UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

NATÁLIA BALERA FERREIRA PINTO

Estudo da segurança à vacina quadrivalente contra papilomavírus humano
(HPV) em meninas e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil
(LESJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ).

Ribeirão Preto
2018

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

NATÁLIA BALERA FERREIRA PINTO

Estudo da segurança à vacina quadrivalente contra papilomavírus humano
(HPV) em meninas e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil
(LESJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ).

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Gecilmara Salviato Pileggi

Ribeirão Preto
2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pela Biblioteca Central do Campus USP - Ribeirão Preto

Ferreira Pinto, Natália Balera

Estudo da segurança à vacina quadrivalente contra papilomavírus humano (HPV) em meninas e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ). Ribeirão Preto, 2017.

124p.: il.; 30 cm

Projeto apresentado à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Pileggi, Gecilmara Salviato

1. Vacina quadrivalente contra o HPV.
2. Lúpus eritematoso sistêmico juvenil.
3. Dermatomiosite juvenil.
4. Segurança

FOLHA DE APROVAÇÃO

Natália Balera Ferreira Pinto

Estudo da segurança à vacina quadrivalente contra papilomavírus humano (HPV) em meninas e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ).

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedico essa dissertação de mestrado à minha família e à todas as meninas e adolescentes com doenças autoimunes.

A minha mãe Christiane, exemplo de mulher guerreira, perseverante, forte. Sempre espalhando sua alegria e simpatia, seu amor pela vida e pelas pessoas. Obrigada por ser essa mãe e mulher maravilhosa, zelosa e sempre me ajudar a nunca desistir. Eu amo você.

Ao meu pai Roberto, você é meu exemplo de dedicação, inteligência, honestidade, responsabilidade. Obrigada por me demonstrar a importância do amor à partilha do conhecimento e aprimoramento aos colegas de profissão e à comunidade que usufrui dos seus serviços exemplares. Eu amo você.

A minha irmã Lara, minha companheira, cúmplice e amiga, obrigada pelas suas palavras de incentivo e positividade. Eu amo você.

A todas as meninas e adolescentes com doenças autoimunes. Torço para que a importância da vacinação seja divulgada e que assim possam se beneficiar com a amenização do risco e dos perigos das infecções imunopreveníveis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a minha família por sempre lutarem por mim e comigo, me incentivarem e apoiarem em todas as minhas escolhas. Por toda a minha vida vocês serão meus grandes amigos, minha fortaleza, meu escudo e meu lar.

Especialmente a minha querida orientadora, Gecilmara, mulher maravilhosa, que com tanta dedicação, carinho e zelo me ensinou à ser enfermeira, humana e pesquisadora e me ajudou na descoberta do amor pela educação em saúde, além do belo exemplo de amor às pacientes e familiares, trabalho em equipe, persistência e garra.

A todas as pacientes que aceitaram participar deste estudo, que engrandeceram este trabalho compartilhando um pouco das vivências com uma doença autoimune e em especial às em seguimento no ambulatório do Serviço de Reumatologia de Ribeirão Preto do HCFMRP, que me concederam o privilégio de acompanhá-las, instruí-las e aprender a cada visita.

Ao meu namorado Ivair, com seu amor eu sou mais forte e minha vida é mais bela. Obrigada por toda a ajuda na concretização dessa dissertação e por sempre me apoiar e me lembrar que sou capaz. Eu amo você.

A todos os investigadores e colaboradores dos centros participantes deste estudo. Sem os esforços, dedicação e enorme contribuição de vocês esse estudo não se tornaria grandioso, robusto e eu não teria a oportunidade de aprender e crescer tanto em muitos aspectos da minha vida profissional.

A minha companheira de pesquisa Aline, por me acompanhar em todos os dias de coletas de dados e de estudos e me dar o exemplo de organização e rigor. Obrigada por compartilhar suas manhãs comigo e sua preocupação com as pacientes. Juntas formamos uma ótima equipe.

A todas as minhas amigas da República Dorianana que me ensinaram a ser uma pessoa melhor. Obrigada por todos os momentos compartilhados, conselhos, ombro amigo e por se tornarem minha outra família. Eu amo vocês.

Aos meus amigos da República Tosca que me incentivaram e me iluminaram à seguir o caminho da pesquisa. Obrigada por todos as conversas, dias de músicas e de inúmeros aprendizados.

A toda equipe do CRIE, vocês foram fundamentais para a concretude do meu trabalho. Obrigada pelo acolhimento maravilhoso, por me deixarem tão à vontade e pela disponibilidade nas administrações da vacina.

As integrantes da banca Dr^a Virgínia, Dr^a Juliana e Dr^a Silvana, por aceitarem o convite e dedicarem uma parcela do conhecimento e experiência para o meu crescimento profissional.

Ao meu anjo da guarda e amigos espirituais por me protegerem e me iluminarem.

A todas a pessoas que fazem e fizeram parte da minha vida e que me deram incentivo e apoio nesses anos de estudo e de trabalho.

RESUMO

FERREIRA PINTO, N.B. **Estudo da segurança à vacina quadrivalente contra papilomavírus humano (HPV) em meninas e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ).** Ribeirão Preto, 2017. 117f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

Pacientes com doenças autoimunes tem maior risco de contrair infecção pelo HPV e evoluírem para lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. Este estudo teve por objetivo determinar a segurança da vacinação contra o HPV em meninas e adolescentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) e Dermatomiosite Juvenil (DMJ), através da verificação da ocorrência dos eventos adversos pós-vacinação (EAPVs) e da avaliação da atividade das doenças antes e depois da vacina. Estudo de intervenção prospectivo multicêntrico em meninas e adolescentes (9-20 anos) com diagnóstico de LESJ ou DMJ. A vacina utilizada foi a HPV quadrivalente no esquema de 3 doses (0-2-6 meses). Um diário de possíveis EAPVs foi entregue a todos os vacinados para ser preenchido por 14 dias consecutivos após cada dose da vacina. A atividade das doenças foi avaliada antes e após as doses por meio de um conjunto de medidas clínicas e laboratoriais e índices de atividade das doenças (o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) para pacientes com LESJ, o *Childhood Myositis Activity Score* (CMAS) e o *Manual Muscle Testing* (MMT) para pacientes com DMJ) validados internacionalmente. Para verificar se houve diferença na ocorrência dos relatos dos EAPVs entre os grupos de pacientes com LESJ e com DMJ foi utilizado o cálculo da razão de prevalência e, para analisar se houve influência de alguma variável na ocorrência dos EAPVs pós 1ª, 2ª e 3ª doses foi empregado o algoritmo *conditional inference trees*. Foram incluídas 222 com LESJ, 41 com DMJ e 40 controles. Observou-se que a frequência dos EAPVs locais foi semelhante em pacientes e controles. Nenhum evento adverso grave (EAG) foi relatado durante o estudo. Não foi identificada piora da doença de base relacionada à vacinação. A vacina mostrou ser bem tolerada e segura nessas pacientes.

Palavras-chave: vacina HPV, segurança, lúpus eritematoso sistêmico juvenil e dermatomiosite juvenil.

ABSTRACT

FERREIRA PINTO, N.B. **Safety of the quadrivalent HPV vaccine in girls with juvenile systemic lúpus erythematosus (JSLE) and juvenile dermatomyositis (JMD).** Ribeirão Preto, 2017. 117f. Dissertation (Marter's Degree) – School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Patients with autoimmune diseases have increased risk of HPV infection and development of metaplastic and neoplastic lesions. The aim of this study was to determine the safety of HPV vaccination in girls and adolescents with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus (JSLE) and Juvenile Dermatomyositis (JDM), through evaluating the occurrence of post-vaccination adverse events following vaccination (AEFVs) and assessment of disease activity before and after the vaccine. It was a multicenter prospective intervention study including girls and adolescents (9-20 years old) with diagnosis of JSLE or JDM. The vaccine used was quadrivalent HPV in the 3 doses schedule (0-2-6 months). A diary of possible AEFV was handed out to all vaccinated patients and controls, to be filled for 14 consecutive days following each dose of the HPV vaccine. Disease activity was assessed before and after each dose, using a core set of clinical and laboratorial measures and disease activity indexes (o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) for patients with JSLE, o *Childhood Myositis Activity Score* (CMAS) e o *Manual Muscle Testing* (MMT) for patients with JDM) internationally validated. In order to verify if there was difference between the groups of patients with JSLE and with JDM on the occurrence of AEFV we used the prevalence ratio. In addition, the conditional inference trees algorithm was used to analyze if there was influence of any variables on the occurrence of AEFVs after 1st, 2nd and 3rd doses. We have included 222 patients with JSLE, 41 with JDM and 40 health controls. It was observed that the frequency of local AEFV was similar between patients and controls. No serious adverse events were reported during the study. Worsening or flares-up of underlying disease was not related to vaccination. The vaccine has been shown to be well tolerated and safe in these patients.

Keywords: HPV vaccine, safety, lupus erythemathosus systemic and dermatomyositis juvenile.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Características das participantes quanto à idade no momento da inclusão e no diagnóstico da doença, doses prévias ao estudo da vacina HPV quadrivalente, idade do início da vida sexual, pacientes com doença em atividade e uso de medicações. 27
- Tabela 2: Frequência de eventos adversos sistêmicos pós-vacinação após 1ª, 2ª e 3ª doses da vacina HPV quadrivalente em pacientes com LESJ e DMJ e controles. 30
- Tabela 3: Razão de prevalência dos eventos adversos pós-vacinação 0, 1, 2 e 3 entre as pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil e as pacientes com dermatomiosite juvenil, após a 1ª, 2ª e 3ª doses da vacina HPV quadrivalente. 33
- Tabela 4: Modificações das medicações em uso ao longo do estudo das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil, segundo os critérios analisados nas comparações. 40
- Tabela 5: Modificações dos exames C 3, C 4 e Anti-DNA das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil segundo os critérios de melhora, estabilidade segundo os critérios analisados nas comparações. 41
- Tabela 6: Modificações das manifestações de pele das pacientes com dermatomiosite juvenil, segundo os critérios analisados nas comparações. 43
- Tabela 7: Modificações das medicações em uso ao longo do estudo das pacientes com dermatomiosite juvenil, segundo os critérios analisados nas comparações. 44
- Tabela 8: Modificações das enzimas musculares: CPK, Aldolase e LDH das pacientes com dermatomiosite juvenil segundo os critérios analisados nas comparações. 45
- Tabela 9: Frequência, média da duração e período de dias do aparecimento de eventos adversos locais pós-vacinação após 1ª, 2ª e 3ª doses da vacina quadrivalente em pacientes com LESJ e DMJ e controles. 105
- Tabela 10: Frequência, média da duração e período de dias do aparecimento de eventos adversos sistêmicos pós-vacinação após 1ª, 2ª e 3ª doses da vacina quadrivalente em pacientes com LESJ e DMJ e controles. 106
- Tabela 11: Modificações do hemograma (hemoglobina, linfócitos e plaquetas) das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil segundo os critérios de melhora, estabilidade e piora para as análises das comparações 1, 2 e 3. 107
- Tabela 12: Modificações dos exames de prova inflamatória (PCR e VHS) das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil e com dermatomiosite juvenil segundo os critérios de melhora, estabilidade e piora para as análises das comparações 1, 2 e 3. 108

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadros:

- Quadro 1: critérios para reativações do LESJ de leve/moderada, ou grave de acordo com o critério de classificação do SELNA SLEDAI. 3
- Quadro 2: Centros brasileiros colaboradores do estudo especializados em reumatologia pediátrica. 15
- Quadro 3: Fluxograma do protocolo do estudo, incluindo procedimentos e doses da vacina quadrivalente realizados nas pacientes com LESJ e DMJ. 17

Figuras:

- Figura 1: Fluxograma das etapas iniciais e avaliações realizadas durante o estudo quanto à segurança da vacina em pacientes e controles. 26
- Figura 2: Distribuição dos eventos adversos pós-vacinação (EAPVs) após a 1ª dose da vacina HPV quadrivalente segundo categorias de EAPVs ausente, local e/ou sistêmico das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ) e dos controles. 32
- Figura 3: Distribuição dos eventos adversos pós-vacinação (EAPVs) após a 2ª dose da vacina HPV quadrivalente segundo categorias de EAPVs ausente, local e/ou sistêmico das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ) e dos controles. 32
- Figura 4: Distribuição dos eventos adversos pós-vacinação (EAPVs) após a 3ª dose da vacina HPV quadrivalente segundo categorias de EAPVs ausente, local e/ou sistêmico das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ) e dos controles. 33
- Figura 5: Frequência dos EAPVs relatados pelas pacientes e controles após a primeira dose da vacina, segundo o algoritmo conditional inference trees. 35
- Figura 6: Frequência dos EAPVs relatados pelas pacientes e controles após a segunda dose da vacina em relação aos que apresentaram EAPVs após a primeira dose, segundo o algoritmo conditional inference trees. 36
- Figura 7: Frequência dos EAPVs relatados pelas pacientes e controles após a terceira dose da vacina em relação aos que apresentaram EAPVs após segunda dose, segundo o algoritmo conditional inference trees. 37
- Figura 8: Modificações das pontuações do instrumento de avaliação da atividade do lúpus eritematoso sistêmico juvenil (SLEDAI) segundo os critérios analisados nas comparações 1, 2 e 3. 38
- Figura 9: Modificações das doses da Prednisona em uso pelas pacientes com LESJ analisadas nas comparações. 39
- Figura 10: Modificações das pontuações dos instrumentos (CMAS/ MMT) de avaliação da dermatomiosite juvenil segundo os critérios analisados nas comparações. 42
- Figura 11: Doses estratificadas da prednisona para as pacientes com LESJ (Grupo A) e com DMJ (grupo B), no momento inclusão, pós 2 doses e pós 3 doses. 46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR - *American College of Rheumatology*

AIJ – Artrite idiopática juvenil

AZA - Azatioprina

CIA - Ciclosporina

CMAS - *Childhood Myositis Activity Score*

CPK - Creatinofosfoquinase

CRIE - Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais

DAIs - Doenças autoimunes

DM – Dermatomiosite

DMJ - Dermatomiosite juvenil

EAPV - Evento adverso pós-vacinação

EULAR - *European League Against Rheumatism*

HCQ - Hidroxicloroquina

HPV - Papilomavírus humano

IMAC - *International Myositis and Clinical Studies Group*

LDH - Lactato desidrogenase

LES - Lúpus eritematoso sistêmico

LESJ - Lúpus eritematoso sistêmico juvenil

LIE - Lesão intraepitelial escamosa

MII - Miopatia inflamatória Idiopática

MMF - Micofenolato mofetil

MMT - *Manual Muscle Testing*

MTX - Metotrexato

PCR - Proteína C-reativa

PNI - Programa Nacional de Imunização

PRINTO - *Paediatric Rheumatology International Trials Organization*

SLEDAI - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGO - Transaminase glutâmico oxalacética

TGP - Transaminase glutâmico pirúvica

VHS - Velocidade de hemossedimentação

VLPs - Partículas tipo vírus

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIÇÕES

INTRODUÇÃO	1
1.1 Doenças autoimunes e as peculiaridades do LESJ e DMJ.....	1
1.2 Vacinação em indivíduos com LESJ e DMJ	5
1.3 Infecção pelo papilomavírus humano (HPV), impacto do HPV em saúde pública e sua prevenção.	6
1.4 Risco de infecção pelo HPV em pacientes com LESJ e DMJ e vacinação contra HPV neste perfil de pacientes.	8
2. JUSTIFICATIVA	12
3. OBJETIVOS	13
4. MÉTODOS.....	15
4.1 Desenho do estudo	15
4.2 População do estudo	15
4.2.1 Grupo das pacientes (A e B)	15
4.2.2 Grupo controle (C).....	16
4.3 Recrutamento	17
4.4 Etapas do estudo	17
4.5 Vacina administrada	18
4.6 Definição e Classificação dos Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPVs)	18
4.7 Monitoramento de eventos adversos pós-vacinação.....	19

4.8 Avaliação da atividade das doenças.....	20
4.9 Análise Estatística.....	23
5. RESULTADOS	25
5.1 Características da população do estudo.	25
5.2 Razões pelas quais participantes não receberam as três doses durante o estudo	27
5.3 Evento adverso pós-vacinação (EAPV).....	29
Avaliação da atividade da doença.....	37
Pacientes com LESJ (Grupo A)	38
Pacientes com DMJ (Grupo B)	42
6. DISCUSSÃO	48
7 CONCLUSÕES.....	55
8. RERÊNCIAS.....	57
9. ANEXOS	67

1. Introdução

INTRODUÇÃO

1.1 Doenças autoimunes e as peculiaridades do LESJ e DMJ

O sistema imune está prontamente preparado para responder defensivamente a possíveis agentes externos, porém existem algumas situações em que ocorrem uma resposta inapropriada onde o próprio organismo desenvolve uma resposta imune dirigida contra ele próprio, isso acontece devido a uma incapacidade de distinção entre antígenos próprios e não próprios chamada de autoimunidade (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

As doenças autoimunes (DAIs) atingem de 5 a 7% da população mundial, frequentemente afetam jovens e principalmente mulheres (FERREIRA; ISENBERG, 2014). Quadros infecciosos são mais frequentes neste grupo de pacientes e podem apresentar maior risco de complicações, devido à fatores inerentes à doença de base, que geram disfunções no sistema imune, associado ao tratamento utilizado nestes pacientes, o qual é baseado no uso de medicamentos com potencial imunossupressor (FERREIRA; ISENBERG, 2014).

Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ):

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica, que pode acometer todos órgãos e sistemas em qualquer período da doença, principalmente a pele, as articulações, os rins, o sistema nervoso central e o sistema hematológico (FREIRE; SOUTO; CICONELLI, 2011 e MALATTIA; MARTINI, 2013).

O LES acomete mais frequentemente mulheres jovens em idade reprodutiva (GREIN et al., 2016), sua prevalência, nos Estados Unidos, varia de 14 a 50 por 100.000 habitantes (RUS; MAURY; HOCHBERG, 2007). Quando tem início na infância ou é diagnosticado até os 18 anos de idade, o LES é classificado como juvenil (LESJ) (no inglês *childhood-onset, cSLE*) (SILVA; AVCIN; BRUNNER, 2012). Crianças e adolescentes com LESJ são mais propensas à infecção por diferentes agentes etiológicos do que comparadas a população clinicamente saudável (BARBER; GOLD; FORTIN, 2011) e os desfechos infecciosos estão entre as principais causas de mortalidade em pessoas com LES (YURKOVICH et al., 2014).

Pessoas com LES e LESJ tem a qualidade de vida comprometida, devido a sintomas da doença, como fadiga, níveis elevados de dor, depressão e ansiedade e ao tratamento, como os efeitos colaterais causados pelo uso de glicocorticoides e imunossupressores (SCHMEDING; SCHNEIDER, 2013; PETTERSSON et al., 2012). As manifestações clínicas do LESJ são

muito variáveis, assim como o curso da doença, alternando entre períodos de remissão e de atividade (KAUL et al., 2016; BORBA et al., 2008), podendo ser controlados total ou parcialmente com tratamento. A maioria das drogas utilizadas são consideradas imunossupressoras e a depender da gravidade do acometimento da doença pode evoluir com sequelas permanentes (BRUNNER et al., 1999; GLADMAN; IBANEZ; UROWITZ, 2002; YEE et al., 2006).

Para melhor estimar e classificar os períodos de piora ou reativação, além daqueles de melhora ou remissão da doença, são comumente utilizados, em estudos clínicos e na prática clínica, alguns instrumentos que mensuram a atividade da doença, descritos a seguir.

O *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) (anexo1) foi elaborado em 1985 (BOMBARDIER et al., 1992). Sua pontuação varia entre 0 a 105, sendo que pontuações mais altas representam aumento na atividade. Em adultos e crianças, o SLEDAI mostrou-se válido, confiável e responsivo às mudanças ao longo do tempo (BRUNNER et al., 1999; HAWKER et al., 1993; GLADMAN; GOLDSMITCH; UROWITZ, 1994). Além do SLEDAI original, há outras duas versões validadas disponíveis: o SLEDAI-2000 ou SLEDAI-2K (GLADMAN; IBANEZ; UROWITZ, 2002) e o SELENA SLEDAI (PETRI et al., 1999; BUYON et al., 2005).

O estudo SELENA SLEDAI realizado por BUYON e colaboradores (2005), testou a confiabilidade das medidas de avaliação da atividade da doença utilizadas no SLEDAI, modificando seus critérios para leves, moderados e graves. Essa modificação foi realizada por uma equipe de 41 reumatologistas pesquisadores, com o intuito de garantir que os itens dos sistemas orgânicos refletissem a atividade da doença de forma contínua, ao invés de considerar apenas a atividade no período de 10 dias anteriores à avaliação, como no SLEDAI original; sendo que para a definição de flares leves/ moderados ou graves é necessária a presença de ao menos um critério. Esses critérios podem ser visualizados no quadro 1.

Flares leves e moderados:	Flares graves:
1. Mudança no SLEDAI ≥ 3 pontos	1. Mudanças no SLEDAI >12
2. Início e/ou piora das manifestações de pele, estomatite, serosite, artrite, febre;	2. Início e/ou piora SNC-LES, vasculite, nefrite, miosites, Plaquetas $< 60,00$, anemia hemolítica com HB $<7\%$ além do dobro ou $> 0,5\text{mg/kg/dia}$ da dosagem de Prednisona e Hospitalização por LES;
3. Aumento de prednisona $<0,5 \text{ mg/kg/dia}$;	3. $>0,5\text{mg/kg/dia}$ de Prednisona;
4. Inclusão de anti-inflamatórios não esteroidais e/ou antiplaquetários;	4. Inclusão de nova medicação imunossupressora;
5. Aumento ≥ 1 na escala de avaliação médica global.	5. Aumento $> 2,5$ na escala de avaliação médica global.

Quadro 1: critérios para reativações do LESJ de leve/moderada, ou grave de acordo com o critério de classificação do SELENA SLEDAI.

Adaptado de: PETRI; BUYON; KIM (1999).

Dermatomiosite Juvenil (DMJ)

A dermatomiosite (DM) é uma doença rara, com prevalência entre 5-11 casos a cada 100.000 indivíduos. Dermatomiosite juvenil (DMJ) é uma miopatia inflamatória idiopática (MII), com início até os 18 anos (IACCARINO et al., 2014), sendo a mais comum das DAIs entre as crianças (prevalência de 80%), com a idade média de diagnóstico em torno de 7,4 anos (SHAH et al., 2013). A dermatomiosite é caracterizada por um infiltrado inflamatório que afeta, preferencialmente, músculos esqueléticos e a pele, mas também é uma doença sistêmica e frequentemente afeta o sistema respiratório, o trato gastrointestinal e outros órgãos como o coração, pulmões e intestinos também podem ser acometidos (RIDER; NISTALA, 2016; IACCARINO et al., 2014). Os sinais clínicos das lesões cutâneas mais frequentes encontrados são três: 1. Pápulas de Gottron - possuem tonalidade violácea e podem ser encontradas nas articulações metacarpofalangianas e interfalangianas, cotovelos e joelhos 2. Rash cutâneo - levemente elevado e liso ou em escamas, podendo surgir em diversas regiões, como testa, região anterior do pescoço, ombros, tórax, costas, antebraços, pernas, cotovelos, joelhos, maléolos mediais, 3. Heliotropo - eritema periorbitário com ou sem edema. (IACCARINO et al., 2014).

Sintomas gerais incluem febre, mal-estar, perda de peso e artralgias, além de fraqueza muscular simétrica proximal e axial (IACCARINO et al., 2014). Dentre estes sintomas a principal manifestação em crianças com MIIs é a fraqueza muscular que muitas vezes é persistente e progressiva (LOVELL et al., 1999). Devido à ampla variedade da função muscular em pacientes com essas doenças autoimunes, estudos estão sendo desenvolvidos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) e o *European League Against Rheumatism* (EULAR) em parceria com o *Paediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO) e o

International Myositis and Clinical Studies Group (IMAC) a fim de desenvolverem um conjunto de critérios para melhor avaliar a melhora, ou resposta clínica, nesses pacientes (RIDER et al., 2017; RIDER et al., 2004; RIDER et al., 2011). Entre estes critérios estão o *Childhood Myositis Assesment Scale* (CMAS) (anexo 2) e o *Manual Muscle Testing* (MMT) (anexo 3), já validados para uso em crianças e adolescentes e utilizados internacionalmente na rotina dos atendimentos e em ensaios clínicos (HINDERER; HINDERER, 1993; MILLER et al., 2001; RIDER et al., 2004; RIDER et al., 2011).

O CMAS avalia a força, função e resistência muscular. Sua medida dá-se através de uma escala que contém 14 itens que avaliam principalmente os grupos musculares axiais e proximais que são classificados de acordo com o padrão de desempenho da criança; o seu intervalo de pontuação varia entre 0-52, sendo que quanto mais alta a pontuação melhor é a força, resistência e função muscular (LOVELL et al.; 1999; RIDER et al., 2011).

Como parte do exame físico das pacientes com DMJ, o MMT avalia a força muscular em músculos proximais e distais e em grupos musculares axiais (MILLER et al., 2001; RIDER et al., 2004). O MMT modificado incluiu um subconjunto de 8 grupos musculares, incluindo flexores do pescoço, deltoides, bíceps, pulso extensores, glúteo máximo e mediano, quadríceps e dorsiflexores de tornozelo, testados unilateralmente através de parâmetros da escala de Kendall (KENDALL, MCCREARY; PROVANCE, 1993). A escala Kendall atribui notas de 0 a 10 através de testes de resistência que avaliam se o paciente consegue se mover e manter-se na posição testada em relação a diferentes graus de pressão; realizados no plano horizontal e na posição antigravitacional; quanto mais altas essas notas, melhor é a força do paciente. (RIDER et al., 2011).

Em nível laboratorial, o acometimento muscular é demonstrado pelos altos níveis séricos de enzimas musculares: a creatinofosfoquinase (CPK), aldolase, lactato desidrogenase (LDH) e as transaminases glutâmico oxalacética (TGO) e glutâmico pirúvica (TGP) (RIDER; NISTALA, 2016; IACCARINO et al., 2014). Durante a fase ativa da doença, biomarcadores inflamatórios séricos podem estar elevados, como proteína C-reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) (LIN et al., 2013).

1.2 Vacinação em indivíduos com LESJ e DMJ

Como já relatamos anteriormente, indivíduos com LESJ e DMJ apresentam comprometimento do sistema imune e, como consequência, os desfechos infecciosos estão entre as principais causas de morbimortalidade nesta população.

Tendo em vista a maior susceptibilidade destes pacientes a infecções e suas complicações e sabendo que a vacinação é uma estratégia de saúde pública primordial que reduz o risco de infecção e minimiza a prevalência do agente causador da doença, ela se tornou fundamental para a proteção de infecções em pacientes com comprometimento do sistema imune, como os portadores de DAIs (SCHILLER; CASTELLSAGUÉ; GARLAND, 2012).

Usualmente, os fatores essenciais considerados para que uma vacina seja aprovada são a segurança e a eficácia, sendo que as questões sobre a segurança inspiram grandes preocupações em saúde pública (MOXON; SIEGRIST, 2011).

Em especial nos indivíduos com DAIs, a segurança da vacinação é um assunto de debate, devido à algumas publicações de casos anedóticos correlacionando o desenvolvimento destas doenças à vacinação (WRAITH et al., 2003), assim como à escassez de estudos incluindo número de pacientes suficiente que permita estabelecer evidências quanto a segurança da vacinação neste perfil de pacientes. Em paralelo, pode-se estender esta preocupação quanto a possível correlação da aplicação de vacinas em desencadear a reativação ou piora da atividade de uma DAI já pré-existente (MOK et al., 2012; PELLEGRINO; RADICE; CLEMENTI, 2015). Entretanto, vale ressaltar que até o presente momento, nenhum estudo prospectivo incluindo este grupo de pacientes demonstrou esta associação, como também não houve relatos de eventos adversos graves pós-vacinação nesta população, demonstrando assim a segurança da vacinação em pacientes portadores de doenças reumáticas (PILEGGI; SOUZA; FERRIANI, 2010; HEIJSTEK et al., 2013; GUISSA et al., 2012; CONTI, REZAI; VALESINI, 2008).

Em especial para pacientes com LES estudos realizados com algumas vacinas já demonstraram que é seguro vacinar esses indivíduos. Um estudo de revisão cujo objetivo foi atualizar o conhecimento sobre a relação risco/benefício das vacinas influenza H1N1 e pneumocócica 10 conjugada, concluíram que estas vacinas foram seguras neste perfil de pacientes e que podem ser recomendadas (CONTI; REZAI; VALESINI, 2008).

Existem recomendações para que indivíduos com LES recebam as vacinas contra a Influenza e *Streptococcus pneumoniae* devido à elevada incidência destes agentes patogênicos,

à elevada taxa de infecção nos períodos epidémicos, às complicações potencialmente graves, bem como o seu estado imunocomprometido consequente da doença subjacente e dos tratamentos concomitantes (MURDACA et al, 2014). Entretanto, ainda não existe um protocolo estabelecido para a realização das vacinas que conferem proteção contra o HPV em pacientes com doenças autoimunes (DAIs), inclusive LESJ e DMJ.

1.3 Infecção pelo papilomavírus humano (HPV), impacto do HPV em saúde pública e sua prevenção.

O papilomavírus humano (HPV) é um DNA vírus altamente contagioso que apresenta tropismo por células epiteliais, ou seja, a pele e as mucosas (LETO et al., 2011), sendo a região ano genital a mais comumente afetada (LIZANO; BERUMEN; GARCÍA-CARRANCÁ, 2009).

A infecção pelo HPV é o principal fator de risco para desenvolvimento de câncer de colo de útero, sendo também associado a carcinomas de vagina, vulva, pênis, ânus, boca e garganta. Sua transmissão ocorre essencialmente através de relação sexual e o uso de preservativos não é suficiente para a prevenção, já que é transmitido através do contato pele com pele, sem necessidade de penetração, facilitando assim seu contágio (NIKOLAKIS et al., 2015).

O HPV está na segunda colocação entre os microrganismos capazes de gerar algum câncer e causa 4,5% de todos os cânceres no mundo (PLUMMER et al., 2016). De acordo com a última estimativa mundial, essa neoplasia foi responsável por 265 mil óbitos em mulheres em 2012, sendo que 87% desses óbitos ocorreram em países em desenvolvimento. No Brasil, segundo o INCA, em 2013, houve 5.430 mortes por câncer do colo do útero e para o ano de 2016 são esperados 16.340 casos novos, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2015).

Existem mais de 200 tipos de HPV, dos quais, sendo que cerca de 40 podem infectar a região genital do ser humano ((BZHALAVA; EKLUND; DILLNER, 2015) e são classificados em baixo e alto risco, segundo o potencial oncogênico. Os tipos de HPV de baixo risco (não oncogênicos) são responsáveis pelo desenvolvimento de condilomas acuminados (verruga genitais) e os mais frequentes são o 6 e o 11, responsáveis por 90% das verrugas genitais. Dentre os tipos de alto risco oncogênico, os mais frequentemente encontrados são os 16, 18, 45, 31 e 33. Os tipos 16 e 18 são os de maior potencial oncogênico e causam cerca de 70% dos casos de câncer de colo do útero em todo o mundo; são responsáveis também por aproximadamente 90%

dos casos de câncer de ânus, 60% de câncer de vagina e 50% de câncer vulvar (CAMPANER; JÚNIOR; VILLA, 2013).

Vacinação é a melhor estratégia para prevenir a infecção pelo HPV, e a partir desta ação é esperado que ocorra uma diminuição da incidência e da prevalência dos cânceres induzidos por esta infecção.

No Brasil estão licenciadas duas vacinas, a bivalente que confere proteção aos tipos 16 e 18 do HPV e a quadrivalente, que protege para os tipos 6, 11, 16 e 18. Ambas são eficazes no combate das lesões precursoras do câncer cervical, principalmente se utilizadas antes do contato com o vírus, ou seja, antes do início da vida sexual (INCA, 2011).

A vacina quadrivalente recombinante contra o HPV é preparada a partir de partículas semelhantes ao vírus (VLPs) da proteína principal do capsídeo L1, dos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV (INFORME TÉCNICO DA VACINA QUADRIVALENTE CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO, 2015), desta forma a vacina não pode provocar a infecção pelo HPV e suas complicações, pois essas partículas não contém o DNA viral (MARKOWITZ et al., 2007). Atualmente a vacina é indicada para meninas e mulheres entre 9 a 45 anos de idade e meninos e homens de 9 a 26 anos, pois mesmo após o início da atividade sexual, adolescentes e mulheres podem se beneficiar com a vacinação (MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA, 2016).

Em 2014, esta vacina foi incluída no calendário do Programa Nacional de Imunização (PNI) inicialmente contemplando meninas de 11 a 13 anos de idade. Em janeiro de 2015 o Ministério da Saúde estendeu a indicação para mulheres com HIV de 9 a 26 anos de idade, devido à incidência e gravidade, nessa população, de neoplasias anogenitais e lesões intraepiteliais decorrentes do HPV; a vacina foi disponibilizada nos Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) no esquema de 3 doses (0-2 e 6 meses) (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2015). Em 2017 a indicação também foi estendida ao sexo masculino, tanto para a população geral, quanto para a com HIV, além da ampliação da faixa etária no sexo feminino, assim, recebem a vacina pelo SUS meninas e adolescentes entre 9 a 14 anos de idade, meninos e adolescentes entre 11 a 12 anos de idade e indivíduos com HIV de ambos os sexos, entre 9 a 26 anos de idade.

1.4 Risco de infecção pelo HPV em pacientes com LESJ e DMJ e vacinação contra HPV neste perfil de pacientes.

Vários estudos recentes demonstraram que pacientes com LES de início na vida adulta apresentam alto risco de aquisição da infecção pelo HPV e maior incidência de lesões intraepiteliais escamosas cervicais (HEIJSTEK et al., 2014; MOK et al., 2012; TAM et al., 2010).

De acordo com GREIN e colaboradores (2016), como é frequente a ocorrência de alterações no sistema imunitário de pacientes com LES, a eliminação do HPV é dificultada, de forma que ele persiste por tempo maior no colo do útero de mulheres com LES do que naquelas saudáveis, o que gera prevalência maior de displasia cervical e câncer nessas mulheres. Importante ressaltar que apenas a infecção pelo HPV não é suficiente para desenvolver neoplasias cervicais; a combinação da persistência dos vírus oncogênicos em conjunto com a resposta do sistema imunitário do hospedeiro determinará a evolução da infecção para lesões cancerígenas (GREIN et al., 2016).

KLUMB e colaboradores (2010) estudaram pacientes brasileiras com LES e observaram uma prevalência superior de infecções por HPV comparado às mulheres controles saudáveis (20,2% contra 7,3%).

Pesquisadores do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba desenvolveram um estudo para avaliar a frequência de neoplasias em mulheres com LES em acompanhamento por dez anos (entre 2004-2014) e compararam a taxa de incidência de neoplasias nessas mulheres com a da população em geral, para a mesma região demográfica, através de dados fornecidos pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) entre os mesmos dez anos. Os autores identificaram 10 casos (2,5% da amostra) de câncer de colo de útero, sendo que foi maior a incidência dessa neoplasia nas mulheres com lúpus ($p < 0,0001$, com *odds ratio* de 10,4; IC 95% de 9,1-11,96) do que na população em geral (frequência de 16/100.000 casos nestes dez anos) (SKARE; ROCHA, 2014).

Em um estudo realizado em Londres, que visou determinar a taxa de infecção pelo HPV em esfregaços cervicais anormais e lesões intraepiteliais escamosas (LIE) em 30 mulheres com LES, foi demonstrado que 60% das pacientes com LES tiveram uma anormalidade cervical anterior ou LIE, sendo que 17% apresentaram um esfregaço cervical anormal e 27% tiveram LIE confirmado por biópsia. Os autores concluíram que as mulheres do Reino Unido com diagnóstico recente de LES apresentaram níveis alarmantemente elevados de infecções por

HPV, e curiosamente, nas pacientes com diagnóstico de LES há mais de dez anos a taxa de LIE foi 44% menor do que para aquelas com LES há menos de cinco anos (NATH et al., 2007), porém os autores não discutiram este achado no estudo.

Devido ao alto risco de infecção pelo HPV em pacientes com doenças autoimunes, a vacinação contra o HPV neste perfil de pacientes pode representar uma ferramenta importante para diminuir as taxas de infecção e prevenir as formas de câncer por esse vírus.

De acordo com Pellegrino, Radice e Clementi (2015, p. 155)

A segurança e a eficácia das vacinas contra o HPV em mulheres saudáveis foram demonstradas em vários casos randomizados de ensaios clínicos controlados e em análises pós-comercialização, por outro lado, existem apenas alguns dados em pacientes acometidos por doenças autoimunes. Essas questões são significativas, uma vez que as condições autoimunes são reconhecidas como um fator de risco pela persistência da infecção por HPV.

Desta forma, Pellegrino, Radice e Clementi (2015) realizaram uma análise sistemática da literatura para avaliar a imunogenicidade e segurança da vacinação contra o HPV em pacientes com doenças autoimunes, incluindo sistematicamente lúpus eritematoso sistêmico e artrite idiopática juvenil; os resultados sugeriram que as vacinas contra o HPV são eficazes e seguras na maioria dos pacientes com DAIs. Porém, não foram abordados alguns pontos de preocupação, como os efeitos das terapias concomitantes, o risco de exacerbação da doença e a relação custo-eficácia de programas de imunização nessas populações.

As vacinas HPV são aprovadas em mais de 130 países e fazem parte de mais de 60 programas nacionais de imunizações. De 2006 à 2013, mais de 200 milhões de doses foram distribuídas em todo o mundo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Entretanto, para os pacientes com doenças autoimunes, inclusive para meninas e adolescentes com LESJ e DMJ, não há diretrizes padronizadas para a vacinação contra o HPV.

Para que as vacinas HPV sejam seguramente indicadas para todos pacientes com LES, especialmente antes de iniciar a relação sexual, são necessários estudos que avaliem a segurança e a imunogenicidade deste imunobiológico nesta população (LUBE et al., 2014), incluindo na avaliação a preocupação relacionada à possível influência da vacina em agravar os sintomas ou reativar a doença de base.

Na literatura não há estudos sobre a segurança da vacina HPV quadrivalente em indivíduos com dermatomiosite adulto ou juvenil, porém aqueles que avaliaram a segurança desta vacina em pacientes com LES concluíram que a vacina foi segura e bem tolerada. Um estudo incluiu 27 adolescentes e mulheres jovens entre 12 a 26 anos com LES (SOYBILGIC et al., 2013), outro com 50 mulheres entre 18 a 35 anos (MOK et al., 2013) e o terceiro com 34 mulheres de 19 a 50 anos (DHAR et al., 2017).

2. Justificativa

2. JUSTIFICATIVA

O público alvo mais acometido pela infecção pelo HPV e suas complicações como cânceres e verrugas genitais são as mulheres jovens em idade reprodutiva. Sabendo que a incidência de DAIs é bem maior em mulheres nesta faixa etária e que estas pacientes apresentam risco aumentado de adquirir a infecção pelo HPV e evoluir para lesões carcinogênicas com maior frequência do que os indivíduos saudáveis, portanto torna-se imprescindível realizar a prevenção contra o HPV nesta população em especial e a forma de prevenção mais eficaz é a vacina.

Porém a cobertura vacinal neste grupo de pacientes é baixa, fato que provavelmente ocorre devido à falta de diretrizes para a vacinação contra o HPV em pacientes com DAIs, reflexo da escassez de estudos que avaliaram a segurança desta vacina nestes indivíduos, em especial em pacientes com LESJ e DMJ.

Diante da falta de um protocolo para vacinação contra o HPV e estudos expressivos nesta população, fomos motivados a desenvolver o presente estudo na tentativa de demonstrar que a vacina HPV quadrivalente pode ser realizada com segurança em meninas e adolescentes com LESJ e DMJ, beneficiando este grupo de alto risco com a proteção contra os cânceres causados pelo HPV mais prevalentes, além da proteção contra os condilomas acuminados.

3. OBJETIVOS

Objetivo primário:

- Avaliar a segurança da vacina HPV quadrivalente em meninas e adolescentes com LESJ e DMJ.

Objetivos secundários:

- Avaliar a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) nos grupos de pacientes com LESJ e DMJ, comparando entre os grupos de pacientes e com o grupo de controles voluntárias saudáveis.
- Avaliar a influência da vacina na atividade da doença de base.

4. Métodos

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo de intervenção prospectivo multicêntrico. Participaram do estudo 14 centros de atendimento de reumatologia pediátrica no Brasil, listados no quadro 2, tendo como centro coordenador este serviço de reumatologia pediátrica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Centros Participantes do estudo	Estados
Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - Salvador	BA
Hospital Infantil Albert Sabin - Fortaleza	CE
Instituto do Câncer Infantil e Pediatria Especializada/ICPE - Brasília	DF
Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória – Vitória	ES
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro/ UFRJ	RJ
Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ	RJ
Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ	RJ
Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP	SP
Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP	SP
Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da FMRP/USP	SP
Hospital Darcy Vargas - São Paulo	SP
Hospital Santa Casa de Misericórdia de São Paulo	SP
Instituto da Criança do Hospital das Clínicas de São Paulo da FMUSP/ USP	SP
Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP	SP

Quadro 2: Centros brasileiros colaboradores do estudo especializados em reumatologia pediátrica.

4.2 População do estudo

Para inclusão no estudo os indivíduos foram separados em três grupos, sendo o grupo A composto por pacientes com LESJ, grupo B por pacientes com DMJ e grupo C por controles voluntárias saudáveis.

4.2.1 Grupo das pacientes (A e B)

Devido à baixa prevalência das doenças, o tamanho amostral foi de conveniência, sendo consideradas elegíveis todas as pacientes de 9 a 20 anos, em atendimento nos referidos centros participantes do estudo, que preenchiam os critérios de inclusão.

Critérios de inclusão:

- Sexo feminino;
- Idade entre 9 a 20 anos;
- Ter diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico juvenil ou de dermatomiosite juvenil antes dos 18 anos de idade, segundo os critérios pré-estabelecidos para LESJ propostos pelo ACR (TAN et al., 1982) e modificados por Hochberg (HOCHBERG, 1997); e para DMJ os critérios propostos por *Bohan and Peter* (BOHAN; PETER, 1975);
- Meninas e adolescentes nesta faixa etária que receberam previamente 1 ou 2 doses da vacina HPV quadrivalente.

Este estudo incluiu as pacientes em suas condições de saúde e doença reais, desta forma não houve restrição das medicações em uso para inclusão no estudo. Somente era recomendado que fosse evitado de dar continuidade no estudo a paciente que fizesse uso de ciclofosfamida devido ao risco de não desenvolver soroproteção a vacina (NIVED et al., 2017).

4.2.2 Grupo controle (C)

Um subgrupo de controles voluntárias que não possuíam diagnóstico de nenhuma doença autoimune ou doença crônica foi recrutado por este centro coordenador a fim de comparar as ocorrências e os tipos de eventos adversos pós-vacinação com os apresentados pelos grupos das pacientes. Esse grupo foi formado por meninas e adolescentes parentes, amigas das pacientes do estudo e filhas de funcionárias do HCFMRP, com a mesma faixa etária das pacientes.

Critérios de inclusão:

- Sexo feminino;
- Idade entre 9 a 20 anos;
- Meninas e adolescentes nesta faixa etária que receberam previamente 1 ou 2 doses da vacina HPV quadrivalente.
- Não ter nenhuma doença autoimune;
- Não fazer uso de medicamentos cronicamente.

Critérios de exclusão para todos os grupos de pacientes e controles:

- Hipersensibilidade para qualquer componente de vacina;
- Estar gestante no início do estudo ou manifestar desejo de engravidar.

4.3 Recrutamento

As pacientes consideradas elegíveis foram convidadas a participar do estudo antes da consulta de rotina nos serviços de reumatologia pediátrica. Receberam um folheto informativo (anexo 4) sobre o estudo e sobre a vacina, e uma cópia do Termo de Consentimento (pais e responsáveis legais) e Assentimento (pacientes e controles) Livre e Esclarecido (Anexos 5, 6 e 7). Às que manifestaram interesse em participar do estudo, foi realizado contato telefônico, no qual puderam retirar dúvidas. Para as que concordaram foi agendada uma visita para inclusão. Todos os TCLEs especificados acima foram assinados em duas vias, conforme resolução 196/96. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (anexo 8).

4.4 Etapas do estudo

O protocolo (anexo 9) proposto aos centros participantes para o estudo era composto por 5 visitas, sendo que as doses da vacina seriam administradas durante a visita 1 (T1), visita 2 (T2) e visita 4 (T4). De forma paralela foi realizado um estudo de imunogenicidade da vacina HPV quadrivalente com os mesmos indivíduos e os dados foram coletados no mesmo período deste presente estudo. No quadro 3 está esquematizado os procedimentos e doses da vacina quadrivalente realizados nas pacientes com LESJ e DMJ durante o estudo.

T1 (Inclusão no estudo)	T2 (2 meses após a inclusão)	T3 (3 meses após a inclusão)	T4 (6 meses após a inclusão)	T5 (7 meses após a inclusão)
Procedimentos do estudo				
1. Assinatura do TCLE;	1. Aplicação da 2ª dose	*1. <u>Avaliação clínica e laboratorial 2</u> (pré 1ª dose): -Verificação da atividade da doença pela pontuação do SLEDAI	1. Aplicação da 3ª dose	*1. <u>Avaliação clínica e laboratorial 3</u> (pré 1ª dose): -Verificação da atividade da doença pela pontuação do SLEDAI (LES) e do CMAS
*2. <u>Avaliação clínica e laboratorial 1</u> (pré 1ª dose): -Verificação da atividade da doença pela pontuação do SLEDAI (LES) e do CMAS (DMJ); -Verificação/ transcrição das medicações em uso; - Verificação/ transcrição dos exames;				
3. Aplicação da 1ª dose	2. Entrega do 2º diário	-Verificação/ transcrição das medicações em uso; - Verificação/ transcrição dos exames;	2. Entrega do 3º diário	-Verificação/ transcrição das medicações em uso; - Verificação/ transcrição dos exames;
4. Entrega do 1º diário	3. Recolhimento do 1º diário	2. Recolhimento do 2º diário		2. Recolhimento do 3º diário

Quadro 3: Fluxograma do protocolo do estudo, incluindo procedimentos e doses da vacina quadrivalente realizados nas pacientes com LESJ e DMJ.

* As medicações e os exames estão descritos no item 4.8.

Durante a visita de inclusão (T1) também foram coletadas as informações referentes à idade no momento do diagnóstico do LESJ ou da DMJ, ao número e datas das doses das vacinas recebidas previamente ao estudo e o início da atividade sexual (resposta não obrigatória).

Para o grupo controle não foram realizadas as avaliações clínicas e laboratoriais.

4.5 Vacina administrada

A vacina utilizada foi a HPV quadrivalente, pois é fornecida pelo Programa Nacional de Imunização (PNI), no esquema de 3 doses (0, 2 e 6 meses), proposto para indivíduos com algum grau de imunossupressão (RUBIN et al., 2014; GUIA DE IMUNIZAÇÃO SBIM/SBR – REUMATOLOGIA, 2014/2015). As doses das vacinas foram cedidas pelo PNI, armazenadas e administradas nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) dos centros participantes.

4.6 Definição e Classificação dos Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPVs)

Segundo o manual de eventos adversos pós-vacinação da vigilância epidemiológica, é classificado como evento adverso pós-vacinação (EAPV) qualquer ocorrência indesejada após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico. Os EAPVs podem ser esperados ou inesperados, tendo em vista a natureza e características do imunobiológico bem como o conhecimento já disponível pela experiência acumulada. Muitos dos eventos adversos são meramente associações temporais, não se correlacionando à aplicação das vacinas. Um evento pode ser leve, moderado ou intenso, independentemente de ser ou não grave, como por exemplo, uma hiperemia local que apesar de poder ser intensa, não traz maiores riscos à saúde do paciente (BRASILIA, 2014).

Os EAPVs foram classificados segundo a 3ª edição do Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação do Ministério da Saúde. A classificação se deu de acordo com o tipo de manifestação: local ou sistêmico e quanto à gravidade.

Quanto ao tipo de manifestação: Local ou Sistêmico

- EAPV Local: Aquele que se manifesta no local da aplicação da vacina.
- EAPV Sistêmico: Sinais ou sintomas que podem ser manifestados em todo organismo.

Quanto à gravidade:

Evento adverso grave (EAG):

- Requer hospitalização por pelo menos 24 horas ou prolongamento de hospitalização já existente.
- Causa disfunção significativa e/ou incapacidade persistente (sequela).
- Resulta em anomalia congênita.
- Causa risco de morte.
- Causa o óbito.

Evento adverso não grave:

- Qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de evento adverso grave.

4.7 Monitoramento de eventos adversos pós-vacinação

Após cada dose da vacina HPV, administrada durante o estudo, foi entregue às participantes e aos seus responsáveis um diário de possíveis EAPVs (anexo 10) a ser preenchido por 14 dias consecutivos à vacinação. Os pacientes foram orientados a preencherem os diários ao final de cada dia e devolvê-lo na próxima visita. Os EAPVs que não constassem nas questões também poderiam ser relatados nos diários; a pesquisadora responsável estava disponível para esclarecer e avaliar qualquer dúvida durante o estudo.

Os indivíduos eram mantidos em observação por 15 minutos (tempo de observação estabelecido pela 3ª edição do Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação do Ministério da Saúde) após as doses e as devidas providências eram tomadas caso ocorresse algum mal-estar, síncope ou reações de hipersensibilidade à vacina. Um contato telefônico foi realizado entre 72 - 96 horas após cada dose administrada para avaliar qualquer evento adverso em tempo real e melhorar a recordação do preenchimento dos EAPVs nos diários.

Os EAPVs locais inseridos no diário foram:

- Eritema;
- Edema;
- Endurecimento;
- Dor – dor ao apertar o local da injeção; dor ao movimentar o braço e dor durante o tempo todo.

Os EAPVs sistêmicos considerados no diário foram:

- Síncope (desmaio) antes, durante ou logo após a vacinação;
- Alteração de pele;
- Prurido;
- Náusea e náusea com vômito;
- Fadiga;
- Cefaleia;
- Dores musculares;
- Dores articulares;
- Febre;

4.8 Avaliação da atividade das doenças

A atividade da doença nas pacientes com LESJ ou DMJ foi avaliada em três momentos: antes da vacinação (T0), um mês após a segunda dose (T3) e um mês após a terceira dose (T5). Esta avaliação se deu por meio de um conjunto de medidas coletadas rotineiramente como parte da abordagem clínica dos pacientes com LESJ e DMJ, descritas a seguir:

Grupo com LESJ (A):

- Índice de atividade da doença: SLEDAI e suas modificações: SELENA SLEDAI;
- Exames: biomarcadores clínicos de atividade da doença (anti-DNA) e exames do sistema complemento (C3 e C4); hemograma (taxa de hemoglobina, linfócitos e plaquetas) e exames de prova inflamatória: (PCR e VHS);
- Medicamentos: Prednisona, Azatioprina, Ciclosporina, Hidroxicloroquina, Micofenolato Mofetil e Metotrexato.

Grupo com DMJ (B):

- Índices de atividade da doença: CMAS e MMT;
- Atividade de pele: registro das manifestações cutâneas (rash, heliotropo e gottron).
- Exames: biomarcadores clínicos de atividade da doença ((enzimas musculares (CPK, Aldolase e LDH)) e exames de prova inflamatória (PCR e VHS);

- Medicções: Prednisona, Azatioprina, Ciclosporina, Hidroxicloroquina, Micofenolato mofetil e Metotrexato.

As pacientes, seus responsáveis e a equipe médica estavam orientados a relatarem possíveis eventos adversos e/ou piora da atividade da doença de base. Na ocorrência de piora durante o período do estudo, os investigadores dos centros colaboradores entravam em contato com o centro coordenador e avaliavam em conjunto se a piora poderia estar associada temporalmente à vacina ou às manifestações comuns do curso das doenças. Os investigadores tinham conhecimento das possíveis causas de piora relacionadas à doença, muitas vezes causada pela própria imunossupressão adquirida com o tratamento ou à não adesão à terapêutica ou às características inerentes do curso da doença.

Para o grupo A:

Crítérios para o SLEDAI:

Segundo os critérios do SELENA SLEDAI (PETRI et al., 1999; BUYON et al., 2005)

A doença era classificada como inativa se a pontuação do SLEDAI fosse ≤ 4 pontos; ou ativa se SLEDAI > 4 pontos.

Quando ativa ela era classificada em:

- Estável: manter a mesma pontuação ou aumentar ou diminuir menos que 3 pontos entre as avaliações;
- Melhora: diminuição da pontuação entre as avaliações ≥ 3 pontos;
- Reativações (piora):
 - Reativação leve à moderada: aumento entre as avaliações de 3 a 11 pontos;
 - Reativação grave: mais que 12 pontos de aumento entre as avaliações;

Para o grupo B:

Crítérios para CMAS e MMT:

- Melhora: aumento na pontuação $\geq 20\%$;
- Estável: aumento, manutenção ou diminuição nas pontuações até 19% ;
- Piora: diminuição na pontuação $\geq 20\%$;

Ressaltamos que a literatura não apresenta critérios validados em estudos clínicos da porcentagem da modificação na pontuação para a consideração de melhora ou piora do CMAS

e do MMT e o intervalo de 20% de melhora e piora é usualmente considerado na avaliação clínica pelos médicos e fisioterapeutas do Serviço de Reumatologia Pediátrica deste centro coordenador do estudo e de outros centros colaboradores.

Critérios para atividade de pele:

Quando presentes as manifestações cutâneas: *rash*, heliotropo e gottron eram classificadas em sua intensidade da seguinte maneira:

- Melhora: caso a manifestação tenha-se atenuado;
- Estável: se permaneceu inalterada;
- Piora: caso tenha-se agravado.

Para os grupos A e B:

Critérios para as medicações:

Cada medicação foi analisada separadamente nas 3 comparações e os critérios foram:

- Melhora: suspender a medicação;
- Estabilidade: manutenção do tratamento ou ausência dele;
- Piora: iniciar nova medicação.

Critérios para os exames:

Cada exame foi analisado separadamente nas 3 comparações e os critérios foram:

- Melhora: exames antes alterados modificaram-se para dentro dos parâmetros de normalidade;
- Estabilidade: aqueles alterados continuaram alterados e aqueles dentro dos parâmetros de normalidade assim o mantiveram;
- Piora: exames antes dentro dos parâmetros de normalidade tornaram-se alterados.

Para a comparação das modificações dos valores mensurados, considerando os instrumentos utilizados, da atividade de pele para o grupo B, das medicações e dos exames, foram estabelecidos critérios, especificados a seguir, que foram analisados em três comparações:

- Comparação 1: entre T 3 (após duas doses) e a T1 (pré primeira dose);
- Comparação 2: entre T 5 (após três doses) e T 1;
- Comparação 3: entre T 5 e T 3.

4.9 Análise Estatística

Os dados foram tabulados e analisados em planilhas do programa Microsoft Office Excel® 2013. Realizou-se análise estatística descritiva e os dados foram apresentados em porcentagem, total e médias.

Para verificar se houve diferença na ocorrência dos relatos dos EAPVs entre os grupos de pacientes com LESJ e com DMJ, após cada uma das 3 doses, foi utilizado o cálculo da razão de prevalência, sendo o intervalo de confiança igual a 95%.

Também foi utilizado para analisar se as variáveis isoladas ou em conjunto influenciaram na ocorrência dos EAPVs pós 1ª, 2ª e 3ª doses o algoritmo *conditional inference trees* (HOTHORN; HORNIK; ZEILEIS, 2006), através do software R 3.4.2 e a library “party”. O valor de p adotado foi $<0,05$. O *conditional inference tree* é uma abordagem estatística que mede a associação entre as variáveis independentes e o desfecho (variável dependente) levando em consideração as propriedades distributivas das medidas, ou seja, realiza uma seleção imparcial entre variáveis de medida em diferentes escalas. Além disso, múltiplos procedimentos de teste são aplicados para determinar se há uma associação significativa entre qualquer uma das variáveis independentes, isoladas ou em conjunto, e o desfecho.

5. Resultados

5. RESULTADOS

5.1 Características da população do estudo.

Das 293 pacientes com LESJ e DMJ e 41 controles consideradas elegíveis para o estudo, participaram 222 meninas e adolescentes com LESJ, 48 com DMJ e todas as 41 controles, totalizando 311 participantes. A figura 1, demonstra através do fluxograma as etapas iniciais realizadas durante o estudo e avaliações quanto à segurança da vacina HPV em pacientes e controles.

As participantes tinham entre 09 e 20 anos de idade no momento da inclusão no estudo, com a média (14,9 – 15,5 anos) semelhante entre os grupos, sendo que 70% delas (219/311) tinham entre 14 a 20 anos. Para o grupo de pacientes, a média da idade no diagnóstico da doença foi de 11,1 para LESJ e de 7,7 para DMJ.

Na tabela 1 estão demonstradas detalhadamente as características de todas as 311 participantes do estudo quanto à: idade no momento da inclusão e no diagnóstico da doença, doses da vacina HPV recebidas anteriormente ao estudo, início de vida sexual, doença em atividade segundo o SLEDAI (para LESJ) e CMAS (para DMJ) e medicações em uso na inclusão para as pacientes.

Figura 1: Fluxograma das etapas iniciais e avaliações realizadas durante o estudo quanto à segurança da vacina em pacientes e controles.

*Não iniciaram o estudo devido o não comparecimento à visita de inclusão, mesmo após várias convocações.

**Nove pacientes não foram incluídas na análise dos EAPVs porque não entregaram nenhum dos 3 diários.

***Três pacientes não constam na análise do SLEDAI devido à falta dessa informação.

Tabela 1: Características das participantes quanto à idade no momento da inclusão e no diagnóstico da doença, doses prévias ao estudo da vacina HPV quadrivalente, idade do início da vida sexual, pacientes com doença em atividade e uso de medicações.

Grupos	LESJ n (%)	DMJ n (%)	Controles n (%)	Total
Indivíduos incluídos	222 (71,3)	48 (15,4)	41 (13,1)	311
Idade - categoria 1 (9 a 13 anos)	63 (28,3)	20 (41,6)	9 (21,9)	92
Idade - categoria 2 (14 a 20 anos)	159 (71,6)	28 (58,3)	32 (78)	219
Idade Média	14,9	13,6	15,5	NA
Mínima e máxima	[8-20]	[9-18]	[9-19]	NA
Média da idade no momento do diagnóstico das doenças	11,1 [1-18]	7,7 [1-16]	NA	NA
Receberam 1 dose prévia ao estudo	33 (14,9)	5 (10,4)	2 (4,9)	40
Receberam 2 doses prévias ao estudo	18 (8,1)	1 (2)	0	19
Iniciaram vida sexual *	48 (21,6)	9 (19,1)	11 (39,2)	68
Doença em atividade - Scores **	53 (24,2)	16 (33,3)	NA	69
Medicações ***	219	48	NA	267
Nenhuma em uso	8 (3,6)	12 (25)	NA	20
Prednisona	133 (60,7)	19 (39,6)	NA	152
Azatioprina	57 (26)	9 (18,8)	NA	66
Hidroxiclороquina	196 (89,5)	20 (41)	NA	216
Micofenolato Mofetil	73 (33,3)	1 (2,1)	NA	74
Metotrexato	16 (7,3)	17 (35,4)	NA	33
Ciclosporina	13 (5,9)	8 (16,7)	NA	21

LESJ: Lúpus Eritematoso Sistêmico; DMJ: Dermatomiosite Juvenil; NA: não se aplica.

* Início ou não da atividade sexual foi respondida por 222 com LESJ, 47 com DMJ e 28 controles.

** Considerando doença ativa para LESJ: SLEDAI > 4 e para DMJ: CMAS < 48.

*** Total de pacientes com medicações avaliadas na inclusão.

5.2 Razões pelas quais participantes não receberam as três doses durante o estudo

Conforme esquema inicialmente proposto pelo protocolo do estudo, 164 pacientes com LESJ, 38 com DMJ e 34 controles receberam as 3 doses da vacina HPV quadrivalente. Segundo os critérios de inclusão, poderiam participar do estudo os indivíduos que já haviam recebido alguma dose prévia, a fim de realizar o seguimento e garantir o recebimento de três doses para esta população. Porém, alguns não completaram o esquema proposto de 3 doses. A seguir estão descritos os motivos pelos quais estas participantes receberam 1 ou 2 doses durante o estudo.

Grupo LESJ (A): Vinte e seis por cento das pacientes (58/222) vacinadas não receberam as três doses, sendo que 14,8% (33) receberam duas doses e 11,2% (25) apenas uma dose. As razões pelas quais estas pacientes não receberam todas as doses foram:

- Doses prévias ao estudo: quinze haviam recebido a 1ª dose e dezoito a 1ª e a 2ª doses.
- Três ficaram grávidas e não realizaram a 3ª dose. Estas pacientes realizavam acompanhamento regular nos centros de referência e durante as 1ª e 2ª doses não estavam

gestantes e foram orientadas não engravidar durante o estudo. Vale ressaltar que nenhum EAPV foi relatado nestas pacientes, alterações na gestação ou no conceito.

- Duas apresentaram atividade da doença aumentada e não terminaram o esquema vacinal proposto. Ambas pacientes apresentaram altas pontuações do SLEDAI próximo à data que receberiam a segunda dose e necessitaram de hospitalização, sendo iniciada terapia com ciclofosfamida, optando-se assim por não continuar as vacinações. Ressaltamos que os aumentos da atividade da doença não foram relacionados à vacina.

- Uma por perda de contato devido à mudança de cidade e telefone;
- Uma desistiu de continuar no estudo por apresentar herpes zoster próximo a data que receberia a 2ª dose;

- Quatorze faltaram às consultas de rotina e às do estudo agendadas, muitas vezes por falta de transporte e/ou devido a seguimento clínico irregular.

- Quatro pacientes foram a óbito devido a atividade da doença. Apesar de se enquadrar na classificação de evento adverso grave, nenhum óbito foi relatado como tal pois não foi estabelecida relação com a administração da vacina. Seguindo as diretrizes de boas práticas em estudos clínicos, estes eventos foram relatados a este centro coordenador e todos os demais envolvidos. O investigador responsável de cada centro onde ocorreram os óbitos forneceram relatórios específicos os quais se encontram nos anexos 11, 12 e 13. O CEP do centro coordenador foi notificado e o posicionamento foi favorável a continuidade da pesquisa (anexo 14).

Grupo com DMJ (B): Vinte e um por cento das pacientes (10/48) vacinadas não receberam as três doses, sendo que 5 receberam duas doses e 5 apenas uma dose. Os motivos pelos quais estas pacientes não realizaram as três doses foram:

- Doses prévias ao estudo: quatro haviam recebido a 1ª dose e uma a 1ª e a 2ª doses.
- Uma engravidou, portanto não recebeu a 3ª dose. Esta paciente realizava acompanhamento clínico regular, não estava gestante durante as 1ª e 2ª doses e não foram relatados nenhum EAPV, alterações na gestação ou no conceito;

- Uma desistiu por receio de eventos adversos. Após 1ª dose relatou febre, náusea e vômitos, além de piora da fadiga e cefaleia. Esta paciente estava em atividade da doença quando iniciou o estudo, mas mesmo assim assentiu receber a vacina, pois já havia iniciado atividade sexual e desejava se beneficiar da proteção contra o HPV.

- Três não compareceram às consultas de rotina e do estudo agendadas, referindo dificuldades no transporte.

Grupo Controle (C): Dezesete por cento dos controles (7/41) não receberam as três doses, sendo 3 realizaram duas doses e 4 apenas uma dose. As razões foram:

- Doses prévias ao estudo: duas haviam recebido a 1ª dose.
- Uma desistiu por receio de evento adverso após 1ª dose. Relatou febre de 38,0°C por um dia e dor no local da injeção por 4 dias;
- Duas devido às faltas consecutivas após agendamento e ligações telefônicas;
- Duas por perda de contato devido a mudança de endereço e telefone.

5.3 Evento adverso pós-vacinação (EAPV)

No geral, a duração média dos eventos adversos pós-vacinação (EAPVs) foi de 5 dias com resolução espontânea, principalmente para aqueles no local da injeção. Vale ressaltar que nenhuma participante necessitou de atendimentos extras de saúde ou hospitalização por conta de algum EAPV. A descrição completa da média da duração e do período em dias entre o aparecimento de EAPVs após 1ª, 2ª e 3ª doses da vacina para as pacientes com LESJ (grupo A), para as pacientes com DMJ (grupo B) e para os controles (grupo C) estão detalhados nos anexos 16 (EAPVs locais) e 17 (EAPVs sistêmicos).

Em relação aos EAPVs locais, o mais frequentemente relatado foi dor, sendo a média após as três doses de 48,4% para as pacientes com LESJ, 53,8% para as pacientes com DMJ e de 58,4% para o grupo controle.

Devido a maioria dos relatos de EAPVs locais permanecerem semelhantes entre todos os grupos após cada uma das 3 doses, destacamos a seguir os EAPVs sistêmicos onde foram observadas diferenças maiores ou iguais a 10% quando comparados nos grupos de pacientes entre si e com o grupo controle. As frequências de todos os EAPVs sistêmicos estão demonstradas na tabela 2.

O EAPV sistêmico de maior ocorrência em todas as participantes foi cefaleia. No entanto, os relatos de cefaleia diminuíram principalmente nas pacientes com LESJ e após a 3ª dose, visto que decaíram para a metade em comparação com a ocorrência após a 1ª dose, conforme pode ser observado na tabela 2.

Alterações de pele como manchas, lesões e *rash* foram mais prevalentes nas pacientes com DMJ quando comparadas com as pacientes com LESJ e com os controles, principalmente

após a 1ª dose. Ressaltamos que nas doses subsequentes os relatos de alterações de pele diminuíram em todos os grupos.

As pacientes com DMJ relataram quase o dobro de dores musculares quando comparadas com as pacientes com LESJ e ao grupo controle após todas as doses. Vale lembrar que esta é uma queixa mais frequente entre pacientes com DMJ, pois faz parte do quadro clínico da doença. Muitas pacientes com DMJ e também com LESJ já apresentavam dores musculares durante o seguimento clínico de rotina mesmo antes da vacinação. Assim, piora da dor muscular foi apenas relatado em 1 paciente com DMJ após a 2ª dose e 1 com LESJ após a 3ª dose, sendo que estas queixas foram resolvidas no dia seguinte à vacinação.

A ocorrência de fadiga foi maior entre as pacientes com LESJ do que nas com DMJ após a 1ª e a 2ª doses. No entanto, essa ocorrência caiu pela metade quando comparada entre os relatos pós 1ª dose e pós 3ª dose. Portanto, receber as doses da vacina não exacerbou as alterações de pele, dores musculares e a fadiga, sintomas frequentemente presentes nas pacientes devido o quadro clínico das doenças.

Tabela 2: Frequência de eventos adversos sistêmicos pós-vacinação após 1ª, 2ª e 3ª doses da vacina HPV quadrivalente em pacientes com LESJ e DMJ e controles.

Doses	Pós 1ª dose			Pós 2ª dose			Pós 3ª dose		
Grupos	LESJ	DMJ	CTRL	LESJ	DMJ	CTRL	LESJ	DMJ	CTRL
Diários recebidos	179	39	38	182	41	38	194	40	35
EAPVs Sistêmicos n (%)									
Síncope (Desmaio)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alteração de Pele	9 (5)	5 (12,5)	0	3 (1,6)	2 (4,9)	0	0	3 (7,5)	0
Prurido	9 (5)	0	1 (2,6)	3 (1,6)	0	1 (2,6)	1 (0,5)	1 (2,5)	0
Náusea	28 (15,6)	9 (22,5)	1 (2,6)	26 (14,3)	2 (4,9)	2 (5,3)	14 (7,2)	3 (7,5)	4 (11,4)
Náusea e Vômitos	6 (3,4)	3 (7,5)	0	5 (2,7)	0	0	1 (0,5)	3 (7,5)	0
Fadiga	48 (26,8)	7 (17,5)	7 (18,4)	37 (20,3)	4 (9,8)	7 (18,4)	26 (13,4)	8 (20)	5 (14,3)
Cefaleia	60 (33,5)	11 (27,5)	10 (26,3)	42 (23,1)	12 (29,3)	10 (26,3)	30 (15,5)	7 (17,5)	7 (20)
Dores Musculares:	20 (11,2)	10 (25)	4 (10,5)	19 (10,4)	9 (22)	4 (10,5)	18 (9,3)	7 (17,5)	2 (5,7)
Sem piora	26 (14,5)	9 (22,5)	4 (10,5)	18 (9,9)	8 (19,5)	4 (10,5)	15 (7,7)	7 (17,5)	2 (5,7)
Com piora	6 (3,4)	1 (2,5)	1 (2,6)	0	1 (2,4)	1 (2,6)	1 (0,5)	0	2 (5,7)
Dores Articulares:	21 (11,7)	4 (10)	3 (7,9)	28 (15,4)	6 (14,6)	3 (7,9)	16 (8,2)	5 (12,5)	1 (2,9)
Sem piora	17 (9,5)	5 (12,5)	0	25 (13,7)	6 (14,6)	0	15 (7,7)	4 (10)	2 (5,7)
Com piora	4 (2,2)	1 (2,5)	0	3 (1,6)	1 (2,4)	0	2 (1)	0	0
Febre	3 (1,7)	1 (2,5)	0	2 (1)	1 (2,4)	0	2 (1)	0	1 (2,8)

LESJ: lúpus eritematoso sistêmico juvenil; DMJ: dermatomiosite juvenil, CTRL: controles.

Para comparar a ocorrência dos EAPVs entre os grupos, das pacientes com LESJ, ou DMJ e do grupo controle após a 1ª, a 2ª e a 3ª doses, os EAPVs foram categorizados da seguinte forma:

- 0: quando considerados ausentes;
- 1: quando relatados “somente locais”;
- 2: quando “somente sistêmicos”;
- 3: quando presentes concomitantemente “locais e sistêmicos”.

A distribuição dos EAPVs segundo estas categorias após a 1ª dose está demonstrada na figura 2, após a 2ª dose na figura 3 e após a 3ª dose na figura 4. Através destas comparações pudemos observar uma diminuição da ocorrência de EAPVs no decorrer do estudo, principalmente nos grupos de pacientes, onde após a 3ª dose a ocorrência de EAPVs foi 2 vezes menor nas pacientes com LESJ e 2,4 vezes menor nas pacientes com DMJ em comparação com a frequência de relatos após a 1ª dose.

Interessantemente, também pudemos observar que o grupo controle apresentou menor frequência de EAPVs sistêmicos (categorias de EAPVs 2 e 3) do que os grupos de pacientes, porém apresentou mais EAPVs locais (categoria 1) após todas as doses.

Figura 2: Distribuição dos eventos adversos pós-vacinação (EAPVs) após a 1ª dose da vacina HPV quadrivalente segundo categorias de EAPVs ausente, local e/ou sistêmico das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ) e dos controles.

Figura 3: Distribuição dos eventos adversos pós-vacinação (EAPVs) após a 2ª dose da vacina HPV quadrivalente segundo categorias de EAPVs ausente, local e/ou sistêmico das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ) e dos controles.

PÓS 3ª DOSE

Figura 4: Distribuição dos eventos adversos pós-vacinação (EAPVs) após a 3ª dose da vacina HPV quadrivalente segundo categorias de EAPVs ausente, local e/ou sistêmico das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ) e dos controles.

Para verificar se houve diferença na ocorrência dos relatos dos EAPVs entre os grupos de pacientes com LESJ e com DMJ, após cada uma das 3 doses, foi utilizado o cálculo da razão de prevalência. Os resultados demonstraram que a prevalência de todas as categorias de EAPVs após as 3 doses não foi diferente entre os dois grupos, conforme detalhado na tabela 3.

Tabela 3: Razão de prevalência dos eventos adversos pós-vacinação 0, 1, 2 e 3 entre as pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil e as pacientes com dermatomiosite juvenil, após a 1ª, 2ª e 3ª doses da vacina HPV quadrivalente.

EAPVs	Após a 1ª dose		Após a 2ª dose		Após a 3ª dose	
	R.P.	I.C. (95%)	R.P.	I.C. (95%)	R.P.	I.C. (95%)
EAPV 0	1,41	(0,73; 2,74)	1,46	(0,88; 2,43)	1,14	(0,82; 1,6)
EAPV 1	0,67	(0,39; 1,17)	0,75	(0,42; 1,36)	0,94	(0,45; 1,98)
EAPV 2	0,87	(0,26; 2,94)	0,52	(0,14; 1,95)	0,33	(0,1; 1,08)
EAPV 3	0,94	(0,7; 1,6)	0,90	(0,57; 1,42)	1,00	(0,54; 1,89)

EAPV 0: nenhum evento adverso pós-vacinação; EAPV 1: evento adverso local pós-vacinação; EAPV 2: evento adverso sistêmico pós-vacinação; EAPV 3 evento adverso local e sistêmico pós-vacinação; R.P.: Razão de prevalência; I.C.: intervalo de confiança.

Outra análise realizada no estudo, que vale ser destacada, com a finalidade de verificar se as variáveis independentes, descritas abaixo, isoladas ou em conjunto influenciaram na ocorrência dos EAPVs pós 1ª, 2ª e 3ª doses empregou-se o algoritmo *conditional inference trees* (HOTHORN; HORNIK; ZEILEIS, 2006). Para esta avaliação foi utilizado o software R 3.4.2 em conjunto com a library “party” sendo o nível de significância de 0,05.

A análise foi realizada em três etapas (primeira etapa para analisar os eventos adversos após a primeira dose, e assim sucessivamente). Os EAPVs também foram categorizados em 0, 1, 2 e 3, conforme descrito anteriormente, e as variáveis independentes inseridas no algoritmo foram: pertencer ao grupo de pacientes (LESJ ou DMJ) ou ao grupo controle, idade (entre 9 a 13 anos ou entre 14 a 20 anos), número de doses da vacina HPV quadrivalente recebidas anteriores ou durante o estudo, pontuações dos instrumentos de medida da atividade da doença (SLEDAI para pacientes com LESJ e CMAS/ MMT para pacientes com DMJ) e ter relatado EAPVs após dose precedente.

O algoritmo faz múltiplos procedimentos de teste para determinar se há uma associação significativa entre qualquer uma das variáveis independentes, medidas em diferentes escalas, e o desfecho (EAPVs após cada uma das três doses). Além disso, para as etapas seguintes da análise, o algoritmo também considera as variáveis da etapa anterior e assim sucessivamente.

Como resultado importante desta análise, foi observado que as variáveis avaliadas: idade, número de doses realizadas durante ou previamente ao estudo e as pontuações dos instrumentos de medida da atividade da doença não foram identificadas como fator de influência na ocorrência dos EAPVs após as 1ª, 2ª e 3ª doses ($p > 0,05$).

Já em relação aos grupos, pertencer ao grupo pacientes influenciou na ocorrência dos EAPVs após a primeira dose e também após a segunda dose, ressaltando que não foi verificada diferença significativa entre ter diagnóstico de LESJ ou DMJ. Após a primeira dose a ocorrência de EAPVs locais e sistêmicos (categoria 3), entre todos os diários analisados, foi 1,1 vezes maior nas pacientes do que nos controles que por sua vez apresentaram 1,3 vezes mais EAPVs locais (categoria 1) do que as pacientes, corroborando os resultados já demonstrados acima quando realizada apenas análise descritiva. Na figura 5 está demonstrada a frequência dos EAPVs relatados pelas pacientes e controles após a primeira dos.

Figura 5: Frequência dos EAPVs relatados pelas pacientes e controles após a primeira dose da vacina, segundo o algoritmo conditional inference trees.

Ter relatado EAPVs após dose precedente foi correlacionado com as manifestações de EAPVs após a segunda e terceira doses. Dentre 69 indivíduos que não relataram nenhum EAPV (categoria 0) após a primeira dose cerca de 90% assim se mantiveram após a segunda dose; já para 43 indivíduos que após a primeira dose tiveram EAPV local (categoria 1) foi observado que cerca de 60% continuaram com essa queixa após a 2ª dose. De todos os 104 indivíduos que não relataram EAPVs após a segunda dose cerca de 70% assim se mantiveram após a terceira dose. Na figura 6 está demonstrada a frequência dos EAPVs relatados pelas pacientes e controles após a segunda dose em relação aos que apresentaram EAPVs após a primeira dose e na figura 7 após a terceira dose em relação aos que apresentaram EAPVs após a segunda dose. Vale ressaltar que pertencer ao grupo de pacientes ou controles não influenciou a ocorrência dos EAPVs após a terceira dose.

Figura 6: Frequência dos EAPVs relatados pelas pacientes e controles após a segunda dose da vacina em relação aos que apresentaram EAPVs após a primeira dose, segundo o algoritmo conditional inference trees.

Figura 7: Frequência dos EAPVs relatados pelas pacientes e controles após a terceira dose da vacina em relação aos que apresentaram EAPVs após segunda dose, segundo o algoritmo condicional inference trees.

Avaliação da atividade da doença.

A fim de verificar qual a variação da atividade da doença das pacientes incluídas no estudo, antes e após as doses da vacina, foram utilizados os instrumentos já descritos anteriormente pertinentes a cada uma das doenças incluídas (SLEDAI para pacientes com LESJ e CMAS e MMT para pacientes com DMJ), da atividade de pele (somente para as pacientes com DMJ (grupo B)), além das medicações e dos exames laboratoriais. Para cada variável foram estabelecidos critérios de classificação para melhora, piora ou estabilidade como descrito na sessão 4.8 (métodos), as quais foram analisadas em três comparações, considerando os tempos do estudo:

- Comparação 1: entre T 3 (após duas doses) e T 1 (inclusão/ pré primeira dose);
- Comparação 2: entre T 5 (após três doses) e T 1;
- Comparação 3: entre T 5 e T 3.

Primeiramente serão demonstrados os resultados das pacientes com LESJ (grupo A) e, após, das pacientes com DMJ (grupo B).

Pacientes com LESJ (Grupo A)

Nas análises da variação na pontuação do SLEDAI, a maioria das pacientes com LESJ permaneceu com a doença inativa ($\text{SLEDAI} \leq 4$ pontos) em todas as comparações: 142 (69%) pacientes com LESJ na primeira comparação, 129 (75,4%) na segunda e 130 (76,8%) na terceira, conforme pode ser observado na figura 8.

Em relação ao aumento na pontuação do SLEDAI, 19 (9,2%) pacientes, 8 (4,7%) e 5 (3,1%), apresentaram uma piora leve (aumento entre as avaliações de 3 a 11 pontos) nas comparações 1, 2 e 3, respectivamente. Pode-se observar que o número de pacientes com piora leve foi 2 vezes menor após a terceira dose. Em apenas 1 (0,6%) ocorreu piora grave (> 12 pontos de aumento), sendo a pontuação do SLEDAI igual a 0 em T1, 3 em T 3 e 16 em T 5. Não foi estabelecida relação dessa piora grave com a administração da vacina, mas sim com a piora do acometimento renal devido à má adesão ao tratamento, sendo que a paciente não estava fazendo uso da medicação recomendada (relatório enviado pelo investigador do centro colaborador que acompanha esta paciente, anexo 15).

Destacamos que para todos os momentos avaliados, houve um maior número de pacientes que mantiveram a pontuação estável (permaneceram com a mesma pontuação ou sofreram variação menor que 3 na pontuação do SLEDAI) ou mesmo apresentaram melhora (diminuição da pontuação entre as avaliações maior ou igual a 3 pontos), entre as comparações (figura 8).

Modificações das pontuações do SLEDAI (%)

Figura 8: Modificações das pontuações do instrumento de avaliação da atividade do lúpus eritematoso sistêmico juvenil (SLEDAI) segundo os critérios analisados nas comparações 1, 2 e 3.

Um dos critérios utilizados para a definição de reativações do SELINA SLEDAI (PETRI et al., 1999; BUYON et al., 2005) é o aumento da dose de prednisona ($\geq$ dobro e leve aumento até 10 mg/dia). Nós também verificamos a variação nas doses desta droga durante as visitas do estudo, realizando as mesmas três comparações entre os momentos pré e pós vacinal, como demonstradas na figura 9.

Em 1% (2) das pacientes analisadas na primeira comparação, foi detectado aumento de 60 mg/dia na dose de prednisona. Uma das pacientes apresentou diminuição da prednisona para 20 mg/dia após a terceira dose e modificação no SLEDAI com pontuação menor que 4. A outra permaneceu em uso de prednisona igual a 60 mg/dia, porém não apresentou aumento na pontuação do SLEDAI e nas doses das outras medicações em uso (hidroxicloroquina e micofenolato mofetil) após a 3ª dose.

Vale ressaltar que, na maioria das pacientes a dose em uso da prednisona permaneceu estável, ou mesmo houve a diminuição nas doses dessa medicação, como pode ser observado na figura 9. A partir desses dados é possível dizer que, mesmo após a administração da vacina HPV quadrivalente não houve a necessidade do aumento nas doses da prednisona na maioria das pacientes com LESJ.

Modificações nas doses da Prednisona % (LESJ - Grupo A)

Figura 9: Modificações das doses da Prednisona em uso pelas pacientes com LESJ analisadas nas comparações.

Quanto às outras medicações comparadas separadamente: hidroxiclороquina (HCQ), azatioprina (AZA), micofenolato mofetil (MMF), metotrexato (MTX) e ciclosporina (CIA), os critérios utilizados para a análise das modificações do uso das medicações nas três comparações realizadas foram: suspender a medicação (melhora), permanecer em uso da medicação ou em ausência dela (estabilidade) e início da medicação (piora).

Observou-se que cerca de 90% das pacientes com LESJ mantiveram o mesmo esquema terapêutico, ou seja o uso das medicações permaneceu estável ao longo do estudo em todas as três comparações realizadas, conforme demonstra a tabela 4.

A respeito da necessidade de iniciar uma nova medicação (critério de piora) foi detectado que em menos de 5% das pacientes com LESJ houve a inclusão de uma nova medicação durante o período do estudo. Na tabela 4 estão detalhadas as análises das modificações no esquema terapêutico das meninas e adolescentes com LESJ.

Tabela 4: Modificações das medicações em uso ao longo do estudo das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil, segundo os critérios analisados nas comparações.

Critérios de comparação	Hidroxiclороquina n (%)	Azatioprina n (%)	Micofenolato Mofetil n (%)	Metotrexato n (%)	Ciclofosfamida n (%)
Comparação 1					
Suspendeu a medicação	6 (3)	9 (4,7)	13 (6,1)	13 (6,2)	7 (3,3)
Manteve com ou sem	188 (93,5)	174 (90,6)	197 (92,5)	193 (91,9)	205 (96,2)
Iniciou a medicação	7 (3,5)	9 (4,7)	3 (1,4)	4 (1,9)	1(0,5)
Comparação 2					
Suspendeu a medicação	13 (6,9)	15 (8)	13 (6,9)	4 (2,2)	9 (4,8)
Manteve com ou sem	164 (87,2)	164 (87,7)	165 (87,8)	180 (95,7)	178 (94,7)
Iniciou a medicação	11 (2,8)	8 (4,3)	10 (5,3)	4 (2,2)	1 (0,5)
Comparação 3					
Suspendeu a medicação	11 (6,1)	10 (5,9)	7 (3,6)	6 (3,2)	3 (1,6)
Manteve com ou sem	91,1 (163)	156 (91,8)	175 (91,1)	175(94,1)	182 (97,8)
Iniciou a medicação	5 (2,8)	4 (2,4)	10 (5,2)	5 (2,7)	1 (0,5)

Os biomarcadores utilizados para auxiliar na avaliação da atividade do LESJ (anti-DNA e dosagem de componentes do sistema complemento (C3 e C4)) foram analisados quanto às modificações que sofreram ao longo do período do estudo.

Conforme pode se observar na tabela 5, ocorreram discretas diferenças entre as comparações, considerando melhora (valores antes alterados e após dentro dos parâmetros de normalidade) e piora (antes dentro dos parâmetros de normalidade e após alterados) com

destaque para o Anti-DNA, no qual observamos com maior frequência melhora do que piora. Destacamos que entre 79,2% à 88,7% das pacientes com LESJ mantiveram estabilidade nos exames avaliados, ou seja, a maioria não apresentou modificações (tabela 5).

Referente aos outros exames analisados das pacientes com LESJ, como os exames de hemograma (hemoglobina, linfócitos e plaquetas) e de prova inflamatória (PCR e VHS) a maioria permaneceu estável durante o período do estudo.

As tabelas com as análises do hemograma encontra-se no anexo 19 e do PCR e VHS no anexo 20.

Tabela 5: Modificações dos exames C 3, C 4 e Anti-DNA das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil segundo os critérios de melhora, estabilidade segundo os critérios analisados nas comparações.

Critérios de comparação	C 3 % (n)		C 4 % (n)		Anti-DNA % (n)
Comparação 1					
Melhora	7 (5,3)		7 (5,6)		9 (13,2)
Estável	112 (84,8)		110 (88,7)		55 (80,9)
Piora	13 (9,8)		7 (5,6)		4 (5,9)
Comparação 2					
Melhora	5 (4,1)		11 (10,3)		8 (15,1)
Estável	103 (84,4)		86 (80,4)		42 (79,2)
Piora	14 (11,5)		10 (9,3)		3 (5,7)
Comparação 3					
Melhora	8 (7,2)		6 (5,7)		4 (6,2)
Estável	96 (86,5)		89 (84,8)		56 (86,2)
Piora	7 (6,3)		10 (9,5)		5 (7,7)

Pacientes com DMJ (Grupo B)

As modificações encontradas nos instrumentos utilizados para avaliação da atividade da DMJ (CMAS e/ou MMT) estão demonstradas na figura 10. A partir das análises foi observada piora na pontuação (diminuição na pontuação entre as avaliações $\geq 20\%$ do CMAS e/ou do MMT) em apenas 1 (2,3%) paciente com DMJ, em 5 (12,5%) e em 4 (10,5%), nas comparações 1, 2 e 3 respectivamente. Estas alterações na atividade da doença foram analisadas em conjunto com exames laboratoriais, medicações utilizadas e a evolução da doença durante o estudo e em nenhuma foi estabelecida relação com as aplicações das doses da vacina após discussão com os reumatologistas responsáveis pelo seguimento das pacientes em cada centro participante.

Modificações nas pontuações do CMAS/MMT

Figura 10: Modificações das pontuações dos instrumentos (CMAS/ MMT) de avaliação da dermatomiosite juvenil segundo os critérios analisados nas comparações.

Dentre todas as 48 pacientes com DMJ que completaram o estudo, apresentavam manifestações cutâneas, na comparação 1, de rash, gottron e heliotropo: 9 (18,8%) pacientes, 13 (27,1%) e 7 (14,6%), respectivamente. Esse total manteve-se semelhante nas comparações 2 e 3, entretanto, essas manifestações encontravam-se mais atenuadas (melhora) do que agravadas (piora) entre todas as comparações. Esta análise pode ser observada na tabela 6. Portanto, tais resultados nos permitem dizer que a maioria das pacientes não apresentaram piora das manifestações que costumam ser recorrentes na população com DMJ, mesmo após a administração da vacina HPV quadrivalente.

Tabela 6: Modificações das manifestações de pele das pacientes com dermatomiosite juvenil, segundo os critérios analisados nas comparações.

Crítérios de comparação	Rash n (%)	Gotttron n (%)	Heliotropo n (%)
Comparação 1			
Melhora	2 (22,2)	2 (16,6)	4 (57,1)
Estável	6 (66,7)	10 (83,3)	2 (28,5)
Piora	1 (11,1)	0	1 (14,2)
Comparação 2			
Melhora	5 (62,5)	2 (18,1)	3 (37,5)
Estável	2 (25)	9 (81,8)	3 (37,5)
Piora	1 (12,5)	0	2 (25)
Comparação 3			
Melhora	6 (66,7)	1 (10)	2 (28,6)
Estável	2 (22,2)	9 (90)	3 (42,9)
Piora	1 (11,1)	0	2 (28,6)

Nas análises das medicações (mesmos critérios já descritos para as pacientes com LESJ), a maioria das pacientes com DMJ manteve o mesmo esquema terapêutico (estável) em todas as comparações. Na tabela 7 está a descrição da análise de comparações das medicações, exceto para a prednisona, que foi analisada separadamente.

Observou-se que somente 1 (2,2%) paciente iniciou nova medicação durante a comparação 1. A medicação foi metotrexato sendo a dosagem igual a 10 mg/dia; no entanto, em T 5 (após as três doses) essa medicação foi suspensa, por melhora do quadro.

Além disso, nova inclusão de azatioprina (AZA) e ciclosporina (CIA) ocorreu apenas em 1 (2,2%) paciente, para cada uma destas medicações, durante T 5 devido à sintomas que essa paciente apresentava com frequência durante as consultas clínicas

anteriores, sendo que não houve piora da atividade da doença. Esta conclusão foi realizada em conjunto entre o centro coordenador e o responsável pelo serviço de reumatologia do centro de seguimento da paciente.

Faziam uso de ciclofosfamida durante o estudo apenas 3 pacientes com DMJ; 1 paciente recebeu dois pulsos de ciclofosfamida durante o estudo e 2 pacientes realizaram três pulsos; sendo que estas evoluíram com diminuição da atividade da doença até a estabilização dos exames e sintomas, inclusive para 1 paciente foi retirada essa medicação.

Tabela 7: Modificações das medicações em uso ao longo do estudo das pacientes com dermatomiosite juvenil, segundo os critérios analisados nas comparações.

Crítérios de comparação	Hidroxicloroquina n (%)	Azatioprina n (%)	Micofenolato Mofetil n (%)	Metotrexato n (%)	Ciclofosfamida n (%)
Comparação 1					
Suspendeu a medicação	0	0	0	2,2 (1)	6 (3)
Manteve com ou sem	100 (47)	100 (47)	100 (46)	95,6 (43)	94 (47)
Iniciou a medicação	0	0	0	2,2 (1)	0
Comparação 2					
Suspendeu a medicação	0	0,0	0	2,2 (1)	6,7 (3)
Manteve com ou sem	100 (46)	98 (44)	95,6 (43)	95,6 (43)	91,1 (41)
Iniciou a medicação	0	2,2 (1)	4,4 (2)	2,2 (1)	2,2 (1)
Comparação 3					
Suspendeu a medicação	0	2,2 (1)	0	4,4 (2)	2,2 (1)
Manteve com ou sem	100 (46)	95,6 (43)	97,8 (44)	88,9 (40)	95,6 (43)
Iniciou a medicação	0	2,2 (1)	2,2 (1)	6,7 (3)	2,2 (1)

Nas análises das enzimas utilizadas para avaliar o acometimento muscular nas pacientes com DMJ: CPK (creatinofosfoquinase), aldolase e LDH (lactato desidrogenase), vale destacar que as pacientes apresentaram mais frequentemente melhora do que piora, além de que as enzimas musculares permaneceram estáveis na maioria das pacientes com DMJ. Estes resultados demonstram que o acometimento muscular não se exacerbou na maioria das pacientes com DMJ, mesmo após a vacinação. Na tabela 8, esta demonstrada a análise detalhada destes exames.

Tabela 8: Modificações das enzimas musculares: CPK, Aldolase e LDH das pacientes com dermatomiosite juvenil segundo os critérios analisados nas comparações.

Crítérios de comparação	CPK % (n)	Aldolase % (n)	LDH % (n)
Comparação 1			
Melhora	5 (17,2)	0	2 (8)
Estável	19 (65,5)	12 (85,7)	23 (92)
Piora	5 (17,2)	2 (14,3)	0,0
Comparação 2			
Melhora	4 (15,4)	0	0
Estável	20 (76,9)	10 (100)	9 (100)
Piora	2 (7,7)	0	0
Comparação 3			
Melhora	3 (13,6)	0	8 (61,5)
Estável	17 (77,3)	5 (100)	5 (38,5)
Piora	2 (9,1)	0	0

CPK: Creatinofosfoquinase, LDH: lactato desidrogenase.

Referente aos marcadores de inflamação (PCR e VHS) também coletados entre as pacientes com DMJ, o resultado na maioria permaneceu estável durante o período do estudo. A tabela com as análises destes exames está demonstrada no anexo 20, em conjunto com as análises das pacientes com LESJ.

Análise conjunta de pacientes com LESJ e DMJ.

Para a avaliar a variação nas doses de prednisona durante o estudo, medicamento muito utilizado no manejo terapêutico de pacientes com LESJ e DMJ e causador de efeitos adversos diversos a curto e a longo prazo (SEGURO; ROSARIO; SHOENFELD, 2013; TOUMA; UROWITZ, 2016), foram estratificadas em: nenhuma, menor que 10 mg/dia, entre 10 a 20 mg/dia e maior que 20mg/dia. Os valores em frequência observados nos três momentos avaliados estão demonstradas na figura 11.

Cerca de 45% das pacientes com LESJ (grupo A) não estavam em uso dessa medicação. Também pôde ser observado que a minoria (menos de 7%) das pacientes recebiam altas doses de prednisona (maior que 20 mg/dia) ao longo do estudo.

Semelhantemente ao grupo A, a minoria (menos de 10,5%) das pacientes com DMJ também estavam em uso de doses maiores que 20 mg/dia. Pode-se observar também que a dosagem diminuiu de 10,4% detectada durante a inclusão, para 4,3 % após as três doses, ou seja, foi 2,4 vezes menor. A análise detalhada das doses de prednisona utilizadas pelas pacientes em ambos os grupos durante o estudo está na figura 11.

Figura 11: Doses estratificadas da prednisona para as pacientes com LESJ (Grupo A) e com DMJ (grupo B), no momento inclusão, pós 2 doses e pós 3 doses.

6. *Discussão*

6. DISCUSSÃO

Até o presente momento, este é o estudo prospectivo que incluiu o maior número de pacientes com LESJ e DMJ com o objetivo de avaliar a segurança da vacina HPV. Foram administradas 582 doses em 222 pacientes com LESJ, 112 doses em 48 pacientes com DMJ e 129 doses em 41 controles saudáveis, totalizando 823 doses da vacina HPV quadrivalente e 311 participantes.

Devido as pacientes com DAIs apresentarem maior risco de infecção pelo HPV e de evolução para lesões carcinogênicas do que os indivíduos saudáveis, e do conhecimento de que a vacinação contra o HPV é a melhor medida de prevenção, esta deveria ser amplamente indicada de forma prioritária e irrestrita para este grupo particular de pacientes.

No entanto a segurança da vacinação em pacientes portadores de DAIs ainda é assunto de discussões entre profissionais da saúde e de dúvidas entre a população em geral, sendo a maior preocupação o risco potencial das vacinas em desencadear ou agravar os sintomas destas doenças (GROOT; HEIJSTEK; WULFFRAAT, 2015; GREIN et al., 2016; WRAITH; GOLDMAN; LAMBERT, 2003).

O Brasil e outros países da América Latina têm encontrado obstáculos na vacinação contra o HPV, entre eles destacam-se: recomendação insuficiente por parte da classe médica, barreiras culturais e o conhecimento limitado e equivocado a respeito da segurança da vacina (NOGUEIRA-RODRIGUES et al., 2017), sendo que a preocupação com a segurança e os receios em relação aos eventos adversos são os principais motivos relatados pelos pais para justificar a recusa da administração da vacina em seus filhos (TUNG; MACHALEK; GARLAND, 2016; TRIM et al., 2012). Assim, com os resultados do nosso estudo, esperamos contribuir para restaurar a confiança na vacina e demonstrar que pode ser feita com segurança em meninas e adolescentes com LESJ e DMJ.

Em relação aos eventos adversos pós-vacinação (EAPV) o nosso estudo demonstrou que, no geral, foram leves e de curta duração com resolução espontânea. Um resultado importante foi que após a terceira dose da vacina a frequência de pacientes que não relataram EAPVs foi maior do que a de controles. Nenhum participante necessitou de atendimento médico ou hospitalização, não houve relato de evento adverso grave (EAG) relacionado a vacina HPV quadrivalente.

Apesar da ocorrência de quatro óbitos durante o período do estudo, nenhum deles foi associado à vacinação. Além disso, já foi demonstrada que a taxa de mortalidade do LESJ gira em torno de 10% ao ano (FATEMI et al., 2016) e assim 4 óbitos dentre 222 pacientes (1,8%) é um número aquém da taxa de mortalidade nos portadores dessa doença nesta faixa etária. Corroborando com nossos dados, uma análise retrospectiva realizada nos Estados Unidos pelo *National Hospital Discharge Survey*, demonstrou que não houve aumento na frequência de internações ou de admissões nos serviços de emergências relacionadas à exposição a vacina HPV em pacientes com LES, desde a introdução da vacina no ano de 2006 (PELLEGRINO et al., 2014).

Os EAPVs locais apresentaram frequências semelhantes entre os pacientes e controles, inclusive os controles apresentaram maior ocorrência de EAPVs locais do que as pacientes após a primeira e a segunda doses. Também foram comparáveis aos seis estudos clínicos que serviram de base para aprovação da vacina HPV quadrivalente pela ANVISA (MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA, 2016), demonstrando que as ocorrências desses EAPVs nas pacientes com LESJ e DMJ não foi superior às dos 6.995 indivíduos saudáveis incluídos nos estudos pivotais (MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA, 2016). Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo prospectivo recente, que avaliou a segurança e imunogenicidade da vacina HPV quadrivalente em 34 mulheres de 19 a 50 anos com LES (DHAR et al., 2017).

Foi demonstrado através do cálculo da razão de prevalência e da análise realizada pelo algoritmo *conditional inference trees* que não houve diferenças entre ter diagnóstico de LESJ ou DMJ quanto à influência na ocorrência de EAPVs. Dessa forma podemos concluir que as pacientes reagiram de forma semelhante à vacina contra o HPV. Este resultado é de grande relevância, pois até o presente momento não há estudos que avaliaram a segurança da vacina contra o HPV em pacientes com DMJ.

Em relação aos EAPVs sistêmicos houve diminuição das ocorrências dos relatos de alterações de pele, náusea, fadiga, cefaleia e dor muscular referidos pelas pacientes quando comparados entre pós 1ª e 3ª doses.

Interessante observação que, alguns dos eventos adversos houve maior ocorrência nas pacientes do que nos controles, como dores musculares e articulares, alterações de

pele e náuseas. Entretanto, fica difícil estabelecer uma correlação entre estes EAPVs sistêmicos relatados pelas pacientes somente à vacinação, dado que são sintomas referidos constantemente em pacientes com LESJ e DMJ, pois fazem parte do quadro clínico dessas doenças. Como demonstrado em um estudo multicêntrico brasileiro, no qual um dos objetivos foi descrever as manifestações clínicas de 178 pacientes com dermatomiosite juvenil e 9 com polimiosite juvenil, demonstrou que a fraqueza muscular estava presente em 95,8%, mialgia em 62,4%, artralgia em 55,9%, fadiga em 53,4% e cefaleia em 19% dos pacientes analisados (SATO et al., 2009).

Esta questão também foi abordada no estudo de Dhar et al. (2017), no qual os autores tiveram o cuidado de delegar a avaliação da segurança e o monitoramento dos EAPVs ao *Local Data Safety Monitoring Board* que reportava os resultados ao FDA, concluindo, conjuntamente com os investigadores, que a vacina foi segura e bem tolerada. Durante este estudo ocorreram 9 eventos adversos graves e 90% de eventos adversos sistêmicos sendo que não foram relacionados à vacina, mas sim aos sistemas: musculoesquelético (106 relatos), nervoso (98, sendo a maioria cefaleia), gastrointestinal (49) e dermatológico (45), além de que nenhum paciente apresentou reativação do LES.

Quanto a avaliação de atividade da doença, observamos que a maioria das pacientes com LESJ permaneceu com a doença inativa (média igual a 74,7%) durante todo o período do estudo. Reativações leves a moderadas ocorreram em minoria (menos de 9%), considerando todas as doses da vacina. Entre as pacientes com DMJ a maioria (média igual a 91,5%) também permaneceu com a doença inativa. Piora, ou seja, diminuição na pontuação do CMAS e/ou do MMT ocorreram em menos de 10% das pacientes. As alterações na atividade de ambas as doenças foram analisadas em conjunto com exames laboratoriais, medicações utilizadas e a evolução da doença durante o estudo e em nenhuma foi estabelecida relação com as aplicações das doses da vacina após discussão com os reumatologistas responsáveis pelo seguimento das pacientes em cada centro participante.

Em nosso estudo incluímos as pacientes em suas condições de saúde e doença reais, desta forma não houve restrição das medicações em uso para inclusão no estudo, assim conseguimos verificar que a vacina foi segura mesmo com o uso das medicações constantemente prescritas para pacientes com LESJ e DMJ. Corroborando com nossos

achados, os estudos realizados por Soybilgic et al. (2013) e por Mok et al. (2013) demonstraram que não houve mudanças significativas nos títulos de Anti-DNA nem nos níveis de C3, C4, VHS e PCR após a vacinação contra o HPV em pacientes com LES, demonstrando assim que a vacina não teve relação com o aumento desses exames.

O aumento da dose de prednisona é também considerado na avaliação de reativação do LES pelo SELENA SLEDAI. A maioria das pacientes permaneceu com as doses estáveis, inclusive a diminuição na dose ocorreu mais frequentemente do que o aumento. Esses dados foram positivos, visto que a prednisona é uma das medicações mais utilizadas no tratamento destes pacientes. Apostolopoulos e Morand (2016) sugerem que o uso prolongado de glicocorticóides em pacientes com LES está associado a efeitos nocivos sobre os desfechos da doença. O estudo de Sawah et al. (2015) identificou que o risco de danos em pacientes com LES aumenta 2,5 vezes nos expostos a doses médias maiores que 20mg/dia em comparação com 7,5 mg/dia.

Através das nossas análises demonstramos que a idade, o número de doses realizadas durante ou previamente ao estudo e as pontuações dos instrumentos de medida da atividade da doença (SLEDAI para LESJ e CMAS/MMT para DMJ) não influenciaram na ocorrência dos EAPVs, ou seja, possuir idade entre 9 a 13 anos ou entre 14 a 20 anos, ter recebido 1 ou 2 doses da vacina quadrivalente previamente ao estudo e estar com as doenças em atividade não aumentaram a ocorrência de EAPVs locais e/ou sistêmicos das pacientes.

Vale destacar que outros estudos neste perfil de pacientes envolvendo a vacina da Hepatite B, também uma vacina recombinante semelhante à quadrivalente do HPV, demonstraram segurança. Um exemplo é o estudo prospectivo que avaliou a segurança e a eficácia da vacina Hepatite B recombinante em 28 pacientes com LES entre 18 a 50 anos de idade, no qual nenhuma mudança significativa nas médias do SLEDAI foi observada após cada dose da vacina ($p = 0,11$) e as ocorrências de reativações do LES (11%) foram semelhantes às encontradas no ano prévio à vacinação ($p = 0,46$). Os autores concluíram que a vacina em pacientes com LES foi segura e a resposta adequada (KURUMA et al., 2007).

Um outro estudo mais atual, caso-controle, que avaliou a segurança da vacina influenza (H1N1) em 30 pacientes com DMJ e 81 controles saudáveis demonstrou que

nenhum paciente apresentou piora clínica, laboratorial e/ou reativação da doença; e que os eventos adversos locais e sistêmicos após a vacinação foram leves, com frequência semelhante entre os pacientes e controles (GUISSA et al. 2012).

Não podemos deixar de mencionar que a maior dificuldade do nosso estudo foi conseguir que todas as pacientes incluídas completassem as avaliações, de acordo com o protocolo previsto. É importante ressaltar, porém, que em um estudo como o nosso “de vida real” que incluiu pacientes que estavam em acompanhamento nos ambulatórios dos centros envolvidos, sabidamente haviam dificuldades inerentes ao manejo clínico e terapêutico relacionadas a influência e interação de diversos fatores: socioeconômicos, psicológicos, biológicos, mudanças no corpo e na mente devido à puberdade, doença crônica e a necessidade de seguimento clínico constante de modo que estávamos frente a um risco potencial de comprometer o cumprimento do protocolo pré-estabelecido e consequentemente na completude de algumas avaliações. Por outro lado, este foi um caminho corajoso de enfrentar a realidade e executar um estudo que pudesse beneficiar o maior número de pacientes primeiramente com o acesso a três doses da vacina, visto que as adolescentes maiores de 14 anos não são contempladas pelo PNI com a vacina HPV até o momento; e, a longo prazo estar mais próximo de incluir um número suficientemente grande de pacientes para demonstrar a segurança da vacina e respaldar a indicação para este grupo, inclusive pelos órgãos públicos.

Outro fator que gostaríamos de mencionar como uma dificuldade foi o de encontrar validação na literatura para a avaliação de piora da atividade clínica da doença nos pacientes com LESJ e DMJ, visto que a maioria dos instrumentos disponíveis foram desenvolvidos e validados para avaliação da melhora, utilizados em estudos clínicos para comparar efeitos de tratamentos.

Porém, a luz do nosso conhecimento e do que conseguimos utilizar para nossas avaliações, de uma forma geral os estudos publicados na literatura, até então, corroboram com os nossos resultados de que a vacina HPV quadrivalente é segura e não foi associada com a reativação ou piora na atividade das doenças avaliadas.

Acreditamos que com os resultados deste estudo, algumas questões importantes às frequentes dúvidas e receios em relação a vacina HPV possam ser respondidas e contribua para modificar o conhecimento a respeito da segurança da vacina, e, esperamos que

através da divulgação e publicação destes dados, médicos e outros profissionais da saúde possam recomendar e incentivar a vacina HPV com mais segurança para meninas e adolescentes com LESJ e DMJ para que essa população de risco possa se beneficiar da proteção conferida pela vacina.

7. Conclusões

7 CONCLUSÕES

A vacina HPV quadrivalente demonstrou ser segura e bem tolerada nas meninas e adolescentes com LESJ e DMJ.

Durante o estudo não ocorreu evento adverso grave (EAG) e a frequência da maioria dos eventos adversos pós-vacinação (EAPVs) foram semelhantes entre as pacientes e controles e também comparáveis aos EAPVs das meninas e mulheres saudáveis incluídas nos estudos originais da vacina.

A vacina não influenciou na atividade da doença nos grupos de pacientes estudados, inclusive naquelas sob tratamento com prednisona, hidroxicloroquina, azatioprina, micofenolato mofetil, metotrexate e ciclosporina.

Portanto, deve ser recomendada para este grupo especial de pacientes que apresenta risco aumentado da infecção pelo HPV e suas complicações.

8. Referências

8. RERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. Capítulo 14: Tolerância Imunológica e Autoimunidade. In: ABBAS, Abul K. **Imunologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 319-344.

APOSTOLOPOULOS, Diane; MORAND, Eric F. It hasn't gone away: the problem of glucocorticoid use in lupus remains. **Rheumatology**, [s.l.], p.114-122, 24 dez. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew406>.

BARR, Susan G. et al. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, [s.l.], v. 42, n. 12, p.2682-2688, dez. 1999. Wiley-Blackwell. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199912\)42:123.0.co;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199912)42:123.0.co;2-6).

BOHAN, Anthony; PETER, James B. Polymyositis and Dermatomyositis. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 292, n. 7, p.344-347, 13 fev. 1975. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejm197502132920706>.

BOMBARDIER, Claire et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. **Arthritis & Rheumatism**, [s.l.], v. 35, n. 6, p.630-640, jun. 1992. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780350606>.

BORBA, Eduardo Ferreira et al. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s.l.], v. 48, n. 4, p.196-207, ago. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042008000400002>.

BRASÍLIA. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis (Ed.). **Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 254 p.

BRUNNER, Hermine I. et al. Sensitivity of the systemic lupus erythematosus disease activity index, British Isles lupus assessment group index, and systemic lupus activity measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, [s.l.], v. 42, n. 7, p.1354-1360, jul. 1999. Wiley-Blackwell. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199907\)42:73.0.co;2-4](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:73.0.co;2-4).

BUYON, Jill P. et al. The Effect of Combined Estrogen and Progesterone Hormone Replacement Therapy on Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Trial. **Annals of Internal Medicine**, [s.l.], v. 142, n. 121, p.953-962, 21 jun. 2005. American College of Physicians. http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-142-12_part_1-200506210-00004

BZHALAVA, Davit; EKLUND, Carina; DILLNER, Joakim. International standardization and classification of human papillomavirus types. **Virology**, [s.l.], v. 476, p.341-344, fev. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.028>.

CAMPANER, Adriana; MOREIRA JÚNIOR, Edson Duarte; VILLA, Luisa Lina. **Guia do HPV**: Entenda de vez os papilomavírus humanos, as doenças que causam e o que já é possível fazer para evitá-los. Disponível em: <[http://www.incthpv.org.br/upl/pdf/130198401720254616_Guia do HPV Julho 2013.pdf](http://www.incthpv.org.br/upl/pdf/130198401720254616_Guia%20do%20HPV%20Julho%202013.pdf)>. Acesso em: 1 jul. 2013.

CONTI, Fabrizio; REZAI, Soheila; VALESINI, Guido. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. **Autoimmunity Reviews**, [s.l.], v. 8, n. 2, p.124-128, dez. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.007>.

DHAR, J. Patricia et al. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. **Vaccine**, [s.l.], v. 35, n. 20, p.2642-2646, maio 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.001>.

FATEMI, Alimohammad et al. The association between initial manifestations of childhood-onset systemic lupus erythematosus and the survival. **International Journal Of Rheumatic Diseases**, [s.l.], v. 19, n. 10, p.974-980, 3 dez. 2015. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.12807>.

FERREIRA, Isabel; ISENBERG, David. Vaccines and biologics. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, [s.l.], v. 73, n. 8, p.1446-1454, 20 maio 2014. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205246>.

FREIRE, E. A. M.; SOUTO, L. M.; CICONELLI, R. M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 1, p. 70-80, 2011.

GARLAND, Suzanne M. Human papillomavirus update with a particular focus on cervical disease. **Pathology**, [s.l.], v. 34, n. 3, p.213-224, 2002.

GLADMAN, Dafna D.; IBÁÑEZ, Dominique; UROWITZ, Murray B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. **The Journal of Rheumatology**, [s.l.], v. 29, n. 2, p.288-291, fev. 2002

GREIN, Ingrid Herta Rotstein et al. HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know. **Pediatric Rheumatology**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.12-20, 8 mar. 2016. Springer Nature.

GROOT, Noortje; HEIJSTEK, Marloes W.; WULFFRAAT, Nico M.. Vaccinations in Paediatric Rheumatology: an Update on Current Developments. **Current Rheumatology Reports**, [s.l.], v. 17, n. 7, p.46-86, 30 maio 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-015-0519-y>.

GUIA DE IMUNIZAÇÃO SBIM/SBR – REUMATOLOGIA. São Paulo: Magic | Rm, 2014/2015. Anual. Disponível em: <<https://sbim.org.br/images/files/guia-reumato-sbim-sbr-141014-141205a-web.pdf>>. Acesso em: 25 de maio de 2017.

GUISSA, V.R. et al. Influenza A H1N1/2009 vaccine in juvenile dermatomyositis: reduced immunogenicity in patients under immunosuppressive therapy. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 30, n. 4, p.583-588, 2012.

HAWKER, G. et al. A reliability study of SLEDAI: A disease activity index for systemic lupus erythematosus. **Journal of Rheumatology**, [s.l.], v. 20, n. 4, p.657-660, 1993.

HEIJSTEK, Marloes W.; et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. **Ann Rheum Dis**, v. 73, n. 8, p.1500-15007, 2014.

HEIJSTEK, Marloes W. et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. **Jama**, v. 309, n. 23, p.2449-2456, 2013.

HINDERER Katherine; HINDERER Steven. Muscle strength development and assessment in children and adolescents. In: Harms-Ringdahl K, editor. Muscle strength. Edinburgh: Churchill Livingstone; p. 93–140, 1993.

HOTHORN TORSTEN; HORNIK KURT; ZEILEIS ACHIM. Ctree: Conditional inference trees, Vignette R package partykit version 1.1-1. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/web/packages/partykit/vignettes/ctree.pdf>>

IACCARINO, Luca et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. **Journal of Autoimmunity**, [s.l.], v. 48-49, p.122-127, fev. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2013.11.005>.

INCA. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero, p. 5, 2011. Versão revista e ampliada do Programa Viva Mulher. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/PROGRAMA_UTERO_internet.PDF>

INFORME TÉCNICO DA VACINA PAPILOMAVÍRUS HUMANO 6, 11, 16 E 18 (RECOMBINANTE), 2015. Disponível em: <http://saude.es.gov.br/Media/sesa/PEI/Informe_Tecnico_Vacina_HPV_1_dose_2015.pdf>

KAUL, Arvind et al. Systemic lupus erythematosus. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 2, p.16039, 16 jun. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>.

KENDALL, Florence Peterson et al. **Muscles: Testing and Function:** with Posture and Pain. 5. ed. [s.l]: Williams & Wilkins, 2005. 560 p.

KLUMB, E.M. et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? **Lupus**, [s.l.], v. 19, n. 13, p.1485-1491, 6 jul. 2010.

KURUMA, K.a.m. et al. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, [s.l.], v. 16, n. 5, p.350-354, maio 2007. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307078225>.

LETO, Maria das Graças Pereira et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **An. Bras. Dermatol.** Rio de Janeiro, v. 86, n. 2, p. 306-317, Apr. 2011. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036505962011000200014&lng=en&nrm=iso>. Access on 21 Nov. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962011000200014>.

LIZANO, Marcela; BERUMEN, Jaime; GARCÍA-CARRANCÁ, Alejandro. HPV-related Carcinogenesis: Basic Concepts, Viral Types and Variants. **Archives Of Medical Research**, [s.l.], v. 40, n. 6, p.428-434, ago. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.06.001>.

LOVELL, Daniel J. et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: II. The childhood myositis assessment scale (CMAS). **Arthritis & Rheumatism**, [s.l.], v. 42, n. 10, p.2213-2219, out. 1999. Wiley-Blackwell. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199910\)42:103.0.co;2-8](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199910)42:103.0.co;2-8).

LUBE, G., et al. Condyloma acuminatum by human papilloma virus infection in childhood-systemic lupus erythematosus patients. **Acta Porto Reumatol**, v. 39, n. 2, p. 182-187, 2014.

MALATTIA, C.; MARTINI, A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 27, n. 3, p. 351–362, 2013.

MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA (Brasil). Anvisa. GARDASIL® vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante): INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22394452016&pIdAnexo=3852870>. Acesso em: 20 jun. 2016.

MILLER, F W et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. **Rheumatology (oxford)**, Londres, v. 40, n. 11, p.1262-1273, nov. 2001

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ministério da Saúde realiza mobilização para incentivar segunda dose contra o HPV.** Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2015/saude_realiza_mobilizacao_para_incentivar_2_dose_contra_hpv>. Acesso em: 11 set. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>>

MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. **Nota informativa conjunta nº 01/2015-CGONI/DEVIT-DST/AIDS/SVS/MS**. Brasília, 29 de janeiro de 2015. Disponível em: <<http://aids.saude.pa.gov.br/wp-content/uploads/2015/03/Nota-informativa-conjunta-01-2015-Vacina-HPV-MS.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2017.

MOK, Chi Chiu et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. **Annals of The Rheumatic Diseases**, [s.l.], v. 72, n. 5, p.659-664, 15 maio 2012.

MOXON, Richard; SIEGRIST, Claire-Anne. The next decade of vaccines: societal and scientific challenges. **The Lancet**, v. 378, n. 9788, p.348-359, jul. 2011.

MURDACA, Giuseppe et al. Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: Current views upon safety and immunogenicity. **Autoimmunity Reviews**, [s.l.], v. 13, n. 2, p.75-84, fev. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.07.007>.

NATH, Rahul et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. **Arthritis and rheumatism**, [s.l.], v. 57, n. 4, p. 619-625, apr. 2007.

NIKOLAKIS, Georgios et al. Multiple HPV-Induced Squamous Cell Carcinomas on the Fingers of a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. **Case Reports In Dermatology**. S.l., p. 329-334. 19 nov. 2015.

NIVED, Per et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy. **Vaccine**, [s.l.], v. 35, n. 29, p.3639-3646, jun. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.044>.

NOGUEIRA-RODRIGUES, Angelica et al. An alert to Latin America: Current human papillomavirus vaccination trends highlight key barriers to successful implementation. **Cancer**, [s.l.], v. 123, n. 12, p.2193-2199, 25 abr. 2017. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30647>.

PLUMMER, Martyn et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, [s.l.], v. 4, n. 9, p.609-616, set. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(16\)30143-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(16)30143-7).

PELLEGRINO, P.; RADICE, S.; CLEMENTI, E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. **Vaccine**, v. 33, n. 30, p.3444-3449, 2015.

PELLEGRINO, Paolo et al. Human Papillomavirus Vaccine in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Epidemiology**, [s.l.], v. 25, n. 1, p.155-156, jan. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ede.0000000000000033>.

PETRI, Michelle et al. Combined Oral Contraceptives in Women with Systemic Lupus Erythematosus. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 353, n. 24, p.2550-2558, 15 dez. 2005. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa051135>

PETRI, Michelle; BUYON, Jill; KIM, Mimi. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. **Lupus**, [s.l.], v. 8, n. 8, p.685-691, out. 1999. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1191/096120399680411281>

PETTERSSON, S. et al. An exploration of patient-reported symptoms in systemic lupus erythematosus and the relationship to health-related quality of life. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 41, n. 5, p.383-390, 2012.

PILEGGI, G.S.; SOUZA, C. B. S.; FERRIANI, V. P. L. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. **Arthritis Care Res**, v. 62, n. 7, p.1034-1039, 2010.

RIDER, L. G.; NISTALA, K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. **Journal of Internal Medicine**, [s.l.], v. 280, n. 1, p.24-38, 30 mar. 2016. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12444>.

RIDER, Lisa G et al. Defining Clinical Improvement in Adult and Juvenile Myositis. **The Journal of Rheumatology**, [s.l.], v. 30, n. 3, p.603-617, mar. 2003.

RIDER, Lisa G. et al. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. **Arthritis & Rheumatism**, [s.l.], v. 50, n. 7, p.2281-2290, 2004. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/art.20349>.

RIDER, Lisa G. et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment

RUBIN, L. G. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 58, n. 3, p. 309–318, 2014

RUPERTO, N. Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis.

Rheumatology, [s.l.], v. 42, n. 12, p.1452-1459, 27 jun. 2003. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg403>.

RUPERTO, Nicolino et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization/American College of Rheumatology provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: Prospective validation of the definition of improvement. **Arthritis & Rheumatism**, [s.l.], v. 55, n. 3, p.355-363, 15 jun. 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/art.22002>

RUS, V.; MAURY, E.E.; HOCHBERG, M.C. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois lupus erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 34-44.

SATO, Juliana Oliveira et al. A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases. **Paediatric Rheumatology**, s.l, v. 27, n. 6, p.1031-1038, nov./dez. 2009.

SAWAH, S. Al et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus--the Hopkins Lupus Cohort. **Lupus Science & Medicine**, [s.l.], v. 2, n. 1, 11 mar. 2015. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2014-000066>.

SCHILLER, J.T; CASTELLSAGUÉ, X; GARLAND, S.M. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. **Vaccine**, v. 30, p. 123-138, 2012.

SCHMEDING, A.; SCHNEIDER, M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.363-375, jun. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.009>.

SEGURO, Luciana P.c.; ROSARIO, Cristina; SHOENFELD, Yehuda. Long-term complications of past glucocorticoid use. **Autoimmunity Reviews**, [s.l.], v. 12, n. 5, p.629-632, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.12.002>.

SHAH, Mona et al. The Clinical Phenotypes of the Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. **Medicine**, [s.l.], v. 92, n. 1, p.25-41, jan. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.0b013e31827f264d>

SILVA, Clovis Artur.; AVCIN, Tadej; BRUNNER, Hermine I. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. **Arthritis Care & Research**, [s.l.], v. 64, n. 12, p.1787-1793, 28 nov. 2012. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21757>.

SILVA, Clovis Artur et al. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. **Expert Review of Clinical Immunology**, [s.l.], v. 12, n. 3, p.301-313, 15 dez. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1586/1744666x.2016.1123621>.

SKARE, Thelma Larocca; ROCHA, Bruno Vinícius da. Câncer cervical e de mama em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s.l.], v. 36, n. 8, p.367-371, ago. 2014.

SOYBILGIC, Arzu et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. **Pediatric Rheumatology**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.29-36, 2013. Springer Nature.

TAM, L. et al. Natural History of Cervical Papilloma Virus Infection in Systemic Lupus Erythematosus -- A Prospective Cohort Study. **The Journal of Rheumatology**, [s.l.], v. 37, n. 2, p.330-340, 23 dez. 2009. The Journal of Rheumatology. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090644>.

TAN E.M., COHEN A.S., FRIES J.F., et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 25, p.1271 – 1277, 1982.

TOUMA, Zahi; UROWITZ, Murray B. Systemic Glucocorticoids. **Systemic Lupus Erythematosus**, [s.l.], p.521-531, 2016. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-801917-7.00061-9>.

TRIM, Kristina et al. Parental Knowledge, Attitudes, and Behaviours towards Human Papillomavirus Vaccination for Their Children: A Systematic Review from 2001 to 2011. **Obstetrics And Gynecology International**, [s.l.], v. 2012, p.1-12, 2012. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/921236>.

TUNG, Iris L. Y.; MACHALEK, Dorothy A.; GARLAND, Suzanne M.. Attitudes, Knowledge and Factors Associated with Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Uptake in Adolescent Girls and Young Women in Victoria, Australia. **Plos One**, [s.l.], v. 11, n. 8, 26 ago. 2016. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0161846>.

UROWITZ, Murray et al. Sensitivity to change of 3 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indices: international validation. **Journal of Rheumatology**, [s.l.], v. 21, p.1468-1471, 1994.

WRAITH, David C; GOLDMAN, Michel; LAMBERT, Paul-henri. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? **The Lancet**, [s.l.], v. 362, n. 9396, p.1659-1666, nov. 2003.

YEE, Chee-seng et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 index: A reliable tool for assessment of systemic lupus erythematosus activity. **Arthritis & Rheumatism**, [s.l.], v. 54, n. 10, p.3300-3305, out. 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/art.22162>.

YEE, Chee-seng et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 index: A reliable tool for assessment of systemic lupus erythematosus activity. **Arthritis & Rheumatism**, [s.l.], v. 54, n. 10, p.3300-3305, out. 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/art.22162>.

YUAN, L. et al. Serum levels of soluble ST2 and interleukin-33 in patients with dermatomyositis and polymyositis. **Rheumatology on Line**, [s.l.], v. 31, n. 3, p.428-432, 15 abr. 2013.

YURKOVICH, Marko et al. Overall and Cause-Specific Mortality in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis of Observational Studies. **Arthritis Care & Research**, [s.l.], v. 66, n. 4, p.608-616, abr. 2014.

9. Anexos

9. ANEXOS

ANEXO 1 – SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX (SLEDAI)

Pontuação	Manifestações	Definição
8	Convulsão	Instalação recente excluindo causa metabólica, infecciosa ou por drogas.
8	Psicose	Alteração da função mental normal devido a modificações graves da percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, associações livres, empobrecimento do conteúdo do pensamento, pensamento marcadamente ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir uremia e causas farmacológicas/drogas.
8	Síndrome cerebral orgênica	Função mental alterada com alteração da orientação, memória ou outra função intelectual com rápida instalação e flutuação dos achados clínicos incluindo obnubilação da consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de manter a atenção ao ambiente envolvido, além de pelo menos duas das alterações a seguir: distúrbios da percepção, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, aumento ou decréscimo da atividade psicomotora. Excluir causa metabólica, infecciosa ou por drogas.
8	Distúrbios visuais	Alterações da retina ligados ao LES, incluindo corpos coroideus, hemorragias retinianas, exsudado seroso ou hemorragia no coróide ou nevrite óptica. Excluir HTA ou causa infecciosa ou por drogas.
8	Distúrbios nos pares cranianos	Instalação recente de neuropatia sensitiva ou motora atingindo os pares cranianos.
8	Cefaleia lúpica	Cefaleia severa, persistente; pode ser tipo migranosa mas deve ser resistente à terapêutica narcótica.
8	AVC	Instalação recente de AVC. Excluir arteriosclerose.
8	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos digitais dolorosos, infarto periungueal, hemorragias sub-ungueais, ou biópsia ou angiograma compatíveis com vasculite
4	Artrite	Mais de duas articulações com dor e sinais inflamatórios
4	Miosite	Dor/fraqueza muscular proximal, associado com elevação da CK/aldolase ou eletromiografia ou biópsia compatível com miosite
4	Cilindros urinários	Cilindros de eritrócitos ou de granulados.
4	Hematuria	> 5 células por campo. Excluir litíase, infecção ou outra causa.
4	Proteinúria	> 0.5g/24h. Instalação recente ou aumento > 0.5g/24h
4	Piúria	> 5 leucócitos por campo. Excluir infecção.
2	Novo rash	Instalação recente ou recorrência de rash tipo inflamatório.
2	Alopécia	Instalação recente ou recorrência de perda anormal difusa ou localizada de cabelo.
2	Ulcerações nasais	Instalação recente ou recorrência de ulcerações nasais.
2	Pleurite	Dor torácica pleurítica com atrito pleural derrame ou espessamento pleural.
2	Pericardite	Dor pericárdica além de pelo menos uma das manifestações seguintes: atrito, derrame, ou confirmação eletrocardiográfica ou por ecocardiograma.
2	Hipocomplementemia	C3, C4 ou CH50 abaixo dos valores de referência do laboratório.
2	Aumento do DNA	>25 % no ligando pelo ensaio de Farr ou acima dos valores de referência do laboratório.
1	Trombocitopenia	<100.000 plaquetas/mm ³ .
1	Leucopenia	<3.000 leucócitos/mm ³ . Excluir causas farmacológicas.
1	Febre	>38° C. Excluir causa infecciosa
Observações: A Pontuação do SLEDAI é de 0 a 105, onde 105 significa atividade máxima em todos os sistemas avaliados; fato de ocorrência praticamente impossível. Esse índice define que as manifestações consideradas devem ocorrer nos 10 dias que antecedem a sua aplicação.		

ANEXO 2 - CHILDHOOD MYOSITIS ACTIVITY SCORE (CMAS)

1. **HEAD LIFT:** 0 = Unable 3 = 30-59

1 = 1-9 sec 4 = 60-119 sec

2 = 10-29 sec 5 = ≥ 2 min # of sec ____

2. **LEG RAISE/TOUCH OBJECT:**

0 = Unable to lift leg off table.

1 = Able to clear table, but cannot touch object (examiner's hand).

2 = Able to lift leg high enough to touch object (examiner's hand).

3. **STRAIGHT LEG LIFT/DURATION:**

0 = Unable 3 = 30-59 sec

1 = 1-9 sec 4 = 60-119 sec

2 = 10-29 sec 5 = ≥ 2 min #of sec ____

4. **SUPINE TO PRONE:**

0 = Unable. Has difficulty even turning onto side; able to pull right arm

under torso only slightly or not at all.

1 = Turns onto side fairly easily, but cannot fully free right arm and is

unable to fully assume a prone position.

2 = Easily turns onto side; has some difficulty freeing arm, but fully frees arm and fully assumes a prone position.

3 = Easily turns over, fully frees right arm with no difficulty.

5. **SITS-UPS:**

Hands on thighs, with counterbalance ____

Hands across chest, with counterbalance ____

Hands behind head, with counterbalance ____

Hands on thighs, without counterbalance ____

Hands across chest, without counterbalance ____

Hands behind head, without counterbalance ____

Total Sit-up Score (0-6) ____

6. **SUPINE TO SIT:**

0 = Unable by self.

1 = Much difficulty. Very slow, struggles greatly, barely makes it. Almost unable.

2 = Some difficulty. Able, but is somewhat slow, struggles some.

3 = No difficulty.

7. **ARM RAISE/STRAIGHTEN:**

0 = Cannot raise wrists up to the level of the A-C joint.

1 = Can raise wrists at least up to the level of the A-C joint, but not above top of head.

2 = Can raise wrists above top of head, but cannot raise arms straight above head so that elbows are in full extension.

3 = Can raise arms straight above head so that elbows are in full extension.

8. **ARM RAISE/DURATION:** Can maintain wrists above top of head for:

0 = Unable 3 = 30-59 sec

1 = 1-9 sec 4 = ≥ 60 sec

2 = 10-29 sec #of sec ____

9. **FLOOR SIT:** Going from a standing position to a sitting position on the floor:

0 = Unable. Afraid to even try, even if allowed to use a chair for support.

Child fears that he/she will collapse, fall into a sit, or harm self.

1 = Much difficulty. Able, but needs to hold onto a chair for support

during descent. Unable, or unwilling to try if not allowed to use a

chair for support.

2 = Some difficulty. Can go from stand to sit without using a chair for

support, but has at least some difficulty during descent. May need

Gower's. Descends somewhat slowly and/or

apprehensively; may

not have full control or balance as maneuvers into a sit.

3 = No difficulty. Requires no compensatory maneuvering.

10. **ALL FOURS MANEUVER:**

0 = Unable to go from a prone to an all-fours position.

1 = Barely able to assume and maintain an all-fours position. Unable to

raise head to look straight ahead.

2 = Can maintain all-fours position with back straight and head raised

(so as to look straight ahead). But, cannot creep

(crawl) forward.

3 = Can maintain all-fours, look straight ahead and creep (crawl)

forward.

4 = Maintains balance while lifting and extending one leg.

11. **FLOOR RISE:** Going from a kneeling position on the floor to a standing position:

0 = Unable, even if allowed to use a chair for support.

1 = Much difficulty. Able, but needs to use a chair for support. (Unable if not allowed to use a chair.)

2 = Moderate difficulty. Able to get up without using a chair for

support, but needs to place one or both hands on thighs/knees or

floor. (Unable without using hands.)

3 = Mild difficulty. Does not need to place hands on knees, thighs or

floor, but has at least some difficulty during ascent.

4 = No difficulty.

12. **CHAIR RISE:**

0 = Unable to rise up from chair, even if allowed to place hands on sides of chair seat.

1 = Much difficulty. Able, but needs to place hands on sides of seat.

Unable if not allowed to place hands on sides of seat.

2 = Moderate difficulty. Able, but needs to place hands on knees/thighs.

Does not need to place hands on sides of seat.

3 = Mild difficulty. Does not need to place hands on seat, knees or thighs but has at least some difficulty during ascent.

4 = No difficulty.

13. STOOL STEP:

0 = Unable.

1 = Much difficulty. Able, but needs to place one hand on exam table (or examiner's hand).

2 = Some difficulty. Able, does not need to use exam table for support, but needs to use hand on knee/thigh.

3 = Able. Does not need to use exam table or hand on knee/thigh.

14. PICK-UP:

0 = Unable to bend over and pick up pencil off floor.

1 = Much difficulty. Able, but relies heavily on support gained by placing hands on knees/thighs.

2 = Some difficulty. Has some difficulty (but not "much-difficulty").

Needs to at least minimally and briefly place hand(s) on knees/thighs

for support. Is somewhat slow.

3 = No difficulty. No compensatory maneuver necessary

TOTAL CMAS SCORE: _____

The **maximum possible total score** for the 14 maneuvers is **52** (52 "points of muscle strength/function").

ANEXO 3 – *MANUAL MUSCLE TESTING (MMT)*

MANUAL MUSCLE TESTING PROCEDURES Key to Muscle Grading

	Function of the Muscle	Grade		
No Movement	No contractions felt in the muscle	0	0	Zero
	Tendon becomes prominent or feeble contraction felt in the muscle, but no visible movement of the part	T	1	Trace
Teste Movement	MOVEMENT IN HORIZONTAL PLANE			
	Moves through partial range of motion	1	2 -	Poor -
	Moves through complete range of motion	2	2	Poor
	ANTIGRAVITY POSITION	3	2+	
	Moves through partial range of motion			
Test Position	Gradual release from test position	4	3-	Fair -
	Holds test position (no added pressure)	5	3	Fair
	Holds test position against slight pressure	6	3+	Fair +
	Holds test position against slight to moderate pressure	7	4-	Good -
	Holds test position against moderate pressure	8	4	Good
	Holds test position against moderate to strong pressure	9	4+	Good +
	Holds test position against strong pressure	10	5	Normal

Modified from 1993 Florence P. Kendall.

ANEXO 4 – FOLHETO INFORMATIVO SOBRE O ESTUDO.

Estudo da Vacinação contra o Vírus do Papiloma Humano (HPV)

Folheto de Informações aos Pais e pacientes

Convite para participar

Sua filha está sendo convidada a fazer parte de um estudo. Este folheto de informações explica porque esse estudo está sendo feito e no que isso implicará para sua filha.

Introdução

Desde 2014, a vacina contra HPV é oferecida às meninas e adolescentes pelo SUS. Esta vacina é administrada em 3 doses e previne contra a infecção pelo HPV, ajudando a proteger contra o desenvolvimento do câncer de colo de útero e verrugas genitais causadas pelo vírus do HPV.

Este estudo compara as possíveis queixas (eventos adversos pós-vacinação contra o HPV) e a resposta do sistema imune na produção de defesa contra o vírus do HPV, entre meninas e adolescentes saudáveis e

com as doenças autoimunes: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Dermatomiosite Juvenil (DMJ).

Sabe-se que o sistema imune de pessoas com doenças autoimunes pode responder diferentemente às vacinas em comparação com os indivíduos saudáveis. Queremos saber se isso acontece com a vacina contra HPV.

Em geral, as vacinas não aumentam os sinais e sintomas do LES ou da DMJ. Coletaremos informações sobre a atividade da doença para garantir que isso também é válido para a vacina contra HPV.

Meninas com idade entre 12 a 20 anos podem participar do estudo.

Por que minha filha foi escolhida?

Sua filha tem o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico juvenil ou de dermatomiosite juvenil.

O que acontecerá se eu permitir que minha filha participe?

Sua filha será avaliada 4 vezes ao longo de um período de 12 meses, no consultório, como parte das consultas de rotina de seu seguimento e ela receberá as 3 doses da vacina com intervalo de 2 meses entre a primeira e a segunda dose e seis meses entre a primeira e a terceira dose.

Em cada visita, coletaremos 15ml a 20 ml (três a quatro colheres de chá) de sangue. As amostras de sangue serão colhidas antes da vacinação e 3, 7 e 12 meses depois da primeira dose da vacina.

Nessas visitas, analisaremos como está a doença da sua filha, os medicamentos que ela está em uso e como estão os exames.

Além disso, pediremos que sua filha preencha um diário durante 2 semanas após cada vacinação, para registrar quaisquer efeitos colaterais. (Possíveis efeitos colaterais incluem vermelhidão / inchaço no local da injeção e náusea, vômitos e febre).

Caso sua filha não tenha uma rotina de consultas agendadas, nós organizaremos horários para as visitas ao hospital, da melhor forma para vocês.

Existem riscos ou benefícios de participar do estudo?

Os riscos de receber a vacina do HPV são iguais aos riscos de receber qualquer outra vacina do Calendário Nacional de Imunização

A participação neste estudo ajudará a compreender a proteção que a vacina contra HPV gera no organismo das meninas crianças e adolescentes com lúpus e dermatomiosite.

Minha filha tem que participar?

Não, sua filha não tem que participar. A decisão é totalmente sua e de sua filha. Você e sua filha podem mudar de ideia a qualquer momento e se retirarem do estudo, sem necessidade de justificar.

O que acontecerá com as informações referentes à minha filha?

Todas as informações serão mantidas em sigilo. Elas serão mantidas anônimas através do uso de um código. Os dados anônimos serão mantidos em segurança, em

um computador protegido por senha. Uma lista com a identificação dos códigos será mantida em segurança, em um arquivo trancado. Apenas pessoas envolvidas neste estudo terão acesso a esses dados.

O que acontecerá com os resultados do estudo?

Os resultados serão publicados em revistas científicas e apresentados em conferências e discussões. Eles também serão compartilhados com os pacientes.

Quem revisou este estudo?

Um Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP que precisa checar todas as pesquisas para proteger os seus interesses. Este estudo foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa deste hospital.

Para quem eu posso fazer perguntas sobre o estudo?

A pesquisadora e enfermeira Natália e/ou a investigadora chefe e médica Gecilmara podem falar mais para você sobre esse estudo.

Natália Balera Ferreira Pinto
Tel 16 981479366
nataliabalera@gmail.com

Gecilmara Salviato Pileggi
Tel 16 36022576/16 996240329
gecilmara@gmail.com

**Muito obrigado por ter lido este folheto de informações.
Qualquer dúvida que tenham, estamos à disposição.**

ANEXO 5- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AOS PAIS DAS PACIENTES

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

Prezado(a) senhor(a), sua filha está sendo convidada a participar de um estudo denominado: **“Estudo de segurança e imunogenicidade à Vacina contra Papiloma Vírus Humano (HPV) em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LES) e Dermatomiosite Juvenil (DMJ).”**

O lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LES) e a Dermatomiosite Juvenil (DMJ) são doenças graves que atingem múltiplos órgãos e sistemas do organismo e que diminui a capacidade de defesa para as infecções. Os medicamentos que são usados para tratamento destas doenças, na maioria, também podem diminuir a resposta do organismo às infecções e vacinas.

A vacina contra papiloma vírus (HPV) protege contra a infecção por este vírus, que é responsável pela maioria dos cânceres de colo de útero nas mulheres, assim esta vacina ajuda a proteger contra o desenvolvimento do câncer de colo de útero. No Brasil, esta vacina passou a ser aplicada em todas as meninas com idade entre 11 e 13 anos a partir de abril de 2014, sendo ampliada para a faixa etária de 9 a 13 anos em 2015, visto que o ideal é que a vacinação ocorra antes do início da vida sexual.

Porque fazer este estudo?

Trata-se de um estudo em crianças e adolescentes do sexo feminino com as doenças autoimunes Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Dermatomiosite Juvenil (DMJ) para avaliar se as pacientes com estas doenças são capazes de responder à vacina, ou seja, ficará adequadamente protegida contra papiloma vírus, e, se podemos vaciná-las realmente com segurança.

Sabe-se que pessoas que apresentam doenças autoimunes podem ter resposta inadequada à vacinas, ou seja, não atingir a proteção necessária, quando comparadas com pessoas saudáveis. Queremos saber se isso acontece com a vacina contra HPV.

Para isso, este estudo precisa de incluir voluntários saudáveis, como sua filha, para comparar a resposta do sistema imune frente à vacinação contra HPV entre meninas saudáveis e meninas com LES e DMJ.

Em geral, as vacinas não aumentam os sinais e sintomas do LES ou da DMJ. Neste estudo, serão coletadas informações sobre a atividade da doença antes e após a vacinação, para garantir que isso também é válido para a vacina contra HPV.

Como será feito o estudo?

Se concordarem em participar do estudo, antes da vacinação, as pacientes responderão a um breve questionário, será revisado a carteira de imunização e o exame físico.

Em cada visita do estudo, antes da vacinação, 3, 7 e 12 meses depois da primeira dose da vacina, serão realizados exames de sangue (4 coletas por punção de veia periférica).

O volume de sangue coletado será de 5 mL, o que corresponde a uma colher de chá. Para coletar o sangue será necessária uma picada de agulha na veia, o que pode doer um pouco e pode deixar uma marca roxa no braço. A coleta de sangue dura menos de 5 minutos. Todos os procedimentos acima serão agendados para coincidirem com os exames periódicos de rotina dos pacientes com estas doenças e em uso de medicação. Nestas amostras de sangue será avaliada a resposta a vacina para HPV.

Além disso, nas 4 visitas, que provavelmente será no mesmo dia da consulta de rotina, também serão feitas várias perguntas à sua filha a respeito da atividade da doença, que serão anotadas para podermos analisar depois. Esses procedimentos deverão durar cerca de 30 minutos no total. Caso sua filha não tenha uma rotina de consultas agendadas, nós organizaremos horários para as visitas ao hospital, da forma mais conveniente para você.

Em um pequeno número de pacientes, que aceitarem sua participação nesta avaliação da imunidade adicional, precisaremos obter mais 10 ml de sangue (2 colheres de chá) em vez de 5ml, durante a primeira (antes) e a terceira visita (7 meses). Isso permitirá uma análise da resposta a vacina mais aprofundada do sistema imune do sangue.

Além disso, após cada aplicação da vacina, as pacientes receberão um diário e pediremos que preencham durante 2 semanas após cada vacinação, para registrar quaisquer efeitos colaterais. Possíveis efeitos colaterais comuns às vacinas em geral, incluem dor e vermelhidão no local da aplicação. Tanto os eventuais efeitos adversos quanto a doença estarão sendo monitorados atentamente e serão prontamente tratados.

Existem riscos para os participantes do estudo?

A dor durante a punção é o único desconforto da coleta e da aplicação da vacina.

Sua filha não corre riscos de sua doença piorar por causa do uso da vacina. Existem estudos que atestam a segurança desta vacina, e ela é aprovada no Brasil pela ANVISA, mas mesmo assim existe a possibilidade do surgimento de efeitos colaterais relacionados ao uso de vacinas em geral. Nestes casos, o médico responsável poderá e deverá ser contatado imediatamente, pelos telefones fornecidos neste documento.

Quais os benefícios do estudo?

Para a paciente o benefício de receber uma vacina indicada para crianças e adolescentes de sua idade. No final do estudo esperamos poder concluir se a vacina estará indicada para este grupo de pacientes com LES e DMJ, se há resposta adequada e se é segura, passando a tornar-se uma indicação para estes pacientes.

Sou obrigado a participar do estudo?

O(a) senhor(a) tem o direito de não autorizar sua filha a participar deste estudo ou mesmo parar de participar em qualquer momento que desejar sem que isso prejudique a continuidade do seu atendimento de qualquer maneira, ou sofra qualquer tipo de advertência ou retaliação.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade do seu tratamento na instituição.

A identidade da minha filha será preservada?

Em nenhum momento durante a realização do estudo, ou durante a divulgação dos resultados do estudo, a identidade da sua filha será revelada. Todas as providências serão tomadas para evitar que informações a respeito dela sejam extraviadas ou obtidas ilegalmente por alguém, incluindo o uso de um banco de dados em computador, protegido por vários mecanismos de segurança.

Todas as informações serão mantidas em sigilo. Elas serão mantidas anônimas através do uso de um código. Os dados anônimos serão mantidos em segurança, em um computador protegido por senha. Uma lista com a identificação dos códigos será mantida em segurança. Apenas pessoas envolvidas neste estudo terão acesso a esses dados. Os resultados serão publicados em revistas científicas e apresentados em conferências e discussões. Eles também serão compartilhados com os pacientes. O paciente tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa.

Quem é o responsável pelo estudo?

A principal responsável pelo estudo é a Dra. Gecilmara Salviato Pileggi, que pode ser encontrada nos telefones Tel 36022576/16 996240329. Em qualquer época do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa, para esclarecimento de eventuais dúvidas. Eu, na qualidade de pesquisadora, assumo o compromisso de utilizar o material coletado somente para esta pesquisa.

Ressarcimento de despesas:

Não há despesas pessoais para a participante, em qualquer fase do estudo, incluindo exames, consultas e vacinas. Sendo a participação voluntária, não terá ressarcimento e nem compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Caso sua filha precise comparecer ao Hospital das Clínicas somente para fins de pesquisa, será oferecido vale transporte e alimentação, na forma de lanche ou almoço, o que for mais adequado. Caso o(a) senhor(a) tenha realizado algum gasto com transporte ou alimentação relacionados à sua participação neste estudo, o senhor terá direito a ressarcimento, no mesmo valor dos gastos efetuados.

Informações adicionais:

Não está prevista nenhuma forma de compensação ou remuneração pela participação no estudo, de acordo com a Lei Brasileira. Os resultados deste estudo serão divulgados independente de suas conclusões a favor ou contra o uso desta vacina. A qualquer momento o(a) senhor(a) poderá solicitar esclarecimentos adicionais sobre a participação da sua

filha no estudo ou sobre o uso desta vacina, assim como acesso ao responsável caso ocorram algum evento adverso que será detalhado no diário que receberá após cada dose da vacina.

Em caso de dúvidas, durante ou após a participação no estudo, você ou qualquer membro de sua família poderá contatar os responsáveis pelo estudo, pessoalmente ou por telefone, com Dra. Gecilmara Salviato Pileggi nos telefones Tel 36022576/16 996240329 , com a Enfermeira Natália Balera Ferreira Pinto, no telefone 16 981479366. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas, para fazer perguntas, sugestões ou denúncias relacionadas a este estudo, pelo telefone 16-3602-2228.

Autorização para inclusão no estudo

Eu, _____, após ler este documento pessoalmente, e receber todas as informações necessárias e ter minhas dúvidas esclarecidas, e tendo conhecimento de todos os meus direitos, incluindo que receberei uma via deste documento, assinado e rubricado pelo participante e pelo pesquisador, autorizo voluntariamente a inclusão da minha filha no estudo.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____.

Nome do responsável

Assinatura

Nome do investigador

Assinatura

Termo de Assentimento

Eu, _____, aceito participar desta pesquisa, entendendo que terei que tomar uma vacina, e terei que tirar um pouco de sangue com agulha.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____.

ANEXO 6 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- ASSENTIMENTO PACIENTES/RESPONSÁVEIS.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – ASSENTIMENTO

Você está sendo convidada a participar de um estudo denominado: “Estudo de segurança e imunogenicidade da Vacina HPV em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e dermatomiosite juvenil”.

O lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e a Dermatomiosite Juvenil (DMJ) são doenças graves que atingem múltiplos órgãos e sistemas do organismo e que diminui a capacidade de defesa para as infecções. Os medicamentos que são usados para tratamento destas doenças (corticoesteroides, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil), na maioria, são imunossupressores, ou seja, embora melhorem a doença, também podem diminuir a resposta do organismo às infecções e vacinas.

A vacina contra papiloma vírus (HPV) protege contra a infecção por este vírus, que é responsável pela maioria dos cânceres de colo de útero nas mulheres, assim esta vacina ajuda a proteger contra o desenvolvimento do câncer de colo de útero. No Brasil, esta vacina passou a ser aplicada em todas as meninas com idade entre 9 e 13 anos a partir de abril deste ano, porque o ideal é que a vacinação ocorra antes do início da vida sexual.

Porque fazer este estudo?

Trata-se de um estudo em crianças e adolescentes do sexo feminino com as doenças autoimunes Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Dermatomiosite Juvenil (DMJ) para avaliar se as pacientes com estas doenças são capazes de responder à vacina, ou seja, ficará adequadamente protegida contra papiloma vírus, e, se podemos vaciná-las realmente com segurança.

Sabe-se que pessoas que apresentam doenças autoimunes podem ter resposta inadequada à vacinas, ou seja, não atingir a proteção necessária, quando comparadas com pessoas saudáveis. Queremos saber se isso acontece com a vacina contra HPV. Para isso, este estudo compara a resposta do sistema imune frente a vacinação contra HPV entre meninas saudáveis e meninas com LES e DMJ.

Em geral, as vacinas não aumentam os sinais e sintomas do LES ou da DMJ. Neste estudo, serão coletadas informações sobre a atividade da doença antes e após a vacinação, para garantir que isso também é válido para a vacina contra HPV.

Como será feito o estudo?

Se concordarem em participar do estudo, antes da vacinação, vocês responderão a um breve questionário, será revisada sua carteira de imunização e realizado o exame físico.

Em cada visita do estudo, antes da vacinação, 3, 7 e 12 meses depois da primeira dose da vacina, serão realizados exames de sangue (4 coletas por punção de veia periférica).

O volume de sangue coletado será de 5 mL, o que corresponde a uma colher de chá. Para coletar o sangue será necessária uma picada de agulha na veia, o que pode doer um pouco e pode deixar uma marca roxa no braço. A

coleta de sangue dura menos de 5 minutos. Todos os procedimentos acima serão agendados para coincidirem com os exames periódicos de rotina dos pacientes com estas doenças e em uso de medicação. Nestas amostras de sangue será avaliada a resposta a vacina para HPV.

Além disso, nas 4 visitas, que provavelmente será no mesmo dia sua consulta de rotina, também serão feitas várias perguntas a respeito da atividade da doença, que serão anotadas para podermos analisar depois. Esses procedimentos deverão durar cerca de 30 minutos no total. Caso você não tenha uma rotina de consultas agendadas, nós organizaremos horários para as visitas ao hospital, da forma mais conveniente para você.

Se concordar, fazer parte de um pequeno número de participantes, que será feito uma avaliação da imunidade adicional, precisaremos obter mais 15 ml de sangue (3 colheres de chá) ao invés de 5ml, durante a primeira (antes) e a terceira visita (7 meses). Isso permitirá uma análise da resposta a vacina mais aprofundada do sistema imune do sangue.

Além disso, após cada aplicação da vacina, você receberá um diário e pediremos que preencha durante 2 semanas após cada vacinação, para registrar quaisquer efeitos colaterais. Possíveis efeitos colaterais comuns às vacinas em geral, incluem dor e vermelhidão no local da aplicação. Tanto os eventuais efeitos adversos quanto a doença estarão sendo monitorados atentamente e serão prontamente tratados.

Existem riscos para participar deste estudo?

A dor durante a punção é o único desconforto da coleta e da aplicação da vacina.

Você não corre riscos adicionais de sua doença piorar por causa do uso da vacina. Existem estudos que atestam a segurança desta vacina, e ela é aprovado no Brasil pela ANVISA, mas, mesmo assim, existe a possibilidade do surgimento de efeitos colaterais relacionados ao uso de vacinas em geral. Nestes casos, você poderá contatar o médico responsável imediatamente, pelos telefones fornecidos neste documento.

Quais os benefícios do estudo?

O benefício de receber uma vacina indicada para crianças e adolescentes de sua idade. No final do estudo esperamos poder concluir se a vacina estará indicada para as pacientes com LES e DMJ como você, com resposta adequada e se é segura, passando a tornar-se uma indicação.

Sou obrigada a participar do estudo?

Você tem o direito de não querer participar deste estudo. É garantida também a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade do seu tratamento na instituição.

A minha identidade será preservada?

Em nenhum momento durante a realização do estudo, ou durante a divulgação dos resultados do estudo, a sua identidade será revelada. Todas as providências serão tomadas para evitar que informações a seu respeito sejam extraviadas ou obtidas ilegalmente por alguém, incluindo o uso de um banco de dados em computador, protegido por vários mecanismos de segurança.

Todas as informações serão mantidas em sigilo. Elas serão mantidas anônimas através do uso de um código. Os dados anônimos serão mantidos em segurança, em um computador protegido por senha. Uma lista com a identificação dos códigos será mantida em segurança. Apenas pessoas envolvidas neste estudo terão acesso a esses dados. Os resultados serão publicados em revistas científicas e apresentados em conferências e discussões. Você tem direito de ser mantido

atualizado sobre os resultados da pesquisa.

Quem é o responsável pelo estudo?

A principal responsável pelo estudo é a Dra. Gecilmara Salviato Pileggi, que pode ser encontrada nos telefones Tel 36022576 (dia)/16 996240329 (todo o período da pesquisa). Em qualquer época do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa, para esclarecimento de eventuais dúvidas. Eu, na qualidade de pesquisadora, assumo o compromisso de utilizar o material coletado somente para esta pesquisa.

Ressarcimento de despesas: *Não há despesas pessoais para a participante, em qualquer fase do estudo, incluindo exames, consultas e vacinas. Sendo a participação voluntária, não terá ressarcimento e nem compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.*

Caso você precise comparecer ao Hospital das Clínicas somente para fins de pesquisa, será oferecido vale transporte e alimentação, na forma de lanche ou almoço, o que for mais adequado.

Informações adicionais

Não está prevista nenhuma forma de compensação ou remuneração pela participação no estudo, de acordo com a Lei Brasileira. Os resultados deste estudo serão divulgados independente de suas conclusões a favor ou contra o uso desta vacina. A qualquer momento você poderá solicitar esclarecimentos adicionais sobre a sua participação no estudo ou sobre o uso desta vacina, assim como acesso ao responsável caso ocorram algum evento adverso que será detalhado no diário que recebera após cada dose da vacina.

Em caso de dúvidas, durante ou após a participação no estudo, você ou qualquer membro de sua família poderá contatar os responsáveis pelo estudo, pessoalmente ou por telefone, com Dra. Gecilmara Salviato Pileggi nos telefones Tel 36022576/16 996240329 ou com a Enfermeira Natália Balera Ferreira Pinto, no telefone 16 981479366. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas, para fazer perguntas, sugestões ou denúncias relacionadas a este estudo, pelo telefone 16-3602-2228.

Ribeirão Preto, ____ de ____ de ____.

Nome do responsável

Assinatura

Nome do investigador

Assinatura

Termo de Assentimento

Eu, _____, aceito participar desta pesquisa, entendendo que terei que tomar uma vacina, e terei que tirar um pouco de sangue com agulha.

Ribeirão Preto, ____ de ____ de ____.

ANEXO 7 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO/ ASSENTIMENTO – CONTROLES VOLUNTÁRIOS.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO/ ASSENTIMENTO – CONTROLES VOLUNTÁRIOS

Prezado(a) senhor(a), sua filha está sendo convidada a participar de um estudo denominado: **“Estudo de segurança e imunogenicidade à Vacina contra Papiloma Vírus Humano (HPV) em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LES) e Dermatomiosite Juvenil (DMJ).”**

O lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LES) e a Dermatomiosite Juvenil (DMJ) são doenças graves que atingem múltiplos órgãos e sistemas do organismo e que diminui a capacidade de defesa para as infecções. Os medicamentos que são usados para tratamento destas doenças, na maioria, também podem diminuir a resposta do organismo às infecções e vacinas.

A vacina contra papiloma vírus (HPV) protege contra a infecção por este vírus, que é responsável pela maioria dos cânceres de colo de útero nas mulheres, assim esta vacina ajuda a proteger contra o desenvolvimento do câncer de colo de útero. No Brasil, esta vacina passou a ser aplicada em todas as meninas com idade entre 11 e 13 anos a partir de abril de 2014, sendo ampliada para a faixa etária de 9 a 13 anos em 2015, visto que o ideal é que a vacinação ocorra antes do início da vida sexual.

Porque fazer este estudo?

Trata-se de um estudo em crianças e adolescentes do sexo feminino com as doenças autoimunes Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Dermatomiosite Juvenil (DMJ) para avaliar se as pacientes com estas doenças são capazes de responder à vacina, ou seja, ficará adequadamente protegida contra papiloma vírus, e, se podemos vaciná-las realmente com segurança.

Sabe-se que pessoas que apresentam doenças autoimunes podem ter resposta inadequada à vacinas, ou seja, não atingir a proteção necessária, quando comparadas com pessoas saudáveis. Queremos saber se isso acontece com a vacina contra HPV.

Para isso, este estudo precisa de incluir voluntários saudáveis, como sua filha, para comparar a resposta do sistema imune frente à vacinação contra HPV entre meninas saudáveis e meninas com LES e DMJ.

Como será feito o estudo?

Se concordarem em participar do estudo, antes da vacinação, sua filha responderá a um breve questionário e será revisada a carteira de imunização.

Para o grupo de voluntários saudáveis, como sua filha, serão realizadas 2 visitas, antes da vacinação, e outra **ou** 3 ou 7 ou 12 meses depois da primeira dose da vacina, quando serão realizados exames de sangue (2 coletas durante toda pesquisa). O volume de sangue coletado será de 5 mL, o que corresponde a uma colher de chá. Para coletar o sangue será

necessária uma picada de agulha na veia, o que pode doer um pouco e pode deixar uma marca roxa no braço. A coleta de sangue dura menos de 5 minutos. Nestas amostras de sangue será avaliada a resposta a vacina para HPV.

Todos os procedimentos acima serão agendados no HC criança do /hospital das Clínicas da FMRP – USP. Esses procedimentos deverão durar cerca de 30 minutos no total e os horários para as visitas ao hospital serão organizados da forma mais conveniente para você.

Em um número de voluntários, que aceitarem sua participação nesta avaliação da imunidade adicional, precisaremos obter mais 15 ml de sangue (3 colheres de chá) em vez de 5ml, durante a primeira (antes) e a terceira visita (7 meses). Isso permitirá uma análise da resposta a vacina mais aprofundada do sistema imune do sangue.

Além disso, após cada aplicação da vacina, as voluntárias receberão um diário e pediremos que preencham durante 2 semanas após cada vacinação, para registrar quaisquer efeitos colaterais. Possíveis efeitos colaterais comuns às vacinas em geral, incluem dor e vermelhidão no local da aplicação. Tanto os eventuais efeitos adversos quanto a doença estarão sendo monitorados atentamente e serão prontamente tratados.

Existem riscos para os participantes do estudo?

A dor durante a punção é o único desconforto da coleta e da aplicação da vacina.

Sua filha não corre riscos adicionais por causa do uso da vacina. Existem estudos que atestam a segurança desta vacina, e ela é aprovada no Brasil pela ANVISA, mas mesmo assim existe a possibilidade do surgimento de efeitos colaterais relacionados ao uso de vacinas em geral. Nestes casos, o médico responsável poderá e deverá ser contatado imediatamente, pelos telefones fornecidos neste documento.

Quais os benefícios do estudo?

Para a voluntária o benefício de receber uma vacina indicada para crianças e adolescentes de sua idade.

Sou obrigado a participar do estudo?

O(a) senhor(a) tem o direito de não autorizar sua filha a participar deste estudo ou mesmo parar de participar em qualquer momento que desejar sem sofrer qualquer tipo de advertência ou retaliação. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento.

A identidade da minha filha será preservada?

Em nenhum momento durante a realização do estudo, ou durante a divulgação dos resultados do estudo, a identidade da sua filha será revelada. Todas as providências serão tomadas para evitar que informações a respeito dela sejam extraviadas ou obtidas ilegalmente por alguém, incluindo o uso de um banco de dados em computador, protegido por vários mecanismos de segurança.

Quem é o responsável pelo estudo?

A principal responsável pelo estudo é a Dra. Gecilmara Salviato Pileggi, que pode ser encontrada nos telefones Tel 36022576/16 996240329. Em qualquer época do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa, para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Eu, na qualidade de pesquisadora, assumo o compromisso de utilizar o material coletado somente para esta pesquisa.

Ressarcimento de despesas: *Sendo a participação voluntária, não está prevista nenhuma forma de compensação ou remuneração pela participação no estudo, de acordo com a Lei Brasileira. Não há despesas pessoais para a participante.*

em qualquer fase do estudo, incluindo exames, consultas e vacinas. Se existir qualquer despesa adicional ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Caso sua filha precise comparecer ao Hospital das Clínicas somente para fins de pesquisa, será oferecido vale transporte e alimentação, na forma de lanche ou almoço, o que for mais adequado. Caso o(a) senhor(a) tenha realizado algum gasto com transporte ou alimentação relacionados à sua participação neste estudo, o senhor terá direito a ressarcimento, no mesmo valor dos gastos efetuados.

Informações adicionais: Os resultados deste estudo serão divulgados independente de suas conclusões a favor ou contra o uso desta vacina. A qualquer momento o(a) senhor(a) poderá solicitar esclarecimentos adicionais sobre a participação da sua filha no estudo ou sobre o uso desta vacina, assim como acesso ao responsável caso ocorra algum evento adverso que será detalhado no diário que receberá após cada dose da vacina.

Em caso de dúvidas, durante ou após a participação no estudo, você ou qualquer membro de sua família poderá contatar os responsáveis pelo estudo, pessoalmente ou por telefone, com Dra. Gecilmara Salviato Pileggi, nos telefones 36022576/ 16 996240329 ou Enfª Natália Balera Ferreira Pinto no telefone 16 981479366. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas, para fazer perguntas, sugestões ou denúncias relacionadas a este estudo, pelo telefone 16-3602-2228.

Autorização para inclusão no estudo

Eu, _____, após ler este documento pessoalmente, e receber todas as informações necessárias e ter minhas dúvidas esclarecidas, e tendo conhecimento de todos os meus direitos, incluindo que receberei uma via deste documento, assinado pelo participante e pelo pesquisador, autorizo voluntariamente a inclusão da minha filha no estudo.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____.

Nome do responsável

Assinatura

Nome do investigador

Assinatura

Termo de Assentimento

Eu, _____, aceito participar desta pesquisa, entendendo que terei que tomar uma vacina, e terei que tirar um pouco de sangue com agulha.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____.

Nome do paciente

Assinatura

ANEXO 8 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de segurança e imunogenicidade da Vacina HPV em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LESJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ)

Pesquisador: Gecilmara Cristina Salviato Pileggi

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 30502014.4.1001.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 723.536

Data da Relatoria: 14/07/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de coorte observacional prospectivo multicêntrico a ser desenvolvido por Gecilmara Salviato Pileggi, Serviço de alergia, imunologia e reumatologia pediátrica do departamento de puericultura e pediatria do HCFMRP - USP.

A justificativa do estudo: Em marco deste ano, a vacina contra o Vírus do Papiloma Humano(HPV) foi adicionada ao Programa Nacional de Imunização (PNI). A vacina bivalente (Cervarix®) confere proteção contra os tipos 16 e 18 do HPV, que causam cerca de 75% dos cânceres de colo de útero. A vacina quadrivalente (Gardasil®) confere proteção não apenas contra os tipos 16 e 18, mas também contra os tipos 6 e 8 do HPV, que causam o condiloma acuminado. Os estudos mostram que ambas as vacinas são eficazes em pacientes saudáveis, na prevenção da infecção pelo HPV 16 e 18. No entanto, acredita-se que a resposta imune à vacinação possa ser menor em indivíduos com doenças autoimunes, tanto devido à terapia imunossupressora quanto à doença de base.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo: O principal objetivo deste estudo é determinar a imunogenicidade da vacinação contra o HPV em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico juvenil (LESJ) e Dermatomiosite juvenil (DMJ).

Objetivos secundários: explorar os mecanismos celulares induzidos pela vacinação em um subgrupo de pacientes e a segurança da vacina neste grupo especial de pacientes com doenças autoimunes.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a pesquisadora:

Riscos: inconvenientes para os pacientes: 4 visitas hospitalares em 12 meses (que é o esquema usual de visitas para a maioria dos portadores de DMJ e LESJ), onde serão obtidos: História, Exame físico e Coleta de 5mL de sangue (aos 0 e 7 meses, um subgrupo de até 20 pacientes fornecerão até 20mL para análise imunológica) preencher um Diário para registrar eventos adversos após a vacinação. Inconvenientes para os controles saudáveis: 2 visitas hospitalares em 12 meses Coleta de até 20 ml de sangue para os participantes com programação de coleta aos 0 e 7 meses. Coleta de até 5 ml de sangue para os participantes com programação de coleta aos 0 e 3 ou 12 meses.

Riscos: possibilidade de equimoses pela coleta de sangue. Benefícios: Proteção contra papillomavirus infection humano e, portanto, redução do risco de carcinoma colo do útero.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de coorte observacional prospectivo multicêntrico com do seguimento clínico de 1 ano após o início da vacinação contra HPV. O centro coordenador é o Departamento de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP. Os outros centros participantes serão: Instituto Criança e HCFMSP-USP; faculdade de medicina UNICAMP; faculdade de Medicina UNESP- Botucatu; Hospital Pequeno Príncipe – Curitiba-PR; Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade Federal de Pernambuco. O estudo ocorrerá juntamente com a Campanha Nacional de vacinação contra HPV. Este estudo não irá influenciar nem alterar os procedimentos de rotina relativos ao programa de vacinação.

População do estudo será constituída por dois grupos:

- 1) Grupo dos pacientes: sexo feminino, 11 a 18 anos, indivíduos com diagnóstico de Lúpus eritematoso sistêmico juvenil ou Dermatomiosite juvenilum antes dos 17 anos e antes da primeira vacinação contra HPV, indivíduos que receberam ou estão recebendo a vacina contra HPV, pelo Programa nacional de vacinação ou de outro modo. Todas as medicações prescritas podem ser continuadas.
- 2) Grupo Controle: sexo feminino, 11-18 anos, que não tiveram o diagnóstico de nenhum distúrbio autoimune, que estão recebendo a vacina contra HPV, pelo Programa nacional de vacinação ou de outro modo. Critérios de exclusão: não fornecimento do termo de consentimento informado pelos pais ou discordância da criança, recusa quanto a punções venosas e história de carcinoma de colo de útero suspeito ou comprovado.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Recrutamento: pretende-se incluir pacientes com LESJ (n=20), DMJ (n=10) e pacientes controles (n=30). Os participantes do Grupo de pacientes serão identificados pela equipe de pesquisa nos serviços de reumatologia pediátrica dos centros. Antes da consulta com o reumatologista, eles receberão um convite para participarem. As informações fornecidas por escrito são explicadas durante esse encontro por membro da equipe da pesquisa para os pacientes e seus pais. Os participantes do grupo controle, que poderão ser amigas ou parentes das pacientes, nesta mesma faixa etária, que não apresentem condições autoimunes conhecidas serão convidados a participar. Como também, ocorrerá através de uma campanha de recrutamento no hospital para filhas de funcionários.

Procedimentos:

1) Vacinação: todas as participantes, pacientes e controles saudáveis, receberão as vacinas contra HPV em 0, 1 ou 2 e 6 meses, ou no esquema de 0 e 6 meses, conforme faixa etária e disponibilidade das doses no CRIE local. Os pacientes participantes receberão um diário padronizado de eventos adversos, para avaliar os possíveis eventos adversos após cada dose da vacina.

2) Amostras: um tubo de sangue (até 5 ml) será coletado na visita basal e após 3, 7 e 12 meses para determinação dos níveis de anticorpos em todos os participantes. Em um subgrupo de participantes, 15 a 20 ml de sangue serão obtidos na visita basal e após 3, 7 ou 12 meses para análises imunológicas adicionais.

Quando a visita é agendada para 7 meses depois, caso o participante tenha recebido 3 vacinas contra HPV, ele deverá fornecer mais 15 a 20 ml de sangue, que serão usados para análise da resposta celular à vacina.

Nos outros momentos, é necessária coleta de 5 ml de sangue, já que apenas a resposta sorológica será medida. Os pacientes serão avaliados antes da vacinação e 3, 7 e 12 meses após a mesma. Em todos esses momentos, serão coletados até 5 ml de sangue para análise sorológica. Os efeitos adversos serão medidos usando um diário de efeitos colaterais por 2 semanas após cada vacinação.

3) Visitas: nos pacientes, a atividade da doença e o uso de medicações serão determinados durante as consultas ambulatoriais (basal, 3, 7 e 12 meses) como parte do seguimento de rotina dos pacientes. Como a maioria dos pacientes são avaliados regularmente cada 3 meses, não são necessárias outras consultas. Qualquer paciente que não tenha uma rotina de consultas será convocado para uma consulta extra em nosso centro. Os controles serão submetidos a coletas de sangue em dois momentos: antes da vacinação (basal) e após 7 ou 12 da vacinação.

4) Exames laboratoriais: determinação dos anticorpos contra HPV e neutralizadores do HPV nos participantes.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -

Continuação do Parecer: 723.536

Saída dos participantes do estudo: os participantes podem deixar o estudo a qualquer momento e por qualquer razão se desejarem, sem quaisquer consequências. O investigador pode decidir remover um participante do estudo por razões clínicas urgentes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos:

Projeto de pesquisa versão 3 de 12/07/2014;

TCLE Assentimento controles versão 3 de 12/07/2014;

TCLE Assentimento versão 3 de 12/07/2014;

TCLE responsáveis versão 3 de 12/07/2014;

Cartaz de recrutamento;

Folheto de informações pais/responsáveis.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão 3 de 12/07/2014, assim como os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido: TCLE Assentimento controles versão 3 de 12/07/2014, TCLE Assentimento versão 3 de 12/07/2014, TCLE responsáveis versão 3 de 12/07/2014 e, Cartaz de recrutamento e Folheto de informações pais/responsáveis, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -

Continuação do Parecer: 723.536

RIBEIRAO PRETO, 21 de Julho de 2014.

Assinado por:
MARCIA GUIMARAES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Página 05 de 05

ANEXO 9 - PROTOCOLO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE PACIENTES

Caros Colegas,

Criamos esse protocolo com a finalidade de orientar os centros participantes do estudo intitulado “Immune response and safety to HPV vaccine in JSLE and JDM” sobre como proceder em caso de não cumprimento por parte dos pacientes dos prazos previamente estabelecidos para essa pesquisa. A seguir, vocês encontrarão orientações a respeito de atraso/não realização de visitas, dose da vacina e coleta das amostras de sangue. Esperamos assim, uniformizar o estudo, a fim de obtermos resultados de alta qualidade.

Atraso/Não realização da dose da vacina:

- O paciente poderá receber a 2ª e 3ª doses da vacina em um período de no máximo 2 meses após o prazo ideal da vacinação (0, 1 e 6 meses). Ou seja: a 2ª dose pode ser realizada até no máximo 3 meses após a 1ª dose; a 3ª dose pode ser realizada até no máximo 7 meses após a 2ª dose.
- Se o atraso da vacinação ultrapassar o prazo acima, o paciente será **excluído** do estudo. O centro participante deverá preencher o formulário anexo a esse documento para formalmente comunicar o ocorrido.

Atraso/Não realização da visita e/ou coleta de sangue:

- O paciente deverá comparecer a visita e coletar a amostra de sangue em um período de no máximo 2 meses após o prazo estipulado para as visitas (0, 3 e 7 meses). Em relação a visita de 12 meses, o prazo da coleta poderá ser estendido para no máximo 3 meses.
 - Se alguma das visitas e/ou coletas não forem realizadas dentro do prazo acima, o centro participante deverá explicitar o ocorrido no formulário que se encontra anexado a esse documento, e realizar a próxima coleta apenas na visita seguinte.
 - A não realização de 1 das visitas e/ou coletas NÃO implicará na exclusão do paciente. Entretanto, se 2 ou mais visitas e/ou coletas não forem realizadas, o paciente será excluído do estudo.

Prazo final para inclusão de novos pacientes:

- Como as últimas amostras de sangue serão enviadas para a Holanda em Agosto/2016, o prazo final para inclusão de novos pacientes será até o dia final de Dezembro/2015. Dessa maneira os pacientes terão condições de receber as 3 doses da vacina e realizar o seguimento do estudo até a visita de 7 meses (quando será coletada a terceira amostra de sangue que tem ser no mínimo 4 semanas após a dose).

Atenciosamente,
ProfªDrª. GecilmaraPileggi
Prof. Dr. Nico Wulffraat

ANEXO 10 – DIÁRIO DE POSSÍVEIS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO.

Estudo HPV

DIÁRIO MODIFICADO PELA EMENDA
PARA REGISTRO DE POSSÍVEIS SINAIS E SINTOMAS
PARA 14 DIAS APÓS A VACINAÇÃO

CÓDIGO DO PACIENTE NO ESTUDO: _____	DIA e HORA DA VACINAÇÃO __ / __ / 20__ , __ : __ hrs
LOCAL DA VACINAÇÃO	

Diário de eventos adversos

Sobre o diário

Hoje você recebeu a vacinação contra HPV. Fornecemos este diário porque você faz parte de um estudo da segurança e eficácia desta vacina. Neste diário, você pode anotar como se sente após a vacinação.

Você encontrará perguntas sobre coisas que poderiam acontecer após a vacinação. É importante que você responda essas perguntas todos os dias, nas próximas duas semanas, mesmo que você não apresente queixas.

Todas as perguntas são acompanhadas por uma explicação e pelas respostas. Assinale apenas uma das respostas e utilize uma caneta preta ou azul escura para assinalar as lacunas. Você precisará de 5 a 10 minutos por dia para responder às perguntas do diário.

Por favor, devolva o diário após tê-lo completado. Você pode enviá-lo para nós usando o envelope endereçado. Se estiver sendo tratado no Alder Hey Childrens Hospital, você também pode devolver o diário para o seu médico na próxima consulta.

Qual a sua data de nascimento?

__ / __ / ____

MUITO OBRIGADO POR PREENCHER ESTE DIÁRIO!

FAVOR DEVOLVER ESTE DIÁRIO NO ENVELOPE ENDEREÇADO, OU ENTREGA-LO AO

QUEIXAS NO LOCAL DA INJEÇÃO

Ao responder essas perguntas, leve em conta o local em que a vacina foi administrada, ou seja, o local da injeção. O dia 1 é o dia em que você recebeu a vacina.

1. EXISTE VERMELHIDÃO AO REDOR DO LOCAL DE INJEÇÃO?

Se houver, favor marcar “Sim”. Se não houver mais vermelhidão, favor marcar “Não”.

Dia	Não	Sim
1	☐	☐
2	☐	☐
3	☐	☐
4	☐	☐
5	☐	☐
6	☐	☐
7	☐	☐
8	☐	☐
9	☐	☐
10	☐	☐
11	☐	☐
12	☐	☐
13	☐	☐
14	☐	☐

2. EXISTE HEMATOMA OU EQUIMOSE (MANCHA ROXA) AO REDOR DO LOCAL DA INJEÇÃO?

Se houver, favor marcar “Sim”. Se não houver mais hematoma, favor marcar “Não”.

Dia	Não	Sim
1	☐	☐
2	☐	☐
3	☐	☐
4	☐	☐
5	☐	☐
6	☐	☐
7	☐	☐
8	☐	☐
9	☐	☐
10	☐	☐
11	☐	☐
12	☐	☐
13	☐	☐
14	☐	☐

3. SEU BRAÇO ESTÁ INCHADO AO REDOR DO LOCAL DE INJEÇÃO?

Se estiver, favor marcar “Sim”. Se não estiver mais edemaciado, favor marcar “Não”.

Dia	Não	Sim
1	☐	☐
2	☐	☐
3	☐	☐
4	☐	☐
5	☐	☐
6	☐	☐
7	☐	☐
8	☐	☐
9	☐	☐
10	☐	☐
11	☐	☐
12	☐	☐
13	☐	☐
14	☐	☐

EXISTE ENDURECIMENTO DA PELE AO REDOR DO LOCAL DE INJEÇÃO?

Se houver, favor marcar “Sim”. Se não houver mais endurecimento da pele, favor marcar “Não”.

Dia	Não	Sim
1	☐	☐
2	☐	☐
3	☐	☐
4	☐	☐
5	☐	☐
6	☐	☐
7	☐	☐
8	☐	☐
9	☐	☐
10	☐	☐
11	☐	☐
12	☐	☐
13	☐	☐
14	☐	☐

5. VOCÊ SENTE DOR NO LOCAL EM QUE RECEBEU A INJEÇÃO?

Você pode indicar a intensidade da dor do local de injeção nesta tabela.

Dia	Sem dor	Só dói quando aperto no local da injeção	Só dói quando movimento o braço	Dói o tempo todo
1	☐	☐	☐	☐
2	☐	☐	☐	☐
3	☐	☐	☐	☐
4	☐	☐	☐	☐
5	☐	☐	☐	☐
6	☐	☐	☐	☐
7	☐	☐	☐	☐
8	☐	☐	☐	☐
9	☐	☐	☐	☐
10	☐	☐	☐	☐
11	☐	☐	☐	☐
12	☐	☐	☐	☐
13	☐	☐	☐	☐
14	☐	☐	☐	☐

QUEIXAS GERAIS

6. VOCÊ DESMAIOU ANTES, DURANTE OU DEPOIS DA VACINAÇÃO?

Esta pergunta deve ser respondida apenas para o dia 1.

Dia	Não	Sim, logo antes da vacinação	Sim, durante a vacinação	Sim, logo após a vacinação
1	☐	☐	☐	☐

7. VOCÊ APRESENTA ALTERAÇÃO DE PELE (CARACTERÍSTICA DO LÚPUS OU DA DERMATOMIOSITE, COMO VERMELHIDÃO OU COLORAÇÃO NA PELE DIFERENTE DA NORMAL, SALIÊNCIAS, LESÕES OU INCHAÇO) EM OUTRO LOCAL DIFERENTE DO LOCAL DA INJEÇÃO?

Favor descrever as características no quadro. “A aparência: vermelhidão ou outra cor, inchaço, ou saliência”. Anote também em que local está localizada (p. ex. braço, pescoço, costas) e assinale com x se coça ou não.

Se você marcar “Não”, avance para a pergunta 8.

Dia	Não	Sim	Qual a aparência da alteração de pele?	Onde está localizada?	Apresenta coceira?
1	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim
2	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim
3	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim
4	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim
5	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim
6	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim
7	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim
8	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim
9	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim
10	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim
11	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim
12	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim
13	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim
14	☐	☐ → preencha os quadros à direita			☐ Não ☐ Sim

8. SE VOCÊ MARCOU SIM NA QUESTÃO 7 RESPONDA SE ESTA ALTERAÇÃO DE PELE ESTAVA PRESENTE ANTES DA VACINAÇÃO.

Só preencha essas perguntas em relação aos dias em que você marcou “Sim” na pergunta 7.

Dia	Não	Sim, mas <u>não piorou</u> após a vacinação	Sim, e <u>piorou</u> após a vacinação
1	☐	☐	☐
2	☐	☐	☐
3	☐	☐	☐
4	☐	☐	☐
5	☐	☐	☐
6	☐	☐	☐
7	☐	☐	☐
8	☐	☐	☐
9	☐	☐	☐
10	☐	☐	☐
11	☐	☐	☐
12	☐	☐	☐
13	☐	☐	☐
14	☐	☐	☐

9. VOCÊ ESTÁ COM NÁUSEAS E/OU VOCÊ VOMITOU HOJE?

Dia	Não, sem náusea e sem vômito	Sim, náusea, mas sem vomitar	Sim, náusea e vômito
1	☐	☐	☐
2	☐	☐	☐
3	☐	☐	☐
4	☐	☐	☐
5	☐	☐	☐
6	☐	☐	☐
7	☐	☐	☐
8	☐	☐	☐
9	☐	☐	☐
10	☐	☐	☐
11	☐	☐	☐
12	☐	☐	☐
13	☐	☐	☐
14	☐	☐	☐

10. VOCÊ SE SENTE MUITO CANSADO, OU SENTE QUE NÃO TEM ENERGIA PARA FAZER NADA?

Dia	Não	Sim, e eu <u>nunca</u> me sentia sem energia	Sim, mas <u>não</u> houve <u>piora</u> após a vacinação	Sim, e <u>houve piora</u> após a vacinação
1	☐	☐	☐	☐
2	☐	☐	☐	☐
3	☐	☐	☐	☐
4	☐	☐	☐	☐
5	☐	☐	☐	☐
6	☐	☐	☐	☐
7	☐	☐	☐	☐
8	☐	☐	☐	☐
9	☐	☐	☐	☐
10	☐	☐	☐	☐
11	☐	☐	☐	☐
12	☐	☐	☐	☐
13	☐	☐	☐	☐
14	☐	☐	☐	☐

11. VOCÊ ESTÁ COM CEFALÉIA (Dor de cabeça)?

Dia	Não	Sim, e eu nunca tenho cefaleia	Sim, mas <u>não</u> houve <u>piora</u> após a vacinação	Sim, e <u>houve piora</u> após a vacinação
1	☐	☐	☐	☐
2	☐	☐	☐	☐
3	☐	☐	☐	☐
4	☐	☐	☐	☐
5	☐	☐	☐	☐
6	☐	☐	☐	☐
7	☐	☐	☐	☐
8	☐	☐	☐	☐
9	☐	☐	☐	☐
10	☐	☐	☐	☐
11	☐	☐	☐	☐
12	☐	☐	☐	☐
13	☐	☐	☐	☐
14	☐	☐	☐	☐

12. VOCÊ APRESENTA DORES MUSCULARES?

Algumas crianças têm uma doença que faz com que elas apresentem dores musculares com frequência. Você pode indicar nesta tabela se você teve dor muscular e se ela piorou após a vacinação.

Dia	Não	Sim, e eu nunca tenho dores musculares	Sim, mas <u>não</u> houve <u>piora</u> após a vacinação	Sim, e <u>houve piora</u> após a vacinação
1	☐	☐	☐	☐
2	☐	☐	☐	☐
3	☐	☐	☐	☐
4	☐	☐	☐	☐
5	☐	☐	☐	☐
6	☐	☐	☐	☐
7	☐	☐	☐	☐
8	☐	☐	☐	☐
9	☐	☐	☐	☐
10	☐	☐	☐	☐
11	☐	☐	☐	☐
12	☐	☐	☐	☐
13	☐	☐	☐	☐
14	☐	☐	☐	☐

13. VOCÊ APRESENTA DORES ARTICULARES (por exemplo, nos joelhos ou pulsos)?

Algumas crianças têm uma doença que faz com que elas apresentem dor articular com frequência. Você pode indicar nesta tabela se você teve dor articular e se ela piorou após a vacinação.

Dia	Não	Sim, e eu nunca tenho dor articular	Sim, mas <u>não</u> houve <u>piora</u> após a vacinação	Sim, e <u>houve piora</u> após a vacinação
1	☐	☐	☐	☐
2	☐	☐	☐	☐
3	☐	☐	☐	☐
4	☐	☐	☐	☐
5	☐	☐	☐	☐
6	☐	☐	☐	☐
7	☐	☐	☐	☐
8	☐	☐	☐	☐
9	☐	☐	☐	☐
10	☐	☐	☐	☐
11	☐	☐	☐	☐
12	☐	☐	☐	☐
13	☐	☐	☐	☐
14	☐	☐	☐	☐

14. VOCÊ TEM QUAISQUER OUTRAS QUEIXAS QUE NÃO FORAM MENCIONADAS NAS PERGUNTAS ANTERIORES?

Dia	Você teve outras queixas?	Quais queixas?
1	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	
2	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	
3	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	
4	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	
5	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	
6	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	
7	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	
8	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	
9	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	
10	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	
11	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	
12	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	
13	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	
14	☐ Não ☐ Sim → Favor descrever <i>as queixas</i>	

ANEXO 11 – PARECER SOBRE ÓBITO OCORRIDO DURANTE O ESTUDO (1).

Relatório médico: Hospital Infantil Albert Sabin – Fortaleza, Brasil

A paciente cuja identificação no Projeto “Estudo de Segurança à Vacina contra Papilomavírus Humano em Pacientes com Doenças Autoimunes” é HIASLES022, faleceu de sepse secundária a infecção de pele disseminada por lupus cutâneo subagudo. A paciente vinha com dificuldade de controle das lesões de pele.

O óbito ocorreu 4 meses após a 2ª dose da vacina, nas doses aplicadas não houve nenhum sinal de piora clínica ou laboratorial. O quadro cutâneo controlou inicialmente com dapsona e a piora ocorreu pela suspensão da droga pela família.

Grata,

Luciana Brandão Paim Marques
Reumatologista Pediátrica
CRM: 6766-Ce

Fortaleza, 06 de dezembro de 2016

ANEXO 12 – PARECER SOBRE ÓBITO OCORRIDO DURANTE O ESTUDO (2)

Relatório médico: Universidade Estadual do Rio de Janeiro– Rio de Janeiro, Brasil

A paciente codificada como RJLES36, participante do Projeto “Estudo de Segurança à Vacina contra Papilomavírus Humano em Pacientes com Doenças Autoimunes”, faleceu no dia 01 de dezembro de 2015 no setor “Unidade de Tratamento Intensivo” deste hospital e a causa *mortis* que consta no atestado foi “acidente vascular encefálico hemorrágico”. A paciente havia sido internada dia 05 de outubro de 2015 com quadro de insuficiência renal aguda e necessitou de várias sessões de hemodiálise. Por volta do dia 26 de novembro de 2015, ocorreu uma hemorragia tetraventricular e cerebral parenquimatosa de grande vulto, responsável pelo óbito no dia 01/12/2015.

A paciente estava bem até a consulta de 24 de Agosto de 2015, quando apresentou recaída do LES acompanhada de hipertensão arterial sistêmica moderada e, nessa ocasião, foi medicada para controle tanto da atividade do LES como do agravamento da hipertensão arterial.

A primeira dose da vacina HPV foi aplicada em 14 de setembro de 2015, ou seja, posteriormente ao agravamento do quadro clínico e recaída da paciente. Não recebeu outras doses.

A vacinação contra o HPV não contribuiu para piora da doença ou para o óbito, e este foi, provavelmente, relacionado aos procedimentos invasivos que a paciente vinha recebendo.

Atenciosamente,

Flavio Sztajn bok

Rio de Janeiro, 09 de dezembro de 2016.

ANEXO 13 – PARECER SOBRE ÓBITO OCORRIDO DURANTE O ESTUDO (3)

Relatório médico- Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo

A paciente participante do Projeto Estudo de Segurança à Vacina contra Papilomavírus Humano em Pacientes com Doenças Autoimunes, identificada como CALES014, faleceu de tromboembolismo pulmonar. A paciente estava em doença ativa em uso de rituximabe, sem controle adequado da síndrome nefrótica.

O óbito ocorreu 14 meses após a 2ª dose da vacina. Nas doses aplicadas não houve nenhum sinal de piora clínica ou laboratorial da doença de base. A paciente foi excluída do protocolo quando aplicado o rituximabe para controle da doença.

Att,

Simone Appenzeller

Campinas, 15 de Dezembro de 2016

ANEXO 14 – PARECER DO CEP – ÓBITOS.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de segurança e imunogenicidade da Vacina HPV em pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LESJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ)

Pesquisador: Gecilmara Cristina Salviato Pileggi

Área Temática:

Versão: 12

CAAE: 30502014.4.1001.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.972.272

Apresentação da Notificação:

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Data do Envio: 20/03/2017

Objetivo da Notificação:

Trata-se de Notificação que tem como objetivo relatar ao CEP local e centro coordenador, os resultados parciais do desenvolvimento do estudo que já finalizou inclusão e seguimento das pacientes, aguardando resultados finais de sorologia. Foram incluídas 288 pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Em carta datada de 10 de março de 2017, a Pesquisadora responsável encaminhou a notificação dos resultados parciais do desenvolvimento do estudo que já finalizou inclusão e seguimento das pacientes, aguardando resultados finais de sorologia.

Foram incluídas 288 pacientes. Serão abordadas razões para desistência e ocorrências reportadas de relevância ao CEP durante o desenvolvimento do estudo. Por exemplo, desta 288, 4 foram a óbito, segue o report de cada centro participante sobre o ocorrido que foi avaliado pelo principal investigador e coordenador local, mediante orientações do manual brasileiro de eventos adverso seguindo imunização. Desta forma, estes eventos, apesar de considerados como sérios, não foram correlacionados a vacinação e assim não reportados imediatamente. Podem encontrar também, em anexo, alguns artigos que dizem sobre a taxa de mortalidade nesta população devido a doença de base, assim como relacionados a ocorrência de desfechos infecciosos, que geralmente são bem acima das encontradas neste estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documento devidamente apresentado.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP tomou ciência do relatório com Resultados parciais e iniciais de finalização do estudo, datado de 10 de março 2017.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	resultado_parciais_HPV.docx	20/03/2017	Gecilmar Cristina salviato pileggi	Aceito
Envio de Relatório Parcial	moratlity_lupus.pdf	20/03/2017	Gecilmar Cristina salviato pileggi	Aceito
Envio de Relatório Parcial	Outcomes_lupusbrasil.pdf	20/03/2017	Gecilmar Cristina salviato pileggi	Aceito
Envio de Relatório Parcial	moratlity_lupus2.pdf	20/03/2017	Gecilmar Cristina salviato pileggi	Aceito
Envio de Relatório Parcial	relatorio_IPPMG.pdf	20/03/2017	Gecilmar Cristina salviato pileggi	Aceito
Envio de Relatório Parcial	report_Unicamp.docx	20/03/2017	gecilmar Cristina salviato pileggi	Aceito
Envio de Relatório Parcial	report_Fortaleza.doc	20/03/2017	gecilmar Cristina salviato pileggi	Aceito
Envio de Relatório Parcial	report_UERJ.doc	20/03/2017	gecilmar Cristina salviato pileggi	Aceito
Envio de Relatório Parcial	relatorio_obitos.docx	20/03/2017	gecilmar Cristina salviato pileggi	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 20 de Março de 2017

Assinado por:
Luís Vicente
Garcia
(Coordenador)

ANEXO 15 – PARECER E EVOLUÇÃO CLÍNICA DA PACIENTE COM PIORA GRAVE DA ATIVIDADE DO LESJ.

PARECER MÉDICO SOBRE PACIENTE PORTADORA DE LÚPUS, INCLUÍDA NO ESTUDO SOBRE VACINA DE HPV, E QUE APRESENTOU PIORA CLÍNICA E LABORATORIAL DURANTE O PERÍODO DO ESTUDO.

CÓDIGO PACIENTE: HEILES009

Parecer médico: Esta paciente lúpica possui acometimento neurológico e renal (nefrite Classe 2) desde a abertura do quadro, em dezembro de 2014. Usou azatioprina de julho/15 a dezembro/15, suspensa pois leucopenia <2000 desde a introdução da droga. Mantinha complemento sérico baixo, entretanto Anti DNA negativo e proteinúria normal e sem clínica de descompensação renal. Foi trocada para micofenolato mofetil, porém a paciente teve demora na aquisição da droga e tal fato não foi comunicado a mim. Neste período sem imunossupressão, retorno da atividade renal, agora com proteinúria > 500 mg/24 h, complemento baixo, anti DNA positivo e artrite. A piora clínica não coincidiu com a aplicação das vacinas, mas sim com o período sem imunossupressão para o quadro renal.

À disposição para maiores esclarecimentos.

Dra Aline Coelho Moreira da Fraga
Reumatologista Pediátrica
CRM ES 10617

ANEXO 16: FREQUÊNCIA, MÉDIA DA DURAÇÃO E PERÍODO DE DIAS DO APARECIMENTO DE EVENTOS ADVERSOS LOCAIS PÓS-VACINAÇÃO APÓS 1ª, 2ª E 3ª DOSES DA VACINA QUADRIVALENTE EM PACIENTES COM LESJ E DMJ E CONTROLES.

Tabela 9: Frequência, média da duração e período de dias do aparecimento de eventos adversos locais pós-vacinação após 1ª, 2ª e 3ª doses da vacina quadrivalente em pacientes com LESJ e DMJ e controles.

Doses	Pós 1ª dose						Pós 2ª dose						Pós 3ª dose					
	LESJ n=179		DMJ n=39		CTRL n=38		LESJ n=182		DMJ n=41		CTRL n=38		LESJ n=194		DMJ n=40		CTRL n=35	
Diários recebidos	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD
EAPVs Locais	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD
Vermelhidão	9 (5)	1,6 [1-5]	5 (12,5)	3 [1-7]	4 (10,5)	1,7 [1-3]	14 (7,7)	2,2 [1-6]	2 (4,9)	4 [1-7]	3 (7,9)	3 [2-4]	9 (4,6)	3,1 [1-14]	0	-	2 (5,7)	5 [1-4]
Hematoma	11 (6,1)	3,6 [1-9]	0	-	0	-	8 (4,4)	3,5 [1-7]	1 (2,4)	1 [1-1]	1 (2,6)	4 [4-4]	4 (2,1)	5,2 [2-14]	0	-	5 (14,3)	3 [1-5]
Edema	21 (11,7)	3,6 [1-14]	3 (7,5)	3,3 [1-6]	5 (13,2)	1,8 [1-5]	30 (16,5)	4,1 [1-14]	3 (7,3)	3,6 [2-5]	8 (21,1)	2,1 [1-4]	25 (12,9)	4,4 [1-14]	2 (5)	8 [2-14]	8 (22,9)	2,6 [2-5]
Endurecimento	27 (15,1)	3,1 [1-14]	8 (20)	5,25 [1-14]	9 (23,7)	7 [1-14]	36 (19,8)	2,6 [1-9]	4 (9,8)	2,5 [1-4]	4 (10,5)	1,25 [1-2]	29 (14,9)	3,4 [1-14]	4 (10)	2,25 [1-3]	5 (14,3)	3 [1-7]
Dor	109 (60,9)	3,8 [1-14]	25 (62,5)	3,7 [1-12]	23 (60,5)	2,5 [1-7]	87 (47,8)	4,1 [1-14]	23 (56,1)	2,9 [1-11]	23 (60,5)	3,3 [1-9]	71 (36,6)	4,1 [1-14]	16 (40)	3,5 [1-14]	19 (54,3)	3,8 [1-10]
Dor ao Apertar	81 (45,3)	3,5 [1-14]	19 (47,5)	3,1 [1-12]	15 (39,5)	2 [1-6]	62 (34,1)	3,5 [1-14]	18 (43,9)	2,5 [1-8]	17 (44,7)	2,4 [1-6]	51 (26,3)	3,3 [1-14]	7 (17,5)	4,1 [1-14]	9 (25,7)	3,4 [1-10]
Dor ao Movimentar	53 (29,6)	2,2 [1-7]	12 (30)	1,7 [1-5]	12 (31,6)	1,5 [1-3]	49 (26,9)	2,3 [1-7]	9 (22)	1,8 [1-3]	11 (28,9)	2,5 [1-7]	33 (17)	3,3 [1-14]	8 (20)	3 [1-5]	11 (31,4)	3,2 [1-6]
Dor o tempo todo	14 (7,8)	2,2 [1-8]	4 (10)	1,5 [1-3]	3 (7,9)	3 [1-4]	10 (5,5)	2,1 [1-4]	2 (4,9)	3 [3-3]	1 (2,6)	3 [3-3]	10 (5,2)	1,6 [1-5]	1 (2,5)	3 [3-3]	3 (8,6)	3,6 [3-4]

n (%): total e %; M: média da duração; PD: período de dias, EAPVs: eventos adversos pós-vacinação; LESJ: lúpus eritematoso sistêmico juvenil; DMJ: dermatomiosite juvenil; CTRL: controle.

ANEXO 17: FREQUÊNCIA, MÉDIA DA DURAÇÃO E PERÍODO DE DIAS DO APARECIMENTO DE EVENTOS ADVERSOS SISTÊMICOS PÓS-VACINAÇÃO APÓS 1ª, 2ª E 3ª DOSES DA VACINA QUADRIVALENTE EM PACIENTES COM LESJ E DMJ E CONTROLES.

Tabela 10: Frequência, média da duração e período de dias do aparecimento de eventos adversos sistêmicos pós-vacinação após 1ª, 2ª e 3ª doses da vacina quadrivalente em pacientes com LESJ e DMJ e controles.

Doses	Pós 1ª dose						Pós 2ª dose						Pós 3ª dose					
	LESJ	n= 179	DMJ	n=39	CTRL	n=38	LESJ	n=182	DMJ	n=41	CTRL	n=38	LESJ	n=194	DMJ	n=40	CTRL	n=35
Diários recebidos	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD	n (%)	M e PD
EAPVs Sistêmicos																		
Síncope (Desmaio)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Alteração de Pele	9 (5)	7,3 [1-14]	5 (12,5)	12 [4-14]	0	-	3 (1,6)	10 [1-14]	2 (4,9)	14 [14-14]	0	-	0	-	3 (7,5)	14 [14-14]	0	-
Prurido	9 (5)	4,2 [1-14]	0	-	1 (2,6)	2 [2-2]	3 (1,6)	9,6 [1-14]	0	-	1 (2,6)	2 [2-2]	1 (0,5)	1 [1-1]	1 (2,5)	14 [14-14]	0	-
Náusea	28 (15,6)	2,7 [1-8]	9 (22,5)	2,1 [1-5]	1 (2,6)	1 [1-1]	26 (14,3)	3,2 [1-12]	2 (4,9)	7,5 [1-14]	2 (5,3)	1 [1-1]	14 (7,2)	2,3 [1-8]	3 (7,5)	5,3 [1-14]	4 (11,4)	6,7 [1-14]
Náusea e Vômitos	6 (3,4)	1 [1-1]	3 (7,5)	2,3 [2-3]	0	-	5 (2,7)	1,6 [1-4]	0	-	0	-	1 (0,5)	1 [1-1]	3 (7,5)	6,6 [1-14]	0	-
Fadiga	48 (26,8)	2,8 [1-14]	7 (17,5)	4,8 [1-14]	7 (18,4)	5,4 [1-14]	37 (20,3)	3,4 [1-14]	4 (9,8)	2,5 [2-3]	7 (18,4)	5,4 [1-14]	26 (13,4)	2,1 [1-6]	8 (20)	4 [1-13]	5 (14,3)	2 [1-4]
Cefaleia	60 (33,5)	3,3 [1-14]	11 (27,5)	5 [1-14]	10 (26,3)	2,9 [1-8]	42 (23,1)	4,2 [1-14]	12 (29,3)	2,3 [1-8]	10 (26,3)	2,9 [1-8]	30 (15,5)	3,6 [1-14]	7 (17,5)	12,2 [2-14]	7 (20)	3,8 [1-14]
Dores Musculares:	26 (14,5)	11,3 [1-14]	10 (25)	9,8 [1-14]	4 (10,5)	7,7 [2-14]	19 (10,4)	11,3 [3-14]	9 (22)	10,4 [2-14]	4 (10,5)	7,7 [2-14]	18 (9,3)	8,4 [1-14]	7 (17,5)	12,2 [2-14]	2 (5,7)	1,5 [1-2]
Sem piora	26 (14,5)	8,6 [1-14]	10 (25)	10,2 [2-14]	4 (10,5)	5,2 [2-14]	19 (10,4)	9 [1-14]	8 (19,5)	11,1 [2-14]	4 (10,5)	5,2 [2-14]	17 (8,7)	9 [1-14]	7 (17,5)	12,2 [2-14]	2 (5,7)	1,5 [1-2]
Com piora	0	-	0	-	1 (2,6)	2 [2-2]	0	-	1 (2,4)	2 [2-2]	1 (2,6)	2 [2-2]	1 (0,5)	1 [1-1]	0	-	0	-
Dores Articulares:	21 (11,7)	11,5 [1-14]	4 (10)	10,7 [1-14]	3 (7,9)	8,3 [1-14]	28 (15,4)	[1-14]	6 (14,6)	9,8 [1-14]	3 (7,9)	8,3 [1-14]	16 (8,2)	8,3 [1-14]	5 (12,5)	12,4 [6-14]	2 (5,7)	7,5 [1-14]
Sem piora	17 (9,49)	8,5 [1-14]	5 (12,5)	11,2 [4-14]	3 (7,9)	5,3 [1-14]	25 (13,7)	10 [1-14]	6 (14,6)	11,5 [2-14]	3 (7,9)	5,3 [1-14]	15 (7,7)	8,5 [1-14]	5 (12,5)	12,4 [6-14]	2 (5,7)	7,5 [1-14]
Com piora	4 (2,2)	4 [1-13]	1 (2,5)	4 [4-4]	0	-	3 (1,6)	3 [1-6]	1 (2,4)	3 [3-3]	0	-	2 (1)	2,5 [1-4]	0	-	0	-
Febre	3 (1,7)	3 [1-7]	1 (2,5)	3 [3-3]	0	-	2 (1)	2,5 [2-3]	1 (2,4)	2 [2-2]	0	-	2 (1)	2,5 [2-3]	0	-	1 (2,8)	1 [1-1]

n (%): total e %; M: média da duração; PD: período de dias, EAPVs: eventos adversos pós-vacinação; LESJ: lúpus eritematoso sistêmico juvenil; DMJ: dermatomiosite juvenil; CTRL: controle.

ANEXO 19: HEMOGRAMA (HEMOGLOBINA, LINFÓCITOS E PLAQUETAS) DAS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL (LESJ).

Tabela 11: Modificações do hemograma (hemoglobina, linfócitos e plaquetas) das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil segundo os critérios de melhora, estabilidade e piora para as análises das comparações 1, 2 e 3.

Hemograma/ Critérios de comparação	Hemoglobina % (n)	Linfócitos % (n)	Plaquetas % (n)
Comparação 1			
Melhora	6,8 (12)	5,6 (10)	0,6 (1)
Estável	90,3(159)	90,4 (161)	98,3 (175)
Piora	2,8 (5)	3,9 (7)	1,1 (2)
Comparação 2			
Melhora	10,1 (15)	8,4 (13)	0
Estável	82,6 (123)	87 (134)	96,8 (150)
Piora	7,4 (11)	4,5 (7)	3,2 (5)
Comparação 3			
Melhora	5,2 (8)	5,1 (8)	1,9 (3)
Estável	90,3 (139)	91,1 (143)	95 (151)
Piora	4,5 (7)	3,8 (6)	3,1 (5)

ANEXO 20– EXAMES DE PROVA INFLAMATÓRIA DAS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL (LESJ) E COM DERMATOMIOSITE JUVENIL (DMJ).

Tabela 12: Modificações dos exames de prova inflamatória (PCR e VHS) das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil e com dermatomiosite juvenil segundo os critérios de melhora, estabilidade e piora para as análises das comparações 1, 2 e 3.

EXAMES DE PROVA INFLAMATÓRIA				
Critérios de comparação	Pacientes com LESJ		Pacientes com DMJ	
	PCR n (%)	VHS n (%)	PCR n (%)	VHS n (%)
Comparação 1				
Melhora	12(8,1)	17 (11,2)	4 (14,8)	0,0
Estável	127 (85,2)	112 (73,7)	19 (70,4)	14 (77,8)
Piora	10 (6,7)	23 (15,1)	4 (14,8)	4 (22,2)
Comparação 2				
Melhora	9 (7,4)	16 (12)	3 (18,8)	3 (11,1)
Estável	104 (86)	99 (74,4)	11 (68,8)	19 (70,4)
Piora	8 (6,6)	18 (13,5)	2 (12,5)	5 (18,5)
Comparação 3				
Melhora	6 (4,7)	26(19)	1 (5)	8 (38,1)
Estável	117(91,4)	95 (69,3)	17 (85)	10 (47,6)
Piora	5 (3,9)	16 (11,7)	2 (10)	3 (14,3)

LESJ: lúpus eritematoso sistêmico juvenil; DMJ: dermatomiosite juvenil; PCR: Proteína C-reativa, VHS: Velocidade de hemocedimentação.