústria tiveram maior visibilidade, pois eram mais propensos a serem publicados por periódicos com alto fator de impacto e tiveram maior destaque pela mídia científica e leiga internacional, apesar de sua aparente qualidade e tamanho metodológicos equivalentes em comparação com estudos com outros financiadores . "

Jefferson T, Di Pietrantonj C, et al. **Relação da qualidade do estudo, concordância, mensagem, financiamento e impacto nos estudos de vacinas contra influenza: revisão sistemática.** *BMJ* 12 de fevereiro de 2009; 338: b354.

- Os pesquisadores analisaram 259 estudos sobre influenza para determinar a) qualidade do estudo, b) se os dados apresentados em cada estudo confirmaram as conclusões dos autores, c) se as conclusões eram favoráveis ou críticas à vacina que está sendo avaliada e d) se estudos financiados pelo setor recebem maior exposição.
- Os estudos de vacinas contra influenza têm baixa qualidade e as conclusões do estudo geralmente não correspondem aos dados do estudo.
- Embora 70% dos estudos tenham conclusões favoráveis às vacinas contra influenza, apenas 18% mostraram concordância entre os dados relatados e as conclusões do estudo. Mais da metade dos estudos estavam em alto risco de viés.
- Este artigo constatou que estudos de influenza de qualidade superior eram a) significativamente mais propensos a ter conclusões correspondentes aos dados (OR = 16,35) e b) menos propensos a ter conclusões que sustentassem a eficácia da vacina.
- Estudos de vacina contra influenza com conclusões favoráveis têm qualidade metodológica significativamente menor.
- Os estudos sobre vacinas contra influenza que recebem financiamento do setor são publicados em periódicos de maior prestígio e com maior exposição e são citados com mais frequência do que os não-setoriais.

estudos patrocinados de tamanho e qualidade semelhantes.

Autoridades de saúde exageram os perigos da gripe e inflar os benefícios da vacinação contra influenza

"A evidência de que a gripe representa uma ameaça de proporções de saúde pública é questionável, a evidência de que as vacinas contra a gripe reduzem resultados importantes centrados no paciente, como a mortalidade, não é confiável, a suposição de que a segurança da vacina contra a gripe no passado é preditiva de experiência futura é incerta e intervenções não farmacêuticas para controlar doenças semelhantes à influenza. "

Doshi P. **Vacinas contra gripe: hora de repensar.** *JAMA Intern Med* 2013 10 de junho; 173 (11): 1014-16.

- A gripe é menos assustadora do que a anunciada, as vacinas contra a gripe oferecem menos benefícios do que o esperado e os riscos da vacinação não devem ser subestimados.
- As vacinas contra a gripe não oferecem benefícios para a maioria dos receptores, já que a maioria das pessoas não contrai a doença anualmente.
- A "gripe" (também conhecida como doença semelhante à gripe) tem centenas de causas. Não deve ser confundido com gripe, que é apenas uma dessas causas.
- Os estudos sobre influenza promovidos pelo CDC mostraram-se substancialmente confundidos pelo "viés de usuário saudável" (pessoas saudáveis são mais propensas a serem vacinadas), tornando os estudos inúteis.
- A gripe não deve ser chamada de "doença evitável pela vacina", uma vez que a vacina não é muito eficaz.
- As vacinas contra a gripe podem causar efeitos adversos graves e não há evidências confiáveis de que possam prevenir complicações perigosas da doença.

As estratégias de marketing projetadas para aumentar a vacinação contra a gripe carecem de integridade moral e apoio científico

"Uma inspeção mais minuciosa das políticas de vacinas contra influenza mostra que, embora os proponentes usem a retórica da ciência, os estudos subjacentes à política são geralmente de baixa qualidade e não fundamentam as alegações dos funcionários. A vacina pode ser menos benéfica e menos segura do que foi reivindicada, e a ameaça da gripe parece exagerada. "

Doshi P. **Influenza: comercialização de vacina por comercialização de doenças.** *BMJ* 2013 16 de maio; 346: f 3037.

- Em 1960, o CDC recomendou a vacinação contra influenza para idosos. Em 2010, as vacinas contra influenza eram recomendadas para quase todos, incluindo bebês acima de 6 meses, crianças, adolescentes, mulheres grávidas (todos os trimestres), adultos saudáveis e profissionais de saúde. Em 1990, 32 milhões de doses da vacina contra influenza estavam disponíveis nos Estados Unidos. De 2013, esse número quadruplicou para cerca de 135 milhões de doses, com vacinas administradas em drogarias, supermercados e drive-throughs.
- O CDC alega que as vacinas contra influenza podem prevenir até 48% das mortes por todas as causas. No entanto, pesquisadores que não fazem parte do CDC percebem que não é possível que as vacinas contra influenza previnam quase metade de todas as mortes por todas as causas, quando se estima que a influenza cause apenas 5% de todas as mortes no inverno.
- Milhares de pessoas com doenças semelhantes à influenza são testadas todos os anos. Apenas cerca de 16% de todas as amostras respiratórias são positivas para influenza. A vacina não foi projetada para proteger contra os outros 84% das doenças respiratórias.
- Não há estudos mostrando que as vacinas contra influenza reduzem resultados sérios em idosos. A vacina foi aprovada para uso com base em sua capacidade de induzir anticorpos, sem evidência de que esses anticorpos diminuam a doença.
- As vacinas contra a gripe têm sido associadas a convulsões febris em crianças pequenas e narcolepsia (distúrbio do sono) em adolescentes.

(87)

O CDC colabora com os fabricantes de vacinas para aumentar a aceitação usando intencionalmente táticas de intimidação e figuras infladas da morte da gripe

"Os dados dos EUA sobre mortes por influenza são uma bagunça. Existem incompatibilidades estatísticas significativas entre estimativas oficiais e dados estatísticos vitais nacionais. Para agravar esses problemas, há um marketing do medo - uma estratégia de comunicação do CDC na qual especialistas médicos 'prevêem resultados terríveis' durante as temporadas de gripe. "

Doshi P. **Os números de mortes por gripe nos EUA são mais RP do que ciência?** *BMJ* 10 de dezembro de 2005; 331: 1412.

- O CDC trabalha em nome dos fabricantes, realizando campanhas de susto bem coordenadas para aumentar a vacinação contra influenza.
- O CDC afirma publicamente que a gripe mata 36.000 americanos anualmente. No entanto, o Centro Nacional de Estatísticas de Saúde, operado pelo CDC, mostra uma média de apenas 1.348 mortes por influenza por ano.
- Os dados do CDC sobre influenza são estatisticamente tendenciosos, limitando as possibilidades de discussão racional e políticas razoáveis de saúde pública.

Mutações de coqueluche

As vacinas contra coqueluche de células inteiras (DTP) foram introduzidas nas décadas de 1930 e 1940 para proteger contra a tosse convulsa, uma doença contagiosa que causa ataques graves de tosse e dificuldade respiratória, condições que podem ser mortais em bebês. Nos anos 90, uma nova vacina acelular contra coqueluche (DTaP) foi introduzida porque algumas evidências revelaram que ela causava menos reações adversas. No entanto, os casos de tosse convulsa aumentaram em todo o mundo, apesar das altas taxas de vacinação contra a doença.

Embora as autoridades de saúde frequentemente culpem as pessoas não vacinadas por causar surtos de coqueluche nas populações vacinadas, os estudos neste capítulo demonstram que a vacina contra coqueluche foi projetada inadvertidamente para incentivar a adaptação evolutiva, o que permitiu o surgimento de cepas virulentas de coqueluche resistentes à vacina. Outros estudos mostram que a vacina aumentou os casos de tosse convulsa causada por *B. paraptussis* - um primo de *B. pertussis* - contra o qual a vacina também não é eficaz. Embora os casos de coqueluche em crianças não vacinadas tenham aumentado, os casos em crianças vacinadas aumentaram ainda mais drasticamente.

Talvez os dois últimos estudos deste capítulo sejam os mais importantes. No artigo de Warfel e colegas, os babuínos vacinados contra coqueluche apresentaram poucos sintomas da doença, mas eram altamente infecciosos e espalharam coqueluche para outros babuínos. No artigo de Althouss e Scarpino, todos os dados epidemiológicos, genéticos e matemáticos convergem para confirmar a transmissão assintomática de coqueluche de indivíduos vacinados para outras pessoas suscetíveis. Ambos os estudos fornecem fortes evidências de que as pessoas vacinadas contra coqueluche podem ser portadoras silenciosas da doença e capazes de infectar outras pessoas. Eles também sugerem que a imunidade do rebanho pode não ser possível com as atuais vacinas contra coqueluche acelular. Diminuindo a imunidade à vacina, a adaptação evolutiva de *B. pertussis* às vacinas contra coqueluche e o potencial das pessoas vacinadas de espalhar doenças são fatores importantes no ressurgimento da tosse convulsa.

As crianças que são totalmente vacinadas contra coqueluche são ainda suscetível à doença

“A coqueluche aumentou nos EUA desde os anos 80, apesar da alta cobertura com as vacinas infantis contra coqueluche. A proteção da série DTaP começa a diminuir após a vacinação, contribuindo para o acúmulo de indivíduos vacinados que ainda são suscetíveis à doença. ”

Tartof SY, Lewis M, et al. **Diminuição da imunidade à coqueluche após 5 doses de DTaP.** *Pediatrics* 2013 abr; 131 (4): e1047-52.

- Este estudo avaliou o risco em crianças de contrair coqueluche dentro de 6 anos após o recebimento de 5 doses recomendadas da vacina acelular contra coqueluche (DTaP).
- Nas crianças de Minnesota, o risco de coqueluche dobrou apenas dois anos após receber os 5^o dose de DTaP (razão de risco, RR = 1,9) e aumentou nove vezes em seis anos após a vacinação completa (RR = 8,9). Em crianças do Oregon, o risco de coqueluche quadruplicou em seis anos após a vacinação completa (RR = 4,0).
- O ressurgimento da coqueluche pode ser causado por vários fatores, incluindo aumento real da doença, diminuição da imunidade e alterações no organismo coqueluche - desvio antigênico - longe dos alvos da vacina.

Acosta AM, DeBolt C, et al. **Eficácia da vacina Tdap em adolescentes durante a epidemia de coqueluche no estado de Washington em 2012.** *Pediatrics* 2015 jun; 135 (6): 981-89.

“A proteção Tdap diminui dentro de 2 a 4 anos. A falta de proteção a longo prazo após a vacinação provavelmente contribui para o aumento da coqueluche entre os adolescentes. ”

- Este estudo investigou a eficácia da vacina contra coqueluche em adolescentes durante uma epidemia de coqueluche em 2012 no estado de Washington.
- Dentro de 2 a 4 anos após receber a sexta dose de uma vacina acelular contra coqueluche (Tdap), a vacina

a eficácia entre os adolescentes caiu para 34%.

Surtos de coqueluche estão ocorrendo em todo o mundo apesar das altas taxas de vacinação

“Mostramos que a transmissão global de novas cepas [pertussis] é muito rápida e que a população mundial de B. pertussis está evoluindo em resposta à introdução da vacina. Parece plausível que as mudanças nas populações de B. pertussis reduzam a eficácia da vacina.”

Bart MJ, Harris SR, et al. **Estrutura populacional global e evolução de *Bordetella pertussis* e sua relação com a vacinação.** *MBio* 22 de abril de 2014; 5 (2): e01074.

- Surtos de tosse convulsa em todo o mundo estão se tornando cada vez mais comuns, apesar das altas taxas de vacinação.
- Os pesquisadores analisaram uma coleção mundial de 343 cepas de *B. pertussis* isolado entre 1920 e 2010 para determinar como a introdução de vacinas contra coqueluche influenciou o comportamento adaptativo e o surgimento de cepas que produzem mais toxinas.
- A divergência antigênica inicialmente envolveu relativamente poucas mutações, mas outras cepas recém-predominantes de toxinas da coqueluche surgiram após a vacinação contra a coqueluche. Em muitas regiões do mundo, incluindo Europa, Estados Unidos e Austrália, novas cepas de coqueluche substituíram cepas comuns que foram alvejadas pela vacina contra coqueluche. As evidências sugerem que a vacinação contra a tosse convulsa foi o principal fator indutor do comportamento adaptativo *B. pertussis* populações e uma redução na eficácia da vacina.

**Uma cepa de pertussis altamente virulenta sofreu mutação na vacina contra coqueluche e está causando novos casos da doença;
a vacina não é eficaz contra a nova cepa**

"As vacinas projetadas para reduzir a taxa de crescimento de patógenos e / ou toxicidade podem resultar na evolução de patógenos com níveis mais altos de virulência. Nós propomos que a diminuição da imunidade e a adaptação de patógenos contribuíram para o ressurgimento da coqueluche. "

Mooi FR, van Loo IH, et al. ***Bordetella pertussis* cepas com aumento da produção de toxinas associadas ao ressurgimento da coqueluche.** *Emerg Infect Dis* Agosto de 2009; 15 (8): 1206-13.

- Vários países com populações altamente vacinadas estão experimentando um ressurgimento da coqueluche.
- Recentemente, uma cepa altamente virulenta de toxina pertussis (ptxP3) emergiu de populações vacinadas contra pertussis. (Devido à adaptação do patógeno, a vacinação contra coqueluche "pode selecionar um aumento da virulência".)
- A atual vacina contra a coqueluche oferece alguma proteção contra a toxina mais comum da coqueluche (ptxP1), mas não contra a nova cepa altamente virulenta. A nova cepa não existia na era pré-vacina.
-
- A nova cepa produz 1,62 vezes mais toxina letal do que a cepa velha. Há um aumento estatisticamente significativo de hospitalizações e óbitos causados pela nova cepa de coqueluche quando comparada à cepa original.
-
- A nova cepa é responsável pelo aumento de casos de coqueluche em todas as faixas etárias. A substituição do ptxP1 pelo ptxP3 agora é um problema global que afeta pelo menos quatro continentes: Ásia, Europa, América do Norte e América do Sul.

As vacinas contra coqueluche fizeram surgir novas cepas de coqueluche resistentes à vacina e aumentaram os casos da doença

"Dado que Bordetella pertussis não possui hospedeiros não humanos ou nicho ambiental, a imunidade mediada por vacina é a pressão seletiva mais provável contra Bordetella pertussis".

Schmidtke AJ, Boney KO, et al. **Diversidade populacional entre *Bordetella pertussis* isolados, Estados Unidos, 1935–2009.** *Emerg Infect Dis* 2012 agosto; 18 (8): 1248-55.

- Nos Estados Unidos, o *Bordetella pertussis* A população evoluiu após a introdução de vacinas contra coqueluche.
- O número de casos notificados de coqueluche aumentou desde o início dos anos 80. Hoje, as cepas comumente circulantes de *Bordetella pertussis* variam das cepas contra as quais as atuais vacinas contra coqueluche foram projetadas para combater.
- O ressurgimento nos casos de coqueluche coincide com o surgimento de cepas virulentas e não vacinais de coqueluche.
- *Bordetella pertussis* não possui hospedeiro não humano, portanto as pressões seletivas que ele enfrenta são limitadas ao sistema imunológico humano e à vacina contra coqueluche.

Mooi FR, Van Der Maas NA, De Melker HE. **Ressurgimento da coqueluche: diminuição da imunidade e adaptação a patógenos - dois lados da mesma moeda.** *Epidemiol Infect* Abr de 2014; 142 (4): 685-

94

"A coqueluche ou a tosse convulsa persistiu e ressurgiu diante da vacinação."

- Após a introdução das vacinas contra coqueluche, houve divergência antigênica entre as cepas vacinais de *Bordetella pertussis* ocorreu, e a produção de toxina pertussis aumentou, fatores significativos na persistência e ressurgimento da coqueluche.

As falhas na vacina contra coqueluche são devidas a alterações genéticas nas cepas de coqueluche e baixa eficácia, não porque muitas pessoas não são vacinadas

"O uso da vacina resultou em alterações genéticas na toxina pertussis, pertactina e fimbriae [fatores de virulência] nas cepas circulantes de B. pertussis, e foi sugerido que isso levou ao aumento das taxas de falha da vacina".

Cereja JD. **Por que as vacinas contra coqueluche falham?** *Pediatria* 1 de maio de 2012; 129 (5): 968-70. [Comentário.]

- As vacinas contra coqueluche costumam não proteger contra a tosse convulsa devido a alterações genéticas nas cepas circulantes de *Bordetella pertussis* e porque *Bordetella parapertussis* agora representa cerca de 16,5% das doenças de tosse.
- As vacinas contra coqueluche não foram projetadas para proteger contra as novas cepas geneticamente alteradas de *B. pertussis* nem contra *B. parapertussis*.
- Quando a vacina contra coqueluche acelular (DTaP) substituiu a vacina contra coqueluche de células inteiras (DTP) na década de 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) criou um método oficial padrão para definir casos de coqueluche.
- A nova definição de caso era excessivamente restritiva, exigindo confirmação laboratorial e pelo menos 21 dias de tosse paroxística, eliminando casos legítimos de coqueluche, inflando artificialmente a eficácia relatada da vacina.
- As vacinas contra coqueluche também falham devido à diminuição dos níveis de anticorpos ao longo do tempo. Em um
- subconjunto de um estudo, a verdadeira eficácia da vacina acelular contra coqueluche foi de apenas 40%.

As vacinas contra coqueluche causaram alterações genéticas nas cepas circulantes de coqueluche, que resultaram em diminuição da vacina eficácia (falhas na vacina)

"Devemos considerar a potencial contribuição de alterações genéticas nas cepas circulantes de B. pertussis. É claro que mudanças genéticas ocorreram ao longo do tempo em três antígenos de B. pertussis - toxina pertussis, pertactina e fimbriae. "

Cherry, JD. **Coqueluche epidêmica em 2012 - o ressurgimento de uma doença evitável por vacina.**

NEJM 2012 30 de agosto; 367 (9): 785-87.

- Estudos indicam que alterações genéticas nas cepas circulantes de *B. pertussis* levaram a falhas na vacina.
- O número de *relatado* casos de coqueluche e *real* casos de *B. pertussis* infecção deve ser considerada separadamente.
- Apenas cerca de 13% a 20% das doenças prolongadas da tosse em adolescentes e adultos são atribuíveis a *B. pertussis* infecção.

Cereja JD. **Coqueluche: desafios hoje e para o futuro.** *PLoS Pathog* 2013; 9 (7): e1003418.

"O uso universal de vacinas contra pertussis tem sido associado a alterações genéticas nas cepas circulantes de B. pertussis. Hoje, com as vacinas contra DTaP, a mudança genética deve ser uma grande preocupação em relação à eficácia da vacina. "

- Doenças semelhantes à tosse convulsa podem ser causadas por *Bordetella pertussis* e *Bordetella parapertussis*.
- Antes das principais alterações genéticas na coqueluche causadas pela vacina, a eficácia era inflada por uma definição rigorosa de caso estabelecida pela OMS em 1991.

Recém-emergentes, cepas virulentas de coqueluche são resistentes à vacina, reduzindo seu efeito sobre o coqueluche tosse

"O surgimento de isolados com deficiência de pertactina em países onde as vacinas acelulares foram introduzidas recentemente é alarmante".

Barkoff AM, Mertsola J, et al. **Aparecimento de *Bordetella pertussis* cepas que não expressam o antígeno da vacina pertactina na Finlândia.** *Clin Vaccine Immunol* 2012 out; 19 (10): 1703-04. [Correspondência.]

- Apesar das vacinas generalizadas contra coqueluche, foi relatado um ressurgimento da tosse convulsa em vários países.
- Em 2011, oito anos após a Finlândia ter introduzido a vacina acelular contra a coqueluche, *B. pertussis* cepas foram descobertas.

Queenan AM, Cassiday PK, Evangelista A. **Variantes de pertactina-negativas *Bordetella pertussis* nos Estados Unidos.** *N Engl J Med* 2013 7 de fevereiro; 368 (6): 583-84. [Correspondência.]

*"Embora muita atenção tenha sido dada à imunidade em declínio associada à introdução de vacinas acelulares, outro fator que contribui para os surtos pode ser a adaptação do *B. pertussis* à pressão de seleção da vacina".*

- As vacinas contra coqueluche acelular são projetadas para proteger contra pertactina, um fator de virulência de *B. pertussis*. No entanto, mutações negativas à pertactina resistentes à vacina surgiram na França, Japão, Finlândia e Estados Unidos.
- Mutações de pertactina-negativas são infecciosas / transmissíveis em humanos e letais em experiências com camundongos.
- A próxima geração de vacinas contra coqueluche precisará levar em conta a crescente prevalência e

virulência dessas novas cepas de pertactina-negativa.

A vacina contra coqueluche está se tornando menos eficaz, pois provoca novas cepas virulentas e prevalecem

"Fatores do hospedeiro humano (fatores genéticos e status imunológico) que selecionam para cepas perteficientes de deficiência surgiram. A explicação mais provável para a prevalência de cepas perteficientes é a seleção orientada pela vacina. "

Otsuka N, Han HJ, et al. **Prevalência e caracterização genética de indivíduos com deficiência de pertactina *Bordetella pertussis* no Japão. *PloS One* 2012; 7 (2): e31985.**

- Pertactina, um fator de virulência primário de *B. pertussis*, causa tosse convulsa. No Japão e em todo o mundo, o polimorfismo da pertactina (variação genética) aumentou significativamente em *B. pertussis* populações após vacinação acelular contra coqueluche. Desde meados da década de 90, o recém-emergente tipo de pertactina não
- vacinal (Prn2) vem substituindo o tipo de vacina da pertactina (Prn1).
- Os cientistas estão preocupados que as novas cepas deficientes em pertactina possam evitar as vacinas acelulares contra coqueluche, reduzindo sua eficácia contra a tosse convulsa.

Stefanelli P, Fazio C, et al. **Uma cepa natural com deficiência de pertactina *Bordetella pertussis* mostra entrada melhorada em células dendríticas derivadas de monócitos humanos. *New Microbiol* Abril de 2009; 32 (2): 159-66.**

*"Os resultados mostraram que essa cepa natural com deficiência de pertactina e *B. pertussis* apresentou maior capacidade de invasão. Cinco horas após a infecção, a cepa deficiente em pertactina aumentou significativamente a capacidade de invasão em comparação com a cepa de referência selvagem. "*

- Este estudo comparou a capacidade infecciosa de um *B. pertussis* estirpe de pertactina a uma estirpe mutante "deficiente em pertactina" de *B. pertussis*. A nova cepa pode infectar células dendríticas em humanos com significativamente mais virulência do que a cepa comum.

As vacinas contra coqueluche tornaram-se menos eficazes, causando mutações nas estirpes da doença e mudando os casos de tosse convulsa de crianças para faixas etárias mais velhas

*"Desde a introdução das vacinas acelulares contra a coqueluche, houve um aumento constante no número de isolados de *B. pertussis* e *B. parapertussis* coletados sem expressão de pertactina. Esses isolados parecem ser tão virulentos quanto aqueles que expressam todos os fatores de virulência, de acordo com os modelos de infecção animal e celular."*

Hegerle N, Paris AS, et al. **Evolução do Francês *Bordetella pertussis* e *Bordetella parapertussis* isolados: aumento de Bordetellae que não expressa pertactina.** *Clin Microbiol Infect*

Setembro de 2012; 18 (9): E340-6.

- Na França, a vacinação contra coqueluche de células inteiras foi iniciada em 1959 e as vacinas contra coqueluche acelular foram introduzidas em 1998. Este artigo analisou mudanças no comportamento adaptativo de agentes bacterianos que causam tosse convulsa.
- A vacinação contra pertussis de células inteiras causou mutações genéticas no *B. pertussis* população. Essas alterações genéticas não ocorreram em áreas onde as taxas de vacinação contra a coqueluche de células inteiras eram baixas.
- Desde 2005, sete anos depois que a França começou a usar vacinas contra a coqueluche acelular, novas cepas "deficientes em pertactina" de *B. pertussis* e *B. parapertussis* emergiu. A eficácia da vacina contra coqueluche é reduzida por alterações antigênicas no *B. pertussis* e *B. parapertussis* Deformação.
- O programa de vacinação contra coqueluche francês diminuiu a incidência de coqueluche entre crianças pequenas. No entanto, durante os próximos 20 anos, adolescentes e adultos se tornaram reservatórios da doença e uma ameaça para os recém-nascidos.
- Os programas de vacinação contra coqueluche na França criaram um obstáculo que *Bordetella* as populações tiveram que superar, promovendo a evolução e a seleção natural dentro dessas populações.

A imunidade de rebanho pode não ser possível com vacinas que induzem a cepas de coqueluche a evoluir e fugir rapidamente a vacina

"Este estudo e outros estudos relataram a crescente prevalência de isolados que não expressam pertactina em muitos países que têm uma alta aceitação da vacinação acelular contra coqueluche. O efeito geral da falta de expressão de um antígeno na imunidade do rebanho é desconhecido. "

Lam C, Octavia S, et al. **Aumento rápido da deficiência de pertactina *Bordetella pertussis* isolados, Austrália.** *Emerg Infect Dis* Abr de 2014; 20 (4): 626-33.

- Este estudo identificou cepas de coqueluche coletadas na Austrália de 1997 a 2012, após a introdução da vacina acelular contra coqueluche.
- De 2008 a 2012, houve um grande surto de coqueluche na Austrália. Entre 30% e 80% de todas as cepas circulantes de coqueluche eram deficientes em pertactina.
- As cepas de pertussis com deficiência de peractina têm um alto nível de transmissibilidade, consistente com um número crescente de infecções.
- A pressão de seleção da vacina contra coqueluche, ou adaptação dirigida a vacina, induziu a evolução de *B. pertussis*, a bactéria responsável pela tosse convulsa.

Octavia S, Sintchenko V, et al. **Clones recentemente emergentes de *Bordetella pertussis* portadores de alelos prn2 e ptxP3 implicados na epidemia de coqueluche na Austrália em 2008-2010.** *J Infect Dis* 2012 15 de abril; 205 (8): 1220-24.

*"A coqueluche ressurgiu como uma ameaça significativa à saúde pública em populações com alto consumo histórico de vacinas. Isolados [novos] têm o potencial não apenas de escapar dos efeitos protetores da vacina acelular contra coqueluche, mas também de aumentar a gravidade da doença como um duplo ato de adaptação à *B. pertussis*. "*

O ressurgimento da tosse convulsa é causado pela diminuição da imunidade à vacina e pequenas mutações na *B. pertussis* que evitam vacinas contra coqueluche

“Apesar da alta cobertura vacinal, a coqueluche ressurgiu e se tornou uma das doenças mais evitáveis por vacinação nos países desenvolvidos. Propusemos que tanto a imunidade em declínio quanto a adaptação a patógenos contribuíram para a persistência e ressurgimento da coqueluche.”

van Gent M, Bart MJ, et al. Pequenas mutações em *Bordetella pertussis* estão associados a varreduras seletivas. *PloS One* 2012; 7 (9): e46407.

- Apesar das altas taxas de vacinação na Holanda e em muitos outros países, os casos de tosse convulsa estão aumentando.
- *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) é o principal agente bacteriano que causa tosse convulsa. Este artigo examinou como mais de 60 anos de vacinação contra coqueluche na Holanda influenciaram a *B. pertussis* população de patógenos. Entre 1949 e 2010, *B. pertussis* na Holanda, adaptou-se consistentemente às vacinas contra coqueluche e aumentou sua aptidão após várias pequenas mutações. Pequenas mutações podem induzir alterações significativas nas populações de patógenos bacterianos em um período de apenas 6 a 19 anos.
-
- Diminuição da imunidade a vacinas ea adaptação evolutiva de *B. pertussis* vacinação contra coqueluche são fatores importantes no ressurgimento da tosse convulsa.

Vacinação DTap para proteger crianças de *B. pertussis* aumenta o risco de tosse convulsa de *B.* *parapertussis*

"Há evidências tanto da vigilância epidemiológica prospectiva quanto de experimentos recentes em organismos-modelo de que a imunização com a vacina acelular pode realmente aumentar a suscetibilidade do hospedeiro à infecção por B. parapertussis".

Lavine J., Broutin H. et al. **Imunidade imperfeita induzida por vacina e transmissão da tosse convulsa para bebês.** *Vacina* 10 de dezembro de 2010; 29 (1): 11-16.

- Os casos de tosse convulsa aumentaram em todo o mundo, apesar das altas taxas de vacinação. Este artigo analisou dados atuais e históricos sobre a epidemiologia da coqueluche para determinar por que as vacinas contra a coqueluche estão falhando.
- A imunidade induzida pela vacina contra coqueluche está em declínio. O tempo entre a vacinação e a infecção - falha da vacina - continua diminuindo.
- Parece que a evolução do patógeno orientada a vacina foi selecionada para outra espécie de coqueluche
 - *B. parapertussis* - que podem infectar com mais eficiência.
- *B. parapertussis* infecta principalmente faixas etárias mais jovens que foram repetidamente vacinadas contra *B. pertussis*.
- A foto DTap, projetada para proteger contra *B. pertussis*, não protege contra a tosse convulsa causada por *B. parapertussis*.
- Na era pré-vacinal, quando *bordetella pertussis* Com circulação livre, as pessoas que contraíram a doença permaneceram imunes a casos adicionais, obtendo estímulos imunológicos naturais através do contato frequente com pessoas infectadas. Hoje, a maioria das pessoas é vacinada, de modo que a imunidade natural é rara.
- Os bebês são a única faixa etária com risco significativo de mortalidade por tosse convulsa.

As vacinas contra coqueluche não protegem contra todas as estirpes de *B. pertussis* nem contra *B. parapertussis*

“O anticorpo gerado contra as proteínas B. pertussis que oferece proteção contra B. pertussis oferece pouca proteção contra a infecção por B. parapertussis. Nossos dados indicam que as infecções por B. parapertussis contribuem significativamente para a carga geral de coqueluche e contribuem para o conjunto de crianças que se acredita terem falha na vacina. ”

Cherry JD, Seaton BL. **Padrões de *Bordetella parapertussis* doenças respiratórias: 2008-2010.**

Clin Infect Dis 2012 15 de fevereiro; 54 (4): 534-37.

- Na era pré-vacinal, quase todos os casos de tosse convulsa foram causados por *B. pertussis*. De 2010, 16,5% dos casos foram causados por *B. parapertussis*, para as quais as vacinas oferecem pouca ou nenhuma proteção. Cerca de 95% de todos *B. parapertussis* casos ocorrem em crianças de 10 anos ou menos.

●

Guiso N. ***Bordetella pertussis* vacinas contra coqueluche.** *Clin Infect Dis* 15 de novembro de 2009; 49 (10): 1565-69.

“A resposta imune induzida por pertussis acelular tem como alvo a virulência de B. pertussis e não de B. parapertussis, outro agente causador da doença. A possibilidade de B. parapertussis tomar o lugar de B. pertussis deve, portanto, ser considerada. ”

- As vacinas contra coqueluche acelular fornecem alguma proteção contra *B. pertussis* mas não contra *B. parapertussis*, o que também causa tosse convulsa. As vacinas contra coqueluche controlam alguns, *mas nem todos*, cepas que podem causar tosse convulsa,
- permitindo que a bactéria se adapte e sobreviva em humanos.
- Hoje, as cepas de coqueluche em circulação são tão virulentas quanto as que circulavam durante a era pré-vacinal.

A vacina acelular contra coqueluche aumentou os casos de tosse convulsa causada por *B. parapertussis*, qual o vacina não é eficaz contra

"Após o aumento da cobertura vacinal contra a coqueluche [acelular], observamos um aumento relativo dos casos de B. parapertussis em comparação com os casos de B. pertussis".

Liese JG, Renner C, et al. **Quadro clínico e epidemiológico de *B. pertussis* e *B. parapertussis* infecções após a introdução de vacinas acelulares contra coqueluche.** *Arch Dis Child*

Agosto de 2003; 88 (8): 684-87.

- Este estudo foi desenhado para determinar as características clínicas e a frequência relativa de *B. pertussis* e *B. parapertussis* doença em alemães vacinados e não vacinados após a introdução de vacinas acelulares contra coqueluche.
- Menos de 5 anos após a ampla vacinação contra coqueluche acelular, casos de tosse convulsa causados por *B. parapertussis* - ao invés de *B. pertussis* - aumentou de 20% para 36%. Cerca de um terço de todas as crianças com *B. parapertussis* A infecção apresentava sintomas típicos de tosse convulsa, incluindo paroxismos, convulsões e vômitos. Sessenta e dois por cento de todos os casos de tosse convulsa causados por *B. pertussis* e 81% de todos os casos causados por *B. parapertussis* foram totalmente vacinados. A alta taxa de vacinação prévia entre os *B. parapertussis* indica que a vacina acelular contra coqueluche tem eficácia muito baixa ou inexistente contra a tosse convulsa causada por *B. parapertussis*.
-
- A eficácia incompleta da vacina contra coqueluche acelular está mudando *B. pertussis* infecções a adolescentes e adultos.

A vacinação acelar contra coqueluche em camundongos aumenta a suscetibilidade à tosse convulsa de *B. paraptussis* infecção

"Concluimos que a vacinação acelar contra coqueluche interfere na depuração ideal de B. paraptussis e melhora o desempenho desse patógeno. Nossos dados levantam a possibilidade de que a vacinação generalizada contra pertussis acelar possa criar hospedeiros mais suscetíveis à infecção por B. paraptussis. "

Long GH, Karanikas AT, et al. **A vacinação contra coqueluche acelar facilita *Bordetella paraptussis* infecção em um modelo de bordetelose em roedores.** *Proc Biol Sci* 7 de julho de 2010; 277 (1690): 2017-25.

- As vacinas contra coqueluche acelar são projetadas para proteger contra a tosse convulsa causada por *B. pertussis*. A vacina não protege contra a tosse convulsa causada por *B. paraptussis* e, na verdade, aumenta a suscetibilidade à doença.
- O objetivo deste estudo foi determinar como a vacinação acelar contra coqueluche aumenta a suscetibilidade do hospedeiro à tosse convulsa por *B. paraptussis*.
- Duzentos camundongos foram divididos em grupos. Metade dos camundongos receberam 2 doses de uma vacina acelar contra coqueluche; os outros ratos receberam um placebo. Três semanas depois, alguns dos ratos foram infectados com *B. pertussis*, outros com *B. paraptussis*. Os ratos foram mortos, os pulmões removidos e o número de bactérias invasoras contado. Resultados: camundongos vacinados tiveram um aumento de 40 vezes na *B. paraptussis* colonização bacteriana nos pulmões em comparação com os ratos não vacinados. A vacinação acelar concentra as respostas imunes no *B. pertussis*, impedindo a capacidade do sistema imunológico de se defender *B. paraptussis*.
-
- A vacinação contra coqueluche acelar muda o domínio bacteriano de *B. pertussis* para *B. paraptussis*, aumentando o risco de pessoas tratadas adquirirem a infecção. Estratégias futuras de vacinação devem pesar os efeitos da seleção
- natural.

110

As vacinas contra coqueluche não protegem contra o coqueluche tosse causada por *B. holmesii*

"Essas descobertas indicam que o *B. holmesii* é um patógeno generalizado entre as populações altamente vacinadas contra o *B. pertussis*".

Zhang X, Weyrich LS, et al. **Falta de proteção cruzada contra *Bordetella holmesii* após a vacinação contra coqueluche.** *Emerg Infect Dis* 2012 Nov; 18 (11): 1771-79.

- *Bordetella holmesii* está infectando humanos em muitas partes do mundo com sintomas semelhantes à tosse convulsa. No entanto, a vacina padrão contra *Bordetella pertussis* não protege contra esta espécie recentemente identificada.
- Neste estudo, os pesquisadores deram aos ratos células acelulares ou de células inteiras. *B. pertussis* vacinas, em seguida, expôs-os a *B. holmesii*. Os dados indicam que *B. pertussis* vacinação não é protetora contra *B. holmesii* infecções.

111

Pittet LF, Emonet S, et al. ***Bordetella holmesii*: uma espécie de Bordetella sub-reconhecida.** *Lancet Infect Dis* 2014 jun; 14 (6): 510-19.

"*B. a adaptação de holmesii aos seres humanos continua e a virulência pode aumentar.* "

- Algumas pessoas diagnosticadas incorretamente com *B. pertussis* estão infectados com *B. holmesii*, que pode causar sintomas do tipo coqueluche e infecções invasivas, como bacteremia, pneumonia, meningite, endocardite, pericardite e artrite. Infecções semelhantes a coqueluche devido a *B. holmesii* pode ser subestimado.

112

Kamiya H, Otsuka N, et al. **Transmissão de *Bordetella holmesii* durante o surto de coqueluche, no Japão.** *Emerg Infect Dis* Jul 2012; 18 (7): 1166-69.

"Links epidemiológicos foram encontrados entre 5 pacientes. B. holmesii pode ter sido transmitido de pessoa para pessoa. "

As vacinas contra coqueluche dão imunidade imperfeita, que é causando surtos de tosse convulsa em populações vacinadas

"O fato de as populações de B. pertussis terem evoluído para contornar as respostas imunes desencadeadas pela vacinação e alterar seus níveis de virulência levanta várias questões relacionadas ao design e uso de futuras vacinas".

van Boven M, Mooi FR, et al. **Adaptação de patógenos sob vacinação imperfeita: implicações para a coqueluche.** *Proc Biol Sci* 7 de agosto de 2005; 272 (1572): 1617-24.

- Apesar de décadas de vacinação contra coqueluche, a tosse convulsa é agora um problema reemergente nos países desenvolvidos.
- Este artigo investigou o comportamento do *B. pertussis* população de patógenos sob pressão da vacinação.
- A vacina acelular contra coqueluche fornece imunidade imperfeita, o que provavelmente aumentará a circulação de patógenos em populações vacinadas. Indivíduos não vacinados em populações vacinadas também apresentam maior risco de infecção. o *B. pertussis* parece que a cepa da tosse convulsa evoluiu, alterando a virulência e evitando a proteção da vacina.
- Embora os casos de coqueluche em crianças não vacinadas tenham aumentado desde 1995, os casos em crianças vacinadas aumentaram ainda mais drasticamente. A coqueluche ocorre principalmente em crianças, adolescentes e adultos vacinados. As campanhas de vacinação contra coqueluche podem finalmente falhar se a imunidade conferida pela vacina for temporária e a taxa de transmissão de infecções por coqueluche nas populações vacinadas for maior do que nas populações não vacinadas.
- Ambas as condições parecem ser verdadeiras.

Babuínos vacinados contra coqueluche tornaram-se portadores e espalhar a doença

"Nossos resultados sugerem que, além da potencial contribuição da eficácia reduzida e da imunidade em declínio da vacina acelular contra coqueluche, sua incapacidade de impedir a colonização e a transmissão fornece uma explicação plausível para o ressurgimento da coqueluche".

Warfel JM, Zimmerman LI, et al. **As vacinas contra coqueluche acelular protegem contra a doença, mas falham em impedir a infecção e a transmissão em um modelo de primata não humano.** *Proc Natl Acad Sci*

14 de janeiro de 2014; 111 (2): 787-92.

- A circulação da coqueluche permanece alta em países com altas taxas de vacinação. Neste estudo, babuínos infantis foram vacinados contra coqueluche aos 2, 4 e 6 meses de idade e depois expostos à doença um mês depois. Eles não estavam protegidos contra *B. pertussis* colonização e infecção assintomática.
- Vinte e quatro horas após os babuínos vacinados terem sido expostos à coqueluche e colocados em gaiolas, foram adicionados babuínos não vacinados a cada gaiola. Os babuínos vacinados os infectaram com a doença.
- Babuínos vacinados contra coqueluche acelular tinham altos níveis de bactérias em seus sistemas respiratórios e eram contagiosos por várias semanas após serem infectados - mesmo quando não apresentavam sintomas evidentes da doença.
- A vacina acelular contra coqueluche induz uma resposta imune inferior à infecção natural. É incapaz de prevenir a infecção e a transmissão da coqueluche. Os níveis de anticorpos induzidos pela vacinação não se correlacionam com a proteção. Este estudo fornece evidências de que as pessoas vacinadas contra coqueluche podem ser portadoras assintomáticas e contribuir significativamente para a disseminação da doença.
- Este estudo fornece evidências de que a) a imunidade do rebanho não é possível com as vacinas atuais contra a coqueluche acelular e b) o casulo - vacinação de pessoas que mantêm contato com bebês - dificilmente beneficiará bebês, especialmente se pessoas vacinadas que não apresentam sintomas ainda podem se espalhar a doença.

As pessoas vacinadas contra a coqueluche ainda podem espalhar a doença, tornando a imunidade do rebanho e erradicação inatingível

"Concluimos que a transmissão assintomática de indivíduos vacinados contra coqueluche acelular a indivíduos totalmente suscetíveis fornece a explicação mais parcimoniosa para o ressurgimento observado de B. pertussis nos EUA e no Reino Unido, as mudanças nas taxas de ataque específicas por idade e o aumento observado em B. a variação genética da coqueluche e a multiplicação demonstrada de falha no casulo de bebês não vacinados. "

Althouse BM, Scarpino SV. Transmissão assintomática e ressurgimento de *Bordetella pertussis*. *BMC Med* 2015 24 de junho; 13 (1): 146.

- Houve um aumento na incidência de tosse convulsa. Três razões são geralmente dadas para explicar o aumento nos casos: 1) diminuição da imunidade após a vacinação, 2) evolução da *B. pertussis*, e 3) baixas taxas de vacinação.
- Os autores deste estudo fornecem evidências de uma quarta razão para explicar o ressurgimento da tosse convulsa: transmissão assintomática ou subclínica de *Bordetella pertussis*.
Indivíduos vacinados que não apresentam sinais da doença são capazes de infectar outras pessoas. Os autores deste artigo examinaram dados epidemiológicos e genéticos sobre coqueluche e construíram modelos matemáticos de *B. pertussis* transmissão para entender as consequências para a saúde pública da disseminação assintomática da doença.
- À medida que as taxas de vacinação contra coqueluche acelular aumentam, as infecções assintomáticas aumentam quase 30 vezes. O fracasso documentado do casulo - vacinar membros da família para proteger recém-nascidos e bebês - é uma evidência convincente da transmissão assintomática da doença, de indivíduos vacinados a pessoas suscetíveis. Este estudo fornece uma explicação científica para *B. pertussis* padrões genéticos, o fracasso do cocooning pós-natal, o ressurgimento da tosse convulsa e por que a imunidade do rebanho e a erradicação da doença podem ser inatingíveis.

Evolução de Patógenos e Vacinas Imperfeitas

Uma vacina ideal forneceria proteção perfeita que dura a vida inteira. No entanto, todas as vacinas são imperfeitas. Eles conferem imunidade incompleta. Por exemplo, algumas vacinas são projetadas para reduzir - mas não eliminar - as chances de serem infectadas. Estudos confirmam que as vacinas projetadas para reduzir a taxa de crescimento de patógenos em seus hospedeiros produzem condições que realmente aumentam a virulência do patógeno e impedem a erradicação da doença.

Organismos causadores de doenças se esforçam para infectar ao máximo seus hospedeiros sem matá-los. Eles evoluem para reduzir a virulência em populações não imunes (não vacinadas ou suscetíveis) e aumentam a virulência quando a população hospedeira é vacinada ou ganha resistência. Assim, vacinas imperfeitas têm consequências não intuitivas. Eles induzem o patógeno alvo a se adaptar e evoluir de maneiras não intencionais, criando resultados indesejáveis da doença em indivíduos e em populações inteiras do hospedeiro.

Os estudos deste capítulo fornecem fortes evidências de que vacinas imperfeitas promovem a evolução de cepas de patógenos virulentos que resultam em infecções mais graves e mortais. A imunidade do rebanho nunca pode ser alcançada porque altas taxas de vacinação impelem a família de patógenos a evitar a extinção, aprimorando sua natureza hostil à medida que se adapta ao seu novo ambiente. Se um verdadeiro limiar de imunidade do rebanho for atingido, criará uma forte pressão seletiva que promove o surgimento de cepas mutantes. Esse comportamento adaptativo é favorável à família de patógenos, mas prejudicial aos objetivos da campanha de vacinação, afetando a carga geral ou a longo prazo da doença em pessoas vacinadas e não vacinadas.

As vacinas imperfeitas promovem a evolução de mais cepas virulentas da doença

"Exploramos as possíveis consequências do uso de vacinas imperfeitas. O uso dessas vacinas pode impulsionar a evolução da virulência do parasita. "

Gandon S, Mackinnon MJ, et al. **Vacinação imperfeita: algumas consequências epidemiológicas e evolutivas.** *Proc Biol Sci* 7 de junho de 2003; 270 (1520): 1129-36.

- As vacinas podem ser formuladas para: a) reduzir a probabilidade de ser infectado por um patógeno causador de doenças ou b) diminuir a taxa de crescimento do patógeno que reside no hospedeiro humano.
- Diferentes estratégias de vacinação têm consequências não intuitivas para a evolução - adaptação - do patógeno e os efeitos que a vacinação terá sobre a *total* ou *longo prazo* carga de doenças.
- As vacinas projetadas para reduzir a taxa de crescimento de parasitas em seus hospedeiros produzem condições que realmente aumentam a virulência do parasita e impedem a erradicação da doença. Altas taxas de vacinação, especialmente,
 - podem ter consequências negativas para a população hospedeira, melhorando a natureza hostil do parasita, o que pode aumentar a prevalência da doença, impedindo sua eliminação.
- A evolução impele a família parasita a evitar a extinção, adaptando-se a um novo ambiente, os hospedeiros vacinados.
- Mesmo quando a evolução do parasita não ocorre, as taxas intermediárias de vacinação em uma população hospedeira ainda podem causar consequências negativas se o risco de doença grave aumentar com a idade do hospedeiro.

As vacinas que fornecem imunidade incompleta incentivam a evolução de cepas patogênicas mais virulentas e infecções mortais

"Vacinas projetado para reduzir a taxa de crescimento de patógenos e / ou a toxicidade, diminuir a seleção contra patógenos virulentos. A evolução subsequente leva a níveis mais altos de virulência intrínseca e, portanto, a doenças mais graves em indivíduos não vacinados. Essa evolução pode corroer quaisquer benefícios para toda a população, de modo que as taxas gerais de mortalidade não sejam afetadas, ou até aumentem, com o nível de cobertura vacinal. "

Gandon S, Mackinnon MJ, et al. **Vacinas imperfeitas e a evolução da virulência de patógenos.** *Natureza* 13 de dezembro de 2001; 414 (6865): 751-56.

- Este artigo estudou vacinas imperfeitas e seu potencial para melhorar a evolução da virulência de patógenos, aumentando as taxas de mortalidade dos hospedeiros.
- As vacinas que não fornecem imunidade total devem ser reavaliadas à luz desses achados.

Ganusov VV, Antia R. **Vacinas imperfeitas e a evolução de patógenos causadores de infecções agudas em vertebrados.** *Evolução* 2006 maio; 60 (5): 957-69.

"Descobrimos que o uso de vacinas anti-crescimento ou anti-transmissão leva à evolução de patógenos com uma maior taxa de crescimento dentro do hospedeiro; infecção de hospedeiros não vacinados com esses patógenos evoluídos resulta em alta mortalidade do hospedeiro. "

- Este artigo analisou vacinas que não fornecem imunidade completa para determinar se estimulam a evolução de cepas de patógenos mais ou menos virulentas. Vacinas imperfeitas promovem a evolução de cepas de patógenos virulentos
- que resultam em infecções mortais.

A imunidade derivada da vacina em toda a população promove a evolução de patógenos novos e mais virulentos

Deformação

"Testamos experimentalmente se a pressão imunológica promove a evolução de patógenos mais virulentos através da evolução de linhas de parasitas em camundongos imunizados e não imunizados ('ingênuos'). Descobrimos que as linhas de parasitas evoluídas em camundongos imunizados se tornaram mais virulentas para camundongos ingênuos e imunológicos do que as linhas evoluídas em camundongos ingênuos."

Mackinnon MJ, Leia AF. **A imunidade promove a evolução da virulência em um modelo de malária.** *PLoS Biol* 2004; 2 (9): e230.

- Os patógenos se esforçam para infectar ao máximo seus hospedeiros sem matá-los. Eles evoluem para reduzir a virulência em populações suscetíveis (não imunes) e aumentar a virulência quando a população hospedeira é vacinada ou ganha resistência.
- Patógenos em populações hospedeiras com alta imunidade desenvolvem cepas mais virulentas do que patógenos residentes em populações ingênuas ou com baixa imunidade.
- A imunidade a doenças pode estimular a seleção natural, desenvolvendo continuamente parasitas mais agressivos que contornam as defesas imunológicas. Estas novas estirpes poderiam ter uma vantagem seletiva apenas em hospedeiros vacinados.

Mackinnon MJ, Leia AF. **Virulência na malária: um ponto de vista evolutivo.** *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 29 de junho de 2004; 359 (1446): 965-86.

"Uma implicação dessa visão evolutiva da virulência é que se espera que as populações de parasitas evoluam novos níveis de virulência em resposta a intervenções médicas, como vacinas e medicamentos".

- Vacinas antitóxicas e com taxa de crescimento reduzido reduzem a probabilidade de o parasita matar seu hospedeiro, o que, por sua vez, incentiva a população a desenvolver estirpes mais virulentas.

- As cepas virulentas induzidas pela vacina afetam pessoas imunes e não imunes.

121

A imunidade dos animais nunca pode ser alcançada porque altas taxas de vacinação incentivam a evolução de organismos causadores de doenças

"Uma resposta imune parcialmente eficaz - suficiente para exercer pressão seletiva, mas não eficaz o suficiente para suprimir os mutantes virais de escape - é a força motriz mais eficaz da variação antigênica".

Rodpothong P, Auewarakul P. **Evolução viral e efetividade da transmissão.** *World J Virol*

12 de outubro de 2012; 1 (5): 131-34.

- Em teoria, se pessoas suficientes forem vacinadas, a imunidade do rebanho será alcançada e as cadeias de infecção serão interrompidas. Na realidade, um verdadeiro limiar de imunidade do rebanho nunca pode ser alcançado dentro de populações heterogêneas normais.
- Se um verdadeiro limiar de imunidade de rebanho for atingido, criará uma forte pressão seletiva que incentiva o surgimento de cepas virais mutantes.



122

André JB, Gandon S. **Vacinação, dinâmica interna do hospedeiro e evolução da virulência.** *Evolução*

2006 Jan; 60 (1): 13-23.

"Mostramos que a vacinação pode promover a evolução de cepas mais rápidas de replicação e, consequentemente, mais virulentas. Também mostramos que a cobertura intermediária da vacinação pode levar à coexistência de duas estratégias diferentes de parasitas (uma cepa de baixa virulência adaptada a hospedeiros ingênuos e uma cepa de alta virulência, mais generalista, adaptada a hospedeiros ingênuos e vacinados). "

- Este artigo examinou como as vacinas podem promover a evolução de doenças mais graves. Diferentes estratégias de vacinação
- sob diferentes condições epidemiológicas alteram significativamente os resultados da doença em indivíduos e em populações inteiras do hospedeiro.

As vacinas alteram o ambiente em que os parasitas vivem, promovendo a evolução de cepas mais virulentas

"Os ecologistas evolucionários não acham surpreendente que as grandes perturbações epidemiológicas causadas pela vacinação também resultem em mudanças consideráveis na maneira como a seleção natural atua sobre as populações de parasitas. Como muitas vezes há uma variação genética substancial na reatividade antigênica entre as cepas de parasitas, a vacinação seleciona aquelas que são capazes de escapar da resposta imunológica induzida pela vacina montada pelos hospedeiros. "

Gandon S, Dia T. **A epidemiologia evolutiva da vacinação.** *JR Soc Interface* 22 de outubro de 2007; 4 (16): 803-17.

- O ambiente hospedeiro onde os parasitas vivem é significativamente alterado pelas vacinas. A virulência da doença evolui devido a restrições impostas aos organismos causadores de doenças. As vacinas que restringem o crescimento de parasitas os induzem a se adaptar ao novo ambiente, tornando-se mais aptas e graves.
- Após o início do programa de vacinas, a maioria das infecções ocorre na população não vacinada. Como esse grupo tem menos hospedeiros suscetíveis de infectar - e o parasita não quer matar seu hospedeiro - é selecionada uma virulência mais baixa. Por outro lado, a população vacinada possui maior imunidade, de modo que novas infecções nesse grupo só podem ocorrer se forem selecionadas cepas virulentas e mais transmissíveis.

Magori K, Parque AW. **As consequências evolutivas de tipos alternativos de vacinas imperfeitas.** *J Math Biol* Mar de 2014; 68 (4): 969-87.

"O surgimento e a disseminação de patógenos mutantes que escapam aos efeitos de intervenções profiláticas, incluindo vacinas, ameaçam nossa capacidade de controlar doenças infecciosas globalmente".

- As vacinas imperfeitas favorecem seletivamente o surgimento de cepas de patógenos mutantes, confirmando uma

ligação entre dinâmica epidemiológica e evolutiva.

Patógenos evoluem para se tornarem mais virulentos nas populações imunes, diminuindo os benefícios da vacinação

"A imunidade do hospedeiro pode exacerbar a seleção por virulência. Portanto, vacinas que reduzem a replicação de patógenos podem selecionar patógenos mais virulentos, corroendo os benefícios da vacinação e colocando os não vacinados em maior risco. "

Mackinnon MJ, Gandon S, Leia AF. **Evolução da virulência em resposta à vacinação: o caso da malária.** *Vacina* 18 de julho de 2008; 26 Suppl 3: C42-52.

- Os patógenos podem se tornar mais virulentos em um ambiente anormal do hospedeiro, que pode ocorrer após um programa de vacinação em toda a população.
- Neste artigo, os cientistas infectaram grupos de camundongos com clones de parasitas para quantificar a relação entre transmissibilidade, persistência e virulência da infecção. Patógenos com aptidão ideal são
- aqueles com um nível intermediário de virulência. Os benefícios de maior transmissibilidade e persistência
- somente ocorrem se o host sobreviver. Patógenos que são virulentos demais matam seus hospedeiros,
- interrompendo a transmissão infecciosa. O patógeno de maior sucesso evolutivo maximiza a duração da
- infecção e sua capacidade de infectar novos hospedeiros enquanto suprime a virulência apenas o
- suficiente para manter o hospedeiro vivo. Nas populações vacinadas onde os hospedeiros são imunes,
- variantes de patógenos com maior virulência podem evoluir porque a morte do hospedeiro é menos
- provável. Em populações não vacinadas, a morte do hospedeiro é mais provável, portanto, cepas virulentas
- são impedidas de emergir.
-

Vacinas imperfeitas podem causar ressurgimento da doença

“O controle de algumas doenças infantis mostrou-se difícil, mesmo em países que mantêm alta cobertura vacinal. Isso pode ser devido ao uso de vacinas imperfeitas. ”

Magpantay FMG, Riolo MA, et al. **Consequências epidemiológicas de vacinas imperfeitas para imunização de infecções.** *Siam J Appl Math* 2014; 74 (6): 1810-30.

- Nenhuma vacina oferece proteção perfeita que dura a vida inteira. Todos eles falham de alguma maneira.
- Este artigo analisou sistematicamente três tipos diferentes de vacinas imperfeitas - com vazamento, quase nada e minguate - para avaliar seus diferentes modos de falha, afetar a imunidade do rebanho e controlar a doença no nível da população.
- Vacinas imperfeitas podem: a) reduzir a probabilidade de infecção após exposição; b) não conferir proteção a uma porcentagem de pessoas vacinadas; ou c) fornecer proteção que eventualmente diminua.
- As simulações matemáticas indicam que algumas vacinas imperfeitas têm um período de “lua de mel”, um período temporário de baixa incidência de doenças após o início de campanhas de vacinação.
- Os períodos da lua de mel são seguidos por diferentes modos de falha da vacina - falha no grau, na tomada ou na duração - levando ao ressurgimento da doença no nível da população, anos ou décadas depois.

Substituição de tensão

Haemophilus influenzae

As vacinas que visam algumas, mas nem todas as cepas de uma doença podem induzir o surgimento de outras cepas que se tornam mais proeminentes à medida que substituem as anteriores. Frequentemente, as novas cepas são mais virulentas e podem infectar grupos etários normalmente não afetados pela doença. Isso ocorreu após os programas de vacinação contra *Haemophilus influenzae* doença do tipo b (Hib) e pneumocócica.

Haemophilus influenzae (sem relação com a gripe) é uma doença bacteriana grave que pode causar infecções do ouvido médio, infecções respiratórias, inflamação da garganta e meningite. Existem várias linhagens diferentes de *Haemophilus influenzae*, incluindo os tipos a, b, c, d, e, f e outras cepas não tipificáveis. Em 1991, uma vacina direcionada ao Hib foi recomendada para bebês norte-americanos porque essa cepa era a causa mais comum de meningite bacteriana. (As outras cepas raramente causavam doenças invasivas.) Pouco tempo depois, a vacina Hib foi introduzida em muitos outros países ao redor do mundo.

Os estudos nesta seção fornecem evidências de que vacinas em massa contra *Haemophilus influenzae* tipo b diminuiu casos de *Haemophilus influenzae* causada pela cepa “b” (Hib), mas aumentou infecções mortais causadas pela cepa “a” (Hia) e outras cepas não-b. Após anos de vacinação contra o Hib, o surgimento de *Haemophilus influenzae* devido a tensões não-b está causando alarme global. Cepas invasivas não-b de *Haemophilus influenzae* são mais virulentas, causando doenças graves na população pediátrica. Adultos e idosos também se tornaram mais suscetíveis a invasões *Haemophilus influenzae* doença após vacinação Hib de crianças. As cepas que infectam os idosos são especialmente graves, causando um aumento significativo de hospitalizações e morte.

Programas de vacinação em massa contra *Haemophilus influenzae* O tipo b (Hib) causou um aumento de infecções mortais por *Haemophilus influenzae* tipo a (Hia)

"Desde a introdução da vacina conjugada Haemophilus influenzae tipo b (Hib), a infecção por Haemophilus influenzae tipo a (Hia) tornou-se uma importante doença bacteriana invasiva...."

Bruce MG, Zulz T, et al. *Haemophilus influenzae* sorotipo uma doença invasiva, Alasca, EUA, 1983-2011. *Emerg Infect Dis* 2013; 19 (6): 932-37.

- *Haemophilus influenzae* A infecção do tipo a (Hia) ocorre principalmente em crianças menores de 2 anos e é uma doença grave, causando meningite, hospitalização e morte. No Alasca, 84% das crianças infectadas com *Haemophilus influenzae* o tipo a (Hia) foi hospitalizado e a taxa de letalidade foi de 9%.

Ribeiro GS, Reis JN, et al. **Prevenção de *Haemophilus influenzae* meningite tipo b (Hib) e surgimento de substituição de sorotipo com cepas tipo a após introdução da imunização por Hib no Brasil.** *J Infect Dis* 1 de janeiro de 2003; 187 (1): 109-16.

"A imunização por Haemophilus influenzae tipo b contribuiu para um risco aumentado de meningite por Haemophilus influenzae tipo A".

- Vacinação em massa contra *Haemophilus influenzae* tipo b diminuiu casos de *Haemophilus influenzae* causada pela cepa "b" (Hib) enquanto aumenta os casos causados pela cepa "a" (Hia).
- A incidência de *Haemophilus influenzae* A meningite tipo A (Hia) aumentou 8 vezes em um ano após um programa de vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) foi iniciado.

A vacinação com Hib diminuiu os casos de *Haemophilus influenzae* causada pela cepa “b”, mas aumento de casos por outras estirpes

*“A vacinação contra o Hib alterou a epidemiologia das infecções invasivas pelo *Haemophilus influenzae*”.*

Adam HJ, Richardson SE, et al. **Mudando a epidemiologia das doenças invasivas *Haemophilus influenzae* em Ontário, Canadá: evidências de efeitos de rebanho e substituição de linhagem devido à vacinação contra Hib.** *Vacina* 2010 28 de maio; 28 (24): 4073-78.

- *Haemophilus influenzae* A vacinação do tipo b reduziu os casos de Hib, mas aumentou os casos de *Haemophilus influenzae* causada por deformações não tipificáveis e “f”. Antes da vacinação infantil contra o Hib, 65% de todos *Haemophilus influenzae* casos foram causados pela cepa “b”. Após a vacinação contra Hib, 84% de todos os casos agora são causados
- pela cepa “f” e outras não-b.

Sadeghi-Aval P, Tsang RS, et al. **Surgimento de não serotipo b encapsulado *Haemophilus influenzae* como causa de meningite pediátrica no noroeste de Ontário.** *Pode J infectar Dis Med Microbiol* Primavera de 2013; 24 (1): 13-16.

*“Antes da introdução das vacinas conjugadas contra o Hib, o Hib era a principal causa de doença bacteriana invasiva em crianças com menos de cinco anos de idade. Na era pós-vacina Hib, as estirpes não serotípicas b tornaram-se a principal causa da doença invasiva por *Haemophilus influenzae*. A mudança para cepas mais virulentas e não-serotípicas pode ser resultado da troca ou substituição de cápsulas. ”*

- Após anos de vacinação contra o Hib, o surgimento de *Haemophilus influenzae* devido a tensões não-b está causando alarme global. Cepas invasivas não-b de *Haemophilus influenzae* são mais virulentas, causando doenças graves
-

na população pediátrica.

Os programas de vacinação Hib para crianças aumentaram os casos de invasão *Haemophilus influenzae* infecções em adultos

"Embora o número de infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) em adultos tenha caído após a introdução de vacinas contra Hib para crianças ... o número total de infecções invasivas por *Haemophilus influenzae* aumentou devido a um grande aumento de infecções causadas por cepas não capsuladas de *Haemophilus influenzae*."

Sarangi J., Cartwright K. et al. **Invasivo *Haemophilus influenzae* doença em adultos.** *Epidemiol Infect* 2000 jun; 124 (3): 441-47.

- Após um programa nacional de vacinação de crianças contra *Haemophilus influenzae* introduzido o tipo b (Hib), o número total de invasores *Haemophilus influenzae* infecções em adultos aumentaram.

Rubach MP, Bender JM, et al. **Incidência crescente de invasores *Haemophilus influenzae* doença em adultos, Utah, EUA.** *Emerg Infect Dis* Set 2011; 17 (9): 1645-50.

"Como a prevalência de Hib diminuiu [por meio da vacinação], outros sorotipos encapsulados parecem ter surgido como principais causas de doenças invasivas, incluindo Hif em Illinois e Hia no Brasil, Manitoba e Noroeste do Ontário".

- Os adultos tornaram-se mais suscetíveis a invasões *Haemophilus influenzae* doença após vacinação Hib de crianças. A maioria *Haemophilus influenzae* Agora, os casos são causados por aumentos de cepas não-b, ocorrem na população idosa e têm alta mortalidade. O aumento do número de casos virulentos não-tipo b *Haemophilus influenzae* entre adultos pode ser causado pela perda de imunidade cruzada fornecida pela exposição natural ao Hib ou por alterações nos organismos.
-

As vacinas contra Hib dadas a crianças causaram aumento de casos de infecções graves não Hib em outras faixas etárias

"A carga clínica da doença invasiva por Haemophilus influenzae não-tipo b, medida como dias de hospitalização / 100.000 indivíduos em risco e ano, aumentou significativamente ao longo do período do estudo."

Resman F, Ristovski M, et al. **Doença invasiva causada por *Haemophilus influenzae* na Suécia 1997-2009; evidência de aumento da incidência e carga clínica de cepas não-tipo b.** *Clin Microbiol Infect* Novembro de 2011; 17 (11): 1638-45.

- Depois de vacinar crianças contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), os pesquisadores descobriram um aumento estatisticamente significativo nos casos de invasão *Haemophilus influenzae* doença em idosos, causada por *Haemophilus influenzae* cepas do tipo f (Hif) e não tipificáveis.
- As novas cepas são severas. Mais de um terço dos casos Hif e um quinto dos casos não tipáveis exigiram cuidados intensivos.

Shuel M., Hoang L. et al. **Invasivo *Haemophilus influenzae* na Colúmbia Britânica: cepas não Hib e não tipificáveis que causam doenças em crianças e adultos.** *Int J Infect Dis* Mar de 2011; 15 (3): e167-73.

"A doença invasiva por Haemophilus influenzae em uma população vacinada contra Hib ... envolveu cepas não tipificáveis e encapsuladas. Os adultos eram suscetíveis a doenças invasivas devido a cepas não tipificáveis e do sorotipo bef, enquanto em crianças a maioria das doenças era causada pelo sorotipo a bactéria. "

- Após a vacinação contra o Hib em crianças, houve um aumento nos casos não Hib e não tipificáveis de *Haemophilus influenzae* em crianças e adultos. Estirpes não tipificáveis de *Haemophilus influenzae* são resistentes a antibióticos.
-

As vacinas contra Hib para crianças causaram casos mais fatais de Infecções por Hib em idosos

"As características epidemiológicas da doença invasiva por H. influenzae mudaram de uma doença que afeta predominantemente crianças e é dominada pelo tipo b para uma doença que afeta predominantemente adultos e é dominada por cepas não tipificáveis".

Dworkin MS, Park L, Borchardt SM. **A epidemiologia em mudança dos invasores *Haemophilus influenzae* doença, especialmente em pessoas > ou = 65 anos de idade.** *Clin Infect Dis* 15 de março de 2007; 44 (6): 810-16.

- Após a vacinação contra Hib em crianças, casos de *Haemophilus influenzae* causadas por cepas não-tipo b (cepas tipos a, c, d, e, f e não tipificáveis) aumentaram significativamente em adultos e idosos.
- Os idosos tiveram quase quatro vezes mais chances de contrair *Haemophilus influenzae* em 2004, 9 anos antes (OR = 3,6). A taxa de letalidade foi de 21%.

Zanella RC, Bokermann S, et al. **Alterações na distribuição de sorotipos de *Haemophilus influenzae* isolados de meningite identificados por meio de vigilância laboratorial após vacinação infantil de rotina contra *H. influenzae* tipo b no Brasil.** *Vacina* 8 de novembro de 2011; 29 (48): 8937-42.

*"Após a vacinação infantil rotineira contra a doença de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) ... a vigilância passiva em laboratório relatou um número crescente de sorotipos não-b e *Haemophilus influenzae* não tipificáveis em casos de meningite".*

- Antes da vacinação contra o Hib, 98% de todos os casos de *Haemophilus influenzae* meningite foram causadas pela cepa b. Após a vacinação, os sorotipos não b representaram 41% de todos os casos.
- A incidência de não tipificáveis *Haemophilus influenzae* meningite aumentada em várias idades

grupos.

Substituição de tensão

Doença pneumocócica

Doença pneumocócica, ou *Streptococcus pneumoniae*, é uma doença bacteriana grave que pode causar infecções no ouvido, infecções no sangue, pneumonia e meningite. O patógeno pneumocócico consiste em aproximadamente 90 cepas diferentes. Em 2000, uma vacina direcionada a sete dessas cepas (PCV7) foi licenciada e recomendada para bebês norte-americanos. Entretanto, cepas de *Streptococcus pneumoniae* estão em forte concorrência entre si, o que explica por que as cepas não relacionadas à vacina substituíram rapidamente as cepas alvo da vacina. Assim, em 2010, uma nova vacina direcionada a 13 cepas pneumocócicas (PCV13) foi introduzida nos Estados Unidos, Reino Unido e Canadá. Hoje, as vacinas pneumocócicas são utilizadas por muitos países ao redor do mundo.

Os estudos nesta seção fornecem evidências de que a vacina pneumocócica reduziu os casos de doença pneumocócica causada por algumas cepas, mas aumentou os casos causados por outras. As taxas de doença pneumocócica inicialmente diminuíram após a vacinação universal de crianças contra a doença, mas aumentaram quando as cepas não vacinadas substituíram rapidamente as cepas alvo da vacina, tornando a vacina inadequada. Algumas das novas cepas que surgiram são altamente virulentas e resistentes a antibióticos. A vacinação pneumocócica em crianças também aumentou significativamente o risco de doença pneumocócica invasiva em adultos. As cepas pneumocócicas induzidas por vacina e com risco de vida são agora um problema mundial.

A vacina pneumocócica (PCV7) reduziu os casos de doença pneumocócica causada por algumas cepas, mas aumento de casos causados por outras estirpes

“A introdução de uma vacina conjugada pneumocócica hepatavalente (PCV7) em 2000 nos EUA teve um impacto significativo na diminuição da incidência de doença pneumocócica grave e invasiva em todas as faixas etárias, especialmente em crianças menores de 2 anos. No entanto, o surgimento de substituição sorotipos pneumocócicos não-vacinais (por exemplo, 19A, 3, 15 e 33) resultaram em um aumento na incidência de infecções graves e invasivas. ”

Tan TQ. **Doença pneumocócica pediátrica grave e invasiva: epidemiologia e impacto da vacina nos EUA.** *Especialista Rev Anti Infect Ther* 2010 fev; 8 (2): 117-25.

- Apesar dos anos de vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*, infecções pneumocócicas graves e invasivas continuam causando morbimortalidade em todo o mundo.

Mehtälä J, Antonio M, et al. **Concorrência entre *Streptococcus pneumoniae* cepas: implicações para a substituição induzida por vacina na colonização e na doença.** *Epidemiologia* 2013 jul; 24 (4): 522-29.

Substituição induzida por vacina por sorotipos não vacinais na colonização e na doença pneumocócica representa uma ameaça à eficácia a longo prazo da vacinação pneumocócica. ”

- Estirpes de *Streptococcus pneumoniae* (pneumocócica) estão em forte concorrência entre si, o que explica por que as cepas não vacinais substituem rapidamente as cepas alvo da vacina pneumocócica.

A vacina pneumocócica (PCV7) reduziu os casos de pneumocócica invasiva em crianças, mas casos significativamente aumentados em adultos

"Os ganhos na redução da doença [após a vacinação pneumocócica universal] foram compensados pelo aumento nos sorotipos de substituição, particularmente entre os grupos acima de 65 anos".

Sahni V, Naus M, et al. **A epidemiologia da doença pneumocócica invasiva na Colúmbia Britânica após a implementação de um programa de imunização infantil: aumento da imunidade do rebanho e doenças de substituição.** *Pode J Saúde Pública* 2012 jan-fev; 103 (1): 29-33.

- Logo após o início de um programa de vacinação em massa direcionado à doença pneumocócica na Colúmbia Britânica, a vacina induziu a substituição do sorotipo. Estirpes de *Streptococcus pneumoniae* as que não foram alvejadas
- pela vacina substituíram as cepas alvejadas, causando novos casos de doença pneumocócica em idosos.

Norton NB, Stanek RJ, et al. **A vacinação pneumocócica de rotina para crianças provoca novos padrões de sorotipos que causam doença pneumocócica invasiva em adultos e crianças.** *Am J Med Sci* 2013 fev; 345 (2): 112-20.

"Entre 6 e 10 anos após o início da vacinação contra pneumococos, a doença pneumocócica invasiva (DPI) em crianças diminuiu significativamente, enquanto a DPI em adultos aumentou significativamente".

- Vacinação infantil contra *Streptococcus pneumoniae* induziu uma grande mudança nas linhagens prevalentes responsáveis por causar doença pneumocócica.
- Os adultos estão especialmente expostos ao risco de doença pneumocócica invasiva causada por sorotipos de reposição induzidos pela vacina.

A vacina pneumocócica (PCV7) causou cepas de vírus pneumocócicas altamente virulentas e resistentes a antibióticos doença a emergir

"Este estudo mostra a substituição rápida e quase completa das cepas de vacina conjugada pneumocócica colonizadora (PCV7) por cepas não-PCV7 em crianças pequenas. Alguns fatores de risco anteriormente comuns para transporte foram alterados, o que sugere que alterações no sorotipo podem estar desafiando nosso conhecimento anterior sobre transmissão pneumocócica."

Huang SS, Hinrichsen VL, et al. **Impacto contínuo da vacina pneumocócica conjugada no transporte em crianças pequenas.** *Pediatrics* 2009 jul; 124 (1): e1-11.

- As taxas invasivas de doença pneumocócica diminuíram inicialmente após a vacinação universal de crianças contra a doença, mas aumentaram quando as cepas não vacinais substituíram rapidamente as cepas alvo da vacina.
- Há evidências de que cepas resistentes a antibióticos da doença pneumocócica surgiram de recombinações de cepas vacinais e não vacinais.

Dagan R. **Substituição de sorotipo em perspectiva.** *Vacina* 21 de agosto de 2009; 27 Supl 3: C22-24.

"Um aumento na incidência de doença pneumocócica invasiva causada por sorotipos não vacinais - substituição de sorotipos - foi observado desde a introdução da vacina conjugada pneumocócica 7valente (PCV7)."

- As cepas não vacinais são direcionadas a crianças com condições médicas subjacentes e a idosos.
- A cepa 19A, que é cada vez mais resistente aos antibióticos, é uma ameaça crescente para as populações vacinadas e não vacinadas.

143

A reposição de tensão da vacinação pneumocócica é um problema mundial

"Nossos dados identificaram um padrão inesperado de substituição do sorotipo pneumocócico após o PCV7. O monitoramento contínuo do transporte pneumocócico é importante para as decisões sobre o futuro da política nacional de vacinação no Japão. "

Oikawa J, Ishiwada N, et al. **Alterações no transporte nasofaríngeo de *Streptococcus pneumoniae* ...no Japão.** *J Infect Chemother* 2014 fev; 20 (2): 146-49.

- As 7 cepas de pneumococo visadas pela vacina praticamente desapareceram, mas a taxa geral de pneumococos não mudou devido à substituição das cepas.

144

Alexandre C, Dubos F, et al. **Rebote na incidência de meningite pneumocócica no norte da França: efeito da substituição do sorotipo.** *Acta Paediatr* Novembro de 2010; 99 (11): 1686-90.

"A incidência de meningite pneumocócica em bebês se recuperou no norte da França durante o programa de vacina conjugada contra pneumococos, com o surgimento de sorotipos pneumocócicos não-vacinais".

145

Melegaro A, Choi YH, et al. **Modelos dinâmicos de transporte pneumocócico e o impacto da vacina pneumocócica conjugada heptavalente na doença pneumocócica invasiva.** *BMC Infect Dis* 8 de abril de 2010; 10: 90.

"Esta análise sugere que um programa de vacinação pneumocócica conjugada erradicaria a vacina sorotipos da circulação. No entanto, o aumento no transporte de vacinas não vacinas sorotipos e o consequente aumento de doenças invasivas podem reduzir, negar ou superar o benefício. "

O PCV13 deslocou o PCV7 devido à rápida substituição da tensão, mas não se espera que ele tenha muito efeito na redução da carga geral da doença pneumocócica

"A introdução da vacina pneumocócica 13-valente conjugada (PCV13) não afetou a taxa de colonização pneumocócica geral".

Lee GM, Kleinman K, et al. **Impacto da vacinação contra o pneumococo 13-valente no *Streptococcus pneumoniae* transporte em crianças pequenas em Massachusetts.** *J Pediatric Infect Dis Soc* Mar de 2014; 3 (1): 23-32.

- Em abril de 2010, uma vacina pneumocócica (PCV13) direcionada a 13 cepas substituiu a vacina pneumocócica anterior (PCV7), direcionada a apenas 7 cepas.
- As estirpes pneumocócicas visadas pelo PCV13 foram reduzidas em crianças saudáveis dos 6 aos 23 meses de idade, mas as estirpes não vacinais aumentaram para todas as crianças.
- A vacina não teve eficácia em crianças mais velhas e algumas das cepas não vacinais são resistentes a antibióticos.

Bottomley C, Roca A, et al. **Um modelo matemático de substituição de sorotipo em transporte pneumocócico após a vacinação.** *JR Soc Interface* 2013 16 de outubro; 10 (89): 20130786.

"As vacinas pneumocócicas conjugadas atualmente em uso apenas protegem contra alguns sorotipos da bactéria, e agora há fortes evidências de que esses sorotipos não incluídos na vacina aumentam a prevalência na maioria das populações vacinadas".

- As evidências sugerem que a vacinação universal com PCV13 - a vacina que tem como alvo 13 cepas de *Streptococcus pneumoniae* - mal reduzirá a prevalência geral de doença pneumocócica porque a diminuição das cepas direcionadas a vacinas será neutralizada pelo aumento de cepas não vacinadas.

Espera-se que o PCV13, como o PCV7, continue induzindo a substituição rápida da cepa, tornando a nova vacina inadequado contra doença pneumocócica

"À medida que o uso do PCV13 aumenta durante os próximos anos, prevemos que as taxas gerais de colonização podem cair transitoriamente, mas pode ocorrer uma eventual substituição do sorotipo não-PCV13".

Wroe PC, Lee GM, et al. **Transporte pneumocócico e resistência a antibióticos em crianças pequenas antes da vacina conjugada 13-valente.** *Pediatr Infect Dis J* Março de 2012; 31 (3): 249-54.

- Sete anos após a introdução do PCV7, todas as cepas alvo da vacina foram rápida e quase completamente substituídas por cepas não-alvo.
- Embora o PCV7 tenha causado um declínio inicial nas cepas de pneumococo alvo da vacina, a taxa geral de transporte de pneumococos retornou rapidamente aos níveis pré-PCV7 devido à substituição por cepas não vacinais.
- As cepas não vacinais que substituíram as cepas alvo da vacina são cada vez mais resistentes aos antibióticos.

Ricketson LJ, Wood ML, et al. **Tendências da colonização nasofaríngea assintomática com *Streptococcus pneumoniae* após a introdução da vacina pneumocócica 13-valente em Calgary, Canadá.** *Pediatr Infect Dis J* 2014 jul; 33 (7): 724-30.

"A colonização pneumocócica nasofaríngea mudou profundamente desde a introdução de vacinas conjugadas.... Em 2012, os sorotipos não vacinais substituíram quase completamente os sorotipos vacinais. O impacto na doença clínica continua a ser visto. "

- Apenas dois anos após a introdução do PCV13, 94% de todas as cepas de pneumococos em crianças saudáveis eram sorotipos não direcionados à vacina.

As vacinas contra a doença pneumocócica - PCV7 e PCV13 - criaram uma corrida armamentista mundial contra estirpes pneumocócicas graves e invasivas

"A vacinação contra poucos sorotipos pode levar à eliminação dos tipos de vacina e induzir a substituição por outros".

Flasche S, Edmunds WJ, et al. **O impacto da imunidade específica e inespecífica na ecologia da *Streptococcus pneumoniae* e as implicações para a vacinação.** *Proc Biol Sci*

2 de outubro de 2013; 280 (1771): 20131939.

- A família de patógenos pneumocócicos consiste em mais de 90 cepas diferentes. A substituição de cepas é inevitável quando as vacinas visam apenas algumas das cepas que competem entre si.
- As cepas não vacinais substituíram as cepas alvo da vacina pneumocócica de primeira geração (PCV7); portanto, novas vacinas (PCV10, 13, 15, etc.) contra cepas adicionais agora estão sendo implantadas em nações do mundo todo, causando uma multi-cepa corrida armamentista.

Tan TQ. **Doença pneumocócica invasiva pediátrica nos Estados Unidos na era das vacinas pneumocócicas conjugadas.** *Clin Microbiol Rev* Julho de 2012; 25 (3): 409-19.

"O licenciamento (em 2000) e o uso generalizado subsequente de uma vacina conjugada pneumocócica heptavalente (PCV7) tiveram um impacto significativo na diminuição da incidência de doença pneumocócica invasiva grave em todas as faixas etárias, especialmente em crianças menores de 2 anos. No entanto, o surgimento de sorotipos de substituição não-PCV7, especialmente o sorotipo 19A, resultou em um aumento na incidência de infecções graves e invasivas. "

- Espera-se que o PCV13 induza a substituição de deformação como a observada no PCV7.

Papilomavírus Humano (HPV)

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus sexualmente transmissível que se espalha por contato genital, geralmente por relações sexuais. Existem mais de 100 subtipos de HPV. Algumas formas do vírus podem causar crescimento celular anormal no revestimento do colo do útero - displasia cervical - que anos depois pode se transformar em câncer. No entanto, na maioria dos casos, as infecções são inofensivas e desaparecem sem tratamento. O sistema de defesa do próprio corpo elimina o vírus. Muitas vezes, as mulheres não experimentam sinais, sintomas ou problemas de saúde.

Em 2006, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou uma nova vacina contra o HPV para meninas e mulheres de 9 a 26 anos. Foi projetado para proteger contra quatro das mais de 100 cepas diferentes de HPV. Outra vacina contra o HPV, produzida por um fabricante do Reino Unido, também está disponível em muitas partes do mundo.

As evidências apresentadas neste capítulo mostram que ensaios clínicos e táticas de marketing pelo fabricante da vacina contra o HPV podem não ser confiáveis. A vacina contra o HPV tem sido associada a eventos adversos graves, incluindo distúrbios auto-imunes, esclerose múltipla (EM), esclerose lateral amiotrófica (ELA), síndrome de Guillain-Barré (GBS), paralisia, convulsões, síndrome de fadiga crônica, anafilaxia, embolias pulmonares e morte. Também foram relatados problemas de funcionamento do sistema nervoso autônomo, disfunções cognitivas, distúrbios da marcha, problemas menstruais e falência ovariana após a vacinação contra o HPV.

Jovens adolescentes não correm o risco de morrer de câncer do colo do útero, mas jogam com desordens auto-imunes ou degenerativas ou morte permanentemente incapacitantes após a vacinação contra o HPV. De fato, a vacina contra o HPV pode melhorar a doença cervical em mulheres jovens com infecções por HPV preexistentes. Além disso, é improvável que a vacina reduza significativamente as taxas já baixas de câncer do colo do útero em países com triagem rotineira de Papanicolaou.

Os ensaios clínicos não mostram evidências de que a vacinação contra o HPV possa prevenir o câncer do colo do útero; reações adversas graves são comum

"As atuais práticas mundiais de imunização contra o HPV com uma das duas vacinas contra o HPV parecem não ser justificadas por benefícios à saúde a longo prazo, nem economicamente viáveis, nem existem evidências de que a vacinação contra o HPV (mesmo que comprovadamente eficaz contra o câncer do colo do útero) reduza a taxa de câncer de colo de útero além do que a triagem de Papanicolaou já alcançou.

Tomljenovic L, Shaw CA. **Política de vacinas contra o papilomavírus humano (HPV) e medicina baseada em evidências: eles estão em desacordo?** *Ann Med* 2013 mar; 45 (2): 182-93.

- Não há evidências significativas mostrando que a vacinação contra o HPV possa prevenir o câncer do colo do útero. Os benefícios a longo prazo da vacinação contra o HPV são baseados em suposições, e não em dados de pesquisa confiáveis.
- A vacina contra o HPV tem sido associada a reações adversas graves, incluindo esclerose múltipla, distúrbios autoimunes, ELA, paralisia, convulsões, GBS, síndrome da fadiga crônica, anafilaxia, embolias pulmonares e morte.
- A vacina contra o HPV pode realmente melhorar a doença cervical em mulheres jovens com infecções pré-existentes pelo HPV-16/18, mas o FDA não exige pré-triagem para essas infecções antes da vacinação.
- Nos países ocidentais, o câncer cervical é raro. As taxas de mortalidade pela doença são muito mais baixas do que a taxa de reações adversas graves relatadas, incluindo mortes, pela vacinação contra o HPV. A triagem de Papanicolaou em países desenvolvidos contribuiu para um declínio de 70% no câncer de colo do útero nos últimos 50 anos. É improvável que a vacinação contra o HPV reduza significativamente as taxas já baixas de câncer do colo do útero em países com triagem rotineira de Papanicolaou.
- As autoridades de saúde não mostraram que a vacinação contra o HPV é segura nem que pode prevenir o câncer do colo do útero. Não existe uma justificativa científica para a vacinação contra o HPV e diretrizes éticas para o consentimento informado podem ter sido violadas.

Os estudos de vacinas contra o HPV são falhos, resultando em dados de segurança e eficácia

“Contrariamente às afirmações dos fabricantes de vacinas, bem como às fortes recomendações das agências de saúde em todo o mundo, atualmente não há evidências de que a vacinação com Gardasil ou Cervarix tenha um impacto notável na redução da carga do câncer cervical, pelo menos não em países com programas de triagem”.

Tomljenovic L, Spinosa JP, Shaw CA. **Vacinas contra o papilomavírus humano (HPV) como uma opção para prevenir doenças malignas do colo do útero: (como) eficazes e seguras?** *Curr Pharm Des* 2013 mar; 19 (8): 1466-87.

- Os benefícios proclamados da vacinação contra o HPV baseiam-se em suposições não comprovadas e contradizem evidências factuais. Os estudos de segurança e eficácia da vacina contra o HPV foram mal planejados e inadequados.
- A FDA licenciou a vacina contra o HPV com base em estudos de segurança e eficácia que foram projetados, patrocinados e conduzidos pelo fabricante da vacina.
- As vacinas contra o HPV foram associadas a mais de 60% de todas as reações adversas com risco de vida (incluindo morte) relatadas após as vacinas e 82% de todas as incapacidades permanentes relatadas em mulheres com menos de 30 anos de idade.
- A vacina contra o HPV tem eficácia negativa e pode exacerbar a doença cervical em mulheres que já foram expostas a cepas de HPV direcionadas pela vacina.
- Jovens adolescentes têm risco zero de morrer de câncer do colo do útero, mas jogam com desordens auto-imunes ou degenerativas ou morte permanentemente incapacitantes após a vacinação contra o HPV.
- Os ensaios clínicos não forneceram evidências de que a vacina contra o HPV preveniu um único caso de câncer do colo do útero ou morte do câncer do colo do útero.
- O câncer cervical não se desenvolve na maioria das mulheres, mesmo com HPV de alto risco. A triagem de Papanicolaou é eficaz. Cerca
- de 90% das mortes por câncer do colo do útero ocorrem em países em desenvolvimento sem programas rotineiros de triagem de Papanicolaou.

A vacina contra o HPV pode causar lúpus e outras doenças graves

doenças autoimunes

"O presente estudo fornece evidências epidemiológicas que apóiam uma relação significativa entre a administração da vacina contra o HPV4 e eventos adversos auto-imunes graves".

Geier DA, Geier MR. **Um estudo de caso-controle de eventos adversos auto-imunes associados à vacina do papilomavírus humano quadrivalente.** *Clin Rheumatol* 2015 jul; 34 (7): 1225-31.

- Os pesquisadores conduziram um estudo epidemiológico de controle de caso do Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Vacinas (VAERS) para determinar se a vacina contra o HPV pode induzir eventos adversos autoimunes graves. Foram analisados 22.011 relatos de eventos adversos em mulheres de 18 a 39 anos de idade.
- As mulheres diagnosticadas com lúpus eritematoso sistêmico, uma doença auto-imune grave, tiveram 5 vezes mais chances do que os controles de receber a vacina contra o HPV (odds ratio, OR = 5,3). Mulheres diagnosticadas com alopecia (OR = 8,3), gastroenterite (OR = 4,6), vasculite (OR = 4,0), e as condições do sistema nervoso central (OR = 1,8) também foram significativamente mais propensas do que os controles a receber a vacina contra o HPV.
- Mulheres diagnosticadas com síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia, conjuntivite ou diarreia não eram mais propensas do que os controles a receber a vacina contra o HPV. Vasculite, gastroenterite e lúpus eritematoso sistêmico foram associados às maiores porcentagens de resultados com risco de vida. As condições do sistema nervoso central, vasculite e artrite foram associadas às maiores porcentagens de incapacidade permanente.
- O início mediano dos sintomas após a vacinação contra o HPV foi de 6 dias para vasculite, 19 dias para lúpus e 55 dias para artrite.
- Os resultados deste estudo são consistentes com a plausibilidade biológica conhecida das vacinas para induzir eventos adversos autoimunes graves em algumas pessoas.

A vacina contra o HPV pode causar doenças auto-imunes como como lúpus e vasculite cerebral fatal

"Com base nos dados atuais, é plausível um nexo de causalidade entre a vacinação contra o HPV e o início ou recidiva do lúpus eritematoso sistêmico".

Gatto M, Agmon-Levin N, et al. **Vacina contra o papilomavírus humano e lúpus eritematoso sistêmico.** *Clin Rheumatol* 2013 set; 32 (9): 1301-7.

- Neste artigo, os pesquisadores investigaram a história médica de seis mulheres que desenvolveram sintomas autoimunes compatíveis com lúpus eritematoso sistêmico (LES) após a vacinação contra o HPV.
- Profissionais de saúde precisam perceber que o aparecimento ou exacerbação de doenças autoimunes pode ocorrer após a vacinação contra o HPV.
- Os fatores de risco associados à autoimunidade pós-vacinal, como suscetibilidade genética, precisam ser determinados.

Tomljenovic L, Shaw CA. **Morte após vacinação quadrivalente com papilomavírus humano (HPV): causal ou coincidente?** *Phar Pharut Reg Affairs* 2012; S12: 001.

"Nosso estudo sugere que as vacinas contra o HPV contendo antígenos HPV-16L1 representam um risco inerente ao desencadeamento de vasculopatias auto-imunes potencialmente fatais".

- Neste artigo, os pesquisadores analisaram amostras cerebrais de duas mulheres jovens que morreram após a vacinação contra o HPV. Uma análise imuno-histoquímica mostrou evidências de uma vasculite auto-imune potencialmente desencadeada por anticorpos do HPV-16L1 que se ligam à parede dos vasos sanguíneos cerebrais.
- A vacinação contra o HPV pode induzir eventos neurológicos e autoimunes fatais. Os médicos devem estar cientes dessa associação.

A vacina contra o HPV pode causar dor crônica, fadiga e dano no sistema nervoso

"Os médicos devem estar cientes da possível associação entre a vacinação contra o HPV e o desenvolvimento de síndromes disautonômicas dolorosas de difícil diagnóstico".

Martínez-Lavín M. **Hipótese: Síndrome de vacinação contra o papilomavírus humano - neuropatia de fibras pequenas e disautonomia podem ser sua patogênese subjacente.** *Clin Rheumatol*

2015 jul; 34 (7): 1165-69.

- As reações adversas após a vacinação contra o HPV parecem ser mais comuns quando comparadas com outras vacinas.
- Os sintomas freqüentemente relatados após a vacinação contra o HPV incluem dor crônica com parestesia, dores de cabeça, fadiga, fibromialgia e intolerância ortostática (tontura, palpitações cardíacas e comprometimento cognitivo ao ficar em pé).
- Essas debilidades são difíceis de diagnosticar, embora possam estar relacionadas a disfunções do sistema nervoso simpático.

Brinth LS, Pors K, et al. **Intolerância ortostática e síndrome da taquicardia postural como suspeitos de efeitos adversos da vacinação contra o vírus do papiloma humano.** *Vacina* 2015 21 de maio; 33 (22): 2602-5.

- Neste artigo, os pesquisadores examinaram 35 pacientes do sexo feminino que apresentavam sintomas consistentes com disfunção autonômica após a vacinação contra o HPV e descreveram seus sintomas comuns.
- Todos os pacientes apresentaram intolerância ortostática. Outros sintomas incluíram dor de cabeça crônica, fadiga, disfunção cognitiva, dor neuropática e síndrome postural ortostática de taquicardia (POTS).
- A maioria dos pacientes teve um alto nível de atividade física antes da vacinação contra o HPV.

Os danos ao sistema nervoso autônomo foram relatados de forma consistente após a vacinação contra o HPV, causando fraqueza muscular, fadiga, dor e problemas menstruais

"Sugerimos que a alteração patogênica [após a vacinação contra o HPV] esteja localizada no sistema nervoso autônomo".

Brinth L, Theibel AC, et al. **Suspeita de efeitos colaterais à vacina quadrivalente do papiloma humano.** *Dan Med J* 2015 abr; 62 (4): A5064.

- Depois que a Dinamarca iniciou um programa de vacinação contra o HPV, uma coleção de sintomas indicativos de um mau funcionamento do sistema nervoso autônomo começou a se manifestar em alguns receptores da vacina.
- Neste artigo, os pesquisadores examinaram 53 pacientes do sexo feminino com suspeita de efeitos colaterais neurológicos à vacina contra o HPV e descreveram seus sintomas comuns. Os sintomas incluem dores de cabeça, intolerância ortostática, síncope, fadiga, cognitiva disfunção, insônia, sensibilidade à luz, dor abdominal, dor neuropática, dor no peito, tremores, espasmos, fraqueza muscular, dificuldade para caminhar, períodos irregulares, boca seca e hiperventilação.
- Todos os pacientes relataram o início dos sintomas dentro de dois meses após o recebimento da vacina contra o HPV. O tempo médio entre a vacinação e o início dos sintomas foi de 11 dias. Houve um alto grau de consistência nos sintomas experimentados pelos pacientes. Doenças psicogênicas em massa são uma explicação improvável.
- Antes do início dos sintomas, os pacientes deste estudo apresentavam altos níveis de atividade física. Após a ocorrência dos sintomas, 98% não conseguiram continuar as atividades diárias e 75% tiveram que deixar a escola ou trabalhar por pelo menos 2 meses.
- Pacientes com doenças crônicas conhecidas antes da vacinação foram excluídos da análise.

após a vacinação contra o HPV e constatou que a maioria preencheu os critérios para síndrome da fadiga crônica / encefalomielite mialgica.

Algumas meninas desenvolvem insuficiência ovariana prematura após a vacinação contra o HPV, o que pode afetar a gravidez

"Os princípios de consentimento informado, saúde da população e confiança na vacina requerem pesquisa cuidadosa, rigorosa e independente para estabelecer a segurança ovariana após a vacinação contra o HPV".

Little DT, Ward HR. **Insuficiência ovariana prematura de adolescentes após a vacinação contra o papilomavírus humano: uma série de casos observados na prática geral.** *Journal of Investigative Medicine Relatos de Casos de Alto Impacto* 2014/10/10; 2 (4).

- A pesquisa atual de segurança de vacinas contra o HPV é inadequada para determinar a segurança ovariana. Este artigo descreve as histórias de casos de três adolescentes australianas que desenvolveram insuficiência ovariana prematura após a vacinação contra o HPV.
- Um diagnóstico de insuficiência ovariana prematura idiopática em três adolescentes após a vacinação contra o HPV tem implicações potenciais para futura saúde reprodutiva e reprodutiva em mulheres jovens direcionadas à vacina.
- A insuficiência ovariana prematura pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca. A maioria das mulheres com insuficiência ovariana prematura tem um ciclo menstrual alterado como sintoma inicial.
- Ovulação alterada e padrões menstruais aceleram a perda de densidade óssea, o que aumenta o risco de fraturas de punho e quadril mais tarde na vida.
- Estudos de coorte de padrões menstruais em meninas vacinadas e não vacinadas contra o HPV são essenciais e devem ser realizados independentemente de interesses comerciais.

A vacina contra o HPV pode causar autoimunidade e ovário falha

"Documentamos aqui a evidência do potencial da vacina contra o HPV para desencadear uma condição autoimune incapacitante à vida. O número crescente de relatos semelhantes de auto-imunidade pós-vacina contra o HPV e a incerteza dos benefícios clínicos a longo prazo da vacinação contra o HPV são uma questão de saúde pública que merece uma investigação mais rigorosa".

Colafrancesco S, Perricone C, et al. **Vacina do vírus do papiloma humano e falência ovariana primária: outra faceta da síndrome autoimune / inflamatória induzida por adjuvantes.**

Am J Reprod Immunol 2013 out; 70 (4): 309-16.

- Neste artigo, os pesquisadores analisaram a história médica de três jovens mulheres que desenvolveram amenorréia secundária - a perda ou supressão do fluxo menstrual normal - após a vacinação contra o HPV.
- Essas jovens também apresentaram náusea, dor de cabeça, distúrbios do sono, artralgia e vários distúrbios cognitivos e psiquiátricos após a vacinação contra o HPV. Os exames de sangue administrados após a vacinação sugerem que a vacina
- contra o HPV desencadeou uma resposta autoimune.
- Pós-vacinação autoimune desordens estão uma importante aspecto do a síndrome autoimune / inflamatória induzida por adjuvantes (ASIA). Várias vacinas, incluindo o HPV, foram identificadas como possíveis causas.
- Com base nas características clínicas, as mulheres jovens foram diagnosticadas com insuficiência ovariana primária, que também satisfazia os critérios para a síndrome ASIA.

Ensaio clínico e táticas de marketing pela vacina contra o HPV fabricante pode não ser confiável

"O projeto deficiente dos testes existentes de segurança e eficácia de vacinas pode refletir o fato de que nas últimas duas décadas a indústria farmacêutica ganhou um controle sem precedentes sobre a avaliação de seus próprios produtos".

Tomljenovic L, Shaw CA. **Muito rápido ou não muito rápido: a aprovação da FDA da Gardasil, vacina contra HPV da Merck.** *J Law Med Ethics* 2012 Fall; 40 (3): 673-81.

- O fabricante da vacina contra o HPV influencia agressivamente as políticas de saúde pública, apesar dos óbvios conflitos de interesse.
- As campanhas publicitárias de vacinas contra o HPV promovem o medo, e não a tomada de decisão baseada em evidências. Os médicos devem adotar uma abordagem baseada em evidências para dar a seus pacientes uma avaliação objetiva da segurança da vacina.
- Táticas coercitivas, como mandatos de vacinas que são suportadas apenas pelos dados dos fabricantes, são inaceitáveis.
- A vacina contra o HPV não é mais segura nem mais eficaz que a triagem de Papanicolaou.

Mello MM, Abiola S, Colgrove J. **O papel das empresas farmacêuticas na formulação de políticas estaduais de vacinação: o caso da vacinação contra o papilomavírus humano.** *Am J Saúde Pública* 2012 maio; 102 (5): 893-98.

- Os pesquisadores entrevistaram 73 informantes-chave em 6 estados para investigar como o fabricante da vacina contra o HPV influenciou os formuladores de políticas de saúde.
- O fabricante da vacina contra o HPV pressionou os legisladores de maneira agressiva (e não transparente) a exigir sua vacina para ingresso na escola, redigiu a legislação, forneceu a ciência e fez contribuições financeiras aos legisladores.

Comentários publicados afirmam que as alegações de segurança e eficácia da vacina contra o HPV estão em desacordo com as evidências factuais

"Enquanto pré-adolescentes de 12 anos de idade correm o risco zero de morrer de câncer do colo do útero, eles enfrentam um risco de morte e uma condição auto-imune ou neurodegenerativa permanente de uma vacina que desabilita permanentemente uma vacina que até agora não impediu um único caso de câncer do colo do útero. , muito menos a morte por câncer cervical. "

Tomljenovic L, Shaw CA. **Não há sinal de segurança auto-imune após a vacinação com a vacina quadrivalente contra o HPV Gardasil?** *J Intern Med* 2012 Nov; 272 (5): 514-15. [Carta.]

- É improvável que a vacina contra o HPV reduza as taxas de câncer cervical além do que a triagem de Papanicolaou já realizou e não oferece benefícios terapêuticos.
- Evidências abundantes confirmam que as vacinas contra o HPV podem causar eventos adversos sérios, incluindo distúrbios autoimunes incapacitantes e morte.

Tomljenovic L., Wilyman J. et al. **Vacinas contra o HPV e prevenção do câncer, ciência versus ativismo.** *Infectar agente cancerígeno* 1 de fevereiro de 2013; 8: 6. [Carta.]

"A análise cuidadosa dos dados pré e pós-licenciamento da vacina contra o HPV mostra que [as reivindicações de eficácia e segurança] estão em desacordo com as evidências factuais e são amplamente derivadas de uma interpretação incorreta significativa dos dados disponíveis".

Tomljenovic L, Shaw CA. **Quem lucra com a aceitação acrítica de estimativas tendenciosas da eficácia e segurança da vacina?** *Am J Saúde Pública* Setembro de 2012; 102 (9): e 13-14. [Carta.]

"O exame cuidadoso dos ensaios clínicos de Gardasil mostra que seu design, assim como a geração de relatórios e interpretação de dados, foram em grande parte inadequados".

Sarampo e MMR

O sarampo é uma doença contagiosa que produz uma erupção cutânea em todo o corpo. É causada por um vírus que afeta o sistema respiratório, a pele e os olhos. Antes da década de 1960, a maioria das crianças pegava sarampo. Nos países desenvolvidos, as complicações da doença eram improváveis. Crianças anteriormente saudáveis geralmente se recuperavam sem incidentes. No entanto, o sarampo pode ser perigoso em populações recém-expostas ao vírus e em crianças desnutridas que vivem em países subdesenvolvidos.

Na década de 1960, foi introduzida uma vacina contra o sarampo. Na década de 1980, foi combinada com vacinas para caxumba e rubéola em uma única injeção MMR. Embora os casos de sarampo tenham diminuído após a introdução da vacina, os cientistas agora percebem que as infecções infantis desempenham uma função valiosa e podem ser necessárias para o desenvolvimento normal do sistema imunológico. Por exemplo, um grande estudo de coorte japonês realizado por Kubota e colegas descobriu que uma história de sarampo e caxumba na infância é significativamente protetora contra ataques cardíacos e derrames mortais durante a vida adulta. (Outro estudo de Pesonen e colegas, resumido no próximo capítulo, fez uma descoberta semelhante com infecções por varicela.)

Os cientistas também sabem que as pessoas que são vacinadas contra o sarampo ainda podem contrair a doença. De fato, um importante artigo de Rosen e colegas fornece fortes evidências de que o sarampo pode ser transmitido de uma pessoa totalmente vacinada para outras pessoas totalmente vacinadas. Outros estudos nesta seção confirmam que a perda de inaceitabilidade do sarampo após a RMM e o derramamento respiratório do vírus podem permitir a propagação da doença, dificultando a perspectiva de imunidade permanente a longo prazo em toda a população.

Embora alguns estudos não tenham encontrado uma ligação entre a vacina MMR e o autismo, três estudos neste capítulo fornecem teorias e evidências que descrevem uma possível ligação entre MMR, reações auto-imunes e autismo. Outros estudos confirmam que as crianças são significativamente mais propensas a serem levadas às pressas para um pronto-socorro ou internadas em um hospital durante períodos de alto risco após o recebimento de MMR. Para mais estudos relacionados ao sarampo e à RMM, além dos incluídos nesta seção, leia os capítulos sobre alergias, convulsões, trombocitopenia, câncer e infecções naturais e vitamina A, ou use o índice.

Infecções por sarampo e caxumba na infância protegem contra ataques cardíacos e derrames mortais durante idade adulta

"As infecções por sarampo e caxumba foram associadas à diminuição dos riscos de mortalidade por doenças cardiovasculares".

Kubota Y, Iso H, et al. **Associação de sarampo e caxumba com doenças cardiovasculares: o estudo Japan Collaborative Cohort (JACC).** *Atherosclerosis* 2015 18 de junho; 241 (2): 682-86.

- Este estudo investigou se uma história de sarampo e caxumba durante a infância altera o risco de morrer de doença cardiovascular mais tarde na vida.
- Um questionário sobre estilo de vida, incluindo histórico de sarampo e caxumba, foi preenchido por 43.689 homens e 60.147 mulheres de 40 a 79 anos de idade. Eles foram seguidos por vários anos para determinar suas taxas de mortalidade por doença cardiovascular aterosclerótica. Homens que contraíram sarampo na infância tiveram uma probabilidade significativamente menor de morrer de doença cardiovascular total em comparação com homens que não foram infectados com sarampo ou caxumba (taxa de risco, HR = 0,92). Homens que tiveram caxumba foram significativamente protegidos contra a morte por acidente vascular cerebral (HR = 0,52).
- Homens que tiveram sarampo e caxumba na infância tiveram uma probabilidade significativamente menor de morrer de um infarto do miocárdio, ou seja, um ataque cardíaco (FC = 0,71).
- As mulheres que tiveram sarampo e caxumba na infância tiveram uma probabilidade significativamente menor de morrer de doença cardiovascular total em comparação com as mulheres que não tiveram infecção (HR = 0,83). Eles também foram significativamente protegidos contra a morte por um acidente vascular cerebral (HR = 0,84). Uma história de sarampo e caxumba diminui o risco de doença cardiovascular. Os resultados deste estudo podem ser explicados pela "hipótese da higiene", que propõe que as infecções sofridas durante a infância são necessárias para o desenvolvimento normal do sistema imunológico que regula as células T auxiliares, Th1 e Th2, que controlam a inflamação na parede arterial, levando à aterosclerose .

O sarampo pode ser transmitido de pessoas totalmente vacinadas para outras pessoas totalmente vacinadas

"Este é o primeiro relatório em que uma pessoa com uma falha de vacina secundária verificada, apesar do recebimento de duas doses de MMR, demonstrou ser capaz de transmitir doenças a outros indivíduos".

Rosen JB, Rota JS, et al. **Surto de sarampo entre pessoas com evidência prévia de imunidade, New York City, 2011.** *Clin Infect Dis* 2014 maio; 58 (9): 1205-10.

- Os cientistas sabem que as pessoas que são vacinadas contra o sarampo ainda podem contrair a doença. No entanto, eles originalmente acreditavam que apenas pessoas não vacinadas podem espalhar sarampo para outras pessoas.
- Este artigo fornece evidências de que o sarampo pode ser transmitido de uma pessoa totalmente vacinada para outros indivíduos totalmente vacinados.
- Uma mulher de 22 anos com evidência documentada de ter recebido duas doses de uma vacina contra o sarampo transmitiu o sarampo a quatro pessoas supostamente imunes. Duas das pessoas foram totalmente vacinadas contra o sarampo; os outros dois tinham documentação confirmando a proteção prévia de anticorpos contra o sarampo.
- A mulher vacinada que transmitiu sarampo a outras pessoas teve um baixo título de anticorpos neutralizantes após a infecção, o que fornece uma lógica biologicamente plausível para sua capacidade de espalhar a doença.
- Prevê-se que os níveis de anticorpos contra o sarampo diminuam com o tempo. No entanto, a perda de reforço natural assintomático que costumava ocorrer quando o sarampo circulava livremente poderia afetar a imunidade de toda a população contra a doença.
- A ampla vacinação contra o sarampo reduziu a exposição pública ao vírus do sarampo, reduzindo as oportunidades de aumentar a imunidade entre as pessoas vacinadas, o que pode contribuir para a diminuição dos níveis de anticorpos, perda da imunidade da população contra o sarampo e uma maior capacidade das pessoas vacinadas de transmitir a doença.

Falhas na vacina contra o sarampo causam surtos da doença

"Este surto levanta questões importantes sobre as contribuições relativas da falha da vacina versus falha na vacinação".

De Serres G., Markowski F., et al. **Maior epidemia de sarampo na América do Norte em uma década - Quebec, Canadá, 2011: contribuição de suscetibilidade, serendipidade e eventos superspread.** *J Infect Dis* 2013 15 de março; 207 (6): 990-98.

- Em 2011, houve uma grande epidemia de sarampo em Quebec, Canadá. A vigilância passiva identificou 725 casos, dos quais 678 ocorreram em um surto. Este artigo analisou os detalhes desse surto.
- As taxas de vacinação contra o sarampo foram altas quando ocorreu o surto: 97% das crianças receberam 1 dose aos 28 meses de idade e 90% receberam 2 doses. As taxas eram ainda mais altas quando as crianças ingressavam na escola.
- A pessoa que iniciou o grande surto de sarampo - o paciente indicador - foi vacinada na infância.
- Durante o surto, 21 crianças contraíram sarampo e 4 foram hospitalizadas, mas nenhuma teve pneumonia ou complicações graves.
- Em um surto escolar em que o status de vacinação era conhecido, 49% de todos os casos de sarampo ocorreram em crianças que receberam 2 doses da vacina contra o sarampo. (Cerca de metade de todos os casos de sarampo foram causados por falhas na vacina.)
- A vigilância passiva subnotificou significativamente o número de casos de sarampo que ocorreram em pessoas totalmente vacinadas.
- O surto acabou terminando sem intervenções agressivas para interromper a transmissão. A diminuição da imunidade em
- adolescentes que receberam 2 doses da vacina contra o sarampo sugere que a eliminação do sarampo pode não ser possível, mesmo com uma taxa de vacinação de 100%.

172

A perda de imunidade após a RMM e o derramamento viral podem espalhar doenças e impedir a imunidade do rebanho

"Se o vírus selvagem puder ser transmitido por indivíduos com infecções subclínicas, é duvidoso que a imunidade da população (imunidade do rebanho), necessária para eliminar as três doenças, possa ser alcançada em grandes populações".

Trier H, Rønne T. **Duração da imunidade e ocorrência de falha secundária da vacina após a vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola.** *Ugeskr Laeger* 13 de julho de 1992; 154 (29): 2008-13. [Dinamarquês.]

- Este artigo descreve uma perda de imunidade ao sarampo, caxumba e rubéola que ocorre com o decorrer do tempo após a vacinação com MMR, permitindo infecções subclínicas (assintomáticas) que podem espalhar as três doenças para outras pessoas.
-

173

Morfin F., Beguin A, et al. **Deteção da vacina contra o sarampo na garganta de uma criança vacinada.** *Vacina* 22 de fevereiro de 2002; 20 (11-12): 1541-43.

"No caso apresentado aqui, o vírus da vacina foi isolado na garganta, mostrando que a injeção subcutânea de uma cepa atenuada de sarampo pode resultar em excreção respiratória desse vírus".

- A febre induzida pela vacinação contra o sarampo está relacionada à replicação e derramamento do vírus da vacina viva.
-

174

Kaic B, Gjenero-Margan I, et al. **Destaque sobre o sarampo 2010: excreção do vírus da cepa vacinal contra o sarampo na secreção urinária e faríngea de uma criança com doença cutânea febril associada à vacina, Croácia, março de 2010.** *Euro Surveill* 2 de setembro de 2010; 15 (35)

- O vírus da vacina contra o sarampo é excretado da garganta e apenas a genotipagem molecular pode distinguir entre doenças do tipo selvagem e doenças relacionadas à vacina.

A vacina MMR pode estar associada ao cérebro autoimunidade e autismo

"Mais de 90% dos soros autistas positivos para anticorpos MMR também foram positivos para autoanticorpos MBP, sugerindo uma forte associação entre MMR e a autoimunidade do sistema nervoso central no autismo. A partir dessas evidências, sugerimos que uma resposta inadequada de anticorpos à MMR, especificamente o componente do sarampo, possa estar relacionada à patogênese do autismo. "

Singh VK, Lin SX, et al. **Anticorpos anormais sarampo-caxumba-rubéola e autoimunidade no SNC em crianças com autismo.** *J Biomed Sci* Julho-agosto de 2002; 9 (4): 359-64.

- Muitas crianças autistas têm níveis elevados de anticorpos contra o vírus do sarampo, mas não contra outros vírus.
- Este estudo analisou anticorpos MMR e autoanticorpos da proteína básica da mielina cerebral (MBP) no sangue de 125 crianças autistas e 92 crianças não autistas (grupo controle). Os anticorpos MMR foram encontrados em 60% - e autoanticorpos MBP foram encontrados em 56% - das crianças autistas. Nenhum foi detectado no grupo controle.
- Uma resposta anormal de anticorpos à vacinação com MMR pode estar associada ao autismo. Os autores deste estudo acreditam que um grande número de casos de autismo pode resultar de sintomas neurológicos devido a uma infecção atípica pelo vírus do sarampo após a vacinação com MMR.
- Este estudo fornece evidências de uma associação entre a vacinação MMR (especialmente o componente sarampo), a autoimunidade do sistema nervoso central e o início do autismo. As vacinas são administradas a pessoas saudáveis, principalmente crianças, portanto a segurança da vacina deve ser virtualmente absoluta.

MMR e outras vacinas fabricadas com células fetais humanas pode estar relacionado a casos crescentes de autismo

"A crescente prevalência de transtorno autista está diretamente relacionada às vacinas fabricadas utilizando células fetais humanas".

Deisher TA, Doan NV, et al. **Impacto de fatores ambientais na prevalência de transtorno autista após 1979.** *J Epidemiol de Saúde Pública* 2014 Sep; 6 (9): 271-86.

- Algumas vacinas são fabricadas usando linhas celulares fetais humanas. Fragmentos de DNA fetal humano podem induzir reações autoimunes. Fragmentos de DNA e retrovírus podem provocar mutações genéticas.
- Este estudo foi desenvolvido para investigar se os contaminantes fetais e retrovirais humanos nas vacinas infantis estão ligados ao autismo.
- Este grande estudo de coorte incluiu todas as crianças nascidas após 1969 nos EUA, Austrália Ocidental, Reino Unido e Dinamarca com registros de vacinação disponíveis ao público e que mais tarde desenvolveram um diagnóstico de transtorno autista.
- Pontos de mudança no ano de nascimento - datas em que ocorreu um aumento substancial na incidência de autismo
 - correspondeu à introdução de vacinas fabricadas com células fetais humanas: MMR, varicela e hepatite A.
- Houve associações altamente significativas entre o número de crianças vacinadas contra a varicela ($r^2 = 0,88$) e hepatite A ($r^2 = 0,68$) - fabricados com linhas de células humanas contendo DNA fetal e contaminantes retrovirais - e o número de crianças diagnosticadas com transtorno autista.
- O número crescente de vacinas feitas com linhas celulares fetais humanas está expondo bebês e crianças ao DNA humano e a contaminantes retrovirais que estão associados a casos crescentes de autismo.
- Aumento da idade do pai da criança e revisão da Associação Americana de Psiquiatria *Manual de Diagnóstico e Estatística (DSM)* não são gatilhos primários para a crescente prevalência de autismo.

O MMR contém fragmentos de DNA fetal humano que podem ser associado ao autismo e mutações genéticas

"Este estudo é um dos primeiros estudos laboratoriais e ecológicos realizados que examinaram a relação entre as vacinas fabricadas pela linha de células fetais humanas, os danos no DNA celular e a epidemia mundial de autismo".

Deisher TA, Doan NV, et al. **Relação epidemiológica e molecular entre fabricação de vacinas e prevalência de desordem do espectro autista.** *Issues Law Med* Primavera 2015; 30 (1): 47-70.

- Este estudo utilizou métodos estatísticos, procedimentos laboratoriais, biologia molecular e análise genômica para avaliar as ramificações de saúde pública de inocular crianças com vacinas que contêm resíduos de DNA fetal humano.
- Algumas vacinas, como MMR e hepatite A, são fabricadas com linhas celulares fetais humanas que criam produtos finais contendo fragmentos residuais de DNA fetal humano e contaminantes retrovirais HERV-K que podem causar reações auto-imunes e mutagênese insercional. O DNA residual pode ser entregue ao núcleo de uma célula. O potencial do DNA exógeno para entrar no núcleo de uma célula e se integrar ao seu genoma é um processo biológico bem estabelecido.
- Fragmentos de DNA fetal em vacinas MMR e hepatite A são significativamente maiores que o limite de DNA residual estabelecido pelas diretrizes da FDA.
- Os dados ecológicos indicam uma ligação potencial entre vacinas fabricadas com DNA fetal humano e a epidemia de autismo.
- Na Noruega, Suécia e Reino Unido, há uma associação entre taxas reduzidas de vacinação com MMR e menor prevalência de distúrbios do espectro do autismo.
- As vacinas podem ser fabricadas em linhas de células animais ou vegetais, evitando os perigos do DNA humano residual e de contaminantes retrovirais.

As visitas às urgências são significativamente mais comuns em crianças que foram vacinadas recentemente contra MMR

"Existem riscos significativamente elevados de visitas principalmente às urgências, aproximadamente uma a duas semanas após a vacinação de 12 e 18 meses".

Wilson K, Hawken S, et al. **Eventos adversos após vacinas de 12 e 18 meses: uma análise de séries de casos de base populacional e auto-controlada.** *PLoS ONE* 2011; 6 (12): e27897.

- Este estudo analisou os registros de saúde de 413.957 crianças para determinar o risco de eventos adversos graves aos 12 e 18 meses de idade após o recebimento das vacinas recomendadas. A incidência de visitas a pronto-socorro (PS) ou internações hospitalares 1 a 17 dias após a vacinação (período de risco) foi comparada com a incidência 20 a 28 dias após a vacinação (período de controle).
- As crianças foram significativamente mais propensas a ser levadas às urgências para um pronto-socorro ou internadas durante os períodos de risco após a vacinação aos 12 meses (incidência relativa, IR = 2,04 no dia 9) e 18 meses (IR = 1,34 no dia 12) do que durante os períodos de controle. Para cada 100.000 crianças vacinadas aos 12 meses de idade, 598 crianças adicionais tiveram uma ou mais consultas de emergência (1 criança para cada 167 vacinadas).
- As visitas ao pronto-socorro durante o período de risco foram mais propensas a requerer assistência médica para várias condições em comparação com as visitas ao pronto-socorro durante os períodos de controle.
- As crianças foram excluídas da análise se receberam uma segunda vacinação durante o período de observação (0 a 28 dias após a primeira vacinação) ou se morreram. Embora o número de consultas de emergência ou internações hospitalares nos dias anteriores à vacinação tenha sido muito menor do que nos períodos de risco ou controle após a vacinação, nenhuma análise estatística foi publicada.

As crianças pequenas têm um risco aumentado de exigir atendimento de emergência após a RMR; As meninas têm ainda mais risco

"Nossas descobertas sugerem que as meninas podem ter uma maior reatogenicidade à vacina MMR".

Wilson K, Ducharme R, et al. **Aumento das visitas às urgências ou internações hospitalares em mulheres após a vacinação de 12 meses com MMR, mas não houve diferença após as vacinas dadas em idade mais jovem.** *Vacina* 26 de fevereiro de 2014; 32 (10): 1153-59.

- Este estudo analisou os registros de saúde de 548.422 crianças para determinar se o sexo da criança afeta a incidência de visitas a pronto-socorro (PS) e / ou internações hospitalares após a vacinação infantil.
- Crianças do sexo masculino e feminino com 12 meses de idade tiveram 35% mais chances de necessitarem de atendimento de emergência 4 a 12 dias após receber MMR (período de risco) do que 20 a 28 dias após a vacinação (período de controle).
- Embora homens e mulheres tenham aumentado significativamente o risco de consultas e / ou internações por urgência 4 a 12 dias após as vacinas MMR de 12 meses em comparação com o período de controle (incidência relativa, IR = 1,35), as mulheres tiveram um risco ainda maior (incidência relativa RIR = 1,08).
- Para cada 100.000 crianças vacinadas aos 12 meses de idade, podem ser esperados 192 eventos adversos adicionais / consultas de emergência em mulheres, em comparação com os homens.
- Para homens e mulheres, os principais motivos para visitas ao pronto-socorro e / ou internações após 12 meses de vacinação foram otite média (infecção do ouvido / inflamação), infecção aguda do trato respiratório superior, infecção viral e gastroenterite e colite não-infecciosas. Algumas possíveis razões pelas quais as mulheres têm um risco maior do que os homens de eventos adversos após a vacinação com MMR incluem: a) menor peso ao nascer, b) menos anticorpos maternos contra o sarampo, c) maior deficiência de vitamina A e d) diferenças fisiológicas gerais.

Catapora e telhas

A varicela, ou varicela, é uma doença contagiosa causada pelo vírus varicela-zoster. Antes da introdução da vacina contra a varicela, os médicos recomendavam expor as crianças à doença, porque geralmente é benigna na infância e as taxas de complicações aumentam quando é contraída por adolescentes ou adultos. O herpes zoster, ou cascalho, é uma reativação do vírus da varicela. Quando as pessoas recuperam sua saúde após contrair varicela, o vírus permanece adormecido no corpo. Mais tarde, quando a imunidade enfraquece, o vírus pode se tornar ativo novamente como telhas, causando um doloroso aglomerado de bolhas e neuralgia pós-herpética - dor severa e debilitante nos nervos que pode persistir por semanas, meses ou anos.

O primeiro estudo deste capítulo constatou que um surto de catapora na infância é significativamente protetor contra doenças cardíacas nas coronárias durante a vida adulta. Cada doença contagiosa adicional contraída durante a infância, como sarampo, caxumba ou rubéola, aumentou o efeito protetor contra eventos coronarianos agudos em 14%. Outros estudos fornecem fortes evidências de que a imunidade contra as telhas é reforçada por exposições periódicas ao vírus da varicela em circulação. Na era anterior, os encontros frequentes com casos de varicela aumentavam a proteção de anticorpos contra as telhas. No entanto, os programas nacionais de vacinação contra a varicela reduziram os casos da doença, restringindo as oportunidades de reforçar a imunidade e aumentando as taxas de incidência de herpes zoster. Os programas de vacinação contra a varicela reduziram os casos de varicela, mas aumentaram os casos de herpes zoster. Os custos médicos, a dor e o sofrimento associados às telhas geralmente são muito maiores do que na varicela. Para resolver este problema, foi introduzida uma vacina contra as telhas.

Estudos também mostram que a vacina contra a varicela está se tornando menos eficaz à medida que mais pessoas são vacinadas, exigindo a adição de doses de reforço, que não são econômicas nem tão protetoras quanto o reforço imunológico que ocorreu naturalmente na comunidade durante a era pré-vacinal. Algumas crianças vacinadas contra a varicela ainda contraem a doença. As crianças vacinadas contra a varicela também estão contraindo herpes zoster. Algumas crianças vacinadas estão desenvolvendo herpes zoster do vírus na vacina, enquanto outras estão obtendo o vírus da variedade selvagem (natural) da varicela. Além disso, as vacinas contra varicela e herpes zoster estão associadas a reações adversas graves. Por exemplo, de acordo com o fabricante da vacina contra as telhas, insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar ocorreram com maior frequência em receptores da vacina contra as telhas em comparação com aqueles que receberam um placebo. Um estudo recente de Lai e Yew descobriu que a vacina contra as telhas aumenta significativamente o risco de desenvolver artrite.

A varicela durante a infância protege contra doenças coronárias, como angina de peito e coração ataques

"As doenças contagiosas da infância tiveram um efeito protetor contra doenças cardíacas nas coronárias. O risco de eventos coronarianos agudos diminuiu significativamente com o aumento do número de doenças contagiosas na infância. "

Pesonen E, Andsberg E, et al. **Papel duplo das infecções como fatores de risco para doenças coronárias. Atherosclerosis** Junho de 2007; 192 (2): 370-75.

- A "hipótese da higiene" sugere que a exposição a infecções na infância pode ser importante para o desenvolvimento normal do sistema imunológico.
- Este estudo comparou 335 pacientes adultos que sofrem de angina de peito instável e infarto do miocárdio (ataque cardíaco) com 355 controles para examinar se uma história de doenças contagiosas na infância pode afetar o risco de eventos coronarianos agudos. Adultos que contraíram catapora quando crianças foram significativamente protegidos
- contra eventos coronarianos agudos (odds ratio, OR = 0,67).
- Cada doença contagiosa adicional contraída durante a infância, como sarampo, caxumba ou rubéola, aumentou o efeito protetor contra eventos coronarianos agudos em 14%. Este estudo também descobriu que o enterovírus, o vírus do herpes simplex e *Chlamydia pneumoniae* infecções aumentam o risco de doença cardíaca coronária.

O programa universal de vacinação contra a varicela não é eficaz nem econômico e causou um aumento dramático nas telhas

"Em vez de eliminar a varicela em crianças, como prometido, a vacinação de rotina contra a varicela provou ser extremamente cara e criou ciclos contínuos de tratamento e doença".

Goldman GS, King PG. **Revisão do programa universal de vacinação contra varicela dos Estados Unidos: taxas de incidência de herpes zoster, custo-benefício e eficácia da vacina com base principalmente nos dados do Projeto de vigilância ativa de varicela do vale do antílope.** *Vacina* 2013 25 de março; 31 (13): 1680-94.

- Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) patrocinaram e promoveram estudos que mostraram resultados positivos da vacinação contra varicela, mas se opuseram - e tentaram bloquear - a publicação de descobertas críticas ao programa de vacinação contra varicela. O CDC publicou e promoveu estudos sobre a incidência
- de herpes zoster (telhas) que apresentavam sérias limitações metodológicas.
- Eventos adversos graves após a vacinação contra varicela contribuem para compensar os benefícios da vacinação contra varicela.
- À medida que as taxas de vacinação contra varicela aumentam, a vacina se torna menos eficaz contra a varicela e aumentam os casos de herpes zoster. Isso ocorre devido à redução das oportunidades de aumento natural da imunidade (aumento exógeno) que ocorrem devido à exposição a pessoas que estão eliminando o vírus da varicela natural ou selvagem.
- As análises de custo-benefício da vacinação contra varicela que foram usadas para justificar o início de um programa nacional de vacinação desconsideraram a importância de a) reforço exógeno, b) morbidade de reações adversas graves à vacinação contra varicela e c) morbidade de casos crescentes de herpes zoster entre adultos.
- O programa de vacinação contra varicela provou não ser eficaz nem econômico.

O programa de vacinação contra a varicela não é eficaz nem rentável

“Sob a vacinação universal contra varicela, houve um declínio induzido pela vacina no aumento exógeno. Estimamos que a vacinação universal contra varicela tenha o impacto de 14,6 milhões de casos adicionais de herpes-zoster entre adultos com menos de 50 anos durante um período de 50 anos, com uma carga substancial de custos de 4,1 bilhões de dólares ou 80 milhões de dólares anualmente ”.

Goldman GS. **Análise de custo-benefício da vacinação universal contra varicela nos EUA, levando em consideração a epidemiologia intimamente relacionada ao herpes-zoster.** *Vacina* 2005 9 de maio; 23 (25): 3349-

55

- Estudos concluindo que o programa de vacinação contra varicela é custo-efetivo não explicam seu efeito adverso na incidência de herpes-zoster.

Goldman GS. **O caso contra a vacinação universal contra varicela.** *Int J Toxicol* 2006 set-out; 25 (5): 313-17.

“A literatura científica sobre a segurança da vacina contra varicela e sua análise de custo-benefício associada frequentemente relatam avaliações otimistas com base em suposições ideais. Resultados deletérios e seus custos associados devem ser incluídos ao fazer uma avaliação cautelosa do programa universal de vacinação contra varicela. ”

Goldman GS, King PG. **Vacinação para prevenir a varicela: resposta de Goldman e King à interpretação de Myers dos dados do projeto de vigilância ativa de varicela.** *Hum Exp Toxicol* 2014 ago; 33 (8): 886-93.

“Quando os custos da dose de reforço para varicela e o aumento das telhas se repetem

incluídos, o programa universal de vacinação não é eficaz nem econômico. ”

A vacinação de crianças contra a varicela aumenta a risco de telhas em adolescentes e adultos

"Pudemos observar a crescente incidência de herpes zoster (cascalho), enquanto a incidência de infecção por varicela (varicela) estava em declínio".

Wu PY, Wu HD, et al. **A vacinação contra varicela altera as tendências cronológicas do herpes zoster e varicela.** *PloS One* 30 de outubro de 2013; 8 (10): e77709.

- Historicamente, o vírus da varicela causou varicela principalmente em crianças e depois permaneceu latente por muitos anos até a imunidade celular diminuir. O vírus seria reativado como herpes zoster na idade adulta.
- Este estudo analisou as reivindicações de seguro de saúde de 1 milhão de pessoas em Taiwan para determinar as tendências nos casos de varicela e herpes zoster antes e após a introdução de um programa nacional de vacinação contra a varicela.
- À medida que mais e mais crianças foram vacinadas contra a varicela - e o vírus da varicela não estava mais circulando amplamente em toda a sociedade -, a incidência de herpes zoster aumentou.
- Depois que as crianças foram vacinadas contra a varicela, os casos de herpes zoster aumentaram em adolescentes e adultos.
- Quando os adultos têm contato regular com crianças infectadas com varicela, experimentam aumentos exógenos à sua imunidade, o que diminui a probabilidade de desenvolver herpes zoster.
- Os programas nacionais de vacinação contra varicela diminuem a quantidade de vírus da varicela que circula no ambiente, limitando assim as oportunidades de reforçar a imunidade, aumentando a incidência de herpes zoster.
- Herpes zoster tende a afetar mais as mulheres do que os homens.

A exposição de adultos a crianças com varicela protege contra as telhas

"Os resultados deste estudo sugerem que a vacinação de crianças contra varicela pode levar a um período prolongado de maior incidência de zoster entre adultos não vacinados, como resultado de menos exposições exógenas ao vírus varicela-zoster".

Thomas SL, veículo com rodas JG, Hall AJ. **Contatos com varicela ou com crianças e proteção contra herpes zoster em adultos: um estudo caso-controle.** *Lanceta* 31 de agosto de 2002; 360 (9334): 678-82.

- Herpes zoster (telhas) ocorre frequentemente em adultos mais velhos. As complicações incluem morbidade substancial e dor intensa (neuralgia pós-herpética).
- Adultos que tiveram catapora quando crianças podem ganhar imunidade contra as telhas ao entrar em contato com crianças infectadas pelo vírus da varicela. Por outro lado, os programas de vacinação infantil que reduzem a varicela podem aumentar a incidência de herpes zoster em adultos. Este estudo foi desenvolvido para testar a teoria de que o contato próximo com
- crianças doentes ou o vírus da varicela fornece proteção contra as telhas.
- Adultos que tiveram muitos contatos sociais com crianças em grupos e contato frequente com crianças doentes foram protegidos contra as telhas.
- Adultos que tiveram 5 ou mais contatos com pessoas conhecidas por estarem infectadas com varicela foram significativamente protegidos contra as telhas em comparação com adultos sem esses contatos (odds ratio, OR = 0,29).
- O trabalho de assistência à infância com duração superior a 5 anos forneceu proteção significativa contra as telhas (OR = 0,06). O contato com algumas crianças que vivem em casa também conferiu forte proteção contra as telhas (OR = 0,34).
- O contato com muitos casos saudáveis de crianças ou com telhas não era protetor. Este estudo confirmou que a exposição
- exógena regular à varicela protege os adultos (que foram previamente infectados com varicela) contra as telhas.

O programa de vacina contra varicela diminuiu os casos de varicela, mas aumentou os casos de herpes zoster e reduziu a idade da infecção

"À medida que a cobertura da vacina contra varicela em crianças aumentou, a incidência de varicela diminuiu e a ocorrência de herpes zoster aumentou".

Yih WK, Brooks DR, et al. **A incidência de varicela e herpes zoster em Massachusetts, medida pelo Sistema de Vigilância de Fatores de Risco Comportamental (BRFSS), durante um período de crescente cobertura da vacina contra varicela, 1998-2003.** *BMC Public Health* 2005 16 de junho; 5: 68.

- Este estudo investigou o impacto da ampla vacinação contra varicela em Massachusetts na epidemiologia da varicela e herpes zoster.
- Entre 1998 e 2003, a cobertura vacinal contra varicela entre crianças de 19 a 35 meses de idade aumentou de 48% para 89%. Durante esse período, os casos de varicela em todas as faixas etárias caíram 79%.
- Entre 1999 e 2003, a taxa de vacinação contra varicela entre crianças de 19 a 35 meses de idade aumentou de 66% para 89%. Casos de telhas em todas as faixas etárias (incluindo idosos) aumentaram 90%, uma tendência altamente significativa. Os casos de telhas na faixa etária de 25 a 44 anos aumentaram significativamente 161%.

Davies EC, Langston DP, et al. **Herpes zoster oftálmico: idade em declínio na apresentação.**

Br J Ophthalmol 15 de julho de 2015 [Epub antes da impressão.]

"Nosso estudo sugere que a vacinação contra varicela em crianças continua sendo uma explicação possível para o aumento do número de casos e a redução na idade média de pacientes recém-diagnosticados [herpes zoster oftálmico]".

- Este estudo investigou 913 pacientes em um hospital dos EUA com diagnóstico de herpes zoster oftálmico (HZO), telhas severas e dolorosas do olho. O número de casos neste

hospital aumentou de 71 em 2007 para 195 em 2013. A idade média dos pacientes com HZO diminuiu significativamente durante o mesmo período.

O "sucesso" do programa de vacinação infantil contra a varicela está causando um aumento de herpes zoster em adultos

"Uma vacina 100% eficaz contra a varicela aplicada a crianças de 1 ano causaria um aumento de 1,75 vezes no herpes zoster 31 anos após a implementação. Prevê-se que esse aumento ocorra principalmente em faixas etárias mais jovens do que se supõe atualmente. "

Ogunjimi B, Willem L, et al. **Integração da transmissão entre hospedeiros e imunidade dentro do hospedeiro para analisar o impacto da vacinação contra varicela no zoster.** *Elife* 11 de julho de 2015; 4: e07116.

- Os pesquisadores desenvolveram um modelo matemático para simular os efeitos da vacinação contra varicela no aumento líquido da incidência de herpes zoster.

Jardine A, Conaty SJ, et al. **Herpes zoster na Austrália: evidência de aumento da incidência em adultos atribuível à imunização contra varicela?** *Epidemiol Infect* 2011 maio; 139 (5): 658-65.

- Os casos de herpes zoster aumentaram entre 2% e 6% anualmente em adultos australianos, após um programa nacional de vacinação contra varicela para crianças.

Goldman GS. **Vacinação universal contra varicela: tendências de eficácia e efeito no herpes zoster.** *Int J Toxicol* 2005 Jul-Ago; 24 (4): 205-13.

- A vacina contra a varicela está se tornando menos eficaz à medida que mais pessoas são vacinadas, necessitando da adição de doses de reforço, que não são econômicas nem tão protetoras quanto o reforço imunológico que ocorreu naturalmente na comunidade durante a era anterior à vacinação.
- O "sucesso" da vacina contra a varicela na redução de casos da doença está causando aumento

casos de herpes zoster.

**As taxas de hospitalização devido a casos graves de telhas e as despesas
hospitalares anuais com os cuidados necessários aumentaram
significativamente após a vacina contra a varicela
introduzido**

"A diminuição das hospitalizações e cobranças por descargas hospitalares relacionadas a varicela foi menor que o aumento de hospitalizações e cobranças por descargas hospitalares relacionadas ao herpes zoster".

Patel MS, Gebremariam A, Davis MM. Hospitalizações e despesas relacionadas ao herpes zoster antes e após a introdução da vacina contra varicela nos Estados Unidos.

Controle de Infecção Hosp Epidemiol 2008 Dez; 29 (12): 1157-63.

- A vacina contra varicela para varicela foi introduzida e recomendada para crianças americanas em 1995.
- Este estudo foi desenvolvido para determinar as taxas de hospitalização devido a casos graves de herpes zoster (medidos por descargas hospitalares relacionadas ao herpes zoster) de 1993 a 2004, ou seja, antes e depois da introdução e promoção da vacinação contra varicela nos Estados Unidos.
- Este estudo também mediu as taxas hospitalares anuais médias para as empresas de seguro de saúde para hospitalizações relacionadas ao herpes zoster.
- As taxas ajustadas à população de herpes zoster não mudaram significativamente de 1993 (antes da introdução da vacina contra a varicela) até 2000 (os primeiros anos após a introdução da vacina contra a varicela).
- Em 2001, as taxas de hospitalizações relacionadas ao herpes zoster começaram a aumentar e em 2004 eram significativamente mais altas do que qualquer uma das taxas dos anos anteriores.
- Em 2004, as despesas hospitalares devido a herpes zoster aumentaram em mais de US \$ 700 milhões anualmente.
- Adultos com 60 anos ou mais representaram 74% das despesas hospitalares relacionadas ao herpes zoster em 2004.

Os cientistas sabiam que a vacinação de crianças contra a varicela causaria uma epidemia de herpes zoster. adultos

"Prevê-se que a vacinação em massa contra varicela cause uma grande epidemia de herpes-zoster, afetando mais de 50% das pessoas de 10 a 44 anos na introdução da vacinação."

Brisson M, Gay NJ, et al. **A exposição à varicela aumenta a imunidade ao herpes-zoster: implicações para a vacinação em massa contra a varicela.** *Vacina* 2002 7 de junho; 20 (19-20): 2500-

7)

- Este estudo descobriu que, quando os adultos são expostos a crianças com varicela, eles ganham imunidade protetora contra as telhas. Esse aumento da imunidade mediada por células deve durar cerca de 20 anos.
- A eliminação da varicela em um país do tamanho dos Estados Unidos pode causar 21 milhões de novos casos de herpes zoster, resultando em 5.000 mortes.

Edmunds WJ, Brisson M, et al. **Vacinação contra varicela: uma faca de dois gumes?** *Commun Dis Saúde Pública* Setembro de 2002; 5 (3): 185-86.

"A impressionante redução na incidência de varicela observada nos EUA pode ser uma faca de dois gumes, prenunciando um aumento correspondentemente grande no zoster nas próximas décadas, a menos que outras medidas sejam tomadas para evitar isso".

- Quanto mais sucesso for a campanha de vacinação contra a varicela na redução de casos da doença, maior será o aumento de casos de herpes zoster.
- Após um programa de vacinação infantil contra a varicela, espera-se que uma epidemia de telhas em adultos dure de 30 a 50 anos.
- A morbidade associada a cada caso de telhas é 10 vezes pior do que para cada caso de

catapora. Isso terá "sérias conseqüências para a saúde pública, cancelando o benefício da incidência reduzida de varicela".

Não é ético aumentar casos de herpes zoster em adultos e idosos, reduzindo casos de varicela em crianças

"A introdução de um programa de vacinação pode melhorar a saúde de um grupo populacional (crianças) às custas de outro (adultos e idosos)."

Luyten J, Ogunjimi B, Beutels P. **Vacinação contra o vírus da varicela-zoster sob a hipótese de aumento exógeno: duas perspectivas éticas.** *Vacina* 2014 25 de outubro; 32 (52): 7175-78.

- Este artigo considera o dilema ético da vacinação de crianças para prevenir a varicela, o que diminui as oportunidades de aumento exógeno da imunidade, essenciais para proteger adultos e idosos das telhas.

Kelly HA, Grant KA, et al. **Diminuição da varicela e aumento da incidência de herpes zoster em um serviço médico delegado sentinela em um cenário de aumento da cobertura da vacina contra varicela em Victoria, Austrália, 1998 a 2012.** *Euro Surveill* 16 de outubro de 2014; 19 (41): pii = 20926.

"De 1998 a 2012, o risco de incidência de varicela padronizado por idade, estimado em consultas médicas [pelo National Home Doctor Service], caiu pela metade, enquanto o risco de incidência padronizado de zoster quase dobrou. Ambas as mudanças foram estatisticamente significativas. "

- Este estudo analisou o efeito que um programa nacional de vacinação infantil contra varicela teve na incidência de varicela e herpes zoster (telhas).
- Embora os casos de varicela tenham diminuído significativamente após as autoridades de saúde de Victoria, na Austrália, terem introduzido um programa nacional de vacinação infantil contra varicela, os casos de herpes zoster aumentaram significativamente.
- A taxa de incidência de herpes zoster em Victoria, Austrália dobrou em pessoas com menos de 50 anos e triplicou em adultos entre 50 e 59 anos dentro de alguns anos após a introdução de um programa nacional de vacinação infantil contra varicela.

Crianças vacinadas contra a varicela estão ficando telhas do vírus na vacina

"A vacinação contra varicela em crianças diminuiu a incidência da doença, mas introduziu a ocorrência de herpes zoster pelo vírus do tipo de vacina".

Chun C, Weinmann S, et al. **Características laboratoriais de suspeita de herpes zoster em crianças vacinadas.** *Pediatr Infect Dis J* Agosto de 2011; 30 (8): 719-21.

- Os cientistas confirmaram laboratorialmente que algumas crianças vacinadas estão desenvolvendo herpes zoster do vírus na vacina.
-

Weinmann S, Chun C, et al. **Incidência e características clínicas do herpes zoster em crianças na era da vacina contra varicela, 2005-2009.** *J Infect Dis* 1 de dezembro de 2013; 208 (11): 1859-68.

"O herpes zoster de cepa vacinal pode ocorrer após a vacinação contra varicela".

- As crianças que são vacinadas contra varicela para protegê-las da varicela estão contraindo herpes zoster (telhas).
- Algumas das crianças vacinadas estão recebendo herpes zoster da variedade selvagem (natural) da varicela. Outras crianças vacinadas estão desenvolvendo herpes zoster a partir da cepa vacinal do vírus da varicela.
- A cepa da vacina e a cepa selvagem da varicela podem estar em processo de recombinação genética para causar alguns casos confirmados em laboratório de herpes zoster em crianças que foram vacinadas contra a varicela.

A vacina contra varicela na Coreia do Sul é relativamente ineficaz e está causando um aumento de casos da doença

"A alta captação de vacinas, a falta de mudança de idade ascendente no pico de incidência e a alta proporção de doenças revolucionárias, com quase nenhuma melhora na apresentação da doença entre pacientes vacinados, sugerem fortemente que a vacinação contra varicela não foi eficaz na prevenção de varicela no Sul Coreia."

Oh SH, Choi EH, et al. **Vacinação contra varicela e varicela na Coreia do Sul.** *Clin Vaccine Immunol* 2014 maio (21 (5): 762-68.

- As autoridades de saúde conduziram um estudo baseado em caso, um estudo de controle de caso e um estudo de imunogenicidade e segurança para avaliar o efeito da vacinação contra varicela na Coreia do Sul. Apesar de uma taxa de 97% de vacinação contra varicela em 2011, o número de casos de varicela relatados aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças da Coreia (KCDC) disparou de 22,6 casos por 100.000 habitantes em 2006 para 71,6 casos por 100.000 habitantes em 2011. O caso-controle O estudo fornece evidências de que a vacina contra varicela é relativamente ineficaz na Coreia do Sul.
-
- Uma alta proporção de crianças que foram vacinadas contra a varicela ainda contraiu a doença. O tempo médio desde a vacinação contra varicela aos 13 meses de idade até o início da varicela foi de 3 anos.
- As crianças vacinadas que contraíram varicela não apresentaram sintomas clínicos mais leves do que as crianças não vacinadas que contraíram a doença. Ocorreram reações adversas sistêmicas em 12% das crianças vacinadas.
-

A vacina contra as telhas pode causar eventos adversos graves e sua eficácia a longo prazo é desconhecida

"A duração da proteção além de 4 anos após a vacinação com Zostavax é desconhecida."

Merck & Co., Inc. Empresas **Zostavax®** (vacina contra Zoster ao vivo), prescrevendo informações. Aprovação inicial nos EUA: 2006; revisado em fevereiro de 2014.

- O fabricante da vacina de telhas resumiu os estudos clínicos sobre segurança e eficácia que foram usados para licenciar sua vacina.
- Um subestudo do maior estudo da vacina contra as telhas constatou que eventos adversos graves ocorreram significativamente mais frequentemente em adultos que receberam a vacina contra as telhas em comparação com aqueles que receberam um placebo (RR = 1,53).
- Adultos com 80 anos ou mais que receberam a vacina contra as telhas tiveram eventos adversos sérios com mais do dobro da taxa daqueles que não receberam a vacina (RR = 2,19). Eventos cardiovasculares graves, como insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar, ocorreram com maior frequência nos receptores da vacina contra as telhas, em comparação com aqueles que receberam um placebo. Infecções respiratórias e distúrbios da pele também foram mais comuns em receptores de vacina.
- Após a licença da vacina, foram relatadas reações adversas adicionais, incluindo herpes zoster associado à cepa da vacina, artralgia, mialgia e reações anafiláticas. Perda sensorial e zoster oftálmico também foram mais comuns em adultos que receberam herpes zoster após receberem a vacina.
- A vacina é considerada 51% eficaz em adultos com 60 anos de idade ou mais. No entanto, os receptores da vacina foram seguidos para o desenvolvimento de telhas por apenas 31 dias, com uma mediana de apenas 3,1 anos.
- Em idosos com 80 anos ou mais, a vacina contra as telhas não foi capaz de demonstrar que é estatisticamente mais eficaz do que um placebo.

201

A vacina contra as telhas aumenta significativamente o risco de desenvolver artrite, alopecia e outros efeitos adversos graves.

eventos

"Comparados aos não expostos, os pacientes com vacinação com zoster tiveram 2,2 e 2,7 vezes mais chances de desenvolver artrite e alopecia, respectivamente".

Lai YC, Yew YW. **Eventos adversos auto-imunes graves pós-vacina contra herpes zoster: um estudo caso-controle de eventos adversos em um banco de dados nacional.** *J Drugs Dermatol* 1 de julho de 2015; 14 (7): 681-84.

- Este estudo utilizou o Sistema de Notificação de Eventos Adversos em Vacinas (VAERS) para investigar se a vacina contra o herpes zoster está associada a eventos adversos autoimunes graves. Os pacientes que receberam a vacina contra o herpes zoster apresentaram duas vezes mais chances de desenvolver artrite (OR = 2,2) ou alopecia (OR = 2,7) em comparação com um grupo controle não vacinado.

202

Fried, RE. **Herpes zoster.** *N Engl J Med* 13 de outubro de 2013; 369: 1765-66. [Carta.]

"Houve um aumento de 36% na taxa de eventos adversos graves associados à vacina contra herpes zoster em pessoas com 60 anos de idade ou mais [em comparação com um grupo controle]. A eficácia e segurança da vacina contra o herpes zoster em idosos são questionáveis. "

- Para pessoas com 80 anos de idade ou mais, a vacina contra herpes zoster não é eficaz na prevenção de herpes zoster ou neuralgia pós-herpética e mais do que duplica a taxa de eventos adversos graves.

Uma nova vacina contra as telhas contém AS01 B - um adjuvante com efeitos desconhecidos a longo prazo

"A exacerbação ou desencadeamento de doenças imunomediadas em pessoas suscetíveis é uma preocupação hipotética para vacinas que contêm novos adjuvantes, como o AS01 B por causa de seus efeitos imunoestimuladores ".

Lal H, Cunningham AL, et al. **Eficácia de uma vacina com subunidade adjuvante de herpes zoster em adultos mais velhos.** *NEJM* 2015 28 de maio; 372: 2087-96.

- Um ensaio clínico de fase 3 de uma nova vacina contra o herpes zoster (chamada HZ / su) avaliou sua segurança e eficácia em adultos com 50 anos de idade ou mais.
- As reações da vacina dentro de 7 dias ocorreram em 84% dos receptores da vacina. As reações adversas que impediram as atividades diárias normais ocorreram em 17% dos receptores da vacina, em comparação com 3,2% no grupo do placebo. Reações sistêmicas,
- incluindo mialgia, fadiga, dor de cabeça, tremendo, febre e sintomas gastrointestinais, ocorreu em 66% dos receptores da vacina.
- As reações sistêmicas que impediram as atividades diárias normais foram mais frequentes após a segunda dose.
- Um novo adjuvante nesta vacina (AS01 B) tem efeitos desconhecidos a longo prazo e pode contribuir para algumas das reações adversas sistêmicas.
- A eficácia da vacina contra o herpes zoster foi de 97% em adultos com 50 anos ou mais, com seguimento médio de 3,2 anos.

Poliomielite, Hepatite B e Rotavírus

Os estudos neste capítulo fornecem evidências de riscos potenciais associados às vacinas contra poliomielite, hepatite B e rotavírus. Na Índia, uma campanha agressiva de vacinação contra a poliomielite foi seguida por uma epidemia de "paralisia flácida aguda não poliomielite" que é clinicamente indistinguível da paralisia da poliomielite, mas duas vezes mais mortal. Alguns estudos descobriram um risco aumentado de esclerose múltipla, artrite crônica e síndrome de Guillain-Barré (GBS) após a vacinação contra hepatite B. Resultados de outros estudos indicam que a vacina contra o rotavírus pode aumentar o risco de intussuscepção (dano intestinal que ameaça a vida) e doença de Kawasaki (uma grave doença auto-imune).

Milhares de crianças ficaram paralisadas após uma poliomielite campanha de vacinação

"Enquanto a Índia está livre da poliomielite há um ano, houve um grande aumento na paralisia flácida aguda não-poliomielite. Em 2011, houve 47.500 novos casos adicionais de paralisia flácida aguda não-poliomielite. Clinicamente indistinguível da paralisia da poliomielite, mas duas vezes mais mortal, a incidência de paralisia flácida aguda não-poliomielite foi diretamente proporcional às doses recebidas de poliomielite oral. "

Vashisht N, Puliye J. **Programa de pólio: vamos declarar vitória e seguir em frente.** *Indian J Med Ethics* 2012 abr-jun; 9 (2): 114-7.

- Este artigo investigou a ética médica de uma campanha de erradicação da poliomielite na Índia, que custou mais de US \$ 2,5 bilhões e foi seguida por um aumento exponencial nos casos de paralisia flácida aguda não-poliomielite.
- Nas regiões onde as crianças são vacinadas várias vezes, a taxa de paralisia flácida aguda não-poliomielite é até 35 vezes maior que as normas internacionais.
- A taxa de paralisia flácida aguda não poliomielite em um determinado ano se correlaciona com as doses cumulativas da vacina oral contra a poliomielite recebida nos três anos anteriores.
- As crianças que sofrem de paralisia flácida aguda não-poliomielite têm duas vezes o risco de morrer em comparação com aquelas com uma infecção selvagem da poliomielite. (Mais de 43% dos casos tiveram paralisia residual após 60 dias ou morreram.)
- O aumento significativo da paralisia flácida aguda não-poliomielite após a agressiva campanha de erradicação da poliomielite da Índia não foi investigado abertamente.
- Os desvios de tensão de enteropatógenos induzidos pela vacinação excessiva com a vacina oral contra a poliomielite podem ser um fator em altas taxas de paralisia flácida aguda não-poliomielite.
- Não é possível extinguir a poliomielite porque a sequência de seu genoma é conhecida e os cientistas podem ressuscitá-la a qualquer momento.
- A campanha de erradicação da poliomielite na Índia tem sido muito cara devido à quantidade de sofrimento humano e do ponto de vista monetário.

A vacina contra hepatite B aumenta significativamente o risco de esclerose múltipla e outras doenças auto-imunes graves

doenças

"As chances de exposição ao vírus da hepatite B em adultos dependem amplamente do estilo de vida. Os adultos devem tomar uma decisão de consentimento informado, avaliando os riscos e benefícios das vacinas contra hepatite B, sobre se devem ou não ser imunizadas. "

Geier DA, Geier MR. **Um estudo caso-controle de eventos adversos auto-imunes graves após a imunização contra hepatite B. Autoimunidade** Junho de 2005; 38 (4): 295-301.

- Este estudo calculou o risco de eventos adversos auto-imunes graves relatados ao banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos em Vacinas dos EUA (VAERS) após o recebimento da vacinação contra a hepatite B, em comparação com um grupo controle que recebeu uma vacina contendo tétano. Adultos que receberam a vacina contra hepatite B tiveram 5 vezes mais chances do que o grupo controle de desenvolver esclerose múltipla (odds ratio, OR = 5,2).
- O grupo vacinado com hepatite B também teve um risco significativamente aumentado de artrite reumatóide (OR = 18), neurite óptica (OR = 14), lúpus (OR = 9,1), alopecia (OR = 7,2), vasculite (OR = 2,6), e trombocitopenia (OR = 2,3).

Le Houézec D. **Evolução da esclerose múltipla na França desde o início da vacinação contra hepatite B. Immunol Res** 2014 dez; 60 (2-3): 219-25.

"Os números na França mostram um sinal estatístico definido em favor de um nexo de causalidade entre a vacina da hepatite B e a esclerose múltipla".

- Na França, os casos de esclerose múltipla aumentaram 65% nos anos seguintes a uma campanha nacional agressiva para aumentar as taxas de vacinação contra a hepatite B. Este artigo encontrou uma correlação significativa entre o número de doses de vacina contra hepatite B administradas e o número de casos de esclerose múltipla 1-2 anos depois.

A vacina contra hepatite B triplica o risco de desenvolver esclerose múltipla

"Esses achados são consistentes com a hipótese de que a imunização com a vacina recombinante contra hepatite B está associada a um risco aumentado de esclerose múltipla".

Hernán MA, Jick SS, et al. **Vacina recombinante contra hepatite B e o risco de esclerose múltipla: um estudo prospectivo.** *Neurologia* 14 de setembro de 2004; 63 (5): 838-42.

- Alguns estudos anteriores que avaliaram uma ligação potencial entre a vacina contra hepatite B e um risco aumentado de esclerose múltipla apresentaram limitações metodológicas significativas. Neste estudo, o General Practice Research Database (GPRD), contendo registros médicos abrangentes da prática clínica no Reino Unido, foi utilizado para
- comparar 163 pacientes com diagnóstico confirmado de esclerose múltipla com 1.604 controles selecionados aleatoriamente.
- Pacientes com esclerose múltipla tiveram 3 vezes mais chances de terem sido vacinados contra a hepatite B dentro de 3 anos antes da data dos primeiros sintomas quando comparados aos controles que não foram vacinados (odds ratio, OR = 3,1).
- Não houve aumento do risco de esclerose múltipla associada às vacinações contra tétano e influenza.

Mikaeloff Y, Caridade G, et al. **Vacina contra hepatite B e o risco de desmielinização inflamatória do SNC na infância.** *Neurologia* 10 de março de 2009; 72 (10): 873-80.

"A vacina Engerix B (hepatite B) parece aumentar esse risco, principalmente para a esclerose múltipla confirmada, a longo prazo."

- As crianças com um diagnóstico confirmado de esclerose múltipla tiveram uma probabilidade significativamente maior de receber a vacina da marca Engerix B (OR = 2,77).

As vacinas contra hepatite B e rubéola podem causar artrite

"Este estudo revelou que as vacinas contra rubéola e hepatite B para adultos foram estatisticamente associadas à artrite crônica que persistiu por pelo menos um ano."

Geier DA, Geier MR. **Um acompanhamento de um ano da artrite crônica após a vacinação contra rubéola e hepatite B com base na análise do banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos em Vacinas (VAERS).** *Clin Exp Rheumatol* 2002 nov-dez; 20 (6): 767-71.

- O banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos em Vacinas dos EUA (VAERS) foi analisado quanto a associações entre as vacinas contra rubéola e hepatite B em adultos e artrite crônica. O risco de desenvolver artrite crônica foi significativamente maior em adultos que receberam uma vacina contra rubéola (risco relativo, RR = 33) ou vacina contra hepatite B (RR = 6,1) em comparação com adultos que receberam uma vacina de controle de tétano.
- A artrite crônica ocorreu principalmente em mulheres aproximadamente 11 dias após a vacinação contra rubéola e 16 dias após a vacinação contra hepatite B.
- As reações à vacina contra artrite crônica podem envolver processos autoimunes.

Papa JE, Stevens A, et al. **O desenvolvimento de artrite reumatóide após a vacinação recombinante contra hepatite B.** *J Rheumatol* 1998; 25 (9): 1687-93.

"A vacina recombinante contra hepatite B pode desencadear o desenvolvimento de artrite reumatóide em ... indivíduos geneticamente suscetíveis".

- Os pesquisadores investigaram 11 pessoas que desenvolveram artrite reumatóide após a vacinação contra hepatite B. Todos os casos apresentaram artrite persistente por mais de 6 meses e todos os casos, exceto 2, ainda apresentaram artrite inflamatória 4 anos depois.

A síndrome de Guillain-Barré (um distúrbio neuromuscular que pode paralisar e matar) ocorre após a hepatite B ou vacinação contra influenza

"Nossos resultados sugerem que outras vacinas que não a vacina contra influenza podem estar associadas à síndrome de Guillain-Barré (GBS). O SGB relacionado à vacinação resulta em morte ou invalidez em um quinto dos indivíduos afetados. "

Souayah N, Nasar A, et al. **Síndrome de Guillain-Barré após a vacinação nos Estados Unidos: dados dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças / Sistema de Notificação de Eventos Adversos em Vacinas da Administração de Alimentos e Medicamentos (1990-2005).** *J Clin Neuromuscul Dis* Setembro de 2009; 11 (1): 1-6.

- A síndrome de Guillain-Barré (GBS) é um distúrbio imunológico que danifica as bainhas de mielina do sistema nervoso, causando fraqueza e paralisia muscular.
- Este estudo analisou o Sistema de Notificação de Eventos Adversos em Vacinas (VAERS) para determinar as taxas e características do GBS nos Estados Unidos após o recebimento de vacinas. Entre 1990 e 2005, houve 1000 casos de
- GBS relatados nos Estados Unidos após a vacinação.
- Em 77% dos casos, o aparecimento de GBS ocorreu dentro de 6 semanas após a vacinação. Em 20% dos casos, o SGB
- relacionado à vacina resultou em incapacidade ou morte. Em 63% dos casos, o GBS ocorreu após a vacinação contra influenza, 9%
- dos casos ocorreram após a vacinação contra hepatite B e 27% dos casos ocorreram após o recebimento de outras vacinas
- individuais ou combinações de vacinas.

A vacina contra rotavírus pode aumentar o risco de dano intestinal com risco de vida e doença de Kawasaki

"O presente estudo associa significativamente a vacinação RotaTeq a eventos adversos por intussuscepção".

Geier DA, King PG, et al. **A relação temporal entre a imunização com RotaTeq e os eventos adversos à intussuscepção no Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Vacinas (VAERS).**

Med Sci Monit 2012 fev; 18 (2): PH12-17.

- Este estudo analisou o Sistema de Notificação de Eventos Adversos em Vacinas (VAERS) para determinar se a vacina contra rotavírus está associada a um risco aumentado de intussuscepção (dano intestinal grave e doloroso que pode causar sangramento retal, exigindo atenção médica imediata).
- Os eventos adversos que ocorreram após a vacinação contra o rotavírus foram significativamente mais propensos a serem classificados como graves, permanentemente incapacitantes, exigindo hospitalização ou foram eventos adversos de intussuscepção com risco de vida quando comparados ao total de eventos adversos relatados ao VAERS.
- O aparecimento de eventos adversos por intussuscepção teve uma probabilidade significativamente maior de ocorrer de 3 a 7 dias após a vacinação - um período biologicamente plausível - em comparação com outros períodos pós-vacinação (razão de risco, RR = 2,7).

Geier DA, King PG, et al. **Eventos adversos da vacina RotaTeq e considerações políticas.** *Med Sci Monit* Março de 2008; 14 (3): PH9-16.

"Essas observações ... levantam sérias questões sobre o uso do RotaTeq nos EUA."

- Logo após a introdução da vacina contra rotavírus, foram notificados ao VAERS 160 casos de intussuscepção e 11 casos de doença de Kawasaki (uma grave doença autoimune), um aumento significativo em relação aos anos anteriores.

Alergias

Os estudos deste capítulo fornecem fortes evidências de que: a) crianças que contraíram sarampo tiveram uma probabilidade significativamente menor de desenvolver alergias do que crianças sem histórico de infecção por sarampo; b) crianças que contraíram varicela tiveram uma probabilidade significativamente menor de desenvolver asma e alergias do que crianças que sofreram vacinados contra varicela; c) crianças que nunca receberam a vacina MMR foram significativamente protegidas contra alergias; ed) crianças vacinadas contra coqueluche tiveram uma probabilidade significativamente maior do que as crianças não vacinadas de serem diagnosticadas com asma, febre do feno e alergias alimentares.

As crianças que contraem sarampo são significativamente menos propensas a desenvolver alergias do que as crianças vacinado contra sarampo

"Nossos dados sugerem que a infecção pelo sarampo pode proteger contra doenças alérgicas em crianças."

Rosenlund H, Bergstrom A, et al. **Doença alérgica e sensibilização atópica em crianças em relação à vacinação e infecção por sarampo.** *Pediatrics* Mar de 2009; 123 (3): 771-78.

- Este estudo investigou os registros de saúde de mais de 10.000 crianças em cinco países europeus para determinar se a contração ou a vacinação contra o sarampo afeta o risco de desenvolver alergias.
- As crianças que contraíram sarampo tiveram uma probabilidade significativamente menor de desenvolver sintomas alérgicos a alérgenos inalantes ou alimentares comuns (odds ratio, OR = 0,64) ou de serem diagnosticadas com alergias por um médico (OR = 0,51) do que as crianças que nunca contraíram sarampo.
- As crianças que foram vacinadas e nunca contraíram sarampo tiveram uma probabilidade significativamente maior de desenvolver rinoconjuntivite do que as crianças que não foram vacinadas e nunca contraíram sarampo (OR = 1,70).

Shaheen SO, Aaby P, et al. **Sarampo e atopia na Guiné-Bissau.** *Lanceta* 29 de junho de 1996; 347 (9018): 1792-96.

- Este estudo investigou 262 jovens adultos na África Ocidental para determinar se o sarampo protege contra a atopia (reação alérgica), definida por um teste positivo de picada na pele para um ou mais dos sete alérgenos.
- As crianças com histórico de sarampo eram significativamente menos propensas a ter alergias do que as crianças que foram vacinadas e não tinham histórico de sarampo (OR = 0,36).

Crianças com histórico de sarampo são significativamente menos provável desenvolver alergias do que crianças sem história de sarampo

"Os resultados deste estudo indicam que os achados de doenças alérgicas são menos frequentes em crianças com histórico de sarampo".

Kucukosmanoglu E, Cetinkaya F, et al. **Frequência de doenças alérgicas após o sarampo.** *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006 Jul-Ago; 34 (4): 146-49.

- Este estudo investigou a frequência de doenças alérgicas em crianças após contrair sarampo, em comparação com crianças sem histórico de sarampo.
 - As crianças que contraíram sarampo foram significativamente menos propensas a exibir sensibilidade aos ácaros que provocam reações alérgicas ou a necessitar de tratamento de emergência para asma quando comparadas a crianças sem histórico de sarampo.
 - Crianças sem histórico de sarampo eram significativamente mais propensas do que crianças com histórico de sarampo a necessitar de corticosteroide inalatório (para o controle da asma).
-

Kuyucu S, Saraçlar Y, et al. **Determinantes da sensibilização atópica em escolares turcos: efeitos de eventos pré e pós-natal e atopia materna.** *Pediatr Allergy Immunol* 2004 fev; 15 (1): 62-71.

- Este estudo analisou 78 fatores de risco potenciais para 13 alérgenos em 1.144 crianças turcas. Uma história de sarampo
- mostrou ser significativamente protetora contra a sensibilidade dos ácaros.

As crianças que contraem varicela têm uma probabilidade significativamente menor de desenvolver asma e alergias do que as crianças que são vacinadas contra varicela

"A infecção por varicela-zoster do tipo selvagem até 8 anos de idade demonstrou proteger contra dermatite atópica e asma".

Silverberg JI, Kleiman E, et al. **A varicela na infância está associada a distúrbios atópicos diminuídos, IgE, sensibilização alérgica e subconjuntos de leucócitos.** *Pediatr Allergy Immunol* 2012 fev; 23 (1): 50-58.

- Este estudo foi desenvolvido para determinar se as infecções por varicela do tipo selvagem protegem contra doenças alérgicas.
- Cem crianças com até 8 anos de idade que contraíram catapora naturalmente (varicela selvagem) foram comparadas com 323 crianças selecionadas aleatoriamente que foram vacinadas contra catapora.
- Crianças com até 8 anos de idade que contraíram catapora do tipo selvagem tiveram uma probabilidade significativamente menor que as crianças vacinadas de desenvolver asma (odds ratio, OR = 0,12), rinoconjuntivite alérgica (OR = 0,16) e dermatite atópica (OR = 0,57). Não houve associação com alergias alimentares.
-
- As crianças que contraíram varicela selvagem também tiveram níveis séricos totais de IgE diminuídos significativamente em comparação com as crianças que foram vacinadas contra a varicela. (Os níveis séricos de IgE são elevados em pessoas com doença alérgica.)
- Comparado às crianças vacinadas com varicela, a infecção por varicela-zoster do tipo selvagem diminuiu a sensibilização alérgica em 89% (OR = 0,11).

As crianças que nunca receberam a vacina MMR foram protegido contra alergias

"A prevalência de atopia é menor em crianças de famílias antroposóficas do que em crianças de outras famílias. Fatores de estilo de vida associados à antroposofia podem diminuir o risco de atopia na infância. "

Alm JS, Swartz J, et al. **Atopia em filhos de famílias com estilo de vida antroposófico.** *Lanceta*

1 de maio de 1999; 353 (9163): 1485-88.

- Este estudo investigou a prevalência de atopia em crianças de famílias com estilo de vida antroposófico. (Atopia refere-se a alergias. Um estilo de vida antroposófico evita vacinas e antibióticos.)
- Os cientistas compararam 295 crianças antroposóficas de 5 a 13 anos de idade com 380 controles pareados por idade.
- Crianças antroposóficas apresentaram uma prevalência significativamente menor de alergias - menos asma brônquica, dermatite atópica e rinoconjuntivite alérgica - do que os controles (odds ratio, OR = 0,62).
- Crianças que nunca receberam a vacina MMR tiveram uma prevalência significativamente menor de alergias (OR = 0,67).

Flöistrup H, Swartz J. et al. **Doença alérgica e sensibilização em escolares Steiner.** *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jan; 117 (1): 59-66.

"Crianças que receberam vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola mostraram um risco aumentado de rinoconjuntivite, enquanto a infecção por sarampo foi associada a um menor risco de eczema mediado por IgE".

- Este estudo comparou 4.606 crianças antroposóficas de 5 a 13 anos de idade com 2.024 controles para determinar fatores que diminuam o risco de alergias.

- As crianças que receberam a vacina MMR apresentaram maior probabilidade de desenvolver rinoconjuntivite. A infecção natural pelo sarampo reduziu o risco de eczema.

Várias crianças com uma doença cutânea alérgica sensível a alimentos tiveram uma clara melhora em seus sintomas após eles contraíram sarampo

"Cinco pacientes com dermatite atópica sensíveis ao ovo de galinha foram observados antes e depois da infecção natural pelo vírus do sarampo. Dentro de quatro semanas após a infecção natural pelo vírus do sarampo, as lesões eczematosas melhoraram claramente em quatro dos cinco pacientes nos quais nenhum alimento agressor foi eliminado, nem drogas antialérgicas, esteróides sistêmicos e pomadas esteróides administradas. "

Kondo N, Fukutomi O, et al. **Melhoria da dermatite atópica sensível aos alimentos, acompanhada de respostas linfocitárias reduzidas ao antígeno alimentar após infecção natural pelo vírus do sarampo.** *Clin Exp Allergy* Jan de 1993; 23 (1): 44-50.

- Crianças com alergias alimentares e dermatite atópica (erupções cutâneas secas, escamosas e com coceira) tiveram melhorias notáveis em seus sintomas após contrair sarampo.

Crianças que foram vacinadas contra coqueluche ou MMR eram significativamente mais propensas do que as crianças não vacinadas a serem diagnosticadas com asma e eczema

"Neste estudo observacional analisando registros informatizados da atenção primária, encontramos uma associação entre a vacinação MMR e DPPT e a incidência de asma e eczema ...".

McKeever TM, Lewis SA, et al. **Vacinação e doenças alérgicas: um estudo de coorte de nascimentos.** *Am J Saúde Pública* 2004 jun; 94 (6): 985-89.

- Este estudo examinou os registros de saúde de 29.238 crianças entre o nascimento e os 11 anos de idade para determinar se as vacinações com DPPT (difteria, poliomielite, coqueluche e tétano) e MMR afetam a incidência de asma e eczema diagnosticados por médicos. Houve uma associação estatisticamente significativa muito forte entre a exposição
- ao DPPT ou MMR e um risco aumentado de desenvolver asma e eczema. Esse vínculo permaneceu forte mesmo depois que os autores ajustaram as diferenças na frequência com que as crianças vacinadas e não vacinadas foram levadas ao médico.
- As crianças vacinadas com DPPT tiveram 14 vezes mais chances de serem diagnosticadas com asma do que as crianças não vacinadas (taxa de risco, HR = 14) e 9 vezes mais chances de serem diagnosticadas com eczema (HR = 9,4).
- As crianças vacinadas com MMR tiveram 3,5 vezes mais chances de serem diagnosticadas com asma do que as crianças não vacinadas (FC = 3,5) e 4,6 vezes mais chances de serem diagnosticadas com eczema (FC = 4,6).
- Depois de estratificar as crianças em faixas etárias menores e ajustar para menos consultas médicas de crianças não vacinadas - porque crianças com menos consultas médicas têm menos oportunidades de serem diagnosticadas com alergias - os autores concluíram que as vacinas não são um fator de risco para doenças alérgicas.

223

As crianças que receberam a vacina contra a coqueluche tiveram 2 a 5 vezes mais chances do que as crianças não vacinadas de diagnosticado com asma

"As chances de ter um histórico de asma foram duas vezes maiores entre os indivíduos vacinados do que entre os não vacinados".

Hurwitz EL, Morgenstern H. **Efeitos da vacinação contra difteria-tétano-pertussis ou tétano em alergias e sintomas respiratórios relacionados a alergias em crianças e adolescentes nos Estados Unidos.** *J Physiol Manipulativo* 2000 fev; 23 (2): 81-90.

- Este estudo examinou se existe uma associação entre crianças que receberam a vacina contra difteria-tétano-pertussis ou tétano e alergias subsequentes e sintomas respiratórios relacionados à alergia.
- As crianças vacinadas tiveram duas vezes mais chances de serem diagnosticadas com asma do que as crianças não vacinadas e 63% mais chances de serem diagnosticadas com um sintoma respiratório relacionado à alergia nos últimos 12 meses.

224

Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. **Vacinação contra coqueluche e asma: existe algum link?** *JAMA* 1994; 272 (8): 592-93. [Carta.]

- Os pesquisadores investigaram 446 crianças (idade média de 8 anos) que foram amamentadas por mais de um ano e receberam apenas leite materno nos primeiros 6 meses.
- Entre as 243 crianças que receberam a vacina contra coqueluche, 10,7% foram diagnosticadas com asma, em comparação com 2% das 203 crianças que não foram vacinadas - um aumento de cinco vezes.

225

As crianças vacinadas contra coqueluche apresentaram uma probabilidade significativamente maior do que as crianças não vacinadas de desenvolver asma, febre do feno e alergias alimentares

"No grupo não vacinado, não houve associações significativas entre infecção por coqueluche e distúrbios atópicos. No grupo vacinado, todas as associações entre infecção por coqueluche e distúrbios atópicos foram positivas. "

Bernsen RM, Nagelkerke NJ, et al. **Relato de infecção por coqueluche e risco de atopia em crianças vacinadas e não vacinadas de 8 a 12 anos de idade.** *Pediatr Allergy Immunol* 2008 fev; 19 (1): 46-

52

- Este estudo avaliou uma associação entre infecção por coqueluche e doenças alérgicas, dividindo 1.872 crianças de 8 a 12 anos em dois grupos que foram vacinados contra coqueluche ou não contra coqueluche no primeiro ano de vida.
 - As crianças vacinadas contra coqueluche apresentaram duas vezes mais chances de asma (OR = 2,24), febre do feno (OR = 2,35) e alergias alimentares (OR = 2,68).
-

226

Kemp T, Pearce N, et al. **A imunização infantil é um fator de risco para asma ou alergia infantil?** *Epidemiologia* 1997 Nov; 8 (6): 678-80.

- Na Nova Zelândia, os pesquisadores investigaram 1.265 crianças e descobriram que, das que receberam vacinas contra difteria-tétano-pertussis e poliomielite, 23% tiveram episódios de asma e 30% tiveram consultas para outras doenças alérgicas.
- As crianças que não receberam essas vacinas não tiveram episódios de asma registrados ou consultas por doenças alérgicas.

As crianças que receberam suas vacinas contra a coqueluche mais tarde do que o recomendado tiveram uma probabilidade significativamente menor

asma

“Descobrimos uma associação entre o momento da administração da difteria-pertussis-tétano (DPT) e o início da asma aos 7 anos de idade. A administração atrasada da primeira dose de DPT por mais de 2 meses a partir do período recomendado de 2 meses foi associada a um risco reduzido de asma infantil em 50%. ”

McDonald KL, Huq SI, et al. **O atraso na vacinação contra difteria, coqueluche e tétano está associado a um risco reduzido de asma infantil.** *J Allergy Clin Immunol* Março de 2008; 121 (3): 626-31.

- Este estudo analisou registros de saúde de 11.531 crianças canadenses para determinar se o momento da vacinação contra difteria-pertussis-tétano (DPT) altera as chances de desenvolver asma aos 7 anos de idade.
- Espera-se que as crianças recebam vacinações contra difteria-coqueluche-tétano aos 2, 4, 6 e 18 meses de idade. Em crianças cuja primeira dose foi adiada por mais de 2 meses, o risco de desenvolver asma foi reduzido pela metade.
- As chances de desenvolver asma diminuíram ainda mais em crianças com atrasos nas três primeiras doses.
- As taxas de prevalência de asma diminuíram significativamente de 13,8% quando a primeira dose foi administrada aos 2 meses de idade para 10,3% quando adiada até 3 meses de idade, para 9,1% quando adiada até 4 meses de idade e para 5,9% quando adiada após 4 meses de idade. Os ajustes feitos na frequência das visitas à saúde, no número de irmãos e na renda familiar não alteraram os achados do estudo.

As crianças que receberam os seus tiros de coqueluche, MMR ou tuberculose (BCG) depois do recomendado foram significativamente menos provável de desenvolver febre do feno

"As chances de febre do feno caem constantemente com o aumento do atraso na vacinação para DTP e MMR, e os testes de tendência são significativos. O adiamento da imunização de rotina no início da vida está associado a uma redução no risco de febre do feno. "

Bremner SA, Carey IM, et al. **Momento das imunizações de rotina e subsequente risco de febre do feno.** *Arch Dis Child* 2005; 90: 567-73.

- Este estudo analisou duas grandes bases de dados do Reino Unido contendo registros de saúde de mais de 116.000 crianças para determinar se o momento das vacinas contra DTP, MMR e BCG afeta o risco subsequente de febre do feno.
- As crianças que não receberam a terceira dose de DTP antes do primeiro aniversário tiveram um risco reduzido de 40% de desenvolver febre do feno em comparação com as crianças que foram vacinadas aos 5 meses de idade, conforme recomendado (OR = 0,60).
- As crianças que não receberam a primeira vacina MMR até os 2 anos de idade tiveram um risco reduzido de 38% de desenvolver febre do feno em comparação com as crianças que foram vacinadas aos 14 meses de idade, conforme recomendado (OR = 0,62).
- As crianças que receberam a vacina BCG antes do segundo aniversário tiveram um risco significativamente maior de desenvolver febre do feno em comparação com as crianças que nunca a receberam ou a receberam mais tarde (OR = 1,34).
- Os ajustes feitos na frequência das visitas à saúde não alteraram os resultados do estudo.

Convulsões

Os estudos deste capítulo fornecem fortes evidências de que as vacinas infantis aumentam significativamente o risco de convulsões. As crianças têm quase 8 vezes mais chances de apresentar eventos epiléticos nas 24 horas seguintes às vacinações contra coqueluche-pólio-Hib, quando comparadas às crianças que não foram vacinadas recentemente. Eles são 6 vezes mais propensos a ter convulsões 6 a 11 dias após serem vacinados com MMR do que em outros momentos. Convulsões relacionadas à vacina e síndromes de epilepsia geralmente são não febris, graves e com risco de vida.

As vacinas infantis aumentam significativamente o risco de convulsões

"A vacinação com DTap-IPV-Hib foi associada a um risco aumentado de convulsões febris no dia das duas primeiras vacinas".

Sun Y, Christensen J. et al. **Risco de convulsões febris e epilepsia após vacinação com difteria, tétano, coqueluche acelular, poliovírus inativado e *Haemophilus influenzae* tipo B.** *JAMA* 22 de fevereiro de 2012; 307 (8): 823-31.

- Um estudo de coorte de base populacional e um estudo de série de casos de 378.834 crianças foram realizados para determinar o risco de convulsões febris e epilepsia após o recebimento de cada uma das três vacinas recomendadas para DTap-poliomielite Hib.
- As crianças vacinadas de acordo com o esquema recomendado tinham quase 8 vezes mais chances de ter convulsões febris no dia de suas primeiras vacinas (taxa de risco, HR = 7,69) e 4 vezes mais chances no dia de suas segundas vacinas (HR = 4,39), do que crianças que não foram vacinadas recentemente.
- A difteria, tétano, coqueluche acelular, poliovírus inativado e *Haemophilus influenzae* As vacinas tipo B (DTaP-IPV-Hib) foram administradas como uma única injeção combinada, portanto não foi possível determinar qual das vacinas causou as convulsões febris. As crianças que receberam uma vacina pneumocócica juntamente com a combinação de vacina DTap-poliomielite aumentaram significativamente os riscos de convulsões febris nos dias em que receberam o primeiro, o segundo e o terceiro conjuntos de vacinas e por até 3 dias após o segundo conjunto de vacinas.
- Crianças vacinadas e não vacinadas tiveram um risco semelhante de epilepsia após os 15 meses de idade. As taxas de risco foram ajustadas para idade gestacional, peso ao nascer e história dos pais de epilepsia.

Crianças vacinadas têm um risco significativamente aumentado de convulsões

"Este estudo sugere que pode haver diferenças imunogenéticas subjacentes às convulsões febris associadas à vacina em comparação com outras convulsões febris".

Tartof SY, Tseng HF, et al. **Explorando os fatores de risco para convulsões febris associadas à vacina e não associadas à vacina em uma grande coorte pediátrica.** *Vacina* 7 de maio de 2014; 32 (22): 2574-81.

- Este estudo analisou registros de saúde de 265.275 crianças de 6 meses a 3 anos e comparou convulsões febris associadas à vacina (aquelas que ocorreram até 15 dias após qualquer vacina) com convulsões febris associadas à vacina (aquelas que ocorreram fora deste período).
- As crianças vacinadas recentemente tiveram um risco significativamente aumentado de convulsões febris (RR = 1,63).
- Crianças com baixos índices de Apgar de um minuto tiveram um risco significativamente aumentado de convulsões febris associadas à vacina (RR = 3,40), mas nenhum risco aumentado de convulsões febris associadas à vacina.
- As crianças afro-americanas, asiáticas e hispânicas tiveram um risco significativamente maior de convulsões febris em comparação às crianças brancas.

Principi N, Esposito S. **Vacinas e convulsões febris.** *Especialista em Rev Vacinas* 2013 ago; 12 (8): 885-92.

"A administração da vacina é a segunda principal causa de convulsões febris."

- Vacinas para coqueluche, sarampo e gripe têm sido associadas a convulsões febris.

As convulsões relacionadas à vacina geralmente são não febris, graves e com risco de vida

"Convulsões associadas à vacinação presentes no cenário de várias síndromes de epilepsia, incluindo epilepsias graves na infância, em mais de 10% dos casos."

de Spiczak S. Helbig I et al. **Estudo retrospectivo de base populacional sobre convulsões relacionadas à vacinação infantil.** *Epilepsia* Agosto de 2011; 52 (8): 1506-12.

- Este estudo foi realizado para descrever o tipo e a frequência de crises e síndromes de epilepsia em crianças após a vacinação.
- Um grande banco de dados alemão de eventos adversos após a vacinação foi analisado para relatos de convulsões e epilepsias em crianças de 0 a 6 anos de idade. De todas as crises confirmadas após a vacinação, 15,4% eram não febris.
-
- De todas as crianças com eventos epiléticos confirmados após a vacinação, 12,6% exibiram várias síndromes de epilepsia pediátrica, 11,7% foram diagnosticadas com epilepsias graves na infância e 8,5% apresentaram status epilético (crise epilética prolongada e com risco de vida). Os eventos epiléticos ocorreram em
- média 24 horas após o recebimento das vacinas inativadas e 7,5 dias após as vacinas atenuadas.

A vacina MMR aumenta significativamente o risco de convulsões

"A taxa de taxa de convulsões febris aumentou durante as duas semanas após a vacinação com MMR".

Vestergaard M, Hviid A, et al. **Vacinação com MMR e convulsões febris: avaliação de subgrupos suscetíveis e prognóstico a longo prazo.** *JAMA* 21 de julho de 2004; 292 (3): 351-57.

- Este estudo analisou dados de 537.171 crianças para determinar as taxas de incidência de convulsões febris após a vacinação com MMR.
- As convulsões febris tiveram uma probabilidade quase três vezes maior de ocorrer durante as duas semanas após a vacinação com MMR do que em outros momentos (taxa de incidência, RR = 2,75).
- Os irmãos de crianças com histórico de convulsões febris e crianças com histórico pessoal de convulsões febris aumentaram significativamente o risco de convulsões durante as duas semanas após a vacinação com MMR.
- As crianças com convulsões febris após a vacinação com MMR aumentaram significativamente o risco de convulsões adicionais (recorrentes) em comparação com as crianças que não foram vacinadas no momento da primeira convulsão febril.

234

**Convulsões febris são eventos adversos graves que ocorrem em níveis
significativamente elevados após a vacinação com MMR**

"Este estudo confirma a associação conhecida entre a vacinação MMR e convulsões febris".

Gold M, Dugdale S, et al. **Uso do Registro de Imunização da Infância Australiana para vinculação de dados de segurança de vacinas.** *Vacina* 11 de junho de 2010; 28 (26): 4308-11.

- Os pesquisadores vincularam os dados da vacinação infantil australiana aos dados do hospital para confirmar um risco aumentado de convulsões febris 6 a 11 dias após a vacinação.

235

Miller E, Andrews N, et al. **Riscos de convulsão e meningite asséptica após a vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola no Reino Unido.** *Am J Epidemiol* 15 de março de 2007; 165 (6): 704-9.

"Foi encontrada uma incidência relativa elevada de convulsão no período de 6 a 11 dias após o recebimento do [MMR] (incidência relativa = 6,26), consistente com os efeitos conhecidos do componente sarampo da vacina MMR".

236

Feenstra B, Pasternak B, et al. **Variantes comuns associadas a convulsões febris gerais e relacionadas à vacina MMR.** *Nat Genet* 2014 dez; 46 (12): 1274-82.

"As convulsões febris representam um evento adverso sério após a vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR)".

As vacinas contra sarampo-caxumba-rubéola-varicela (MMRV) e MMR aumentam significativamente o risco de convulsões

"Os fornecedores que recomendam o MMRV devem comunicar aos pais que isso aumenta o risco de febre e convulsão em relação ao já associado às vacinas que contêm sarampo".

Klein NP, Fireman B, et al. **Vacina combinada sarampo-caxumba-rubéola-varicela e risco de convulsões febris.** *Pediatrics* 2010 Jul; 126 (1): e1-8.

- O Vaccine Safety Datalink, patrocinado pelo CDC, foi usado para comparar o risco de convulsões entre 459.461 crianças americanas de 12 a 23 meses de idade que receberam a vacina contra sarampo caxumba-rubéola-varicela (MMRV) e aquelas que receberam vacinas MMR e varicela (MMR + V) separadamente.
- O risco de convulsão era duas vezes maior 7-10 dias após MMRV do que após MMR + V (risco relativo, RR = 1,98).
- As crianças tiveram quase 8 vezes mais chances de ter convulsões 8 a 10 dias após a vacinação com MMRV (RR = 7,6), 4 vezes mais após MMR + V (RR = 4,0) e 3,7 vezes mais após MMR (RR = 3,7) , comparado com o risco de convulsão em outros dias. Mais de 90% das crises foram agudas e 87% eram crises febris.
-



O'Leary ST, Suh CA, et al. **Convulsões febris e vacina contra sarampo-caxumba-rubelavaricela (MMRV): o que os médicos da atenção básica pensam?** *Vacina* 6 de novembro de 2012; 30 (48): 6731-33.

"Depois de receber dados sobre o risco de convulsão febril após o MMRV, poucos médicos relatam que recomendariam o MMRV a uma criança saudável de 12 a 15 meses".

As crianças que recebem MMRV têm duas vezes o risco de convulsões em comparação com as crianças que recebem MMRV e vacinas contra varicela separadamente

"Observamos um aumento notável na incidência de crises nos 7 a 10 dias após a combinação da vacina, que se encaixa no período biologicamente plausível para crises febris após uma vacina que contenha sarampo".

MacDonald SE, Dover DC, et al. **Risco de convulsões febris após a primeira dose da vacina sarampo-caxumba-rubéola-varicela: um estudo de coorte de base populacional.** *CMAJ* 2014 5 de agosto; 186 (11): 824-

29

- Este estudo comparou o risco de convulsões entre 277.774 crianças canadenses de 12 a 23 meses de idade que receberam a vacina combinada sarampo-caxumba-rubelavaricela (MMRV) e aquelas que receberam as vacinas MMR e varicela (MMR + V) separadamente no mesmo dia. A incidência de convulsões nos 42 dias anteriores à vacinação
- foi comparada com a incidência de convulsões durante o "período de pico" biologicamente plausível 7 a 10 dias após a vacinação.
- As crianças que foram vacinadas com MMRV tiveram 6 vezes mais chances de ter convulsões 7 a 10 dias após a vacinação em comparação com o período de controle 42 dias antes da vacinação (risco relativo, RR = 6,57).
- As crianças que foram vacinadas com MMR + V separadamente no mesmo dia tiveram 3 vezes mais chances de ter convulsões 7 a 10 dias após a vacinação em comparação com o período de controle 42 dias antes da vacinação (RR = 3,30).
- As crianças que foram vacinadas com MMRV tiveram duas vezes o risco de convulsões 7 a 10 dias após a vacinação em comparação com as crianças que receberam as vacinas MMR e varicela separadamente (RR = 1,99).
- As crianças que têm convulsões febris são frequentemente levadas ao médico ou hospital para atendimento emergencial.

A vacinação com MMRV (sarampo-caxumba-rubéola-varicela) aumenta significativamente o risco de hospitalizado por convulsões febris

"Este estudo sugere um aumento de 2 a 4 vezes no risco de convulsões febris no intervalo de 5 a 12 dias após a primeira dose da imunização com MMRV em comparação à imunização com MMR, e um aumento de 1,5 a 3,5 vezes em comparação à imunização com MMR + V . "

Schink T, Holstiege J, Garbe E. **Estudo epidemiológico das convulsões febris após a primeira dose da vacina MMRV em comparação com a primeira dose da vacina MMR ou MMR + V.** Apresentação na 57ª Reunião Anual da Sociedade Alemã de Ciência da Computação Médica, Biometria e Epidemiologia (GMDS), setembro de 2012.

- Este estudo analisou os registros de saúde de 270.824 crianças alemãs para determinar o risco de ser hospitalizado com um diagnóstico de convulsões febris após a vacinação com MMRV em comparação com a vacinação com MMR ou MMR mais varicela administrada separadamente no mesmo dia.

Schink T., Holstiege J. et al. **Risco de convulsões febris após a vacinação com MMRV em comparação com a vacinação com MMR ou MMR + V.** *Vacina* 2014 fev 3; 32 (6): 645-50.

- As crianças alemãs tiveram 4 vezes mais chances de serem hospitalizadas com convulsões febris 5 a 12 dias após a vacinação com MMRV em comparação com as crianças que receberam MMR (odds ratio, OR = 4,1) e 3,5 vezes mais que as crianças que receberam MMR + V separadamente em no mesmo dia (OR = 3,5).

As vacinas DTP e MMR aumentam significativamente a risco de convulsões

"Existem riscos significativamente elevados de convulsões febris no dia do recebimento da vacina DTP e 8 a 14 dias após o recebimento da vacina MMR".

Barlow WE, Davis RL, et al. **O risco de convulsões após o recebimento da vacina contra coqueluche de células inteiras ou sarampo, caxumba e rubéola.** *N Engl J Med* 30 de agosto de 2001; 345 (9): 656-61.

- Os dados do Vaccine Safety Datalink (VSD) patrocinado pelo CDC foram analisados para determinar o risco de convulsões entre 679.942 crianças após a vacinação com DTP e MMR. Os bebês vacinados com DTP tiveram 9 vezes mais chances de ter convulsões no dia da vacinação do que os recém-vacinados recentemente (RR = 9,27). As crianças vacinadas com MMR tiveram quase três vezes mais chances de ter convulsões 8 a 14 dias após a vacinação (RR = 2,83).

Pruna D, Balestri P, et al. **Epilepsia e vacinação: diretrizes italianas.** *Epilepsia* 2013 out; 54 Supl 7: 13-22.

"A vacinação contra difteria-tétano-pertussis (DTP) e a vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR) aumentam significativamente o risco de convulsões febris".

Diabetes

Os trabalhos científicos deste capítulo fornecem fortes evidências de que as vacinas infantis aumentam significativamente o risco de desenvolver diabetes tipo 1. Em um estudo, crianças que receberam 4 doses do *Haemophilus influenzae* A vacina do tipo B (Hib) teve uma probabilidade significativamente maior do que as crianças que não receberam doses da vacina de desenvolver o diabetes tipo 1 aos 7 anos de idade. Outros artigos mostram um risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 1 após as vacinas contra hepatite B, MMR e coqueluche. Epidemias de diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica também têm sido associadas a vacinas.

A vacina Hib aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 1

"A exposição à imunização com Hib está associada a um risco aumentado de diabetes dependente de insulina (IDDM)."

Classen JB, Classen DC. **Aglomerção de casos de diabetes dependente de insulina (IDDM) ocorridos três anos após *Gripe Hemophilus A* imunização B (HiB) apóia a relação causal entre a imunização e o IDDM. *Autoimunidade*** Julho de 2002; 35 (4): 247-53.

- Mais de 240.000 crianças foram divididas em três grupos. Um grupo não recebeu doses da *Haemophilus influenzae* vacina do tipo B (Hib); outro grupo recebeu 1 dose; o terceiro grupo recebeu 4 doses da vacina Hib.
- Nas idades de 7 e 10, o número de casos de diabetes tipo 1 nos três grupos foi registrado. Aos 7 anos, havia mais 54 casos por 100.000 crianças no grupo que recebeu 4 doses da vacina Hib versus o grupo que não recebeu doses - um aumento de 26%. Aos 10 anos, houve mais 58 casos por 100.000 crianças no grupo que recebeu 4 doses versus o grupo que não recebeu doses.
- A maioria dos casos extras de diabetes ocorreu em grupos estatisticamente significativos 38 a 46 meses após a vacinação contra Hib, apoiando uma relação causal.
- Os ratos que receberam as vacinas contra Hib tiveram um risco aumentado de desenvolver IDDM.

Wahlberg J., Fredriksson J. et al. **As vacinas podem induzir autoanticorpos relacionados ao diabetes em crianças de um ano de idade. *Ann NY Acad Sci* 2003 Nov; 1005: 404-8.**

- Este artigo fornece evidências de que as vacinas contribuem para alterações no processo imunológico que eventualmente podem levar ao diabetes tipo 1.
- Ao analisar a indução de autoanticorpos, os níveis de título de IA-2A (marcadores de anticorpos sensíveis associados ao desenvolvimento de diabetes tipo 1) foram significativamente

maior em crianças que receberam a vacina Hib.

Comentários profissionais comprovam uma associação positiva entre a vacina Hib e o diabetes tipo 1

"A incidência de muitas outras doenças imunológicas crônicas além do diabetes - incluindo asma, alergias e cânceres imunomediados - aumentou rapidamente e também pode estar ligada à imunização".

Classen JB, Classen DC. **O público deve ser informado de que as vacinas podem ter efeitos adversos a longo prazo.** *BMJ* 1999 16 de janeiro; 318 (7177): 193. [Carta.]

- Vacinação contra *Haemophilus influenzae* o tipo b (Hib) a partir dos 2 meses de idade está associado a um risco aumentado de diabetes tipo 1.
- O risco aumentado de diabetes em crianças vacinadas com Hib é maior que o declínio esperado nas complicações de *H. Influenzae* meningite.
- O público deve ser informado sobre os efeitos adversos a longo prazo das vacinas e exigir estudos de segurança adequados antes de campanhas de vacinação generalizadas.

Classen JB, Classen DC. **Associação entre diabetes tipo 1 e vacina Hib: provável relação causal.** *BMJ* 23 de outubro de 1999; 319 (7217): 1133. [Carta.]

- Aumentos distintos no diabetes foram documentados nos Estados Unidos e no Reino Unido após as campanhas de vacinação infantil contra o Hib.
- As crianças que receberam 4 doses da vacina Hib tiveram uma probabilidade significativamente maior de desenvolver diabetes tipo 1 aos 7 anos do que as crianças que não receberam doses da vacina Hib (risco relativo, RR = 1,26).
- Os dados confirmam um nexos de causalidade estatisticamente significativo entre *Haemophilus influenzae* vacina tipo b (Hib) e diabetes tipo 1.
- O risco potencial da vacina Hib excede o benefício esperado.

A vacina hep B aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 1

"O diabetes mellitus dependente de insulina (IDDM) é um distúrbio autoimune comum, e a estimulação imunológica com uma variedade de estimulantes imunológicos tem sido associada a um aumento da autoimunidade em animais e humanos. Portanto, é previsível que, ao imunizar uma grande população de crianças, você possa medir um risco significativamente maior de IDDM. "

Classen JB. **O agrupamento de casos de IDDM 2 a 4 anos após a imunização contra hepatite B é consistente com o agrupamento após infecções e a progressão para IDDM em indivíduos positivos para autoanticorpos.** *Open Pediatr Med J* 2008; 2: 1-6.

- Este artigo analisou dados da Nova Zelândia, Itália e França, confirmando um risco significativamente aumentado de IDDM associado à vacina contra hepatite B.
- Na Nova Zelândia, a incidência de DMID em crianças de 0 a 14 anos de idade aumentou 48% após o início de um programa de vacinação contra hepatite b. Na Itália, as crianças vacinadas contra hepatite B desenvolveram diabetes tipo 1 a uma taxa significativamente mais alta que as crianças não vacinadas (RR = 1,40).
- Na França, a incidência de DMID em crianças de 0 a 4 anos de idade aumentou 61% após o início de um programa de vacinação contra hepatite B. Um aumento significativo também ocorreu em crianças de 10 a 14 anos (RR = 1,31).
- Há um atraso de 2-4 anos entre a vacinação contra hepatite B e um aumento na incidência de IDDM, o que é consistente com uma relação causal.

Classen JB. **Epidemia de diabetes segue o programa de imunização contra hepatite B.** *NZ Med J* 24 de maio de 1996; 109 (1022): 195. [Carta.]

- Em 1988, a Nova Zelândia começou a vacinar crianças contra a hepatite B. Os casos de diabetes tipo 1 dispararam de 11,2 casos por 100.000 crianças nos anos pré-vacinais para 18,1 casos por 100.000 crianças nos anos pós-vacinais.

Casos de diabetes tipo 1 aumentaram após a introdução de vacinas MMR e coqueluche

"As descobertas atuais indicam que existem grupos de casos de diabetes mellitus tipo 1 ocorrendo 2-4 anos após a imunização com as vacinas contra coqueluche, MMR e BCG (tuberculose)".

Classen JB, Classen DC. **O agrupamento de casos de diabetes mellitus tipo 1 que ocorrem 2-4 anos após a vacinação é consistente com o agrupamento após infecções e a progressão para diabetes mellitus tipo 1 em indivíduos positivos para autoanticorpos.** *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 abr-maio; 16 (4): 495-508.

- Este artigo encontrou aumentos acentuados na incidência de diabetes tipo 1 2-4 anos após a introdução das vacinas MMR e pertussis.
- Um declínio no diabetes tipo 1 ocorreu 3-4 anos após a interrupção das vacinas contra coqueluche e tuberculose.

Classen JB. **O momento da imunização afeta o desenvolvimento de diabetes em roedores.** *Autoimunidade* 1996; 24 (3): 137-45.

"O momento e o conteúdo das vacinas humanas podem afetar o desenvolvimento do diabetes".

- Este estudo foi desenhado para determinar o efeito das vacinas no desenvolvimento de diabetes independente de insulina em camundongos e ratos.
- A injeção de roedores com a vacina contra coqueluche a partir das 8 semanas de vida (e não antes das 2 semanas de idade) foi associada a uma maior incidência de diabetes.
- Os ensaios clínicos de novas vacinas humanas não foram projetados para detectar o desenvolvimento de diabetes independente da insulina após o recebimento dessas vacinas.

252

A vacina contra caxumba pode aumentar o risco de desenvolver diabetes tipo 1

"A vacinação contra caxumba pode não fornecer proteção contra diabetes mellitus, pode até provocá-la."

Otten A, Helmke K, et al. **Caxumba, vacinação contra caxumba, anticorpos para células ilhotas e a primeira manifestação de diabetes mellitus tipo I.** *Behring Inst Mitt* 1984 Jul; (75): 83-88.

- Os anticorpos das células das ilhotas geralmente ocorrem no início do diabetes em crianças e aproximadamente 3 semanas após a infecção pela caxumba, sustentando uma ligação entre infecções por vírus e diabetes. A vacina contra caxumba contém um vírus vivo
- de caxumba atenuado, fornecendo uma conexão plausível entre a vacinação contra a caxumba e o diabetes.

253

Quast U, Hennessen W, Widmark RM. **Vacina induzida doenças semelhantes a caxumba.** *Dev Biol Stand* 1979; 43: 269-72.

- Este artigo investigou 16 casos de caxumba e 2 casos de diabetes mellitus que ocorreram após a vacinação contra caxumba.

254

Sinaniotis CA, Daskalopoulou E, et al. **Diabetes mellitus após vacinação contra caxumba.** *Arch Dis Child* 1975 set; 50 (9): 749-50. [Carta.]

- Esses pesquisadores foram os primeiros a documentar um caso de diabetes infantil após a vacinação contra caxumba.

Todas as vacinas têm potencial para induzir diabetes; o risco pode ser ainda maior em famílias com histórico de diabetes

"Os resultados deste estudo são consistentes com estudos anteriores que mostram uma associação entre vacinas e diabetes tipo 1".

Classen JB. **Risco de diabetes induzido por vacina em crianças com histórico familiar de diabetes tipo 1.** *Open Pediatr Med J* 2008; 2: 7-10.

- Este artigo analisou 11 anos de dados em saúde para avaliar a ligação entre as vacinas na infância e o desenvolvimento de diabetes tipo 1. Vacinas para *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), MMR, poliomielite, coqueluche de células inteiras e a vacina combinada de poliomielite inativada por difteria e tétano foram associadas a um risco significativamente aumentado de diabetes tipo 1.
- Uma dose de MMR aumentou o risco de diabetes em 88%. Duas doses da vacina oral contra a poliomielite dobraram o risco de diabetes (taxa de taxa, RR = 2,01).
- Uma criança com um irmão que já tem diabetes tipo 1 pode ter 70 a 150 vezes mais chances de desenvolver diabetes com uma vacina Hib do que se beneficiar dela. Todas as vacinas têm potencial para induzir diabetes.
-

Classen JB, Classen DC. **Vacinas e risco de diabetes dependente de insulina (IDDM): potencial mecanismo de ação.** *Med Hypotheses* 2001 Nov; 57 (5): 532-38.

"O artigo atual analisa vários mecanismos diferentes pelos quais as vacinas são conhecidas por manipular o sistema imunológico e podem induzir uma doença auto-imune, como o diabetes tipo 1".

- Muitas vacinas diferentes, incluindo vírus vivos e mortos, têm sido associadas à

desenvolvimento de diabetes insulino-dependente em humanos e animais.

Existe uma ligação significativa entre o tipo induzido pela vacina 1 diabetes e a epidemia de autismo

*"Publicamos há muitos anos que a inflamação induzida por vacina está causando uma epidemia de diabetes tipo 1 e outras doenças. Nossos novos dados, bem como os extensos dados de outras pessoas sobre o papel da inflamação no desenvolvimento do autismo, deixam poucas dúvidas de que as vacinas desempenham um papel significativo na epidemia de autismo." **

Classen JB. **A prevalência de autismo está associada positivamente à incidência de diabetes tipo 1, mas negativamente associada à incidência de diabetes tipo 2, implicação para a etiologia da epidemia de autismo.** *Relatórios científicos de acesso aberto* 2013 20 de maio; 2 (3): 679.

- Este estudo analisou a conexão entre a prevalência de autismo em crianças de diferentes raças e a incidência de diabetes tipo 1 ou tipo 2.
- Corridas com as maiores taxas de diabetes tipo 1 geralmente apresentavam as maiores taxas de autismo. As corridas com as maiores taxas de diabetes tipo 2 geralmente apresentavam as menores taxas de autismo. Existe a) uma correlação direta entre a incidência de diabetes tipo 1 e a prevalência de autismo em crianças e b) uma correlação inversa entre a incidência de diabetes tipo 2 e a prevalência de autismo em crianças.
- Embora este estudo não tenha calculado o efeito das vacinas no diabetes tipo 1 ou no autismo auto-imune, a correlação direta entre essas doenças auto-imunes sugere que elas compartilham a mesma fisiopatologia e etiologia.
- É provável que epidemias simultâneas de diabetes tipo 1 e autismo autoimune / inflamatório tenham a mesma causa raiz.

* Esta citação foi fornecida pelo autor em um comunicado de imprensa - **Epidemia de autismo ligada à epidemia de diabetes induzido por vacina** - publicado em *Jornal de Wall Street* 2013, 12 de julho.

Epidemias de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica têm sido associadas a vacinas

“Este artigo descreve duas respostas aberrantes à imunização. Em um extremo, a imunização leva a doenças autoimunes progressivas, incluindo diabetes tipo 1. Uma segunda resposta à imunização, e um extremo oposto à autoimunidade, é que o corpo suprime o sistema imunológico através do aumento da atividade do cortisol e de outras medidas que levam ao diabetes tipo 2 e à síndrome metabólica.”

Classen JB. **Diabetes tipo 1 versus diabetes tipo 2 / síndrome metabólica, extremos opostos de um distúrbio do espectro imune induzido por vacinas.** *Open Endocrinol J* 2008: 9-15.

- A síndrome metabólica está intimamente associada ao diabetes tipo 2 em crianças e adultos. É definido por uma coleção de sintomas, incluindo pressão alta, obesidade, anormalidades no nível de colesterol e resistência à insulina.
- Este artigo confirma uma relação causal entre vacinação e síndrome metabólica usando a) evidência epidemiológica e b) critérios estabelecidos por Austin Bradford-Hill para estabelecer a causa.
- Algumas pessoas reagem às vacinas desenvolvendo doenças auto-imunes, como diabetes tipo 1, enquanto outras desenvolvem diabetes tipo 2 / síndrome metabólica.
- O diabetes tipo 1 é um distúrbio auto-imune, enquanto o diabetes tipo 2 está associado à obesidade e resistência à insulina. A inclinação para desenvolver qualquer um deles está relacionada a diferenças raciais nas secreções de cortisol.
- Existe uma correlação estatisticamente significativa entre o número crescente de vacinas administradas a crianças e a obesidade infantil.
- As vacinas são licenciadas com base em pequenos estudos com breve acompanhamento. Eles não foram projetados para avaliar questões importantes de segurança, como a síndrome metabólica.

“Inflamação iatrogênica” (vacinação) causou epidemias de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidade, e síndrome metabólica

"Ambas as epidemias de diabetes tipo 1 e síndrome metabólica se correlacionam com um aumento na imunização."

Classen JB. Revisão das evidências de que epidemias de diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2 / síndrome metabólica são respostas opostas à inflamação iatrogênica.

Curr Diabetes Rev 2012 Nov; 8 (6): 413-18.

- A síndrome metabólica é um conjunto de sintomas - pressão arterial elevada, açúcar elevado no sangue, níveis anormais de colesterol e obesidade - que aumentam o risco de diabetes e doenças cardíacas.
 - Este artigo analisa as evidências que mostram que epidemias de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica em crianças não estão apenas ligadas, mas são respostas inversas a doenças inflamatórias induzidas por "inflamação iatrogênica" - intervenção médica com vacinas.
 - A probabilidade de desenvolver diabetes tipo 1 ou síndrome metabólica / diabetes tipo 2 está ligada à liberação de cortisol, que é influenciado pela raça.
 - A má alimentação e o baixo exercício não podem explicar o início da síndrome metabólica em crianças de 6 meses de idade ou por que a obesidade protege contra o diabetes tipo 1.
-

Classen JB. Os dados pediátricos italianos sustentam a hipótese de que epidemias simultâneas de diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2 / síndrome metabólica / obesidade são respostas polares opostas (isto é, sintomas) a uma condição inflamatória primária. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24 (7-8): 455-56.

- Este artigo fornece evidências adicionais de uma ligação entre inflamação iatrogênica

(vacinação) e epidemias simultâneas de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica.

Epidemias de diabetes e doenças inflamatórias são relacionados à sobrecarga imune induzida por vacina

"Extensas evidências vinculam a sobrecarga imune induzida pela vacina com a epidemia de diabetes tipo 1. Dados mais recentes indicam que obesidade, diabetes tipo 2 e outros componentes da síndrome metabólica estão altamente associados à imunização. "

Classen JB. **Revisão da sobrecarga imune induzida por vacina e as epidemias resultantes de diabetes tipo 1 e síndrome metabólica, ênfase na explicação das recentes acelerações no risco de pré-diabetes e outras doenças imunomediadas.** *J Mol Genet Med* 2014; S1: 025.

- Este artigo discute a sobrecarga induzida pela vacina e como ela pode explicar muitas das mudanças nas epidemias de distúrbios associados à inflamação.
- Os distúrbios associados à inflamação, como diabetes tipo 1 e tipo 2, síndrome metabólica, autismo e doenças auto-imunes aumentaram significativamente em crianças, após um aumento significativo nas vacinas de rotina.
- As vacinas são comercialmente projetadas para estimular uma resposta imune em crianças com o sistema imunológico mais fraco. Assim, outras crianças podem ter seu sistema imunológico superestimulado, o que aumenta o risco de distúrbios inflamatórios e doenças autoimunes.
- As crianças agora estão sendo diagnosticadas com diabetes duplo, com sintomas de diabetes tipo 1 e tipo 2. Os adultos estão sendo diagnosticados com diabetes autoimune latente em adultos (LADA), ou diabetes tipo 1.5.
- As epidemias de doenças inflamatórias coincidiram com a estimulação imune iatrogênica das vacinas.
- Os testes de segurança para aprovação de vacinas têm duração muito curta ou usam indevidamente outras crianças vacinadas como controle, o que limita esses estudos a encontrar um vínculo entre vacinas e epidemias atuais de distúrbios relacionados à inflamação.

A idade de vacinação pode ser significativamente influenciar o risco de desenvolver diabetes tipo 1

"Esses estudos sugerem que o momento das imunizações pediátricas pode alterar o desenvolvimento do diabetes mellitus dependente de insulina (IDDM) em humanos. Os resultados também indicam que os testes de vacinas anteriores são falhos porque não foram projetados para detectar associações entre vacinação e doenças autoimunes, como o IDDM. "

Classen DC, Classen JB. **O momento da imunização pediátrica e o risco de diabetes mellitus insulino-dependente.** *Infect Dis Clin Pract* 22 de outubro de 1997; 6 (7): 449-54.

- Este artigo vinculou os cronogramas de vacinação com dados de saúde em vários países para determinar se existe uma relação estatisticamente significativa entre o momento da vacinação e o desenvolvimento do diabetes tipo 1.
- As nações que administram a vacina contra a tuberculose ao nascer geralmente apresentam menor incidência de diabetes do que as nações que administram essa vacina a crianças mais velhas.
- Na Finlândia, os casos de diabetes tipo 1 aumentaram 147% em crianças de 0 a 4 anos de idade após a adição de três novas vacinas ao esquema de vacinação.
- Na Nova Zelândia, houve um grande aumento nos casos de diabetes tipo 1 depois que todas as crianças menores de 16 anos foram vacinadas contra a hepatite B.

Trombocitopenia

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que a vacinação com MMR aumenta significativamente o risco de desenvolver púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), uma doença auto-imune grave que causa sangramento interno e pode ser fatal. As crianças têm até 7 vezes mais chances de desenvolver ITP dentro de 6 semanas após a vacinação MMR em comparação com o período anterior à vacinação MMR. As crianças também são significativamente mais propensas a desenvolver PTI após receberem suas vacinas contra coqueluche, varicela e hepatite A. Casos graves de PTI após a vacinação podem causar hemorragia gastrointestinal e pulmonar. Em um estudo, o ITP persistiu por mais de 6 meses em cerca de 10% dos pacientes pediátricos que desenvolveram a doença após a vacinação.

A MMR aumenta significativamente o risco de trombocitopenia (ITP), um grave distúrbio hemorrágico

"O risco de púrpura trombocitopenêmica idiopática (ITP) ocorrendo dentro de 6 semanas após a vacinação com MMR é significativamente aumentado."

C Preto, Kaye, JA, Jick H. **Vacina MMR e púrpura trombocitopenêmica idiopática.** *Br J Clin Pharmacol* 2003 Jan; 55 (1): 107-11.

- As crianças apresentaram 6 vezes mais chances de desenvolver ITP dentro de 6 semanas após a vacinação com MMR em comparação com as crianças que não foram vacinadas ou não foram vacinadas recentemente com MMR (risco relativo, RR = 6,3).

Miller E, Waight P, et al. **Púrpura trombocitopenêmica idiopática e vacina MMR.** *Arch Dis Child* 2001 mar; 84 (3): 227-29.

"Nosso estudo confirma uma associação causal entre a vacina MMR e a púrpura trombocitopenêmica idiopática (ITP)".

- Crianças de 12 a 23 meses tinham 6 vezes mais chances de desenvolver PTI 2 a 4 semanas após a vacinação com MMR do que durante um período de controle (incidência relativa, IR = 5,80).

Andrews N, Stowe J, et al. **Uma abordagem colaborativa para investigar o risco de púrpura trombocitopenêmica após a vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola na Inglaterra e na Dinamarca.** *Vacina* 2012 19 de abril; 30 (19): 3042-6.

- Este estudo encontrou uma ligação estatisticamente significativa entre a vacinação com MMR e o risco de púrpura trombocitopenêmica (IR = 2,13).

A trombocitopenia, um grave distúrbio hemorrágico autoimune, é de 5 a 7 vezes mais provável após MMR vacinação

"Vacinas como a MMR podem levar à púrpura trombocitopenêmica imune (ITP)".

Rinaldi M, Perricone C, et al. **Púrpura trombocitopenêmica imune: uma ligação autoimune entre infecções e vacinas.** *Lúpus* 2014 maio; 23 (6): 554-67.

- A púrpura trombocitopenêmica imune (PTI) é uma doença auto-imune que causa sangramento interno e pode ser fatal, principalmente em crianças. ITP é 5 vezes mais provável de ocorrer após a vacinação com MMR (TIR = 5,48).

-

Andrews N, Stowe J, et al. **Segurança pós-licenciamento da vacina conjugada meningocócica do grupo C.** *Hum Vaccin* 2007 mar-abr; 3 (2): 59-63.

"Havia evidências de um risco aumentado de convulsões e púrpura trombocitopenêmica idiopática após a vacinação com MMR".

- Os pesquisadores investigaram 1.715 crianças internadas em um hospital com convulsões e 363 internadas com púrpura (sangramento sob a pele) para determinar se havia alguma evidência epidemiológica de que vacinas recentes aumentassem o risco.
- As crianças tiveram duas vezes mais chances de ter convulsões 6 a 11 dias após a RMM (IR = 2,07) e 7 vezes mais chances de desenvolver ITP dentro de 6 semanas após a RMM (IR = 6,91) em comparação com o período anterior à vacinação com MMR.

Vacinas MMR, hepatite A, varicela e coqueluche e elevar o risco de sangramento interno

"O risco de púrpura trombocitopênica imune (PTI) após a vacina contra hepatite A, varicela e tétano-difteria-acelular pertussis (Tdap) foi significativamente elevado em três categorias etárias distintas".

O'Leary ST, Glanz JM, et al. **O risco de púrpura trombocitopênica imune após a vacinação em crianças e adolescentes.** *Pediatrics* 2012 fev; 129 (2): 248-55.

- Registros de saúde de 1,8 milhão de crianças foram analisados para determinar o risco de desenvolver púrpura trombocitopênica imune (PTI) após a vacinação. (As complicações do ITP incluem hemorragia intracraniana e sangramento grave.)
- Os pesquisadores compararam a incidência de ITP durante os 42 dias após a vacinação com a incidência de ITP antes da vacinação e após o período de 42 dias após a vacinação. (Os casos de PTI que ocorreram no dia da vacinação foram excluídos da análise por suposição de que eram coincidentes.)
- Em crianças de 12 a 19 meses de idade, o ITP é 5 vezes mais provável após a vacinação com MMR (razão de taxa de incidentes, TIR = 5,48). Em crianças de 11 a 17 anos, o ITP é 12 vezes mais provável após a vacinação contra varicela (TIR = 12,14) e 20 vezes mais provável após Tdap (TIR = 20,29). Em crianças de 7 a 17 anos, o ITP é 23 vezes mais provável após a vacinação contra a hepatite A (TIR = 23,14).

Bertuola F, Morando C, et al. **Associação entre uso de drogas e vacinas e trombocitopenia imune aguda na infância: um estudo caso-controle na Itália.** *Drug Saf* 1 de janeiro de 2010; 33 (1): 65-72.

"A vacinação MMR foi associada a um risco aumentado de desenvolver púrpura trombocitopênica imune (PTI)."

- Existe uma relação significativa entre as crianças hospitalizadas por ITP e o recebimento de RMM nas 6 semanas anteriores à hospitalização (OR = 2,4).

As vacinas para MMR, coqueluche, varicela, hepatite A, hepatite B e gripe aumentam o risco de graves hemorragia interna

"Vários relatórios demonstraram claramente que todos os vírus vivos atenuados da vacina MMR podem causar ITP, sejam administrados isoladamente ou em combinação".

Cecinati V, Principi N, et al. **Administração de vacinas e desenvolvimento de púrpura trombocitopênica imune em crianças.** *Hum Vaccin Immunother* 2013 maio; 9 (5): 1158-62.

- Este artigo resume estudos que documentam trombocitopenia após vacinações com MMR, coqueluche, varicela, hepatite A, hepatite B e influenza.
- Foram documentados casos graves de PTI após a vacinação, incluindo hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar, sangue na urina, sangramento grave que requer transfusão de sangue e cirurgia para remover o baço.
- O ITP após a vacinação provavelmente é subnotificado porque os casos leves raramente provocam atenção médica.

Rajantie J., Zeller B. et al. **Púrpura trombocitopênica associada à vacinação em crianças.**

Vacina 26 de fevereiro de 2007; 25 (10): 1838-40.

- Os pesquisadores investigaram pacientes pediátricos que desenvolveram trombocitopenia após a vacinação. O distúrbio hemorrágico persistiu em 26% dos pacientes por mais de 1 mês e em 10% por mais de 6 meses.
- Estima-se que o risco de trombocitopenia após a vacinação com MMR ocorra em 1 criança para cada 30.000 doses administradas. (A maioria das crianças recebe 2 doses de MMR.)

272

Vários relatos de casos descrevem trombocitopenia após vacinações contra hepatite B, DTaP, varicela e MMR

"A vacinação pode ser um fator de risco para a púrpura trombocitopênica infantil".

Hsieh YL, Lin LH. **Púrpura trombocitopênica após a vacinação na primeira infância: experiência de um centro médico nas últimas 2 décadas.** *J Chin Med Assoc* 2010 Dez; 73 (12): 634-37.

- Este artigo confirma casos de trombocitopenia após a vacinação contra hepatite B em 1 mês, DTaP em 2-3 meses, vacinação contra varicela aos 14 meses e MMR aos 16 meses de idade.
-

273

Ronchi F., Cecchi P. et al. **Púrpura trombocitopênica como reação adversa à vacina contra hepatite B recombinante.** *Arch Dis Child* 1998 mar; 78 (3): 273-74.

- Este artigo resume os relatos de trombocitopenia após a vacinação contra hepatite B, excluindo outras causas.
-

274

Neau D, Bonnet F, et al. **Púrpura trombocitopênica imunológica após vacina recombinante contra hepatite B: estudo retrospectivo de sete casos.** *Scand J Infect Dis* 1998; 30 (2): 115-18.

- Sete casos de trombocitopenia subsequentes à vacinação contra hepatite B estão resumidos neste artigo. Etiologias alternativas foram excluídas. Quatro dos casos apresentaram manifestações hemorrágicas. A mecânica das trombocitopenias pós-vacinais é descrita.
-

Bebês prematuros e com baixo peso ao nascer

Os estudos deste capítulo fornecem fortes evidências de que a vacinação de prematuros pode causar complicações cardíacas e respiratórias. Após receber as vacinas, alguns bebês prematuros correm risco de apneia com risco de vida (interrupção temporária da respiração). Quando bebês prematuros recebem várias vacinas simultaneamente, eles são 4 vezes mais propensos a ter efeitos adversos reações cardiorrespiratórias e 16 vezes mais propensas a apresentar um nível anormal de proteína C-reativa (indicando inflamação ou infecção grave), em comparação com os bebês que recebem uma única vacina. Bebês prematuros têm imaturidade imunológica e nem sempre devem ser vacinados como bebês a termo. Bebês a termo com baixo peso ao nascer têm um risco significativo de serem levados às pressas para uma sala de emergência e admitidos em um hospital após receberem vacinações.

A vacinação de prematuros pode causar complicações cardiorrespiratórias

"Nosso estudo revelou que algumas vacinas, incluindo DTaP, mesmo se administradas isoladamente, foram associadas a eventos adversos cardiorrespiratórios e valores anormais de PCR em prematuros na UTIN. No entanto, a incidência desses eventos foi maior após a administração simultânea de várias vacinas em comparação com a administração de uma única vacina. "

Pourcyr M, Korones SB, et al. **Imunização primária de bebês prematuros com idade gestacional inferior a 35 semanas: complicações cardiorrespiratórias e respostas proteicas C-reativas associadas à administração de vacinas únicas e múltiplas separadas simultaneamente.** *J Pediatr* Agosto de 2007; 151 (2): 167-72.

- Este estudo foi desenvolvido para detectar se a vacinação de prematuros causa eventos cardiorrespiratórios (episódios de apneia, bradicardia ou dessaturação de oxigênio associada à cianose) e / ou níveis anormais de proteína C reativa (PCR) (indicando inflamação ou infecção grave).
- Eventos cardiorrespiratórios foram observados em 16% de todos os bebês vacinados e em 32% daqueles que receberam várias vacinas simultaneamente.
- A elevação anormal dos níveis de PCR ocorreu em até 70% daqueles que receberam uma única vacina e 85% dos bebês administraram várias vacinas.
- Os bebês que receberam várias vacinas tiveram quase quatro vezes mais chances de apresentar eventos cardiorrespiratórios associados à vacina e 16 vezes mais chances de apresentar um valor anormal de PCR do que os bebês que receberam uma única vacina.
- As reações adversas associadas à vacina não são raras e podem se assemelhar a infecções graves em prematuros.
- Bebês prematuros vacinados aos 2 meses devem ser monitorados de perto por 48 horas devido ao risco de eventos cardiorrespiratórios. É mais provável que ocorram complicações com a administração simultânea de várias vacinas.

276

As reações cardiorrespiratórias adversas são comuns em prematuros vacinados

"Concluimos que eventos cardiorrespiratórios adversos à imunização primária são comuns em prematuros de muito baixo peso."

Meinus C, Schmalisch G, et al. **Eventos cardiorrespiratórios adversos após a vacinação primária de recém-nascidos de muito baixo peso.** *J Pediatr (Rio J)* 2012 mar-abr; 88 (2): 137-42.

- Os principais eventos cardiorrespiratórios - apneia, bradicardia e dessaturação - ocorreram em 35% dos prematuros de muito baixo peso após a vacinação.
 - Os fatores de risco para eventos cardiorrespiratórios adversos após a vacinação foram baixa idade gestacional e suporte respiratório antes da vacinação.
 - Apesar da conscientização sobre os fatores predisponentes, é difícil prever quais bebês terão uma reação adversa às vacinas e qual a gravidade.
-

277

Buijs SC, Boersma B. **Eventos cardiorrespiratórios após a primeira imunização em prematuros: um estudo de coorte prospectivo.** *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156 (3): A3797. [Holandês.]

- Quase 32% dos prematuros vacinados apresentaram reações cardiorrespiratórias. As reações adversas foram mais comuns em crianças menores e com baixo peso.
-

278

Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe KM, et al. **Recorrência de eventos cardiorrespiratórios após repetida imunização combinada baseada em DTaP em prematuros de muito baixo peso.** *J Pediatr* Setembro de 2008; 153 (3): 429-31.

- Mais da metade (51,5%) de todos os prematuros vacinados apresentava cardiorrespiratória adversa

reação após a primeira vacinação e 18% delas tiveram recorrência após a segunda vacinação.

As principais reações adversas são comuns em prematuros bebês vacinados

"Eventos cardiorrespiratórios relacionados à vacina são relativamente comuns em bebês prematuros. Os problemas eram muito mais comuns se a vacina fosse administrada em ou antes de 70 dias."

Sen S, Cloete Y, et al. **Eventos adversos após a vacinação em prematuros.** *Acta Paediatr* Agosto de 2001; 90 (8): 916-20.

- Este estudo avaliou a frequência, gravidade e tipos de reações adversas em bebês muito prematuros após a vacinação.
- Reações adversas ocorreram em 38% dos prematuros; 20% apresentaram reações adversas importantes, incluindo apneia, bradicardia ou dessaturação.
- Os bebês com reações principais eram significativamente mais jovens e pesavam menos no momento da vacinação do que os bebês que não tiveram reações importantes.
- Um terço (33%) dos prematuros vacinados aos 70 dias de idade ou menos teve grandes reações adversas em comparação com nenhum quando vacinado acima dos 70 dias de idade.

Faldella G., Galletti S. et al. **Segurança da vacina hexavalente DTaP-IPV-Hib-HBV em bebês muito prematuros.** *Vacina* 22 de janeiro de 2007; 25 (6): 1036-42.

"A imunização hexavalente (DTaP, poliomielite inativada, Hib e hepatite B) pode causar apneia / bradicardia / dessaturação em bebês prematuros com doença crônica."

- Onze por cento dos recém-nascidos prematuros vacinados tiveram reações adversas. Quase 22% dos recém-nascidos prematuros vacinados com doença crônica tiveram reações adversas.

Os bebês prematuros devem ser monitorados até 72 horas após a vacinação devido ao aumento da ameaça de complicações cardiorrespiratórias

"O monitoramento cardiorrespiratório de bebês suficientemente prematuros para receber a primeira imunização antes da alta hospitalar deve ser considerado por 72 horas após a imunização".

Lee J, Robinson JL, Spady DW. **Frequência de apneia, bradicardia e dessaturação após a primeira poliomielite inativada por difteria-tétano-pertussis *Haemophilus influenzae* imunização tipo B em prematuros hospitalizados.** *BMC Pediatr* 2006 19 de junho; 6:20.

- Existe uma probabilidade substancial aumentada de eventos cardiorrespiratórios adversos em prematuros após a primeira dose de vacinação. Menor peso atual é um fator de risco. Os recém-nascidos prematuros vacinados tiveram uma probabilidade
- significativamente maior de ressurgir ou aumentar episódios de apneia, bradicardia e dessaturação de oxigênio no sangue do que os controles não vacinados (odds ratio, OR = 2,41).

Pourcyrous M, Korones SB, et al. **Interleucina-6, proteína C-reativa e respostas cardiorrespiratórias anormais à imunização em prematuros.** *Pediatrics* 1998 mar; 101 (3): E3.

"A frequência da dificuldade cardiorrespiratória e sua gravidade ocasional sugerem a necessidade de monitorar bebês prematuros por aproximadamente 48 horas após a imunização de rotina".

- Trinta por cento dos prematuros desenvolveram sinais cardiorrespiratórios anormais dentro de 24 horas após a vacinação.
- Os valores da proteína C reativa e da interleucina-6 aumentaram para níveis anormais em todos, exceto um bebê, após a vacinação.

Bebês prematuros que são vacinados têm um alto risco de apneia e bradicardia

"Para bebês na UTIN sem apneia durante as 24 horas imediatamente antes da imunização, idade mais jovem, tamanho menor e doenças mais graves ao nascimento são preditores importantes da apneia pós-imunização".

Klein NP, Massolo ML, et al. **Fatores de risco para o desenvolvimento de apneia após imunização na unidade de terapia intensiva neonatal.** *Pediatrics* Março de 2008; 121 (3): 463-69.

- Apneia pré-imunização, menor peso ao nascer (menos de 2000 gramas) e idade mais jovem no momento da vacinação (menos de 67 dias) são preditores importantes da apneia pós-imunização.

Schulzke S, Heininger U, et al. **Apnéia e bradicardia em prematuros após imunização com vacinas pentavalentes ou hexavalentes.** *Eur J Pediatr* 2005; 164: 432-35.

"Monitoramento de todos os prematuros após a imunização na unidade de terapia intensiva neonatal é recomendado."

- Apnéia ou bradicardia recorrente ou aumentada ocorreu em 13% dos prematuros estáveis respiratórios após o recebimento das vacinas combinadas.

Clifford V, Crawford NW, et al. **Apneia recorrente após a imunização: Informar a política de re-imunização.** *Vacina* 5 de agosto de 2011; 29 (34): 5681-87.

- Dos bebês prematuros que sofreram apneia após a vacinação inicial, 18% apresentaram apneia recorrente com as vacinas subsequentes.

- Possíveis fatores de risco para recorrência incluíram menor peso ao nascer e hospitalização contínua por complicações associadas à prematuridade.

286

Bebês prematuros com muito baixo peso ou idade ao nascer são em risco de apneia e bradicardia após a vacinações

"A apneia apareceu significativamente mais frequentemente em crianças mais jovens no momento da imunização."

Furck AK, Richter JW, Kattner E. **Recém-nascidos de muito baixo peso têm apenas alguns eventos adversos após imunização oportuna.** *J Perinatol* 2010 fev; 30 (2): 118-21.

- Apnéia (interrupção temporária da respiração) e / ou bradicardia (uma frequência cardíaca anormalmente lenta que não pode bombear sangue rico em oxigênio suficiente para o corpo) ocorreram em 10,8% dos recém-nascidos de muito baixo peso após a vacinação.
 - Quando a apneia ocorreu em prematuros após a vacinação, as chances de desenvolver bradicardia também aumentaram significativamente (OR = 6,4).
-

287

Sánchez PJ, Laptook AR, et al. **Apneia após imunização de prematuros.** *J Pediatr* 1997 maio; 130 (5): 746-51.

- Bebês prematuros menores de baixo peso foram os mais propensos a apresentar episódios de apneia e bradicardia dentro de 72 horas após a vacinação.
-

288

Hacking DF, Davis PG, et al. **Frequência de deterioração respiratória após imunização em prematuros.** *J Paediatr Saúde da Criança* 2010 Dez; 46 (12): 742-48.

- Alguns bebês com baixo peso ao nascer sofreram apnéia com gravidade suficiente após a vacinação para garantir suporte respiratório.

Bebês prematuros correm risco de apneia com risco de vida após vacinações

"Ao considerar a imunização para bebês prematuros, os benefícios do início a imunização deve ser equilibrada contra o risco de apneia e bradicardia. "

Botham SJ, Isaacs D, Henderson-Smart DJ. **Incidência de apneia e bradicardia em prematuros após imunização com DTPw e Hib - um estudo prospectivo.** *J Paediatr Saúde da Criança* Outubro de 1997; 33 (5): 418-21.

- Os prematuros foram monitorados por 24 horas antes e depois da vacinação aos 2 meses de idade. Apenas 1 de 98 bebês prematuros apresentou apneia e / ou bradicardia antes da vacinação, em comparação com 17 de 98 após a vacinação.
- Dos prematuros que desenvolveram apneia e / ou bradicardia após a vacinação, 29% necessitaram de suporte respiratório.

Slack HD, Schapira D. **Apneias graves após imunização em prematuros.** *Arch Dis Criança Fetal Neonatal Ed* 1999 Jul; 81 (1): F67-68.

"É claro, por nossa experiência, que alguns bebês prematuros correm o risco de apneia que ameaça a vida após a imunização".

- Bebês prematuros que são vacinados podem desenvolver apneia grave que requer ressuscitação.

Cooper PA, Madhi SA, et al. **Apnéia e sua possível relação com a imunização em bebês prematuros.** *Vacina* 2008 25 de junho; 26 (27-28): 3410-13.

- Vários bebês prematuros apresentaram apneia dentro de 72 horas após o recebimento da vacina.

Bebês prematuros têm imaturidade imunológica e nem sempre devem ser vacinados como bebês a termo

"Bebês prematuros têm imaturidade imunológica que pode afetar as respostas da vacina."

D'Angio CT, Hall CB. **Momento da vacinação em prematuros.** *BioDrugs* 2000 maio; 13 (5): 335-46.

- As vacinas dadas a bebês prematuros nem sempre estimulam respostas imunológicas adequadas que normalmente seriam esperadas em bebês a termo.
- Bebês prematuros doentes podem ser suscetíveis a episódios aumentados de apneia após a vacinação. O tratamento ideal de
- bebês prematuros requer o reconhecimento de que há exceções à regra geral de que todos os prematuros devem ser vacinados da mesma forma que os bebês a termo.

D'Angio CT. **Imunização ativa de bebês prematuros e com baixo peso: uma revisão da imunogenicidade, eficácia e tolerabilidade.** *Paediatr Drugs* 2007; 9 (1): 17-32.

"Bebês prematuros podem ter títulos de anticorpos persistentemente mais baixos do que bebês a termo, mesmo anos após a imunização inicial."

- Bebês prematuros têm "imaturidade imunológica" que pode diminuir a eficácia da vacina. Bebês prematuros doentes
- apresentam episódios aumentados de apneia ou complicações cardiorrespiratórias após a vacinação.

A vacinação de bebês com baixo peso ao nascer aumenta o risco de sepse, suporte respiratório e intubação

"Todos os bebês de peso extremamente baixo ao nascer na unidade de terapia intensiva neonatal tiveram uma incidência aumentada de avaliações de sepse e maior suporte respiratório e intubação após imunização de rotina".

DeMeo SD, Raman SR, et al. **Eventos adversos após a imunização de rotina de bebês com baixo peso ao nascer.** *JAMA Pediatr* 2015 1 de junho.

- Neste estudo, os pesquisadores avaliaram 13.926 bebês com baixo peso ao nascer, com 28 semanas de gestação ou menos, para comparar a incidência de avaliações de sepse, suporte respiratório, intubação endotraqueal, convulsões e morte nos 3 dias antes e após a vacinação. A maioria dos bebês (91%) recebeu pelo menos três vacinas entre 53 e 110 dias de idade. A incidência de avaliações de sepse quase quadruplicou do período de pré-vacinação para pós-vacinação (razão de taxa ajustada, RRA = 3,7). A necessidade de suporte respiratório (RRA = 2,1) e intubação (RRA = 1,7) também aumentou significativamente no período pós-vacinal.
- A sepse é uma doença potencialmente fatal na qual o corpo tem uma resposta inflamatória grave a uma infecção. As avaliações de sepse que produziram um resultado positivo de hemocultura aumentaram 81% no período pós-vacinação em comparação com o período pré-vacinal. Cinco crianças morreram dentro de 3 dias após receberem a vacina.
- A incidência pós-vacinal de eventos adversos foi significativamente maior em comparação com o período pré-vacinal, independentemente do tipo de vacina ou combinação de vacinas administradas.
- Bebês com idade gestacional menor apresentaram risco significativamente maior de avaliação de sepse e necessidade de intubação endotraqueal no período pós-vacinação, em comparação com bebês mais velhos.

Bebês a termo com baixo peso ao nascer têm um risco significativo de serem levados às pressas para uma sala de emergência e admitidos em um hospital após receberem vacinas

"O menor peso ao nascer parece estar correlacionado com um risco aumentado de visitas às urgências dentro de 24 horas após a vacinação".

Wilson K, Hawken S, et al. **Impacto do peso ao nascer a termo nas taxas de atendimentos de emergência e internações hospitalares após a vacinação aos 2 meses de idade.** *Vacina* 26 de outubro de 2011; 29 (46): 8267-74.

- Este estudo investigou se os bebês nascidos a termo, mas com baixo peso ao nascer, apresentam um risco aumentado de eventos adversos após a vacinação aos 2 meses de idade. A incidência de "visita de emergência e internação hospitalar" durante os primeiros 3 dias após a vacinação foi comparada a um período de controle 9 a 18 dias após a vacinação. As visitas às urgências ocorreram em uma taxa significativamente aumentada em bebês a termo no grupo com menor peso ao nascer em comparação com aqueles nos grupos com maior peso ao nascer (incidência relativa, IR = 1,25) e quando foram vacinados antes dos 60 dias de idade em comparação aos 60 dias de idade (IR = 1,57).
- As visitas às urgências ocorreram principalmente nas primeiras 24 horas após a vacinação.

Vacinas hexavalentes e morte súbita de bebês

Vacinas individuais são frequentemente combinadas em uma seringa para poupar a criança de vários disparos. Por exemplo, bebês e crianças pequenas em muitos países europeus recebem uma série de injeções hexavalentes projetadas para proteger contra 6 doenças diferentes: difteria, tétano, coqueluche, poliomielite, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite B. Embora as injeções hexavalentes possam ser mais convenientes para as famílias, elas podem ser menos seguras do que outras opções.

Os estudos deste capítulo fornecem fortes evidências de que as injeções hexavalentes aumentam significativamente o risco de mortes súbitas e inesperadas em crianças pequenas. Por exemplo, em um estudo, as crianças tiveram 23 vezes mais chances de morrer dentro de 2 dias após a quarta dose de uma injeção hexavalente, em comparação com o número de casos que normalmente seriam esperados. Noutro estudo, os lactentes tiveram um risco duas vezes maior de morte súbita do lactente até 2 semanas após a primeira dose de uma injeção hexavalente ou após a administração concomitante de 6 vacinas individuais.

Autópsias de crianças que morreram logo após receber injeções hexavalentes mostraram achados incomuns em seus cérebros, incluindo neuropatologia anormal. Os pais e pediatras devem estar cientes de que tais fatalidades são possíveis após injeções hexavalentes ou várias vacinas administradas simultaneamente. (O estudo de Goldman e Miller sobre [página 17](#) também descobriu que fatalidades são possíveis depois que as crianças recebem várias vacinas simultaneamente.)

Vacinas hexavalentes aumentam significativamente o risco de mortes súbitas e inesperadas em crianças pequenas

"Essas descobertas baseadas em relatos espontâneos ... constituem um sinal para uma das duas vacinas hexavalentes, que deve levar a uma vigilância intensificada de mortes inesperadas após a vacinação".

de Kries R., Toschke AM, et al. **Mortes súbitas e inesperadas após a administração de vacinas hexavalentes (difteria, tétano, coqueluche, poliomielite, hepatite B, *Haemophilus influenzae* tipo b): existe sinal?** *Eur J Pediatr* 2005 fev; 164 (2): 61-69.

- Foram relatadas mortes súbitas em crianças pequenas logo após receberem uma injeção hexavalente - 6 vacinas diferentes em uma seringa -. (A lógica das vacinas hexavalentes era reduzir o número de injeções que as crianças recebem para aumentar a conformidade e a cobertura da vacinação.)
- Este artigo analisou o risco de morte súbita inesperada em crianças pequenas dentro de 1 a 28 dias após o recebimento de uma vacina hexavalente.
- As taxas de mortalidade padronizadas (RCM) não foram significativamente maiores do que o esperado no primeiro dia após o recebimento de uma vacina hexavalente durante a infância. No segundo ano de vida, as crianças tiveram uma probabilidade significativamente maior de morrer dentro de 1 dia (SMR = 31,3) ou 2 dias (SMR = 23,5) após a vacinação hexavalente.
- Esses achados não podem ser atribuídos a limitações das fontes de dados, portanto, há uma baixa probabilidade de que eles sejam coincidentes de chance.

As vacinas hexavalentes aumentam significativamente o risco de morte súbita infantil

"Em nosso estudo, apenas a primeira dose [de uma vacina hexavalente] ... parece ter um aumento estatisticamente significativo no risco de morte súbita do bebê".

Traversa G, Spila-Alegiani S, et al. **Mortes e vacinas inesperadas repentinas durante os primeiros dois anos de vida na Itália: um estudo de série de casos.** *PloS One* 26 de janeiro de 2011; 6 (1): e16363.

- Este estudo foi realizado para determinar se as vacinas hexavalentes aumentam o risco de morte súbita inesperada nos primeiros dois anos de vida.
- Houve um aumento estatisticamente significativo de 2 vezes o risco de morte súbita do bebê de 0 a 14 dias após a primeira dose de um produto hexavalente (razão de taxa, RR = 2,2) ou a co-administração de 6 antígenos (RR = 1,9).
- Houve um aumento estatisticamente significativo do risco de morte súbita do bebê de 0 a 7 dias após a primeira dose de qualquer vacinação (RR = 1,5).



Kuhnert R., Hecker H. et al. **Um método modificado de série de casos auto-controlada para examinar a associação entre vacinação multidoses e morte.** *Stat Med* 2011; 30 (6): 666-77.

- Este artigo re-analisou um estudo publicado anteriormente sobre vacinas e morte súbita de bebês usando métodos estatísticos refinados.
- A re-análise constatou que os bebês tinham um risco aumentado de morte súbita do bebê dentro de 3 dias após receber uma segunda dose de uma vacina pentavalente ou hexavalente (estimativa de risco = 2,56).

Mortes súbitas ocorrem com mais frequência dentro de alguns dias após vacinas hexavalentes

"A Companhia avaliou se o número de mortes repentinas relatadas [após a vacinação hexavalente] excedeu o número que se esperava que acontecesse por coincidência".

GlaxoSmithKline. **Relatório confidencial de Segurança Clínica Biológica e Farmacovigilância às autoridades reguladoras da Infanrix TM hexa (difteria combinada, tétano e coqueluche acelular, hepatite B, poliomielite inativada e *Haemophilus influenzae* vacina tipo B), 23 de outubro de 2009 a 22 de outubro de 2011. Relatório de ponte de resumo confidencial da GSK**

16 de dezembro de 2011: 246-49.

- Um fabricante europeu de vacinas hexavalentes produziu uma avaliação confidencial sobre se o número de mortes súbitas relatadas após o recebimento da vacina combinada excedeu a taxa de incidência de fundo.
- As mortes súbitas relatadas dentro de 20 dias após a vacinação hexavalente foram tabuladas por um período de 2 anos. Foram relatadas 67 mortes súbitas dentro de 20 dias após a vacinação durante o primeiro ano de vida e 8 mortes súbitas relatadas dentro de 20 dias após a vacinação durante o segundo ano de vida.
- O fabricante concluiu que o número de mortes repentinas relatadas após o recebimento de sua vacina hexavalente estava abaixo do número de casos esperados.
- Apesar da conclusão do fabricante de que sua vacina hexavalente não aumenta o risco de morte súbita, a Tabela 36 na página 249 do relatório confidencial mostra que 65 (97%) das 67 mortes súbitas de bebês ocorreram nos primeiros 10 dias após a vacinação e apenas 2. mortes ocorreram nos próximos 10 dias.
- Seis (75%) das 8 mortes súbitas em crianças durante o segundo ano de vida ocorreram nos primeiros 3 dias após a vacinação.
- A conclusão do fabricante foi baseada em um *estimado* número de crianças realmente vacinadas e falharam em estratificar por idade nos dois grupos etários. O relatório confidencial foi disponibilizado ao público pelo Tribunal
- Italiano.

Autópsias de crianças que morreram logo após receber vacinas hexavalentes confirmam patologia cerebral anormal

"Cálculos brutos da epidemiologia local são compatíveis com uma associação entre vacinação hexavalente e casos incomuns de morte súbita do bebê".

Zinka B, Rauch E, et al. **Casos inexplicáveis de morte súbita do bebê logo após a vacinação hexavalente.** *Vacina* 2006; 24 (31-32): 5779-80.

- Este documento documentou 6 casos de morte súbita infantil que ocorreram dentro de 48 horas após a administração de uma vacinação hexavalente.
- As autópsias das crianças mostraram achados incomuns em seus cérebros, incluindo neuropatologia anormal.
- Houve um aumento de 13 vezes no risco de morte súbita após a vacinação hexavalente em comparação com um período anterior em que a vacina multidoso não estava disponível. Os pais e pediatras devem estar cientes de que tais fatalidades
- são possíveis após as vacinas hexavalentes.

D'Errico S, Neri M, et al. **A beta-triptase e os mastócitos quantitativos aumentam em uma morte súbita do bebê após a imunização hexavalente.** *Forense Sci Int* 2008 6 de agosto; 179 (2-3): e25-29

"Dados clínicos, achados post-mortem ... e análises laboratoriais permitem concluir que a insuficiência respiratória aguda provavelmente causada por choque relacionado à imunização pós -avalaval foi a causa da morte".

- Os cientistas realizaram uma autópsia em uma criança de 3 meses de idade que morreu dentro de 24 horas após receber uma vacina hexavalente e concluiu que a vacinação em doses múltiplas foi a causa da morte.

As autópsias devem ser realizadas em todas as crianças que morrem de repente depois de receber vacinas

"Este caso oferece uma visão única do possível papel da vacina hexavalente no desencadeamento de um resultado letal em um bebê vulnerável".

Ottaviani G, Lavezze AM, Matturri L. **Síndrome da morte súbita do lactente (SMSL) logo após a vacinação hexavalente: outra patologia em suspeita de SMSI?** *Virchows Archiv* 2006; 448: 100-104.

- Neste artigo, os cientistas documentam o caso de uma criança de três meses que morreu súbita e inesperadamente logo após receber uma vacinação hexavalente (seis vacinas em uma única injeção).
- Qualquer caso de morte súbita inesperada que ocorra logo após a vacinação deve ser submetido a uma autópsia completa, incluindo dissecação do tronco cerebral e exame do sistema de condução cardíaca, caso contrário, uma verdadeira associação entre vacinação e morte pode escapar à detecção.

Matturri L, Del Corno G, Lavezzi AM. **Morte súbita de bebês após vacinação hexavalente: um estudo neuropatológico.** *Curr Med Chem* Mar de 2014; 21 (7): 941-46.

"Nossa hipótese é de que os componentes da vacina possam ter um papel direto em desencadear um resultado letal em bebês vulneráveis".

- Os cientistas examinaram várias mortes infantis súbitas que ocorreram dentro de 7 dias após a vacinação hexavalente.
- Os autores deste artigo recomendam que todas as mortes infantis súbitas que ocorram logo após a vacinação hexavalente sejam investigadas minuciosamente por um patologista especialista para avaliar objetivamente o possível papel da vacina multidoses na causa da SMSI.

Câncer e infecções naturais

Várias doenças têm propriedades oncolíticas (anti-câncer). Por exemplo, remissões tumorais após infecção por sarampo estão bem documentadas na literatura médica. Os cientistas sabem há algum tempo que as infecções no início da vida protegem contra vários tipos de câncer posteriormente. As crianças nascidas mais tarde têm menos câncer do que as primogênicas porque são expostas a mais infecções no início da vida por seus irmãos. As crianças que frequentam creches no início da vida são mais protegidas contra o câncer pelo mesmo motivo. As vacinas negaram aos bebês oportunidades de se infectarem naturalmente e, com essa redução na exposição a doenças, houve uma troca - aumento das taxas de câncer.

Numerosos estudos confirmaram uma ligação entre vacinas e taxas mais altas de câncer. As crianças que contraem doenças da infância, como sarampo, caxumba e varicela, são significativamente protegidas contra vários tipos de câncer mais tarde na vida. As crianças que são vacinadas contra doenças da infância são impedidas de desenvolver essa proteção anticâncer. Eles estão negociando um risco reduzido de infecções por um risco aumentado de desenvolver câncer mais tarde na infância ou quando adulto.

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que as infecções protegem contra o câncer enquanto as vacinas - projetadas para prevenir infecções - aumentam as taxas de câncer. Por exemplo, Newhouse descobriu que as mulheres que contraíram caxumba, sarampo, rubéola ou varicela tiveram uma redução estatisticamente significativa no risco de desenvolver câncer de ovário. Kölmel descobriu que indivíduos que contraíram gripe, sarampo, caxumba ou varicela tiveram um risco menor de desenvolver câncer de pele mais tarde na vida. Outros pesquisadores descobriram que pessoas com histórico de varicela ou gripe estão significativamente protegidas contra tumores cerebrais.

Albonico descobriu que os adultos são significativamente protegidos contra câncer de mama - genital, próstata, gastrointestinal, pele, pulmão, nariz-orelha-garganta e outros - se contraírem sarampo, rubéola ou varicela mais cedo na vida. Montella descobriu que contrair sarampo na infância reduz o risco de desenvolver câncer linfático na idade adulta. Alexander descobriu que a infecção com sarampo durante a infância é significativamente protetora - reduz o risco pela metade - contra o desenvolvimento da doença de Hodgkin. Glaser também descobriu que o câncer de linfa é significativamente mais provável em adultos que não foram infectados com sarampo, caxumba ou rubéola na infância.

Gilham descobriu que bebês com menos exposição a infecções comuns têm o maior risco de desenvolver leucemia infantil. Urayama também descobriu que a exposição precoce a infecções é protetora contra a leucemia. Outros estudos confirmam que crianças que recebem vacinas contra MMR, coqueluche ou hepatite B têm um risco significativamente elevado de desenvolver leucemia.

As mulheres que contraíram caxumba na infância foram significativamente menos propensas a desenvolver câncer de ovário adultos

"Os controles benignos deram uma história de parotidite de caxumba com muito mais frequência do que os pacientes com malignidades ovarianas. Uma associação causal com um possível valor protetor é sugerida. "

RO ocidental. **Estudo epidemiológico das neoplasias malignas dos ovários.** *Câncer* 1966; 19: 1001-07.

- Este estudo comparou 97 mulheres com neoplasias ovarianas a 97 mulheres com tumores ovarianos benignos. Várias variáveis foram analisadas para determinar se havia alguma diferença significativa entre os dois grupos.
- Mulheres com tumores ovarianos benignos eram estatisticamente mais propensas do que mulheres com neoplasias ovarianas a contraírem caxumba mais cedo na vida.

Menczer J. Modan M. et ai. **Possível papel do vírus da caxumba na etiologia do câncer de ovário.**
Câncer Abril de 1979; 43 (4): 1375-79.

- Este estudo comparou os níveis de anticorpos contra caxumba em 84 mulheres com câncer de ovário com 84 mulheres com condições de saúde não malignas.
- Ambos os grupos apresentaram taxas de infecção semelhantes às indicadas por evidências sorológicas, mas as mulheres com câncer de ovário apresentaram 1) títulos mais baixos de anticorpos para caxumba e 2) menor taxa de histórico clínico de caxumba, sugerindo que tinham caxumba subclínica (assintomática). A caxumba subclínica - em contraste com a caxumba sintomática - pode estar
- relacionada à incompetência imunológica que permite o desenvolvimento de câncer de ovário.

Uma infecção por caxumba - mas não a vacinação contra caxumba - protege as mulheres contra o câncer de ovário

"Nosso estudo sugere ... benefícios imprevistos a longo prazo de uma infecção por caxumba".

Cramer DW, Vitonis AF, et al. **Caxumba e câncer de ovário: interpretação moderna de uma associação histórica.** *Câncer Causa Controle* Agosto de 2010; 21 (8): 1193-1201.

- Os cientistas obtiveram o sangue de 161 mulheres com caxumba e 194 controles saudáveis para determinar se a caxumba fornece imunidade contra o câncer de ovário, produzindo anticorpos anticâncer contra uma glicoproteína anormalmente expressa, MUC1. Os cientistas também realizaram uma meta-análise de todos os estudos publicados
- sobre caxumba e câncer de ovário.
- Este estudo constatou que os anticorpos anticâncer (MUC1) em mulheres infectadas com caxumba sintomática são significativamente maiores quando comparados a mulheres sem um caso ativo da doença.
- Resultados combinados da meta-análise de todos os estudos pertinentes descobriram que mulheres com histórico de caxumba tiveram uma redução de 19% no risco de câncer de ovário (odds ratio, OR = 0,81). A vacinação contra caxumba cria apenas
- anticorpos anti-caxumba, não proteção contra o câncer, que requer uma infecção real por caxumba sintomática.
- De 1978 a 1998, as taxas de tumores endometrioides e de células claras aumentaram entre as mulheres brancas. Esses são os tipos de câncer de ovário mais fortemente ligados e protegidos por anticorpos anticâncer produzidos pela infecção natural da caxumba (suprimidos pelo aumento das taxas de vacinação durante esse período).
- Este estudo fornece a primeira explicação biologicamente plausível, mostrando como a infecção por caxumba - mas não a vacinação contra caxumba - fornece imunidade contra MUC1, uma glicoproteína relacionada ao câncer.

Mulheres com infecções prévias de caxumba, sarampo, rubéola ou varicela foram significativamente menos propensas a desenvolver câncer de ovário

"Em nossos pacientes, dois fatores de proteção contra o carcinoma ovariano parecem estar em operação, uma história de gravidez e infecção por caxumba, sarampo, rubéola ou varicela".

Newhouse ML, Pearson RM, et al. **Um estudo de caso controle de carcinoma do ovário.** *Ir. J Prev Soc Med* 1977 Sep; 31 (3): 148-53.

- Os cientistas compararam 300 mulheres diagnosticadas com câncer de ovário a 300 mulheres hospitalizadas com uma condição ginecológica diferente do câncer de ovário, e com outro grupo de controle composto por 300 mulheres que moram nos mesmos bairros dos pacientes com câncer de ovário. Comparado às mulheres nos grupos de controle, menos mulheres com câncer de ovário poderiam se lembrar de terem sido infectadas com caxumba, sarampo, rubéola ou varicela.
- Uma história de contrair caxumba, sarampo, rubéola ou varicela foi associada a uma redução estatisticamente significativa - 39%, 53%, 38% e 34%, respectivamente - no risco relativo de desenvolver câncer de ovário.
- O risco relativo de desenvolver câncer de ovário foi reduzido significativamente em mulheres com história positiva de caxumba (RR = 0,61), sarampo (RR = 0,47), rubéola (RR = 0,62) ou varicela (RR = 0,66).
- Uma história de gravidez e o uso de contraceptivos orais também mostraram efeitos protetores significativos contra o câncer de ovário.

Adultos com infecções prévias de influenza, sarampo, caxumba ou varicela são menos propensos a desenvolver melanoma maligno

"O estudo confirma a hipótese de que existe uma relação inversa entre infecções febris e melanoma maligno ...".

Kölmel KF, Gefeller O, et al. **Infecções febris e melanoma maligno: resultados de um estudo caso-controle.** *Melanoma Res* 1992; 2 (3): 207-11.

- Este estudo comparou 139 pacientes com melanoma hospitalizado com 271 controles para determinar se as infecções febris fornecem imunidade natural contra o câncer de pele (melanoma maligno).
 - Indivíduos que contraíram sarampo, caxumba ou varicela na infância tiveram um risco menor de desenvolver melanoma mais tarde na vida.
 - Os adultos foram significativamente protegidos contra o melanoma maligno se tivessem uma doença infecciosa crônica (OR = 0,32), uma ferida infecciosa (OR = 0,21) ou se tivessem contraído influenza durante o período de 5 anos anterior (OR = 0,32).
 - Adultos com duas ou mais infecções febris durante o período de 5 anos anterior tiveram uma probabilidade substancialmente menor de desenvolver melanoma maligno quando comparados a adultos sem infecções febris durante esse período (OR = 0,20).
-

Kölmel KF, Pfahlberg A, et al. **Infecções e risco de melanoma: resultados de um estudo multicêntrico de caso-controle do IBPC. Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer.** *Melanoma Res* 1999; 9 (5): 511-19.

- Este estudo comparou a história de infecções graves em 603 pacientes europeus e israelenses com melanoma com a de 627 controles populacionais.

- Reduções significativas no risco de melanoma foram encontradas em quase todas as infecções, incluindo influenza (OR = 0,65) e pneumonia (OR = 0,45). Febres mais altas e um número crescente de infecções também reduziram o risco de melanoma.

As doenças infecciosas, incluindo varicela e gripe, reduzem significativamente o risco de desenvolver um tumor cerebral

"Neste relatório, apresentamos suporte sorológico para a descoberta de que os casos de glioma eram menos propensos do que os controles a terem infecção por varicelazoster ou a ter anticorpos para esse vírus".

Wrensch M, Weinberg A, et al. **A infecção prévia pelo vírus varicela-zoster influencia o risco de glioma adulto?** *Am J Epidemiol* 1 de abril de 1997; 145 (7): 594-97.

- Os cientistas compararam 381 adultos com glioma (tumores cerebrais) a 414 controles de gênero, idade e etnia para determinar se o histórico de infecção pelo vírus varicela-zoster reduz o risco de desenvolver um glioma.
- Adultos com glioma foram significativamente menos propensos do que os controles a relatar uma história de varicela (OR = 0,40) ou telhas (OR = 0,50).
- Exames de sangue medindo anticorpos para o vírus varicela-zoster confirmaram que os casos de glioma eram menos propensos do que os controles a terem varicela.

Schlehofer B, Blettner M, et al. **Papel da história médica no desenvolvimento de tumores cerebrais. Resultados do estudo internacional sobre tumores cerebrais adultos.** *Int J Cancer* 1999 19 de julho; 82 (2): 155-60.

"A diminuição dos riscos de glioma em indivíduos que relatam uma história de ... doenças infecciosas pode indicar uma influência de fatores imunológicos no desenvolvimento de glioma".

- Os cientistas compararam 1.509 pacientes com tumores cerebrais de seis países com 2.493 controles para determinar se certas condições médicas causam tumores cerebrais.
- Indivíduos que relataram histórico de doenças infecciosas, incluindo influenza, tiveram uma redução de 28% no risco de desenvolver glioma (OR = 0,72).

As infecções por varicela selvagem protegem contra o cérebro tumores

"Associações inversas estatisticamente significantes de glioma adulto com histórico de varicela e anticorpos da imunoglobulina G contra o vírus varicelazoster foram relatadas".

Wrench M, Weinberg A, et al. **História de varicela e herpes zoster e prevalência de anticorpos para o vírus varicela-zoster e três outros herpesvírus em adultos com glioma e controles.** *Am J Epidemiol* 15 de maio de 2005; 161 (10): 929-38.

- Este estudo comparou 229 adultos com glioma (tumores cerebrais) a 229 controles. Os casos tiveram uma probabilidade significativamente menor que os controles de relatar um histórico de varicela (odds ratio, OR = 0,59). Eles também apresentaram níveis significativamente mais baixos de anticorpos contra o vírus varicela-zoster (OR = 0,41).

Canniff J, Donson AM, et al. **Citotoxicidade de células de glioblastoma mediadas ex vivo por células T específicas do vírus varicela-zoster.** *J Neurovirol* Outubro de 2011; 17 (5): 448-54.

"Evidência clínica ou laboratorial da infecção pelo vírus varicela-zoster tem sido consistentemente associada a menor risco de glioma em estudos de controle de casos, sugerindo um efeito protetor contra o glioma."

Lee ST, Bracci P, et al. **Interação do histórico de alergias e anticorpos para proteínas específicas do vírus varicela-zoster no risco de glioma.** *Int J Cancer* 1 de maio de 2014; 134 (9): 2199-210.

"O glioma é o câncer mais comum do sistema nervoso central, mas com poucos fatores de risco confirmados. Ele tem sido inversamente associado à varicela, herpes zoster e sororreatividade ao vírus da varicela. "

As doenças da infância vivenciadas no início da vida protegem contra muitos tipos diferentes de câncer mais tarde na vida

"Os resultados deste estudo mostram consistentemente um menor risco de câncer em pacientes com histórico de doenças infecciosas na infância".

Albonico HU, Bräker HU, Hüsler J. **Doenças infecciosas na infância na história de pacientes com câncer e controles pareados.** *Med Hypotheses* Outubro de 1998; 51 (4): 315-20.

- Os cientistas compararam 379 pacientes com câncer com 379 controles para determinar se as doenças infecciosas na infância estão associadas a um risco reduzido de câncer na idade adulta. Os adultos foram significativamente
- protegidos contra câncer de mama - genital, próstata, gastrointestinal, pele, pulmão, nariz-garganta e outros - se contraíssem sarampo (OR = 0,45), rubéola (OR = 0,38) ou varicela (OR = 0,62) no início da vida.
- O número total de doenças infecciosas na infância também foi associado a um risco significativamente menor de câncer. Por exemplo, houve uma redução de 20% no risco de câncer mais tarde na vida para todos os casos de sarampo, caxumba, rubéola, varicela, coqueluche ou escarlatina experimentados mais cedo na vida.
- Adultos com histórico de três ou quatro infecções febris apresentaram 60% menos chances de desenvolver câncer não-materno do que os adultos que nunca tiveram infecção febril (OR = 0,40). Aqueles com mais de quatro infecções febris apresentaram 76% menos chances de desenvolver câncer de mama (OR = 0,24). Não houve associação estatisticamente significativa entre doenças
- infecciosas na infância e câncer de mama.

Existe uma correlação entre práticas modernas de saúde que reduziram as taxas de doenças infecciosas e aumentaram taxas de câncer

"Com uma diminuição da mortalidade por doenças infecciosas, pode ter havido uma redução na ativação de mecanismos imunológicos contra células transformadas nas fases iniciais da carcinogênese."

Mastrangelo G, Fadda E, Milão G. **O câncer aumentou após uma redução de infecções na primeira metade deste século na Itália: implicações etiológicas e preventivas.** *Eur J Epidemiol* 1998 dec; 14 (8): 749-54.

- Este artigo comparou uma grande redução de infecções na primeira metade dos 20º século na Itália, com um aumento da taxa de cânceres.
- Estudos mostram que as células cancerígenas podem ser destruídas pela resposta imune de uma pessoa a doenças infecciosas. Por outro lado, o crescimento do câncer pode ser devido a menos exposições não letais aos germes.
- Cada redução de 2% na mortalidade por doenças infecciosas foi seguida por um aumento de 2% na mortalidade por câncer dez anos depois.
- Este artigo fornece fortes evidências de uma associação entre taxas reduzidas de doenças infecciosas e taxas aumentadas de câncer.

Hoffmann, FL. **A mortalidade por câncer no hemisfério ocidental.** *J Cancer Res* Janeiro de 1916 1; 21

- Este artigo analisou as taxas de mortalidade em quatro grandes cidades americanas durante o final de 19º e cedo 20º séculos.
- Durante esse período, as práticas modernas de saúde reduziram drasticamente os casos de varíola,

difteria e outras doenças infecciosas. No entanto, após esse declínio, a taxa de mortalidade por câncer aumentou 55%.

Numerosos estudos confirmam que doenças infecciosas agudas proteger contra vários tipos de câncer

"Muitas novas vacinas foram introduzidas nos últimos anos para combater doenças infecciosas comuns e algumas menos comuns. A maior incidência de alguns tipos de câncer entre indivíduos de um nível socioeconômico mais alto pode refletir os aspectos negativos da exposição reduzida a infecções agudas. "

Hoption Cann SA, van Netten JP, et al. **Infecções agudas como meio de prevenção do câncer: efeitos opostos às infecções crônicas?** *Detecção de Câncer Anterior* 2006; 30 (1): 83-93.

- Este artigo examinou a literatura histórica e as evidências epidemiológicas (controle de casos e estudos de coorte) sobre a relação entre infecções agudas e câncer. Vários estudos fornecem fortes evidências de que a crescente incidência de
- câncer no início dos anos 20º século foi devido à diminuição da incidência de doenças infecciosas agudas. As crianças expostas a doenças infecciosas febris ganham proteção significativa contra vários tipos de câncer na idade adulta.
-
- Os adultos expostos a infecções agudas comuns obtêm proteção significativa contra tumores cerebrais, melanoma e cânceres múltiplos.
- Uma maior frequência de infecções se correlaciona com um maior efeito protetor contra o câncer. As infecções
- acompanhadas de febre - infecções febris - oferecem a melhor proteção contra o câncer. A supressão da febre durante a infecção pode aumentar significativamente a morbimortalidade.
- Embora as infecções agudas sejam protetoras contra o câncer, algumas infecções crônicas podem levar a malignidades.

O sarampo e outras infecções infantis protegem contra câncer do sistema linfático

"Nossas descobertas fornecem suporte adicional à hipótese de que infecções por patógenos comuns da infância podem proteger contra o linfoma de Hodgkin.... Além disso, nosso estudo mostra que o sarampo pode fornecer um efeito protetor contra o linfoma não-Hodgkin. "

Montella M, Maso LD, et al. **As doenças da infância afetam o risco de NHL e HL? Um estudo de caso-controle do norte e sul da Itália.** *Leuk Res* Agosto de 2006; 30 (8): 917-22.

- Os cientistas compararam 225 pessoas com linfoma não-Hodgkin e 62 pessoas com linfoma de Hodgkin a 504 pessoas sem câncer do sistema linfático.
- Este artigo fornece evidências de que a contração do sarampo na infância reduz o risco de desenvolver câncer linfático na idade adulta.

Alexander FE, Jarrett RF, et al. **Fatores de risco para a doença de Hodgkin pelo status do vírus Epstein-Barr (EBV): infecção prévia pelo EBV e outros agentes.** *Br J Cancer* 2000 mar; 82 (5): 1117-

21

"Esses resultados apóiam evidências anteriores de que a exposição precoce à infecção protege contra a doença de Hodgkin".

- Os cientistas compararam 118 adultos jovens (16 a 24 anos) diagnosticados com a doença de Hodgkin com 237 controles de gênero e idade.
- A infecção com sarampo durante a infância foi significativamente protetora contra o desenvolvimento da doença de Hodgkin (OR = 0,53).
- A infecção com duas ou mais doenças infantis (sarampo, caxumba, rubéola, varicela ou coqueluche) foi significativamente protetora contra o desenvolvimento da doença de Hodgkin (OR = 0,45).

O câncer de linfa é mais provável em adultos que não foram infectados com sarampo, caxumba ou rubéola durante infância

"Nossos dados populacionais ... mostraram algumas evidências de que as infecções na infância atrasadas para uma idade mais avançada aumentavam o risco de linfoma de Hodgkin positivo para o vírus Epstein-Barr em adultos jovens".

Glaser SL, Keegan TH, et al. **Exposição a infecções infantis e risco de linfoma de Hodgkin definido pelo vírus Epstein-Barr em mulheres.** *Int J Cancer* 1 de julho de 2005; 115 (4): 599-605.

- O linfoma de Hodgkin (ou doença de Hodgkin) é um câncer de tecido linfático, encontrado nos gânglios linfáticos, baço, fígado e medula óssea.
- O vírus Epstein-Barr (EBV) é encontrado em alguns tumores linfáticos. (A mononucleose infecciosa atrasa a infecção pelo EBV.)
- Este estudo foi desenvolvido para investigar se infecções comuns na infância influenciam o risco de desenvolver linfoma de Hodgkin e se o risco varia quando o EBV é detectado em tumores linfáticos.
- Os cientistas compararam 268 mulheres diagnosticadas com linfoma de Hodgkin a 325 controles pareados por sexo e idade sem a doença.
- Ter pelo menos uma das três doenças comuns da infância (sarampo, caxumba ou rubéola) reduziu o risco de linfoma de Hodgkin com EBV positivo em mulheres de 19 a 44 anos (OR = 0,30).
- Ter um histórico de sarampo antes dos 10 anos de idade versus 10 anos de idade (atrasado) forneceu proteção significativa contra o linfoma de Hodgkin EBV positivo (OR = 0,04).

322

A doença de Hodgkin é mais provável em adultos que não foram infectados com coqueluche, sarampo, caxumba, varicela ou influenza durante a infância

"As taxas de risco da doença de Hodgkin tendiam a ser mais baixas para homens que sofreram várias doenças contagiosas comuns na infância."

Paffenbarger RS Jr, ala AL, Hyde RT. **Características em jovens indicativos de doença de Hodgkin de início adulto.** *J Natl Cancer Inst* 1977 maio; 58 (5): 1489-91.

- Este estudo comparou 45 homens que morreram da doença de Hodgkin a 180 controles. Homens que morreram da doença de
 - Hodgkin tiveram menos doenças contagiosas comuns na infância do que controles.
 - Uma história de coqueluche, sarampo, caxumba, varicela ou gripe reduziu o risco de morte pela doença de Hodgkin.
-

323

Gutensohn N, Cole P. **Ambiente social da infância e doença de Hodgkin.** *N Engl J Med* 1981; 304: 135-40.

"O risco (da doença de Hodgkin) está associado a um conjunto de fatores que tendem a diminuir ou atrasar a exposição precoce a infecções".

- Este estudo comparou 225 pessoas com doença de Hodgkin a 447 controles. Indivíduos com cinco ou mais irmãos tinham quase
- metade do risco de doença de Hodgkin em comparação com aqueles que tinham apenas um ou nenhum. O risco também foi reduzido em pessoas com ordem de nascimento tardio.
- Indivíduos com a doença de Hodgkin tinham duas vezes mais chances de morar em casas unifamiliares do que em residências multifamiliares e tinham menos companheiros de brincadeira do que controles durante a infância.

**A exposição precoce a infecções comuns desenvolve e amadurece o sistema imunológico, reduzindo significativamente a
risco de câncer de linfa**

"A exposição precoce a outras crianças na creche e na creche parece diminuir o risco de linfoma de Hodgkin em adultos jovens, provavelmente facilitando a exposição infantil a infecções comuns e promovendo a maturação da imunidade celular".

Chang ET, Zheng T, et al. **Ambiente social da infância e linfoma de Hodgkin: novas descobertas de um estudo de caso-controle de base populacional.** *Biomarcadores de Epidemiol de Câncer*

Agosto de 2004; 13 (8): 1361-70.

- Este estudo comparou 565 pessoas com linfoma de Hodgkin a 679 controles. Pessoas de 15 a 54 anos de idade que frequentavam creche ou creche por pelo menos um ano durante a primeira infância tinham um risco significativamente
- reduzido de desenvolver linfoma de Hodgkin (OR = 0,64).



Rudant J., Orsi L. et al. **Linfoma de Hodgkin na infância, linfoma não-Hodgkin e fatores relacionados ao sistema imunológico: o Estudo Escale (SFCE).** *Int J Cancer* 1 de novembro de 2011; 129 (9): 2236-47.

"Uma maturação anormal do sistema imunológico pode desempenhar um papel no linfoma de Hodgkin na infância ou no linfoma não-Hodgkin".

- Este estudo comparou 128 crianças com linfoma de Hodgkin e 164 crianças com linfoma não-Hodgkin a 1.312 crianças sem câncer do sistema linfático. Crianças com câncer do sistema linfático eram significativamente menos
- propensas do que os controles a terem infecções comuns na primeira infância (OR = 0,30). Eles também eram menos propensos a frequentar a creche ou a ter dois ou mais irmãos mais velhos, condições que são substitutos para a exposição a infecções.

A exposição precoce a doenças infecciosas reduz significativamente o risco de leucemia infantil

"Esta análise fornece forte suporte para uma associação entre a exposição a infecções comuns na primeira infância e um risco reduzido de leucemia linfoblástica aguda".

Urayama KY, Buffler PA, et al. **Uma metanálise da associação entre assistência à creche e leucemia linfoblástica aguda na infância.** *Int J Epidemiol* Junho de 2010; 39 (3): 718-32.

- Este artigo analisou 14 estudos, incluindo 6.108 casos, para determinar se a exposição precoce à infecção é protetora contra a leucemia linfoblástica aguda. A presença na creche e a atividade social foram procuradoras de exposição à
- infecção. O resultado combinado dos 14 estudos confirma que a exposição à infecção na primeira infância, medida pela frequência da creche e / ou atividade social, está associada a uma redução significativa no risco de
- desenvolvimento de leucemia linfoblástica aguda (OR = 0,76).

van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, et al. **Leucemia infantil e doenças infecciosas no primeiro ano de vida: um estudo de caso-controle baseado em registro.** *Am J Epidemiol* 1986 Oct; 124 (4): 590-94.

- Este estudo investigou se as doenças infecciosas no primeiro ano de vida estão associadas à leucemia linfocítica aguda.
- Na Holanda, os cientistas acessaram um registro nacional de crianças com leucemia e os compararam com controles de gênero e idade.
- Os bebês que contraíram infecções primárias na infância tiveram uma redução de 20% no risco de leucemia infantil. Os bebês que apresentavam doenças infecciosas graves (exigindo hospitalização) tiveram uma redução de 40% no risco de leucemia.

Bebês com menos exposição a infecções comuns têm maior risco de desenvolver leucemia infantil

"Esses resultados corroboram a hipótese de que a exposição reduzida à infecção nos primeiros meses de vida aumenta o risco de desenvolver leucemia linfoblástica aguda. Concluímos que algum grau de exposição precoce à infecção parece ser importante para a saúde infantil. "

Gilham C, Peto J, et al. **Creche na infância e risco de leucemia linfoblástica aguda na infância: resultados de estudo de caso-controle do Reino Unido.** *BMJ* 2 de junho de 2005; 330: 1294.

- Os cientistas compararam 1.286 crianças britânicas com leucemia linfoblástica aguda a 6.305 crianças sem câncer. Atividade social e creche durante a infância foram usadas como proxies para exposição precoce a infecções.
- Crianças com creche informal fora de casa foram significativamente protegidas contra leucemia linfoblástica aguda (OR = 0,62). Os bebês que frequentavam creches formais pelo menos duas vezes por semana (com pelo menos quatro filhos) tinham um risco reduzido de 52% de desenvolver leucemia linfoblástica aguda (OR = 0,48).
- Os bebês que iniciaram a creche nos primeiros 3 meses de vida apresentaram maiores reduções de risco do que os que iniciaram a creche após os primeiros 3 meses de vida.

Jourdan-Da Silva N, Perel Y, et al. **Doenças infecciosas no primeiro ano de vida, características perinatais e leucemia aguda na infância.** *Br J Cancer* 12 de janeiro de 2004; 90 (1): 139-45.

"Este estudo apóia a hipótese de que infecções comuns precoces podem desempenhar um papel protetor na etiologia da leucemia infantil".

- Este estudo comparou 473 crianças francesas com leucemia aguda a 567 controles. Os bebês que frequentavam creches a partir dos 3 meses de idade tinham um risco significativamente reduzido de desenvolver leucemia aguda (OR = 0,60).

A exposição precoce a infecções protege contra leucemia

"As evidências de um número crescente de estudos indicam que a exposição a infecções comuns no início da vida pode ser protetora contra a leucemia linfoblástica aguda na infância".

Urayama KY, Ma X, et al. **Exposição precoce a infecções e risco de leucemia linfoblástica aguda na infância.** *Int J Cancer* 1 de abril de 2011; 128 (7): 1632-43.

- Este estudo comparou 669 crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e 977 controles para avaliar possíveis fatores de risco.
- Crianças brancas não hispânicas tiveram um risco reduzido de LLA se freqüentassem a creche aos 6 meses (OR = 0,90) ou tivessem um irmão mais velho (OR = 0,68). Ambas as condições são proxies da exposição a infecções.
- Em crianças hispânicas com infecções de ouvido antes dos 6 meses de idade, houve um efeito protetor significativo contra a LLA (OR = 0,45).

Petridou E, Kassimos D, et al. **Idade de exposição a infecções e risco de leucemia infantil.** *BMJ* 25 de setembro de 1993; 307: 774.

"Nossos resultados são compatíveis com as sugestões anteriores, indicando que a presença precoce em creches reduz o risco de leucemia infantil, presumivelmente reduzindo a idade de exposição a agentes infecciosos".

- Este estudo comparou 136 crianças gregas diagnosticadas com leucemia e 187 controles para avaliar possíveis fatores de risco.
- As crianças que freqüentaram uma creche (creche) por pelo menos 3 meses nos primeiros 2 anos de vida foram significativamente protegidas contra a leucemia infantil (risco relativo, RR = 0,28). (A presença em creches onde as crianças estão aglomeradas permite a transmissão eficaz de agentes infecciosos.)

332

A vacinação com MMR, DPT e hepatite B aumenta o risco de leucemia infantil

Buckley JD, Buckley CM, et al. **Características epidemiológicas da leucemia linfocítica aguda na infância. Análise por imunofenótipo. Grupo de Câncer Infantil.**

Leucemia 1994 maio; 8 (5): 856-64.

- Este estudo comparou 990 crianças com leucemia linfocítica aguda a 1.636 controles de câncer e 404 casos corresponderam a 440 controles comunitários.
 - As crianças que receberam a vacina MMR (sarampo, caxumba, rubéola) tiveram um risco significativamente elevado de leucemia linfocítica aguda (OR = 1,7).
-

333

Innis MD. **Imunização e leucemia infantil.** *Lanceta* 13 de março de 1965; 1 (7385): 605.

- Este estudo comparou 59 crianças hospitalizadas com leucemia a um grupo controle de 343 crianças sem leucemia.
 - As crianças que receberam a vacinação com DPT (difteria, coqueluche, tétano) tiveram um risco significativamente elevado de leucemia.
-

334

Ma X, Does M, et al. **Vacinação contra hepatite B e risco de leucemia infantil.** Apresentado na 93ª Conferência Anual da Associação Americana de Pesquisa do Câncer, 2002, San Francisco, CA, EUA.

- Os autores deste artigo (não publicado) compararam 167 crianças com leucemia a controles pareados. Os dados foram acessados no Estudo de Leucemia da Infância do Norte da Califórnia (NCCLS).

- As crianças que receberam 3 ou mais doses de vacinas contra hepatite B tiveram um risco significativamente aumentado de leucemia (OR = 2,6). Os bebês que receberam vacinas contra hepatite B tiveram aproximadamente 5 vezes mais chances de desenvolver leucemia.

335

As infecções por sarampo podem reverter o câncer; o vírus do sarampo pode ser usado como tratamento contra cânceres humanos

"Este estudo demonstra a eficácia do vírus do sarampo contra o melanoma humano".

Donnelly OG, Errington-Mais F, et al. **O vírus do sarampo causa morte celular imunogênica no melanoma humano.** *Gene Ther* 2013 Jan; 20 (1): 7-15.

- Sabe-se que as infecções por sarampo causam remissões espontâneas de câncer. Este estudo mostra como o vírus do
 - sarampo amplia a atividade antitumoral e fornece evidências de seu potencial como tratamento contra o melanoma humano.
-

336

Touchefeu Y, Schick U, Harrington KJ. **Vírus do sarampo: futuro agente terapêutico em oncologia?** *Med Sci (Paris)* Abril de 2012; 28 (4): 388-94.

- Regressões tumorais ocorreram após a infecção pelo sarampo. Este artigo revisa o uso terapêutico de cepas atenuadas de sarampo para matar células cancerígenas.
-

337

Russell SJ, Peng KW. **Vírus do sarampo para terapia de câncer.** *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 330: 213-41.

"Vírus oncolíticos (destruindo o câncer) são promissores como novos agentes terapêuticos para o tratamento de doenças humanas."

- Os vírus atenuados do sarampo podem ser projetados para aprimorar suas propriedades anticâncer naturais e atingir tumores específicos.
- Atualmente, o vírus do sarampo está sendo testado para tratar câncer de ovário, tumores cerebrais e câncer

da medula óssea.

O sarampo, a caxumba e os vírus da varicela têm câncer. destruindo propriedades

"Camundongos portadores de tumor tratados com mil vezes a dose da vacina de cada um dos três vírus [sarampo e caxumba] responderam favoravelmente à terapia com prolongamentos significativos na sobrevivência".

Myers R., Greiner S. et al. **Atividades oncolíticas de vacinas aprovadas contra caxumba e sarampo para terapia de câncer de ovário.** *Cancer Gene Ther* 2005 jul; 12 (7): 593-99.

- Neste estudo, os cientistas procuraram medir as propriedades oncolíticas (destruidor do câncer) de dois vírus do sarampo e um vírus da caxumba, tratando camundongos portadores de tumores com altas concentrações desses vírus.
- Os vírus do sarampo e da caxumba mataram células tumorais malignas, permitindo que os camundongos tratados vivessem mais que os não tratados.
- Este estudo suporta dados que mostram os benefícios anticâncer de doenças infantis comuns, sarampo e caxumba.

Leske H, Haase R. et al. **Infecção pelo vírus varicela zoster em culturas de células malignas de glioma: um novo candidato à viroterapia oncolítica?** *Anticancer Res* Abril de 2012; 32 (4): 1137-44.

"O vírus varicela zoster exibe um potencial oncolítico intrínseco nas culturas de células de glioma maligno e pode ser um novo candidato à viroterapia no glioblastoma multiforme".

- O glioblastoma multiforme é o tipo de tumor cerebral mais comum e altamente agressivo. Este estudo investigou o
- potencial de destruição do câncer do vírus varicela-zoster em culturas de células de glioma malignas. A rápida destruição das células tumorais ocorreu in vitro.

Vitamina A e sarampo

O sarampo pode ser uma doença perigosa, especialmente em países do terceiro mundo em que as crianças são desnutridas. Nos países desenvolvidos, o sarampo pode ser grave quando infecta as pessoas que vivem em comunidades pobres com má nutrição, saneamento e assistência médica inadequada. As complicações também são mais prováveis quando a doença atinge bebês, adultos e qualquer pessoa com um sistema imunológico comprometido.

Vários estudos mostram que casos graves de sarampo em crianças estão associados à deficiência de vitamina A. Quando pacientes com sarampo recebem altas doses de vitamina A, suas taxas de complicações e chances de morrer são significativamente reduzidas. A Organização Mundial da Saúde e a Academia Americana de Pediatria recomendam a administração de 200.000 unidades internacionais (UI) de vitamina A a crianças com mais de 1 ano de idade, para serem administradas imediatamente quando o sarampo for diagnosticado, com uma segunda dose no dia seguinte. Lactentes com 6 a 12 meses de idade devem receber 2 doses de 100.000 UI de vitamina A. Lactentes com menos de 6 meses de idade devem receber 2 doses de 50.000 UI de vitamina A.

A suplementação de vitamina A é altamente protetora contra complicações e morte por sarampo

"A deficiência de vitamina A pode ser um fator importante na determinação do resultado do sarampo na África, assim como parece afetar a morbimortalidade na Ásia. Quando uma criança com reservas marginais [de vitamina A] pega sarampo, a vitamina A disponível é rapidamente esgotada, presumivelmente reduzindo a capacidade de resistir a infecções secundárias ou suas conseqüências. Isso agravaria a já reduzida imunocompetência que se pensa estar associada à infecção pelo sarampo. "

Barclay AJ, Foster A, Sommer A. **Suplementos de vitamina A e mortalidade relacionada ao sarampo: um ensaio clínico randomizado.** *BMJ* 1987 31 de janeiro; 294: 294-96.

- As crianças africanas com sarampo foram divididas em dois grupos. O primeiro grupo recebeu tratamento de rotina. O segundo grupo recebeu o mesmo tratamento mais 200.000 UI (unidades internacionais) de vitamina A na admissão hospitalar e novamente no dia seguinte. A taxa de mortalidade em crianças menores de 2 anos diminuiu 87% no grupo
- que recebeu suplementação de vitamina A (mortalidade de 2,2%) quando comparado ao grupo que recebeu apenas tratamento de rotina (16,7% de mortalidade).
- A taxa de mortalidade em todas as crianças que receberam tratamento de rotina mais suplementação de vitamina A foi quase a metade das crianças que receberam tratamento de rotina isoladamente
 - 6,8% em comparação com 13%.
- A taxa de mortalidade em crianças extremamente desnutridas foi muitas vezes maior do que a de crianças melhor nutridas. No entanto, a vitamina A foi protetora contra complicações do sarampo e reduziu a mortalidade, independentemente do estado nutricional da criança.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda altas doses de vitamina A para crianças com sarampo reduzir o risco de complicações e morte

"A terapia imediata com vitamina A reduz significativamente o risco de fatalidade excessiva no caso de sarampo.

Portanto, é recomendado tratar crianças com suplementos de vitamina A em altas doses durante episódios de sarampo. "

Força-Tarefa da OMS / UNICEF / IVAGG. **Suplementos à vitamina A - Um guia para seu uso no tratamento e prevenção da deficiência de vitamina A e da Xeroftalmia (segunda edição).** Genebra: OMS, 1997: 8.

- A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Academia Americana de Pediatria recomendam administrar 200.000 UI de vitamina A a crianças com mais de 1 ano de idade (se houver deficiência de vitamina A), para serem administradas imediatamente após o diagnóstico de sarampo, com uma segunda dose dado no dia seguinte.
- Lactentes com 6 a 12 meses de idade devem receber 2 doses de 100.000 UI de vitamina A. Lactentes com menos de 6 meses de idade devem receber 2 doses de 50.000 UI de vitamina A.

Sudfeld CR, Navar AM, et al. **Eficácia da vacinação contra o sarampo e tratamento com vitamina A.**

Int J Epidemiol Abril de 2010; 39 Supl. 1: i48-55.

"A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o tratamento com vitamina A do sarampo, que consiste em duas doses de 50.000 UI para bebês com menos de 6 meses de idade, 100.000 UI para os 6 meses a 1 ano de idade e 200.000 UI para indivíduos com mais de um ano de idade. era."

- Verificou-se que o tratamento com vitamina A para sarampo recomendado pela OMS reduz a mortalidade por sarampo em 62% (risco relativo, RR = 0,38).

Suplementação de vitamina A para crianças com sarampo, conforme recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é eficaz para salvar vidas

"Concluimos que 200.000 UI de vitamina A repetida em 2 dias devem ser usados para o tratamento do sarampo, conforme recomendado pela Organização Mundial de Saúde em crianças internadas em hospitais em áreas onde a mortalidade é alta".

D'Souza RM, D'Souza R. **Vitamina A para o tratamento de crianças com sarampo - uma revisão sistemática.** *J Trop Pediatr* 2002 dec; 48 (6): 323-27.

- Casos graves de sarampo estão associados a uma deficiência de vitamina A.
- Altas doses de vitamina A - 200.000 UI administradas por 2 dias a crianças hospitalizadas com sarampo - reduziram significativamente a mortalidade geral em 64% e a mortalidade específica por pneumonia em 67%. A mortalidade foi reduzida em 83% em crianças menores de 2 anos (RR = 0,17).

Coutsoudis A, Broughton M, et al. **A suplementação de vitamina A reduz a morbidade do sarampo em crianças jovens africanas: um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego.** *Am J Clin Nutr* 1991 Nov; 54 (5): 890-95.

"[Este estudo] apóia as recomendações atuais da Organização Mundial da Saúde para suplementação de vitamina A durante o sarampo."

- As crianças africanas de 4 meses a 2 anos de idade hospitalizadas com sarampo grave foram divididas em dois grupos e receberam um tratamento recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de vitamina A ou placebo.
- A morbidade (gravidade) da doença foi reduzida em mais de 80% no grupo que recebeu suplementação de vitamina A. A melhoria da saúde deveu-se principalmente à redução da infecção do trato respiratório.

Estudos comprovam que a vitamina A protege as crianças contra complicações e morte por sarampo

"O uso de duas doses de vitamina A (200.000 UI) em dias consecutivos foi associado a uma redução no risco de mortalidade em crianças menores de dois anos e uma redução no risco de mortalidade específica por pneumonia".

Y Huiming, Chaomin W, Meng M. **Vitamina A para o tratamento do sarampo em crianças.** *Cochrane Database Syst Rev* 19 de outubro de 2005; (4): CD001479.

- Este artigo analisou vários estudos para determinar se a suplementação em altas doses de vitamina A para crianças, iniciada após o diagnóstico de sarampo, previne mortalidade, pneumonia e outras complicações da doença.
- A terapia com vitamina A para crianças menores de 2 anos com sarampo reduz significativamente o risco de sucumbir a complicações da doença e morrer.

Hussey GD, Klein M. **Um estudo randomizado e controlado da vitamina A em crianças com sarampo grave.** *N Engl J Med* 1990 19 de julho; 323 (3): 160-64.

"Para o grupo tratado com vitamina A, o risco de morte ou uma grande complicação durante a internação hospitalar foi metade do do grupo controle".

- As crianças hospitalizadas com sarampo foram divididas aleatoriamente em dois grupos. Um grupo recebeu o tratamento usual mais uma dose oral de 400.000 UI de vitamina A. O outro grupo recebeu o tratamento usual mais um placebo.
- Comparadas com o grupo placebo, as crianças tratadas com vitamina A se recuperaram mais rapidamente de pneumonia e diarreia, tiveram menos garupa e passaram menos dias hospitalizadas.
- Dez das 12 crianças que morreram estavam no grupo controle que não recebeu suplementação de vitamina A.

347

Tratamento com vitamina A para crianças com sarampo aumenta seus níveis de anticorpos, protegendo-os de graves complicações

"Nossos dados mostram que muitas crianças menores de 2 anos na cidade de Nova York têm baixos níveis de vitamina A quando estão doentes com sarampo, e que essas crianças parecem ter níveis mais baixos de anticorpos específicos sem sarampo e aumento da morbidade. Os médicos podem querer considerar a terapia com vitamina A para crianças menores de 2 anos com sarampo grave. "

Frieden TR, Sowell AL, et al. **Níveis de vitamina A e gravidade do sarampo. Cidade de Nova York.** *Am J Dis Child* 1992 fev; 146 (2): 182-86.

- Os níveis de vitamina A em crianças menores de 2 anos de idade, com sarampo, foram medidos. As crianças com baixos níveis de vitamina A eram mais propensas a serem hospitalizadas e a ter uma febre mais alta (pelo menos 104 ° F) que durasse 7 dias ou mais.
- Crianças com baixos níveis de vitamina A tinham menos anticorpos contra o sarampo.

348

Coutsoudis A, Kiepiela P, et al. **A suplementação de vitamina A aumenta os níveis específicos de anticorpos IgG e o número total de linfócitos, melhorando a morbidade no sarampo.** *Pediatr Infect Dis J* Mar 1992; 11 (3): 203-9.

- As crianças que foram hospitalizadas com sarampo e suplementadas com vitamina A mostraram um aumento no número total de anticorpos IgG para linfócitos e sarampo, que demonstraram correlação com um resultado melhorado no sarampo.
- As crianças que receberam tratamento com vitamina A para sarampo apresentaram reduções significativas na gravidade de sua doença quando comparadas às crianças que não receberam suplementação de vitamina A.

Crianças mais velhas com sarampo e bebês amamentando mães, podem se beneficiar de altas doses de vitamina A suplementação

"Concluimos que uma política de suplementação oral em altas doses de vitamina A (400.000 UI) no sarampo oferece benefícios equivalentes aos observados anteriormente apenas em pesquisas controladas, que é altamente rentável e que deve fazer parte da rotina gestão de casos de todas as crianças hospitalizadas com sarampo. "

Hussey GD, Klein M. **Rotina de altas doses de vitamina A para crianças hospitalizadas com sarampo.** *J Trop Pediatr* 1993 dec; 39 (6): 342-45.

- Este estudo analisou os registros de 1.720 crianças menores de 15 anos que foram hospitalizadas por sarampo. Algumas crianças receberam altas doses de vitamina A; as crianças restantes receberam terapia padrão.
- Quando comparadas ao grupo de crianças em terapia padrão, as crianças que receberam terapia com altas doses de vitamina A passaram menos tempo no hospital, tiveram menor necessidade de terapia intensiva e menor taxa de mortalidade (1,6% versus 5%).

Sommer A. **Profilaxia com vitamina A.** *Arch Dis Child* 1997; 77: 191-94. [Anotação.]

"A administração imediata de grandes doses de vitamina A a crianças com sarampo moderado a grave, principalmente se elas tiverem deficiência de vitamina A, pode reduzir a mortalidade individual em 50% e prevenir ou moderar a gravidade das complicações".

- Crianças de 6 meses a 6 anos que contraem sarampo podem ser tratadas com 200.000 UI de vitamina A, dois dias seguidos, para reduzir drasticamente as complicações e a morte pela doença.
- As mulheres que deram à luz recentemente são aconselhadas a receber 200.000 UI de vitamina A para aumentar a quantidade transferida no leite materno para o bebê.

Meninos e adultos recém-nascidos com sarampo ganham proteção suplementação de altas doses de vitamina A

"A suplementação de vitamina A em comparação com o placebo tendeu a estar associada a menos hospitalização ou morte por sarampo durante os primeiros 6 meses de vida em meninos, mas não em meninas".

Diness BR, Martins CL, et al. **O efeito da suplementação em altas doses de vitamina A no nascimento sobre a incidência de sarampo durante os primeiros 12 meses de vida em meninos e meninas: um estudo não planejado em um estudo randomizado.** *Br J Nutr* Junho de 2011; 105 (12): 1819-22.

- Este estudo procurou determinar se a suplementação de vitamina A (50.000 UI) administrada a recém-nascidos com peso normal ao nascimento reduziria o risco de hospitalização ou morte durante uma epidemia de sarampo.
- A suplementação de vitamina A no nascimento foi benéfica para homens, mas não para mulheres.

Melenotte C, Brouqui P, Botelho-Nevers E. **Grave sarampo, deficiência de vitamina A e a comunidade cigana na Europa.** *Emerg Infect Dis* Setembro de 2012; 18 (9): 1537-39. [Carta.]

"Concluimos que todos os adultos que têm sarampo devem ser avaliados quanto aos níveis de vitamina A e das proteínas de ligação ao retinol e devem ser considerados para a suplementação de vitamina A, assim como as crianças."

- Estudos demonstraram que casos graves de sarampo em crianças estão associados à deficiência de vitamina A.
- Este artigo confirma que casos graves de sarampo em adultos estão associados a desnutrição e baixos níveis de vitamina A.

Evidência de que as vitaminas A e D protegem as crianças contra complicações e morte por sarampo disponível desde 1932

"O uso de um concentrado rico em vitamina A como profilático contra infecções secundárias em uma população de crianças pequenas que se sabe ter sido exposta ao sarampo pode muito bem retribuir novos estudos".

Ellison JB. **Terapia vitamínica intensiva no sarampo.** *Br Med J* 15 de outubro de 1932; 2 (3745): 708-11.

- Entre outubro de 1931 e abril de 1932, 600 crianças menores de 5 anos que foram hospitalizadas por sarampo foram divididas em dois grupos iguais. Um grupo recebeu "um rico concentrado de vitaminas A e D" diariamente por 1-3 semanas, começando no dia da admissão. O outro grupo recebeu tratamento normal.
- As crianças hospitalizadas que receberam os suplementos de vitamina A e D tiveram uma probabilidade significativamente menor de morrer em comparação com as crianças que não receberam a terapia vitamínica (3,7% versus 8,7%).
- As complicações pulmonares foram menos graves no grupo tratado com vitamina do que no grupo controle.

Vitamina D e gripe

A radiação ultravioleta do sol induz a produção de vitamina D na pele. Vitamina D suficiente é essencial para um sistema imunológico saudável. No inverno, a radiação solar é fraca, causando ampla deficiência de vitamina D. Em regiões do mundo com latitudes mais altas e menores quantidades de radiação ultravioleta, as epidemias de gripe atingem o pico no solstício de inverno e terminam nos meses ensolarados. Assim, a infecção por influenza pode ser um sinal de deficiência de vitamina D.

Nos países desenvolvidos, cerca de 40% das mulheres grávidas e metade de todos os recém-nascidos e bebês têm vitamina D insuficiente. Uma alta porcentagem de crianças e adultos também tem vitamina D insuficiente. Níveis baixos de vitamina D em mulheres grávidas têm sido associados a várias doenças em seus bebês, incluindo síbilos infantis e infecções respiratórias. Crianças e adultos com vitamina D insuficiente correm risco de desenvolver influenza e outras infecções respiratórias. Adultos de meia idade e idosos com baixos níveis de vitamina D têm uma probabilidade significativamente maior de morrer de qualquer causa quando comparados a adultos com níveis mais altos de vitamina D.

Os estudos deste capítulo fornecem fortes evidências de que a suplementação de vitamina D reduz significativamente o risco de influenza, pneumonia e outras infecções respiratórias. A suplementação de vitamina D é recomendada para mulheres grávidas, lactentes, crianças e adultos. Alguns médicos também recomendam suplementação de vitamina D para profissionais de saúde que possam hesitar em tomar uma vacina.

Pode-se reconsiderar a suposição comum de que a gripe é causada por diferentes cepas virais a cada ano, em vez de ser influenciada pela imunidade do hospedeiro. As cepas virais podem se manifestar apenas como doença sob condições específicas relacionadas ao enfraquecimento do sistema imunológico do hospedeiro. Pode ser necessário redefinir o conceito de imunidade do rebanho para incluir a imunidade inata alcançada quando uma porcentagem da população adquire níveis adequados de vitamina D para exercer pressão imune sobre o vírus influenza circulante.

A vitamina D é protetora contra o trato respiratório agudo infecções, incluindo gripe

"Os dados deste estudo sugerem que a suplementação com vitamina D para aumentar as concentrações na população em geral para acima de 38 ng / mL pode resultar em um benefício significativo para a saúde, reduzindo o ônus da doença por infecções virais".

Sabetta JR, DePetrillo P, et al. **25-hidroxivitamina D sérica e a incidência de infecções agudas do trato respiratório viral em adultos saudáveis.** *PLoS One* 2010 14 de junho; 5 (6): e11088.

- As infecções virais do trato respiratório apresentam variações sazonais. Por exemplo, epidemias de gripe não ocorrem no verão, mesmo quando o vírus circula livremente e multidões de pessoas se reúnem.
- As epidemias de gripe ocorrem simultaneamente no outono e inverno nas mesmas latitudes temperadas em todo o planeta.
- Este estudo foi realizado para determinar se os níveis séricos de vitamina D em adultos saudáveis estão relacionados a infecções agudas do trato respiratório viral, incluindo influenza.
- As concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D em 198 adultos saudáveis foram medidas mensalmente durante o outono e inverno de 2009-2010. Infecções virais agudas foram diagnosticadas em 84 pacientes durante o estudo.
- Uma concentração de vitamina D de 38 ng / mL (nanogramas por mililitro) ou superior reduziu significativamente pela metade o risco de desenvolver uma infecção aguda do trato respiratório viral. A incidência de infecção foi 2,7 vezes menor e a porcentagem de dias de doença foi 4,9 vezes menor no grupo que manteve níveis de vitamina D iguais ou superiores a 38 ng / mL durante todo o período do estudo, em comparação com o grupo com níveis abaixo de 38 ng / mL .
- Não houve diferenças entre aqueles que tomaram suplementos, vitaminas (exceto vitamina D), ervas ou vacinas contra influenza.

Onze estudos randomizados mostram que a vitamina D reduz significativamente o risco de influenza, pneumonia e outras infecções respiratórias

"Nossa meta-análise de ensaios clínicos randomizados indica um efeito protetor da suplementação de vitamina D contra infecções do trato respiratório".

Bergman P, Lindh AU, et al. **Vitamina D e infecções do trato respiratório: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.** *PLoS ONE* 2013, 8 (6): e65835.

- Os pesquisadores realizaram uma revisão sistemática e metanálise de todos os estudos controlados por placebo, avaliando o efeito da suplementação de vitamina D nas infecções do trato respiratório, como influenza e *Streptococcus pneumoniae*.
- Onze estudos com 5.660 participantes (6 meses a 75 anos) preencheram os critérios de inclusão.
- Os resultados combinados dos 11 estudos randomizados controlados por placebo mostraram que a suplementação oral de vitamina D reduz significativamente o risco de infecções do trato respiratório superior e inferior (OR = 0,64).
- Os benefícios protetores da vitamina D foram ainda maiores em estudos que usaram doses mais frequentes, porém menores (diárias), em vez de doses menos frequentes, mas maiores (em bolus) (OR = 0,51 versus OR = 0,86).
- A idade dos participantes do estudo não afetou os resultados.

A vitamina D protege significativamente adultos e crianças contra influenza, pneumonia e outras doenças respiratórias. infecções

"De acordo com esta revisão sistemática e meta-análise, a vitamina D reduz significativamente os eventos relacionados à infecção do trato respiratório em comparação com o placebo. Efeito benéfico da vitamina D foi observado em crianças e adultos. Com base neste estudo, podemos concluir que a vitamina D é útil na prevenção de infecções do trato respiratório. "

Charan J, Goyal JP, et al. **Vitamina D para prevenção de infecções do trato respiratório: Uma revisão sistemática e meta-análise.** *J Pharmacol Pharmacother* 2012/10/10; 3 (4): 300-303

- Este artigo analisou cinco estudos clínicos randomizados controlados por placebo que investigaram se a suplementação de vitamina D pode prevenir infecções do trato respiratório, como influenza, pneumonia e resfriado comum.
- A suplementação de vitamina D reduziu significativamente o número de infecções do trato respiratório em adultos (odds ratio, OR = 0,65) e crianças (OR = 0,58) quando comparados aos grupos que não receberam suplementação.



Borella E, Neshar G, et al. **Vitamina D: um novo agente anti-infeccioso?** *Ann NY Acad Sci* 2014 maio; 1317: 76-83.

"A vitamina D pode estar atuando como um antibiótico panaceano e, portanto, pode ser útil como uma terapia adjuvante em diversas infecções."

- Níveis baixos de vitamina D estão associados a influenza, pneumonia e infecções respiratórias superiores.

A suplementação de vitamina D protege significativamente as crianças em idade escolar contra ataques de influenza e asma

"Este estudo sugere que a suplementação de vitamina D3 durante o inverno pode reduzir a incidência de influenza A, especialmente em subgrupos específicos de crianças em idade escolar".

Urashima M, Segawa T, et al. **Estudo randomizado da suplementação de vitamina D para prevenir a influenza A sazonal em escolares.** *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1255-60.

- Este estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo investigou o efeito da vitamina D 3 suplementos - 1200 UI diariamente durante o inverno - na incidência de influenza A sazonal em crianças em idade escolar.
- A gripe A ocorreu em 10,8% das crianças na vitamina D 3 grupo em comparação com 18,6% das crianças no grupo placebo - uma redução significativa de 42% (risco relativo, RR = 0,58). Vitamina D 3 reduziu significativamente a
- incidência de influenza A em 60 dias.
- Em crianças com diagnóstico prévio de asma, a vitamina D 3 a suplementação suprimiu significativamente os ataques de asma (RR = 0,17).

Suplementação de vitamina D protege mulheres negras contra resfriados e gripe

"Esses relatórios fornecem uma justificativa para a suplementação de vitamina D na prevenção de resfriados e influenza. Como existe uma epidemia de insuficiência de vitamina D nos Estados Unidos, o impacto dessa observação na saúde pública pode ser grande. "

Aloia JF, Li-Ng M. **Re: gripe epidêmica e vitamina D.** *Epidemiol Infect* Outubro de 2007; 135 (7): 1095-96; resposta do autor 1097-98. [Carta.]

- Este estudo controlado randomizado de 3 anos foi projetado para estudar as taxas de perda óssea, resfriados e influenza em mulheres negras na pós-menopausa.
- As mulheres foram divididas em dois grupos. Um grupo de 104 mulheres foi suplementado com 800 a 2000 UI de vitamina D 3 diariamente; o segundo grupo de 104 mulheres recebeu um placebo.
- Apenas 7,7% das mulheres no grupo da vitamina D relataram sintomas do trato respiratório em comparação com 25% das mulheres no grupo controle.
- Embora os resfriados e a gripe ocorram principalmente durante o inverno, quando a vitamina D produzida pelo sol é escassa, as mulheres do grupo da vitamina D não apenas relataram menos infecções respiratórias, mas quando ficaram doentes, era igualmente provável que ocorresse a qualquer momento o ano, não apenas no inverno.
- A suplementação de vitamina D encerrou a sazonalidade de resfriados e influenza.

As cidades com menos radiação solar e vitamina D tiveram as piores taxas de mortalidade durante a gripe 1918-1919 pandemia

"O papel potencial do status da vitamina D na redução de infecções bacterianas secundárias e perda de vida na influenza pandêmica requer uma avaliação mais aprofundada".

Grant WB, Giovannucci E. **Os possíveis papéis da radiação solar ultravioleta-B e vitamina D na redução das taxas de letalidade da pandemia de influenza de 1918-1919 nos Estados Unidos.**

Dermatoendocrinol Julho-agosto de 2009; 1 (4): 215-19.

- A exposição ao sol - radiação solar ultravioleta B - induz a biossíntese de vitamina D, que possui propriedades antimicrobianas que podem melhorar as defesas imunológicas contra influenza e infecções bacterianas secundárias.
- Este artigo analisou as taxas de mortalidade por influenza e pneumonia em 12 cidades dos EUA (de latitudes variadas) durante a pandemia de influenza 1918-1919 para determinar se elas foram afetadas pela radiação solar ultravioleta-B.
- As cidades dos EUA mais próximas do equador (baixa latitude) recebem mais radiação solar ultravioleta-B, uma proxy para os níveis de vitamina D que melhoram o sistema imunológico em toda a cidade.
- Houve uma relação inversa entre a radiação ultravioleta B e as taxas de mortalidade por influenza (e pneumonia como uma complicação da influenza).
- Durante a pandemia de gripe de 1918-1919, as taxas mais baixas de mortalidade por casos tenderam a ocorrer em cidades com latitudes mais baixas e quantidades mais altas de radiação B ultravioleta solar, como San Antonio, Texas.
- A maior taxa de mortalidade por casos de influenza foi em New London, Connecticut, que apresentou a maior latitude e menor quantidade de radiação B ultravioleta B das 12 cidades investigadas. Fortificar alimentos com quantidades mais altas de vitamina D ou fornecer suplementos de vitamina D deve ser considerado como parte de um programa geral de saúde preventiva que visa reduzir as taxas de mortalidade por influenza.

As epidemias de gripe são devidas à fraca luz solar do inverno, induzindo deficiência de vitamina D

"Sem considerar os efeitos da imunidade inata, devemos contorcer nossa lógica para entender as desconcertantes contradições epidemiológicas da gripe".

Cannell JJ, Zasloff M, et al. **Sobre a epidemiologia da gripe.** *Vírol J* 2008 25 de fevereiro; 5:29.

- Este artigo examinou criticamente 9 perplexidades por influenza. Por exemplo, por que a gripe é sazonal? Para onde vai o vírus entre epidemias? Por que as epidemias de gripe ocorrem simultaneamente em países de latitude semelhante?
- No inverno, a radiação ultravioleta do sol é fraca, causando deficiência de vitamina D, comprometimentos simultâneos da imunidade inata e epidemias de influenza.
- Estudos confirmam que a vitamina D oferece proteção contra infecções respiratórias, incluindo influenza.

Cannell JJ, Vieth R, et al. **Gripe epidêmica e vitamina D.** *Epidemiol Infect* 2006 Dez; 134 (6): 1129-40.

- A radiação ultravioleta do sol desencadeia a produção de vitamina D na pele. A vitamina D é essencial para um sistema imunológico saudável.
- No inverno, a radiação solar é fraca, causando ampla deficiência de vitamina D. As epidemias de gripe em latitudes temperadas atingem o pico no solstício de inverno e terminam nos meses ensolarados - embora muitas vítimas em potencial não possuam anticorpos contra as atuais cepas de gripe.
- A infecção por influenza pode ser um sinal de deficiência de vitamina D.
- O conceito de imunidade do rebanho pode precisar ser redefinido para incluir a imunidade inata alcançada quando uma porcentagem da população adquire níveis adequados de vitamina D para exercer

pressão imune no vírus circulante.

A gripe sazonal ocorre no inverno, quando a radiação solar é fraca e os níveis de vitamina D são baixos

"Os dados sustentam a hipótese de que altas fluências da radiação ultravioleta B (nível de vitamina D), como ocorre no verão, agem de maneira protetora em relação à gripe".

Juzeniene A, Ma LW, et al. **A sazonalidade das influências pandêmicas e não pandêmicas: os papéis da radiação solar e da vitamina D.** *Int J Infect Dis* 2010 Dez; 14 (12): e1099-1105.

- Variações sazonais na radiação solar ultravioleta B - mais alta no verão e mais baixa no inverno
 - causar variações sazonais nos níveis de vitamina D. Isso pode afetar as respostas imunológicas à influenza.
- Este artigo estudou influências pandêmicas e não pandêmicas em cinco países. A incidência mensal de influenza e as taxas de mortalidade foram comparadas com variações mensais da radiação ultravioleta B.
- Em regiões temperadas com latitudes mais altas e quantidades mais baixas de radiação B ultravioleta, praticamente nenhuma vitamina D é produzida na pele durante o inverno, quando ocorrem principalmente influências não-pandêmicas.
- Nas regiões tropicais com radiação ultravioleta B o ano todo, praticamente não há sazonalidade da influenza.
- Níveis baixos de vitamina D podem causar maior suscetibilidade à influenza.

**As mortes por influenza e pneumonia ocorrem principalmente no inverno,
quando os níveis séricos de radiação solar e vitamina D
são baixos**

"Nossos dados estão de acordo com a suposição de que o alto número de mortes por influenza e pneumonia no inverno na Noruega está relacionado a baixos níveis de vitamina D nesta temporada".

Moan J, Dahlback A, et al. Gripe, radiação solar e vitamina D. *Dermatoendocrinol*

Novembro de 2009; 1 (6): 307-9.

- Este artigo estudou as mortes por influenza e pneumonia na Noruega entre 1980 e 2000, comparando-as com variações na radiação ultravioleta B e níveis estimados de vitamina D. A Noruega está localizada entre 58 e 70 graus de latitude norte. A
- apenas 25 graus de latitude norte, a taxa de síntese de vitamina D na pele humana é cerca de cinco vezes maior no final de junho do que no final de dezembro.
- Os pesquisadores encontraram uma forte variação sazonal. Quase todas as mortes por influenza e pneumonia na Noruega ocorreram durante o inverno, quando a radiação ultravioleta B é fraca e a fotossíntese da vitamina D e os níveis séricos de vitamina D são insuficientes. As taxas de mortalidade por influenza e pneumonia são muito baixas durante o verão, quando
- a radiação ultravioleta B é forte e o status de vitamina D é melhor.
- Este artigo argumenta contra a suposição comum de que a influenza é causada por diferentes cepas virais a cada ano, em vez de estar relacionada ao hospedeiro. As cepas virais podem se manifestar apenas como doença sob condições específicas relacionadas ao enfraquecimento do sistema imunológico do hospedeiro.

Pacientes hospitalizados com pneumonia são menos propensos a repetir um episódio ou morrer se tiverem suficiente vitamina D

"Uma única dose oral de vitamina D oral 3 a suplementação de crianças pequenas junto com o tratamento antibiótico para pneumonia pode reduzir a ocorrência de episódios repetidos de pneumonia. "

Manaseki-Holland S., Qader G, et al. **Efeitos da suplementação de vitamina D em crianças diagnosticadas com pneumonia em Cabul: um estudo controlado randomizado.** *Trop Med Int Saúde*

Outubro de 2010; 15 (10): 1148-55.

- Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em um hospital afegão, 453 crianças pequenas diagnosticadas com pneumonia foram divididas em dois grupos. Um grupo recebeu 100.000 UI de vitamina D 3 mais antibióticos. O outro grupo recebeu um placebo.
- As crianças que receberam suplementação de vitamina D apresentaram menor probabilidade de ter um episódio repetido de pneumonia dentro de 90 dias (risco relativo, RR = 0,78) e sobreviveram mais tempo sem ter um episódio repetido (taxa de risco, HR = 0,71) do que as crianças do grupo placebo.

Leow L., Simpson T. et al. **Vitamina D, imunidade inata e resultados em pneumonia adquirida na comunidade.** *Respirologia* 2011 maio; 16 (4): 611-16.

"A deficiência de 25-hidroxivitamina D está associada ao aumento da mortalidade em pacientes internados no hospital com pneumonia adquirida na comunidade durante o inverno".

- Este estudo investigou uma associação entre os níveis séricos de vitamina D e o risco de morte em 112 pacientes internados em um hospital com pneumonia.
- Pacientes com pneumonia com deficiência severa de vitamina D (menos de 30 nmol / L) tiveram 12 vezes mais chances de morrer em 30 dias em comparação com pacientes com concentrações séricas de vitamina D superiores a 50 nmol / L (OR = 12,7).

Vitamina D sérica insuficiente em mulheres grávidas aumenta o risco de infecções respiratórias e chiado no peito em seus bebês

"Em uma coorte de nascimentos de base populacional com excelente acompanhamento de 5 anos, os níveis de 25-hidroxivitamina D no sangue do cordão tiveram associações inversas significativas com o risco de infecção respiratória e o risco de sibilância na infância".

Camargo CA Jr, Ingham T, et al. **Níveis de 25-hidroxivitamina D no sangue do cordão umbilical e risco de infecção respiratória, chiado no peito e asma.** *Pediatrics* Janeiro de 2011; 127 (1): e 180-87.

- O objetivo deste estudo foi determinar se os níveis séricos de vitamina D no nascimento se correlacionam com o risco de infecção respiratória durante os primeiros 3 meses de vida e de sibilos e / ou asma durante a primeira infância.
- Os níveis de vitamina D foram medidos no sangue do cordão umbilical de 922 recém-nascidos. Os recém-nascidos com níveis sanguíneos de vitamina D inferiores a 25 nmol / L apresentaram duas vezes mais chances de desenvolver uma infecção respiratória aos 3 meses de idade em comparação com aqueles com níveis de 75 nmol / L ou mais (OR = 2,04). Eles também eram duas vezes mais propensos a desenvolver *qualquer* tipo de infecção aos 3 meses de idade (OR = 2,36).
- Níveis baixos no sangue do cordão umbilical de vitamina D ao nascimento aumentaram significativamente o risco de sibilância na infância em 15 meses, 3 anos e 5 anos de idade (OR = 2,15).
- Cada aumento de 10 nmol / L na quantidade de vitamina D medida no nascimento diminuía o risco cumulativo de sibilância.
- Os níveis de vitamina D em mulheres grávidas podem afetar o sistema imunológico fetal em desenvolvimento e a saúde do recém-nascido nos primeiros meses fora do útero.

A suplementação de vitamina D em mulheres grávidas pode diminuir o risco de infecções respiratórias inferiores em seus recém-nascidos

"Nossas descobertas sugerem que os recém-nascidos com deficiência subclínica de vitamina D podem ter um risco aumentado de sofrer de infecção respiratória aguda. A forte correlação positiva entre as concentrações de 25-hidroxivitamina D dos recém-nascidos e das mães mostra que a suplementação adequada de vitamina D das mães deve ser enfatizada durante a gravidez, especialmente nos meses de inverno. "

Karatekin G, Kaya A, et al. **Associação de deficiência subclínica de vitamina D em recém-nascidos com infecção respiratória baixa aguda e suas mães.** *Eur J Clin Nutr* Abril de 2009; 63 (4): 473-77.

- Os níveis séricos de vitamina D de recém-nascidos com infecção respiratória baixa aguda admitidos em terapia intensiva neonatal foram comparados a um grupo controle de recém-nascidos saudáveis. O nível médio de vitamina D dos recém-nascidos hospitalizados (9,12 ng / mL) foi significativamente menor do que o dos recém-nascidos saudáveis (16,33 ng / mL).
- O nível médio de vitamina D nas mães dos recém-nascidos hospitalizados (13,38 ng / mL) foi significativamente menor do que o das mães do grupo controle (22,79 ng / mL). Os níveis séricos de vitamina D dos recém-nascidos apresentaram alta correlação com os níveis séricos de vitamina D de suas mães.
- Recomenda-se suplementação de vitamina D para mulheres grávidas.

Vitamina D reduz o risco de gripe e pneumonia em mulheres grávidas e protege os bebês de infecções respiratórias

"As mulheres grávidas devem ser incentivadas a aumentar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D para 40 a 80 ng / mL, através da suplementação com vários milhares de unidades internacionais por dia de vitamina D 3 ou ultravioleta solar B, quando o sol está alto o suficiente para que a sombra seja menor que a altura. "

Grant WB. **As mulheres grávidas correm um risco aumentado de influenza A grave porque apresentam baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D.** *Crit Care Med* 2010, 38 (9): 1921. [Carta.]

- A deficiência de vitamina D é comum em mulheres grávidas e em lactentes, apesar do uso extensivo de vitaminas pré-natais (as doses não são altas o suficiente).
- Níveis mais altos de vitamina D reduzirão o risco de influenza, pneumonia, doenças infecciosas virais, câncer, doenças cardiovasculares, doenças autoimunes e complicações da gravidez. A suplementação é recomendada.

Grant CC, Kaur S, et al. **Visitas reduzidas de infecções respiratórias na atenção primária após a gravidez e suplementação de vitamina D na infância: um estudo controlado randomizado.** *Acta Paediatr* 2015 abr; 104 (4): 396-404.

"Vitamina D 3 a suplementação durante a gravidez e a infância reduz as consultas de cuidados primários para infecção respiratória aguda durante a primeira infância. "

- Os cientistas designaram 260 mulheres grávidas e seus bebês para um dos três grupos para receber doses diárias baixas de vitamina D, doses mais altas de vitamina D ou placebo.
- As crianças do grupo que receberam doses mais altas de vitamina D apresentaram menos infecções respiratórias agudas dos 6 aos 18 meses de idade.

A deficiência de vitamina D em mulheres grávidas e recém-nascidos aumenta significativamente o risco de infecção sincicial respiratória

infecções por vírus (RSV) durante a infância

"Os resultados deste estudo prospectivo de coorte de nascimentos demonstraram que a deficiência de vitamina D é altamente prevalente entre recém-nascidos saudáveis nos países ocidentais, e que os recém-nascidos com deficiência de vitamina D no nascimento têm um risco aumentado de desenvolver infecções do trato respiratório do vírus sincicial respiratório durante a infância".

Belderbos ME, Houben ML, et al. **A deficiência de vitamina D no sangue do cordão umbilical está associada à bronquiolite pelo vírus sincicial respiratório.** *Pediatrics* Junho de 2011; 127 (6): e1513-20.

- Nos países desenvolvidos, cerca de 40% das mulheres grávidas e metade de todos os recém-nascidos e bebês têm vitamina D insuficiente.
- A deficiência de vitamina D em mulheres grávidas tem sido associada a várias doenças em seus filhos, incluindo diabetes tipo 1, esclerose múltipla, esquizofrenia, sibilância infantil e infecções respiratórias.
- Este estudo foi desenvolvido para determinar se os baixos níveis séricos de vitamina D em mulheres grávidas e recém-nascidos aumentam o risco de infecções pelo vírus sincicial respiratório (RSV). Os níveis de vitamina D no sangue do cordão umbilical de 156 recém-nascidos foram medidos. Bebês nascidos com níveis abaixo de 50 nmol / L tiveram 6 vezes mais chances de desenvolver uma infecção do trato respiratório inferior ao RSV no primeiro ano de vida (risco relativo, RR = 6,2).
- A suplementação de vitamina D na gravidez está fortemente associada às concentrações sanguíneas do cordão umbilical em recém-nascidos. A baixa vitamina D em recém-nascidos está ligada a um risco significativamente aumentado de desenvolver uma infecção por RSV.
- A suplementação rotineira de vitamina D durante a gravidez pode ser uma maneira importante de prevenir infecções por VSR durante a infância.

Existe uma ligação estatisticamente significativa entre vitamina D insuficiente e vias respiratórias agudas infeccções

"As descobertas do presente estudo contribuem para a diversidade de consequências já conhecidas por resultar da insuficiência de vitamina D e reconhecidas como portadoras de implicações significativas para a saúde pública global".

Laaksi I, Ruohola JP, et al. **Associação de concentrações séricas de vitamina D <40 nmol / L com infecção aguda do trato respiratório em homens jovens finlandeses.** *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 714-

17

- Este estudo procurou determinar se existe uma ligação entre baixos níveis séricos de vitamina D e infeccções agudas do trato respiratório, como pneumonia, bronquite e sinusite. Os níveis séricos de vitamina D de 756 jovens finlandeses servindo em uma base militar foram medidos antes de um período de observação de 6 meses durante o qual foram
- registradas infeccções do trato respiratório diagnosticadas pelo médico, juntamente com o número de dias de ausência no trabalho.
- Indivíduos com níveis séricos de hidroxivitamina D inferiores a 40 nmol / L (16 ng / mL) no início do período de observação de 6 meses tiveram significativamente mais dias de ausência do serviço devido a infeccções respiratórias do que os controles (taxa de incidência, TIR = 1,63). Os indivíduos que fumaram apresentaram níveis séricos de vitamina D significativamente mais baixos que os controles. Indivíduos
- que se exercitavam pelo menos 5 horas por semana antes de ingressar nas forças armadas apresentavam níveis significativamente mais altos de vitamina D em comparação aos indivíduos que não se exercitavam antes de entrar nas forças armadas. Este estudo fornece fortes evidências de que a insuficiência de vitamina D aumenta significativamente a suscetibilidade a infeccções respiratórias.
-

Adultos de meia idade e idosos com altos níveis de vitamina D têm uma probabilidade significativamente menor de morrer de doenças respiratórias doença e outras causas

"Este estudo prospectivo de 13 anos em uma população britânica de vida livre, de meia-idade e mais velhos fornece suporte adicional à hipótese de que o status da vitamina D está associado a uma série de importantes resultados de saúde, incluindo doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, fraturas e total mortalidade. As maiores taxas de mortalidade foram observadas em indivíduos com concentrações de 25 (OH) D abaixo de 30 nmol / L. "

Khaw KT, Luben R, Wareham N. **Soro 25-hidroxivitamina D, mortalidade e doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, cânceres e fraturas: um estudo populacional prospectivo de 13 anos.** *Am J Clin Nutr* 2014 Nov; 100 (5): 1361-70.

- 14.641 adultos de 42 a 82 anos foram divididos em 5 grupos com base nos níveis séricos de vitamina D: a) menos de 30 nmol / L, b) 30 a <50, c) 50 a <70, d) 70 a <90 e e) 90 nmol / L ou superior. Eles foram acompanhados por 13 anos ou até morrerem.
- O risco de morte por qualquer causa foi significativamente menor nos adultos com níveis mais altos de vitamina D. Adultos com níveis superiores a 90 nmol / L tiveram 34% menos chances de morrer em comparação com aqueles com menos de 30 nmol / L (HR = 0,66).
- Adultos com níveis de vitamina D acima de 90 nmol / L tiveram 78% menos chances de morrer de doenças respiratórias ou infecções respiratórias em comparação com aqueles com menos de 30 nmol / L (HR = 0,22).
- Níveis mais altos de vitamina D também demonstraram ser significativamente protetores contra doenças cardiovasculares e fraturas ósseas. Vitamina D 3 foi a forma predominante de vitamina D.
-
- O aumento dos níveis de vitamina D na população em geral pode fornecer benefícios significativos à saúde sem aumentar o risco.

A vitamina D insuficiente em crianças e adultos está associada a infecções respiratórias; suplementação é recomendado

"Deficiência e insuficiência de vitamina D são comuns entre crianças em idade escolar em Xinxiang. Suplementação com fortificação alimentar ou vitamina D para crianças chinesas é justificado. "

Li PL, Tian YJ, et al. **Prevalência de deficiência de vitamina D em escolares: um estudo de coorte de Xinxiang, China.** *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015 maio; 28 (5-6): 629-33.

- Existe uma relação inversa entre os níveis de vitamina D em crianças e o número de infecções respiratórias.
- Os níveis séricos de vitamina D em 606 escolares chineses foram medidos; 47% das crianças eram deficientes em vitamina D e 86% apresentavam níveis insuficientes. Recomenda-se suplementação de vitamina D para crianças.

Berry DJ, Hesketh K, et al. **O status da vitamina D tem uma associação linear com infecções sazonais e função pulmonar em adultos britânicos.** *Br J Nutr* Novembro de 2011; 106 (9): 1433-40.

"O status da vitamina D tinha uma relação linear com infecções respiratórias e função pulmonar".

- Este estudo investigou a relação entre os níveis séricos de vitamina D, infecções respiratórias e função pulmonar.
- As medidas dos níveis séricos de vitamina D, infecções respiratórias e força pulmonar (volume expirado forçado e capacidade vital forçada) em 6789 adultos com 45 anos ou mais foram coletadas e analisadas.
- Cada aumento de 10 nmol / L nos níveis séricos de vitamina D reduzia significativamente o risco de

infecção respiratória e aumento da força pulmonar.

A suplementação de vitamina D protege as crianças contra infecções respiratórias

"Suplementação de vitamina D reduziu significativamente o risco de infecções respiratórias agudas no inverno entre crianças mongóis com deficiência de vitamina D. "

Camargo CA Jr, Ganmaa D, et al. **Estudo randomizado de suplementação de vitamina D e risco de infecção respiratória aguda na Mongólia.** *Pediatrics* Setembro de 2012; 130 (3): e561-67.

- Durante o inverno, 143 crianças em idade escolar bebiam leite todos os dias com 300 UI de vitamina D. Outro grupo de 247 crianças em idade escolar (o grupo controle) bebia leite que não era enriquecido com vitamina D.
- No final do estudo, as crianças do grupo de vitamina D apresentaram níveis séricos medianos mais altos de vitamina D (19 ng / mL vs 7 ng / mL) e significativamente menos infecções respiratórias agudas do que as crianças do grupo controle (razão de taxa RR = 0,52)
- Após o ajuste para possíveis fatores de confusão, a suplementação de vitamina D ainda reduz pela metade o risco de infecções respiratórias agudas (RR = 0,50).

Linday LA, Shindledecker RD, et al. **Efeito do óleo diário de fígado de bacalhau e de um suplemento mineral multivitamínico com selênio nas visitas pediátricas do trato respiratório superior por crianças latinas jovens do centro da cidade: locais pediátricos randomizados.** *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004 Nov; 113 (11): 891-901.

"O uso desses suplementos nutricionais ... foi associado a uma diminuição nas visitas pediátricas do trato respiratório superior ao longo do tempo."

- Crianças de 6 meses a 5 anos de idade foram randomizadas em dois grupos. Um grupo recebeu suplementação diária com óleo de fígado de bacalhau (rico em vitamina D) e um multivitamínico. O grupo controle não recebeu suplementação diária.
- Nos meses seguintes, o grupo de suplementação teve uma redução estatisticamente significativa

em consultas pediátricas por infecções do trato respiratório superior.

Baixos níveis séricos de vitamina D estão associados a recentes infecções do trato respiratório superior

“Os resultados de nosso artigo fornecem evidências adicionais de uma população grande e diversificada da associação inversa entre o nível sérico [vitamina D] e infecções do trato respiratório. A suplementação de vitamina D pode reduzir a incidência de infecções do trato respiratório superior e exacerbações de doenças do trato respiratório.”

Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. **Associação entre nível sérico de 25-hidroxivitamina D e infecção do trato respiratório superior na Terceira Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição.** *Arch Intern Med* 23 de fevereiro de 2009; 169 (4): 384-90.

- Este estudo examinou a ligação entre os níveis séricos de vitamina D e infecções recentes do trato respiratório superior em 18.883 pessoas com 12 anos de idade ou mais.
- Os participantes do estudo foram colocados em um dos três grupos com base nos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D:
a) abaixo de 10 ng / mL (<25 nmol / L), b) 10 a menos de 30 ng / mL (25-74,9 nmol / L) ec) 30 ng / mL ou superior (US \$ 75 nmol / L).
- Indivíduos com níveis séricos de vitamina D inferiores a 10 ng / ml apresentaram 55% mais chances de ter uma infecção recente do trato respiratório superior quando comparados àqueles com níveis de 30 ng / mL ou mais (OR = 1,55).
- Os participantes asmáticos com níveis séricos de vitamina D abaixo de 10 ng / mL apresentaram 5,67 vezes mais chances de ter uma infecção recente do trato respiratório superior quando comparados àqueles com níveis de 30 ng / mL ou mais.

Insuficiente vitamina D em crianças aumenta o risco de uma infecção do trato respiratório superior

"Os níveis séricos mais baixos de 25-hidroxivitamina D foram associados ao aumento do risco de infecções virais respiratórias confirmadas em laboratório em crianças."

Science M, Maguire JL, et al. **Baixo nível sérico de 25-hidroxivitamina D e risco de infecção do trato respiratório superior em crianças e adolescentes.** *Clin Infect Dis* 2013 ago; 57 (3): 392-

97

- O estudo procurou determinar se os níveis séricos de vitamina D estão associados a infecções do trato respiratório viral confirmadas em laboratório em crianças.
- No início do estudo, os pesquisadores mediram os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D de 743 crianças de 3 a 15 anos de idade. As crianças foram seguidas durante a temporada de vírus respiratórios.
- Um total de 229 crianças desenvolveu pelo menos uma infecção do trato respiratório viral confirmada em laboratório.
- Níveis mais baixos de vitamina D e idade mais jovem foram correlacionados com um risco aumentado de infecções virais do trato respiratório.
- Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D inferiores a 75 nmol / L aumentaram significativamente o risco de infecções virais do trato respiratório (taxa de risco, HR = 1,51). Níveis abaixo de 50 nmol / L aumentaram o risco em quase 70% (HR = 1,67).

A vitamina D protege as crianças contra infecções agudas infecções respiratórias

"Vitamina D a suplementação é uma intervenção de baixo custo e baixo risco que os profissionais de saúde devem considerar para as crianças, especialmente aquelas com alto risco de infecção respiratória baixa aguda".

Larkin A, Lassetter J. **Deficiência de vitamina D e infecções respiratórias agudas em crianças menores de 5 anos: identificação e tratamento.** *J Pediatr Health Care* 2014 nov-dez; 28 (6): 572-82.

- A infecção respiratória baixa aguda é uma das principais causas de mortalidade infantil. Treze estudos descobriram que a
- deficiência de vitamina D está associada a um risco aumentado ou gravidade de infecções respiratórias agudas inferiores.

Recomenda-se suplementação de vitamina D para crianças.

-

Zyuczyńska A, Logan C, et al. **Níveis de 25 (OH) D no sangue do cordão umbilical e o risco subsequente de infecções do trato respiratório inferior na primeira infância: a coorte de nascimentos de Ulm.** *Eur J Epidemiol* 2014 ago; 29 (8): 585-94.

"Nossas descobertas sugerem que a vitamina D deficiência no nascimento está associada ao aumento do risco de infecções do trato respiratório inferior. A associação parece mais forte em bebês nascidos no outono. "

- Os níveis de vitamina D foram medidos no sangue do cordão umbilical de 777 recém-nascidos. Recém-nascidos com níveis sanguíneos de
- vitamina D menores que 25 nmol / L apresentaram probabilidade significativamente maior de desenvolver infecções do trato respiratório inferior no primeiro ano de vida do que recém-nascidos com níveis acima de 50 nmol / L (RR = 1,32).

As infecções respiratórias agudas inferiores são muito mais graves em crianças com vitamina D insuficiente

"Significativamente mais crianças internadas na unidade de terapia intensiva pediátrica com infecção respiratória baixa aguda apresentavam deficiência de vitamina D. Esses achados sugerem que as propriedades imunomoduladoras da vitamina D podem influenciar a gravidade da doença por infecção respiratória baixa aguda. "

McNally JD, Leis K, et al. **Deficiência de vitamina D em crianças pequenas com infecção respiratória aguda grave.** *Pediatr Pulmonol* Outubro de 2009; 44 (10): 981-88.

- Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D de 95 crianças pequenas hospitalizadas com infecções respiratórias agudas inferiores foram comparados com 92 controles.
- As crianças com as infecções respiratórias mais graves apresentaram níveis significativamente mais baixos de vitamina D do que a) crianças com infecções respiratórias que não necessitam de terapia intensiva e b) grupo controle sem sintomas respiratórios.

Roth DE, Shah R, et al. **Estado da vitamina D e infecção respiratória baixa aguda na primeira infância em Sylhet, Bangladesh.** *Acta Paediatr* Mar de 2010; 99 (3): 389-93.

"Agudo A infecção do trato respiratório inferior é a causa global mais importante de morte infantil. A vitamina D [deficiência] foi associada a quadros agudos infecção do trato respiratório inferior em um estudo de controle de caso correspondente ".

- Neste estudo, crianças de 1 a 18 meses de idade hospitalizadas com infecção aguda do trato respiratório inferior foram comparadas aos controles. O nível médio de vitamina D entre as crianças doentes foi significativamente menor (29,1 nmol / L) quando comparado ao grupo controle (39,1 nmol / L). Para cada aumento de 10 nmol / L no nível sérico de vitamina D, a
- probabilidade de infecção aguda do trato respiratório inferior foi reduzida pela metade (OR = 0,53).

Infecções respiratórias inferiores graves são significativamente mais prováveis de ocorrer em crianças com vitamina D deficiência

"A deficiência subclínica de vitamina D e a amamentação não exclusiva nos primeiros 4 meses de vida foram fatores de risco significativos para infecção respiratória aguda grave".

Wayse V, Yousafzai A, et al. **Associação de deficiência subclínica de vitamina D com infecção respiratória aguda grave em crianças indianas menores de 5 anos.** *Eur J Clin Nutr* 2004, 58: 563-67.

- Este estudo comparou crianças com menos de 5 anos de idade que foram diagnosticadas com infecção respiratória aguda grave (ALRI) a controles saudáveis para descobrir se a deficiência subclínica de vitamina D aumenta o risco de ALRI.
- Crianças com LRAI grave eram significativamente menos propensas que os controles a apresentar níveis séricos de 25-hidroxivitamina D maiores que 22,5 nmol / L (OR = 0,09). A amamentação exclusiva nos primeiros 4 meses de vida também reduziu significativamente o risco de desenvolver ALRI (OR = 0,42).

Inamo Y, Hasegawa M, et al. **Concentrações séricas de vitamina D e gravidade associada de infecções agudas do trato respiratório inferior em crianças hospitalizadas japonesas.** *Pediatr Int* Abr de 2011; 53 (2): 199-201.

"Significativamente mais crianças com infecção respiratória baixa aguda (ALRI) que precisavam de oxigênio suplementar e controle do ventilador eram vitamina D deficiente. Esses achados sugerem que as propriedades imunomoduladoras da vitamina D pode influenciar a gravidade das ALRI. "

- Este estudo investigou se existe uma ligação entre a deficiência de vitamina D e a gravidade das infecções respiratórias em crianças hospitalizadas com LRAI.
- Crianças com ALRI e deficiência de vitamina D (menos de 15 ng / mL) foram significativamente

maior probabilidade de exigir gerenciamento de oxigênio e ventilador.

**Os médicos recomendam a suplementação de vitamina D
para os profissionais de saúde como um
alternativa à vacinação contra influenza**

"Alguns profissionais de saúde podem hesitar em tomar uma vacina porque ela contém um conservante de mercúrio - timerosal - que pode ser prejudicial à saúde.... Porque está bem documentado que uma vitamina D deficiência pode precipitar o vírus influenza, é altamente recomendável que todos os profissionais de saúde e pacientes sejam testados e tratados para obter vitamina D deficiência para prevenir a exacerbação de uma infecção respiratória. "

Edlich RF, Mason SS, et al. **Preparação pandêmica para a gripe suína nos Estados Unidos.** *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2009; 28 (4): 261-64.

- Este documento descreveu estratégias para limitar a propagação da gripe e instou os profissionais de saúde e os pacientes a serem testados e tratados quanto à deficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D aumenta a suscetibilidade a infecções respiratórias
- virais. Foram fornecidas evidências sugerindo que os níveis séricos ideais de vitamina D para prevenir a deficiência são de 50 a 75 ng /
- mL e a dose ideal de vitamina D para adultos é de 4.000 a 5.000 UI por dia.

Não vacinação por médicos e enfermeiros

Muitos pediatras e médicos de família não vacinam seus próprios filhos de acordo com as recomendações oficiais. Alguns rejeitam as vacinas contra MMR, hepatite B, Hib, pneumococo, varicela, rotavírus e / ou influenza para seus próprios filhos, enquanto outros adiam MMR ou coqueluche até que a criança fique mais velha. Em um estudo, 10% dos pediatras em geral e 21% dos especialistas em pediatria admitiram que não planejam seguir as diretrizes do CDC para vacinar seus próprios filhos no futuro. As razões mais comuns pelas quais os médicos retêm vacinas para seus próprios filhos são preocupações com segurança, o sistema imunológico da criança não está pronto e muitas vacinas são dadas de uma só vez.

Numerosos estudos confirmam que os profissionais de saúde em todo o mundo têm baixa aceitação das vacinas. Por exemplo, após três meses de vacinação contra coqueluche, apenas 2% das enfermeiras israelenses o fizeram. Na Inglaterra, 57% dos profissionais de saúde rejeitam a vacina contra influenza sazonal. Na Itália, 70% dos médicos e 89% dos enfermeiros rejeitam vacinas contra influenza. Na China, a vacina contra influenza é classificada como uma vacina de segunda classe; apenas 21% dos enfermeiros chineses e 13% dos médicos são vacinados contra a gripe.

Por mais de duas décadas, as diretrizes alemãs instaram os profissionais de saúde a serem vacinados contra influenza, mas apenas 39% dos médicos e 17% dos enfermeiros recebem uma vacina sazonal contra influenza. No Brasil, depois que as autoridades de saúde encerraram uma campanha incentivando os profissionais de saúde a vacinar contra influenza, apenas 13% receberam uma vacina contra influenza.

As principais razões pelas quais os profissionais de saúde são “não conformes” e rejeitam as vacinas contra influenza incluem: a) medo de efeitos colaterais; b) tiveram efeitos adversos graves após vacinação anterior; c) crença de que a vacina causará a doença; ed) pouca confiança em sua efetividade. Muitas enfermeiras também acreditam que os pais têm o direito de decidir se vacinam seus filhos. Eles exigem esse mesmo respeito por si mesmos.

Pediatras rejeitam vacinas para seus próprios filhos

"Dez por cento dos pediatras e 21% dos especialistas em pediatria afirmam que não seguiriam as recomendações do [CDC] para progênie futura. Apesar da educação, os médicos deste estudo expressaram preocupação com a segurança das vacinas. "

Martin M, Badalyan V. Práticas de vacinação entre médicos e seus filhos. OJPed

Setembro de 2012; 2 (3): 228-35.

- Os pesquisadores pesquisaram 582 pediatras para determinar se eles seguiram as diretrizes do CDC na vacinação de seus próprios filhos e se planejam vacinar seus futuros filhos. Cinco por cento dos pediatras gerais e 8% dos pediatras subespecializados (isto é, neonatologistas, cardiologistas pediátricos) não seguem as diretrizes de vacinação do CDC. Dez por cento dos pediatras gerais e 21% dos pediatras subespecializados planejavam rejeitar pelo menos uma vacina para seus futuros filhos.
- Apesar do aumento na incidência de sarampo, 5% dos pediatras em geral e 19% dos pediatras subespecializados planejavam adiar a RMM para seus futuros filhos até os 18 meses de idade.
- Um número significativo de pediatras subespecialistas também planejou rejeitar as vacinas contra rotavírus (12%), meningocócico (9%) e hepatite A (6%) para seus futuros filhos. Os motivos mais comuns pelos quais os pediatras já evitaram pelo menos uma vacina para seus filhos, ou planejam evitar vacinas para futuros filhos, são preocupações com segurança e muitas vacinas dadas ao mesmo tempo.

Muitos pediatras não vacinam seus próprios filhos de acordo com recomendações oficiais

"Uma proporção relativamente grande de médicos não pediátricos não segue, nem planeja seguir, as recomendações atuais de imunização para seus próprios filhos. Apesar de seu treinamento e educação científica, eles expressam as mesmas preocupações que as que prevalecem no público. "

Posfay-Barbe KM, Heininger U, et al. **Como os médicos imunizam seus próprios filhos? Diferenças entre pediatras e não pediatras.** *Pediatrics* 2005 Nov; 116 (5): e623-

33

- Os pesquisadores pesquisaram 915 pediatras suíços e médicos não pediátricos (clínicos gerais e especialistas) para determinar como vacinavam seus próprios filhos e como os vacinariam no ano em curso.
- Oito por cento dos pediatras não permitiram que seus próprios filhos recebessem todas as vacinas oficialmente recomendadas e 34% se desviaram do momento oficialmente recomendado das vacinas para seus próprios filhos.
- Muitos pediatras não vacinaram seus próprios filhos contra hepatite B (32%) ou Hib (29%). Apenas 13% vacinaram seus próprios filhos contra influenza, 5% contra pneumococo e 3% contra varicela.
- Quatorze por cento dos médicos não pediátricos e 6% dos pediatras não permitiram que seus próprios filhos recebessem a primeira dose de MMR antes dos 2 anos de idade e 5% dos médicos não pediátricos não permitiram que seus próprios filhos recebessem MMR em qualquer idade . Nove por cento dos médicos não pediátricos e 3% dos pediatras não permitiram que seus próprios filhos recebessem a primeira dose de uma vacina contra coqueluche (DTP ou DTaP) na idade recomendada de 2 a 6 meses.
- Alguns médicos rejeitaram as vacinas para seus próprios filhos porque eles procuravam imunidade dirigida por infecção, e não imunidade induzida por vacina. A vacina MMR foi rejeitada porque se pensava ser mais prejudicial que a doença. Algumas vacinas foram suspensas devido a preocupações com a segurança e uma sobrecarga imunológica.

Pediatras e médicos de família não recomendam pais que seus filhos recebem todas as vacinas

"Concluimos que as características do médico e as preocupações com as imunizações infantis estão associadas à não recomendação de todas as vacinas infantis".

Gust D, Weber D, et al. **Médicos que recomendam e não recomendam crianças recebem todas as vacinas.** *J Health Commun* Setembro de 2008; 13 (6): 573-82.

- Os pesquisadores pesquisaram 250 pediatras e 484 médicos de família que atendem pelo menos cinco pacientes pediátricos por semana para determinar se recomendam aos pais que as crianças recebam todas as vacinas disponíveis.
- Onze por cento dos pediatras e médicos de família não recomendam aos pais que seus filhos recebam todas as vacinas.
- Quando comparados com médicos que recomendaram todas as vacinas, os médicos de família tiveram uma probabilidade significativamente maior que os pediatras de não recomendar todas as vacinas para crianças (odds ratio, OR = 2,9) e de se preocupar com a segurança da vacinação infantil (OR = 2.0).

Anastasi D, Di Giuseppe G, et al. **Conhecimento, atitudes e práticas do pediatra em relação à imunização de bebês na Itália.** *BMC Public Health* 14 de dezembro de 2009; 9: 463.

- Os pesquisadores pesquisaram 156 pediatras italianos para determinar seus conhecimentos, atitudes e comportamento em relação às vacinas para bebês.
- Apenas 10% dos pediatras tiveram uma atitude muito favorável em relação à utilidade das vacinas recomendadas para bebês.
- Apenas 26% dos pediatras administravam rotineiramente as vacinas recomendadas (que incluem sarampo, Hib e coqueluche) a seus pacientes.

Os pediatras não vacinam seus próprios filhos contra a varicela; médicos recusam vacinas para influenza, coqueluche e hepatite B

"Muitos médicos expressaram reservas sobre o uso rotineiro da vacina contra varicela para crianças saudáveis."

Katz-Sidlow RJ, Sidlow R. **Um olhar sobre o pediatra como pai: experiência com a introdução da vacina contra varicela.** *Clin Pediatr (Phila)* Setembro de 2003; 42 (7): 635-40.

- Os pesquisadores pesquisaram 764 pediatras de Nova York para determinar se suas escolhas na vacinação de seus próprios filhos contra a varicela diferiam de suas recomendações para seus pacientes.
 - Quinze por cento dos pediatras pesquisados não recomendavam rotineiramente a vacina contra a varicela para seus pacientes e 12% não vacinavam seus próprios filhos elegíveis contra a varicela.
-

Pulcini C, Massin S, et al. **Fatores associados à vacinação contra hepatite B, coqueluche, influenza sazonal e pandêmica entre clínicos gerais franceses: uma pesquisa de 2010.** *Vacina* 2013 ago; 31 (37): 3943-49.

- Os pesquisadores entrevistaram 1431 clínicos gerais autônomos (médicos de família) na França para determinar se eles receberam vacinas ocupacionais.
- Vinte e três por cento dos clínicos gerais na França não receberam uma vacina sazonal contra influenza, 27% não receberam a vacina contra hepatite B e 36% não foram vacinados contra coqueluche.

Muitos médicos europeus pensam que o sarampo é inofensivo doença e não recomendam MMR obrigatória vacinas

"Muitos clínicos gerais compartilharam o equívoco comum de que o sarampo não é uma ameaça séria à saúde, mesmo que metade deles tenha encontrado sarampo".

Pulcini C, Massin S, et al. **Conhecimento, atitudes, crenças e práticas dos médicos de clínica geral em relação à vacinação contra sarampo e MMR no sudeste da França em 2012.** *Clin Microbiol Infect* Jan de 2014; 20 (1): 38-43.

- Os pesquisadores entrevistaram 329 clínicos gerais (GPs) no sudeste da França para determinar suas atitudes em relação ao sarampo e à vacinação MMR.
- Oitenta por cento dos clínicos gerais afirmaram que a maioria dos pais / pacientes considera o sarampo uma doença inofensiva. Trinta e três por cento dos médicos de clínica geral não consideram que a vacinação MMR seja obrigatória para crianças com menos de 2 anos de idade.
- Treze por cento dos clínicos gerais acham que o sarampo é uma doença inofensiva e 12% não estão convencidos de que uma segunda dose de MMR seja útil.
- Médicos que praticavam medicina alternativa foram excluídos do estudo.

Simone B, Carrillo-Santistev P., Lopalco PL. **O papel dos profissionais de saúde em manter alta a aceitação da vacinação MMR na Europa: uma revisão de evidências.** *Euro Surveill* 2012 28 de junho; 17 (26). pii: 20206.

- Os pesquisadores revisaram 28 estudos europeus para determinar o conhecimento, atitudes e práticas dos profissionais de saúde em relação à vacinação contra sarampo / RMM e sua influência nas escolhas de vacinação dos pais.
- Muitos médicos europeus não recomendam MMR para crianças.

Enfermeiras israelenses rejeitam vacinas contra coqueluche e influenza

"Em nosso estudo, os enfermeiros expressaram uma série de sentimentos negativos em relação às vacinas. Esses sentimentos incluem raiva das autoridades, raiva da perda de independência, medo de uma nova vacina (sendo uma cobaia), medo dos efeitos colaterais e muito mais. Isso é especialmente impressionante, já que o trabalho diário de rotina inclui a imunização de bebês com a mesma vacina contra a coqueluche. "

Baron-Epel O, Bord S, et al. **O que está por trás das baixas taxas de vacinação entre os enfermeiros que tratam bebês?** *Vacina* 2012 2 de maio; 30 (21): 3151-54.

- Numerosos estudos confirmam que os profissionais de saúde em todo o mundo têm baixa aceitação das vacinas.
- Após três meses de vacinação contra coqueluche, apenas 2% das enfermeiras israelenses o fizeram.
- O objetivo deste estudo foi determinar por que os enfermeiros não se vacinam contra a coqueluche, apesar de vacinar bebês contra coqueluche todos os dias. A maioria dos enfermeiros não confia nas autoridades de saúde e tem fortes sentimentos em relação ao fato de serem informados de que devem ser vacinados.
- Os enfermeiros estavam preocupados com os efeitos colaterais e acreditavam que o risco de contrair a doença não valia o risco de ser injetado. Eles se sentiram assim em relação às vacinas contra coqueluche e influenza.
- As enfermeiras também acreditam que os pais têm o direito de decidir se vacinam seus filhos. Eles exigiram esse mesmo respeito por si mesmos.
- Os autores deste estudo acreditam que as autoridades de saúde devem convencer os enfermeiros de que não são éticos para recusar vacinas e que precisam de uma maior percepção de si mesmos como "transmissores de doenças".

Médicos e enfermeiros na Itália e Inglaterra rejeitam influenza vacinas

"Apesar de quase uma década de esforços, as taxas de cobertura vacinal registradas em nosso hospital permanecem insatisfatórias.... Durante a última temporada de gripe (2013/14), as taxas de cobertura vacinal por tipo de ocupação resultaram em 30% entre médicos, 11% entre enfermeiros e 9% entre outros profissionais clínicos. "

Alicino C, Iudici R, et al. **Vacinação contra influenza entre profissionais de saúde na Itália: a experiência de um grande hospital universitário de cuidados agudos terciários.** *Hum Vaccin Immunother* 2015 Jan; 11 (1): 95-100.

- Os profissionais de saúde na Itália rejeitam as vacinas contra a gripe sazonal, apesar de serem submetidos a um projeto abrangente de intervenção de vários anos e multifacetado, projetado para aumentar as taxas de vacinação.

Head S, Atkin S, et al. **Vacinar profissionais de saúde durante uma pandemia de gripe.** *Ocupar Med (Lond)* 2012 Dez; 62 (8): 651-54.

"Durante a pandemia de 2009, os profissionais de saúde recusaram a vacinação contra o H1N1 devido a preocupações com a eficácia clínica, efeitos colaterais e percepções de que a infecção pelo H1N1 geralmente não era grave".

- Pesquisadores pesquisaram profissionais de saúde em Londres durante a pandemia de influenza H1N1 2009-10 para determinar por que tantos recusaram a vacinação.
- Quarenta e um por cento dos profissionais de saúde recusaram uma vacina contra influenza H1N1 e 57% rejeitaram uma vacina sazonal contra influenza.

Médicos e enfermeiros na China e Espanha rejeitam influenza vacinas

"A vacinação anual contra influenza é recomendada para profissionais de saúde em muitos países. No entanto, as taxas de adesão à vacinação contra influenza geralmente são baixas. "

Seale H, Wang Q, et al. **Vacinação contra influenza entre profissionais de saúde de Pequim.** *Ocupar Med (Lond)* Agosto de 2010; 60 (5): 335-39.

- Em Pequim, a vacina contra a gripe é classificada como uma "vacina de segunda classe". Apenas 21% dos enfermeiros e 13% dos
- médicos foram vacinados contra a gripe. Quarenta por cento dos profissionais de saúde concordam que "a vacina contra a gripe pode
- causar gripe em algumas pessoas".

Vírseda S, Restrepo MA, et al. **Cobertura e atitudes da vacinação contra influenza sazonal e pandêmica A (H1N1) 2009 entre profissionais de saúde de um hospital universitário espanhol.** *Vacina* 2010 5 de julho; 28 (30): 4751-57.

"A cobertura da vacinação contra influenza entre os profissionais de saúde continua sendo a mais baixa em comparação com outros grupos prioritários para imunização."

- Durante a temporada de influenza de 2009, mais da metade de todos os profissionais de saúde de um hospital espanhol recusaram a vacina sazonal contra influenza e apenas 16,5% receberam uma vacina contra a pandemia de H1N1.
- Os profissionais de saúde que recusaram a vacina pandêmica tinham "dúvidas sobre a eficácia da vacina" e "medo de reações adversas".

Médicos e enfermeiros na Alemanha e nos EUA rejeitam vacinas contra influenza

"A aceitação da vacinação contra influenza pelo pessoal médico é baixa."

Wicker S, Rabenau HF, et al. **Cumprimento da vacinação contra influenza entre profissionais de saúde de um hospital universitário alemão.** *Infeção* 2009 jun; 37 (3): 197-202.

- Por mais de duas décadas, as diretrizes alemãs instaram os profissionais de saúde a serem vacinados contra a gripe sazonal, mas as taxas de vacinação contra gripe entre médicos e enfermeiros permanecem baixas.
- Apenas 39% dos médicos e 17% dos enfermeiros recebem uma vacina sazonal contra influenza. Os principais motivos pelos quais os profissionais de saúde são "não conformes" e rejeitam as vacinas contra influenza incluem medo de efeitos colaterais, crença de que a vacina causará a doença e pouca confiança em sua eficácia.

Clark SJ, Cowan AE, Wortley PM. **Atitudes e práticas de vacinação contra influenza entre enfermeiras americanas.** *Am J Infect Control* Setembro de 2009; 37 (7): 551-56.

"As preocupações com reações adversas e eficácia da vacina continuam sendo barreiras à vacinação contra influenza entre enfermeiras."

- Uma pesquisa com 1.017 enfermeiros norte-americanos revelou que 41% não receberam a vacina contra influenza durante a temporada anterior.
- O motivo mais comum para rejeitar a vacina contra influenza foi a preocupação com reações adversas.

402

Médicos e enfermeiros do Canadá e Brasil rejeitam vacinas contra influenza

"A vacinação contra influenza entre os profissionais de saúde é ruim."

Norton SP, Scheifele DW, et al. **Vacinação contra influenza em enfermeiros pediátricos: estudo transversal de cobertura, recusa e fatores de aceitação.** *Vacina* 2 de junho de 2008; 26 (23): 2942-48.

- Muitas das enfermeiras canadenses que recusaram a vacinação contra influenza o fizeram porque acreditavam que isso não proporcionaria um benefício pessoal.
-

403

Takayanagi IJ, Cardoso MR, et al. **Atitudes dos profissionais de saúde em relação à vacinação contra influenza: por que eles não são vacinados?** *Am J Infect Control* 2007 fev; 35 (1): 56-61.

"As taxas de conformidade com a vacinação contra influenza entre os profissionais de saúde são historicamente baixas."

- As autoridades de saúde brasileiras iniciaram uma campanha incentivando os profissionais de saúde a vacinarem contra a gripe, resultando em uma taxa de conformidade de 34%.
- Quando as autoridades encerraram sua intervenção educacional, as taxas de conformidade caíram para 20% no ano seguinte e apenas 13% no ano seguinte.
- Algumas das principais razões apontadas para rejeitar a vacinação contra influenza incluem: a) risco de efeitos adversos graves, b) teve efeitos adversos graves após vacinações anteriores ec) considerou a vacina ineficaz ou desnecessária.

404

Médicos e enfermeiros em muitos países diferentes resistem vacinas contra influenza

"Inúmeros programas internacionais de vacinação tentaram incentivar os profissionais de saúde a serem vacinados, mas encontraram uma resistência surpreendente."

Hofmann F., Ferracin C, et al. **Vacinação contra influenza de profissionais de saúde: uma revisão da literatura sobre atitudes e crenças.** *Infeção* Junho de 2006; 34 (3): 142-47.

- Os principais motivos pelos quais muitos profissionais de saúde recusam a vacina contra influenza são o medo de reações adversas e dúvidas sobre a eficácia da vacina.
-

405

Landelle C, Vanhems P, et al. **Cobertura vacinal contra influenza entre pacientes e profissionais de saúde em um hospital universitário durante a temporada de influenza 2006-2007.** *Vacina* 2012 dez 17; 31 (1): 23-26.

"Apesar de anos de esforços de saúde pública para aumentar a captação de vacinas entre as populações recomendadas para vacinação contra influenza, as taxas de imunização permanecem baixas entre pacientes e profissionais de saúde".

406

Hollmeyer HG, Hayden F. et al. **Vacinação contra influenza de profissionais de saúde em hospitais - uma revisão de estudos sobre atitudes e preditores.** *Vacina* 2009 19 de junho; 27 (30): 3935-44.

"Nossas descobertas indicam que, se os profissionais de saúde são imunizados contra a gripe, o fazem principalmente em benefício próprio e não em benefício dos pacientes".

- Apesar das diretrizes em muitos países que recomendam a vacinação contra influenza dos profissionais de saúde para proteger seus pacientes, as taxas de vacinação contra influenza entre os profissionais de saúde são universalmente baixas.

Nível de escolaridade dos pais não vacinantes

Os estudos deste capítulo confirmam que os pais que não vacinam seus filhos são altamente educados, valorizam o conhecimento científico e são sofisticados na pesquisa de vacinas. Mães com diploma universitário têm maior probabilidade de recusar vacinas para seus filhos. Mães que nunca se formaram no ensino médio têm maior probabilidade de vacinar totalmente seus filhos.

As crianças não vacinadas vêm de famílias com mães com alta escolaridade que não deixam os médicos influenciarem seus decisões

"As crianças não vacinadas tendiam a ser brancas, a ter uma mãe casada e com um diploma universitário, a viver em uma casa com uma renda anual superior a US \$ 75.000 e a ter pais que expressassem preocupações com a segurança das vacinas e indicassem que os médicos têm pouca influência sobre as decisões de vacinação para seus filhos. "

Smith PJ, Chu SY, Barker LE. **Crianças que não receberam vacinas: quem são elas e onde moram?** *Pediatrics* 2004; 114: 187-95.

- Este estudo analisou os históricos de vacinação de 151.720 crianças de 19 a 35 meses de idade para determinar se crianças não vacinadas são de famílias com características diferentes das crianças sub-vacinadas.
- As crianças sub-vacinadas eram significativamente mais propensas a serem negras, ter uma mãe mais nova que não era casada, ter completado menos de 12 anos de ensino médio e viver em uma casa abaixo do nível de pobreza.
- As crianças não vacinadas eram significativamente mais propensas a serem brancas, ter uma mãe com pelo menos 30 anos de idade e casada, ter um diploma universitário e viver em uma casa com uma renda anual superior a US \$ 75.000.
- Os pais de crianças não vacinadas tiveram uma probabilidade significativamente maior do que os pais de crianças sub-vacinadas de expressar preocupações em relação à segurança da vacina (risco relativo, RR = 17,0) e dizer que os médicos não influenciam as decisões de vacinação de seus filhos (RR = 8,2).
- Na população norte-americana de crianças de 19 a 35 meses de idade, cerca de 37% são sub-vacinadas e apenas 0,3% são completamente não-vacinadas.
- Depois que os pais decidem não vacinar, é improvável que sejam persuadidos a mudar de idéia.

Mães que não vacinam seus filhos são altamente educados, valorizam o conhecimento científico e são sofisticado na pesquisa de vacinas

"Baixos níveis de escolaridade materna e baixo status socioeconômico foram associados a altas taxas de conclusão da [vacinação]. Além disso, as taxas de conclusão eram altas nas famílias negras hispânicas e não hispânicas, com baixos índices de renda / pobreza. "

Kim SS, Frimpong JA, et al. **Efeitos das características maternas e do provedor no status de imunização atualizado de crianças de 19 a 35 meses.** *Am J Saúde Pública* 2007 fev; 97 (2): 259-66.

- O estudo analisou dados nacionais de imunização de 11.860 crianças de 19 a 35 meses de idade para avaliar as características maternas que podem estar associadas à vacinação completa da criança.
- Mães com diplomas universitários e altas rendas eram as menos propensas a vacinar totalmente seus filhos. Mães sem um diploma do ensino médio e famílias pobres de minorias eram as mais propensas a vacinar totalmente seus filhos.

Gullion JS, Henry L, Gullion G. **Decidir optar por não cumprir os mandatos de vacinação infantil.** *Enfermeira de Saúde Pública* 2008 set-out; 25 (5): 401-8.

"As evidências de sofisticada coleta de dados e processamento de informações foram um tema repetido nos dados da entrevista. "

- Este estudo investigou as atitudes e crenças dos pais que conscientemente optam por não vacinar seus filhos.
- Pais que não vacinaram seus filhos, a) valorizam o conhecimento científico, b) são sofisticados em coletar e processar informações sobre vacinas para tomar suas decisões ec) mostram pouca confiança na comunidade médica.

Mães israelenses de alta escolaridade são as que têm maior probabilidade de recusar vacinas para seus filhos

*“Os pais ideológicos que [não vacinam seus filhos] são muito difíceis de convencer. Mas para os pais que perdem uma ou duas vacinas, há espaço para intervenção.” **

Aharon AA, Nehama H, et al. **Razões pelas quais os pais não cumprem as vacinas pediátricas recomendadas.** A apresentação do estudo foi realizada nos 5º Conferência Internacional de Jerusalém sobre Política de Saúde, ICC Jerusalem Convention Center, 3-5 de junho de 2013.

- Este estudo analisou os registros de saúde de 14.232 crianças israelenses de 3 anos de idade para determinar por que algumas delas não foram totalmente vacinadas e para avaliar as características maternas associadas à não vacinação.
- Mães com formação universitária tinham duas vezes mais chances de recusar vacinas em comparação com mães com ensino médio.
- Os pais judeus e cristãos eram significativamente mais propensos do que os muçulmanos a recusar vacinas para seus filhos.
- Mães com vantagens socioeconômicas eram mais propensas a recusar vacinas devido à sua pesquisa e ideologia, escolhendo quais vacinas, se houver, permitir.
- Mães pobres eram mais propensas a perder vacinas devido a bloqueios comportamentais ou culturais e falta de conhecimento ou organização.
- Este estudo foi conduzido pela Universidade de Haifa e financiado pelo Instituto Nacional de Israel para Pesquisa em Políticas de Saúde.

* Esta citação foi fornecida pelo autor em um artigo - **Mais pais israelenses se recusam a vacinar seus bebês de acordo com os regulamentos estaduais** - publicado em Haaretz.com 2013, 4 de junho.

Pais e profissionais de saúde altamente qualificados rejeitam vacinas para seus filhos

"Determinantes de uma atitude totalmente negativa [em relação a qualquer nova vacina] foram uma educação superior dos pais [e] sendo um profissional de saúde".

Hak E, Schönbeck Y, et al. **Atitude negativa de pais e profissionais de saúde altamente qualificados em relação a futuras vacinações no programa holandês de vacinação infantil.** *Vacina*

2 de maio de 2005; 23 (24): 3103-7.

- Os pesquisadores entrevistaram 283 pais holandeses para determinar suas atitudes em relação a futuras vacinas de seus filhos contra doenças como influenza, pneumonia e hepatite B. Onze por cento dos pais holandeses não tinham intenção de permitir que seus filhos recebessem nova vacina.
- Pais com alta escolaridade tiveram três vezes mais chances de rejeitar novas vacinas para seus filhos do que outros pais (odds ratio, OR = 3,3). Os profissionais de saúde tiveram 4 vezes mais chances de rejeitar novas vacinas para seus filhos (OR = 4,2).

Samad L., Tate AR, et al. **Diferenças nos fatores de risco para imunização parcial e sem imunização no primeiro ano de vida: estudo de coorte prospectivo.** *BMJ* 3 de junho de 2006; 332 (7553): 1312-13.

- Os pesquisadores pesquisaram 18.488 mães do Reino Unido quando seus bebês tinham 9 meses de idade para comparar os fatores maternos e demográficos associados à não vacinação, vacinação parcial e vacinação completa.
- Mães de bebês não vacinados eram mais velhas que mães de bebês totalmente vacinados e significativamente mais instruídas (RR = 1,9).
- Mães de bebês parcialmente vacinados eram significativamente mais jovens que as mães de bebês totalmente vacinados (razão de taxa RR = 1,7).

Os pais que isentam seus filhos de vacinas são com formação superior

"Os pais que solicitam isenção de vacinação no Novo México tendem a ser brancos, não hispânicos e têm pelo menos quatro anos de faculdade."

Departamento de Saúde do Novo México, Gabinete do Secretário. **Departamento de saúde anuncia os resultados da pesquisa de isenção de vacinação.** *Comunicado de imprensa* 2013, 18 de novembro.

- Este estudo pesquisou 729 pais do Novo México que isentaram seus filhos das vacinas necessárias para determinar os dados demográficos, atitudes e crenças dessa população. Sessenta e sete por cento dos pais do Novo México que
- isentaram seus filhos de vacinas têm pelo menos quatro anos de faculdade; 74% são Anglo.

O'Leary ST, Nelson C, Duran J. **Características maternas e políticas hospitalares como fatores de risco para o não recebimento da vacina contra hepatite B no berçário.** *Pediatr Infect Dis J* 2012 Jan; 31 (1): 1-4.

"Características maternas, como educação superior e renda, estão associadas ao não recebimento da vacina contra hepatite B durante o período perinatal".

- Os hospitais recomendam que os recém-nascidos recebam a vacina contra hepatite B logo após o nascimento. As informações do registro de nascimento de 64.425 recém-nascidos foram comparadas com dados demográficos de suas mães para determinar as
- características maternas associadas à não aceitação da vacinação contra hepatite B.
- Mães com mestrado em faculdade têm uma probabilidade significativamente menor que as mães que não se formaram no ensino médio de permitir que seus recém-nascidos recebam a vacina contra hepatite B (odds ratio, OR = 1,66). Eles também têm rendas significativamente mais altas.

Pais com alta escolaridade rejeitam a vacina MMR por os filhos deles

"Muitos pais tomam uma decisão consciente de não imunizar seus filhos com MMR".

Pearce A, Lei C, et al. **Fatores associados à adoção da vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR) e uso de vacinas com antígeno único em uma coorte contemporânea do Reino Unido: estudo de coorte prospectivo.** *BMJ* 2008 5 de abril; 336 (7647): 754-57.

- Os pesquisadores pesquisaram 14.578 mães para determinar os fatores associados à não vacinação de seus filhos com MMR aos 3 anos de idade.
- Onze por cento das mães não vacinaram seus filhos com MMR (6% das crianças não foram vacinadas contra sarampo, caxumba e rubéola, enquanto 5% receberam uma vacina somente contra sarampo).
- As crianças eram significativamente mais propensas a não serem vacinadas com MMR ou contra o sarampo se suas mães fossem altamente educadas (razão de risco, RR = 1,41).
- Mães que rejeitaram a vacina MMR para seus filhos, mas permitiram que eles recebessem uma vacina somente contra sarampo, também foram altamente instruídas (RR = 3,15).
- Os pais que optaram por não vacinar seus filhos com MMR manifestaram preocupação com a segurança da vacina e não confiaram nos conselhos dados pelos profissionais de saúde ou pelo governo.

416

Pais com alta escolaridade são os menos propensos a permitir que seus filhos filhas para receber a vacina contra o HPV

"Mais estudos são necessários para descobrir por que, por exemplo, pais com mais educação têm menos probabilidade de concordar com a vacinação do que pais com menos educação".

Ogilvie G, Anderson M, et al. **Uma avaliação populacional de um programa de vacina contra o HPV com base pública e escolar na Colúmbia Britânica, Canadá: fatores parentais associados ao recebimento da vacina contra o HPV.** *PLoS Med* 2010 4 de maio; 7 (5): e1000270.

- Este estudo pesquisou 2.025 pais canadenses para determinar os fatores associados à aceitação ou rejeição da vacina contra o HPV para suas filhas.
- Os pais com níveis mais altos de educação tiveram uma probabilidade significativamente maior do que os pais com menos escolaridade de proibir a vacina contra o HPV para suas filhas.
- A preocupação com a segurança da vacina contra o HPV é a principal razão pela qual os pais não permitem que suas filhas recebam a vacina.

417

Brewer NT, Fazekas KI. **Preditores de aceitabilidade da vacina contra o HPV: uma revisão sistemática, fundamentada na teoria.** *Prev Med* Agosto-setembro de 2007; 45 (2-3): 107-14.

"Pais com níveis mais baixos de educação relataram maior aceitabilidade da vacina."

- Este artigo revisou sistematicamente 28 estudos para determinar as crenças dos pais em relação ao vírus do papiloma humano e fatores associados à aceitação ou rejeição da vacina contra o HPV para suas filhas.
- Pais com níveis mais altos de educação foram os menos propensos a aceitar a vacina contra o HPV para suas filhas.

Os universitários rejeitam a vacinação contra o HPV por filhas; desistentes do ensino médio endossam

"Os subgrupos com maior probabilidade de endossar a vacinação contra o HPV incluíram o ensino médio inferior ao ensino médio.... Os subgrupos com menor probabilidade de apoiar a vacinação eram graduados."

Constantine NA, Jerman P. **Aceitação da vacinação contra o papilomavírus humano entre pais de filhas californianos: uma análise representativa em todo o estado.** *J Saúde dos Adolescentes* 2007 fev; 40 (2): 108-115.

- Este estudo pesquisou 522 pais para determinar os fatores associados à aceitação ou rejeição da vacinação contra o HPV para suas filhas.
- Os pais que se formaram na faculdade eram menos propensos a aprovar a vacinação contra o HPV para suas filhas. Pais sem um diploma do ensino médio eram mais propensos a aceitar a vacinação contra o HPV.
- Os pais asiático-americanos tiveram uma probabilidade significativamente menor de aceitar a vacinação contra o HPV (OR = 0,44), enquanto os pais hispânicos tiveram uma probabilidade significativamente maior de permitir que suas filhas recebessem uma vacina contra o HPV (OR = 2,12).
- Muitos dos pais que rejeitaram a vacinação contra o HPV para suas filhas estavam preocupados com os efeitos colaterais.

Rosenthal SL, Rupp R, et al. **Captação da vacina contra o HPV: dados demográficos, histórico e valores sexuais, estilo parental e atitudes da vacina.** *J Saúde dos Adolescentes* Setembro de 2008; 43 (3): 239-45.

"Mães que tinham menos de um diploma do ensino médio ... eram mais propensas a favorecer a vacinação da filha."

- Este estudo pesquisou 153 mães para determinar os fatores parentais que afetam a aceitação da vacinação contra o HPV para suas filhas.

Conflitos de interesse, estudos falsos e indústria

Ao controle

Os estudos deste capítulo fornecem fortes evidências de que a pesquisa biomédica foi comprometida por conflitos de interesse, viés premeditado e controle do setor. Por exemplo, em um estudo, 33% dos cientistas financiados pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) admitiram que se envolveram em comportamento científico questionável durante os três anos anteriores. Quase 16% destes

Os cientistas dos EUA mudaram o design, a metodologia ou os resultados de um estudo devido à pressão de uma fonte de financiamento.

Conflitos de interesse são comuns na indústria de vacinas e comprometem a objetividade da pesquisa de segurança de vacinas. Por exemplo, os fabricantes de vacinas patrocinam pesquisas sobre seus próprios produtos. Muitos autores de artigos publicados sobre segurança de vacinas recebem consultores pagos ou recebem doações de fabricantes de vacinas. Revistas médicas contam com receita de publicidade de empresas farmacêuticas. Até o CDC recebe dinheiro da indústria farmacêutica que influencia as decisões que toma sobre o bem-estar público.

Segundo John Ioannidis, especialista em viés de pesquisa, a maioria dos estudos médicos publicados é falsa. Achados imprecisos podem ocorrer a partir de uma combinação de fatores, incluindo a escolha do autor do desenho do estudo, dados, manipulação na análise ou relato seletivo dos achados. Mesmo grandes estudos randomizados com desenhos de pesquisa precisos podem fornecer conclusões falsas.

Estranhamente, não há regulamentos orientando a composição dos placebos nem a exigência de especificar a composição dos placebos em estudos randomizados, controlados por placebo, publicados em periódicos. Os placebos que não são neutros podem influenciar os resultados do estudo. Quando os estudos não fornecem detalhes suficientes sobre as intervenções com placebo, a replicação do estudo não é possível.

Finalmente, qualquer pessoa que questione as opiniões dominantes sobre vacinas está sujeita a ameaças, censura e perda de seus meios de subsistência. Médicos ou cientistas que questionam vacinas são considerados ameaças à percepção do público de que todos os especialistas apoiam a vacinação. Os proponentes da vacinação suprimem os dissidentes de maneiras injustas. Os métodos incluem espalhar boatos que ameaçam a reputação profissional, assédio e negação de financiamento ou acesso a material de pesquisa. A supressão da dissidência envia um aviso aos cientistas e tem um efeito assustador na pesquisa. A liberdade de expressão e a capacidade desimpedida de investigar tópicos impopulares são essenciais para o progresso científico. Além disso, as autoridades estão rastreando tweets anti-vacina e estão buscando maneiras eficientes de censurar informações anti-vacina na internet.

Muitos cientistas fabricam dados intencionalmente e falsificam pesquisa científica

"Esta é a primeira meta-análise de pesquisas que questionam os cientistas sobre suas experiências de má conduta. Ele descobriu que, em média, cerca de 2% dos cientistas admitiram ter fabricado, falsificado ou modificado dados ou resultados pelo menos uma vez e até um terço admitiu uma variedade de outras práticas de pesquisa questionáveis. "

Fanelli D. **Quanto cientistas fabricam e falsificam pesquisas? Uma revisão sistemática e metanálise dos dados da pesquisa.** *PloS One* 2009 29 de maio; 4 (5): e5738.

- Este estudo analisou 21 pesquisas que perguntaram aos cientistas se eles cometeram ou conhecem um colega que cometeu uma má conduta que distorceu o conhecimento científico, incluindo fabricação ou falsificação de dados.
- Até 5% (uma média de 2%) dos cientistas admitiram que falsificaram, fabricaram ou modificaram dados para melhorar os resultados pelo menos uma vez. Até 34% admitiram ter se envolvido em outras práticas de pesquisa questionáveis.
- Até 33% (uma média de 14%) dos cientistas tinham conhecimento pessoal de colegas que falsificaram os dados da pesquisa. Até 72% conheciam outras práticas de pesquisa questionáveis cometidas por seus colegas.
- Alguns exemplos de práticas de pesquisa questionáveis incluem a eliminação de pontos de dados e a alteração do design, metodologia ou resultados de um estudo devido a pressões de uma fonte de financiamento.
- A má conduta científica pode ser mais extensa em pesquisa clínica, farmacológica e médica do que em outros campos, devido aos grandes interesses financeiros que promovem viés substancial. Em uma pesquisa, 81% dos estagiários de pesquisa nas ciências biomédicas estavam "dispostos a selecionar, omitir ou fabricar dados para ganhar uma concessão ou publicar um artigo".
- Como os auto-relatórios normalmente subestimam a verdadeira frequência de má conduta científica, as conclusões deste artigo podem ser conservadoras.

Os principais cientistas dos Estados Unidos regularmente se envolvem em má conduta científica que ameaça a integridade de Ciência

"Nossas descobertas revelam uma série de práticas questionáveis que são impressionantes em termos de abrangência e prevalência. Os cientistas dos EUA se envolvem em uma série de comportamentos que vão muito além da fabricação, falsificação ou plágio que podem danificar a integridade da ciência. "

Martinson BC, Anderson MS, de Vries R. **Cientistas se comportando mal.** *Natureza* 9 de junho de 2005; 435: 737-38.

- Os pesquisadores pesquisaram 3.247 cientistas americanos no início e no meio da carreira, financiados pelo National Institutes of Health (NIH), e pediram que relatassem anonimamente seu próprio mau comportamento científico nos três anos anteriores.
- No geral, 33% dos cientistas financiados pelo NIH admitiram que se envolveram em comportamento científico questionável durante os 3 anos anteriores.
- Quase 16% dos cientistas financiados pelo NIH mudaram o design, a metodologia ou os resultados de um estudo devido à pressão de uma fonte de financiamento; 15% eliminaram pontos de dados das análises; 14% usaram projetos de pesquisa inadequados ou inadequados.
- Quase 13% dos cientistas financiados pelo NIH desconsideraram o uso de dados defeituosos por outros ou a interpretação questionável dos dados; 6% não apresentaram dados que contradissem a própria pesquisa anterior.
- O mau comportamento científico tendia a aumentar à medida que os cientistas ganhavam em idade e experiência. As conclusões deste artigo sugerem que um comportamento científico questionável que ocorre regularmente pode representar uma ameaça maior à integridade da pesquisa científica do que uma má conduta de alto perfil, como a fraude.
- As estimativas de mau comportamento científico encontradas neste artigo podem ser conservadoras.

Cientistas das principais instituições de pesquisa dos Estados Unidos recebem benefícios do setor que comprometem a integridade de seus estudos

"Nossos dados demonstram que os pesquisadores de nível sênior que responderam à pesquisa recebem uma ampla variedade de suporte patrocinado pelo setor, o que é importante para suas carreiras, e que o suporte do setor à pesquisa e aos pesquisadores é difundido nos departamentos clínico e de pesquisa das principais pesquisas nos EUA instituições".

Tereskerz PM, Hamric AB, et al. **Prevalência de suporte da indústria e sua relação com a integridade da pesquisa.** *Res da conta* 2009 abr-jun; 16 (2): 78-105.

- Uma pesquisa anônima com 528 membros do corpo docente da escola de medicina em 33 instituições de pesquisa nos Estados Unidos foi realizada para aprender como o patrocínio do setor influencia a pesquisa científica.
- Dois terços (67%) dos pesquisadores médicos desta pesquisa receberam algum tipo de apoio do setor e 32% admitiram que parte do salário era pago pelo setor. Professores titulares eram significativamente mais propensos do que os professores associados a receber apoio da indústria, como bolsas de pesquisa, contratos de consultoria, pagamentos de royalties, empreendimentos comerciais conjuntos, equipamentos de laboratório e vários outros acordos financeiros. Dos entrevistados que receberam apoio da indústria para suas pesquisas, 61% concederam à revisão de manuscritos de pré-publicação dos patrocinadores da indústria. Muitos também concordaram em apresentar os resultados de maneira favorável ao produto do patrocinador e em adiar ou reter completamente a publicação dos resultados.
- Uma alta porcentagem de entrevistados também relatou que a interpretação dos dados da pesquisa, a publicação dos resultados da pesquisa e o avanço científico em seu campo de pesquisa foram comprometidos pelo suporte da indústria.

A indústria farmacêutica tem controle de revistas científicas, censura a liberdade intelectual e ameaça a integridade da pesquisa biomédica

"Para uma empresa farmacêutica, atrasar ou minimizar o conhecimento de um efeito colateral de um medicamento tem valor em dinheiro. Da mesma forma, não publicar estudos negativos pode mudar o equilíbrio das metanálises subsequentes. "

Fava GA. Preservando a liberdade intelectual na medicina clínica. *Psychother Psychosom* 2009; 78: 1-5.

- Este artigo analisou maneiras pelas quais a indústria farmacêutica ganhou controle sobre muitas sociedades e periódicos científicos, censura a liberdade intelectual e ameaça a integridade da pesquisa biomédica.
- Grupos de interesses especiais representando empresas farmacêuticas atuam como editores, revisores e consultores de revistas médicas e organizações de pesquisa, com o objetivo de impedir sistematicamente a divulgação de informações que conflitem com seus interesses. As empresas farmacêuticas usam o setor de relações públicas para manipular a
- interpretação de ensaios clínicos com propaganda e reprimir a dissidência.
- O estabelecimento médico está ativamente engajado na defesa de interesses especiais que isola a profissão da liberdade intelectual, visões alternativas e críticas de suas práticas predominantes.

As revistas médicas se beneficiam financeiramente quando publicam estudos da indústria farmacêutica que favoreçam sua produtos

"Os periódicos se transformaram em operações de lavagem de informações para a indústria farmacêutica."

Smith R. **As revistas médicas são uma extensão do braço de marketing das empresas farmacêuticas.** *PLoS Med* 2005 maio; 2 (5): e138.

- Este artigo analisou as evidências sugerindo que os periódicos médicos e a indústria farmacêutica têm uma relação financeiramente incestuosa que pode comprometer a integridade da ciência.
- As empresas farmacêuticas fornecem às revistas médicas uma receita substancial com publicidade. Além disso, as empresas farmacêuticas costumam comprar milhares de dólares em reimpressões se seus artigos forem publicados. Isso cria um forte conflito de interesses para editores e editores de periódicos.
- Para uma empresa farmacêutica, um estudo favorável publicado em uma revista médica é imensamente mais valioso do que anúncios.
- Cerca de 70% dos ensaios clínicos publicados em grandes periódicos são financiados pela indústria farmacêutica. Estudos financiados pelo setor são 4 vezes mais propensos que estudos financiados por outras fontes a ter resultados favoráveis à empresa.
- As empresas farmacêuticas têm muitas maneiras de aumentar suas chances de produzir estudos com resultados favoráveis. Por exemplo, eles podem suprimir estudos negativos, realizar ensaios contra tratamentos inferiores ou mostrar resultados com maior probabilidade de impressionar, como redução no risco relativo, em vez de absoluto.
- O setor também pode fazer análises de subgrupos ou usar vários pontos de extremidade ou testes de vários locais e selecionar para publicação aqueles com resultados favoráveis.
- O processo de revisão por pares é extinto, inclinado a preconceitos e abusos. As revistas médicas tornaram-se ferramentas de marketing da indústria farmacêutica, publicando estudos que favorecem seus produtos.

Em vez de publicar ensaios clínicos, os periódicos devem considerar a descrição crítica deles.

425

O preconceito premeditado infectou as instituições básicas e práticas da comunidade de pesquisa biomédica

"Os pesquisadores biomédicos de hoje vivem em um mundo organizacional no qual mentiras e trapaceiras são comuns."

JH nobre. **Detectar viés na pesquisa biomédica: analisar o desenho do estudo e os resultados publicados não é suficiente.** *Revisão da Bioash Monash* Janeiro-abril de 2007; 26 (1-2): 24-45.

- O preconceito premeditado infectou as instituições e práticas básicas da comunidade de pesquisa biomédica.
- Pesquisadores biomédicos e seus patrocinadores publicam resultados de pesquisas distorcidas e enganosas. Mais de 65.000 ações judiciais de responsabilidade sobre produtos foram movidas contra fabricantes de medicamentos, o que sugere que eles e o FDA consideram a segurança do paciente uma baixa prioridade. Este artigo revisou os meios técnicos pelos quais os pesquisadores biomédicos produzem estudos que contêm viés premeditado - os dados fabricados são apenas uma forma extrema - e faz recomendações sobre maneiras de combatê-los.

426

Glick JL. **Auditoria de dados científicos - uma ferramenta de gerenciamento chave.** *Prestação de Contas em Pesquisa* 1992; 2 (3): 153-68.

- As auditorias de dados da Food and Drug Administration (FDA) descobriram que 10 a 20% dos estudos continham dados deturpados, relatórios imprecisos e resultados experimentais fabricados. Essas descobertas resultaram em 2% dos pesquisadores clínicos sendo julgados culpados de conduta científica grave.

Conflitos de interesse são comuns na indústria de vacinas e comprometem a objetividade da vacina

pesquisa de segurança

"Os fabricantes de vacinas têm motivos financeiros e as autoridades de saúde pública têm razões burocráticas que podem levá-los a patrocinar pesquisas que concluam que as vacinas são seguras".

DeLong G. **Conflitos de interesse na pesquisa de segurança de vacinas.** *Res da conta* 2012; 19 (2): 65-88.

- Este artigo resume os conflitos de interesse que permeiam a indústria de vacinas e oferece sugestões sobre possíveis soluções.
- Os fabricantes de vacinas patrocinam pesquisas sobre seus próprios produtos.
- Muitos autores de artigos publicados que avaliam a segurança das vacinas recebem consultores pagos ou recebem doações de fabricantes de vacinas.
- Revistas médicas contam com receita de publicidade de empresas farmacêuticas. A indústria de vacinas emprega três lobistas para cada membro do Congresso. Muitos lobistas da indústria farmacêutica eram ex-membros do Congresso. O FDA e o CDC podem relutar em patrocinar pesquisas que revelem problemas de segurança associados às vacinas que eles licenciaram e promoveram, pois isso poderia prejudicar sua reputação e reduzir a confiança do público.
- Relatos de lesão por vacina não são adequadamente investigados.
- As agências que supervisionam a segurança das vacinas devem ser proibidas de promover vacinas. Os dados dos estudos de segurança de vacinas devem ser divulgados ao público para que cientistas independentes possam replicar as descobertas.

Os autores de importantes estudos publicados nas principais revistas médicas têm conflitos de interesse que influenciam o estudo resultados

"Conflito de interesse é generalizado entre os autores de manuscritos publicados e é mais provável que esses autores apresentem resultados positivos".

Friedman LS, Richter ED. **Relação entre conflitos de interesse e resultados de pesquisa.** *J Gen Intern Med* Janeiro de 2004; 19 (1): 51-56.

- Os pesquisadores analisaram 398 estudos publicados nas 2 principais revistas médicas - *New England Journal of Medicine* (NEJM) e *Journal of the American Medical Association* (JAMA) - para determinar a) suas fontes de financiamento e b) se existe um vínculo entre os resultados do estudo e os conflitos de interesse.
- As empresas privadas financiaram 38% dos estudos publicados no NEJM e 35% dos estudos no JAMA. As 5 principais empresas que patrocinam esses estudos foram todas grandes fabricantes de vacinas / medicamentos.
- Quase 39% dos estudos que investigaram tratamentos farmacêuticos tiveram autores com conflitos de interesse.
- Houve uma relação estatisticamente significativa entre os estudos realizados por autores com conflitos de interesse e achados positivos na pesquisa (odds ratio, OR = 2,64). A associação foi ainda mais forte ao usar uma definição menos restritiva de conflito de interesses: (OR = 7,32).
- As chances são extremamente pequenas de que os resultados negativos do estudo sejam publicados por autores com conflitos de interesse: (OR = 0,05).
- Autores com conflitos de interesse têm até 20 vezes menos probabilidade de publicar estudos com resultados negativos do que autores sem conflitos de interesse.
- Este estudo fornece fortes evidências de que os conflitos de interesse na pesquisa biomédica são difundidos e que os atuais sistemas de supervisão são ineficazes no monitoramento dessa grave ameaça à integridade da ciência.

Meta-análises de produtos farmacêuticos não relatam conflitos de interesse

"Entre um grupo de meta-análises de tratamentos farmacológicos publicados em periódicos biomédicos de alto impacto, informações sobre financiamento de estudos primários e conflitos de interesse dos autores para os ensaios clínicos randomizados incluídos raramente foram relatadas".

Roseman M, Milette K et al. **Relato de conflitos de interesse em metanálises de ensaios de tratamentos farmacológicos.** *JAMA* 9 de março de 2011; 305 (10): 1008-17.

- A metanálise é um grande estudo que utiliza técnicas estatísticas para integrar dados de vários ensaios clínicos randomizados independentes.
- Este estudo investigou se as meta-análises de tratamentos farmacêuticos relatam conflitos de interesse divulgados nos estudos originais.
- Das 29 metanálises revisadas (que incluíram 509 estudos controlados e randomizados), apenas 2 (7%) relataram quem financiou o estudo e nenhuma relatou os laços financeiros dos autores com a indústria farmacêutica.
- Em 7 das 29 metanálises analisadas, todos os estudos subjacentes foram financiados pela indústria farmacêutica ou tinham autores com vínculos financeiros com a indústria farmacêutica. No entanto, apenas 1 dessas 7 meta-análises relatou a fonte de financiamento e nenhuma relatou um vínculo monetário entre os autores do estudo e o setor.

Roseman M, Turner EH, et al. **Relato de conflitos de interesse em ensaios clínicos com drogas nas revisões da Cochrane: estudo transversal.** *BMJ* 2012 16 de agosto; 345: e5155.

"Este estudo constatou que a maioria das avaliações de ensaios clínicos com medicamentos da Cochrane não relatou informações sobre fontes de financiamento ou laços financeiros entre autores e indústria, incluindo emprego, dos ensaios incluídos. Quando essas informações foram relatadas, os padrões de relatórios eram inconsistentes. "

O CDC recebe dinheiro da indústria farmacêutica que influencia as decisões tomadas sobre o bem-estar público

"A imagem do CDC como um cão de guarda independente sobre a saúde pública deu enorme prestígio, e suas recomendações são ocasionalmente impostas por lei. Apesar da isenção de responsabilidade da agência, o CDC recebe milhões de dólares em doações e financiamento da indústria, direta e indiretamente, e várias ações e recomendações recentes do CDC levantaram questões sobre a ciência que ela cita, as diretrizes clínicas que promove e o dinheiro que é investido. levando."

Lenzer J. Centros de Controle e Prevenção de Doenças: protegendo o bem privado? *BMJ*

2015 15 de maio; 350: h2362.

- O CDC alega que não possui transações financeiras com os fabricantes de produtos comerciais, mas isso não é verdade.
- Em 1992, o Congresso aprovou uma legislação que criou a Fundação CDC, sem fins lucrativos, para incentivar as relações entre o CDC e a indústria. As empresas farmacêuticas doam para a CDC Foundation.
- O CDC recebe milhões de dólares anualmente em "financiamento condicional" das empresas e da Fundação CDC. O CDC utiliza fundos condicionais para supervisionar recomendações e estudos controversos. As empresas podem punir o CDC se realizar pesquisas que afetem seus lucros.
- O financiamento da indústria insere um viés nas recomendações de tratamento e nos resultados do estudo, o que é inaceitável para uma agência de saúde pública.
- O CDC tem uma falta sistêmica de supervisão de seu programa de ética.
- A alta credibilidade do CDC entre os médicos seria ameaçada se soubessem que é preciso dinheiro de empresas farmacêuticas.
- O fato de o CDC receber dinheiro da indústria não pode ser corrigido, pedindo que o CDC seja mais ético e evite conflitos de interesse. Os legisladores dos EUA causaram esse problema e podem

faça novas leis para resolver o problema.

Não há exigência de que os autores de importantes estudos randomizados, controlados por placebo e altamente citados divulgar a composição do placebo

"A falha em relatar a composição do placebo compromete a base sobre a qual as decisões médicas se baseiam e sobre as quais o destino da vida pode estar."

Golomb BA, Erickson LC, et al. **O que há nos placebos: quem sabe? Análise de ensaios clínicos randomizados e controlados.** *Ann Intern Med* 2010; 153 (8): 532-35.

- Embora os placebos possam influenciar os resultados do estudo, não existem regulamentos orientando a composição do placebo.
- Este estudo foi desenvolvido para avaliar a frequência com que os pesquisadores especificam a composição de placebos em estudos randomizados controlados por placebo publicados em periódicos com alto fator de impacto. Um total de 176 estudos que usaram pílulas, injeções e outros métodos de tratamento foram incluídos. Em estudos que usaram pílulas, 92% não divulgaram ingredientes placebo. Em 74% dos estudos que usaram injeções e 72% usando outros métodos de tratamento, a composição do placebo não foi divulgada.
- Acredita-se que os placebos sejam fisiologicamente inertes. No entanto, nenhuma substância é conhecida por ser fisiologicamente inerte.
- Os placebos que não são neutros podem ter efeitos que influenciam os resultados do estudo. Quando os estudos não fornecem detalhes suficientes sobre as intervenções com placebo, a replicação do estudo não é possível.
- Estudos que não identificam os ingredientes do placebo violam os padrões científicos básicos.

A maioria dos estudos médicos publicados é falsa

"Para a maioria dos modelos e configurações de estudos, é mais provável que uma alegação de pesquisa seja falsa do que verdadeira. Além disso, para muitos campos científicos atuais, as alegadas descobertas de pesquisas podem frequentemente ser simplesmente medidas precisas do viés predominante. "

Ioannidis JP. Por que a maioria das descobertas de pesquisas publicadas é falsa. *PloS Med* Agosto de 2005; 2 (8): e124.

- Este artigo demonstra que a maioria das descobertas de pesquisas publicadas é falsa. O viés, que produz achados falsos, pode ocorrer a partir de uma combinação de fatores, incluindo a escolha dos autores do desenho do estudo, dados, manipulação na análise ou relato seletivo dos achados.
- É menos provável que as descobertas sejam verdadeiras quando o efeito for pequeno, quando houver grande flexibilidade no desenho do estudo e nos métodos analíticos, quando houver interesses financeiros e quando mais equipes estiverem buscando significância estatística.
- Algumas descobertas serão falsas devido à variabilidade do acaso, apesar do desenho, dados, análise e apresentação ideais do estudo.
- Mesmo com grandes estudos randomizados e projetos de pesquisa precisos, o viés é um grande problema com análises manipuladas, resultados e relatórios seletivos.
- Os dados podem ser usados de forma ineficiente, os pesquisadores podem deixar de perceber relações estatisticamente significativas ou podem haver conflitos de interesse que ignoram ou ocultam descobertas significativas. Conflitos de interesse em pesquisas biomédicas são comuns e raramente relatados. A maioria das pesquisas biomédicas tem uma probabilidade muito baixa de fornecer descobertas verdadeiras. Mesmo grandes estudos epidemiológicos podem fornecer conclusões falsas.
- O processo de revisão por pares pode ser usado para suprimir a publicação de descobertas que refutam as crenças existentes dos revisores em uma teoria científica ou em suas próprias descobertas. Isso pode condenar todo um campo de pesquisa a dogmas falsos.

Estudos médicos altamente citados, mesmo estudos controlados randomizados, são freqüentemente refutados por estudos subsequentes. estudos

"Contradição e efeitos inicialmente mais fortes não são incomuns em pesquisas altamente citadas de intervenções clínicas e seus resultados. As controvérsias são mais comuns em estudos não randomizados altamente citados, mas mesmo os estudos randomizados mais citados podem ser contestados e refutados ao longo do tempo. "

Ioannidis JP. **Efeitos contraditórios e inicialmente mais fortes em pesquisas clínicas altamente citadas.**

JAMA 13 de julho de 2005; 294 (2): 218-28.

- Os estudos publicados sobre a eficácia das intervenções médicas às vezes são refutados por estudos subsequentes que dão conclusões opostas ou mostram que os achados originais eram muito fortes.
- Este artigo comparou 45 dos estudos mais citados com estudos subsequentes de tamanho de amostra comparável e projetos similares ou melhor controlados. (Os estudos mais citados recebem mais atenção e têm maior influência sobre o pensamento e o debate científicos.)
- Trinta e um por cento dos estudos clínicos originais citados foram contraditórios ou demonstraram efeitos exagerados em estudos subsequentes.
- Oitenta e três por cento dos estudos não randomizados altamente citados e 23% dos estudos controlados randomizados foram contraditórios ou demonstraram ter efeitos exagerados em estudos subsequentes.
- Estudos que não foram tão citados tiveram proporções semelhantes de resultados contraditórios que os citados.
- O viés de publicação, onde os periódicos favorecem a publicação rápida e proeminente de estudos com achados estatisticamente significativos (versus aqueles sem achados significativos), pode contribuir para o alto número de estudos refutados.
- As conclusões de estudos recentes - mesmo aqueles com evidências impressionantes - devem ser lidas com

Cuidado.

Qualquer pessoa que critique as vacinas pode ser injustamente suprimida, exposta a ameaças, censura e perda de seu sustento

"De acordo com os ideais mais elevados da ciência, as idéias devem ser julgadas por seus méritos e abordadas por meio de evidências e lógica reunidas. A supressão da dissidência é uma violação desses ideais. "

Martin B. Sobre a supressão da dissidência de vacinação. *Sci Eng Ethics* 2015; 21 (1): 143-57.

- Alguns defensores da vacinação acreditam que qualquer pessoa que seja crítica às vacinas não pode ser credível. Eles podem ser rotulados como anti-vacina ou anti-ciência, o que implica que não há preocupações científicas legítimas sobre a vacinação.
- Médicos ou cientistas que questionam vacinas são considerados ameaças à percepção do público de que todos os especialistas apóiam a vacinação.
- Qualquer pessoa que questione as opiniões dominantes sobre vacinas está sujeita a abusos, incluindo ameaças, reclamações formais, censura e perda de seus meios de subsistência.
- Os proponentes da vacinação suprimem os dissidentes de maneiras injustas. Os métodos incluem espalhar boatos que ameaçam a reputação profissional, assédio e negação de financiamento ou acesso a material de pesquisa.
- Há um duplo padrão na pesquisa biomédica e de vacinas. Quando visões ortodoxas são promovidas, violações éticas graves, como conflitos de interesse não declarados, uso de placebos falsos e retenção de evidências, são frequentemente ignoradas.
- A supressão da dissidência impede o debate aberto e impede os apoiadores da vacina de considerar todas as evidências disponíveis.
- O avanço científico requer idéias ortodoxas desafiadoras. A supressão da dissidência envia um aviso aos cientistas e tem um efeito assustador na pesquisa.
- A liberdade de expressão e a capacidade desimpedida de investigar tópicos impopulares são essenciais para o progresso científico.

As autoridades estão rastreando informações anti-vacina no Internet

"Informações sobre conexões sociais podem ser úteis na vigilância de opiniões para fins de saúde pública."

Zhou X, Coiera E, et al. **Usando informações de conexão social para melhorar a mineração de opinião: identificando sentimentos negativos sobre as vacinas contra o HPV no Twitter.** *Stud Health Technol Inform* 2015; 216: 761-765.

- Neste artigo, os pesquisadores examinaram maneiras pelas quais os programas de computador poderiam ser projetados para melhorar os métodos de vigilância no Twitter para identificar com mais precisão as opiniões anti-vacina.

Dunn AG, Leask J, et al. **Associações entre exposição e expressão de opiniões negativas sobre vacinas contra o papilomavírus humano nas mídias sociais: um estudo observacional.** *J Med Internet Res* 10 de junho de 2015; 17 (6): e144.

"Esta pesquisa pode ser útil para identificar indivíduos e grupos atualmente em risco de exposição desproporcional à desinformação sobre as vacinas contra o HPV".

- Neste artigo, os pesquisadores procuraram determinar se a exposição a opiniões negativas sobre vacinas contra o HPV no Twitter está associada à expressão subsequente de opiniões negativas. Entre outubro de 2013 e abril de 2014, 83.551 tweets que incluíam termos relacionados às vacinas contra o HPV foram analisados por um "classificador de aprendizado de máquina" e classificados como negativos ou neutros / positivos.
- Aproximadamente 38% das pessoas que foram expostas à maioria dos tweets negativos sobre vacinas contra o HPV postaram posteriormente um tweet negativo, em comparação com 11% das pessoas que foram expostas à maioria dos tweets positivos e neutros (risco relativo, RR = 3,46).

As autoridades querem censurar a liberdade de expressão e anti-vacinas informação na internet

"Comunidades online com maior liberdade de expressão levam a um domínio de vozes antivacinas. A moderação do conteúdo pelos editores pode oferecer equilíbrio entre liberdade de expressão e precisão factual. Comunicadores de saúde e instituições médicas precisam intensificar suas atividades na internet. "

Venkatraman A, Garg N, Kumar N. **Maior liberdade de expressão na Web 2.0 se correlaciona com a predominância de pontos de vista que vinculam vacinas ao autismo.** *Vacina* 17 de março de 2015; 33 (12): 1422-25.

- Neste artigo, quatro grandes sites da Internet foram analisados para determinar quanta liberdade de expressão cada site permite, conforme medido por pontos de vista que sustentam um vínculo entre vacinas e autismo.
- O YouTube permite que os usuários pesquisem por relevância, o que permite que o material enviado por qualquer pessoa chegue ao topo dos resultados de pesquisa. O algoritmo de pesquisa do Google oferece vantagens às páginas da web que foram vinculadas por muitas outras páginas.
- A Wikipedia possui editores que removem informações que não são suportadas pelo que eles determinam serem fontes confiáveis. O PubMed apenas permite que publicações científicas indexadas sejam exibidas em uma pesquisa.
- Neste estudo, as visualizações anti-vacinas foram mais prevalentes em sites nos quais é permitida maior liberdade de expressão.
- Com o surgimento da internet, fontes confiáveis e credenciadas de informações não são mais valorizadas como antes, o que permitiu que a controvérsia entre vacina e autismo floresça. Alterar o algoritmo de busca do Google para dar vantagem a fontes
- de "qualidade" poderia reduzir as visões anticientíficas, mas não seria tão eficaz quanto a moderação de editores humanos. Em situações científicas, pode ser desejável bloquear opiniões divergentes. Os editores podem modular a liberdade de expressão
- para reduzir os pontos de vista alarmistas da vacina.

Sobre o autor

Neil Z. Miller é jornalista de pesquisa médica e diretora da *Instituto Global de Vacinas Thinktwice*. Ele dedicou os últimos 25 anos a educar pais e profissionais de saúde sobre vacinas, incentivando o consentimento informado e leis não obrigatórias. Ele é autor de vários livros sobre vacinas, incluindo *Manual de segurança de vacinas para famílias e profissionais de saúde preocupados, tome uma decisão informada sobre a vacina para a saúde de seu filho* (Mayer Eisenstein) e *Vacinas: elas são realmente seguras e eficazes?* Organizações passadas pelas quais ele lecionou incluem a Associação Internacional de Pediatria de Quiropraxia, o Colégio Internacional de Medicina Integrativa, Autismo Um, Vida Maximizada e o Instituto Cultura da Vida. O Sr. Miller é formado em psicologia e é membro da Mensa. Ele mora no norte do Novo México.

Informações de compra

Miller Review of Critical Vaccine Studies (ISBN: 978-188121740-4) podem ser adquiridos diretamente na *New Atlantean Press*. Ligue para 505-983-1856. Ou envie US \$ 21,95 (em fundos dos EUA), mais US \$ 5,00 para envio de correio de mídia (ou US \$ 7,00 para envio prioritário) para:

New Atlantean Press

Endereço: RUA JOAQUIM DE

ALMEIDA, S / N Bairro: CENTRO think@thinktwice.com

Este livro também está disponível em muitas livrarias finas.

Livrarias / Bibliotecas / Compradores de varejo: Encomende na Midpoint Trade Books, Ingram, Baker & Taylor ou New Atlantean Press.

Pais, quiropráticos, naturopatas e outros compradores que não estão na vitrine: Obtenha um desconto de 40% com a compra de 5 ou mais cópias (multiplique o custo total das compras x 0,60). Adicione 9% para envio. *Maiores descontos estão disponíveis.* Ligue ou envie um e-mail para descontos de quantidade e taxas de envio.

Taxas de envio

Estados Unidos (1 ou 2 livros): Adicione US \$ 5,00 para correio de mídia (aguarde de 1 a 3 semanas para o seu pedido chegar) ou inclua US \$ 2,00 extras (US \$ 7,00 no total) para envio prioritário.

Canadá e México: Adicione US \$ 24,00 para envio com prioridade global.

Europa, Ásia e Austrália: Adicione \$ 26,00 para envio com prioridade global.

Mais recursos para vacinas

Manual de segurança de vacinas para famílias preocupadas e profissionais de saúde, 2nd Edição (ISBN: 978-18812174037-4). O guia mais extenso para doenças e riscos relacionados à vacina. Inclui mais de 1.000 citações científicas. Mais de 100 tabelas, gráficos e ilustrações complementam o texto. Este manual de saúde enciclopédico é uma adição importante à biblioteca de todas as famílias e será consultado várias vezes. Código: VSM (352 páginas) \$ 19,95.

Tomar uma decisão informada sobre a vacina (ISBN: 978-188121736-7). Um excelente recurso de vacina pelo Dr. Mayer Eisenstein, MD e Neil Z. Miller. Inclui informações essenciais sobre todas as vacinas infantis. Código: MIV (224 páginas) \$ 14,95.

Vacinas: são elas *Realmente* Seguro e eficaz? (ISBN: 978-188121730-5). Um excelente livro introdutório sobre questões de segurança e eficácia de vacinas. Inclui 30 gráficos e mais de 900 citações. Código: VAC (128 páginas) \$ 12,95.

CATÁLOGO ONLINE: *New Atlantean Press* oferece livros adicionais e outros recursos:

www.vacbook.com / www.thinkchoice.com

Primum non nocere is Latin for “First, do no harm,” one of the guiding principles of medical care. Yet there is a large body of scientific evidence confirming numerous vaccine safety deficits that counteract well-publicized benefits. For example, several studies in this book show that mercury and aluminum in vaccines can cause neurological, immunological and developmental harm. Other studies show that childhood vaccines are associated with an increased risk of cancer, allergies, seizures, bleeding disorders, and type 1 diabetes.

The peer-reviewed scientific studies in this book also show that...

- A history of measles and mumps is protective against fatal heart attacks and strokes.
- The pertussis vaccine caused virulent vaccine-resistant strains of pertussis to emerge.
- Chickenpox vaccines reduced cases of chickenpox but increased cases of shingles.
- Children have an increased risk of requiring emergency care after receiving MMR.
- Vaccinated people can spread disease, making “herd immunity” an unrealistic goal.
- Many doctors and nurses are unvaccinated due to concerns about adverse reactions.
- Parents who reject vaccines for their children are highly educated.

“If you trust vaccines to protect you without harm, then you need to read this book.”

—Robert Jay Rowen, MD

“Neil Miller’s book is a tour de force and a clarion voice championing the cautionary principle: ‘When in doubt, minimize risk.’ Let’s talk science. Read this book. The truth will keep you and your children protected.”

—Bradford S. Weeks, MD

“This book should be required reading for every doctor, medical student and parent. Reading this book will allow you to make better choices when considering vaccination.”

—David Brownstein, MD

Many people sincerely believe that all vaccines are safe, adverse reactions are rare, and no peer-reviewed scientific studies exist showing that vaccines can cause harm. This book — *Miller’s Review of Critical Vaccine Studies* — provides the other side of the story that is not commonly told. It contains summaries of 400 important scientific papers to help parents and researchers enhance their understanding of vaccinations.

New Atlantean Press

