

Relatório Final de Iniciação Científica referente ao
Edital 01/2020.

Complicações da Doença de Kawasaki: Estudo Retrospectivo em Hospital Terciário de Brasília

Nome do aluno: Giovanna Bezerra Naves

Nome do orientador: Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães

Nome do co-orientador: Aline Garcia Islabão

Palavras-chave: Doença de Kawasaki; complicações; vasculite; pediatria

Área do conhecimento do projeto: Reumatologia pediátrica

Brasília

2021

Sumário

| | |
|---|----|
| Resumo | 3 |
| Introdução | 4 |
| Objetivos | 8 |
| Metodologia | 9 |
| Resultados e discussão dos resultados | 11 |
| Conclusões | 18 |
| Referências | 19 |

1. Resumo

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica de etiologia desconhecida que acomete vasos de pequeno e médio calibres, podendo resultar em complicações em diversos sistemas do corpo. Objetivou-se avaliar as complicações da Doença de Kawasaki (DK) e identificar os possíveis fatores de risco para sua ocorrência. Trata-se de um estudo retrospectivo do tipo coorte clínica. Foi realizada a análise de prontuários de pacientes com DK acompanhados pelo Serviço de Reumatologia em um Hospital Terciário de Brasília entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019. Foram incluídos 61 pacientes, com o desenvolvimento de complicações da DK em 39 (63,93%) deles. Vinte e oito (45,90%) crianças apresentaram complicações cardiovasculares, incluindo aneurisma e dilatação coronariana, insuficiência mitral e/ou tricúspide, estenose de valva aórtica, dilatação e hipertrofia de ventrículo esquerdo. Treze (21,31%) pacientes apresentaram alterações de comportamento, enquanto sete (11,47%) manifestaram complicações gastrointestinais e três (4,91%) neurológicas, incluindo perda auditiva neurosensorial. Houve pneumonite em duas (3,28%) crianças e uma (1,64%) cursou com incontinência urinária. A prevalência de complicações encontrada foi superior a estudos prévios, provavelmente pelo acompanhamento regular e a longo prazo em um centro especializado. Não foram identificados fatores de risco para ocorrência de complicações da DK.

Palavras-chave: Doença de Kawasaki; complicações; vasculite; pediatria

2. Introdução

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica primária, descrita pela primeira vez em 1967 no Japão e que permanece com sua etiologia desconhecida. Ela acomete vasos de pequeno e médio calibres, apresentando predileção pelas artérias coronárias. Com relação à prevalência, o sexo masculino é o mais acometido (1,5:1), bem como a faixa etária abaixo de cinco anos e a população asiática, especialmente os japoneses (NEWBURGER; TAKAHASHI; BURNS, 2016).

Essa doença evolui em três fases: aguda, subaguda e crônica. A primeira fase dura em torno de dez a 15 dias após o início da febre e engloba os sinais clínicos clássicos da DK. A fase subaguda ocorre após o 15º dia do início da febre, perdurando por cerca de duas semanas. Ela é caracterizada pelo desaparecimento ou diminuição dos sinais inflamatórios e pela descamação das extremidades, além da elevação de plaquetas e risco de trombose vascular. Por sua vez, a fase crônica inicia-se em torno da quarta a sexta semana após o início da febre e não possui limitação de duração, havendo normalização dos parâmetros laboratoriais em cerca de 3 meses, apesar de cursar com importante risco de desenvolvimento de complicações da DK (NEWBURGER; TAKAHASHI; BURNS, 2016; MAKINO et al., 2018).

A DK é caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica e permanece com sua etiologia não definida. Estudos atuais defendem a existência de uma reação inflamatória/imunológica exacerbada secundária a um ou mais gatilhos desconhecidos, possivelmente por agentes infecciosos ou ambientais, em indivíduos geneticamente suscetíveis (MANLHIOT et al., 2009; MCCRINDLE et al., 2017; ROWLEY; SHULMAN, 2018).

Um estudo mais recente realizado por Orenstein et al (2017) evidenciou que a lesão vascular na DK acontece através de três formas, sendo elas: arterite necrosante (AN), arterite subaguda/crônica (AS/C) e proliferação miofibroblástica luminal (PML). A AN é um processo inflamatório neutrofílico autolimitado que ocorre no primeiro mês após o início da febre e tende a resolução espontânea em duas semanas. A alteração deste processo inflamatório se inicia no endotélio e destrói gradualmente a camada íntima, média e adventícia, podendo levar a formação de aneurisma ou a necrose de toda a parede vascular, gerando infarto tecidual. (ORENSTEIN et al., 2017).

Por sua vez, a AS/C é um processo inflamatório com predomínio de linfócitos e eosinófilos iniciado na região perivascular, que progride para o lúmen vascular. Este processo é responsável por uma remodelação vascular gradual que pode resultar em dilatação, aneurisma e trombose do vaso acometido (ORENSTEIN et al., 2017).

Esta arterite pode iniciar após as duas primeiras semanas da doença, podendo também ser observada anos após o início da patologia, sendo caracterizada pela substituição das células inflamatórias ativas por fibroblastos e monócitos, formando tecido conjuntivo fibroso na parede vascular (ORENSTEIN et al., 2017).

A PML ocorre no interior da luz do vaso, havendo invasão e proliferação gradual de células musculares lisas que migram da camada média para a íntima, tornando-se miofibroblastos, que são células mais indiferenciadas que entram em um processo de mitose desenfreada durante anos, com produção de metaloproteínas que se depositam, resultando em espessamento da camada íntima e consequente redução do lúmen vascular (SUZUKI et al., 2000; ORENSTEIN et al., 2017).

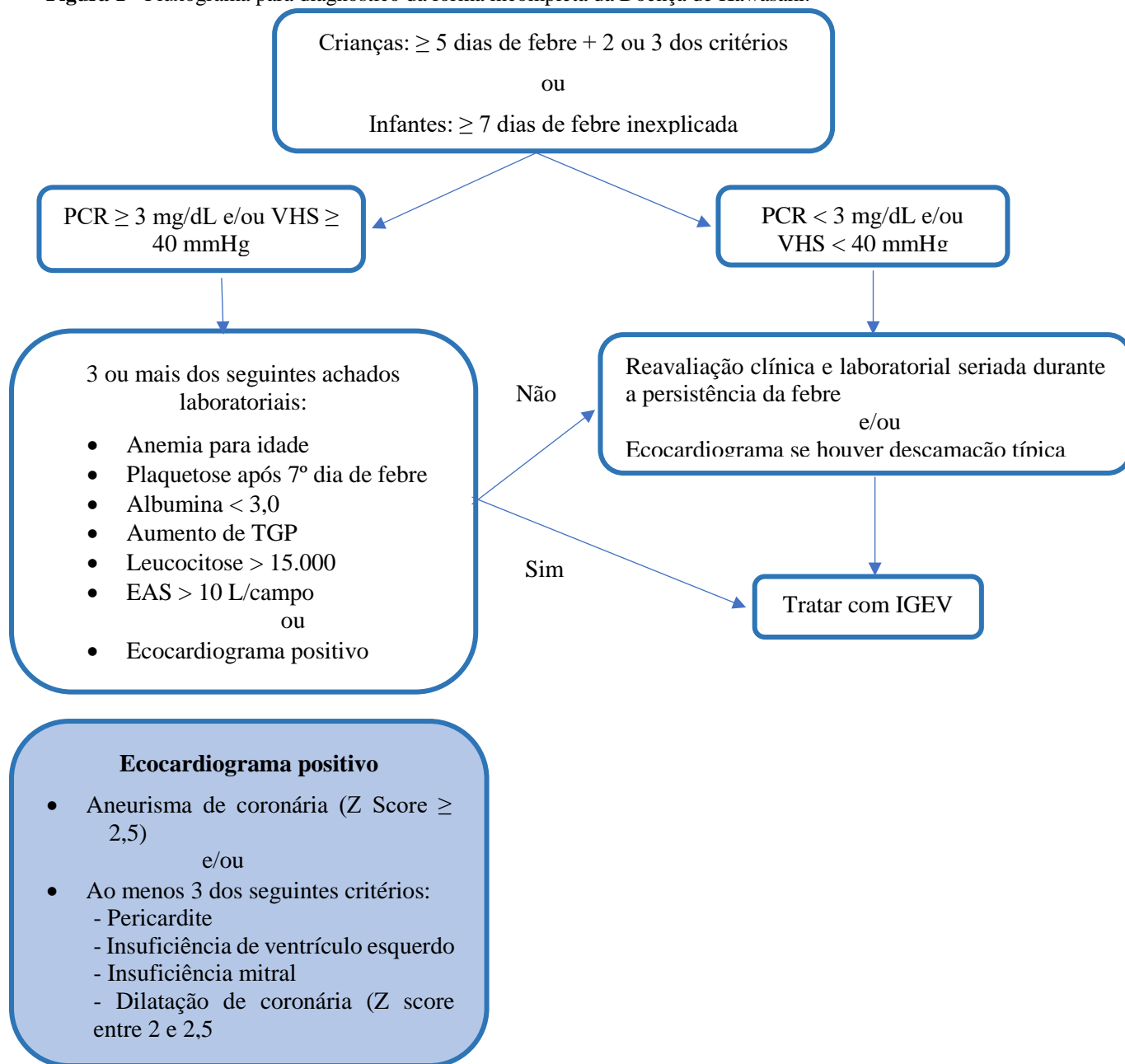
Repercussões cardíacas desse acometimento incluem dilatação e aneurismas coronarianos, além de miocardite, pericardite e valvulite (MCCRINDLE et al., 2017). Contudo, as alterações arteriais também podem ocorrer em outros sítios vasculares que não as coronárias, incluindo a aorta abdominal, artérias do sistema nervoso central, artérias braquiocefálicas, axilares, ilíacas, femorais, renais e cerebrais, entre outras, resultando em manifestações de acordo com o sistema que é acometido. (DIONNE; DAHDAH, 2018; NEWBURGER; TAKAHASHI; BURNS, 2016; MAGALHÃES et al., 2020).

O diagnóstico da DK é eminentemente clínico devido à ausência de achados laboratoriais específicos. Neste sentido, a diretriz da American Heart Association (AHA) preconiza critérios diagnósticos para confirmação da DK, sendo necessária a persistência de febre por cinco dias ou mais associada a pelo menos quatro dos seguintes critérios para configurar a forma completa da DK (MCCRINDLE et al., 2017; NEWBURGER; TAKAHASHI; BURNS, 2016):

1. Conjuntivite não purulenta bilateral;
2. Alterações orais (edema e/ou eritema e/ou fissuras labiais e/ou língua em framboesa e/ou eritema da mucosa orofaríngea);
3. Linfonomegalia cervical anterior maior ou igual 1,5 cm;
4. Alterações em extremidades (descamação periungueal e/ou eritema e/ou edema palmoplantares);
5. Exantema polimorfo.

Formas incompletas da DK devem ser consideradas em caso de febre persistente por cinco dias ou mais associada a dois ou três critérios diagnósticos, se elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) acima de 40 mmHg e/ou PCR igual ou maior 3 mg/dL, além da presença de alterações em exames laboratoriais e/ou ecocardiograma conforme o fluxograma 1. Os infantes, ou seja, crianças com menos de seis meses de idade, demandam maior suspeição para o diagnóstico, pois muitas vezes apresentam apenas febre inexplicada com persistência por sete dias ou mais (MCCRINDLE et al., 2017) (figura 1).

Figura 1 - Fluxograma para diagnóstico da forma incompleta da Doença de Kawasaki.



Fonte: adaptado e traduzido de MCCRINDLE et al. (2017)

PCR: proteína C reativa. VHS: velocidade de hemossedimentação. TGP: transaminase glutâmico pirúvica. EAS: exame de urina.

O tratamento da DK deve ser feito preferencialmente na fase aguda com 2 g/kg de imunoglobulina endovenosa (IGEIV) em dose única, podendo ser associada ao ácido acetilsalicílico por via oral em dose anti-inflamatória com posterior redução para dose anti-agregante plaquetária, devendo ser mantida por 4 a 6 semanas após o desaparecimento da febre (MCCRINDLE et al., 2017). A persistência de febre após 36 horas do término da infusão da IGEIV configura a refratariedade do paciente e revela a necessidade de uma nova dose desta medicação. Caso não haja melhora da febre após estas duas doses, é indicada pulsoterapia com 30 mg/kg/dia de metilprednisolona por três dias (MCCRINDLE

et al., 2017). Se o paciente não responder a esse tratamento, deve ser considerado o uso de fármacos com efeitos imunossupressores, como ciclosporina e metotrexato, além de biológicos, como o anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF alfa) (BAYERS; SHULMAN; PALLER, 2013; MCCRINDLE et al., 2017; TACKE et al., 2012).

Considerando os expostos, este estudo visa analisar os dados referentes às complicações da DK, avaliando a epidemiologia, bem como os achados clínicos e laboratoriais dos indivíduos que as desenvolveram. Os dados obtidos nesta pesquisa serão analisados no grupo com e sem complicações e seus resultados serão comparados com os observados na literatura.

3. Objetivos

Geral

Avaliar as complicações clínicas da DK nos pacientes assistidos pelo serviço de Reumatologia em um Hospital Terciário de Brasília entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019.

Específicos

1. Descrever os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos indivíduos com complicações da DK, comparando-os com os indivíduos com DK que não apresentaram complicações;
2. Correlacionar a manifestação da forma completa ou incompleta da DK com o desenvolvimento de complicações;
3. Evidenciar possíveis fatores preditores de risco para ocorrência de complicações da DK;
4. Comparar a prevalência das complicações da DK no grupo tratado na fase aguda e os tratados na fase subaguda.

4. Metodologia

Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo observacional do tipo coorte clínica através da análise de prontuários físicos e eletrônicos de pacientes diagnosticados com DK assistidos pelo serviço de Reumatologia em um Hospital Terciário de Brasília entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019. Foram incluídos 61 pacientes de 0 a 19 anos com diagnóstico de DK completa ou incompleta pelos critérios diagnósticos conforme a *American Heart Association* (AHA).

Coleta de dados

Foram avaliadas as seguintes variáveis: sexo, idade no momento do diagnóstico, critérios diagnósticos para DK, data de início da infusão de IGEV, persistência da febre após 36 horas do início da terapêutica, necessidade de novas doses de IGEV, utilização de ácido acetilsalicílico e de outros fármacos, complicações da patologia de base e perfil laboratorial (hemoglobina, plaquetas e VHS). Também foram analisados ecocardiogramas seriados.

O ecocardiograma foi utilizado para a avaliação coronariana a partir da classificação do *Z Score* preconizada pelo *Guideline* de 2017 da AHA, que possibilita a estimativa do lúmen das artérias coronárias, ajustando-o conforme a idade e a superfície corpórea do paciente. *Z Score* inferior a 2 é considerado normal, enquanto valores entre 2 e 2,4 revelam dilatação coronariana e valores superiores a 2,5 correspondem a aneurisma coronariano (MCCRINDLE et al., 2017). Todos os pacientes foram acompanhados regularmente através de exames clínicos e laboratoriais, incluindo ecocardiograma e estudo de potenciais auditivos evocados (BERA). A realização de outros exames, como angiotomografia, cintilografia renal, tomografia computadorizada torácica e de artérias, espirometria, gasometria, entre outros, ocorreu conforme as particularidades de cada caso.

Análise descritiva e estatística

Foram realizadas análises qualitativas e quantitativas, sendo a última feita através da análise descritiva e de associação. A análise de dados foi realizada a partir do programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 23, 2015. As variáveis qualitativas foram apresentadas por meio de frequência (n), mediana (m) e porcentagem. O teste Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para verificar a associação entre a ocorrência de complicações da DK com as variáveis descritas na coleta de dados. Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas as que apresentaram $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Todos os pacientes e responsáveis que aceitaram participar do estudo foram informados acerca desta pesquisa e assinaram o termo de assentimento e o termo de consentimento livre e esclarecido, respectivamente.



O estudo “Complicações da Doença de Kawasaki” é um ramo do projeto principal “Estudo clínico, epidemiológico e de exames complementares da Doença de Kawasaki”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS sob o número do CAAE “2020.2.075”.

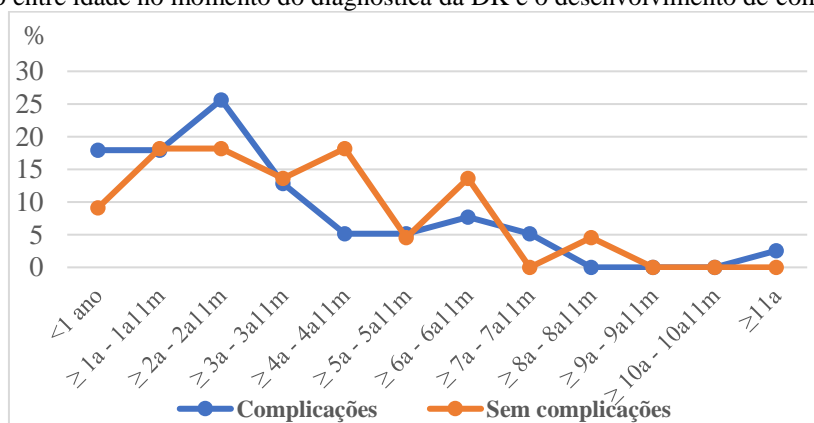
5. Resultados e discussão dos resultados

Analisou-se 79 prontuários médicos eletrônicos e físicos de pacientes pediátricos com diagnóstico de DK firmado a partir dos critérios da AHA entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019. Foram excluídos 18 sujeitos, sendo a amostra deste estudo composta por 61 pacientes.

Considerando os 61 pacientes, 39 (63,93%) deles manifestaram complicações da DK. O período de seguimento dos pacientes avaliados variou de 20 dias a 3 anos, possibilitando a avaliação destas crianças durante a fase aguda, subaguda e crônica da patologia, o que corrobora para melhor avaliação das possíveis manifestações tardias da DK, visto que a literatura tende a analisá-las somente na fase aguda, subaguda ou em caso de óbitos por complicações (MCCRINDLE et al., 2017). O tempo de acompanhamento dos pacientes diagnosticados com DK foi equivalente em ambos os grupos avaliados, não sendo um fator de interferência nos resultados do estudo.

Os pacientes avaliados apresentaram idade entre 1 mês e 11 anos no momento do diagnóstico, resultando em uma média geral de 3,29 anos. A mediana de idade das crianças com complicações da DK foi de 2,5 anos, enquanto os pacientes que não tiveram complicações cursaram com mediana de 3,41 (figura 2). A maioria dos estudos que avaliam complicações dessa doença descrevem que elas ocorrem principalmente em menores de um ano de idade, contudo, elas avaliam apenas manifestações coronarianas, como Faim et al. (2021). No presente estudo, avaliamos não apenas complicações coronarianas, mas também outras complicações cardíacas e de outros sistemas, sendo observado a partir da análise estatística que a idade não apresentou significância para manifestação de complicações da DK nos pacientes avaliados ($p = 0,307$).

Figura 2 - Relação entre idade no momento do diagnóstica da DK e o desenvolvimento de complicações.



Fonte: autoral.

Legenda: a: ano; m: meses.

Com relação ao sexo, 35 (57,38%) dos indivíduos avaliados pertenciam ao sexo masculino, enquanto os outros 26 (42,62%) eram do feminino, resultando em uma proporção masculino:feminino de 1,34:1. Observa-se na tabela 1 que 24 (61,54%) dos 39 indivíduos que manifestaram complicações da DK eram do sexo masculino. Por sua vez, o grupo sem complicações da doença foi composto por 11

(50%) meninos e 11 (50%) meninas. Estatisticamente, não houve significância entre o sexo e a ocorrência de complicações da DK ($p = 0,382$), uma vez que tanto a doença, quanto a sua complicação apresentam maior incidência no sexo masculino. Akhtar, Alam e Ahmed (2012) associaram o sexo masculino com maior chance de desenvolvimento de complicações da DK, contudo, eles também se limitaram a descrever as manifestações coronarianas.

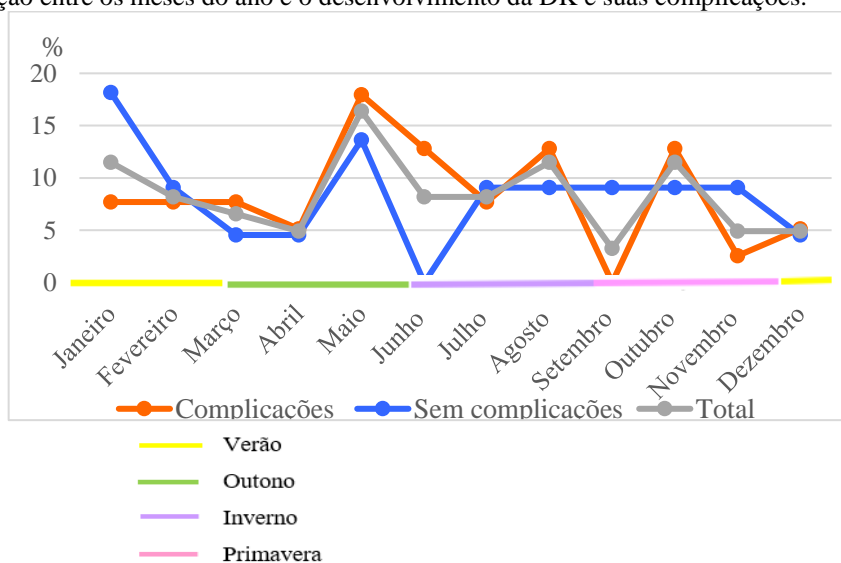
Tabela 1 - Relação entre sexos e o desenvolvimento de complicações da DK.

| Sexo | Complicação N 39 (%) | Sem complicação N 22 (%) | Total N 61 (%) | P |
|-----------|-------------------------|-----------------------------|-------------------|-------|
| Masculino | 24 (61,5) | 11 (50) | 35 (57,4) | 0,382 |
| Feminino | 15 (38,5) | 11 (50) | 26 (42,6) | |

Fonte: autoral

Conforme a figura 3, observamos a ocorrência de casos da DK em todos os meses do ano, havendo um pico de incidência em todas as estações, apesar de Burns et al. (2013) constatar um maior número de casos no hemisfério norte durante o inverno e a primavera. Magalhães et al. (2009), observou que a incidência da DK no Distrito Federal (DF) ocorre nos meses de novembro-dezembro e maio-junho, períodos correspondes ao início e ao fim do período de maior pluviosidade local. Em consonância com isso, observamos que os pacientes diagnosticados com DK apresentaram picos de incidência nos meses de janeiro, maio, agosto e outubro, assim como aqueles que desenvolveram complicações dessa doença. Não foi observada significância estatística entre o mês de diagnóstico da doença e o desenvolvimento de complicações ($p = 0,916$).

Figura 3 - Relação entre os meses do ano e o desenvolvimento da DK e suas complicações.



Fonte: autoral.

Cinquenta e quatro (88,52%) dos pacientes avaliados foram diagnosticados com a forma completa da doença. Destes, 34 (62,96%) apresentaram complicações. Por sua vez, a forma incompleta

foi observada em sete (11,48%) pacientes, havendo a ocorrência de complicações em cinco (71,45%) deles (tabela 2). O número limitado de crianças com a forma incompleta pode ter colaborado para ausência de significância deste parâmetro com o desenvolvimento de complicações da DK ($p = 0,984$).

Tabela 2 - Relação entre a forma completa e incompleta da DK e a manifestação de complicações.

| Forma | Complicação | Sem complicação | Total | P |
|--------------|--------------------|------------------------|--------------|----------|
| | N 39 (%) | N 22 (%) | N 61 (%) | |
| Completa | 34 (87,2) | 20 (90,9) | 54 (88,5) | 0,984 |
| Incompleta | 5 (12,8) | 2 (9,1) | 7 (11,5) | |

Fonte: autoral.

No presente estudo, 59 (96,72%) dos pacientes foram tratados com IGEV associada a AAS. A maioria deles (40/59; 65,57%) receberam a terapêutica na fase aguda da DK, sendo que 22 (55%) destas crianças desenvolveram complicações. Dezenove (31,15%) crianças foram tratadas na fase subaguda e 15 (78,94%) delas apresentaram complicações (tabela 3). O início terapêutico na fase aguda da doença apresentou tendência de associação ($p = 0,054$) com o não desenvolvimento de complicações, demonstrando que o tratamento precoce da DK possivelmente evita a ocorrência desses eventos. Contudo, o número limitado da amostra deste estudo, provavelmente impediu a associação deste parâmetro.

Tabela 3 - Relação entre o uso de imunoglobulina EV e as complicações da DK

| IGEV | Complicações | Sem complicações | Total | P |
|---------------------|---------------------|-------------------------|--------------|----------|
| | N 39 (%) | N 22 (%) | N 61 (%) | |
| Agudo | 22 (56,4) | 18 (81,8) | 40 (65,6) | 0,054 |
| Subagudo | 15 (38,5) | 4 (18,2) | 19 (31,1) | 0,101 |
| Não realizou | 2 (5,1) | 0 (0) | 2 (3,3) | 0,74 |

Fonte: autoral.

Quarenta e oito (81,35%) das crianças tratadas cursaram com resolução da febre e dos demais sintomas da DK após a primeira dose de IGEV. Contudo, as demais crianças que receberam o tratamento (11/59; 18,64%) foram refratárias ao tratamento, recebendo nova dose de IGEV, em consonância com o estudo de Magalhães et al. (2020) e Melo et al. (2019) informam que a taxa de refratariedade da DK varia de 9 a 20%.

Oito (72,72%) dos pacientes refratários necessitaram de pulsoterapia com metilprednisolona, sendo que dois deles não responderam a essa terapêutica e necessitaram do uso de biológico e imunossupressor.

Cinco (45,45%) dos onze pacientes refratários desenvolveram algum tipo de complicação da DK, enquanto 34 (70,83%) dos 48 pacientes não refratários também apresentaram complicações. O baixo número de pacientes refratários analisados pode estar associado à baixa taxa de ocorrência de complicações observada neste público, limitando a avaliação deste parâmetro, que não demonstrou significância para o desenvolvimento de complicações da DK ($p = 1,00$).

A partir da análise dos dados laboratoriais apresentados na tabela 4, é possível avaliar que 19 (31,14%) dos pacientes apresentaram trombocitose e 14 (73,68%) deles complicaram. Oito (13,11%) pacientes cursaram com anemia, sendo que metade deles desenvolveram complicações. Por sua vez, níveis de VHS superiores a 50 mm/h por mais de 30 dias estiveram presentes em seis (9,83%) crianças, havendo o desenvolvimento de complicações em cinco (83,33%) delas.

Alves et al. (2011) realizou uma coorte clínica prospectiva com 115 pacientes, evidenciando que níveis de plaquetas maiores que 500 mil (trombocitose), hemoglobina inferior a 10 g/dL (anemia) e VHS superior a 50 mm/h por mais de 30 dias são fatores de risco para complicações da DK. Contudo, nenhum dos parâmetros laboratoriais avaliados, incluindo anemia ($p = 0,627$), trombocitose ($p = 0,286$) e níveis elevados de VHS sustentados por mais de um mês ($p = 0,552$) apresentaram associação estatística significativa com a manifestação de complicações.

Tabela 4 - Relação entre alterações laboratoriais e as complicações da DK

| Alterações laboratoriais | Complicações | Sem complicações | Total | P |
|-----------------------------------|--------------|------------------|-----------|-------|
| | N 39 (%) | N 22 (%) | N 61 (%) | |
| Plaquetas > 500 mil | 14 (35,9) | 5 (22,7) | 19 (31,1) | 0,286 |
| Hb < 10 g/dL | 4 (10,6) | 4 (18,2) | 8 (13,1) | 0,627 |
| VHS > 50 mm/h por mais de 30 dias | 5 (12,8) | 1 (4,5) | 6 (9,8) | 0,552 |

Fonte: autoral.

Todos os pacientes realizaram ecocardiogramas seriados durante o seguimento da DK, sendo constatada alterações coronarianas em grande parcela dos pacientes que desenvolveram complicações (16/39; 41,02%), sendo que diversos deles cursaram com múltiplas complicações cardiovasculares simultaneamente. Catorze (87,50%) das crianças com manifestação coronariana apresentaram aneurisma, enquanto seis (37,50%) pacientes apresentaram dilatação coronariana (tabela 5).

O acometimento coronariano foi a complicação mais frequente observada neste estudo, assim como descrito na literatura. Apesar de quase todos os pacientes terem sido tratados com IGEV, o desenvolvimento de complicações coronarianas ocorreu em 16 (27,11%) pacientes que receberam a terapêutica. O estudo de Faim et al. (2021) revelou uma incidência de 25% de acometimento coronariano. A diferença entre o valor observado na literatura e o encontrado no presente estudo justifica-se pelo seguimento dos pacientes a longo prazo que ocorreu nesta pesquisa, envolvendo as fases aguda, subaguda e crônica da patologia, possibilitando a identificação de um maior número de

complicações, enquanto os demais trabalhos limitam-se a análise durante a fase aguda e subaguda da DK.

Além disso, a alta taxa de complicação coronariana também se associa com a realização seriada de ecodoppler e pela adoção da classificação através do Z Score preconizada pela AHA, que estabeleceu uma metodologia padronizada e conseqüente melhor acurácia diagnóstica das alterações coronarianas. A identificação do acometimento coronariano é extremamente importante clinicamente, uma vez que há a possibilidade de evolução para infarto agudo do miocárdio, sendo a DK a principal causa dessa complicação na faixa etária pediátrica. Além disso, este acometimento também favorece a formação de trombose, calcificação e/ou estenose de vasos sanguíneos (MANLHIOT et al., 2009; MCCRINDLE et al., 2017).

Outras alterações cardiovasculares observadas incluíram insuficiência mitral (6), insuficiência tricúspide (2) e insuficiência em ambas as valvas atrioventriculares (2), além de estenose da valva aórtica (1), dilatação de ventrículo esquerdo (1), hipertrofia do ventrículo esquerdo (1), derrame laminar pericárdico (1) e bloqueio de ramo direito (1), assim como retratado na tabela 5. As alterações cardíacas possuem uma ampla gama de manifestação, podendo acometer o pericárdio, miocárdio e endocárdio e seus componentes, como vasos sanguíneos e valvas. Este tipo de complicação é extremamente relevante, apresentando possibilidade de manifestação anos após o acometimento inicial da DK (MAKINO et al., 2018). Ademais, há a possibilidade de desenvolvimento de estenoses e calcificações, desencadeando infartos do miocárdio sem causa aparente, que muitas vezes só são identificados após o óbito e necropsia do indivíduo.

A irritabilidade é muito frequente na fase inflamatória (fase aguda) da doença, ocorrendo em 77,40% dos pacientes (Magalhães et al., 2020). Alterações no comportamento que se manifestam no final da fase subaguda e na fase crônica da DK são consideradas complicações da doença. Estas complicações podem afetar a vida do paciente e de seu ciclo de convivência em diversos aspectos (ALVES et al., 2011). Neste estudo, 13 (21,31%) dos pacientes observados apresentaram alterações comportamentais, incluindo: irritabilidade (10), agitação (4), labilidade emocional (3), dificuldade em responder a comandos (1) e agressividade (1), sendo que grande parcela dos pacientes apresentou mais de uma manifestação comportamental simultaneamente.

Segundo estudos prévios, as complicações comportamentais possuem frequência aproximada de 40%, sendo um valor bastante superior ao observado nesta pesquisa (CONWAY et al., 2005; KING et al., 2000). Isso evidencia a necessidade de avaliação padronizada e de acompanhamento psicológico regular e a longo prazo para os portadores de DK, uma vez que estas complicações podem ocorrer após a estabilização da doença de base. Desta forma, o seguimento possibilita a redução da subnotificação e proporciona o tratamento adequado deste tipo de complicação.

As complicações gastrointestinais estiveram presentes em sete (11,47%) crianças, ocorrendo na fase subaguda e crônica da doença. As manifestações observadas incluíram diarreia (3), enterorragia e

melena (2), dor abdominal (1) e refluxo gastroesofágico (1). Estas manifestações são secundárias ao acometimento sistêmico da DK e resultam em atraso diagnóstico por simular outras patologias, demandando a exclusão de possíveis diagnósticos diferenciais, assim como ocorreu nestes casos. O envolvimento gastrointestinal pode resultar em sepse e consequente óbito, demandando identificação e tratamento de forma precoce (KEELING et al., 2016; TADDIO et al., 2012).

Knott et al. (2001) demonstrou em seu estudo com 62 pacientes a ocorrência de 30,64% de perda auditiva nos 30 primeiros dias da DK, com redução para 3,22% de acometimento dez dias após a primeira avaliação. Por sua vez, Magalhães et al. (2010) realizaram uma pesquisa com 40 crianças, sendo observado uma prevalência de 55% dessa alteração neurológica na fase aguda da DK e de 30% seis meses após a fase aguda.

O exame *BERA* (*Brainstem Evoked Response Audiometry*) foi solicitado para maioria dos pacientes (46/61; 75,40%) visando a avaliação do potencial auditivo das crianças acometidas com DK, contudo, apenas 17 delas tiveram acesso a este exame. A perda auditiva neurosensorial com acometimento do nervo acústico foi observada em dois (11,76%) dos pacientes avaliados pelo *BERA*, sendo que ambos cursaram com hipoacusia leve bilateral diagnosticados na fase crônica da DK, com perda auditiva entre 30 e 40 dB, sendo um resultado esperado de acordo com dados relatados em literatura (Knott et al., 2001; Magalhães et al., 2010).

O acometimento pulmonar foi observado em duas (3,28%) crianças, com manifestação de pneumonite em ambos. Um dos casos apresentou pneumonia necrosante com múltiplas pneumatoceles e atelectasia, evoluindo com formação de fístula para cavidade pleural e pneumotórax bilateral na fase subaguda da patologia. Apesar da drenagem torácica e ventilação mecânica por 15 dias, este paciente evoluiu com perda de função pulmonar em ambas as bases, especialmente na direita. McCrindle et al. (2017) considera o pulmão o sítio mais acometido do sistema respiratório pela DK na fase aguda, sendo que cerca de 50% dos pacientes apresentam derrame pleural. Contudo, no presente estudo, como a maioria das crianças chegaram na fase subaguda e crônica, somente observamos complicações pulmonares em dois pacientes. O baixo valor encontrado neste estudo também se associa com a ausência de avaliação do aparelho respiratório com exames de imagem nos serviços onde foram assistidos na fase aguda e que, posteriormente, foram encaminhados ao HCB.

Foi observada vasculite com necrose em vasos de pequeno e médio calibre dos membros inferiores, além de trombose e necrose de músculo estriado esquelético em uma criança (1,64%) que cursou com febre, edema e eritema dos pés, hiperemia de lábios e orofaringe, e com vasculite necrosante em membros inferiores, evoluindo com amputação do membro inferior esquerdo. O estudo histopatológico e imuno-histoquímico do membro amputado revelou a presença de infiltrados inflamatórios vasculares e perivasculares com presença de linfócitos TCD3, TCD4 e TCD8. Este acometimento extenso da parede vascular com importante inflamação e necrose fibrinóide foi importante para o diagnóstico de arterite por DK. A gangrena periférica é uma complicação rara da DK,

contudo sua rápida e drástica progressão pode resultar na necessidade de amputação de todo o segmento afetado. Isto revela a gravidade de sua ocorrência, bem como a necessidade de identificação e intervenção o mais precocemente possível (BONTÉ et al., 2005; DOGAN et al., 2007; MAGALHÃES et al., 2020; TAHHIGHI; KOOHSORKHI; ZIAEE, 2021).

Outras complicações observadas durante a fase crônica da DK incluíram incontinência urinária e ataxia acompanhada de marcha ebriosa, com um caso de cada (tabela 5). Os dados referentes às complicações valvares, pulmonares, gastrointestinais, neurológicas e urinárias estão de acordo com as descrições literárias (TAKAHASHI; OHARASEKI; NAOE, 2016; MCCRINDLE et al., 2017). Não foram observadas complicações oculares devido a não avaliação oftalmológica na maioria dos pacientes por dificuldade de assistência desta especialidade no serviço público de saúde, apesar da existência de descrição de várias complicações oftalmológicas da DK na literatura, incluindo fotofobia, enftalmia, oftalmodinia, uveíte, ceratite, iridociclite, hemorragia conjuntival e papiledema, que geralmente ocorrem na fase aguda e subaguda da doença (OHNO et al., 1982; BERRY, 2016; GAO et al., 2018).

Tabela 5 - Prevalência das complicações da DK em uma amostra de 61 pacientes encaminhados ao serviço de Reumatologia Pediátrica do HCB entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019.

| Complicações | N 61 (%) |
|------------------------------------|------------------|
| Cardiovasculares | 28 (45,9) |
| Aneurisma coronariano | 14 (22,9) |
| Dilatação coronariana | 6 (9,8) |
| Insuficiência mitral | 6 (9,8) |
| Insuficiência tricúspide | 3 (4,9) |
| Insuficiência mitral e tricúspide | 2 (3,2) |
| Estenose de valva aórtica | 1 (1,6) |
| Dilatação de VE | 1 (1,6) |
| Hipertrofia de VE | 1 (1,6) |
| Derrame laminar pericárdico | 1 (1,6) |
| Comportamentais | 13 (21,3) |
| Irritabilidade | 10 (16,4) |
| Agitação | 3 (4,9) |
| Labilidade emocional | 3 (4,9) |
| Dificuldade a responder a comandos | 1 (1,6) |
| Agressividade | 1 (1,6) |
| Gastrointestinais | 7 (11,4) |
| Diarreia | 3 (4,9) |
| Enterorragia e melena | 2 (3,2) |
| Dor abdominal | 1 (1,6) |
| Refluxo gastroesofágico | 1 (1,6) |
| Neurológicas | 3 (4,9) |
| Ataxia e marcha ebriosa | 1 (1,6) |
| Perda auditiva neurosensorial | 2 (3,2) |
| Pulmonares | 2 (3,2) |
| Pneumonite e derrame pleural | 2 (3,2) |
| Urinária | 1 (1,6) |
| Incontinência urinária | 1 (1,6) |

Fonte: autoral.

7. Conclusões

A prevalência de complicações da DK foi de 63,93%, sendo superior ao descrito em outros trabalhos publicados. Provavelmente, a alta taxa de complicações encontrada ocorreu devido ao acompanhamento ambulatorial regular e contínuo em centro especializado. A elevada incidência de complicações da DK demonstra a necessidade de acompanhamento multidisciplinar a longo prazo dos pacientes diagnosticados com essa doença, uma vez que suas complicações podem ocorrer anos após sua manifestação inicial e resultar em sequelas irreversíveis.

Os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais não apresentaram significância estatística com a ocorrência de complicações da DK. Evidenciou-se a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces da DK, visando a redução do número de complicações dessa doença.

O presente estudo também observou a importância da realização de mais pesquisas acerca da DK e de suas complicações, uma vez que diversos aspectos delas permanecem não elucidados e sem descrições relatadas na literatura.

Ao se comparar os resultados observados no projeto com trabalhos publicados previamente, deve-se considerar que o hospital em que o estudo foi realizado é um centro de referência em âmbito nacional para tratamento e seguimento da Doença de Kawasaki, possibilitando a análise de complicações desta patologia em pacientes submetidos à terapêutica preconizada. Ademais, a existência de protocolos bem definidos e acompanhamento contínuo e regular dos pacientes em ambulatório de Reumatologia de Hospital Terciário especializado também corroboram para os dados encontrados no presente estudo.

Também é necessário atentar-se à persistência da defasagem de critérios diagnósticos, de questionários validados e dificuldades de acompanhamento psicológico para avaliação de alterações comportamentais em pacientes portadores da DK, dificultando a análise adequada deste parâmetro e corroborando para o subdiagnóstico do comprometimento comportamental nestes pacientes.

Apesar da literatura relatar a importância do acompanhamento oftalmológico dos pacientes com DK, a assistência no serviço de saúde público do DF é escassa e de difícil acesso, o que corrobora para o não acompanhamento destes pacientes em relação as complicações oculares com DK na fase aguda, subaguda e crônica.

8. Referência

AKHTAR, S.; ALAM, M.; AHMED, M. Cardiac involvement in Kawasaki disease in Pakistani children. *Annals of Pediatric Cardiology*, v. 5, n. 2, p. 129, 2012.

ALVES, N. et al. Estudo prospectivo das complicações da Doença de Kawasaki: análise de 115 casos. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 57, n. 3, p. 299-305. 2011.

BAYERS, S.; SHULMAN, S.; PALLER, A. Kawasaki disease: part II. Complications and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013.

BERRY, S. Ophthalmologic Manifestations of Kawasaki Disease: Overview, Ophthalmologic Presentation, Diagnostic Considerations. *Medscape*. 2016.

BONTÉ, Y. et al. Peripheral gangrene in adult-onset Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol*. 2005.

BURNS, J. et al. Seasonality of Kawasaki Disease: A Global Perspective. *Plos One*. 2013

CONWAY, C. et al. Behaviour sequelae following acute Kawasaki disease. *BMC Pediatrics* 2005.

DIONNE, A.; DAHDAH, N. Myocarditis and Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018.

DOGAN, O. et al. Peripheral gangrene associated with Kawasaki disease and successful management using prostacycline analogue: a case report. *The heart surgery forum*, vol. 10,1. 2007.

FAIM, D. et al. Doença de Kawasaki: Preditores de Resistência à Imunoglobulina Intravenosa e Complicações Cardíacas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, p. 485–491, 2021.

GAO, Y. et al.; Rare ocular manifestations in an 11-year-old girl with incomplete Kawasaki disease: A case report. *Medicine* vol. 97,22. 2018.

KEELING, I. et al. Kawasaki disease and hepatobiliary involvement: report of two cases. *Italian journal of pediatrics* vol. 42 27. 2016.

KING, J. et al. The effect of Kawasaki disease on cognition and behavior. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000.

KNOTT, D. et al. Sensorial hearing loss and Kawasaki disease: a prospective study. *Am J Otolaryngol*. 2001;22:343-8.

MAGALHÃES, C. et al. Clinical manifestations of Kawasaki Disease at diferente age spectrum: a ten-year study. *Medicina*. 2020.

MAGALHÃES, C. et al. Kawasaki disease: a clinical and epidemiological study of 70 children in Brazil, *Tropical Doctor*, v. 39, n. 2, p. 99–101. 2009.

MAGALHÃES, C. et al. Sensorineural Hearing Loss, *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, v. 16, n. 7, p. 322–325. 2010.

MAKINO, N. et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-201. *Pediatrics International*, v. 60, n. 6, p. 581–587. 2018.

MANLHIOT, C. et al. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Am Acad Pediatr*. 2009.

MELO, M. et al. Refratariedade ao tratamento da Doença de Kawasaki com imunoglobulina endovenosa: uma análise retrospectiva. *Com. Ciências Saúde*. 2019.

MCCRINDLE, B. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017.

NEWBURGER, J.; TAKAHASHI, M.; BURNS J. Kawasaki Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, v.67, n.14, p.1738-1749, 2016.

OHNO, S. *et al*, Ocular Manifestations of Kawasaki's Disease (Mucocutaneous Lymph Node Syndrome). *American Journal of Ophthalmology*, v. 93, n. 6, p. 713–717. 1982.

ORENSTEIN J. et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: A light and transmission electron microscopic study. *PLoS One*. 2012.

ROWLEY, A. H.; SHULMAN, S. T. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Frontiers in Pediatrics*, v. 6, 11 dez. 2018.

SUZUKI, A. et al. Remodeling of Coronary Artery Lesions Due to Kawasaki Disease. *Jpn Heart J*. 2000.

TACKE, C. et al. Management of acute and refractory Kawasaki disease. Expert review of anti-infective therapy vol. 10,10, p. 1203-15. 2012.

TADDIO, A. et al. Acute Febrile Cholestatic Jaundice in Children: Keep in Mind Kawasaki Disease. *J PediatrGastroenterolNutr*. 2012.

TAHGHIGHI, F.; KOOHSORKHI, M; ZIAEE, V. Peripheral Gangerene, an Unusual Presentation of Infantile Kawasaki: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Rheumatol*. 2021

TAKAHASKI, K.; OHARASEKI, T.; NAOE, S. Pathological study of post coronary artrites in adolescents and young adults with reference to the relationship between sequelae of Kawasaki. 2016.