

**MARIA EMÍLIA PEREIRA BAIÃO SILVA**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E  
TERAPÊUTICOS DA DOENÇA DE KAWASAKI NO  
HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO: ESTUDO DE 25  
ANOS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de  
Santa Catarina, como requisito para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

**MARIA EMÍLIA PEREIRA BAIÃO SILVA**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E  
TERAPÊUTICOS DA DOENÇA DE KAWASAKI NO  
HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO: ESTUDO DE 25  
ANOS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de  
Santa Catarina, como requisito para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Coordenador do Curso: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima  
Orientadora: Profa. Sônia Maria de Faria  
Co-orientador: Prof. Maurício Laerte Silva**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

*Dedico este trabalho a  
meus avós, por tudo que  
representam em minha vida.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus.

Aos meus pais, Maurício Laerte Silva e Liliane Pereira Baião Silva, por todo o amor, amizade, apoio, doação e incentivo em todas as etapas de minha vida.

Ao meu irmão, Maurício Laerte Silva Filho, pela confiança, carinho e amizade.

Ao meu namorado, Luciano Hermes Lehmkuhl, pelo amor, companheirismo, compreensão e estímulo durante todos estes anos.

À Profa. Sônia Maria de Faria, pela atenção e excelente orientação.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital Infantil Joana de Gusmão: Jair Francisco Vieira, José Alvari Vieira, Genésio Pereira Júnior, Maria Elena dos Santos e em especial a Maria Dolores Fidélis de Oliveira, pela atenção e disponibilidade.

A Liliane Beatriz Ramos, funcionária do Serviço de Informática do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pela ajuda no levantamento dos prontuários.

Ao Prof. Dr. Paulo Fontoura Freitas, pela ajuda na análise dos dados.

Aos pacientes que participaram deste trabalho, indispensáveis para sua realização, e a seus pais, pela compreensão e disponibilidade.

Às minhas queridas amigas, Ingrid Paula Lückmann Bernardino, Léa Cunha de Moraes Rêgo, Maria Eduarda Müller Lebarbenchon Polli Jacomino e em especial a minha dupla de internato, Kenia Rodrigues, pela amizade, força, carinho e conquistas nesses quase 6 anos de faculdade.

## RESUMO

**Introdução:** A Doença de Kawasaki é uma vasculite aguda sistêmica, autolimitada, de etiologia desconhecida. O diagnóstico é estabelecido clinicamente, pelos critérios: febre  $\geq 5$  dias, mais 4 dos seguintes: conjuntivite, alterações orais, alterações de extremidades, exantema e adenopatia cervical.

**Objetivos:** Identificar e analisar aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da doença em pacientes internados no Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis – Santa Catarina, entre 1980 e 2005.

**Método:** Analisaram-se todos os pacientes com o diagnóstico, através de dados do prontuário e entrevista com os pais, considerando idade; faixa etária; sexo; cor/raça; procedência; ano e estação do ano de ocorrência; manifestações clínicas e critérios diagnósticos; exames complementares; comprometimento cardíaco; uso de imunoglobulina e outros medicamentos; complicações; duração da internação; óbito; complicações após a alta e evolução ambulatorial.

**Resultados:** Ocorreram 23 casos naquele período, com maior frequência a partir de 2001. Predominaram crianças  $< 5$  anos (56,5%  $< 2$  anos), meninos, de cor/raça branca e procedentes de Florianópolis. Houve maior frequência nos meses de inverno e primavera. Dos pacientes, 65,2% preencheram critérios diagnósticos. Anemia, leucocitose com neutrofilia, trombocitose, aumento da velocidade de hemossedimentação e da proteína C reativa foram achados frequentes. Comprometimento cardíaco ocorreu em 60,9%, predominando alterações coronarianas. Utilizou-se imunoglobulina intravenosa em 95,7% das crianças, com média de 10,6 dias de doença, e ácido acetilsalicílico em 100% delas. A internação durou em média 8,7 dias. Houve complicações em 8,7% dos casos, sem óbitos.

**Conclusão:** O diagnóstico tem sido tardio, apesar do tratamento adequado. O comprometimento cardíaco foi frequente, principalmente de artérias coronárias.

## ABSTRACT

**Background:** Kawasaki Disease is an acute, self-limited systemic vasculitis of unknown etiology. The diagnosis is established clinically considering symptoms of fever lasting at least 5 days together with 4 of the following: conjunctivitis, oral changes, changes in the extremities, exanthem and cervical adenopathy.

**Objectives:** To identify and to analyze the epidemic, clinical and therapeutic aspects of the disease in patients hospitalized at the Hospital Infantil Joana de Gusmao, Florianopolis, Santa Catarina, between 1980 and 2005.

**Method:** An analysis of each diagnosed patient was carried out using medical records and interviews with parents of the patients and considering age; age group; sex; colour/race; residence; year and seasonal occurrence; clinical findings and diagnostic criteria; complementary exams; heart involvement; use of immunoglobulin and other medications; complications; duration of hospitalization; death; complications after the discharge and outpatient evolution.

**Results:** Twenty three cases occurred in the period, with increasing frequency of occurrence from 2001. The predominance of children were less than 5 years old (56.5% less than 2 years old) and were boys, of white colour/race, and residents of Florianopolis. The results indicate a greater occurrence in the winter and spring months. Of the patients, 65.2% filled the diagnostic criteria. Anemia, leukocytosis with neutrophily, thrombocytosis, increase of erythrocyte sedimentation rate and of C-reactive protein were frequent findings. Heart involvement occurred in 60.9% with prevailing coronary abnormalities. Intravenous immunoglobulin was used in 95.7% of the children, with a mean of 10.6 days of illness, and acetilsalicylic acid in 100% of them. The mean duration of hospitalization was 8.7 days. Complications occurred in 8.7% of the cases, without deaths.

**Conclusion:** The diagnosis was found to be late, in spite of the appropriate treatment being given. Heart involvement was common, specially of the coronary arteries.

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AAS	Ácido acetilsalicílico
DK	Doença de Kawasaki
ECG	Eletrocardiograma
Eco	Ecocardiograma bidimensional
HIJG	Hospital Infantil Joana de Gusmão
IG	Imunoglobulina
PCR	Proteína C reativa
PU	Parcial de Urina
RX de tórax	Radiografia de tórax
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>FALSA FOLHA DE ROSTO</b> .....	i
<b>FOLHA DE ROSTO</b> .....	ii
<b>DEDICATÓRIA</b> .....	iii
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	iv
<b>RESUMO</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	vii
<b>SUMÁRIO</b> .....	viii
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 OBJETIVO</b> .....	5
<b>3 MÉTODO</b> .....	6
<b>3.1 Casuística e critérios de inclusão</b> .....	6
<b>3.2 Coleta de dados</b> .....	6
<b>3.3 Processamento e análise estatística dos dados</b> .....	10
<b>3.4 Critérios éticos da pesquisa</b> .....	10
<b>4 RESULTADOS</b> .....	12
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	19
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	30
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	31
<b>NORMAS ADOTADAS</b> .....	36
<b>ANEXOS</b> .....	37
<b>Anexo I: Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	39
<b>Anexo II: Formulário para coleta de dados</b> .....	41
<b>Anexo III: Roteiro da entrevista com os pais ou responsável</b> .....	45
<b>Anexo IV: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal De Santa Catarina</b> .....	47

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica aguda e autolimitada, de etiologia desconhecida, que acomete geralmente crianças abaixo de 5 anos de idade.<sup>1</sup> Caracteriza-se por febre, conjuntivite não exsudativa bilateral, eritema de lábios e mucosa oral, alterações de extremidades, exantema e linfadenopatia cervical. É uma doença que se associa a ectasia ou aneurisma de artéria coronária em 15 a 25% dos casos não tratados, casos estes que podem evoluir para infarto agudo do miocárdio, morte súbita ou doença arterial coronariana crônica.<sup>2,3</sup>

Esta enfermidade foi primeiramente descrita no Japão, em 1967, e publicada na língua inglesa em 1974, por Tomisaku Kawasaki e colaboradores, como síndrome linfonodal mucocutânea febril, que atingia crianças com idade menor que 5 anos, e ocasionava, em cerca de 1 a 2% dos casos, morte súbita por falência cardíaca.<sup>4,5</sup> Acredita-se que, antes desse período, a doença fosse erroneamente diagnosticada como escarlatina, escarlatina atípica, síndrome de Stevens-Johnson, periarterite nodosa infantil, linfadenite cervical, endocardite, eritema multiforme, erupções de causa desconhecida, febre de origem desconhecida, mononucleose infecciosa, leptospirose e septicemia.<sup>5,6</sup>

A doença é 1,5 vezes mais comum no sexo masculino em relação ao feminino, e 85% dos casos ocorrem em crianças menores que 5 anos. A taxa de recorrência é baixa, atingindo cerca de 4% dos casos.<sup>7</sup> É considerada hoje, em países desenvolvidos, a maior causa de doença cardíaca adquirida em crianças.<sup>1,3,8</sup>

O Japão é o país com maior número de casos de DK. Yanagawa e colaboradores constataram 6.373 casos em 1997 e 6.593 em 1998, sendo 81,6% dos pacientes menores que 4 anos de idade.<sup>9</sup> Até o final do ano 2000, havia sido registrado um total de 168.394 casos naquele país.<sup>10</sup>

A taxa de incidência anual em Taiwan, entre 1996 e 2002, foi de 66 por 100.000 abaixo de 5 anos.<sup>8</sup> Em Ontario, no Canadá, essa taxa foi de 20,6 casos por 100.000 nesta mesma faixa etária, entre os anos 1998 e 2000.<sup>10</sup> Nos Estados Unidos da América, o número de internações por DK no ano 2000 foi de 4.248 (17,1 por 100.000), sendo a idade média dos pacientes de 2 anos.<sup>11</sup>

Na América Latina, a DK foi primeiramente diagnosticada no México, em 1977. Posteriormente, foram relatados casos no Chile, Costa Rica, Venezuela, Bolívia, Cuba,

Argentina.<sup>12</sup> Os primeiros casos no Brasil foram publicados no início da década de 80,<sup>13</sup> e desde então diversos casos têm sido descritos no país.<sup>14-19</sup>

Apesar da etiologia da doença permanecer desconhecida, diversos fatores levam a crer numa causa infecciosa, pois sabe-se que: há um pico sazonal nos meses de inverno e primavera em países de clima temperado; atinge predominantemente grupos de baixa idade; são raros os casos em pacientes com menos de 3 meses de idade, sugerindo uma proteção por anticorpos maternos, e também raros em adultos, o que poderia ser explicado por imunidade adquirida, e há uma similaridade entre a DK e outras afecções de origem infecciosa.<sup>7,20</sup> Alguns estudos têm associado a DK a agentes infecciosos, como *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico,<sup>21</sup> *Staphylococcus aureus*,<sup>22</sup> parvovírus B19,<sup>23</sup> *Chlamydia pneumoniae*,<sup>24</sup> no entanto, uma relação causal entre estes agentes e a doença ainda não está definida.

O diagnóstico da DK é estabelecido com base em dados clínicos. De acordo com a *American Heart Association* (AHA), os critérios clínicos definidores da doença são: febre por 5 ou mais dias, acrescida de pelo menos 4 dos seguintes critérios: 1) conjuntivite bilateral bulbar indolor e não purulenta; 2) alterações de lábios e cavidade oral: eritema e fissura dos lábios, “língua em framboesa”, eritema difuso de mucosa oral e orofaríngea; 3) mudanças nas extremidades: agudo: eritema e edema de mãos e pés; convalescença: descamação membranosa de pontas de dedos; 4) exantema polimorfo; 5) adenopatia cervical não supurativa: pelo menos um linfonodo com diâmetro maior ou igual a 1,5 cm, geralmente unilateral.<sup>25</sup> Os sinais clínicos não costumam aparecer ao mesmo tempo, sendo necessário maior tempo de observação em algumas ocasiões.<sup>3</sup> Irritabilidade, dor abdominal, diarreia e vômitos são manifestações comumente associadas.<sup>26</sup> Outros achados incluem: uretrite com piúria estéril, leve disfunção hepática, meningite asséptica, artrite ou artralgia, hidropsia da vesícula biliar, efusão pericárdica, miocardite, pneumonite, otite média, uveíte e reativação da cicatriz do BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) se a vacinação ocorreu há menos de um ano.<sup>19,26</sup> Existe uma tendência em se passar a considerar 4 dias de febre para o diagnóstico, visto que no Japão, cerca de 30% das crianças são tratadas antes ou no quarto dia de doença.<sup>10</sup>

Há cada vez mais casos de DK diagnosticados sem o preenchimento dos critérios clínicos.<sup>27,28</sup> O diagnóstico de “Kawasaki incompleto” é estabelecido na criança que apresenta febre e menos que 4 dos outros critérios, sem alteração coronariana. Quando há alteração coronariana detectada pelo ecocardiograma bidimensional (Eco) ou angiografia coronariana, febre e menos que 4 dos demais critérios, denomina-se “Kawasaki atípico”.<sup>1</sup> Ambas as situações são mais frequentes em crianças menores de 12 meses de idade.<sup>26</sup>

Os marcadores sistêmicos de inflamação são as alterações laboratoriais mais comumente encontradas nesta enfermidade, destacando-se dentre estes o aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR), que costumam estar alterados nas duas primeiras semanas da doença. Anemia, leucocitose e trombocitose também são frequentes, sendo esta mais comum após a primeira semana.<sup>26,29</sup>

A vasculite da DK está associada a alterações imuno-regulatórias. Em 1978, após estudos em cadáveres, Fujiwara e Hamashima classificaram as lesões arteriais em 4 estágios, de acordo com a duração da doença: I) 0-9 dias: perivasculite aguda e vasculite de microvasos (arteríolas, capilares e vênulas) e pequenas artérias. Pericardite, miocardite, inflamação do sistema de condução atrioventricular e endocardite com valvulite também estão presentes; II) 12-25 dias: panvasculite de artérias de médio calibre, artérias musculares com formação aneurismática e trombose. Miocardite, necrose de coagulação, lesão do sistema de condução, pericardite e endocardite com valvulite também podem ocorrer nesta fase; III) 28-31 dias: granulação das artérias de médio calibre e desaparecimento da inflamação aguda de microvasculatura; IV) 40 dias a 4 anos: cicatrização das artérias, com estenose severa. Outras alterações desta fase incluem: fibrose do miocárdio, necrose de coagulação, lesões do sistema de condução e fibroelastose do endocárdio.<sup>7,30</sup> Dos pacientes que apresentam lesão coronariana, 20% desenvolverão estenose dessa artéria.<sup>7</sup>

Em crianças com leve dilatação ou ectasia da artéria coronária, as dimensões arteriais costumam reverter em 6 a 8 semanas após a instalação do quadro. Cerca de 50% dos aneurismas não gigantes retornam ao normal em 1 a 2 anos. A regressão do aneurisma também pode resultar em fibrose da parede arterial.<sup>26</sup>

A taxa de mortalidade na DK é baixa, atingindo menos de 1%.<sup>11,26,31</sup> Quando presente, está associada a comprometimento cardíaco, principalmente do miocárdio diretamente ou das artérias coronárias, com trombose e isquemia.<sup>32</sup>

O tratamento da DK consiste em reduzir a inflamação e o risco de lesões coronarianas, e compreende o uso de imunoglobulina (IG) humana intravenosa e ácido acetilsalicílico (AAS).<sup>1,28</sup> O mecanismo de ação da IG permanece desconhecido, porém diminui os riscos de lesão coronariana, enquanto o AAS diminui a intensidade da vasculite e promove inibição da agregação plaquetária, sem alterar o risco de dano coronariano.<sup>28</sup>

Sabe-se, hoje, que o diagnóstico e o tratamento precoces da doença são de extrema importância, visto que o emprego de IG intravenosa pode reduzir a incidência de alterações coronarianas de 20 a 25% para menos de 5%.<sup>1,27</sup> Essa importância torna-se ainda maior nos

casos atípicos, pois geralmente, nessas situações, a terapia acaba sendo instituída tardiamente, levando a maior chance de complicações e seqüelas.<sup>27</sup> Há fatores associados a um maior risco de desenvolvimento de aneurisma coronariano, dentre eles: sexo masculino, idade menor que 1 ano e febre com duração maior que 10 dias.<sup>1</sup> Estudo recente realizado nos Estados Unidos da América demonstrou que pacientes com diagnóstico tardio da doença, considerado 10 dias após o início do quadro clínico, apresentaram ocorrência maior de aneurisma de artéria coronária do que aqueles com diagnóstico precoce.<sup>33</sup>

Tendo em vista a importância da doença, a potencial gravidade de sua evolução e a necessidade de um diagnóstico precoce, este estudo visa chamar a atenção da comunidade médica para o seu reconhecimento e tratamento adequados, através da análise epidemiológica, clínica e terapêutica de casos ocorridos em um hospital pediátrico de referência.

## **2 OBJETIVO**

Identificar e analisar aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da DK em pacientes internados no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), Florianópolis – Santa Catarina, entre os anos 1980 e 2005.

### 3 MÉTODO

Estudo tipo série de casos, de caráter observacional, descritivo, transversal, de eixo retrospectivo, realizado no HIJG, da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SES-SC). Trata-se de um hospital de ensino, certificado pelos Ministérios da Saúde e da Educação, terciário, de referência estadual, que atende crianças do período neonatal até adolescentes de 15 anos e 11 meses de idade.

#### 3.1 Casuística e critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes internados no HIJG, em Florianópolis, Santa Catarina, com o diagnóstico de DK no período de 01 de janeiro de 1980 a 31 de outubro de 2005.

A coleta de dados foi realizada no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do hospital. Os dados foram obtidos por meio do prontuário médico do paciente, referentes ao período de internação, e, quando possível, através de informações fornecidas pelos pais ou responsável, por meio de contato pessoal do pesquisador com os mesmos e após obtenção do consentimento livre e esclarecido (Anexo I).

Quando não foi possível contato pessoal, como em caso de residência em outro município, foi estabelecido contato telefônico. Neste caso, após a entrevista e a obtenção do endereço atual da criança, o formulário de consentimento foi encaminhado para a pessoa com quem se efetivou o contato (pai, mãe ou responsável), para a devida assinatura, e devolução por meio de envelope selado, contendo o endereço de retorno.

Não havendo aceitação em participar do estudo ou em caso de não devolução do consentimento, o paciente estaria excluído do estudo.

Em caso de impossibilidade do contato (por exemplo, mudança de endereço e/ou de telefone), após esgotadas todas as tentativas, ou em caso de óbito registrado no prontuário, seriam utilizados apenas os dados contidos no prontuário.

#### 3.2 Coleta de dados

Para a coleta dos dados, foi utilizado um formulário (Anexo II), que continha os seguintes dados:

### **3.2.1 Dados gerais**

Data de coleta dos dados; código numérico do paciente, iniciando com o número 01 para o primeiro paciente, e assim sucessivamente; nome completo do paciente; nome completo do pai e da mãe, ou do responsável; município de procedência, endereço completo, incluindo telefone(s) de contato; data de nascimento do paciente.

### **3.2.2 Dados epidemiológicos**

**3.2.2.1** Idade: calculada em meses a partir da data de nascimento até a data da internação hospitalar.

**3.2.2.2** Faixa etária: as idades foram distribuídas de acordo com os critérios de Marcondes e colaboradores,<sup>34</sup> que foram adaptados nas seguintes categorias: período neonatal (0 a 28 dias), lactente (29 dias a 1 ano e 11 meses), pré-escolar (2 anos a 5 anos e 11 meses), escolar (6 anos a 9 anos e 11 meses), pré-púbere (10 anos a 13 anos e 11 meses) e púbere (14 anos a 15 anos e 11 meses).

**3.2.2.3** Sexo: masculino ou feminino.

**3.2.2.4** Cor ou raça: estabelecida segundo classificação utilizada no Censo Demográfico 2000 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE),<sup>35</sup> em branca, preta, amarela, indígena ou parda.

**3.2.2.5** Procedência: o município de residência do paciente no momento da internação hospitalar.

**3.2.2.6** Ano e mês em que ocorreu a doença: considerados aqueles em que se iniciaram os sintomas, ou seja, o início do quadro clínico.

**3.2.2.7** Estação do ano em que ocorreu a doença: considerada aquela em que iniciaram os sintomas, de acordo com o mês e categorizadas em: primavera (22 de setembro a 21 de dezembro), verão (22 de dezembro a 20 de março), outono (21 de março a 21 de junho) e inverno (22 de junho a 21 de setembro).

### **3.2.3 Manifestações clínicas**

**3.2.3.1** Manifestações clínicas e critérios para DK: foram consideradas manifestações clínicas: a) febre, b) adenopatia cervical, c) exantema, d) conjuntivite bilateral, e) eritema de lábios e mucosa oral e f) alterações de extremidades, isto é, se apresentava ou não cada um dos itens. Caso não estivesse descrito o tamanho do linfonodo ao exame físico, foi considerada adenopatia se houvesse descrição de linfonodomegalia cervical. Baseando-se nos

critérios diagnósticos de Dajani e colaboradores,<sup>25</sup> foi considerado se o paciente preenchia ou não os critérios para a doença.

**3.2.3.2** Duração total da febre: considerada em dias completos desde o seu início (primeiro episódio durante a doença) até o último episódio febril.

### **3.2.4 Exames complementares**

Foram analisados os resultados dos seguintes exames realizados durante a internação:

**3.2.4.1** Hemograma: analisados os valores de hematócrito, hemoglobina, leucócitos e neutrófilos, se normais, aumentados ou diminuídos.

**3.2.4.2** Contagem de plaquetas: valor absoluto (considerando o valor mais alterado, se houvesse mais de um resultado), e se normal, aumentada ou diminuída.

**3.2.4.3** VHS: valor absoluto (considerando o valor mais alterado, se houvesse mais de um resultado), e se aumentado ou não.

**3.2.4.4** PCR: aumentada ou não.

**3.2.4.5** Parcial de urina (PU): alterado ou não, qual ou quais as alterações.

**3.2.4.6** Eletrocardiograma (ECG): alterado ou não, qual ou quais as alterações.

**3.2.4.7** Eco: alterado ou não, qual ou quais as alterações.

**3.2.4.8** Radiografia de tórax (RX de tórax): alterada ou não, qual ou quais as alterações.

**3.2.4.9** Outros exames solicitados durante a internação: alterados ou não, qual ou quais as alterações.

Para cada tipo de exame, bastava um único resultado alterado para que ele fosse considerado anormal. Para isso, foram utilizados como valores de referência os de Nelson e colaboradores<sup>36</sup> para hematimetria (neste caso, utilizando-se apenas os valores de hemoglobina e hematócrito) e leucometria (neste caso, contagem de leucócitos e de neutrófilos). Para os demais exames laboratoriais (contagem de plaquetas, VHS, PCR e PU, assim como outros exames laboratoriais realizados), foram utilizadas as referências do próprio laboratório executor.

Para ECG, Eco e RX de tórax, assim como para outros exames de imagem solicitados, utilizou-se o próprio laudo do exame para considerá-lo alterado ou não (especificando-se qual ou quais as alterações).

### **3.2.5 Comprometimento cardíaco**

De acordo com resultados do Eco, as alterações, quando presentes, foram classificadas em endocárdicas, miocárdicas, pericárdicas e de artérias coronárias, isoladas ou associadamente.

### **3.2.6 Terapêutica**

**3.2.6.1** Uso de IG: considerado se houve ou não. Se sim, foram considerados os seguintes aspectos: com quantos dias de evolução da doença ela foi instituída (considerando-se o número de dias desde o início dos sintomas até o recebimento desta), qual foi a duração da febre antes do seu uso (considerada em dias completos até o recebimento da mesma) e após o seu uso (considerada em horas completas após o término da infusão da primeira dose de IG, quando esta foi fracionada ou repetida), se houve ou não uso de dose adicional de IG, por que motivo e em que número, e se houve reação adversa à mesma ou não.

**3.2.6.2** Outros medicamentos utilizados: considerou-se o uso de antibiótico (se houve ou não; se sim, qual o motivo), AAS (sim ou não) e corticosteróide (sim ou não). Além disso, observou-se a evolução da doença até o uso de AAS, considerada em dias desde o início dos sintomas até o recebimento deste.

### **3.2.7 Evolução clínica**

**3.2.7.1** Outras complicações: considerou-se se houve ou não outras complicações durante a hospitalização. Se sim, qual ou quais.

**3.2.7.2** Duração da internação: considerada em dias completos de permanência no hospital.

**3.2.7.3** Duração da internação após IG: considerada em dias completos após a instituição da primeira dose de IG, independentemente desta ter sido fracionada ou repetida, até a alta hospitalar.

**3.2.7.4** Óbito: se houve ou não. Se sim, qual a causa, o período da doença em que ocorreu e a data.

**3.2.7.5** Outros dados relevantes.

Para a entrevista, foi utilizado um roteiro estruturado (Anexo III), contendo as seguintes informações:

### **3.2.8 Dados gerais**

Data da entrevista; código numérico do paciente, correspondente ao mesmo número constante no formulário da coleta de dados; nome completo do paciente; nome completo do informante, e sua relação com o paciente (pai, mãe ou responsável).

### **3.2.9 Evolução ambulatorial**

**3.2.9.1** Concordou em fornecer as informações e participar do estudo: sim ou não.

**3.2.9.2** Complicação(ões) após a alta hospitalar: sim ou não. Se sim, qual ou quais.

**3.2.9.3** Controle ambulatorial: se tem mantido ou não. Se sim, há quanto tempo. Em caso de não acompanhamento, por quanto tempo foi feito e se a interrupção foi por alta médica ou por desistência do acompanhamento.

**3.2.9.4** Ainda faz uso de medicamento devido à doença: sim ou não. Se sim, qual ou quais.

**3.2.9.5** Ocorrência de seqüela(s): sim ou não. Se sim, qual ou quais.

**3.2.9.6** Óbito: se houve óbito ou não após a alta hospitalar. Se sim, a causa e a data.

**3.2.9.7** Outras informações relevantes.

### **3.3 Processamento e análise estatística dos dados**

Os dados foram estruturados em banco eletrônico, processados e analisados em microcomputador, utilizando programas de análise específicos para o cumprimento dos objetivos da investigação (*Microsoft Office Excel 5.1, EpiData 3.1 e Epi-Info 6.0*). A análise dos dados foi feita a partir do cálculo de medidas de tendência central (média e mediana) e de proporções. Quando pertinente, dado o tamanho da amostra, aplicou-se o teste t de Student, com nível de significância  $\alpha = 0,050$ , ou seja,  $p \leq 0,050$ .

### **3.4 Critérios éticos da pesquisa**

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, projeto número 146/05, em 27 de junho de 2005 (Anexo IV).

De acordo com as normas estabelecidas pelas Resoluções 196/96 e 251/97, do Conselho Nacional de Saúde, os prontuários médicos foram consultados sob permissão da Instituição objeto do estudo. Quando necessário o contato do pesquisador com os pais ou

responsável, este somente foi efetivado sob concordância dos mesmos, após esclarecido o objetivo e a importância do estudo, que não haveria identificação do paciente, que não seria necessário retorno ambulatorial adicional, exame complementar ou mudança de terapêutica, se ainda presente. Enfim, que não haveria qualquer risco ou possibilidade de dano, de qualquer ordem, ao paciente.

As informações obtidas ficaram restritas ao pesquisador principal, e armazenadas de forma segura, de modo que só o mesmo a elas tivesse acesso.

## 4 RESULTADOS

No período de 01 de janeiro de 1980 a 31 de outubro de 2005 foram internados 23 pacientes com diagnóstico de DK no HIJG. A tabela 1 identifica o número de casos de acordo com o ano de ocorrência, onde se observa maior frequência dos casos a partir de 2001.

**Tabela 1** - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de Doença de Kawasaki, segundo o ano de ocorrência, em número (n), internados no Hospital Infantil Joana de Gusmão, no período de 01 de janeiro de 1980 a 31 de outubro de 2005.

<b>Ano</b>	<b>n</b>
1989	01
1994	01
1996	01
1997	01
1998	01
1999	01
2001	03
2002	05
2003	01
2004	05
2005	03
<b>Total</b>	<b>23</b>

A idade dos pacientes variou de 3 a 68 meses (5 anos e 8 meses). A idade média foi de 28,2 meses e a mediana de 22 meses. Em um caso a criança era menor que 4 meses de idade e noutro caso era maior que 5 anos de idade, sendo que em 95,7% dos casos a idade era menor ou igual a 5 anos. Quanto à distribuição segundo faixa etária, 13 pacientes (56,5%) eram lactentes e 10 pacientes (43,5%) eram pré-escolares.

Em relação ao sexo, 15 crianças eram do sexo masculino (65,2%) e 8 do sexo feminino (34,8%), com uma relação masculino:feminino de 1,88.

Quanto à cor ou raça, não foi possível obter esse dado de 2 pacientes, sendo que dos 21 restantes, 20 (95,2%) eram brancos e 1 (4,8%) era pardo.

Quanto à procedência, observou-se predomínio dos municípios de Florianópolis (61%) e Grande Florianópolis (30,4%).

A distribuição dos casos de acordo com as estações do ano de ocorrência da doença é mostrada na tabela 2, onde se observa maior número de casos no inverno e na primavera.

**Tabela 2** - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de Doença de Kawasaki, segundo a estação do ano, em número (n) e percentual (%), internados no Hospital Infantil Joana de Gusmão, no período de 01 de janeiro de 1980 a 31 de outubro de 2005.

<b>Estação do ano</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Inverno	09	39,1
Primavera	06	26,1
Verão	05	21,7
Outono	03	13,1
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100,0</b>

Em relação às manifestações clínicas, observou-se que a febre ocorreu em todos os pacientes, e as outras manifestações ocorreram de forma significativa, como mostra a tabela 3.

**Tabela 3** - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de Doença de Kawasaki, segundo as manifestações apresentadas, em número (n) e percentual (%), internados no Hospital Infantil Joana de Gusmão, no período de 01 de janeiro de 1980 a 31 de outubro de 2005.

<b>Manifestações</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Febre	23	100,0
Exantema	21	91,3
Alterações de extremidades	20	87,0
Alterações orais	18	78,3
Conjuntivite	17	73,9
Adenopatia cervical	13	56,5

Quanto aos critérios diagnósticos para a DK, 15 pacientes (65,2%) preencheram os critérios, enquanto 8 (34,8%) não preencheram.

Dos pacientes que preencheram os critérios para a DK, a idade variou de 4 a 68 meses, com média de 31,7 meses e mediana de 23 meses. Entre aqueles que não preencheram os critérios, a idade variou de 3 a 58 meses, com média de 21,8 meses e mediana de 8 meses.

Em relação à duração total da febre, esta variou de um mínimo de 3 a um máximo de 19 dias, com média de 9,3 dias e mediana de 9 dias.

Ao analisar a duração da febre entre as diferentes faixas etárias, obteve-se que nos lactentes a duração variou de 3 a 15 dias, com média de 8,5 dias e mediana de 8 dias, enquanto nos pré-escolares, durou de 7 a 19 dias, com média de 10,3 dias e mediana de 9,5 dias.

No que diz respeito às alterações laboratoriais, 20 pacientes (87,0%) apresentaram anemia, com diminuição de hematócrito e hemoglobina. Dezesete dos 23 pacientes (73,9%) apresentaram leucocitose e 20 (87,0%) apresentaram neutrofilia. Dos pacientes com leucocitose, um apresentou contagem normal de neutrófilos, enquanto que dentre os pacientes com neutrofilia, quatro não apresentaram leucocitose. Não houve ocorrência de leucopenia ou neutropenia em nenhum dos casos.

Quinze pacientes (65,2%) apresentaram trombocitose, sendo que o restante não apresentou alterações na contagem de plaquetas. Dos pacientes com trombocitose, 5 deles já apresentavam tal alteração no momento da admissão hospitalar, com uma evolução do quadro clínico que variou de 3 a 28 dias do aparecimento dos sintomas, com uma média de 11,2 dias de evolução e mediana de 6 dias. Os outros 10 pacientes com trombocitose desenvolveram a alteração durante a internação hospitalar, com um mínimo de 9 dias e máximo de 18 dias do início dos sintomas, sendo a média de 11,7 dias e a mediana de 10,5 dias.

Dos 23 pacientes, o valor da contagem de plaquetas variou de 255.000/mm<sup>3</sup> a 1.150.000/mm<sup>3</sup>, com média de 613.087/mm<sup>3</sup> e mediana de 529.000/mm<sup>3</sup>. Dentre os pacientes com trombocitose, os valores variaram de 453.000/mm<sup>3</sup> a 1.150.000/mm<sup>3</sup>, com média de 754.267/mm<sup>3</sup> e mediana de 746.000/mm<sup>3</sup>.

Dentre as diferentes faixas etárias, houve uma diferença estatisticamente significativa, quando aplicado o teste t de Student, entre lactentes e pré-escolares na contagem de plaquetas. Naqueles a média foi de 745.538/mm<sup>3</sup>, e nestes foi de 440.900/mm<sup>3</sup> (p=0,0046).

Em relação às provas de atividade inflamatória, todos os pacientes apresentaram aumento do VHS, com variação de valores de 22 a 140mm/h, média de 89,3 e mediana de 99mm/h. Dentre os 19 pacientes em que foi realizada a dosagem de PCR, em 16 (84,2%) foi verificado aumento, enquanto em 3 (15,8%) a dosagem foi normal.

Dentre 21 pacientes em que foi realizado o PU, 10 (47,4%) apresentaram leucocitúria.

Dos 9 pacientes em que foi realizado ECG, 3 apresentaram alterações: bloqueio átrio-ventricular de 1º grau em um dos casos, elevação do segmento ST nas derivações V1 e V2, sugerindo isquemia de parede anterior em outro, e taquicardia sinusal em outro.

No Eco, 14 pacientes (60,9%) apresentaram alterações, enquanto em 9 (39,1%) o exame foi normal. Quanto às alterações ecocardiográficas nas diferentes faixas etárias, 61,5% dos lactentes apresentaram alterações, enquanto em 60,0% dos pré-escolares havia anormalidades.

O comprometimento endocárdico esteve presente em 8,6% dos pacientes desta série, miocárdico em 8,6%, pericárdico em 17,4% e de artérias coronárias em 43,5%.

A tabela 4 mostra as alterações ecocardiográficas encontradas. A principal alteração cardíaca foi das artérias coronárias, estando presente em 10 crianças (71,4%), sendo que em 8 delas (57,1%) essa alteração foi isolada.

**Tabela 4** – Distribuição dos pacientes com diagnóstico de Doença de Kawasaki, segundo as alterações ecocardiográficas, em número (n) e percentual (%), internados no Hospital Infantil Joana de Gusmão, no período de 01 de janeiro de 1980 a 31 de outubro de 2005.

<b>Alterações ecocardiográficas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Endocárdio + Miocárdio	01	7,1
Endocárdio + Pericárdio	01	7,1
Miocárdio	01	7,1
Pericárdio	01	7,1
Pericárdio + Coronárias	02	14,4
Coronárias	08	57,2
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100,0</b>

Nos dois casos em que houve comprometimento de endocárdio, a valva acometida foi a mitral isoladamente. Houve espessamento da valva mitral em ambos os casos, e desenvolvimento de insuficiência mitral em apenas um dos casos (4,3% do total).

Dentre todos os pacientes desta série, alterações coronarianas estiveram presentes em 10 pacientes (43,5%), sendo que em todos os casos ocorreu dilatação. Desses, 3 pacientes apresentaram aumento da ecogenicidade perivascular associada (13,0% da série) e 3 apresentaram aneurismas coronarianos associados (13,0% da série).

Quanto aos pacientes com alterações coronarianas, 40,0% eram do sexo feminino e 60,0% do sexo masculino. A média de idade entre os pacientes com alteração coronariana foi de 15,8 meses, enquanto naqueles sem alteração, a média foi de 37,8 meses, diferença essa estatisticamente significativa pelo teste t de Student ( $p=0,015$ ). Sessenta por cento dos pacientes com alteração coronariana preencheram os critérios para DK, enquanto os 40% restantes não.

Noventa por cento dos pacientes com alteração coronariana apresentaram anemia, enquanto 10% não. A média de contagem de plaquetas foi de  $727.300/\text{mm}^3$  naqueles com alteração e  $525.231/\text{mm}^3$  naqueles sem alteração.

De 13 pacientes em que foi realizada RX de tórax, apenas 2 apresentaram alterações: infiltrado pulmonar intersticial difuso em um caso e cardiomegalia com sinais de congestão pulmonar em outro caso.

Em relação a alterações de outros exames, em 21 casos foram solicitados outros exames complementares, sendo que em 17 (81,0%) houve alterações e em 4 (19,0%) não houve anormalidades. Na tabela 5 são mostradas as alterações mais freqüentes de outros exames solicitados durante a internação hospitalar, podendo ocorrer mais de uma alteração em um mesmo paciente.

**Tabela 5** – Distribuição das alterações de outros exames complementares realizados durante a internação hospitalar em pacientes com diagnóstico de Doença de Kawasaki, em número (n), internados no Hospital Infantil Joana de Gusmão, no período de 01 de janeiro de 1980 a 31 de outubro de 2005.

Alterações	n
Aumento de $\alpha 1$ -glicoproteína ácida	05
Aumento de CK-MB*	03
Aumento de transaminases	05
Aumento de bilirrubinas	03
Anormalidades líquóricas†	03
Ultra-sonografia abdominal‡	05

\* Fração MB da creatinofosfoquinase

† Meningite asséptica

‡ Dois casos de hepatomegalia, 1 caso de hepatomegalia e aumento da vesícula biliar, 1 caso de esplenomegalia e 1 caso de hidropsia aguda da vesícula biliar.

No que diz respeito à terapêutica, em 22 pacientes (95,7%) foi utilizada IG intravenosa, e em apenas 1 caso (4,3%) a terapia não foi utilizada. Este foi o primeiro caso

ocorrido, no ano de 1989. O tempo de evolução da doença até a instituição da IG variou de 4 a 28 dias, com média de 10,6 dias e mediana de 9 dias. A duração da febre até este tratamento variou de 3 a 17 dias, com média de 8,6 dias e mediana de 7,5 dias. No momento em que a IG foi utilizada, 6 pacientes não apresentavam mais febre. Dentre os 16 que ainda apresentavam febre ao momento da sua instituição, o tempo de febre pós-IG variou de 0 a 138 horas. A média foi de 18,8 horas e a mediana de 1,5 hora. Sete pacientes (43,8%) não apresentaram mais febre após a IG.

O tempo de evolução da doença antes da IG teve média de 12,4 dias naqueles com alterações coronarianas e de 9,2 dias naqueles sem alterações.

Quanto à dose adicional de IG, apenas em 2 pacientes (9,1%) ela foi utilizada. O motivo pelo qual a dose adicional foi necessária foi por persistência da febre por mais de 48 horas após a primeira dose de IG em um caso, e no outro pela gravidade das lesões coronarianas associada à persistência das provas de atividade inflamatória em níveis elevados.

Nenhum paciente apresentou reação adversa à IG.

Em relação ao uso de antibiótico, este foi utilizado em 12 pacientes (52,2%) por dúvida no diagnóstico, levando-se em consideração a hipótese de síndrome infecciosa.

O AAS foi utilizado em todos os pacientes. O tempo de evolução da doença até o início do seu uso variou de 4 a 23 dias, com média de 10,5 dias e mediana de 9 dias.

Nos pacientes com alterações coronarianas, a média em dias de evolução da doença até a instituição da terapia com AAS foi de 11,8 dias, enquanto nos pacientes que não apresentaram alteração, a média foi de 9,5 dias.

Corticosteróide não foi utilizado em qualquer dos pacientes desta série.

Dois pacientes (8,7%) apresentaram outras complicações: em um caso houve o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva devido à miocardite (4,3%), e em outro ocorreu necrose da extremidade de pododáctilo (4,3%).

A duração da internação variou de 1 a 18 dias, com média de 8,7 dias e mediana de 9 dias. A duração da internação após a primeira dose de IG variou de 0 a 13 dias, com média de 5,3 dias e mediana de 4,5 dias.

Não houve óbitos nesta série de pacientes estudados.

Dezessete dos 23 pacientes foram encontrados atualmente, sendo que todos os pais concordaram em fornecer as informações e participar do estudo.

Quanto a complicações após a alta, dois pacientes apresentaram descolamento de todas as unhas da mão de sua matriz com posterior queda delas. Nenhum dos demais apresentou complicações.

Em relação ao acompanhamento ambulatorial, 9 pacientes ainda fazem acompanhamento, há um tempo que varia de 4 a 72 meses, com média de 29,2 e mediana de 18 meses. Oito pacientes não fazem mais acompanhamento ambulatorial, e o tempo de acompanhamento variou de 2 a 36 meses, com média de 13,3 e mediana de 6 meses. Sete interromperam o acompanhamento por alta médica e apenas 1 interrompeu por desistência.

Quanto ao uso de medicamento, 4 pacientes fazem uso de AAS como anti-adesivo plaquetário.

No que diz respeito à ocorrência de seqüelas, 4 permanecem com seqüelas: 3 com dilatação coronariana e 1 com insuficiência mitral.

Dos 10 pacientes que apresentavam alterações coronarianas, 1 não foi encontrado, 3 permanecem com dilatação. Nos 6 restantes houve regressão das alterações. Dos pacientes que apresentavam aneurisma, 1 reverteu totalmente, e 2 apresentam apenas dilatação.

## 5 DISCUSSÃO

A DK é uma enfermidade que vem apresentando um crescente aumento em sua freqüência ao longo dos anos.<sup>7,9,10,12</sup> Chang, em estudo realizado nos Estados Unidos da América em pacientes hospitalizados pela doença, constatou que a incidência aumentou de 5 por 100.000 crianças abaixo de 10 anos de idade em 1988 para 11,7 por 100.000 em 1997.<sup>31</sup> Em Taiwan, também foi observado um leve aumento no número de casos entre os anos de 1996 e 2002.<sup>8</sup> No presente estudo, pôde-se observar que o número de casos nos últimos anos, a partir de 2001, mostrou-se maior que nos anteriores, apresentando a mesma tendência, levando a crer numa maior freqüência da doença em nosso meio, ou pelo fato da mesma estar sendo mais diagnosticada.

A DK costuma ser rara em crianças maiores que 5 anos de idade, com pico de incidência entre 18 e 24 meses.<sup>26,37</sup> Em estudo realizado no Chile, onde foram analisados 60 casos, 83,6% ocorreram em pacientes até 5 anos de idade, com 8,3% em menores que 4 meses.<sup>38</sup> Entre 1996 e 2002, em Taiwan, 95% dos casos ocorreram em menores que 5 anos.<sup>8</sup> Na Califórnia, observou-se que 78,4% dos pacientes eram menores que 5 anos de idade, sendo 40,3% menores que 2 anos.<sup>39</sup> Yanagawa e colaboradores, no Japão, constataram que 54,9% dos pacientes eram menores que 2 anos de idade.<sup>9</sup> Os achados deste estudo corroboram os da literatura, com ocorrência de quase todos os casos (95,7%) em crianças até 5 anos de idade, sendo que houve apenas um caso onde a criança tinha menos de 4 meses de idade. Pouco mais da metade dos pacientes (56,5%) era menor que 2 anos, e a mediana da idade, de 22 meses, coincidiu com o pico de incidência relatado, ou seja, entre 18 e 24 meses de vida.

Em relação ao sexo, existe um predomínio da doença no sexo masculino em relação ao feminino.<sup>12,26,37</sup> Estudos confirmam esse predomínio, com uma razão que varia de 1,07 a 1,80 do sexo masculino para 1 do sexo feminino.<sup>1,7-9,31,38,39</sup> Os resultados deste estudo também mostraram predomínio do sexo masculino, com 65,2% e uma relação de 1,88:1, condizentes com os dados da literatura.

A DK é descrita como mais comum em indivíduos com ascendência asiática e menos em negros, hispânicos e brancos.<sup>3,11,12,26</sup> Nesta pesquisa, no entanto, observou-se que, dentre os que tinham esse dado disponível, 95,2% eram da cor ou raça branca e 4,8%, parda. Tal fato poderia ser explicado pelo perfil da população do estado de Santa Catarina. Dados do Censo

Demográfico 2000, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE),<sup>40</sup> mostram que 89,3% dos residentes em Santa Catarina são da cor ou raça branca.

A maioria dos pacientes internados no HIJG com diagnóstico de DK procedia do município de Florianópolis e região. Sendo esse hospital um centro de referência estadual, seria esperado que mais casos procedentes de outras regiões fossem encaminhados. Desse modo, as seguintes hipóteses poderiam ser aventadas: não há casos diagnosticados em outros locais; há casos diagnosticados em Santa Catarina, porém não referidos a esse hospital; existe um maior número de casos na região de Florianópolis; existe um maior número de diagnósticos na região de Florianópolis. Esta constatação poderia ser foco de estudo complementar, abrangendo os serviços e/ou pediatras do Estado, para definição deste peculiar aspecto epidemiológico.

A sazonalidade na DK é fato marcante, ao qual é dada grande importância, ao tentar-se relacioná-la a uma etiologia infecciosa.<sup>1</sup> Os picos de incidência costumam ocorrer nos meses de inverno e primavera<sup>3,7,26</sup> Em estudo realizado nos Estados Unidos da América, Chang também observou mais casos durante o inverno e primavera.<sup>31</sup> Neste estudo, a maior ocorrência dos casos deu-se no inverno e na primavera, com 39,1% e 26,1% dos casos, respectivamente.

A DK pode ser dividida em 3 fases clínicas: a primeira fase, ou fase febril, costuma durar cerca de 11 dias, e é caracterizada pelos sinais clássicos da DK (febre, conjuntivite, lesões orais, adenopatia, exantema e alterações de extremidades), podendo haver letargia, irritabilidade, meningite linfocitária, uveíte, miocardite, pericardite, insuficiência mitral, insuficiência cardíaca, hepatite, dor abdominal, diarreia, piúria estéril, artrite, leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda. A segunda fase ou subaguda, entre o 11<sup>o</sup> e o 22<sup>o</sup> dias, tem início quando a maioria dos sinais agudos desaparece, e ocorre descamação de palmas e plantas, trombocitose, podendo aparecer aneurismas coronarianos, vesícula biliar hidrópica, artrite, trombose, infarto agudo do miocárdio e até morte súbita. Na terceira fase, ao final de 3 a 4 semanas de evolução, há resolução do quadro, podendo persistir conjuntivite, alterações cutâneas em forma de xerose ou eczema, artrite e aneurismas coronarianos. As reações de fase aguda e a trombocitose normalizam-se mais tardiamente.<sup>12</sup>

As manifestações clínicas da DK são inespecíficas e podem ocorrer em um grande número de enfermidades.<sup>1</sup> A febre é manifestação de grande importância, pois é o sintoma mais constante.<sup>12</sup> Costuma ser alta e de caráter remitente, com picos geralmente maiores que 39° C. Dura em média 11 dias, podendo continuar por 3 a 4 semanas ou mais.<sup>3,12</sup> Costa e colaboradores obtiveram uma média da duração da febre de 10,5 dias em 36 pacientes com

DK.<sup>18</sup> Outros estudos também mostraram que a febre ocorreu em todos os pacientes.<sup>18,27,38</sup> Nesta investigação, verificou-se que todas as crianças apresentaram febre, com uma duração média de 9,3 dias, próxima à relatada. Entretanto, naquelas que receberam terapia adequada a febre cessou rapidamente, sugerindo, dessa forma, que nos casos de febre mais prolongada a terapia não tenha sido instituída precocemente.

Analisando a duração da febre nas diferentes faixas etárias, nota-se que no presente estudo ela foi maior em pré-escolares que em lactentes, com média de 10,3 e 8,5 dias respectivamente. Momenah e colaboradores não constataram diferença na duração da febre entre crianças maiores e menores com DK,<sup>41</sup> embora o tempo de doença até o diagnóstico seja maior em crianças menores de 1 ano e maiores de 8 anos de idade, por manifestações atípicas nessas idades.<sup>31,41</sup> Em estudo na Tailândia, observou-se maior duração da febre em menores de 1 ano de idade comparados a crianças maiores, atribuindo esta diferença ao atraso no diagnóstico devido a manifestações atípicas nos menores.<sup>42</sup> Portanto, dados deste estudo quanto à duração da febre nas diferentes faixas etárias divergem daqueles da literatura.

A conjuntivite costuma ocorrer em 88% dos casos, e aparece nos primeiros dias de evolução da doença. As alterações orais aparecem em 90% dos casos, no início do quadro febril. O exantema é predominante em tronco e extremidades e aparece em 92% dos casos. Costuma surgir entre o 3º e o 5º dias, podendo ser pseudourticariforme, escarlatiniforme, maculopapular, morbiliforme ou até semelhante ao eritema multiforme. Em lactentes, o eritema perineal é muito comum. O eritema palmoplantar (90%) e edema de extremidades (75%) surgem entre o 2º e o 5º dias. Pode ocorrer descamação de extremidades em 94% dos casos. A linfadenopatia cervical é a menos freqüente entre as manifestações (50 a 80%), e desaparece juntamente com a febre.<sup>12</sup>

O exantema, alterações de extremidades, alterações orais, conjuntivite e adenopatia cervical, foram todos achados freqüentes nesta série de casos, da mesma forma que em estudos no Canadá<sup>1</sup> e no Chile,<sup>38</sup> assim como a adenopatia cervical foi o sinal menos comum.

Preencheram os critérios diagnósticos para a doença a maioria das crianças nesta série (65,2%). Estudos mostram predomínio daqueles que preenchem critérios diagnósticos para a doença,<sup>27,29,38</sup> com 10 a 36% de casos incompletos ou atípicos.<sup>29</sup> No entanto, é cada vez maior o número de diagnósticos de DK em pacientes que não preenchem os critérios diagnósticos.<sup>27</sup> Para o médico assistente, frente a um quadro de sinais e sintomas inespecíficos e que não preenchem critérios, é uma difícil decisão tratar como DK, pelo fato de estar instituindo um tratamento que pode não ser o adequado e ter reações adversas, além de ser dispendioso. Por outro lado, o não emprego da terapia adequada pode levar a seqüelas desastrosas.<sup>27</sup> Portanto, é

de grande relevância a consideração dessa doença, principalmente na faixa etária mais acometida e quando o quadro clínico for atípico.

Entre os que não preencheram critérios diagnósticos para a doença, a idade foi menor que entre os que preencheram, reforçando dados anteriormente descritos de manifestações atípicas em crianças de baixa idade.

A anemia, encontrada na maioria dos pacientes deste estudo (87,0%), é comum na DK, particularmente com tempo prolongado de atividade inflamatória.<sup>3,32</sup> A leucocitose, que foi também um achado freqüente, (73,9%) é alteração característica do estágio agudo da doença, por vezes muito acentuada, apresentando neutrofilia e desvio à esquerda, ou seja, predomínio de granulócitos maduros e imaturos.<sup>3,32</sup> Leucopenia é rara,<sup>3</sup> e não foi encontrada em nenhum paciente no presente estudo.

Chamam a atenção leucocitose e neutrofilia nesta doença, pois ao analisar esse dado em um paciente febril e por vezes com manifestações exuberantes, além de alguns comemorativos da doença, como leucocitúria e meningite, como é o caso da DK, é comum instituir-se antibioticoterapia baseando-se na hipótese de infecção bacteriana. Esse dado fica bem claro ao analisar-se o uso de antibióticos nessa série, que foi utilizado em cerca de metade dos pacientes (52,2%).

A trombocitose é característica de uma fase mais tardia da doença, aparecendo usualmente na segunda semana, com picos na terceira semana e retorno gradual aos valores normais em 4 a 8 semanas após o início da doença. O pico médio da contagem de plaquetas é de  $700.000/\text{mm}^3$ , variando de  $500.000/\text{mm}^3$  a mais de  $1.000.000/\text{mm}^3$ . A trombocitopenia é rara e, quando presente, é fator de risco para aneurisma coronariano.<sup>3</sup> A maioria dos pacientes estudados (65,2%) apresentou trombocitose, indicando ser este um bom marcador da doença, principalmente quando as manifestações clínicas são escassas. Tanto naqueles pacientes que já internaram com a alteração como naqueles que a desenvolveram durante a internação, a média de evolução da doença no momento em que tal alteração foi detectada, 11,2 e 11,7 dias respectivamente, é semelhante à evolução descrita na literatura. A média da contagem de plaquetas dentre aqueles com trombocitose também foi próxima à relatada, sendo de  $754.267/\text{mm}^3$ , assim como a mediana, que foi de  $746.000/\text{mm}^3$ .

A média de contagem de plaquetas foi significativamente maior entre os lactentes ( $745.538/\text{mm}^3$ ). Esse mesmo achado foi descrito em pacientes menores que 1 ano de idade.<sup>41</sup> Estudos sugerem que a plaquetose mais acentuada está associada a maior risco de formação de aneurisma coronariano,<sup>18</sup> o que talvez possa ser uma das explicações para maior dano coronariano em pacientes com menos idade, como comprovado nesta amostra, em que a

média de idade dos pacientes com alterações foi de 15,8 meses, significativamente menor que nos que não apresentaram alterações (37,8 meses).

A elevação das reações de fase aguda, como VHS e PCR, é praticamente universal nesta doença, geralmente retornando aos valores normais em 6 a 10 semanas após o início do quadro.<sup>3</sup> O VHS costuma estar muito elevado, chegando a valores superiores a 100mm/h.<sup>32</sup> No presente estudo, foi comprovado aumento do VHS em todos os casos, com média e mediana elevadas, respectivamente 89,3 e 99mm/h, enquanto o aumento de PCR ocorreu na maioria daqueles em que foi realizada, mostrando como esses marcadores são sensíveis. Porém, podem estar alterados em muitas outras doenças. Em certas ocasiões, pode haver discrepância entre os valores dessas medidas, sendo indicado que ambas as avaliações sejam realizadas.<sup>3</sup> O VHS pode estar aumentado inclusive em pacientes que fazem uso de IG. Por isso, não deve ser usado como único determinante do grau de atividade inflamatória em pacientes tratados com IG. A PCR não se altera por esse motivo.<sup>3</sup> Portanto, justifica-se que ambos os exames sejam solicitados.

O exame PU na DK revela piúria estéril leve a moderada em cerca de 70% dos pacientes,<sup>12,26</sup> provavelmente por uma uretrite, pois ao se realizar punção supra-púbica, tal alteração não é encontrada.<sup>3</sup> Neste estudo, a leucocitúria apareceu em 47,6% dos pacientes em que o exame foi realizado, sendo um pouco menor que a relatada, mas demonstra a importância do PU e, novamente, da análise criteriosa da leucocitúria, quando presente, não atribuindo-a sempre à infecção do trato urinário.

As alterações cardíacas na DK são proeminentes na fase aguda, e são a causa principal de morbidade e mortalidade,<sup>3</sup> denotando a gravidade desta afecção. O pericárdio, miocárdio, endocárdio e artérias coronárias podem estar envolvidos.<sup>3</sup>

A miocardite está presente em 20 a 30% dos casos.<sup>12,32</sup> Na maioria das vezes é subclínica. Em situações extremas, aparecem ritmo de galope, bloqueios e insuficiência cardíaca congestiva.<sup>32</sup> Aparece precocemente, e pode apresentar alterações ao ECG, como: taquicardia, arritmias, bloqueio átrio-ventricular de 1º grau, alargamento do intervalo QT, onda T apiculada e onda R de baixa voltagem. Na fase aguda, é a principal causa de óbito.<sup>32,37</sup> O desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva pela miocardite ocorre em menos de 5% dos casos. Nesta série, as alterações encontradas ao ECG não decorrentes de isquemia miocárdica estão dentre as anteriormente descritas (bloqueio átrio-ventricular de 1º grau em um caso e taquicardia em outro). No entanto, ECG foi realizado em apenas 9 crianças, levando a crer que mais alterações poderiam ter sido encontradas.

O comprometimento do miocárdio ao Eco apareceu em dois casos que não apresentavam alterações eletrocardiográficas, mostrando que os dois exames são complementares para esta avaliação. Os achados de comprometimento miocárdico foram menores que os relatados na literatura. O desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva em decorrência da miocardite foi pouco freqüente (4,3%), semelhante ao descrito.

O comprometimento valvar ocorre geralmente na área mitral, e é mais raro.<sup>32</sup> Insuficiência mitral ocorre em 10% dos casos.<sup>12</sup> A valvulite aguda pode ser devido à cardite e, quando persistente, por isquemia do músculo papilar.<sup>32</sup> A insuficiência mitral comprovada neste estudo foi menor que a relatada na literatura (4,3%).

Efusão pericárdica pode ocorrer em 20 a 40% dos casos de DK,<sup>26</sup> próximo aos achados deste estudo, em que 17,4% dos pacientes a apresentaram.

As alterações coronarianas são as mais importantes nessa doença, pois acarretam um risco subjacente de complicações a longo prazo. São a principal causa de óbito nas fases subaguda e de convalescença, devido à isquemia causada pela trombose dos aneurismas coronarianos.<sup>32</sup> Um dos pacientes desta série apresentou alteração eletrocardiográfica compatível com isquemia miocárdica, sugestiva deste mecanismo causal, pois o mesmo evoluiu com aneurisma coronariano.

Os aneurismas costumam aparecer na segunda fase da doença, e podem ser saculares ou fusiformes. Outras alterações são o aumento da ecogenicidade perivascular e dilatações transitórias.<sup>32</sup> No presente estudo, foram observados os três tipos de alterações coronarianas, sendo dilatação verificada em 43,5% dos pacientes, aumento da ecogenicidade perivascular em 13,0% e aneurismas coronarianos em 13,0%.

Em 1991, no México, foram revisados 16 casos, dos quais 12 desenvolveram anomalias coronarianas.<sup>43</sup> Em outro estudo no Chile, houve acometimento coronariano em 20% dos casos.<sup>44</sup> Entre 1996 e 2002, em Taiwan, foi observado desenvolvimento de aneurisma de artéria coronária em 7,3% dos pacientes com DK.<sup>8</sup> Neste estudo, pouco menos da metade dos pacientes (43,5%) apresentou anomalias coronarianas. O desenvolvimento de aneurisma coronariano, que é esperado em 5% dos pacientes tratados com IG, foi maior nesta série, com 13,0%, provavelmente por retardo no diagnóstico e tratamento.

Pacientes com risco de desenvolverem aneurismas coronarianos incluem sexo masculino, menores de 12 meses, maiores que 8 anos de idade, febre prolongada, neutrofilia, anemia, trombocitopenia e persistência da febre após IG.<sup>1,18,26,27</sup>

Neste estudo, dos que apresentaram alterações coronarianas, a maioria era do sexo masculino, assim como a maioria apresentava anemia, corroborando os dados acima descritos.

Além disso, apresentaram febre mais prolongada que os pacientes sem alterações. Ainda, a idade foi significativamente menor entre aqueles com alterações coronarianas, comprovando maior risco de desenvolvimento destas alterações em crianças menores.

Alterações na contagem de plaquetas foram maiores naqueles que apresentaram alterações coronarianas, com média de  $727.300/\text{mm}^3$ , enquanto nos que não apresentaram, a média foi de  $525.231/\text{mm}^3$ . Rosenfeld e colaboradores<sup>2</sup> também constataram alterações plaquetárias mais exuberantes naqueles que apresentaram alterações coronarianas, assim como Witt e colaboradores.<sup>27</sup>

Dentre os pacientes com alterações coronarianas, 40% eram casos atípicos. Witt e colaboradores, em estudo realizado nos Estados Unidos da América, observaram que de 15 pacientes com alterações coronarianas, 9 não preenchiam critérios para DK,<sup>27</sup> ou seja, é importante chamar a atenção dos leitores para o fato de que há uma grande quantidade de pacientes com DK que não preenchem os critérios diagnósticos.

A pneumonite também é um achado na DK.<sup>19</sup> A alteração de parênquima pulmonar encontrada em um paciente desta série à RX de tórax (infiltrado pulmonar intersticial difuso) condiz com tal situação. A outra alteração, de cardiomegalia com congestão pulmonar, ocorreu pela miocardite e insuficiência cardíaca congestiva que o paciente apresentava.

O aumento de  $\alpha 1$ -glicoproteína ácida, encontrado em 5 pacientes dessa série, é um marcador de atividade inflamatória, refletindo as alterações inflamatórias da DK. Costa e colaboradores relataram a mesma alteração em pacientes com a doença.<sup>18</sup>

O aumento da fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB) reflete alterações isquêmicas ocorridas no miocárdio, devido a alterações na perfusão miocárdica por diminuição do fluxo coronariano. Alterações na estrutura e função das artérias coronárias, com predisposição a infarto agudo do miocárdio são descritas.<sup>12,26,32,44,45</sup> Nesta série, constatou-se que 3 pacientes apresentaram esta elevação enzimática.

Disfunção hepática é descrita em 10 a 40% dos pacientes com DK,<sup>12,26</sup> assim como meningite asséptica (25 a 50%)<sup>12,26</sup> e hidropsia da vesícula biliar (menos de 10 a 15% dos casos)<sup>26,46</sup> Nesta série, verificou-se disfunção hepática em 5 pacientes, meningite asséptica em 3 e hidropsia da vesícula biliar em 1 paciente. No entanto, os exames que constataram tais alterações não foram realizados em todos os pacientes, sendo possível que outros também as apresentassem.

O uso de IG intravenosa para o tratamento da DK passou a ser considerado ao final da década de 1980, sendo o seu uso preconizado pela Academia Americana de Pediatria em 1988.<sup>7</sup> O primeiro caso de DK no HIJG ocorreu no ano 1989. No entanto, àquela época, o uso

de IG ainda era recente, não sistematizado e não disponível, motivo pelo qual tal recurso terapêutico não foi utilizado no primeiro paciente desta série.

O tratamento atualmente utilizado para a DK é o uso de IG humana intravenosa na dose de 2g/kg de peso em aplicação única até 10 dias do início da doença, e AAS 80 a 100 mg/kg/dia dividido em 4 doses diárias durante a fase aguda, com redução posterior para 3-5 mg/kg/dia por 6 a 8 semanas.<sup>47</sup>

A IG é um produto biológico, derivado do plasma de um *pool* de doadores,<sup>3</sup> e é considerada um potente agente anti-inflamatório. Entretanto, seus exatos mecanismos de ação ainda não estão elucidados.<sup>47</sup> Seu uso está associado a redução na taxa de aneurismas coronarianos de 20 a 25% para menos de 5%.<sup>27</sup> Ocorre rápida resolução dos sintomas como febre e irritabilidade, e diminuição do VHS, leucócitos e plaquetas.<sup>48</sup> Estudo realizado por Gupta e colaboradores demonstrou que os níveis séricos de interleucina 6 (IL-6) estão aumentados em pacientes com DK, e respondem rápida e significativamente a IG, assim como há uma melhora clínica expressiva, sugerindo que esta citocina esteja associada a dano endotelial com subseqüentes trombocitose, produção de proteínas de fase aguda e febre.<sup>48</sup>

O uso de IG após o 10<sup>o</sup> dia de doença está associado a maior risco de desenvolvimento de aneurisma coronariano.<sup>1,33</sup> Pacientes com alteração coronariana, neste estudo, tiveram em média um tempo de evolução da doença maior que 10 dias (12,4 dias) até o uso de IG, enquanto naqueles sem alteração, o tempo foi menor (9,2 dias).

Entretanto, seu uso não deve ser desencorajado após 10 dias de febre, se o diagnóstico não foi feito anteriormente e o paciente apresenta febre ou aneurismas coronarianos e inflamação sistêmica ativa.<sup>3,47</sup> Nesta série, pôde-se observar que alguns pacientes receberam IG tardiamente, porém em média num período em que essa ainda poderia ser eficaz. Mesmo entre aqueles com mais de 10 dias de evolução, a terapêutica foi instituída. Esses dados sugerem, também, o diagnóstico realizado em fase mais avançada da doença.

Dose adicional é recomendada se a febre persistir por mais de 36 horas após o término da infusão da primeira dose de IG. Uma terceira dose pode ser necessária naqueles que persistem com febre.<sup>47</sup> Neste estudo, dose adicional foi utilizada em um caso por persistência da febre. No outro caso, no entanto, foi utilizada por persistência das provas de atividade inflamatória elevadas e gravidade das lesões coronarianas, sendo que o paciente obteve uma resposta satisfatória, havendo melhora clínica, com redução do grau de inflamação, sugerindo que a febre não deve ser o único parâmetro a ser levado em consideração na escolha de dose adicional de IG, pois pode haver benefícios em outras circunstâncias.

Os efeitos adversos à IG ocorrem em 2 a 6% dos casos, e incluem hipotensão, calafrios, cefaléia, rubor facial, náusea e sibilância,<sup>47</sup> não se constatando, nesta série, reações deste tipo.

A febre geralmente desaparece dentro de 2 dias após a instituição de IG,<sup>3</sup> e isso foi claramente observado neste estudo, com média e mediana de duração da febre após IG de 18,75 e 1,5 dias, respectivamente.

O AAS tem sido empregado pelo seu efeito anti-inflamatório em altas doses, e pela prevenção de trombose em baixas doses.<sup>26,47</sup> Acredita-se que em altas doses, potencialize os efeitos anti-pirético e anti-inflamatório da IG.<sup>47</sup> No entanto, sua eficácia em diminuir a incidência de alterações coronarianas ainda não foi comprovada.<sup>26,47</sup> Estudo realizado por Hsieh e colaboradores, no qual os pacientes com DK foram tratados somente com IG, sugere que o uso de AAS na fase aguda da doença não traz benefícios quanto à prevenção de falha terapêutica com IG, prevenção da formação de alterações coronarianas ou diminuição da duração da febre.<sup>49</sup> Todavia, seu uso na prevenção de trombose coronariana e possível infarto agudo do miocárdio faz da terapia anticoagulante parte importante do manejo agudo e a longo prazo da DK.<sup>50</sup>

Seu uso em altas doses é preconizado na fase aguda da doença, ou até que a criança esteja afebril há 48 horas, quando a dose é diminuída,<sup>26,47</sup> e mantida até 6 a 8 semanas após a instalação do quadro, se não houver alterações coronarianas ao Eco.<sup>26</sup> Na evidência de alterações coronarianas, seu uso deve ser mantido enquanto as alterações persistirem.<sup>47</sup> Em pacientes com aneurismas gigantes (>8mm), pode ser necessária a associação de agentes anti-trombóticos, como varfarina ou clopidogrel.<sup>47</sup>

O uso de AAS também deve ser precoce, antes do 10<sup>o</sup> dia de doença, pois dano endotelial induzido pela vasculite leva a alterações na coagulação, que são disfunção endotelial, anormalidades na ativação plaquetária e na fibrinólise.<sup>50</sup> Neste estudo, tal medicamento foi instituído, em geral, tardiamente. Porém, o mesmo foi prescrito a todos os pacientes.

Pacientes com alterações coronarianas tiveram uma instalação mais tardia da terapia com AAS que aqueles sem alterações, mostrando a importância do tratamento precoce. Apesar de sua eficácia não ser comprovada na diminuição da incidência de alterações coronarianas,<sup>26,47</sup> a possibilidade de potencializar os efeitos da IG<sup>47</sup> pode ter sido a razão desse resultado, ou simplesmente pelo fato de coincidir com o início do uso de IG.

Os corticosteróides são o tratamento de escolha para outras formas de vasculite. Na DK, seu uso e eficácia no tratamento inicial permanecem controversos.<sup>28,47</sup> Seu uso parece

resultar em rápida resolução da febre e dos marcadores de inflamação, e diminuir o tempo de hospitalização.<sup>51,52</sup> Em geral está reservado aos casos que não respondem à IG, inclusive com dose adicional desta, sendo uma terapia de resgate, onde parece haver excelente resposta, já que febre prolongada e evidência de atividade inflamatória são fatores de risco para o desenvolvimento de aneurisma coronariano.<sup>47,53</sup> Contudo, os corticosteróides não são desprovidos de efeitos colaterais,<sup>47</sup> razão pela qual seu uso deve ser bastante criterioso. Neste estudo, não houve uso de corticosteróides em nenhum paciente.

Necrose da extremidade de pododáctilo foi outra complicação encontrada nesta série (4,3%). A necrose de extremidade, apesar de rara, é descrita como complicação da DK, pela vasculite.<sup>12,54,55</sup>

Chang, estudando pacientes hospitalizados pela DK nos Estados Unidos da América entre 1988 e 1997, constatou uma média de 4,3 dias e mediana de 3 dias de duração da hospitalização.<sup>31</sup> Entre os anos 1997 e 2000, a duração mediana de hospitalização foi de 3 dias.<sup>11</sup> Em Taiwan, entre 1996 e 2002, a média de duração da internação foi de 5,3 dias.<sup>8</sup> Neste estudo, observou-se que o tempo de internação foi muito maior, refletindo um atraso diagnóstico, pois após a instituição de IG, a média e mediana de duração da internação (5,3 e 4,5 dias, respectivamente) caíram para valores próximos dos relatados naqueles estudos.

A taxa de mortalidade na DK é muito baixa, variando de 0 a 0,17% em dados da literatura.<sup>11,26,31</sup> Este estudo mostrou a mesma tendência, pois não houve nenhum óbito.

A complicação referida pelos pais de dois pacientes de descolamento da matriz e queda das unhas das mãos é extremamente rara na DK, com poucos relatos na literatura.<sup>56,57</sup> Ocorre separação espontânea das unhas de mãos e pés da matriz, aproximadamente 1 semana após a recuperação da descamação das extremidades. Apesar disso, a unha proximal cresce normalmente.<sup>57</sup> Em nenhum dos casos houve essa alteração nas unhas dos pés.

Com relação às alterações coronarianas que ocorrem na DK, dilatações leves de coronária costumam regredir em 6 a 8 semanas após a instalação da doença. Cerca de 50% dos aneurismas não gigantes retornam ao normal em 1 a 2 anos, embora possa ocorrer estenose nesse processo de regressão.<sup>26</sup>

O acompanhamento após a fase aguda de pacientes com DK com seqüelas coronarianas é indefinido, visto que tais alterações devem ser monitoradas periodicamente, assim como a terapia com AAS é recomendada nas primeiras 6 a 8 semanas, e até regressão dos aneurismas.<sup>3</sup> Já nos pacientes sem seqüelas, é indicada terapia com AAS por 6 a 8 semanas, sendo o acompanhamento a longo prazo controverso. Há aqueles que defendem acompanhamento apenas nas primeiras 8 semanas após instalação da doença,<sup>58</sup> outros no

primeiro ano<sup>59</sup> e outros indefinidamente,<sup>60</sup> visto que não se sabe a que risco futuro de isquemia miocárdica os pacientes estão predispostos.<sup>3</sup>

Dessa forma, pôde-se observar que todos os pacientes receberam acompanhamento corretamente, por até 2 meses pelo menos. Receberam alta gradualmente após acompanhamento, sendo ainda acompanhados alguns que apresentaram alterações e outros que ainda apresentam. Dentre os que apresentaram aneurismas coronarianos, apenas um não é acompanhado, mas por abandono espontâneo. Os demais ainda são acompanhados.

A terapêutica também tem sido mantida em alguns casos, observando-se que um manejo e acompanhamento cuidadosos são prestados a esses pacientes.

O fato de alguns pacientes apresentarem seqüelas mostra que a evolução da doença a longo prazo ainda é incerta, e acompanhamento ambulatorial e orientações são de extrema importância.

Apesar de a mortalidade não ser significativamente mais elevada em pacientes com história de DK que na população normal,<sup>61,62</sup> estudos sugerem disfunção endotelial e risco de aterosclerose e infarto agudo do miocárdio na idade adulta,<sup>63-69</sup> reforçando a importância do acompanhamento dos pacientes com DK.

Com os resultados deste estudo, chama-se, portanto, a atenção para o diagnóstico e tratamento precoces da DK, no sentido de evitar as graves complicações desta enfermidade.

## 6 CONCLUSÃO

Tendo em vista o estudo realizado e após análise dos resultados obtidos, conclui-se que:

1. A DK tornou-se mais freqüente nos últimos anos, provavelmente por aumento no seu diagnóstico;
2. Houve predomínio da doença nos meses de inverno e primavera;
3. A doença foi mais freqüente em crianças menores que 5 anos de idade, principalmente lactentes;
4. O sexo masculino foi mais acometido;
5. A maioria das crianças era de cor ou raça branca;
6. A quase totalidade dos pacientes era procedente dos municípios de Florianópolis e Grande Florianópolis;
7. A maioria dos pacientes preencheu os critérios diagnósticos para a doença;
8. Comprometimento cardíaco foi freqüente, principalmente de artérias coronárias;
9. A terapêutica foi correta e eficaz, porém instituída com longo tempo de evolução da doença, em média 10,6 dias do seu início;
10. O diagnóstico da DK foi estabelecido, em geral, tardiamente.

## REFERÊNCIAS

1. Han RK, Sinclair B, Newman A, Silverman ED, Taylor GW, Walsh P, et al. Recognition and management of Kawasaki disease. *Cmaj*. 2000;162(6):807-12.
2. Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr*. 1995;126(4):524-9.
3. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114(6):1708-33.
4. Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi*. 1967;16(3):178-222.
5. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974;54(3):271-6.
6. Shibuya N, Shibuya K, Kato H, Yanagisawa M. Kawasaki disease before kawasaki at Tokyo university hospital. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):e17.
7. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, et al. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics*. 2000;106(2):e27.
8. Chang LY, Chang IS, Lu CY, Chiang BL, Lee CY, Chen PJ, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 1996-2002. *Pediatrics*. 2004;114(6):e678-82.
9. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Hirata S, Zhang T, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics*. 2001;107(3):e33.
10. Newburger JW, Taubert KA, Shulman ST, Rowley AH, Gewitz MH, Takahashi M, et al. Summary and abstracts of the Seventh International Kawasaki Disease Symposium: December 4-7, 2001, Hakone, Japan. *Pediatr Res*. 2003;53(1):153-7.
11. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):495-501.
12. Tincopa-Wong OW. Enfermedad de Kawasaki. *Dermatol Peru*. 2000;10(1):42-52.
13. Sakane PT, Mendonça JS, Mazzucato G, Pannuti CS, Amato Neto N. Doença de Kawasaki: relato de 7 casos e breve revisão. *Rev Paul Méd*. 1983;101(2):62-7.
14. Silva NA, Zanini LA. Doença de Kawasaki: primeiros casos em Goiânia. *Rev Bras Reumatol*. 1986;26(3):87-91.

15. Oliveira SKF. Doença de Kawasaki: revisão de literatura e experiência pessoal com 16 casos. *Rev Bras Reumatol.* 1988;28(1):9-14.
16. Saraiva LR, Brindeiro Filho D, Barros GS, França NAC, Pontes GA. Doença de Kawasaki em Pernambuco: considerações sobre um caso visto em hospital geral. *Arq Bras Cardiol.* 1992;58(1):43-6.
17. Magalhães CMR, Melo RCS. Recidiva da doença de Kawasaki. *J Pediatr (Rio de J).* 1999;75(3):204-6.
18. Costa PSS, Sakane PT, Marques HHS, Foronda A, Atik E, Grisi SJFE. Avaliação clínico-laboratorial na doença de Kawasaki e marcadores da formação de aneurisma coronariano. *Pediatria (São Paulo).* 2000;22(1):21-8.
19. Tomikawa SO, Sakamoto RA, Gonçalves AMF, Rodrigues Neto AJ, Sakane PT. A dificuldade diagnóstica na doença de Kawasaki: relato de caso. *Pediatria (São Paulo).* 2003;25(3):128-33.
20. Rowley AH. The etiology of Kawasaki Disease: a conventional infectious agent. *Prog Pediatr Cardiol.* 2004;19:109-13.
21. Abe Y, Nakano S, Nakahara T, Kamezawa Y, Kato I, Ushijima H, et al. Detection of serum antibody by the antimitogen assay against streptococcal erythrogenic toxins. Age distribution in children and the relation to Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 1990;27(1):11-5.
22. Todome Y, Ohkuni H, Mizuse M, Okibayashi F, Ohtani N, Suzuki H, et al. Superantigenic exotoxin production by isolates of *Staphylococcus aureus* from the Kawasaki syndrome patients and age-matched control children. *J Med Microbiol.* 1995;42(2):91-5.
23. Nigro G, Zerbini M, Krzysztofciak A, Gentilomi G, Porcaro MA, Mango T, et al. Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease. *Lancet.* 1994;343(8908):1260-1.
24. Normann E, Naas J, Gnarpe J, Backman H, Gnarpe H. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular tissues from children with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(1):72-3.
25. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation.* 1993;87(5):1776-80.
26. American Academy of Pediatrics. Kawasaki Syndrome. In: Pickering LK, editors. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003. p.392-5.
27. Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics.* 1999;104(1):e10.
28. Meissner HC, Leung DY. Kawasaki syndrome: where are the answers? *Pediatrics.* 2003;112(3 Pt 1):672-6.

29. Freeman AF, Shulman ST. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol.* 2004;19:123-8.
30. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics.* 1978;61(1):100-7.
31. Chang RK. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988-1997. *Pediatrics.* 2002;109(6):e87.
32. Foronda A, Sakane PT. Alterações cardíacas na doença de Kawasaki. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 1996;6(4):484-90.
33. Anderson MS, Todd JK, Glode MP. Delayed diagnosis of Kawasaki syndrome: an analysis of the problem. *Pediatrics.* 2005;115(4):e428-33.
34. Marcondes E, Machado DVM, Setian N, Carrazza FR. Desenvolvimento Físico (Crescimento) e Funcional da Criança. In: Marcondes E. *Pediatria Básica – Tomo I.* 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p.35-63.
35. BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2000. Características gerais da população. Resultados da amostra. Rio de Janeiro; 2003 [acesso em 2006 jan 14]. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/populacao/censo2000\\_populacao.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/populacao/censo2000_populacao.pdf).
36. Glader B. The anemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004. p.1605-6.
37. Villegas JJA. Enfermedad de Kawasaki. *Rev Méd Costa Rica Centroam.* 2003;70(563):109-13.
38. Schonhaut L, Herrera P, Acevedo K, Alvarez P. Enfermedad de Kawasaki em el Hospital Roberto del Río: análisis clínico epidemiológico. *Rev Chil Pediatr.* 2001;72(4):319-27.
39. Chang RK. Epidemiologic characteristics of children hospitalized for Kawasaki disease in California. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(12):1150-5.
40. BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tendências Demográficas. Uma análise dos resultados da amostra do Censo Demográfico 2000. Rio de Janeiro; 2004 [acesso em 2006 fev 15]. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/tendencias\\_demograficas/tendencias.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/tendencias_demograficas/tendencias.pdf).
41. Momenah T, Sanatani S, Potts J, Sandor GG, Human DG, Patterson MW. Kawasaki disease in the older child. *Pediatrics.* 1998;102(1):e7.
42. Sittiwangkul R, Pongprot Y, Thongsongkrit W, Silvilairat S, Phornphutkul C. Kawasaki disease in Thai infants compared with older children. *Ann Trop Paediatr.* 2004;24(1):59-63.

43. Alarcón AV, Salas AA, López AMR, Pine SS. Enfermedad de Kawasaki em niños mexicanos. *Bol Méd Hosp Infant Méx.* 1991;48(6):398-408.
44. Schonhaut L, Acevedo K, Alvarez P, Herrera P. Compromiso cardiovascular em la enfermedad de Kawasaki. *Rev Chil Pediatr.* 2000;71(4):311-5.
45. McCrindle BW. Cardiovascular complications – coronary artery structure and function. *Prog Pediatr Cardiol.* 2004;19:147-52.
46. Santos JCP, Galvão LL, Kallás EG, Sakane PT, Mendonça JS. Vesícula biliar hidrópica na Síndrome Linfonodumocutânea (Síndrome de Kawasaki). *J Bras Med.* 1993;64(6):202-3.
47. Dummer KB, Newburger JW. Acute management of Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol.* 2004;19:129-35.
48. Gupta M, Noel GJ, Schaefer M, Friedman D, Bussel J, Johann-Liang R. Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment. *J Clin Immunol.* 2001;21(3):193-9.
49. Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL, Huang SM. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics.* 2004;114(6):e689-93.
50. Williams RV, Tcheng WY, Minich LL. Anticoagulation in the acute and long-term management of Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol.* 2004;19:179-88.
51. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr.* 2003;142(6):611-6.
52. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Morikawa A. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr.* 2003;143(3):363-7.
53. Chen HH, Liu PM, Bong CN, Wu YT, Yang KD, Wang CL. Methylprednisolone pulse therapy for massive lymphadenopathy in a child with intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect.* 2005;38(2):149-52.
54. Chang JS, Lin JS, Peng CT, Tsai CH. Kawasaki disease complicated by peripheral gangrene. *Pediatr Cardiol.* 1999;20(2):139-42.
55. Krohn C, Till H, Haraida S, Kurnik K, Boehm R, Grantzow R, et al. Multiple intestinal stenoses and peripheral gangrene: a combination of two rare surgical complications in a child with Kawasaki disease. *J Pediatr Surg.* 2001;36(4):651-3.
56. Pilapil VR, Quizon DF. Nail shedding in Kawasaki syndrome. *Am J Dis Child.* 1990;144(2):142-3.
57. Ciastko AR. Onychomadesis and Kawasaki disease. *Cmaj.* 2002;166(8):1069.

58. McMorrow Tuohy AM, Tani LY, Cetta F, Lewin MB, Eidem BW, Van Buren P, et al. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol.* 2001;88(3):328-30.
59. Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, Bierman FZ, Freed MD, Ferrieri P, et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 1994;89(2):916-22.
60. Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child.* 2002;86(4):286-90.
61. Nakamura Y, Yanagawa H, Kato H, Kawasaki T. Mortality rates for patients with a history of Kawasaki disease in Japan. Kawasaki Disease Follow-up Group. *J Pediatr.* 1996;128(1):75-81.
62. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, et al. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: can paediatricians safely discontinue follow-up of children with a history of the disease but without cardiac sequelae? *Acta Paediatr.* 2005;94(4):429-34.
63. Sugimura T, Kato H, Inoue O, Fukuda T, Sato N, Ishii M, et al. Intravascular ultrasound of coronary arteries in children. Assessment of the wall morphology and the lumen after Kawasaki disease. *Circulation.* 1994;89(1):258-65.
64. Pongratz G, Gansser R, Bachmann K, Singer H, Worth H. Myocardial infarction in an adult resulting from coronary aneurysms previously documented in childhood after an acute episode of Kawasaki's disease. *Eur Heart J.* 1994;15(7):1002-4.
65. Paridon SM, Galioto FM, Vincent JA, Tomassoni TL, Sullivan NM, Bricker JT. Exercise capacity and incidence of myocardial perfusion defects after Kawasaki disease in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(6):1420-4.
66. Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, Powe AJ, Nash M, Novelli V, et al. Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. *Circulation.* 1996;94(9):2103-6.
67. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation.* 1996;94(6):1379-85.
68. Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. *Heart.* 2000;83(3):307-11.
69. Hauser M, Bengel F, Kuehn A, Nekolla S, Kaemmerer H, Schwaiger M, et al. Myocardial blood flow and coronary flow reserve in children with "normal" epicardial coronary arteries after the onset of Kawasaki disease assessed by positron emission tomography. *Pediatr Cardiol.* 2004;25(2):108-12.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.

**ANEXOS**

**ANEXO I**  
**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**



**UFSC**  
**Universidade Federal de Santa Catarina**  
**Centro de Ciências da Saúde - Departamento de Pediatria**  
**Campus Universitário - Trindade - Florianópolis-SC**

**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo que \_\_\_\_\_ (meu filho/sob minha responsabilidade) participe da pesquisa “Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da Doença de Kawasaki no Hospital Infantil Joana de Gusmão – estudo de 25 anos”. Para tanto, estou ciente que:

- 1- Este estudo tem como objetivo conhecer melhor os aspectos relacionados a uma doença chamada Doença de Kawasaki, será realizado pela acadêmica do quinto ano do curso de medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, Maria Emília Pereira Baião Silva, sob orientação da Professora Sônia Maria de Faria.
- 2- Os dados serão coletados do prontuário médico, referentes à internação por esta doença no Hospital Infantil Joana de Gusmão, bem como aqueles referentes ao controle ambulatorial, ou seja, até a última consulta médica realizada por esse motivo, e pelas informações fornecidas por você.
- 3- Serão avaliados os sintomas, os exames realizados e o tratamento que a criança recebeu no hospital e em casa.
- 4- Não será possível identificar o paciente.
- 5- Não será necessário voltar para outras consultas que não sejam as já solicitadas pelo médico assistente.
- 6- Não será necessário realizar exames.
- 7- Não será mudado o tratamento que esteja ainda recebendo.
- 8- O estudo será publicado, para que as informações beneficiem o diagnóstico e o tratamento de outras crianças com a mesma doença.
- 9- Qualquer dúvida em relação ao estudo pode ser esclarecida com a pesquisadora principal (Maria Emília Pereira Baião Silva).
- 10- Você tem o direito de não deixar seu filho participar do estudo ou de desistir dele a qualquer momento, se assim o desejar. Neste caso, poderá comunicar-se diretamente com a pesquisadora principal (Maria Emília Pereira Baião Silva), a fim de informar-lhe disto.

Florianópolis, de \_\_\_\_\_ de 2005.

Participante.....

Pesquisador e/ou Assistente de Pesquisa.....

Fones: 48 32283518/ 96085075. E-mail: mariaemilia@linhalivre.net

**ANEXO II**  
**FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DA DOENÇA DE  
KAWASAKI NO HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO: ESTUDO DE 25  
ANOS**

**FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS**

**Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**Código numérico:** \_\_\_\_\_

**Nome do paciente:** \_\_\_\_\_

**Pais ou responsável:**

**Nome:**

**Pai:** \_\_\_\_\_

**Mãe:** \_\_\_\_\_

**Responsável:** \_\_\_\_\_

**Procedência:**

**Município:** \_\_\_\_\_

**Endereço:** \_\_\_\_\_

**Telefone (s):** \_\_\_\_\_

**Sexo:** ( ) F ( ) M **Data de Nascimento:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_\_ meses

**Faixa Etária:** ( ) neonatal ( ) lactente ( ) pré-escolar ( ) escolar ( ) pré-púbere ( ) púbere

**Cor ou Raça:** ( ) branca ( ) preta ( ) indígena ( ) amarela ( ) parda

**Mês e ano em que ocorreu a doença:** \_\_\_\_\_ **Estação do ano:** \_\_\_\_\_

**Sinais e sintomas:**

Sinais e sintomas	Sim	Não
Febre		
Adenopatia cervical		
Exantema		
Conjuntivite bilateral		
Eritema de lábios e mucosa oral		
Alterações extremidades		
Outros		

**Duração total da febre:** \_\_\_\_\_ dias

**Resultados de exames com datas:**

	Durante internação
Hemograma	
Plaquetas	
VHS	
PCR	
PU	
ECG	
Eco	
RX tórax	
Outros	

**Comprometimento cardíaco:**  Sim  Não

**Se sim:**  endocárdio  miocárdio  pericárdio  artérias coronárias

**Uso de imunoglobulina:**  Sim  Não

**Se sim:** Evolução da doença até imunoglobulina: \_\_\_\_\_ dias

Duração da febre antes da imunoglobulina: \_\_\_\_\_ dias

Duração da febre após imunoglobulina: \_\_\_\_\_ horas

Houve necessidade de dose adicional?  Sim  Não. Se sim, quantas? \_\_\_\_\_

Se sim, por quê? \_\_\_\_\_

Houve reação adversa?  Sim  Não. Qual(is)? \_\_\_\_\_

**Outros medicamentos utilizados:**

- Antibiótico:  Sim  Não.

Se sim: Motivo: \_\_\_\_\_

- Ácido acetilsalicílico: ( ) Sim ( ) Não.

Se sim: Evolução da doença até ácido acetilsalicílico: \_\_\_\_\_ dias

- Corticosteróide: ( ) Sim ( ) Não.

**Complicações durante a internação:** ( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual (is): \_\_\_\_\_

---

---

---

---

**Duração da internação:** \_\_\_\_\_ dias

**Duração da internação após imunoglobulina:** \_\_\_\_\_ dias

**Óbito:** ( ) Sim ( ) Não

Se sim: Causa: \_\_\_\_\_

Período em que ocorreu: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**Outros dados relevantes:** \_\_\_\_\_

---

**ANEXO III**  
**ROTEIRO DA ENTREVISTA COM OS PAIS OU RESPONSÁVEL**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DA DOENÇA DE  
KAWASAKI NO HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO: ESTUDO DE 25  
ANOS**

**ROTEIRO DA ENTREVISTA COM OS PAIS OU RESPONSÁVEL**

**Concordou em fornecer as informações:** ( ) Sim ( ) Não

**Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**Código numérico:** \_\_\_\_\_

**Nome do paciente:** \_\_\_\_\_

**Pais ou responsável:**

**Nome:** \_\_\_\_\_

( ) Pai ( ) Mãe ( ) Responsável

**Complicações após a alta hospitalar:** ( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual (is): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Tem mantido controle ambulatorial:** ( ) Sim ( ) Não.

Se sim: - Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Se não: - Por quanto tempo foi feito: \_\_\_\_\_

- Interrupção por alta médica: ( ) Sim ( ) Não

- Interrupção por desistência: ( ) Sim ( ) Não

**Ainda em uso de medicamento devido à doença:** ( ) Sim ( ) Não

Se sim: - Qual(is): \_\_\_\_\_

**Seqüela:** ( ) Sim ( ) Não

Qual (is): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Óbito:** ( ) Sim ( ) Não

Se sim: Causa: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**Outras informações relevantes:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ANEXO IV**  
**PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM**  
**SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**