



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Tomás António Loureiro de Sousa

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Vaccine Components Myths Debunked” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Sofia Pereira e da Professora Doutora Olga Borges apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação e prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Tomás António Loureiro de Sousa

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Vaccine Components Myths Debunked”
referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Sofia Pereira e da
Professora Doutora Olga Borges apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de
Coimbra, para apreciação e prestação de provas públicas de
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho, 2020

Eu, Tomás António Loureiro de Sousa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015247519, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Vaccine Components Myths Debunked” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer informação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, dia 17 de julho de 2020.

Tomás António Loureiro de Sousa

(Tomás António Loureiro de Sousa)

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo apoio incondicional que sempre recebi, pela compreensão, pela paciência e pela eterna confiança em mim, mesmo quando eu não a tinha. Tudo o que consegui até hoje foi, sem dúvida, graças a vocês.

À Adriana, por estar sempre ao meu lado nesta caminhada. Não há palavras para agradecer!

À toda a minha Família, por compreenderem todas as minhas ausências e sempre me apoiarem.

À Kika, por mesmo longe estar sempre comigo.

Aos amigos de Coimbra, por todo o companheirismo e momentos partilhados. Sem vocês não tinha sido a mesma coisa.

Aos meus Padrinhos e Afilhados de Coimbra, por todos os momentos de vida académica partilhados.

Ao NEF/AAC, por todos os desafios.

À minha orientadora, a Professora Doutora Olga Borges, por toda a orientação e disponibilidade.

À equipa da Farmácia Moderna, em particular à Dra. Sofia Pereira e ao Senhor Abílio, pela aprendizagem que me proporcionaram, pelo companheirismo e pela amizade.

A Coimbra dos amores, cidade dos doutores, que me acolheu de braços abertos. Não te digo adeus porque te levo sempre comigo.

Índice

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Farmácia Moderna.....	9
3. Análise SWOT	10
3.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	11
3.1.1. Diversidade de utentes.....	11
3.1.2. Autonomia	11
3.1.3. Único estagiário	12
3.1.4. Sistema 4 Digital Care®	12
3.1.5. Diversidade de produtos de dermocosmética.....	13
3.1.6. CashGuard®	13
3.1.7. Fitoterapia e medicamentos homeopáticos	14
3.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	14
3.2.1. Preparação de medicamentos manipulados	14
3.2.2. Aconselhamento a grávidas/lactantes e puericultura	15
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	16
3.3.1. <i>Digital Marketing</i>	16
3.3.2. Formações	16
3.3.3. Contacto realidade da Farmácia Nova.....	16
3.3.4. Operação Luz Verde	17
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	17
3.4.1. Medicamentos esgotados	17
3.4.2. Pandemia de Covid-19	18
4. Casos Clínicos.....	20
4.1. Caso nº1	20
4.2. Caso nº2	20
5. Considerações Finais	21
6. Bibliografia	22
Monografia - Vaccine Components Myths Debunked	
Abbreviations.....	24
Resumo	25
Abstract	26

1. Introduction.....	27
2. Is the presence of thimerosal associated with the increased prevalence of autism?	29
3. Could cancer in children be associated with the presence of formaldehyde in vaccines?..	32
4. Can some autoimmune diseases inherently be associated with adjuvants?	33
4.1. Aluminum salts	33
4.2. Squalene based adjuvants	36
5. Are we at risk of anaphylactic reaction if we vaccinate?	38
6. Can the DNA fragments present in vaccines be carcinogenic?	39
7. Discussion and Conclusions.....	40
8. Bibliography	43

Parte I

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária



Orientado pela Dra. Sofia Pereira

Lista de Abreviaturas

FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

I. Introdução

O farmacêutico é um agente de saúde que tem como principal responsabilidade a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral. Esta profissão existe em Portugal desde o século XIII. Atualmente, estima-se que existam no nosso país mais de quinze mil farmacêuticos a exercer a sua atividade em diversas áreas, entre as quais a Farmácia Comunitária, a Farmácia Hospitalar, as Análises Clínicas, a Indústria Farmacêutica, a Distribuição Grossista, entre outras¹.

Dentro das várias áreas de intervenção, a mais representativa é a Farmácia Comunitária, pelo que o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) contempla a realização de um estágio curricular nesta área no segundo semestre do quinto ano de estudos.

A farmácia comunitária constitui frequentemente o primeiro cuidado de saúde ao qual os doentes recorrem com o intuito de encontrar uma solução para os seus problemas de saúde quer em situações agudas, quer em doenças crónicas. Como tal, o farmacêutico comunitário assume uma posição privilegiada e importante para a promoção da saúde e do bem-estar da comunidade.

Para além das funções de especialista do medicamento, a intervenção farmacêutica promove a literacia em saúde, permite a deteção precoce de diversas doenças e o acompanhamento de doentes crónicos, assim como incentiva a adesão a estilos de vida mais saudáveis.

O estágio curricular em farmácia comunitária permite aos estudantes finalistas não só consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICF, como também desenvolver as várias competências complementares necessárias ao exercício de uma profissão tão multifacetada como a de farmacêutico comunitário.

Desta forma, os estudantes finalistas adquirem uma valiosa experiência profissional crucial para auxiliar a sua transição entre o ensino universitário e o mercado de trabalho.

O presente relatório resulta da análise crítica do estágio curricular obrigatório em farmácia comunitária realizado por mim na Farmácia Moderna (FM), sob orientação da Dra. Sofia Pereira. Este relatório é apresentado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) que se divide numa componente interna (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e numa componente externa (Oportunidades e Ameaças). Esta análise é

complementada por dois casos práticos integrantes dos conhecimentos teóricos por mim observados na prática do estágio.

2. Farmácia Moderna

A FM está localizada no centro de Aveiro, destacando-se por ser uma farmácia de grandes dimensões, com um design moderno e apelativo (Figura I). A FM está situada numa zona privilegiada, já que tem na sua imediação o Tribunal, a Delegação da Ordem dos Advogados, a Central dos Correios, o Comando Distrital da Policia de Segurança Pública, a Escola Básica da Glória, o Museu de Aveiro, a Sé Catedral de Aveiro, a Câmara Municipal, o Teatro Aveirense, a Escola Secundária Homem Cristo e o Hospital Infante Dom Pedro, E.P.E. Aliado à excelente localização, a FM dispõe de estacionamento coberto gratuito, durante 30 minutos, para os seus clientes, o que lhes permite ter uma ótima acessibilidade, mesmo estando no centro da cidade.

A FM é uma referência na área da dermocosmética na zona de Aveiro em virtude da equipa extremamente competente no aconselhamento nessa área, bem como de um grande sortido deste tipo de produtos.



Figura I - Farmácia Moderna. (A) Exterior e entrada. (B) Parte dos expositores de Dermocosmética. (C) Balcão de atendimento e expositores dedicados à área de Dermocosmética. (D) Um dos balcões na zona principal de atendimento.

Fazem parte da equipa da farmácia:

- Dr. Fernando Bastos - Proprietário e Diretor Técnico;
- Dr. Miguel Bastos - Farmacêutico;
- Dra. Sofia Pereira - Farmacêutica;
- Sra. Domingas Salgueiro - Técnica de Farmácia;
- Sra. Teresa Calisto - Técnica de Farmácia;
- Sr. Abílio Ribeiro - Técnico de Farmácia.

A FM dispõe de vários serviços para a comunidade tais como a avaliação da tensão arterial, do colesterol, dos triglicéridos e da glicemia, bem como a administração de injetáveis e consultas de nutrição e podologia.

Para além destes serviços, a equipa presta também assistência farmacêutica a diversas instituições, tais como a Congregação das Irmãs Dominicana, a Direção Geral de Reinserção e Serviços Prisionais.

3. Análise SWOT

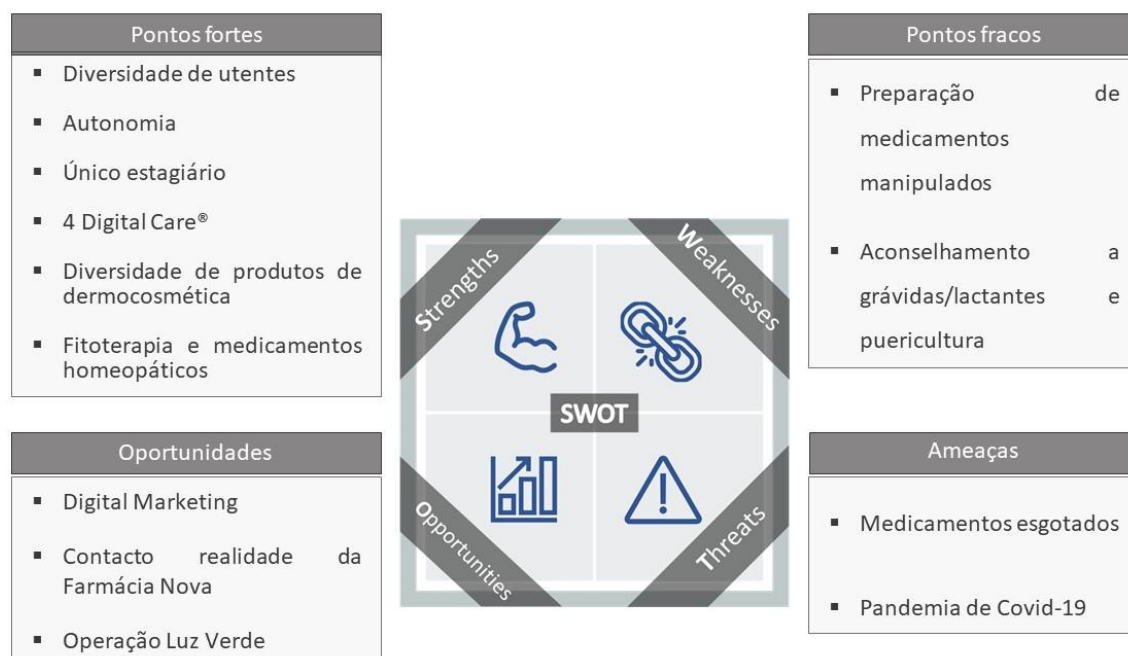


Figura 2 - Quadro resumo da análise SWOT.

3.1. Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1. Diversidade de utentes

A localização privilegiada da FM, que referi anteriormente, leva a que esta seja procurada por uma grande diversidade de utentes. Para além da população idosa residente na zona envolvente da farmácia e da população de meia-idade que trabalha nos vários serviços existentes nas redondezas da mesma, era comum contactar com turistas de várias nacionalidades. Além disso, era frequente atender utentes que, dado a proximidade da farmácia ao hospital, recorriam à mesma logo após as suas consultas.

Na minha opinião, esta comunidade heterogénea de utentes foi benéfica para a minha aprendizagem e crescimento enquanto futuro profissional. Permitiu que contactasse com utentes de várias idades e realidades sociais, tendo desta forma vivenciado uma experiência mais representativa da sociedade. De facto, esta diversidade de contactos possibilitou que desenvolvesse as minhas capacidades de comunicação conforme as diferentes necessidades de cada grupo de utentes.

Deste modo, sinto que durante o meu estágio desenvolvi ferramentas de comunicação e de resolução de problemas que, no futuro, me vão permitir informar e sensibilizar os utentes da melhor forma, proporcionando-lhes, assim, um melhor aconselhamento.

3.1.2. Autonomia

Durante o meu percurso enquanto estagiário na FM, foi-me sempre dado um importante grau de autonomia no desempenho das minhas funções. Após uma fase inicial de maior acompanhamento por parte da equipa da FM, permitiram que eu realizasse as minhas funções de forma cada vez mais autónoma, não obstante pude sempre contar com o apoio necessário em caso de qualquer dúvida ou dificuldade.

Esta autonomia gradual foi desde logo um desafio que me incutiu um grande sentido de responsabilidade em todas as funções que desempenhei. Ao longo do tempo, essa autonomia permitiu que conquistasse a confiança necessária para desempenhar as minhas funções e me sentisse como um verdadeiro elemento da equipa. A meu ver, este facto foi crucial para propulsionar o meu estágio e, conseqüentemente, para me preparar adequadamente para os desafios futuros.

3.1.3. Único estagiário

O facto de ter sido, durante grande parte do tempo, o único estagiário na farmácia permitiu que pudesse usufruir de um contacto mais próximo com toda a equipa da FM para me apoiar, em particular na fase inicial, a fase em que carecia de mais acompanhamento. Deste modo, desenvolvi uma ótima relação com todos os elementos do grupo da FM, que me permitiu enriquecer não só a nível profissional, mas também pessoal.

Desta forma, a condição de único estagiário permitiu-me adquirir mais aptidões, devido ao contacto mais próximo com a equipa e progredir mais rapidamente para a fase do atendimento. Este facto permitiu que, com o passar do tempo, me tornasse numa cara conhecida pelos utentes habituais da farmácia. Assim sendo, pude criar uma relação de confiança entre mim e os utentes habituais, que considero decisiva para um aconselhamento bem-sucedido.

Deste modo, julgo que a autonomia que me foi concedida foi um ponto forte para o meu estágio, para a minha confiança e para a minha aprendizagem no decorrer do mesmo.

3.1.4. Sistema 4 Digital Care®

O sistema informático usado no atendimento e gestão da FM é o 4 Digital Care®. Este *software* dispõe de todas as funcionalidades que são expectáveis neste tipo de aplicações, como por exemplo a gestão dos produtos e clientes, controlo de validades, realização de reservas, encomendas e devoluções, entre outras funções de gestão.

O sistema é igualmente capaz de fornecer informações importantes de modo a facilitar o atendimento, tais como a posologia e eventuais interações medicamentosas. Considero que o uso deste *software* informático em detrimento do mais comum Sifarma 2000® foi um ponto forte do meu estágio, já que o 4 Digital Care® é um sistema muito completo, mas com uma *user interface* muito simples e intuitiva. Este permitiu que rapidamente me tivesse familiarizado com as suas diversas funções.

Comparativamente ao antiquado Sifarma 2000®, com que tive oportunidade de contactar durante a unidade curricular de Organização e Gestão Farmacêutica do MICEF, o 4 Digital Care® tem uma curva de aprendizagem muito mais suave, o que descomplicou a realização dos vários processos, permitindo que os desempenhasse com uma maior autonomia.

Em resultado do fácil manuseamento do programa, pude progredir no meu plano de estágio com maior facilidade e, por esse motivo, considero ter sido um ponto forte desta experiência como estagiário.

3.1.5. Diversidade de produtos de dermocosmética

A FM é uma referência na área da dermocosmética na região de Aveiro, visto que possui uma grande variedade de produtos de diferentes marcas, tais como D'Aveia[®], Isdin[®], Phyto[®], Rene Furterer[®], La Roche Posay[®], Lierac[®], Bioderma[®], Avene[®], Uriage[®], Papillon[®], Vichy[®], Caudalié[®], Darphin[®]. Deste modo, durante o meu estágio tive a oportunidade singular de contactar com o vasto número de referências existentes na farmácia.

Devo admitir que senti muita dificuldade em familiarizar-me com a multiplicidade de produtos existentes, por esse motivo, numa fase inicial, não me foi possível proporcionar um aconselhamento completo, ao nível dos elevados parâmetros de qualidade da FM. No entanto, empenhei-me para ultrapassar as minhas dificuldades e com o apoio da equipa, em particular da Dra. Sofia Pereira e da Técnica Domingas Salgueiro, fui progressivamente adquirindo uma maior confiança nesta área.

Na fase final do meu estágio já me sentia mais capaz de fazer aconselhamento destes produtos, no entanto considero que é uma área que ainda requer um estudo mais aprofundado da minha parte.

A verdade é que a unidade curricular Dermofarmácia e Cosmética prepara os estudantes para um contexto técnico-científico no sentido de conseguir analisar as formulações e seus os constituintes, no entanto a prática real da farmácia comunitária exige um conhecimento das várias referências existentes, de modo a conseguir aconselhar o produto ideal para as necessidades do utente.

3.1.6. CashGuard[®]

A FM possui o sistema CashGuard[®], um sistema de gestão de numerário que facilita o processo de pagamento, já que gera e cede automaticamente o troco. Os benefícios deste sistema no decorrer do meu estágio foram significativos, quer a nível da confiança como a nível da produtividade². O CashGuard[®] permite que, em todos os atendimentos, o foco seja no utente, já que liberta o Farmacêutico da contagem do numerário durante o processo de pagamento. Deste modo, agiliza o atendimento e torna todo o processo mais célere,

garantindo que não existam eventuais erros no troco. Sendo assim uma vantagem tanto para a equipa, como para os utentes.

3.1.7. Fitoterapia e medicamentos homeopáticos

Cada vez mais a nossa população procura terapêuticas alternativas que considera naturais, como a fitoterapia e os medicamentos homeopáticos. Os utentes consideram estas opções mais seguras, mais toleráveis e menos propensas a efeitos adversos. Por esse motivo, no decorrer do meu estágio, pude constatar uma grande procura destes produtos.

A fitoterapia permite ao Farmacêutico uma grande variedade de opções terapêuticas para perturbações ligeiras, com as quais somos repetidamente confrontados na farmácia. Este tipo de produtos não é sujeito a receita médica e, por esse motivo, o Farmacêutico pode atuar e aconselhá-los.

Enquanto estagiário contactei com uma grande quantidade de produtos fitoterapêuticos de várias marcas, das quais destaco a Arkopharma[®], Tilman[®] e Aboca[®].

Tive, ainda, a oportunidade de verificar que a homeopatia é uma terapêutica cada vez mais requisitada pelos utentes, no entanto a homeopatia foi um tema pouco abordado no meu percurso académico e, por essa razão, tinha um conhecimento reduzido sobre ela.

Na FM, com o apoio da equipa, em particular do Técnico Abílio Ribeiro e da Dra. Sofia Pereira consegui aprofundar um pouco mais os meus conhecimentos nesta área. De salientar, a orientação e o acompanhamento próximo da Dra. Sofia que, para além do MICF, possui uma especialização em naturopatia, que permite complementar a medicina tradicional com uma visão naturista, utilizando ferramentas como a Homeopatia, Fitoterapia, Aromaterapia e Ortomolecular.

Deste modo, tive a oportunidade de alargar os meus horizontes em relação a este tipo de terapias, que são cada vez mais procuradas. Por conseguinte, considero este um ponto forte do meu estágio.

3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1. Preparação de medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados permitem adaptar a terapêutica medicamentosa de um determinado utente nos casos em que não exista disponível no mercado alternativa que satisfaça os requisitos face a: substância ativa ou combinação de substâncias ativas, dose

adaptada à indicação terapêutica e características metabólicas do utente, intolerância a um ou mais dos componentes da fórmula industrial, forma farmacêutica viável, ou adesão à terapêutica ³.

Atualmente, o fabrico industrial de medicamentos produz uma enorme variedade de referências capazes de satisfazer uma ampla gama de necessidades, por esse motivo os medicamentos manipulados são cada vez menos requisitados.

A FM recebe um reduzido número de pedidos de medicamentos manipulados, que não permitem manter a grande maioria das matérias-primas necessárias à produção destes medicamentos. Assim sendo, a FM recorre à Farmácia Couto para produzir a grande maioria dos pedidos deste tipo de medicamentos.

No decorrer do meu estágio só tive oportunidade de realizar um manipulado, uma pomada de vaselina e enxofre a 10%, usada em utentes com sarna.

Consequentemente, considero que a reduzida preparação de medicamentos manipulados não me permitiu consolidar os conhecimentos adquiridos durante o MICEF, tendo deste modo constituído um ponto fraco do meu estágio.

3.2.2. Aconselhamento a grávidas/lactantes e puericultura

As grávidas e as mulheres em fase de amamentação pertencem a um grupo especial, que necessita de um cuidado personalizado. O aconselhamento desta população tem diversas especificidades, desde a panóplia de produtos específicos para estas circunstâncias, às precauções necessárias no uso de medicamentos durante esta fase da vida.

Deste modo, o farmacêutico tem um papel determinante em aconselhar e garantir o uso correto dos medicamentos.

Contudo, a FM não está direccionada para este segmento de mercado, não possuindo uma grande variedade de produtos destinados aos cuidados da grávida, à mãe em fase de amamentação e puericultura. Por essa razão, no decorrer no meu estágio não tive um grande contacto com esta categoria de produtos, nem pude providenciar aconselhamento farmacêutico a esta população tão especial.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. *Digital Marketing*

As plataformas *online*, como as redes sociais, são cada vez mais uma ferramenta importante de *Marketing*. A dinamização da página da farmácia nas redes sociais permite comunicar campanhas e promoções que atraem clientes, bem como potencializar a visibilidade da farmácia para o público em geral. Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de participar na gestão e dinamização da comunicação digital da FM, tendo inclusive posto em prática os meus conhecimentos de edição de imagem e vídeo com o intuito de publicitar as campanhas realizadas pela FM.

De salientar a importância que as promoções realizadas por iniciativa própria da farmácia têm no sentido de movimentar *stock* que se encontra parado ou perto de findar a validade.

Considero este ponto uma oportunidade no meu estágio, já que me permitiu conhecer mais sobre as várias vertentes da gestão e publicidade da farmácia.

3.3.2. Formações

Durante o período de estágio anterior à declaração do estado de emergência, a FM recebia, periodicamente, a visita de delegados de informação médica que realizavam ações de formação à equipa da farmácia. Deste modo, tive a oportunidade de assistir a várias formações, das quais destaco as ações realizadas pelas marcas Nutergia[®], Pharma Nord[®] e Tricovel[®]. Estas formações, apesar de curtas, são muito pragmáticas e permitem capacitar a equipa para o aconselhamento dos vários produtos que a marca apresenta.

A oportunidade de assistir a estas formações permitiu-me contactar com as várias gamas e conhecer, mais adequadamente, as diferentes referências de cada marca. Deste modo, considero terem sido profícuas para potencializar o aconselhamento que prestava aos utentes.

3.3.3. Contacto realidade da Farmácia Nova

O Dr. Fernando Bastos detém a propriedade não só da FM como da Farmácia Nova, ambas localizadas em Aveiro. No decorrer no meu estágio, pude também colaborar com a equipa na Farmácia Nova numa ocasião pontual em que a equipa estava desfalcada e houve necessidade de a auxiliar. Nesta minha ida à Farmácia Nova, contactei com uma realidade diferente da FM, quer em relação à população que serve, quer na organização da própria

farmácia. Destaco o maior sortido que a Farmácia Nova possui tanto na área de ortopedia, como na área de puericultura e saúde da mãe.

Apesar de breve, esta experiência noutra farmácia fez-me alargar horizontes e contactar com uma equipa diferente. Por esse motivo, considero uma aprendizagem valiosa para, no futuro, ter a capacidade de me adaptar as diferentes realidades, com que certamente serei confrontado.

3.3.4. Operação Luz Verde

A pandemia de Covid-19 obrigou à reestruturação de vários serviços hospitalares, inclusive os serviços farmacêuticos. Os doentes tratados com medicamentos de dispensa exclusiva em meio hospitalar recorrem mensalmente à farmácia de ambulatório para obter a sua medicação. Devido à necessidade de reduzir a afluência aos hospitais e, também, de proteger os doentes de uma deslocação a um local de risco como o hospital, foi criado o projeto *Operação Luz Verde*.

Sendo o resultado de uma cooperação entre farmácias hospitalares, distribuidores farmacêuticos e farmácias comunitárias, a operação luz verde teve como principal objetivo assegurar a continuidade terapêutica aos doentes ⁴. Desta forma, foi possível a entrega da medicação de dispensa hospitalar na farmácia comunitária escolhida pelo doente e, quando necessário, a entrega dessa medicação no domicílio, tudo isto sem custos para o doente.

Este projeto permitiu que, durante a minha experiência em farmácia comunitária, pudesse contactar com medicamentos de dispensa hospitalar, aos quais numa situação normal não iria ter acesso. Desta forma, considero ter sido uma oportunidade enriquecedora para o meu estágio, bem como uma oportunidade para os farmacêuticos sobressaírem como agentes de saúde pública presentes no apoio à sociedade durante a época difícil que vivemos.

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Medicamentos esgotados

Ao longo do meu estágio na FM, pude verificar em primeira mão vários episódios de medicamentos esgotados. Esta situação abrangeu vários medicamentos de diversas classes terapêuticas.

O Ben-u-ron[®] xarope, que mesmo tendo alternativas no mercado, através dos genéricos de paracetamol em xarope 40 mg/ml, dos laboratórios Basi, Farmoz e Generis levou

ao descontentamento de muitos utentes. Neste caso, a terapêutica não foi posta em causa, no entanto por se tratar de um medicamento destinado à população infantil de uma marca fortemente enraizada na comunidade, surgiram algumas situações de maior descontentamento por parte de progenitores que desconfiam dos medicamentos genéricos.

O Concor[®] 2,5 mg, esteve igualmente esgotado, neste caso o Bisoprolol 2,5 mg blister de 30 unidades dos laboratórios Krka, o único medicamento do mesmo grupo homogéneo chegou também a ficar esgotado. Nesta ocasião, e de modo a não comprometer as necessidades terapêuticas dos utentes, procedemos à dispensa de Bisoprolol 2,5 mg blister de 20 unidades.

Estas situações não põem em causa o tratamento, no entanto são particularmente inconvenientes em utentes de maior idade. Nem sempre é fácil explicar o motivo da embalagem não ser igual à do costume, ainda mais árduo é explicar o porquê da receita não cobrir a embalagem de 20 comprimidos quando normalmente levam a de 30 comprimidos. Sendo que por isso o medicamento não é compartilhado e, como consequência, o utente paga mais por menos dias de tratamento. Nestas situações, a FM permite que alguns utentes fidelizados realizem venda suspensa a crédito, contribuindo assim para reduzir o esforço destes em financiar a sua medicação.

O Victan[®] também esteve esgotado, neste caso não existe genérico pelo que os utentes foram reencaminhados para o médico de modo substituir a terapêutica.

Estas situações de rutura de *stock* dos medicamentos são relativamente frequentes, e pude várias vezes constatar a frustração e desconfiança que criam nos utentes. Deste modo, considero estas situações uma ameaça à atividade farmacêutica.

3.4.2. Pandemia de Covid-19

A pandemia de Covid-19 que atualmente fustiga o mundo marcou incontornavelmente o meu estágio e foi indubitavelmente a maior ameaça para o mesmo, tendo inclusive levado à suspensão do estágio durante 2 meses.

Desde que comecei o meu estágio que era frequente a procura de máscaras por turistas asiáticos, no entanto, ao longo do tempo, cada vez mais utentes nacionais procuraram este tipo de produtos.

Em meados do mês de fevereiro, esta procura intensificou-se levando a ruturas de *stock* de máscaras em todos os distribuidores. A dois de março foi confirmado o primeiro caso de

Covid-19 em território nacional e, a partir desse momento, o fluxo na farmácia tornou-se exaustivo, açambarcavam os medicamentos, termómetros e gel desinfetante, levando a pontuais roturas de *stock*.

Até ao dia 13 de março, momento em que suspendi o estágio, viveram-se semanas surreais na FM. O movimento da farmácia e o volume de negócios mais que duplicou em relação ao normal, mesmo com os 4 balcões de atendimento em funcionamento não era possível satisfazer tanta procura. É claro que em situações deste tipo, a qualidade do atendimento é ligeiramente afetada, não há tempo para prolongar a conversa com os utentes, que é muitas vezes importante para detetarmos alguns problemas.

Nesta altura, aconteceu por duas vezes atender pessoas que a meio do atendimento me disseram estar em quarentena por terem tido contacto com casos positivos. O pânico era geral e a população procurou o serviço de saúde mais acessível – as Farmácias.

Quando reiniciei o estágio, o movimento da farmácia era reduzido, muito por causa dos serviços circundantes ainda se encontrarem ou fechados ou numa fase inicial de reabertura. Com as medidas de proteção implementadas, deu-se início a uma nova realidade na farmácia, agora com uma lotação máxima de 3 pessoas, menos balcões a funcionar de modo a garantir o distanciamento social, acrílicos de proteção e procedimentos de desinfeção entre clientes.

Todas estas medidas de proteção são essenciais para garantir a segurança de todos os intervenientes, mas acabam por dificultar a comunicação. Por exemplo, no caso de utentes com dificuldades auditivas é um verdadeiro desafio conseguir transmitir a nossa mensagem durante o aconselhamento. Por essa razão, é fulcral assegurar que a comunicação é eficaz e corretamente entendida pelo utente.

Esta pandemia foi, sem dúvida, um obstáculo ao meu estágio, mas foi também me permitiu testemunhar o papel imprescindível e, muitas vezes, invisível que as farmácias e os seus farmacêuticos prestam à sociedade, como um serviço de saúde próximo e sempre disponível.

- Há luzes que nunca se apagam.

4. Casos Clínicos

4.1. Caso nº1

Uma jovem adulta, com cerca de 30 anos, recorre à farmácia e solicita a “pilula do dia seguinte”. Em conversa, ela refere que teve uma relação sexual no dia anterior, há cerca de 14 horas. Eu pergunto se usa algum método contraceutivo (preservativo, pilula ou anel vaginal) e ela responde que, normalmente, recorre ao preservativo, no entanto após a relação sexual em questão, verificou que o preservativo estava danificado.

Posto isto, questionei quando teria sido o início da sua última menstruação e se recentemente tinha tomado contraceção de emergência (CE), de modo a garantir que não teria já havido uma toma neste ciclo menstrual, nem indícios de uma possível gravidez anterior a esta relação. A utente respondeu-me que nunca tinha tomado a CE e que “o período lhe tinha vindo há onze dias”. De seguida, interroguei-a no sentido de avaliar se tinha algum problema de saúde ou tomava alguma medicação. Explicou-me que não tinha problemas de saúde nem tomava medicação de forma crónica, mas estava preocupada com os possíveis efeitos secundários da CE, já que tinha ouvido dizer que era uma “bomba para o organismo”. Assegurei-lhe que a CE era segura quando usada corretamente e que os efeitos secundários eram ligeiros como náuseas, vômitos, tensão mamária e dor abdominal. Informei-a, ainda, da possibilidade de ocorrer uma desregulação do ciclo menstrual e que poderia experienciar uma pequena hemorragia vaginal, não sendo isso causa para alarme. Referi também que a CE é mais eficaz quanto mais cedo for tomada, mas que não pode ser usada como um método contraceutivo. Procedi à dispensa de Postinor® - Levonorgestrel 1500 microgramas⁵.

4.2. Caso nº2

Um senhor de 50 anos dirige-se à farmácia e solicita “alguma coisa para parar a diarreia”, uma vez que, desde o dia anterior, apresentava esse sintoma e naquele dia precisava de ir trabalhar.

Questionei se o utente tinha regressado recentemente de alguma viagem e também se tinha outros sintomas como febre alta, vômitos, sangue ou muco nas fezes, ao que me respondeu que não. Averigui se ele tinha algum problema de saúde e que medicação estava a tomar. Pude apurar que a pessoa em causa era hipertensa e tomava diariamente Coversyl® 5 mg - Perindopril, pela manhã.

Tendo em conta este panorama, aconselhei Imodium Rapid® - comprimido orodispersível 2 mg de cloridrato de loperamida, para aumentar do tempo de trânsito intestinal. Indiquei que deveria tomar 2 comprimidos de dose inicial seguida de 1 comprimido após cada dejeção diarreica, até um máximo de 8 comprimidos por dia ⁶. Aconselhei ainda uma série de medidas não farmacológicas tais como a reposição de fluidos e eletrólitos a partir da ingestão de água, chá fraco ou bebidas sem cafeína e sem álcool e evitar consumir alimentos ricos em gordura ou fibra, optando por refeições leves e por alimentos ricos em amido como arroz branco, batata cozida, carnes brancas e peixes, bem como a ingestão de bananas para contrabalançar as perdas de potássio.

Por fim, realcei que, no caso de os sintomas persistirem ao final de 2 dias ou se piorassem, deveria procurar cuidados médicos.

5. Considerações Finais

O meu estágio foi uma oportunidade valiosa de aprendizagem enquanto profissional e de desenvolvimento enquanto ser humano. Ser farmacêutico é um desafio diário, pois mais do que um especialista do medicamento, o farmacêutico é o profissional de saúde mais próximo da população, sempre disponível para todas as dúvidas e preocupações dos seus utentes.

O farmacêutico comunitário presta um contributo imprescindível à sociedade, quer no aconselhamento, quer no acompanhamento próximo que são fundamentais para assegurar o bem-estar e a saúde da população. É extremamente gratificante verificar que fazemos, diariamente e diretamente, a diferença na vida das pessoas.

Findo o meu estágio, faço uma avaliação extremamente positiva do tempo que passei na Farmácia Moderna. Considero que evoluí, aprendi e cresci diariamente, não só como profissional, mas também como pessoa. O meu percurso enquanto estagiário permitiu-me adquirir conhecimentos não só científicos como sociais. Termino esta experiência um melhor profissional, cheio de força e vontade para os desafios que se avizinham.

Por último, um especial agradecimento a toda a equipa da Farmácia Moderna por todo o apoio e disponibilidade que tiveram para comigo no decorrer do meu estágio e, principalmente, por terem confiado em mim.

A todos o meu sincero obrigado!

6. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Valor do Farmacêutico** [Consult. 11 jul. 2020]. Disponível em: <http://www.valordofarmaceutico.com/#section1>
2. CASHGUARD PORTUGAL - **CashGuard®-Vantagens** [Consult. 11 jul. 2020]. Disponível em: <http://www.cashguard.pt/>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **BOAS PRÁTICAS DE FARMÁCIA - Norma específica sobre manipulação de medicamentos**
4. OPERAÇÃO LUZ VERDE - **Dispensa de medicamentos hospitalares em farmácias comunitárias e ao domicílio**
5. INFARMED - **Resumo das características do medicamento- Coversyl 5 mg (2014)** [Consult. 16 jul. 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
6. INFARMED - **Resumo das características do Medicamento - Imodium Rapid (2019)** [Consult. 16 jul. 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Parte II

Monografia

Vaccine Components Myths Debunked

Orientado pela Professora Doutora Olga Borges

Abbreviations

(O/W)	Oil-in-Water
ASIA	Autoimmune /Auto-inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DNA	Deoxyribonucleic acid
GACVS	World Health Organization Global Advisory Committee on Vaccine Safety
Hg	Mercury
MMF	Macrophagic myofasciitis
WHO	World Health Organization

Resumo

A vacinação é considerada uma das maiores conquistas da medicina. No entanto, nas últimas décadas tem havido um aumento significativo da recusa ou resistência à vacinação, motivado em grande parte por questões relacionadas com a segurança das vacinas. Vários dos componentes das vacinas estão envolvidos em controvérsias e são vistos como perigosos, o que perpetua a crença que as vacinas não são seguras.

A presente monografia revê e analisa diversos componentes das vacinas que são frequentemente considerados como perigosos, tais como: Timerosal um conservante considerado tóxico e muitas vezes associado ao autismo; Formaldeído um agente inativador que é um composto comprovadamente cancerígeno; Adjuvantes a base de sais de alumínio e de esqualeno que são vistos como agentes desencadeadores de doenças autoimunes; Ovoalbumina e os antibióticos que são receados pelo seu potencial alérgico; Resíduos de DNA que são suspeitos de causar cancro.

Os dados indicam que estas alegações são tendenciosas e incorretas. Por esse motivo, é determinante esclarecer a sociedade e travar o crescimento dos movimentos anti-vacinação. Os farmacêuticos são fundamentais para informar e desmitificar estes argumentos.

Palavras-chave: Vacina; Vacinação; Anti-vacinação; Timerosal; Autismo; Formaldeído; Cancro; Adjuvantes; Alumínio; Esqualeno; Alergias; Antibióticos; Ovoalbumina; ADN residual.

Abstract

Vaccination is generally considered one of the greatest achievements in modern medicine. However, in the last decades there has been a significant increase in vaccine refusal and vaccine hesitancy driven by concerns regarding the safety of vaccines. Various vaccine components are controversially viewed as harmful, and therefore endorse the notion that vaccines are unsafe.

This paper evaluates and reviews several vaccine components frequently believed to be dangerous: Thimerosal a preservative allegedly toxic and frequently associated with autism; Formaldehyde an inactivating agent known to be carcinogenic; Aluminum and squalene adjuvants suspected triggers for autoimmune diseases; Ovalbumin and antibiotics feared by their allergic potential; DNA residues suspected to cause cancer.

The findings indicate that these allegations are biased and inaccurate. Therefore, it is crucial to clarify society and restrain the ever-growing anti-vaccination movements. Pharmacists are essential to better inform and demystify these vaccine allegations.

Keywords: Vaccine; Vaccine hesitancy; Vaccine refusal; Thimerosal; Autism; Formaldehyde; Cancer; Adjuvants; Aluminum; Squalene; Allergies; Vaccine allergies; Antibiotics; Ovalbumin; Residual DNA.

I. Introduction

Vaccination is generally considered one of the greatest achievements in modern medicine as well as one of the most cost-effective public health interventions ¹. The vaccination campaigns helped to reduce the threat of diseases such as measles and polio and even eradicate smallpox. The World Health Organization (WHO) suggests that vaccination prevents 2 to 3 million deaths each year ². Nevertheless, opposition to vaccines has been around for as long as there has been vaccines. However, in the last decades there has been a significant increase in vaccine refusal/ vaccine hesitancy driven by concerns and doubts regarding the safety and the importance of vaccination. This trend is particularly preeminent in developed countries where the incidence of vaccine-preventable diseases is low. Therefore, this lack of confidence, mainly due to vaccine safety concerns, threatens to have public health implications leading to the reappearance of vaccine preventable diseases ³. In fact, the WHO defined vaccine hesitancy as the reluctance or refusal to vaccinate despite the availability of vaccines and identified it as one of the top ten health threats to the world in 2019 ⁴.

Vaccine hesitancy phenomenon is particularly harmful in highly contagious diseases such as measles, where communities with fewer than 95% population immunity are at risk for an outbreak ⁵. Even relatively small pockets of non-immunized population could be the steppingstone for the virus and lead to the spread of the disease. The recent outbreaks of measles in Europe are clear examples of this threat ⁶. The massive increase in cases in recent years can be seen in Figure I.

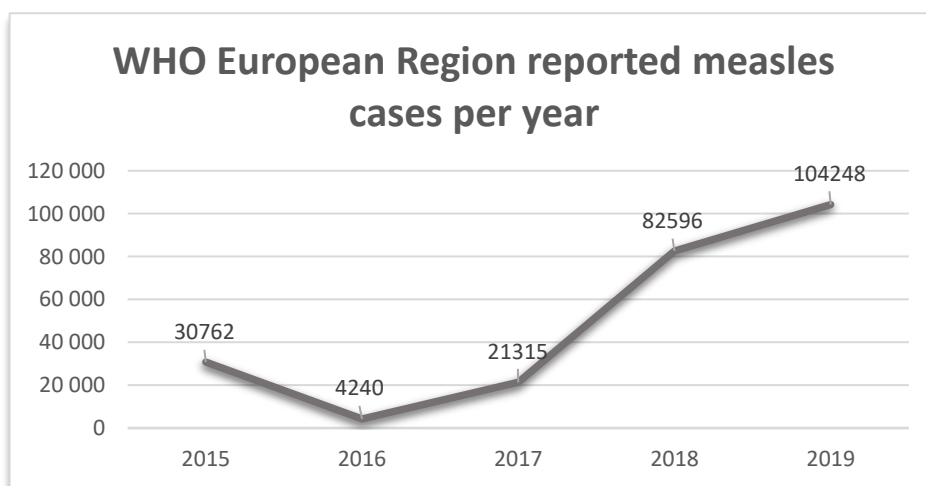


Figure I- Reported measles cases between 2015-2019 in the European Region as reported by Member States to WHO/Europe or via The European Surveillance System ⁷.

Vaccines prevent diseases and thus reduce the threat that constitutes these same diseases. However, vaccines are pointless if the population does not vaccinate. Throughout history, scientific endeavors resulted in the discovery of new vaccines, protecting society against dreadful diseases. In a way, vaccines are the victims of their own success, in that the reduction of the threat of such illnesses has led some to feel that they are no longer a menace, and therefore any vaccines against it are no longer essential. Consequently, in certain countries, the levels of immunization decrease, and disease outbreaks often take place.

It is crucial to analyze and understand the reasons behind vaccine hesitancy and refusal to more effectively tackle the issues these phenomena represent. During the American Academy of Pediatrics Periodic Surveys of 2003, 87.0% of pediatricians reported that they had experienced parental vaccine refusals in the previous 12 months. The high percentage of doctors who had already experienced this issue first-hand attests to the prevalence of this phenomena. In the same survey, pediatricians reported their perceptions of the reasons behind vaccine refusal, the top ones being “parents view vaccines as unnecessary” (73.1%), “concerns about safety and adverse effects” (66.6%) and “concern for autism or thimerosal” (64.3%)⁸.

Other reasons are as straightforward as ones religious beliefs, which in some cases lead to the opposition of usage of pig derived gelatin as a stabilizer, or human cell lines, originally prepared from tissues of aborted fetuses^{9:10}. Besides such issues concerning faith or ethics, we may also point out other factors which prompt the current wave of vaccine hesitancy or refusal. Among them, the growing lack of confidence some people feel for their government, doctors, and pharmaceuticals companies. People who believe there is no need for vaccines altogether often fear adverse effects, as too many vaccines can potentially overload the immune system or cause illnesses, particularly in younger children. Such concerns are based on the belief that that vaccines include harmful components¹¹.

In the present paper we aim to analyze some vaccine components that are frequently perceived as dangerous by anti-vaccination groups. In order to tackle misinformation and clarify some controversies related with these components, we aim to provide a non-bias assessment of their safety. We hope that the information presented in the course of this paper can help enlighten and quell concerns regarding vaccines so as to more effectively empower health care providers with the knowledge needed to demystify misleading claims made by a variety of anti-vaccine movements.

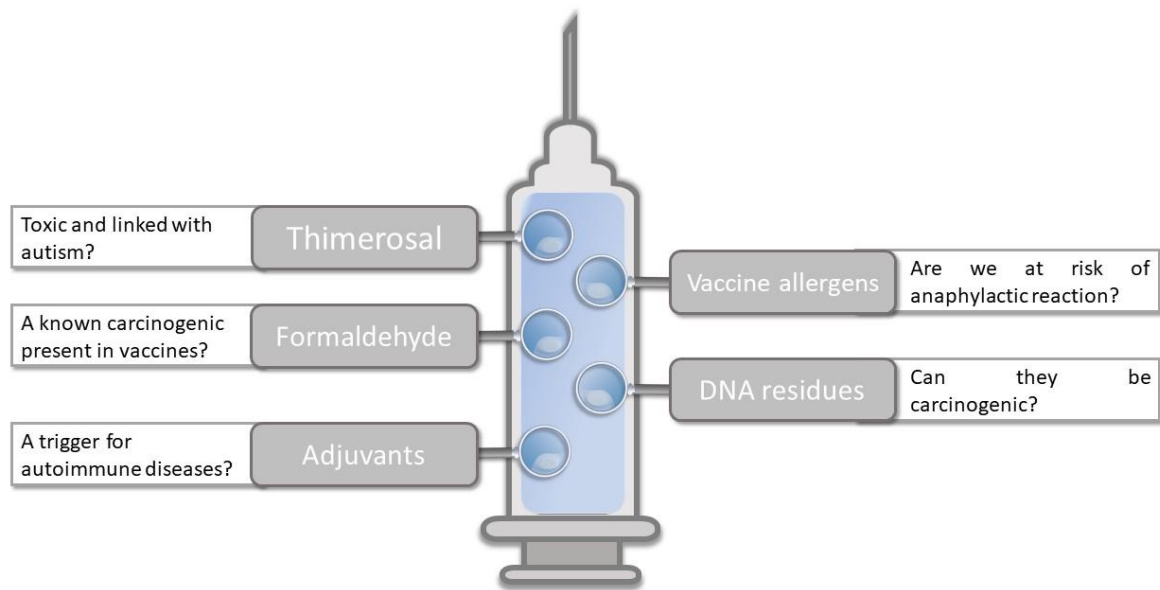


Figure 2 - Vaccine components and their most common controversies.

2. Is the presence of thimerosal associated with the increased prevalence of autism?

Thimerosal (Ethyl[2-mercaptobenzoato(2-)-O,S]-mercurate(1-) sodium) is an organomercurial compound in use since 1930 as an antimicrobial preservative not only in injectable vaccines but also in ophthalmic and intranasal pharmaceutical liquid dosage forms, among others ¹². Thimerosal binds to thiol groups in proteins and other thiol compounds such as glutathione and cysteine ¹³. By binding to thiol groups, thimerosal inhibits various enzymes with thiol containing active sites. In addition, thimerosal activates the Inositol trisphosphate receptor (InsP3R), a ligand-gated channel that releases Ca^{2+} from intracellular stores in the endoplasmic reticulum, thus interfering with the cellular functions dependent on calcium ¹⁴. Thimerosal is 49.6% mercury (Hg) by weight and it promptly metabolizes into ethylmercury and thiosalicylate ¹⁵. It is important to differentiate ethylmercury from methylmercury: in the early stages of research into thimerosal toxicity, when pharmacokinetic and toxicity data on ethylmercury was not available, it was assumed that these two compounds would have similar toxicokinetic profile. This supposition meant that during some vaccine schedules the exposure to ethylmercury could have reached toxic levels ¹⁶. An increased number of vaccines in the recommended immunization schedules and the subsequent growth in the cumulative exposure to thimerosal occurred at around the time when autism diagnoses were increasing in the United States of America. This led to the idea that thimerosal could be related to autism ¹⁷.

In 1999, the United States Public Health Service and the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products recommended removing thimerosal from vaccines as a

precautionary measure, in an effort to decrease overall exposure to Hg¹⁸. Following this recommendation, vaccine companies began to phase out the use of thimerosal and intensified the research on thimerosal safety in vaccines. Since then, many studies were conducted in order to assess thimerosal safety.

In 2003, Stehr-Green, *et al.* compared the prevalence and incidence of autism in Denmark and Sweden before and after thimerosal was removed from vaccines, in an effort to assess if exposure to thimerosal was related to autism. Even with vaccines which contained no thimerosal the annual number of autism diagnoses continued to increase. This same study also compared the prevalence and incidence of autism in California, with thimerosal containing vaccines and Denmark and Sweden with non-thimerosal containing vaccines. In all three places rates of autism significantly increased in period of the study. This went against the hypothesis that thimerosal was responsible for the increasing rate of autism¹⁷.

In 2007, Thompson, *et al.* compared neuropsychological outcomes at the ages of 7 to 10 years of children with various levels of exposure to ethylmercury from vaccines and immune globulins containing thimerosal administered prenatally or during the first 7 months of life. The neuropsychological outcomes assessed did not include autism, but speech and language indexes, fine motor coordination, attention, tics, general intellectual functioning, hyperactivity amongst others. This study did not find a consistent pattern between increased mercury exposure and performance on neuropsychological tests later at the ages of 7 to 10 years, only a few small associations were detected. These were almost equally divided between positive and negative effects, and mostly sex specific, indicating no link between exposure to thimerosal during infancy and the researched neuropsychological functioning at later age of 7 to 10 years¹⁹.

In 2008, McMahon, *et al.* compared three versions of an inactivated influenza vaccine, one version with thimerosal, other without it and another with an unknown amount of preservatives, for selected adverse effects like rash, injection site reactions and infections. Such adverse effects had been reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, a nationwide post-marketing surveillance program established in the United States. This study did not find differences between the proportion of selected adverse effects between the three versions of the vaccine²⁰.

In 2010, Price, *et al.* conducted a case-control study. In this study they compared children with autism spectrum disorder to children without this disorder and evaluated their exposure to thimerosal in the womb and in infancy. A total of 1008 children took part in this

study and their exposure to thimerosal was determined from electronic immunization registries, medical charts, as well as parent interviews. The results showed no significant difference in exposure to thimerosal in the groups of children with and without the disorder²¹.

The aforementioned studies were funded by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and they all corroborate that thimerosal is not linked with autism. Nevertheless, many other independently funded studies found similar results, thus supporting the credibility of the conclusions^{22; 23; 24}.

However, a few papers linking thimerosal as risk factor for neurodevelopmental disorders do exist^{25; 26}. Mark Geier and his son David Geier have published several articles on this topic even though the pair have various conflicts of interest and have been involved in litigation over the matter. Furthermore, the Geiers have had one article retracted due to errors in the article that raised concerns about the validity of its conclusion²⁷. The same authors had one other article criticized for being flawed and biased which in turn lead to misleading results and conclusions²⁸. The World Health Organization Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) also reviewed a series of studies by these authors and found a number of methodological limitations. The GACVS deemed the conclusions made by these authors both unconvincing and unsubstantiated²⁹.

The general scientific consensus is that thimerosal is safe and effective when used in the recommended concentrations. It has been meticulously investigated and analyzed, with no evidence of significant harm being found. The pharmacokinetic profile of ethylmercury has been assessed and it largely differs from methylmercury, contrary to what had previously been assumed³⁰. Ethylmercury has a shorter half-life of around 7 days, compared to the methylmercury half-life of about 45 days³¹. This meant that the safety limits formerly established whilst taking into account the pharmacokinetic profile of methylmercury were overestimating ethylmercury's accumulation in the body and cumulative doses of thimerosal from vaccines, which in fact did not reach toxic levels³².

Currently, in most developed countries vaccines without thimerosal are available, as single dose presentations do not require the use of preservatives. Nevertheless, the prevalence of autism continues to rise in these countries, whilst the exposure to thimerosal from vaccines has been largely reduced³³. In lower income countries multi-dose vials are still very much in use, being the most cost-effective presentation as well as requiring significantly less cold storage space. In those multi-dose vaccine formulations preservatives like thimerosal are still applied to inhibit growth of bacterial and fungal contaminants, which may possibly be

introduced in the course of its use. Worldwide, thiomersal continues to perform a vital role in allowing the access to safe and uncontaminated vaccines ³⁴.

3. Could cancer in children be associated with the presence of formaldehyde in vaccines?

Formaldehyde is present in trace amounts in many vaccines. It is the most widely used virus inactivating agent in the production of inactivated vaccines. It works as a cross-linking agent of various amino acids leading to inactivation, stabilization, or immobilization of proteins which results in loss of viral infectivity ³⁵. Additionally, it is also used in the production of toxoid-containing vaccines. Toxoids are inactivated bacterial toxins that retain immunogenic properties but lack toxicity. In this kind of vaccines, formaldehyde is also the agent responsible for the inactivation treatment ³⁶. During production, a purification process removes almost all formaldehyde in vaccines, although residual amounts can be found in the final product.

Formaldehyde is also found in the natural environment. It occurs naturally in various foods as well as in the human body where it is formed as a consequence of oxidative metabolism. Additionally, formaldehyde is also produced by anthropogenic sources such as paints, varnishes and combustion processes ³⁷. In the human body, at any given time roughly 2.5 µg of formaldehyde per milliliter of blood are present. If taken in consideration the average weight of a 2-month-old child of 5 kg and an average blood volume of 85 mL/kg, the total quantity of formaldehyde present naturally in an infant's circulation would be approximately 1.1 mg ³⁸. The amount of formaldehyde that remains in the finished product varies depending on the vaccine, ranging from 0.4 µg to 100 µg per 0.5 mL (volume of the vaccine) ³⁹. A very small amount compared the naturally occurring formaldehyde in the human body, even when considering the administration of multiple vaccines at the same time. According to Mitkus, *et al.* pharmacokinetic estimations', an injection dose of 200 µg formaldehyde is completely removed from the injection site within 30 minutes and the increased peak concentration of formaldehyde in blood is estimated to be 0.022 µg/mL, equivalent to less than 1 % of the background level of formaldehyde in the circulating blood ⁴⁰.

Nevertheless, questions about the safety of formaldehyde in vaccines are common, and in particular fears of potential carcinogenic effects. Unsurprisingly, considering that the International Agency for Research on Cancer, a specialized agency of the WHO, has classified it as carcinogenic to humans after evaluating evidence of its association with nasopharyngeal cancer, particularly when inhaled ³⁷.

It is important to consider that exposure to formaldehyde via vaccination is different from the prolonged occupational exposure in which carcinogenic effects were found. Formaldehyde exposure from vaccination is sporadic and only accounts for a small fraction of the normal body levels. This data, allied to many years of it being commonly used in vaccination makes it highly implausible that the small dose of formaldehyde present in the finished vaccine product could result in an increased carcinogenic risk ⁴⁰.

4. Can some autoimmune diseases inherently be associated with adjuvants?

4.1. Aluminum salts

Aluminum salts are used in vaccines as adjuvants to increase and prolong the immune response to the vaccine. There are two main categories of aluminum-based adjuvants used in licensed vaccines which are aluminum phosphate adjuvant and aluminum hydroxide adjuvant sometimes referred to by their commercial tradenames, such as Adju-Phos[®], Rehydragel[™] and Rehydraphos[™], Alhydrogel[®] respectively ⁴¹.

The mechanism of immuno stimulation by aluminum salts is not completely understood, a plethora of processes are thought to be involved and their significance in the potentializing effects is still cause for debate. Aluminum seems to prolong the interaction between the immune system and the antigens present in the vaccine by increasing the retention time of the antigens at the injection site. Aluminum also boosts the inflammation response, resulting in increased recruiting of phagocytic cells, activation and maturation of dendritic cells and macrophages, thus increasing antigen uptake and the release of cytokines ⁴². A link between aluminum salts and NLRP3 inflammasome activation is still debated after conflicting reports were published ⁴³.

The use of aluminum adjuvants in vaccines can lead to some local reactions such as dermatitis and long-lasting (>6 months) itching nodules. These vaccination granulomas are rare, with studies finding that only less than 1 % of the children who received aluminum containing vaccines during their first year of life developed the adverse reaction. Although these nodules are benign and self-limited, eventually disappearing. They are not familiar to all health care professionals and can be confused with other conditions, resulting in unnecessary anxiety, especially by the parents of young children that develop this adverse reaction ⁴⁴.

Macrophagic myofasciitis (MMF) is an inflammatory myopathy characterized by the presence of well-defined sheets of densely packed macrophages in the connective tissue of the muscle, described in 1998 by Gherardi, *et al.* (Figure 3-A). The researchers found intracytoplasmic agglomerates of aluminum nanocrystals in those macrophages when conducting deltoid muscle biopsies in patients with various symptoms, such as diffuse myalgia, arthralgia, chronic fatigue and muscle weakness (Figure 3-B) ⁴⁵.

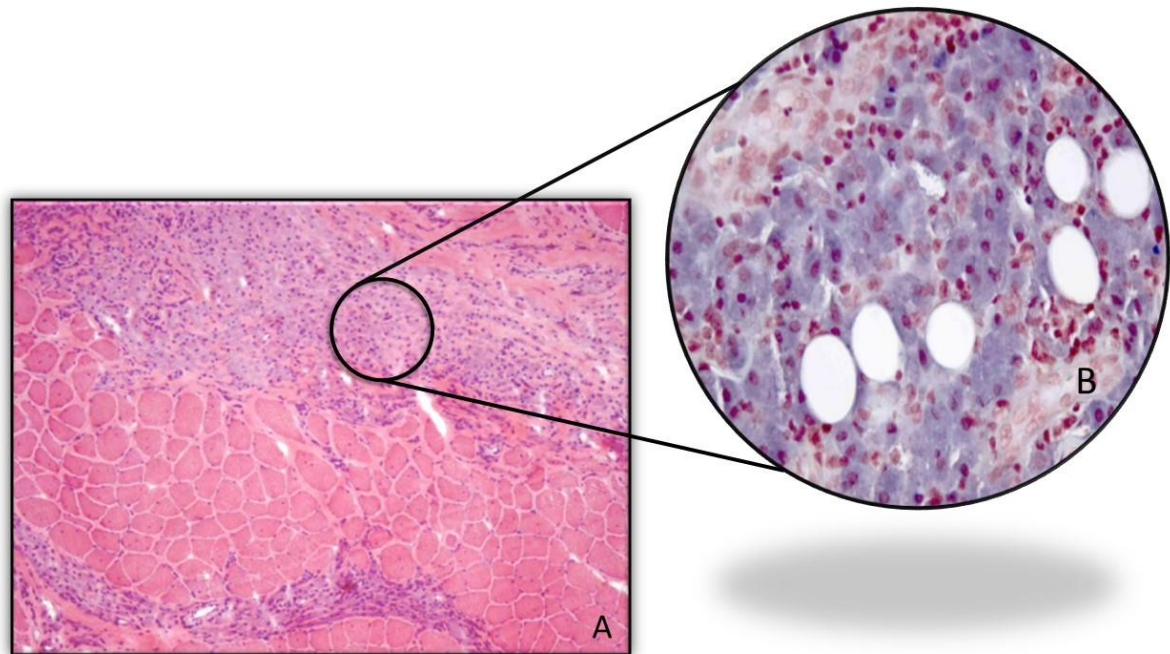


Figure 3 - Optical microscope images of deltoid muscle biopsy of patients with MMF. **(A)** Macrophagic infiltrate (Hematoxylin and Eosin stain, x50) **(B)** Macrophages containing aluminum in deep blue (Solochrome Azurine stain, x400). Adapted from Sântiago, *et al.* ⁴⁶.

Considering that the deltoid muscles are the muscles used for intramuscular vaccination and aluminum salts are used as an adjuvant in vaccination. Furthermore, similar lesions were found in infants' quadriceps, the muscles used in intramuscular vaccine administration at younger ages. It seems clear that this condition is related to vaccination. These macrophagic infiltrates can be found many years after the last immunization with aluminum containing vaccines, stretching as far back as 8 years ⁴⁷. The prolonged presence of aluminum in the body raises various questions about its safety, such as the possibility that some immune cells loaded with aluminum particles can reach distant tissues such as brain via circulation ⁴⁸.

Many patients with confirmed MMF fulfil the international criteria for the diagnose of chronic fatigue syndrome ⁴⁷. However, a causal relation between the two is not clear, as MMF

diagnosis require muscle biopsy which is an intrusive procedure not commonly performed. Generally, a muscle biopsy is only done to patients with suggestive symptoms of possible muscle disorder, which may lead to a higher perceived incidence of symptoms in MMF confirmed patients. The discrepancy between the massive number of aluminum containing vaccine receivers and the small number of MMF cases also suggests that individual sensitivity factors may play a vital role in developing this condition.⁴⁸ The WHO supports the idea that MMF may represent a simple marker of vaccination with long-term persistence of aluminum and local inflammatory response to it, resulting in no systemic manifestations⁴⁹.

Shoenfeld, *et al.* included MMF under a broad umbrella term called Autoimmune/Auto-inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA), used to define various not fully characterized autoimmune disorders, in which some substances (silicone, aluminum, pristane) are believed to trigger an autoimmune response, probably due to chronic stimulation of the immune system, hence the adjuvant part of its name⁴⁷. However, evidence against the increased incidence of autoimmune diseases in patients receiving vaccines containing aluminum containing has been found. In a large nationwide, population-based study from Denmark, where patients with allergic rhinitis being treated with aluminum containing allergen preparations were compared to those receiving conventional treatments, such as oral antihistamines or intranasally administered glucocorticoids. It is important to note that allergen preparations contain more aluminum than vaccines. Allergen preparations are injected repeatedly during the course of the treatment, thereby resulting in a higher overall exposure to aluminum than vaccines. In this study, Linnerberg, *et al.* observed that patients treated with aluminum containing allergen preparations had slightly lower incidence of autoimmune diseases when compared to those treated with glucocorticoids. This data does not support the ASIA hypothesis that exposure to aluminum may lead to autoimmune diseases⁵⁰.

Presently, ASIA and its implications are heavily debated. The WHO did not objectively review the evidence for its existence or the diagnostic criteria for the condition. Is unquestionable that aluminum salts are the most used adjuvants in vaccines. Their extensive application over many decades, which helped prevent many diseases, is proof of their success and overall safety. Nevertheless, attention should be paid to the possibility that few individuals may have a higher sensitivity and/or reactivity to aluminum salts, possibly resulting in unforeseen side effects.

4.2. Squalene based adjuvants

Squalene is a naturally occurring substance in numerous plants and animals including humans as it is an intermediate in the cholesterol biosynthesis pathway. In fact, squalene is not an adjuvant by itself but is a component of certain adjuvants, the most notorious of which are **MF59** and **AS03**.

The Novartis developed, **MF59** adjuvant is an oil-in-water (o/w) emulsion, containing a low content of biodegradable squalene oil (4.3%) as the dispersed phase, two non-ionic surfactants (Tween 80 and Span 85), and a low ionic strength citrate buffer as the continuous phase⁵¹. MF59 is used in the FLUAD[®] vaccine, which is designed specifically for people 65 years and older. The age-related weakening of the immune system -immunosenescence- makes older adults not only more susceptible to infection, but also less responsive to vaccination. The use of adjuvants in order to achieve increased vaccine immunogenicity is one of the possible ways to overcome this problem. **AS03** is another squalene-based adjuvant developed by GlaxoSmithKline. It is an (o/w) emulsion composed of two biodegradable oils, squalene and α -tocopherol (vitamin E), a surfactant Tween 80 and phosphate-buffered saline as the aqueous carrier⁵².

The AS03 adjuvated vaccines, Pandemrix[®] and Arepanrix[®], were used for the influenza A pandemic (H1N1) in 2009. In pandemic situations, when a large number of vaccines is needed in a very short period of time, limited antigen availability is one of the many challenges faced by the pharmaceutical industry. The use of adjuvants like MF59 and AS03 allows for a reduction in the antigen dose of the vaccine without a reduction in effectiveness. This allows for more doses of vaccine to be produced and therefore more potentially lifesaving vaccines to reach those in need. Both Pandemrix[®] and Arepanrix[®] are manufactured by the same marketing authorization holder at different locations, although the antigen is produced using different manufacturing steps⁵³.

In the aftermath of the 2009 pandemic, the safety of the Pandemrix[®] was questioned following increased reports of narcolepsy, which suggested a potential link to the vaccine. Narcolepsy is a rare sleep disorder characterized by excessive daytime sleepiness. The exact cause of narcolepsy is not fully established although type I narcolepsy is believed to be caused from an immune-mediated destruction of hypocretin secreting neurons in the hypothalamus and is closely associated with the HLA-DQB1*0602 allele. Because of that, the AS03 adjuvant was suggested to be responsible for a non-specific stimulation of the immune system eventually eliciting that autoimmune response⁵⁴.

Several epidemiological studies were conducted in various European countries to assess the link of the vaccine with the disorder. In France, a study estimated that immunization with Pandemrix[®] was associated with narcolepsy with an odds ratio of 4.4 (95% CI 2.0–9.7) when analyzing the whole population, and an odds ratio of 4.1 (95% CI 1.4–12.2) when considering only cases aged <18 years and their controls⁵⁴. Another study conducted in Finland, found a rate ratio of 12.7 (95% CI 6.1–30.8) in 4 to 19-year-old individuals after Pandemrix[®] vaccination⁵⁵. One of the possible justifications for the disparity between the results of these studies is that the HLA DQBI*0602 allele is roughly twice as common in northern Europe than in southern Europe⁵⁵. Whilst the results differ from country to country, the findings show a clear link between immunization with Pandemrix[®] and an increase in cases of narcolepsy, particularly in children and adolescents.

The Arepanrix[®] vaccine was produced and used in Canada. Since the vaccine contains the same dose of AS03 as Pandemrix[®], studies were conducted in order to assess if Arepanrix[®] also increased the risk of developing the condition. However, the results of this study showed a very small vaccine-attributable risk of narcolepsy, approximately one case per million doses of vaccine. Given the small number of cases and the impossibility to fully remove a reporting bias, the results of the study show a weak causal association between the vaccination with Arepanrix[®] and added risk of narcolepsy⁵⁶. Genetic factors are not a justification for the low incidence rate since the prevalence of a close marker to the HLA DQBI*0602 has been estimated to be 22% in the population of Quebec, which was the region where the study was conducted⁵⁶. These results did not support the theory that AS03 was the reason for the increased risk of narcolepsy after immunization, since both vaccines had the same dose of AS03.

However, there is no definitive answer regarding the biological mechanism responsible for the development of narcolepsy following Pandemrix[®] vaccination. Several hypotheses have been proposed, with the molecular mimicry theory being the most widely endorsed. This theory hypothesizes that CD4 T cell cross-reactivity between a fragment of one of the influenza antigens from the vaccine and hypocretin might explain the Pandemrix[®] associated narcolepsy. The different antigen extraction procedure in the Arepanrix[®] vaccine could have led to small differences in the antigen of the vaccine resulting in a different outcome⁵². Neither the non-adjuvanted pandemic H1N1 vaccine or the MF59 adjuvanted pandemic H1N1 vaccine Focetria[®] have been linked with a significant increased risk of narcolepsy. This suggests that the AS03 adjuvant may possibly have had a catalyst role in potentiating that cross-reactivity reaction⁵⁷.

5. Are we at risk of anaphylactic reaction if we vaccinate?

In some vaccines the virus is grown in embryonated chicken eggs. As such, even though the virus is purified, residual amounts of Ovalbumin -an egg protein- can remain in the final vaccine product. Egg allergy is one of the most common food allergies in infants and young children, it is estimated to affect 0.5% to 2.5% of young children and 0.2% of all adults^{58;59}.

The influenza virus is usually grown in eggs, as such trace amounts of ovalbumin are present in the majority of influenza vaccines. Previously, those with an egg allergy were contraindicated for immunization with influenza vaccines which contained ovalbumin residues. However, recently the CDC Advisory Committee on Immunization Practices recommended that even individuals who had serious reactions to eggs such as angioedema, respiratory distress or who required epinephrine, can receive any recommended influenza vaccine⁶⁰. However, precautions must be taken, the administration of the vaccine should be supervised by a health care provider who is able to recognize and manage severe allergic conditions, and the postvaccination observation period should last at least 15 minutes following vaccine administration⁶⁰.

Several vaccines contain very small amounts of antibiotics such as chlortetracycline, polymyxin and most frequently aminoglycosides like gentamicin, neomycin and streptomycin to prevent bacterial contamination throughout the manufacturing process. These antibiotics are then removed during the purification process, although residual amounts can remain and be present in the finished product⁶¹. Individuals allergic to antibiotics are not uncommon, therefore the antibiotics most prone to cause allergic reactions such as penicillin and cephalosporins are not used in vaccines.

The associations between systemic allergic reactions and the small amounts of antibiotics present in vaccines are not well documented⁶². However, neomycin from a vaccine has been suggested to be the cause of at least one severe allergic reaction case, resulting in anaphylaxis⁶³.

Anaphylaxis after vaccination is very rare, a large population-based study estimated the rate for post vaccination anaphylaxis to be 1.32 (95% CI, 0.79-2.06) per million vaccine doses⁶⁴. Even though anaphylaxis is a potentially life-threatening allergic reaction if left untreated, all health care personnel who administer vaccines are alert and have procedures in place for the management of such reaction.

Severe allergic reaction to a vaccine should be considered a contraindication to receiving additional doses of the same vaccine. Efforts to identify the vaccine component responsible should be made and the patient should receive another vaccine without the allergen component or a low allergen content if possible ⁶⁵. It is crucial to clarify that a local allergic reaction to a vaccine does not necessarily contraindicate a patient for further immunization. Such misconceptions about vaccine allergies lead to squandered vaccination opportunities and therefore diminished immunization coverage which, as we have seen, can have disastrous consequences.

6. Can the DNA fragments present in vaccines be carcinogenic?

Virus vaccines are a biological medical product produced from cell substrate, as such it is unavoidable that some residual cell deoxyribonucleic acid (DNA) is present in the final product ⁶⁶. Some cell lines used to grow the virus are immortalized cell lines also known as continuous cell line, which means the cells can be propagated indefinitely ⁶⁷. There are various benefits to the use of these cell lines as they are homogeneous genetically identical populations that allow for consistent and reproducible results. Furthermore, these cells are relatively cheap and can be stored frozen. However, many of these cell lines are tumorigenic and therefore there is a theoretical risk of tumorigenicity associated with residual cellular DNA that may encode transforming proteins ⁶⁸. Thus, in 1998, as a precautionary measure, the WHO recommended the limit of 10 ng of residual DNA per dose of parenteral vaccine produced with immortalized cell lines. Later, in 2008, the WHO updated their guidelines, as studies suggested that DNA fragments smaller than 200 base pairs would decrease the likelihood that intact oncogenes and other functional sequences would be present in the finished product ⁶⁹. The United States Food and Drug Administration guidelines do not require manufacturers to conform to these limits, they are merely non-binding recommendations ⁷⁰. Yang, *et al.* estimated that the probability of getting either an oncogenic or infective event, to be less than 10^{-15} , when complying with the guidelines limits ⁶⁶.

As seen, the amount DNA residues present in the finished vaccine is extremely low, during the manufacture process of the vaccine most of it is destroyed and fragmented. Additionally, DNA is not able to incorporate itself into the host genetic information. Even when researchers administrated both normal and immunosuppressed monkeys with 1 mg of chromatin from a human tumor cell line and observed the animals for 8 years no evidence of tumor development was observed ⁷¹.

7. Discussion and Conclusions

Throughout this paper I have analyzed the claims regarding vaccination components against the scientific information available. It is my belief that one must not dismiss all claims uncritically but rather explore them in an open and unbiased manner, since scientific understanding is in permanent mutation and can always be subject to progress. However, as we have seen most of the anti-vaccination groups' allegations about component safety are based on controversies or flawed science, which do not correspond to the most correct and up to date scientific knowledge. This misinformation is disseminated online through social media and questionable blogs. Given that the information they convey usually has some sort of scientific basis, it may seem very credible. An audience with poor understanding of matters regarding health and science is unable to discern the shortcomings of such claims and may thus become fearful of vaccination.

I have reviewed the allegations made about thimerosal toxicity and concluded they have been founded on outdated suppositions and have since been proven incorrect. The supposed link between thimerosal and autism was also thoroughly evaluated and the data failed to support a causal link, even when assessing data collected at times when thimerosal exposure was at its highest. In my opinion, the claims concerning thimerosal presented by the anti-vaccination groups are not reasonable and must be challenged with the present-day evidence.

Formaldehyde presents a more complex challenge as it is indeed a known carcinogenic. However, immunization with vaccines containing traces of formaldehyde is occasional, and those vaccines only contain a small amount of it. This results in minor exposure to formaldehyde and does not produce toxic effects. Some individuals think that substances are either intrinsically good or bad. As such, they fear the formaldehyde present in vaccines is dangerous. This black and white view of reality is incorrect and results in a loss of confidence in vaccines. Health illiteracy is to blame for this oversimplistic perception of the effects of different substances whose functioning is actually rather intricate.

Aluminum adjuvants have a long history of use in vaccines, which provides us with a lengthy record of safety data. Nevertheless, MMF repercussions and ASIA are still relatively uninvestigated phenomena. While rare, these events lead to skepticism concerning vaccines. At this time, the biological mechanisms regarding MMF and ASIA are not yet clear, and further research on this field is vital to improve our understanding of such situations and quell the fears involving aluminum adjuvants. Despite these uncertainties, the advantages of using

aluminum containing vaccines far outweigh any real cause for concern, as MMF and ASIA are extremely rare and not fully characterized.

Squalene based adjuvants have been used in various influenza vaccines. Apart from the AS03 adjuvanted 2009 H1N1 vaccine controversy, their safety profile has been consistently positive. Although a comprehensive justification for the incident has not been published, the most robust theory - molecular mimicry - does not portray AS03 as the trigger for narcolepsy. As such, anxieties about squalene-based adjuvants, in particular AS03, should be carefully addressed, so as to provide the best information currently available which is that AS03 is not directly responsible for the development of narcolepsy. In fact, there is another factor which is the genetic information of each individual, which, in this case, seems to have a very significant role in the development of narcolepsy.

Concerns about allergies to vaccine components are occasional. The majority of the reactions are local ones, such as redness, urticaria, low fever, pain and swelling at the injection site and are not dangerous. However, these conditions are frequently misinterpreted by patients as contraindications for further immunization. Other patients lose trust in vaccines fearing the possibility of worse allergy reactions and therefore defer vaccination.

Fears about the presence of DNA residues in vaccines are unjustified, the residues are fragmented and unable to cause harm. Adding genetic information into other cells is an intricate process, which requires an optimized vector in order to successively transfer the gene.

Health care workers are essential to inform the public and promote vaccination. Pharmacists in particular have a decisive role in clarifying doubts and assuaging fears, not only due to their broad scientific knowledge which includes an understanding of vaccine formulations and components, as well their privileged position amongst the population as the closest and more easily accessible health care professional. Pharmacists take on a vital role in informing as well as counseling society about vaccines. Moreover, in several countries, which includes Portugal, Pharmacists are authorized to administer vaccines and thus play an active role in ensuring vaccine information.

While the anti-vaccination movement continues to grow, the COVID-19 pandemic leaves the world clamoring for the development of a vaccine. The crisis we are currently living is not unprecedented, many other plagues have afflicted mankind throughout history. In order to combat them scientific endeavors frequently developed vaccines. As a result of vaccination many of these diseases have been considered to be eliminated from some countries. However,

their threat is only lessened not vanished. Perhaps more so than ever before, our world is a global village, travelers can still bring back these diseases, and if the population is not vaccinated, they will spread. Serious diseases such as Polio, Tetanus, Measles and Diphtheria are almost forgotten and thus the importance of vaccination against them is neglected by some. Although some are concerned with vaccine components and accuse them of provoking undesired side effects. The risk vaccines pose is small, particularly small when compared to the perils of vaccine preventable diseases.

8. Bibliography

1. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - Ten great public health achievements--United States, 1900-1999. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**. ISSN 01492195. 48:12 (1999) 241–243.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Immunization coverage** (2019). [Consult. 15 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
3. LARSON, Heidi J. *et al.* - The State of Vaccine Confidence : Global Insights Through a 67-Country Survey. **EBioMedicine**. ISSN 2352-3964. 12:(2016) 295–301. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Ten threats to global health in 2019. **World Health Organisation (WHO)**. March (2019) 1–18.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Measles – European Region** (2019). [Consult. 23 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/csr/don/06-may-2019-measles-euro/en/>
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Measles vaccines: WHO position paper, April 2017. **Vaccine**. ISSN 18732518. 37:2 (2019) 219–222. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.066.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Europe | Vaccines and immunization - WHO EpiData** [Consult. 11 jun. 2020]. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/surveillance-and-data/who-epidata>
8. HOUGH-TELFORD, Catherine *et al.* - Vaccine Delays, Refusals, and Patient Dismissals: A Survey of Pediatricians. **Pediatrics**. 138:3 (2016) e20162127. doi: 10.1542/peds.2016-2127.
9. AHMED, Ali *et al.* - Outbreak of vaccine-preventable diseases in Muslim majority countries. **Journal of Infection and Public Health**. ISSN 1876-0341. 11:2 (2018) 153–155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.09.007>.
10. J. OLSHANSKY, S.; HAYFLICK, L. - The Role of the WI-38 Cell Strain in Saving Lives and Reducing Morbidity. **AIMS Public Health**. ISSN 2327-8994. 4:2 (2017) 127–138. doi: 10.3934/publichealth.2017.2.127.
11. GIDENGIL, Courtney *et al.* - Beliefs around childhood vaccines in the United States: A systematic review. **Vaccine**. ISSN 18732518. 37:45 (2019) 6793–6802. doi:

10.1016/j.vaccine.2019.08.068.

12. ROWE, Raymond C.; SHESKEY, Paul J.; QUINN., Marian E. - **Handbook of pharmaceutical excipients**. Sixth edit ed. Sixth edition : Pharmaceutical Press, American Pharmacists Association, (2009)

13. PUBCHEM - **Thimerosal | C₉H₉HgNaO₂S** (2020). [Consult. 14 jul. 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thimerosal#section=Wikipedia>

14. FOSKETT, J. Kevin *et al.* - Inositol trisphosphate receptor Ca²⁺ release channels. **Physiological reviews**. ISSN 0031-9333. 87:2 (2007) 593–658. doi: 10.1152/physrev.00035.2006.

15. UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Thimerosal and Vaccines. **Vaccine Safety and Availability**. 2018) 1–8.

16. BARRETT, Julia R. - Thimerosal and animal brains. New data for assessing human ethylmercury risk. **Environmental Health Perspectives**. ISSN 00916765. 113:8 (2005) A543–A544. doi: 10.1289/ehp.113-a543.

17. STEHR-GREEN, Paul *et al.* - Autism and thimerosal-containing vaccines: Lack of consistent evidence for an association. **American Journal of Preventive Medicine**. ISSN 0749-3797. 25:2 (2003) 101–106. doi: 10.1016/S0749-3797(03)00113-2.

18. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - **Thimerosal in Vaccines Thimerosal | Concerns | Vaccine Safety | CDC** (2015). [Consult. 10 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/thimerosal/timeline.html>

19. THOMPSON, William W. *et al.* - Early Thimerosal Exposure and Neuropsychological Outcomes at 7 to 10 Years. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 357:13 (2007) 1281–1292. doi: 10.1056/NEJMoa071434.

20. MCMAHON, A. W. *et al.* - Inactivated influenza vaccine (IIV) in children <2 years of age: Examination of selected adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) after thimerosal-free or thimerosal-containing vaccine. **Vaccine**. ISSN 0264410X. 26:3 (2008) 427–429. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.10.071.

21. PRICE, Cristofer S. *et al.* - Prenatal and Infant Exposure to Thimerosal From Vaccines and Immunoglobulins and Risk of Autism. **Pediatrics**. 126:4 (2010) 656 LP – 664. doi: 10.1542/peds.2010-0309.

22. TAYLOR, Luke E.; SWERDFEGER, Amy L.; ESLICK, Guy D. - Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. **Vaccine**. ISSN 0264-410X. 32:29 (2014) 3623–3629. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.085>.
23. CUNHA, Gabriela Kurz DA *et al.* - Thimerosal-containing vaccines and deficit in child development: Population-based study in southern Brazil. **Vaccine**. ISSN 0264-410X. 38:9 (2020) 2216–2220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.044>.
24. MROZEK-BUDZYN, Dorota; MAJEWSKA, Renata; KIEŁTYKA, Agnieszka - Early exposure to thimerosal-containing vaccines and children's cognitive development. A 9-year prospective birth cohort study in Poland. **European Journal of Pediatrics**. ISSN 1432-1076. 174:3 (2015) 383–391. doi: 10.1007/s00431-014-2412-5.
25. GEIER, David A. *et al.* - The risk of neurodevelopmental disorders following Thimerosal-containing Hib vaccine in comparison to Thimerosal-free Hib vaccine administered from 1995 to 1999 in the United States. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. ISSN 1438-4639. 221:4 (2018) 677–683. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.03.004>.
26. GEIER, David A. *et al.* - Thimerosal: Clinical, epidemiologic and biochemical studies. **Clinica Chimica Acta**. ISSN 18733492. 444:2015) 212–220. doi: 10.1016/j.cca.2015.02.030.
27. KERN, Janet K. *et al.* - RETRACTED ARTICLE: Systematic Assessment of Research on Autism Spectrum Disorder and Mercury Reveals Conflicts of Interest and the Need for Transparency in Autism Research. **Science and Engineering Ethics**. ISSN 1471-5546. 23:6 (2017) 1689–1690. doi: 10.1007/s11948-015-9713-6.
28. NANOFF, Christian - The fallacy of small sample size - Comment on: Geier D.A., Kern J.K., Homme K.G., Geier M.R., 2018. The risk of neurodevelopmental disorders following thimerosal-containing Hib vaccine in comparison to thimerosal-free Hib vaccine administered from 1995 to. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. ISSN 1438-4639. 222:2 (2019) 307–308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.10.003>.
29. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **WHO | Thiomersal - questions and answers** (2011) [Consult. 8 mai. 2020]. Disponível em: https://www.who.int/immunization/newsroom/thiomersal_questions_and_answers/en/
30. CARNEIRO, Maria Fernanda Hornos *et al.* - A systematic study of the disposition and metabolism of mercury species in mice after exposure to low levels of thimerosal (ethylmercury). **Environmental Research**. ISSN 0013-9351. 134:(2014) 218–227. doi:

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.07.009>.

31. PICHICHERO, Michael E. *et al.* - Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. **The Lancet**. ISSN 0140-6736. 360:9347 (2002) 1737–1741. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11682-5.
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Weekly epidemiological record** [Consult. 10 mai. 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/wer>
33. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - **Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder** [Consult. 14 jul. 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
34. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Thiomersal - questions and answers** [Consult. 11 mai. 2020]. Disponível em: http://www9.who.int/immunization/newsroom/thiomersal_questions_and_answers/en/
35. SANDERS, Barbara; KOLDIJK, Martin; SCHUITEMAKER, Hanneke - Inactivated Viral Vaccines. Em NUNNALLY, BRIAN K.; TURULA, VINCENT E.; SITRIN, ROBERT D. (Eds.) - **Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control**. Berlin, Heidelberg: Springer (2015) Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-662-45024-6_2. ISBN 978-3-662-45024-6. p. 45–80.
36. THAYSEN-ANDERSEN, Morten *et al.* - Investigation of the detoxification mechanism of formaldehyde-treated tetanus toxin. **Vaccine**. ISSN 0264-410X. 25:12 (2007) 2213–2227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.12.033>.
37. IARC - **Chemical agents and related occupations** Lyon : IARC, Distributed for the International Agency for Research on Cancer by the Secretariat of the World Health Organization, (2012) Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23189753>
38. OFFIT, Paul A.; JEW, Rita K. - Addressing Parents' Concerns: Do Vaccines Contain Harmful Preservatives, Adjuvants, Additives, or Residuals? **Pediatrics**. 112:6 (2003) 1394 LP – 1397.
39. JOHNS HOPKINS BLOOMBERG SCHOOL OF PUBLIC HEALTH - **Excipients in Vaccines per 0.5 mL dose**. (2018) [Consult. 15 mai. 2020]. Disponível em: <http://www.vaccinesafety.edu/components-Excipients.htm>
40. MITKUS, Robert J.; HESS, Maureen A.; SCHWARTZ, Sorell L. - Pharmacokinetic modeling as an approach to assessing the safety of residual formaldehyde in infant vaccines.

Vaccine. ISSN 0264-410X. 31:25 (2013) 2738–2743. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.03.071>.

41. HOGENESCH, Harm; O'HAGAN, Derek T.; FOX, Christopher B. - Optimizing the utilization of aluminum adjuvants in vaccines: you might just get what you want. **npj Vaccines**. ISSN 2059-0105. 3:1 (2018) 51. doi: 10.1038/s41541-018-0089-x.

42. LU, Fangjia; HOGENESCH, Harm - Kinetics of the inflammatory response following intramuscular injection of aluminum adjuvant. **Vaccine**. ISSN 0264-410X. 31:37 (2013) 3979–3986. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.107>.

43. MARRACK, Philippa; MCKEE, Amy S.; MUNKS, Michael W. - Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. **Nature Reviews Immunology**. ISSN 1474-1741. 9:4 (2009) 287–293. doi: 10.1038/nri2510.

44. BERGFORS, Elisabet *et al.* - How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. **European Journal of Pediatrics**. ISSN 1432-1076. 173:10 (2014) 1297–1307. doi: 10.1007/s00431-014-2318-2.

45. GHERARDI, R. K. *et al.* - Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. **Brain**. ISSN 0006-8950. 124:9 (2001) 1821–1831. doi: 10.1177/0961203311429557.

46. SANTIAGO, Tânia *et al.* - Macrophagic myofasciitis and vaccination: Consequence or coincidence? **Rheumatology International**. ISSN 1437-160X. 35:1 (2015) 189–192. doi: 10.1007/s00296-014-3065-4.

47. SHOENFELD, Yehuda; AGMON-LEVIN, Nancy - 'ASIA' – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. **Journal of Autoimmunity**. ISSN 0896-8411. 36:1 (2011) 4–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003>.

48. GHERARDI, R. K.; AUTHIER, F. J. - Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. **Lupus**. ISSN 1477-0962. 21:2 (2012) 184–189. doi: 10.1177/0961203311429557.

49. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Questions and Answers about macrophagic myofasciitis (MMF)**. [S.l.] : World Health Organization. (2008).

50. LINNEBERG, Allan *et al.* - Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. **Journal of**

Allergy and Clinical Immunology. ISSN 00916749. 129:2 (2012) 413–419. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.007.

51. LIPPI, Giuseppe; TARGHER, Giovanni; FRANCHINI, Massimo - Vaccination, squalene and anti-squalene antibodies: Facts or fiction? **European Journal of Internal Medicine.** ISSN 0953-6205. 21:2 (2010) 70–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2009.12.001>.

52. COHET, Catherine *et al.* - Safety of AS03-adjuvanted influenza vaccines: A review of the evidence. **Vaccine.** ISSN 0264-410X. 37:23 (2019) 3006–3021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.048>.

53. CANELLE, Quentin *et al.* - Evaluation of potential immunogenicity differences between Pandemrix™ and Arepanrix™. **Human vaccines & immunotherapeutics.** ISSN 2164-554X. 12:9 (2016) 2289–2298. doi: 10.1080/21645515.2016.1168954.

54. DAUVILLIERS, Yves *et al.* - Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. **Brain.** ISSN 0006-8950. 136:8 (2013) 2486–2496. doi: 10.1093/brain/awt187.

55. NOHYNEK, Hanna *et al.* - AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. **PloS one.** ISSN 1932-6203. 7:3 (2012) e33536–e33536. doi: 10.1371/journal.pone.0033536.

56. MONTPLAISIR, Jacques *et al.* - Risk of Narcolepsy Associated with Inactivated Adjuvanted (AS03) A/H1N1 (2009) Pandemic Influenza Vaccine in Quebec. **PLOS ONE.** 9:9 (2014) e108489.

57. JACOB, Louis *et al.* - Chapter 39 - Immunologic and Genetic Aspects of Type 1 Narcolepsy. Em LEHNER, THOMAS; MILLER, BRUCE L.; STATE CIRCUITS, AND PATHWAYS IN CLINICAL NEUROPSYCHIATRY, MATTHEW W. B. T. GENOMICS (Eds.) - San Diego : Academic Press, (2016) Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128001059000391> ISBN 978-0-12-800105-9. p. 635–652.

58. RONA, Roberto J. *et al.* - The prevalence of food allergy: A meta-analysis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology.** ISSN 0091-6749. 120:3 (2007) 638–646. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.026>.

59. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - **Flu Vaccine and People with Egg Allergies** (2019) [Consult. 14 jul. 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/egg-allergies.htm>

60. GROHSKOPF, Lisa A. *et al.* - Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. **MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports.** ISSN 1545-8601. 66:2 (2017) 1–20. doi: 10.15585/mmwr.rr6602a1.
61. INSTITUTE FOR VACCINE SAFETY JOHNS HOPKINS BLOOMBERG SCHOOL OF PUBLIC HEALTH - **Potential Allergens in Vaccines per 0.5 mL dose** (2018) [Consult. 3 jun. 2020]. Disponível em: <http://www.vaccinesafety.edu/components-Allergens.htm#>
62. MCNEIL, Michael M.; DESTEFANO, Frank - Vaccine-associated hypersensitivity. **The Journal of allergy and clinical immunology.** ISSN 1097-6825. 141:2 (2018) 463–472. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.971.
63. KWITTKEN, PAMELA L.; ROSEN, SHEA; SWEINBERG, SHARON K. - MMR Vaccine and Neomycin Allergy. **American Journal of Diseases of Children.** ISSN 0002-922X. 147:2 (1993) 128–129. doi: 10.1001/archpedi.1993.02160260018005.
64. MCNEIL, Michael M. *et al.* - Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. **The Journal of allergy and clinical immunology.** ISSN 1097-6825. 137:3 (2016) 868–878. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.048.
65. NILSSON, Lennart *et al.* - Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. **Pediatric Allergy and Immunology.** ISSN 0905-6157. 28:7 (2017) 628–640. doi: 10.1111/pai.12762.
66. YANG, Harry; WEI, Ziping; SCHENERMAN, Mark - A Statistical Approach to Determining Criticality of Residual Host Cell DNA. **Journal of Biopharmaceutical Statistics.** ISSN 1054-3406. 25:2 (2015) 234–246. doi: 10.1080/10543406.2014.972514.
67. JORDAN, Ingo; SANDIG, Volker - Matrix and backstage: cellular substrates for viral vaccines. **Viruses.** ISSN 1999-4915. 6:4 (2014) 1672–1700. doi: 10.3390/v6041672.
68. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Requirements for the Use of Animal Cells *in vitro* Substrates for the Production of Biologicals (Requirements for Biological Substances No. 50). **Biologicals.** ISSN 1045-1056. 26:3 (1998) 175–193. doi: <https://doi.org/10.1006/biol.1998.0153>.
69. KNEZEVIC, I.; STACEY, G.; PETRICCIANI, J. - WHO Study Group on cell substrates for production of biologicals, Geneva, Switzerland, 11–12 June 2007. **Biologicals.** ISSN 1045-

1056. 36:3 (2008) 203–211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2007.11.005>.

70. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION; CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH - **Guidance for Industry- Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications** [Consult. 15 jul. 2020]. Disponível em: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

71. WIERENGA, D. E.; COGAN, J.; PETRICCIANI, J. C. - Administration of Tumor Cell Chromatin to Immunosuppressed and Non-immunosuppressed Non-human Primates. **Biologicals**. ISSN 1045-1056. 23:3 (1995) 221–224. doi: <https://doi.org/10.1006/biol.1995.0036>.