

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL COMO  
COMPLICAÇÃO DA DOENÇA DE KAWASAKI.**

CRISTINA MEDEIROS RIBEIRO DE MAGALHÃES

BRASÍLIA

2008



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL COMO  
COMPLICAÇÃO DA DOENÇA DE KAWASAKI.**

CRISTINA MEDEIROS RIBEIRO DE MAGALHÃES

TESE DE DOUTORADO SUBMETIDA À FACULDADE DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO REQUISITO  
PARCIAL PARA A CONCLUSÃO DO DOUTORADO EM CIÊNCIAS  
DA SAÚDE.

ORIENTADOR: PROF. RICCARDO PRATESI

**BRASÍLIA**

**2008**

## FICHA CATALOGRÁFICA

MAGALHÃES, Cristina Medeiros Ribeiro de

Estudo da Prevalência da perda auditiva neurosensorial como complicação da Doença de Kawasaki/Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães. Brasília. UnB, Faculdade de Ciências da Saúde, 2008.

xv, 117p., il.

Orientador: Riccardo Pratesi

Tese: Doutorado – Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde. Hospital de Base do Distrito Federal

1. doença de Kawasaki. 2. perda auditiva neurosensorial. 3. BERA

## DEDICATÓRIA

*Ao meu esposo Marcelo pela amizade e cumplicidade que sempre nos uniram, pelo incentivo e tolerância nas horas difíceis e pela felicidade de estarmos juntos por esse grande caminho que é a vida.*

*À Natália, à Marcela e ao Rodrigo, pelo apoio e compreensão nas horas de ausência, pelos momentos de alegria e de grande amor que nos une.*

## *AGRADECIMENTOS*

*Aos meus pais, Mariza e Arlindo pelo exemplo de persistência e retidão que sempre me guiou na busca da realização dos meus objetivos.*

*Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Riccardo Pratesi, pelo constante apoio, incentivo, e dedicação essenciais para a realização deste trabalho e para meu desenvolvimento como pesquisadora.*

*A Dra. Roseane de Fátima Ramos de Almeida pela dedicação na realização dos ecocardiogramas com doppler para o diagnóstico e seguimento dos pacientes do estudo.*

*A Georgina Almeida Pinto pela dedicação, paciência e compreensão na realização dos BERAS, o que tornou possível o desenvolvimento deste estudo.*

*A Dra. Karina pelo incentivo e colaboração na avaliação dos BERAS.*

*A Dra. Izabella pela boa vontade e cooperação para a realização deste trabalho.*

*A Fonoaudióloga Nilda Agostinho Maia pelo apoio incondicional na realização dos testes de emissões otoacústicas.*

*Aos amigos do Setor de Reumatologia Pediátrica do HBDF Dra. Patrícia, Dr. Fábio e Dra. Marne pelo auxílio no diagnóstico e encaminhamento dos pacientes.*

*A Profa. e Dra. Lenora Gandolfi, e a Dra. Maria de Fátima Aguiar pelo incentivo e apoio constante.*

“Pode se viver no mundo uma vida magnífica, quando se sabe trabalhar e amar; trabalhar pelo que se ama e amar aquilo que se trabalha”.

(Tolstoi)

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
<b>2.1. Histórico .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2. Epidemiologia .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3. Etiopatogenia .....</b>	<b>6</b>
2.3.1. Teoria Infecciosa .....	6
2.3.2. Teoria dos Superantígenos.....	9
2.3.3. Teoria Imunológica .....	10
2.3.4. Teoria do Polimorfismo Genético .....	11
<b>2.4. Fisiopatologia .....</b>	<b>14</b>
<b>2.5. Patologia .....</b>	<b>17</b>
<b>2.6. Manifestações Clínicas e Critérios Diagnósticos .....</b>	<b>18</b>
2.6.1. Critérios Diagnósticos .....	18
2.6.2. Outras Manifestações Clínicas .....	24
2.6.3. Formas Incompletas.....	29
2.6.4. Diagnóstico Diferencial.....	32
<b>2.7. Exames Complementares.....</b>	<b>33</b>
<b>2.8. Complicações.....</b>	<b>34</b>
2.8.1. Aneurisma de Coronária.....	34
2.8.2. Trombose e Infarto do Miocárdio.....	37
2.8.3. Aneurisma de Aorta.....	37
2.8.4. Paralisia Facial.....	37
2.8.5. Perda Auditiva Neurossensorial Transitória ou Definitiva.....	38
2.8.6. Neurite Óptica, Iridociclite, Uveíte .....	39
2.8.7. Ataxia .....	39
2.8.8. Distúrbio de Comportamento .....	39
2.8.9. Gangrena Periférica.....	40
<b>2.9. Tratamento.....</b>	<b>41</b>
<b>2.10. Prognóstico .....</b>	<b>43</b>
3. OBJETIVOS.....	45
<b>3.1. Objetivo Geral: .....</b>	<b>45</b>
<b>3.2. Objetivos Específicos:.....</b>	<b>45</b>
4. PACIENTES E MÉTODOS:.....	47
4.1. Descrição da Área de Estudo: .....	47
4.2. Tipo de Estudo: .....	47
4.3. População Alvo:.....	47
4.4. Critérios de Inclusão: .....	48
4.5. Critérios de Exclusão: .....	48
4.6. Metodologia.....	48

4.7. Métodos Estatísticos .....	57
5. RESULTADOS.....	59
6. DISCUSSÃO .....	65
7. CONCLUSÃO:.....	73
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	75
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	77

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Resultados do BERA e do teste de emissões otoacústicas. ....	61
<b>Tabela 2:</b> Relação entre perda auditiva e: trombocitose (plaquetas acima de 500.000) , anemia com hemoglobina menor que 10 mg/dl , e VHS acima de 50 mm no primeiro exame dentro dos 30 primeiros dias de DK; e VHS acima de 50 mm por mais de 30 dias.....	62
<b>Tabela 3:</b> Relação entre o uso de gamaglobulina na fase aguda ou subaguda e a perda auditiva neurossensorial. ....	62

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Incidência de Doença de Kawasaki por 100.000 crianças abaixo de cinco anos de idade no mundo. ....	5
<b>Figure 2:</b> Estudo dos tecidos de paciente com DK à microscopia .....	7
<b>Figure 3:</b> A) linfonodo peribrônquico de paciente com DK. Corte histológico usando anticorpos sintéticos mostrando macrófago antígeno-positivo contendo corpos esferoidais. B) microscopia eletrônica de macrófago, duas grandes inclusões citoplasmáticas finamente granular.....	8
<b>Figura 4:</b> Proposta para a patogênese da DK .....	13
<b>Figura 5:</b> Eventos propostos da fisiopatologia da doença de Kawasaki. ....	15
<b>Figura 6:</b> Proposta dos eventos que podem levar a formação de aneurisma na DK aguda.....	16
<b>Figura 7:</b> Linfadenomegalia com mais de 1,5cm .....	20
<b>Figura 8:</b> Exantema no dorso. ....	20
<b>Figura 9:</b> Exantema predominando em abdome.....	21
<b>Figura 10:</b> Edema e eritema em mão.....	21
<b>Figura 11:</b> Edema e eritema em mãos .....	22
<b>Figura 12:</b> Descamação em dedo de luva na fase subaguda. ....	22
<b>Figura 13:</b> Hipertrofia de papilas linguais e edema com hiperemia dos lábios.....	23
<b>Figura 14:</b> Edema dos lábios que acabam por fissurar e sangrar. ....	23
<b>Figura 15:</b> Hiperemia conjuntival .....	24
<b>Figura 16:</b> Artrite em tornozelos em paciente na fase aguda da DK com exantema purpúrico e hiperemia de lábios.....	26
<b>Figura 17:</b> Descamação perineal .....	27
<b>Figura 18:</b> Linhas de Beau .....	27
<b>Figura 19:</b> Eritema na cicatriz do BCG .....	28
<b>Figura 20:</b> Organograma para a avaliação da DK incompleta .....	31
<b>Figura 21:</b> Aneurisma gigante com grande trombo em coronária.....	34
<b>Figura 22:</b> Angiografia de criança com DK aos cinco anos.....	36
<b>Figura 23:</b> Aneurisma de gigante de coronária direita, observado no ecocardiograma. ....	36
<b>Figura 24:</b> Paralisia facial na fase de convalescença da DK.....	37
<b>Figura 25:</b> Vasculite necrosante na DK .....	40
<b>Figura 26:</b> Gangrena periférica com perda da ponta da língua. ....	40

<b>Figura 27:</b> Imitanciômetro.....	51
<b>Figura 28:</b> Configuração para realizar o BERA, estimulando a orelha direita com dois ou três canais de registro: ipsilateral (Fz-A2); contralateral (Fz-A1); horizontal (A1 e A2).....	52
<b>Figura 29:</b> Vias aferentes do impulso auditivo.....	54
<b>Figura 30:</b> As sete ondas do BERA e o intervalo da latência entre as ondas I-III, III-V e I-V. ....	54
<b>Figura 31:</b> Pesquisa do limiar auditivo eletrofisiológico pelo BERA. No exemplo, limiar em 40 dB .....	55
<b>Figura 32:</b> Caminho da onda sonora até a cóclea.....	56
<b>Figura 33:</b> As idades dos pacientes variaram de 3 meses a 11 anos, com a média de 3,5 anos. ....	59
<b>Figura 34:</b> Complicações da DK nos 40 pacientes avaliados. ....	60
<b>Figura 35:</b> Prevalência da perda auditiva se bilateral ou unilateral.....	60

## ABREVIATURAS

DK	-	Doença de Kawasaki
IgA	-	Imunoglobulina A
HCoV-NL63	-	Coronavirus NL63
CH	-	Corte Histológico
RNA	-	Ácido Ribonucléico
RCR	-	Reação de Cadeia Polimerase
MHC	-	Complexo Maior de Histocompatibilidade
AECA	-	Anticorpo Antiendotélio
TNF $\alpha$	-	Fator de Necrose Tumoral $\alpha$
IL	-	Interleucinas
ICAM	-	Molécula de Adesão Intercelular
VCAM	-	Molécula de Adesão Vascular
VEGF	-	Fator de Crescimento das Células Endoteliais
MMPs	-	Matriz Metaloproteinase
NOS	-	Óxido Nítrico Sintetase
MMP <sub>9</sub>	-	Matriz Metaloproteinase 9
AHA	-	<i>American Heart Association</i>
HBDF	-	Hospital de Base do Distrito Federal
AIJ	-	Artrite Idiopática Juvenil
VHS	-	Velocidade de Hemossedimentação das Hemácias
Cx	-	Artéria Circunflexa
ADA	-	Artéria Descendente Anterior
Di	-	Artéria Diagonal

BERA	-	<i>Brainstem Evoked Responser Audiometry</i>
EOA	-	Teste de Emissões Otoacústicas
UNIPLAN	-	Centro Universitário Planalto do Distrito Federal
HUB	-	Hospital Universitário de Brasília
AAS	-	Ácido Acetil Salissílico
dB	-	Decibéis
Hb	-	Hemoglobina

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica de etiologia ainda desconhecida cuja principal complicação é a arterite coronariana. Casos de perda auditiva neurossensorial também são descritos como complicação desta afecção. **Objetivos:** Avaliar em pacientes com DK (a) a prevalência da perda auditiva neurossensorial (transitória ou definitiva), e determinar a estrutura funcional responsável pelo acometimento; (b) relacionar estes achados com a prevalência das complicações cardíacas, com o uso da gamaglobulina na fase aguda e subaguda, e com os resultados dos exames laboratoriais. **Método:** Estudo prospectivo (coorte clínica) de 40 pacientes com idade entre dois meses e 11 anos com DK entre 2005 e 2007. Os pacientes foram avaliados por imitanciometria e por Potenciais Evocados Auditivos (*BERA-Brainstem Evoked Responses Audiometry*) realizado dentro dos primeiros 30 dias de doença, e seis meses depois do início da febre. Teste de emissões otoacústicas foi realizado nos pacientes que ainda permaneciam com deficiência auditiva. Todos os pacientes foram tratados com gamaglobulina EV e acompanhados com ecocardiogramas com doppler, hemogramas completos e provas de atividades inflamatórias. **Resultados:** Dos 40 pacientes, 22 (55%) apresentaram deficiência auditiva nos 30 primeiros dias e 12 pacientes (30%) continuaram com perda auditiva seis meses depois. Dos 12 pacientes com perda auditiva após os seis meses, alteração coclear foi observada em um e comprometimento do nervo acústico em 11 pacientes. Dez pacientes (25%) apresentaram aneurisma de coronária. A trombocitose (plaquetas >500.000) esteve presente em 10 (83,3%) dos pacientes que apresentaram perda auditiva mantida (na fase aguda e após seis meses). A anemia (Hb <10mg/dl) esteve presente em oito (66%) destes pacientes. VHS elevado (acima de 50mm) por mais de 30 dias foi encontrado em 100% dos pacientes com perda auditiva mantida seis meses depois. **Conclusão:** Dentro dos 30 dias e após seis meses de evolução a perda auditiva neurossensorial foi mais prevalente do que as complicações coronarianas. Em 11 pacientes (90,1%) o acometimento foi no nervo acústico. Pelo resultado do teste exato de quiquadrado houve associação entre (a) uso de gamaglobulina após a fase aguda e perda auditiva neurossensorial ( $p= 0,0097$ ), (b) trombocitose e perda auditiva ( $p= 0,039$ ); (c) anemia e perda auditiva ( $p<0,046$ ); (d) atividade inflamatória prolongada e perda auditiva mantida seis meses depois do início da febre ( $p<0,001$ ). **Palavras chaves:** doença de Kawasaki, aneurisma de coronária, perda auditiva neurossensorial.

## ABSTRACT

**Introduction:** Kawasaki Disease (KD) is an acute systemic vasculitis of unknown etiology whose main complication is the coronary arteritis. Cases of sensorineural hearing loss have also been described as complication of this disorder. **Objective:** To evaluate in patients with KD: (a) prevalence of sensorineural hearing loss (temporary or permanent), and to determine the structure responsible for the disorder (b) to relate these findings with the prevalence of cardiac complications, with the use of gammaglobulin in the acute and subacute phases, and the results of laboratory tests. **Method:** Prospective study (clinical cohort) of 40 patients with KD between 2005 and 2007. Each patient was evaluated by imitanciometry and BERA (Brainstem Evoked Responses Audiometry) conducted within the first 30 days of the disease and six months after. Otoacoustic emissions test was conducted in patients who still remained with hearing disability. All patients were treated with gammaglobulin EV and accompanied with echocardiograms with Doppler, full blood counts and inflammatory activity tests. **Results:** From the 40 patients, 22 (55%) had hearing disability in the first 30 days and 12 patients (30%) continued with hearing loss after six months. From the 12 patients with hearing loss after six months, cochlear change was observed in one and commitment of the acoustic nerve in 11 patients. Ten patients (25%) had coronary aneurysm. Thrombocytosis (platelets > 500,000) was present in 10 (83.3%) patients who had hearing loss (in the acute phase and after six months). Anemia (Hb <10mg/dl) was present in eight (66%) of these patients. High VHS (over 50mm) for longer than 30 days was found in 100% of patients with maintained hearing loss. **Conclusion:** Within the 30 days and after six months of evolution, the sensorineural hearing loss was more prevalent than coronary complications. The bilateral hearing involvement was prevalent. In 11 patients (90.1%), the involvement was in the acoustic nerve. The exact chi-square test revealed association between (a) the use of gammaglobulin after acute phase and neurosensorial hearing loss ( $p=0,0097$ ), (b) thrombocytosis and maintained hearing loss ( $p=0.039$ ), (c) anemia and maintained hearing loss ( $p<0.046$ ), (d) prolonged inflammatory activity and maintained hearing loss ( $p<0.001$ ). Key-words: Kawasaki disease, coronary aneurism, neurosensorial hearing loss.

## **1. INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK), também conhecida como síndrome mucocutânea linfonodal, é uma vasculite primária, febril aguda, auto limitada, freqüente na infância que acomete vasos de pequeno e médio calibre levando a uma necrose fibrinóide da parede dos vasos. Compromete os vasos desde a camada íntima até a região perivascular com formação de aneurismas em vários estágios de aparecimento, uma poliarterite da infância (Burns e Glodé, 2004). É uma vasculite sistêmica, mas com predileção pelas artérias coronárias.

Apesar da DK se manifestar mais freqüentemente abaixo de cinco anos, desde a década de 70, casos de fase aguda da doença vêm sendo descritos em adolescentes e adultos jovens, não podendo dessa forma, ser considerada uma doença própria da infância (Lee TJ e Vaughan D, 1979; Gomberg, 1981; Dauphin et al. 2007).

A DK é causa mais comum de doença cardíaca adquirida em países desenvolvidos, e a segunda causa nos países em desenvolvimento, como no Brasil onde a primeira causa é a Febre Reumática (Newgurger *et al*, 2004; Rowley e Shulman,1998).

As lesões das artérias coronárias ocorrem em 20 % a 25% dos pacientes não tratados e em 3% a 8% dos pacientes tratados com gamaglobulina endovenosa nos dez primeiros dias de evolução da doença (Burns e Glodé, 2004) .

Takahashi *et al* (2001) observaram na necropsia de crianças que tiveram DK, sem anormalidades cardíacas no ecocardiograma e que haviam morrido por outras causas, as artérias coronárias marcadamente anormais com impressionantes alterações pró-ateroscleróticas, o que sugere que o dano cardiovascular pós DK é difuso, persistente mesmo na ausência de lesões agudas dessa artéria. Esse dano cardiovascular não reconhecido ou não identificado na fase aguda, mais tarde vai se manifestar como doença cardiovascular no adulto

explicando muitos infartos do miocárdio em adolescentes e adultos jovens sem causa aparente.

As mais importantes complicações da DK são relacionadas ao comprometimento cardíaco em especial as complicações coronarianas (Burgner e Harden, 2005; Liberthson 2006). Outras complicações têm sido descritas como: ataxia, paralisia facial, alterações comportamentais (Newgurger *et al*, 2004). O déficit auditivo neurossensorial pouco mencionado na literatura é outro tipo de complicação grave, que pode ser irreversível (Knott *et al* 2001; Sundel *et al* 1992), e pode ser tão prevalente ou mais que as complicações coronarianas (Silva *et al*, 2002).

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. Histórico**

Tomisaku Kawasaki observou o primeiro caso de uma doença que se manifestava por febre e rash em uma menina de quatro anos, em janeiro de 1961. Durante os próximos seis anos, ele identificou mais 50 casos semelhantes e publicou o primeiro trabalho sobre essa nova doença em 1967 (Kawasaki, 1967). Inicialmente ela foi descrita por Kawasaki como uma doença aguda, benigna e autolimitada. Até 1970 não havia nenhum relato sobre as complicações coronarianas na DK. Em 1971, Kosai *et al* (1977) publicaram um estudo clinicopatológico sobre 10 casos de morte súbita em crianças após a DK, por ruptura de coronária, quando não mais apresentavam manifestações clínicas da doença.

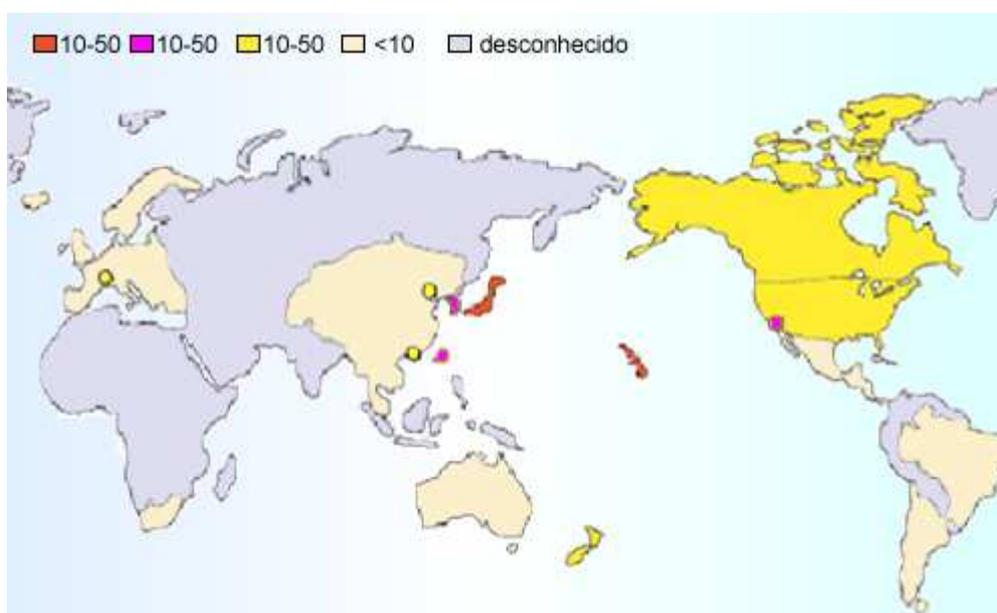
Em 1976 após a primeira publicação sobre a DK, Meleish *et al* descreveram a mesma doença em 16 crianças no Havai baseados nos mesmos critérios diagnósticos usados por Kawasaki. Atualmente a DK vem sendo diagnosticada em todo mundo. No Japão de 5000-6000 novos casos são diagnosticados por ano com uma estimativa de aproximadamente 150 casos por 100.0000 crianças abaixo de cinco anos (Burns, 2004).

### **2.2. Epidemiologia**

A DK tem sido diagnosticada em todos os continentes com uma prevalência maior no Japão e leste da Ásia (Burns *et al*, 2000). A DK vem sendo diagnosticada em todos os grupos étnicos e raciais, e em toda faixa etária pediátrica. Oitenta e cinco por cento dos casos ocorre em crianças abaixo de cinco anos de idade. Em crianças abaixo de seis meses ou acima de oito anos a DK é pouco freqüente, mas apresenta maior risco de complicações coronarianas

(Burns e Glodé, 2004). A DK é mais freqüente no sexo masculino, com uma razão M:F de 1,5:1, sendo também o sexo masculino mais propenso as complicações cardíacas (Burns e Glodé, 2004).

A incidência anual da DK é de 3 /100.000 crianças na América do Sul, de 8,1/100,000 no Reino Unido, de 17,1/100.000 nos EUA. No Japão cerca de 1:150 crianças desenvolvem DK. No Havai, a incidência anual para japoneses americanos é de 135 casos para 100.000 crianças abaixo de cinco anos, o que é similar à incidência em japoneses que vivem no Japão (Burns e Glodé, 2004).



**Figura 1:** Incidência de Doença de Kawasaki por 100.000 crianças abaixo de cinco anos de idade no mundo.

**Fonte:** Burns e Glodé, The Lancet, 2004.

A variação sazonal na incidência da DK é bem reconhecida, mas as variações sazonais diferem de países para países. No Reino Unido, Austrália e EUA tem uma incidência maior no inverno e na primavera. Na China predomina na primavera e verão (Park *et al*, 2002). Na Coreia a incidência é mais alta no verão (Park *et al*, 2002). No Japão estudos mostram uma alta incidência de DK com uma variação sazonal menos marcada (Yanagawa *et*

al, 1995). Nos EUA e no Reino Unido a incidência dessa doença está mais correlacionada com a variação das chuvas, do que com a variação da temperatura (Burgner e Harnden, 2005).

Surtos epidêmicos têm sido descritos em um grande número de países o que vem a sugerir uma etiologia infecciosa (Burgner e Harnden, 2005). A ocorrência familiar no Japão é de 1% (Hirata *et al*, 2001). O risco de ocorrência em gêmeos é de aproximadamente 13% (Fugita *et al*, 1989). A recorrência do quadro agudo é de 3% a 5% (Hirata *et al*, 2001). A taxa de mortalidade antes da imunoglobulina endovenosa era de 2% e após 0,08% no Japão (Hirata *et al*, 2001). Nos EUA a taxa de mortalidade após a terapia com imunoglobulina endovenosa é de 0,17% nos pacientes hospitalizados (Chang *et al* 2002). O pico de mortalidade ocorre em torno de 15 a 45 dias, devido principalmente a trombocitose e ruptura de aneurismas de coronárias (Burns *et al*, 1984).

### **2.3. Etiopatogenia**

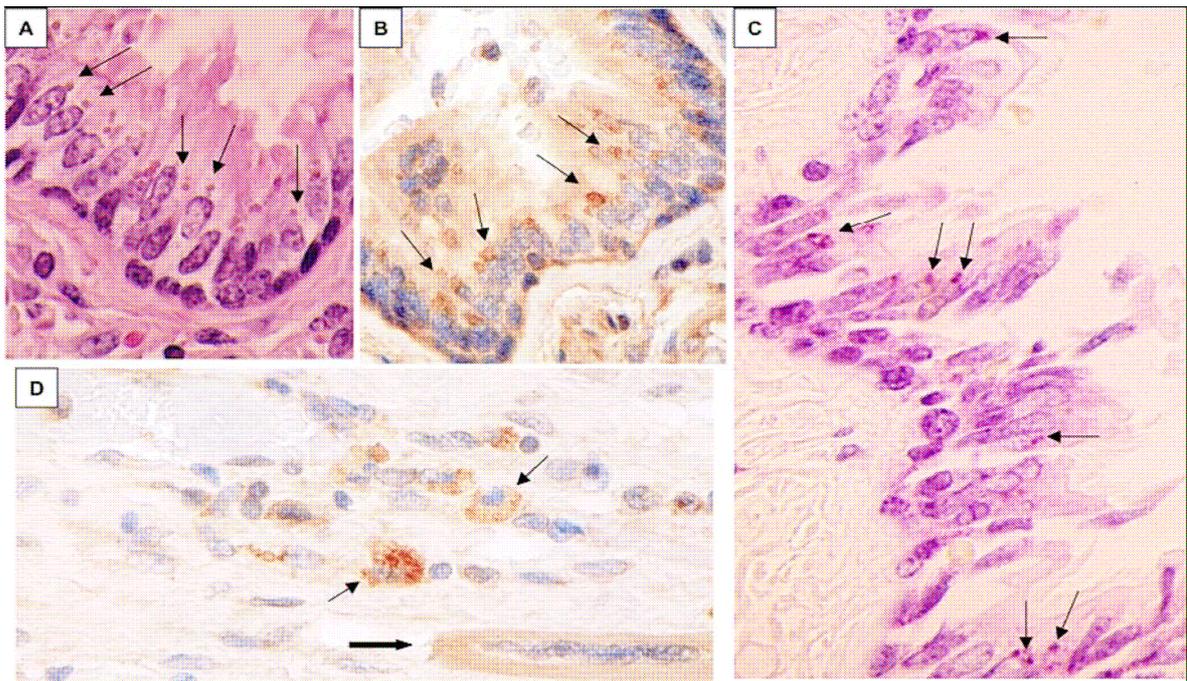
A etiologia da DK permanece desconhecida. As teorias propostas para explicar a etiopatogenia dessa doença são:

#### **2.3.1. Teoria Infecciosa**

A teoria de que a DK seja causada por um agente infeccioso, foi a primeira a ser proposta, por ser uma doença com fase aguda autolimitada, por apresentar sinais e sintomas de doença infecciosa como febre elevada, exantema, enantema e adenomegalia e por ocorrer em surtos epidêmicos. Vários agentes infecciosos como *Propionibacterium acnes*, *Rickettsia ssp*, *Epstein barr* vírus, e retrovirus, estreptococcus e outros têm sido sugeridos como possíveis agentes etiológicos (Newburger *et al*, 2004; Burgner e Harnden, 2005).

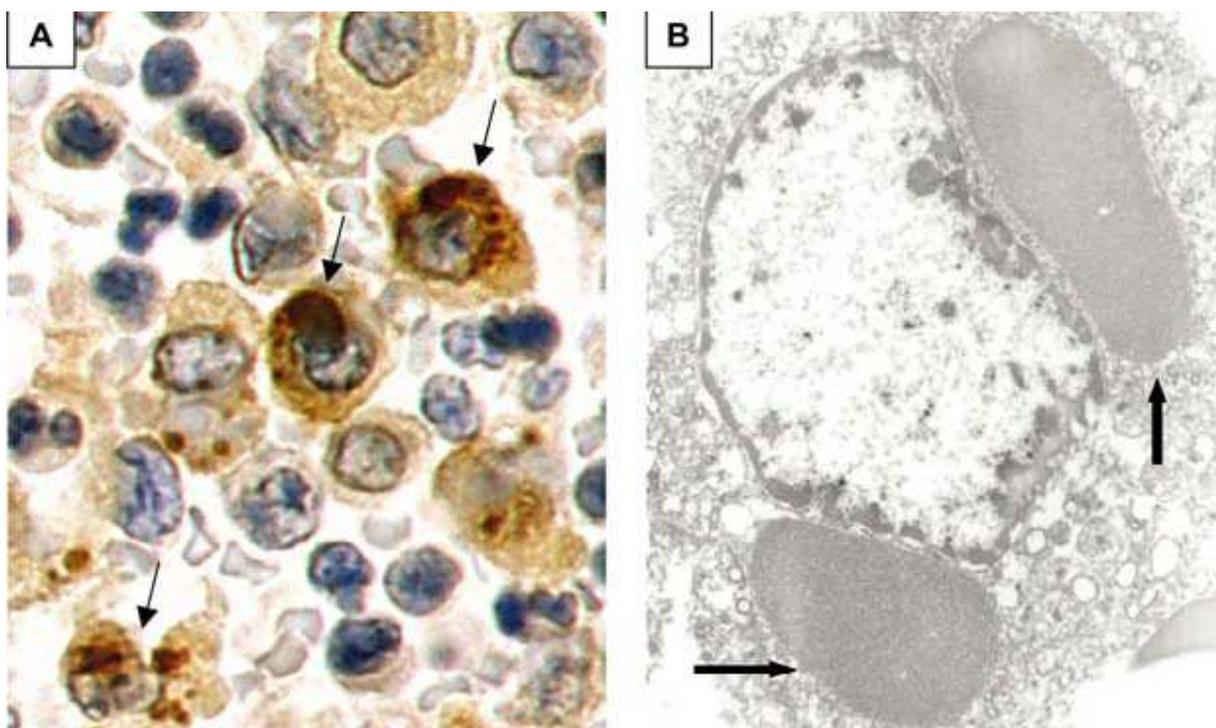
Muitos estudos realizados a procura do agente etiológico da DK baseados em culturas e testes sorológicos não tiveram sucesso. Outros estudos propõem que a DK possa ser causada por vários agentes etiológicos ou desencadeantes, porque vários microorganismos têm sido isolados em pacientes com DK, mas nenhum agente foi confirmado (Burgner e Harnden, 2005).

Nos últimos anos o Coronavírus NH - NL63 (HCoV-NL63) tem sido um dos agentes infecciosos mais estudados como sendo um provável agente etiológico ou desencadeante da DK. Infiltração de Ig A plasmática no trato respiratório de crianças com DK e a presença de corpos de inclusões no epitélio ciliado brônquico na fase aguda da DK sugerem que a porta de entrada do agente ou agentes etiológicos da DK seja o trato respiratório (figura 2 e figura 3) (Rowley *et al*, 2008).



**Figure 2:** Estudo dos tecidos de paciente com DK à microscopia. A) corte histológico (CH) de epitélio brônquico ciliado demonstrando inclusões citoplasmáticas supranucleares. B) CH usando anticorpos sintéticos, de epitélio brônquico ciliado mostrando inclusões citoplasmáticas; C) CH de epitélio brônquico ciliado demonstrando inclusões citoplasmáticas em vermelho indicando a presença de RNA. D) CH usando anticorpo sintético em tecido miocárdico demonstrando macrófagos fagocitando antígenos infiltrando uma área perivascular.

**Fonte:** Rowley *et al*, PLoS ONE, 2008.



**Figure 3:** A) linfonodo peribrônquico de paciente com DK. Corte histológico usando anticorpos sintéticos mostrando macrófago antígeno-positivo contendo corpos esféricais. B) microscopia eletrônica de macrófago, duas grandes inclusões citoplasmáticas finamente granular.

**Fonte:** Rowley *et al*, PLoS ONE, 2008.

Esper *et al* em 2005, detectaram seqüências virais no trato respiratório em 8 (72,7%) de 11 pacientes com DK aguda e somente em 1 paciente dos controles. Mas ao contrário, Shimizu *et al* em um estudo multicêntrico pesquisaram no trato respiratório de crianças na fase aguda da DK o Coronavirus NL63 e somente em 1 (2%) de 48 pacientes a reação de cadeia polimerase (PCR) por transcriptase reversa foi positiva para o HCoV-NL63. Dominguez *et al*, 2006 em um estudo duplo cego pesquisaram o coronavirus NL63 humano em pacientes com DK e encontraram o coronavirus NL63 em 2 (7,7%) de 26 pacientes com DK, e em 4 (7,7%) de 52 controles. Chang *et al* em 2005 pesquisou no trato respiratório superior de 53 pacientes com DK em Taiwan os Coronavirus HCoV-NL63 e o HCoV NH através da transcriptase reversa da reação de cadeia polimerase (PCR) e em todos os resultados foram negativos.

### 2.3.2. Teoria dos Superantígenos

A DK tem algumas similaridades com as doenças mediadas por toxinas, tanto sob o ponto de vista clínico como do ponto de vista imunológico. O papel de um ou mais superantígenos (toxinas produzidas por estafilococos e estreptococos) capazes de estimular um grande número de células T têm sido proposto para explicar a etiopatogenia da DK. São eles: as toxinas A e C do estreptococo piógenes e toxina A e C do estafilococo, e toxina 1 do choque tóxico, (Leung *et al*, 1993).

Outra possibilidade é que um patógeno ou fator hospedeiro module o comportamento de um antígeno convencional, que passe a funcionar como um superantígeno.

Proteínas do choque tóxico estão aumentadas na fase aguda da DK e uma reatividade cruzada com essas proteínas provavelmente seja responsável pela inflamação da cicatriz de BCG na DK (Rowley *et al*, 1998). Essas proteínas do choque tóxico têm sido descritas como alterando o comportamento de antígenos, que passam a ser reconhecidos pelo sistema imune e passam a aumentar a resposta pró-inflamatória para outros antígenos (Matsubara e Fukaya, 2007).

Os superantígenos agem diretamente no complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de classe I, presentes nas superfícies das células, desencadeando uma série de eventos inflamatórios e imunológicos, como ativação policlonal de célula B, expansão seletiva de célula T expressando regiões variáveis de receptores V  $\beta$ 2 e V  $\beta$ 8 (Rowley *et al*, 2001).

A teoria dos superantígenos para a etiologia da DK tem sido baseada na possível expansão seletiva das famílias de receptores V  $\beta$ 2 e V  $\beta$ 8 das células T encontradas no sangue periférico de pacientes na fase aguda da DK, contudo outros estudos não têm confirmado esses achados (Rowley *et al*, 2001).

Um estudo prospectivo, multicêntrico, não demonstrou diferença significativa entre a prevalência da produção de toxinas estranhas entre pacientes com DK e outras doenças febris (Leung *et al*, 2002).

Estudos imunológicos na DK têm mostrado que o que ocorre nessa doença é uma resposta imune oligoclonal semelhante à resposta a um antígeno convencional e não policlonal como seria a resposta a um superantígeno (Newburger *et al*, 2004).

### **2.3.3. Teoria Imunológica**

Embora a causa da DK permaneça desconhecida, dados clínicos e epidemiológicos, sugerem que um ou vários agentes infecciosos possam desencadear o gatilho imunológico para o desenvolvimento dessa patologia, tal como ocorre na Síndrome de Reye e na síndrome hemolítica urêmica (Rowley *et al*, 2008).

Esta teoria propõe que a DK seja causada por uma resposta imunológica aberrante, em indivíduos geneticamente predispostos, desencadeada por um gatilho, provavelmente um ou vários agentes infecciosos, em indivíduos geneticamente susceptíveis, antígeno este altamente imunoestimulante (Rowley *et al*, 2008) (Newburger *et al*, 2004). Os dados que fundamentam esta teoria são:

- a) a infreqüente transmissão pessoa para pessoa.
- b) Quarenta anos de estudo sem se estabelecer um agente etiológico.
- c) ativação policlonal de células B e papel da imunoglobulina A (IgA) plasmática com um padrão de ativação oligoclonal,
- d) presença de anticorpos antiendotélio (AECA) (Newburger *et al*, 2004).
- e) presença de vasculite e artrite na DK

Os primeiros estudos realizados em crianças que haviam morrido na fase aguda da DK revelaram inflamação vascular e ativação imune em todos os pequenos e médios vasos particularmente nas artérias coronárias (Nars *et al* 2001).

Estudos imunológicos têm demonstrado que na DK ocorre uma resposta imune oligoclonal semelhante à resposta a um antígeno convencional. A resposta da IgA na DK é provavelmente dirigida a um antígeno, e aparece como resultado da estimulação do sistema de IgA de mucosa por um agente etiológico específico, isto é, uma resposta oligoclonal direcionada a vários epítopos do agente etiológico. Ocorre a ativação oligoclonal da IgA plasmática, com infiltração dessa IgA na parede dos vasos e nas regiões perivasculares. Essa resposta oligoclonal da IgA no tecido vascular na DK parece ter um papel central na imunopatogênese da doença (Rowley *et al*, 2008; Rowley e Shulman, 2007).

#### **2.3.4. Teoria do Polimorfismo Genético**

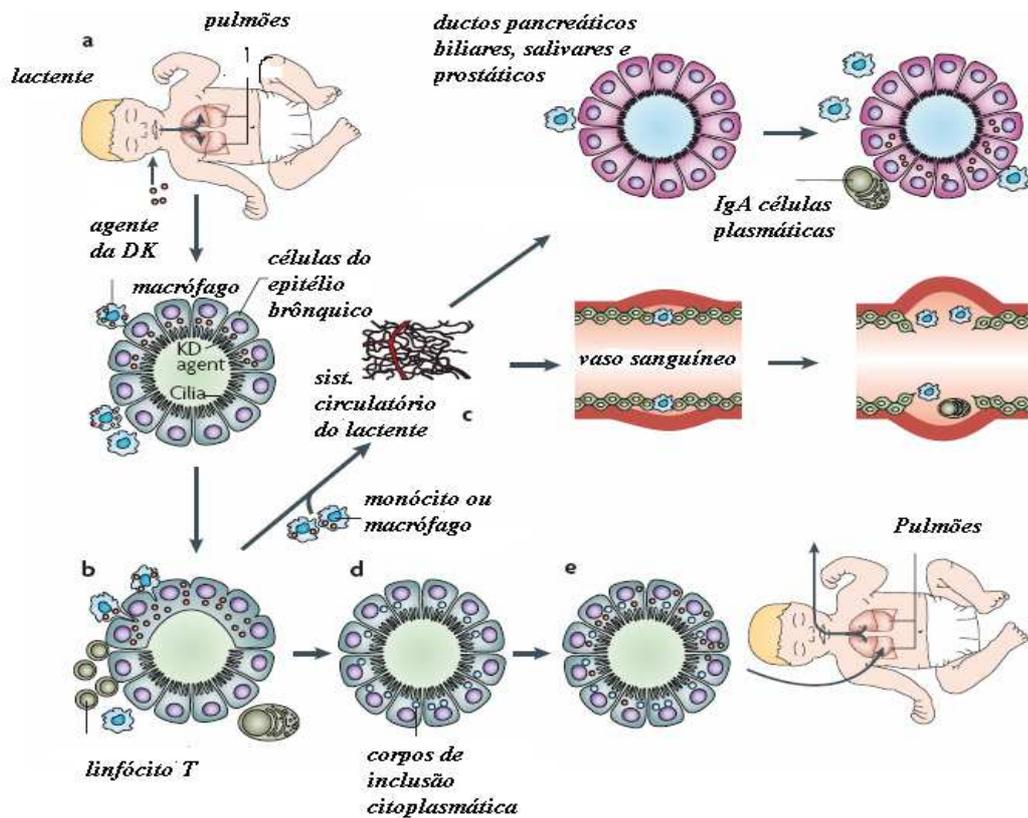
A susceptibilidade genética para a DK é provavelmente poligênica. Polimorfismo em vários genes tem sido referido para vários componentes da resposta imune tais como interleucinas quatro e seis, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), receptor cinco da quimiocina. Estudos do genoma têm revelado ligação da DK com o cromossoma 12q24, e múltiplos genes candidatos estão localizados nesta região do cromossoma (Rowley *et al*, 2008).

Estudos recentes têm demonstrado a importância do polimorfismo genético das moléculas inflamatórias na modulação da susceptibilidade à DK, como também na progressão e no aparecimento das complicações dessa doença. O polimorfismo genético para citocinas, metaloproteinase, e receptores do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) têm sido estudados como fatores predisponentes para o desenvolvimento da DK (Ikeda K *et al*, 2008; Breunis et

al 2007; Biezeveld M. *et al*, 2007; Furuno K *et al*, 2007). Estudos sugerem que o polimorfismo genético do gene do TNF $\alpha$  pode influenciar na magnitude da produção desta citocina após um estímulo inflamatório.

Muitos tipos de polimorfismos genéticos estão associados à DK em diferentes populações. Estudos têm mostrado que a DK está também associada a certo polimorfismo genético dos alelos do complexo maior de histocompatibilidade (HLA). O polimorfismo nos haplótipos HLA classe I A, B e C, e alelos DRB1. Jin *et al* em 2008 realizaram um estudo na Coreia em 79 pacientes com DK e em 159 indivíduos do grupo controle. Esses autores encontraram um aumento do HLA B35 e B75 nos pacientes com DK, porém nos que apresentavam complicações cardíacas houve um aumento do alelo HLA-DRB1\*11. Kato *et al* analisaram tipos de HLA com teste de microcitotoxicidade em 205 pacientes com DK e em 500 controles e observaram um predomínio do HLA BW22 nos japoneses que apresentavam DK, mas não encontraram nos caucasianos que apresentavam DK. Estes fatos sugerem que deve existir um gen ou genes controlando a susceptibilidade a DK em diferentes raças.

Recentes progressos têm sido feitos na compreensão da etiologia e na patogênese da DK pelo exame de tecidos de casos fatais. Estudos revelam que ocorre infiltrado inflamatório nos tecidos com proliferação oligoclonal de IgA plasmática inclusive nas coronárias. A resposta oligoclonal de anticorpos na DK está provavelmente relacionada à presença de um antígeno no epitélio ciliado brônquico inflamado. Estudos do tecido brônquico à microscopia têm demonstrado que o antígeno provavelmente está localizado nos corpos de inclusão citoplasmática nos tecidos inflamados na DK aguda (Rowley et al 2008).



**Figura 4:** Proposta para a patogênese da DK. a) O agente da DK inalado infecta as células da camada média do epitélio ciliado brônquico. Os macrófagos fagocitam o agente e inicia a resposta imune inata. Os antígenos são então carregados para os linfonodos, onde eles iniciam a resposta imune adaptativa. b) células do epitélio brônquico são infiltradas por macrófagos e linfócitos T antígeno-específico e por IgA plasmática. c) monócitos contendo o agente da DK trafegam no sangue através de vários órgãos e tecidos e o agente passa infectar tecidos com susceptibilidade específica, principalmente o tecido vascular e o ductal. A resposta imune e/ou o tratamento com imunoglobulina EV podem conter com sucesso o agente da DK possivelmente por um mecanismo de citotoxicidade celular ou anticorpo-dependente. d) no epitélio brônquico o agente da DK para a produção das proteínas virais e abriga-se dentro dos corpúsculos de inclusão citoplasmática, não são reconhecidos pelo sistema imune, por isso persiste. e) o agente da DK ocasionalmente reativa, e passa a infectar células do epitélio brônquico. Uma resposta imune secundária é então estimulada e o agente volta a se abrigar dentro das inclusões citoplasmáticas.

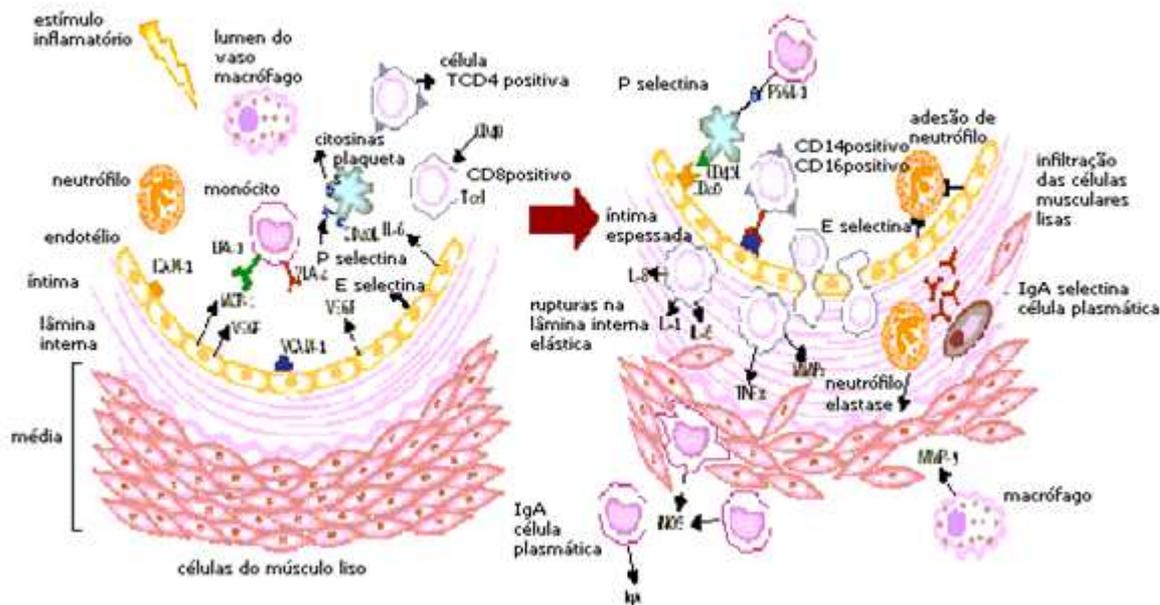
**Fonte:** Rowley *et al*, Nature R Microbiol, 2008

## 2.4. Fisiopatologia

A DK é caracterizada por um aumento do número de células T e B ativadas, monócitos e macrófagos no sangue periférico (Leung *et al*, 1998). As alterações imunológicas encontradas como ativação de células T, inflamação da artéria coronária com infiltração transmural de linfócitos T CD8 e macrófagos CD 68, aumento da produção de citocinas: IL1, IL6, IL4, IL2, interferon  $\gamma$ , TNF  $\alpha$  e das metaloproteinases são capazes de danificar a parede vascular (Takahashi *et al*, 2001).

Estudos têm demonstrado a presença de imunoglobulina A (IgA) plasmática, na parede vascular com padrão oligoclonal, funcionando como uma resposta a um antígeno diretor da resposta imune, e a presença de imunocomplexos circulantes sem evidência de depósito (Rowley *et al*, 2001),

Múltiplos mediadores da inflamação estão elevados durante a fase aguda da DK. As citocinas pró-inflamatórias têm um papel importante na patogênese dessa doença. Estudos recentes têm mostrado evidência do aumento da frequência dos alelos associados com a elevação sérica de TNF $\alpha$  na DK (Cimaz e Falcini, 2003). A lesão vascular inicial da DK está associada à ativação das células endoteliais, a liberação de citocinas como TNF  $\alpha$ , interleucina IL6, IL1, IL2, IFN  $\gamma$ , e à indução da expressão das moléculas de adesão dos leucócitos (L selectinas), das células endoteliais (E selectinas) e das plaquetas (P selectinas) além da ativação das células T CD4 e T CD8, monócitos e macrófagos (Furukawa *et al*, 1992). Apesar da ativação policlonal de células B, a presença de autoanticorpos na DK não tem sido um achado consistente. Uma exceção é representada por anticorpos anticélulas endoteliais (AECA) que tem sido implicada na patogênese da DK e descrita em estudo que mostrou a disfunção endotelial em ratos imunizados com AECA de pacientes com DK (Grunebaum *et al*, 2002).

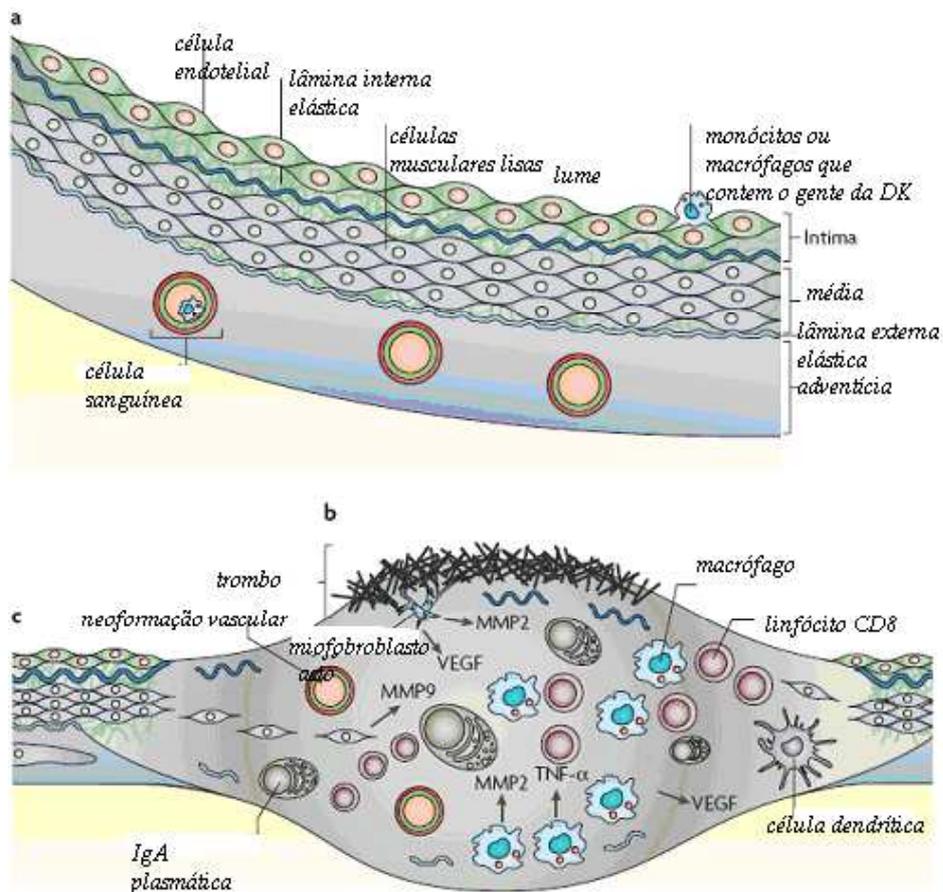


**Figura 5:** Eventos propostos da fisiopatologia da doença de Kawasaki.

**Fonte:** Burns e Glodé. Kawasaki Syndrome, 2004.

Atualmente a fisiopatologia proposta para a DK é que determinado estímulo inflamatório desconhecido leva a uma cascata de eventos, em indivíduo geneticamente predisposto causando: infiltrado de células inflamatórias; proliferação mioíntima; destruição e afinamento da média; e dilatação aneurismática dos vasos. Inicialmente células mononucleares e plaquetas ativadas circulam interagindo com as células endoteliais que expressam na sua superfície moléculas de adesão intercelular um (ICAM-1), moléculas de adesão vascular (VCAM-1), E selectina, P selectina que levam a ativação de neutrófilos, monócitos e plaquetas marginais ao endotélio. As células endoteliais ativadas passam a secretar proteína um (MPC-1) com ação quimiotática, que passa a atrair monócitos/macrófagos, e fator de crescimento das células endoteliais (VEGF), que aumentam a permeabilidade vascular. Mais tarde plaquetas aderem aos elementos da parede vascular. Células inflamatórias atravessam o endotélio acumulam-se na íntima, e liberam moléculas proinflamatórias incluindo interleucinas (IL1) 6 e 8, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e metaloproteinases (MMPs). Neutrófilos produzem elastase que causam dano à lâmina elástica

interna e contribui para a destruição da matriz extracelular. Macrófagos ativados secretam uma forma induzida de ácido nítrico sintetase (NOS). As IgA secretadas das células plasmáticas infiltram a camada média. O espessamento da íntima resulta em infiltração e proliferação das células musculares lisas da parede vascular. (Burns e Glodé, 2004; Rowley *et al*, 2008).



**Figura 6:** Proposta dos eventos que podem levar a formação de aneurisma na DK aguda. Monócitos contendo o agente da DK na pequena circulação aderem às células endoteliais e podem entrar na parede arterial da íntima e através de pequenas artérias (vasa vasorum) na adventícia. b) infecção de uma artéria através da infiltração de monócitos circulantes e macrófagos. Os macrófagos secretam fator de crescimento endotelial (VEGF), matriz metaloproteínase 9 (MMP9), fator de necrose tumoral  $\alpha$  e outras citocinas e enzimas. Antígenos do agente da DK são processados pelo complexo maior de histocompatibilidade de classe I. Antígenos específicos CD8 T selecionam as células infectadas para serem destruídas. O desenvolvimento dentro do plasma de células B IgA antígeno específico leva a exposição de citocinas locais e anticorpos específicos são produzidos para o combate do agente da DK. A íntima é destruída, as células endoteliais tornam-se necróticas e são separadas do tecido

vivo, ocorre adesão de trombos na superfície danificada. Subseqüentemente a lâmina interna e externa elástica é fragmentada, fibras colágenas são rompidas e as células musculares lisas da parede do vaso tornam-se necróticas. A integridade da parede da artéria é então perdida e ocorre a formação de aneurisma. Miofibroblastos que secretam VEGF e MMP2 proliferam e podem entrar na formação do trombo, formando uma neoíntima espessada. Neoangiogênese ocorre na neoíntima e na adventícia. c) A área adjacente a artéria que não é infiltrada por monócito/ou macrófago que contem o agente da DK não é afetada.

**Fonte:** Rowley *et al*, Nature R. Microbiol ,2008

Alterações da coagulação como elevação da atividade do fator VIII, trombocitose após a fase aguda, elevação do fibrinogênio, e diminuição da antitrombina III são evidências freqüentes na DK. Alterações em outros marcadores da ativação imune e endotelial têm sido descritos em pacientes com DK, como alteração do fator de *Von Willebrandt* e da enzima angiotensina convertase (Cimaz e Falcini, 2003).

## 2.5. Patologia

A DK é uma vasculite severa de médios vasos, contudo, exames histopatológicos têm revelado que grandes artérias como a aorta, e pequenas arteríolas, capilares e vênulas também são afetadas. A DK fatal é indistinguível na histopatologia da poliarterite nodosa infantil (Naoe *et al*, 1991).

Nos estágios iniciais da vasculite de Kawasaki, edema de células endoteliais, com degeneração nuclear e alterações inflamatórias da adventícia são observados. Inicialmente ocorre um infiltrado inflamatório de polimorfonucleares que vai rapidamente sendo substituído por uma infiltração por mononucleares. Na maioria dos vasos afetados, como as coronárias, ocorrem alterações inflamatórias da média com edema e necrose das células musculares lisas. O processo inflamatório envolve toda a parede vascular, desde a íntima até as camadas perivasculares. Endurecimento e fragmentação da lâmina elástica interna e externa podem ser observados nos vasos severamente afetados (Naoe *et al*, 1991).

Um a dois meses após a fase inflamatória, as células inflamatórias vão sendo substituídas por tecido fibroso constituído de colágeno e fibras elásticas, que começam a formar uma parede vascular sem estrutura. Proliferação da íntima torna-a espessada. Necrose fibrinóide quando presente está geralmente localizada entre a íntima espessada e a adventícia e geralmente representa necrose das células musculares lisas. Com o passar dos anos a parede do vaso pode tornar-se estenosada ou pode ocluir por sobreposição de trombo. Em alguns casos pode ocorrer calcificação, ou o trombo no lume vascular se tornar recanalizado (Naoe *et al*, 1991).

Amano e Hazama descreveram resultados de análise histológica do sistema nervoso de 30 pacientes com DK. Ganglionite e neurite craniana e inflamação dos nervos periféricos foram observados. Exames do cérebro mostraram endoarterite, periarterite, meningite asséptica e leptomeningite. As lesões inflamatórias eram similares àquelas encontradas em outros órgãos.

## **2.6. Manifestações Clínicas e Critérios Diagnósticos**

### **2.6.1. Critérios Diagnósticos**

O diagnóstico da DK em muitos casos é um desafio para o médico, devido à similaridade das manifestações clínicas com outras doenças comuns na infância, e por não existir um exame complementar específico que determine o diagnóstico. Muitas vezes essa dificuldade em se estabelecer o diagnóstico leva ao atraso no tratamento e conseqüentemente a um pior prognóstico em relação às complicações da doença (Newburger *et al*, 2004).

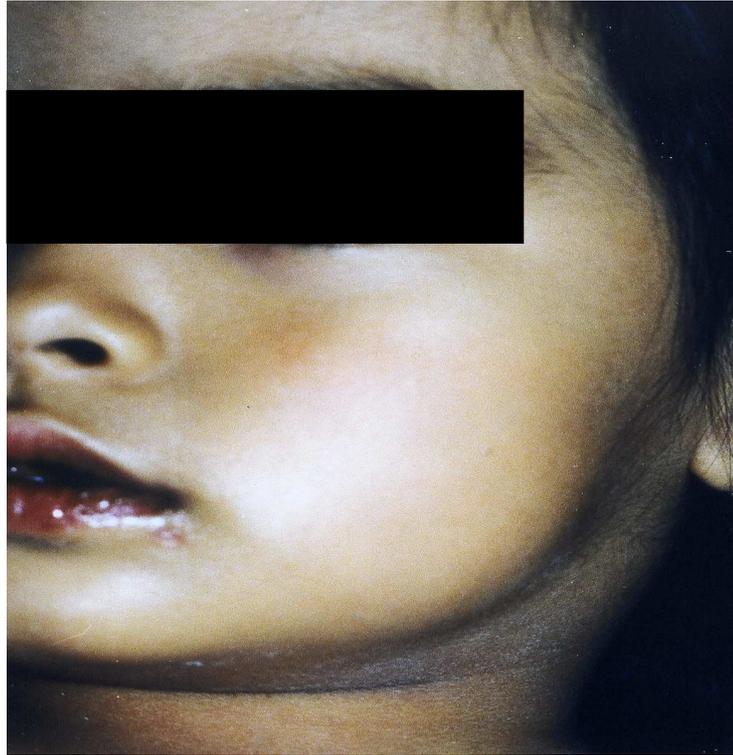
O diagnóstico da DK é essencialmente clínico, baseado no preenchimento dos critérios clínicos estabelecidos em 2004 pelo *American Heart Association* (Newburger *et al*,

2004), que foram baseados nos critérios do Centro de Controle de Doenças de 1985 para o diagnóstico da DK (Rauch e Hurwitz,1985).

Desde então ficou estabelecido que o diagnóstico da DK é confirmado na presença de febre com duração de cinco dias ou mais, e mais quatro ou cinco dos seguintes critérios :

- 1- exantema polimorfo;
- 2- alterações de extremidades: eritema; edema em mãos e/ou pés na fase aguda; e/ou descamação em dedo de luva na convalescença.
- 3- conjuntivite bilateral não exsudativa;
- 4- adenomegalia cervical anterior não supurativa com 1,5cm ou mais de diâmetro;
- 5- alterações da boca como: hiperemia; edema e fissuração dos lábios; hiperemia de orofaringe; e hiperemia e hipertrofia das papilas linguais (língua em framboesa).

A febre é tipicamente alta em picos e remitente, podendo chegar a 40°C na ausência de terapia apropriada, pode persistir por uma média de 11 dias, mas pode durar por três a quatro semanas. Com a terapia com gamaglobulina a febre desaparece em 42 horas (Newburger *et al*, 2004).



**Figura 7:** linfadenomegalia com mais de 1,5cm

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF)

A linfadenomegalia com mais de 1,5cm, é dos critérios o menos freqüente na infância (50% a 75%). Usualmente é unilateral, não supurativa, está presente na cadeia cervical anterior, podendo ser dolorosa ou não (figura 7) (Newburger *et al*, 2004).



**Figura 8:** exantema no dorso.

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica do HBDF



**Figura 9:** exantema predominando em abdome.

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica do HBDF

O exantema geralmente aparece do 3º ao 5º dia pode ser de várias formas sendo mais comum um rash maculopapular difuso (figura 8 e figura 9) ocorre em mais de 92% dos pacientes. O rash é mais proeminente no tronco e extremidades, e pode ser ainda macular, micropapular, purpúrico, urticariforme ou eritema multiforme, só não apresenta vesículas ou bolhas (Newburger *et al*, 2004).



**Figura 10:** edema e eritema em mão

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica



**Figura 11:** edema e eritema em mãos

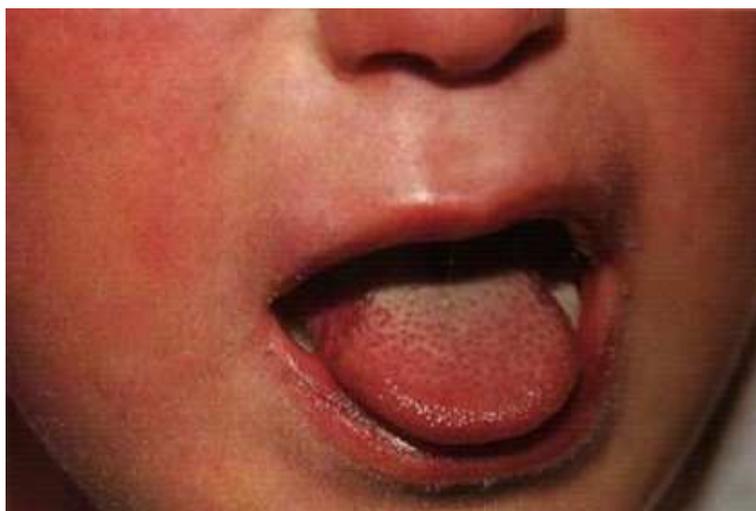
**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica

O edema que aparece nas mãos e nos pés é muito doloroso, está associado ao eritema palmo plantar com hiperemia importante das pontas dos dedos (figura 10 e figura 11) que acabam por descamar em dedo de luva na fase subaguda (figura 12) (Newburger *et al*, 2004).



**Figura 12:** descamação em dedo de luva na fase subaguda.

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica



**Figura 13:** hipertrofia de papilas linguais e edema com hiperemia dos lábios

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica do HBDF



**Figura 14:** edema dos lábios que acabam por fissurar e sangrar.

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica

Os lábios e a cavidade oral são afetados em 90% dos casos na fase aguda com hiperemia de orofaringe e mucosa oral, hipertrofia de papilas linguais (língua em framboesa) (figura 13) e edema com hiperemia dos lábios que acabam por fissurar e sangrar (figura 14).

Ulcerações orais e presença de exsudato purulento em orofaringe não são observados (Newburger *et al*, 2004).



**Figura 15:** hiperemia conjuntival

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica do HBDF

A congestão conjuntival bilateral geralmente começa no início da febre, e não está associada ao exsudato, ao edema conjuntival ou a ulceração da córnea, e está presente na maioria dos casos de DK (figura 15) (Nars *et al*, 2001).

### **2.6.2. Outras Manifestações Clínicas**

Embora os aneurismas de artérias coronárias sejam a principal causa de morbidade e mortalidade na DK, aneurismas da aorta e de outras artérias sistêmicas, também têm sido descritas (Ravekes *et al*, 2001).

Na ausculta cardíaca de crianças com DK durante a fase aguda pode ser observado um precórdio hiperdinâmico, taquicardia e aparecimento de sopros. As manifestações cardiovasculares incluem: insuficiência cardíaca, insuficiência mitral, pericardite, cardiomegalia, alterações do ritmo cardíaco, aneurismas de coronárias, aneurisma de aorta, aneurisma da artéria renal e de outras artérias periféricas, *angina pectoris* e infarto do miocárdio (Newburger *et al*, 2004).

Os aneurismas de coronárias na DK são geralmente proximais e visíveis na avaliação ao ecocardiograma com doppler. Os aneurismas são usualmente múltiplos e mais freqüentemente acometem a coronária esquerda. A dilatação das coronárias ocorre com grande freqüência na fase aguda e subaguda da DK e em muitos casos a morte súbita acontece durante a terceira e quarta semana de doença. Contudo, as anormalidades das coronárias persistem em 23 % dos pacientes depois da terceira semana e em 8% após dois anos. O aparecimento de aneurismas de coronária pode ocorrer também anos após a fase aguda havendo por isso necessidade de acompanhamento dos pacientes com ecocardiogramas seriados por vários anos (Libertheson, 2006).

No sistema nervoso central a doença pode se manifestar com extrema irritabilidade na fase aguda além de meningite asséptica, ataxia, paralisia facial, e perda auditiva neurossensorial (Newburger *et al*, 2004; Knott *et al* 2001).

Artrite e artralgia ocorrem na primeira semana de doença e costumam acometer várias articulações incluindo as interfalageanas e as grandes articulações. Estão presentes em 20% a 40% dos pacientes. A artrite e artralgia que aparecem na fase subaguda e na coalescência envolvem as grandes articulações principalmente joelhos e tornozelos (figura 16) (Newburger *et al*, 2004).



**Figura 16:** artrite em tornozelos em paciente na fase aguda da DK com exantema purpúrico e hiperemia de lábios.

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica do HBDF

As manifestações gastrointestinais incluem vômitos, diarreia, dor abdominal e íleo paralítico. Icterícia, hepatomegalia dolorosa e vesícula hidrópica são de ocorrência mais incomum. Pneumonite e derrame pleural podem estar presentes (Nars *et al*, 2001; Newburger *et al*, 2004).



**Figura 17:** Descamação perineal

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica do HBDF

A hiperemia perineal é frequentemente observada na fase aguda, e termina por descamar na fase subaguda (figura 17). Aproximadamente um a dois meses após o início da febre uma estria transversa pode aparecer nas unhas, são linhas de Beau que ocorrem na convalescença (figura 18) (Newburger *et al*, 2004).



**Figura 18:** linhas de Beau

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica do HBDF

Um achado interessante é o desenvolvimento de eritema na cicatriz da vacina BCG, que geralmente ocorre quando a DK se manifesta de seis meses a um ano após a vacinação (figura 19). A causa dessa reação é desconhecida (Takayama e Yanase, 1982).



**Figura 19:** Eritema na cicatriz do BCG

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica do HBDF

As manifestações que mais chamam a atenção para a DK nos adultos são: as alterações hepáticas (80%), adenomegalia cervical anterior, e estenose coronariana (Dauphin *et al*, 2007)

A DK tem um curso dividido em três fases clínicas:

a) a fase aguda que está associada à febre pode durar de uma a duas semanas na ausência de tratamento, em média 10 a 15 dias e é caracterizada por febre e pelos sinais clínicos de inflamação. Nesta fase arterite das coronárias pode estar presente e pode evoluir para aneurisma de coronária (Tometzki e Schofield, 2001; Rowley e Shulman, 1998; Libertheson, 2006).

b) a fase subaguda é caracterizada pelo desaparecimento da febre e de outros sinais inflamatórios. Dura de uma a duas semanas. Nessa fase ocorre a descamação em dedo de

luvas nas mãos e pés, e há maior risco de aparecimento dos aneurismas de coronária, morte súbita por trombose de coronárias e infarto do miocárdio, pois ocorre a elevação das plaquetas (Rowley e Shulman,1998; Libertheson, 2006).

c) a fase de convalescença dura em média de seis a oito semanas, e é durante esta fase que a velocidade de hemossedimentação retorna ao normal. Aneurismas de coronárias podem surgir nesta fase, mesmo em crianças com ecocardiogramas normais nas fases agudas e subagudas.(Newburger *et al*, 2004).

A recorrência da DK é pouco freqüente e somente cerca de 3% a 8% dos pacientes apresentam dois ou mais episódios de fase aguda, podendo essa recorrência ocorrer até oito anos após o primeiro episódio, aumentando os riscos de complicações cardíacas. A recorrência é mais freqüente no sexo masculino, abaixo dos dois anos de idade e nos dois primeiros anos após a primeira fase aguda (Newburger *et al*, 2004; Rowley e Shulman,1998).

### **2.6.3. Formas Incompletas**

Algumas crianças, principalmente as com idade abaixo de um ano, apresentam a forma incompleta da DK, assim denominada, pois apresentam febre por cinco dias ou mais e somente dois ou três dos demais critérios para o diagnóstico da DK. Essas crianças apresentam maior risco de complicação coronariana, por isso devem ser tratadas com gamaglobulina endovenosa o mais precocemente possível dentro dos 10 primeiros dias de evolução da doença, e devem ser acompanhadas com ecocardiogramas seriados (Newburger *et al*, 2004; Shulman e Rowley,2004)

O último *guideline* publicado em 2004 chama a atenção para essas formas incompletas (Newburger *et al*, 2004). Neste *guideline* foi proposto um organograma para auxiliar os pediatras na avaliação dessas formas incompletas.

O ecocardiograma deve ser sempre realizado em crianças com febre prolongada e alguns sintomas sugestivos de DK, principalmente naquelas menores de seis meses com mais de sete dias de febre e com achados laboratoriais evidenciando inflamação sistêmica e, nenhum outro dado sugestivo de outras doenças febris da infância (Newburger *et al*, 2004).

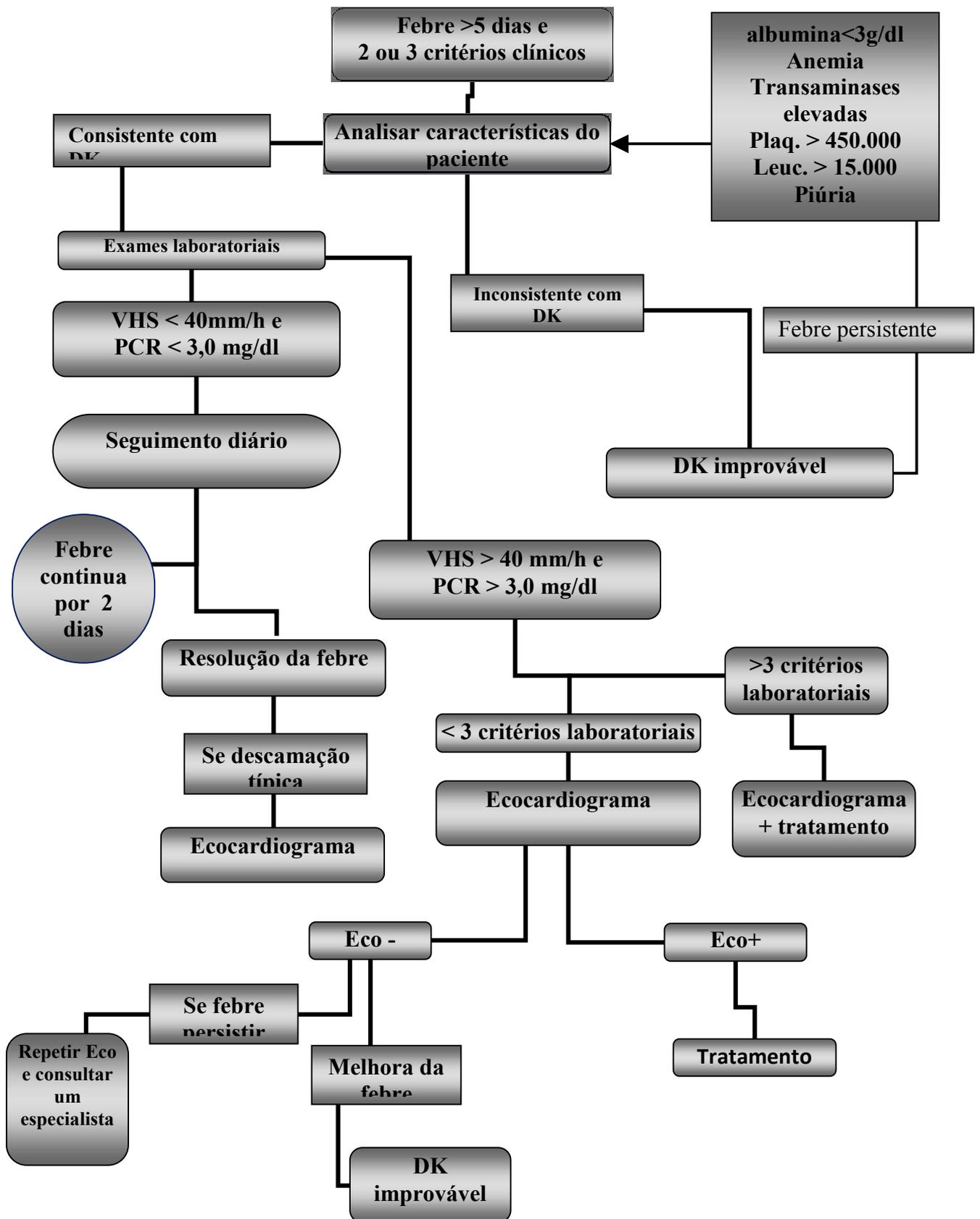


Figura 20: Organograma para a avaliação da DK incompleta

Fonte: Newburger *et al*, Pediatrics 2004.

#### 2.6.4. Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da DK é grande, mas dados clínicos e laboratoriais ajudam a excluir outras doenças (Nars *et al*, 2001).

O sarampo é caracterizado por manchas de *Koplick*, conjuntivite exsudativa, tosse e exantema que se inicia atrás das orelhas. A escarlatina é diferenciada pela presença da faringite estreptocócica e a rápida resposta à penicilina e seus derivados. A síndrome do choque tóxico e a síndrome da pele escaldada por estafilococos estão associadas à hipotensão, comprometimento renal e respondem ao tratamento com antibióticos. O eritema multiforme e a síndrome de Stevens-Johnson têm envolvimento mucoso, ocorre por reação a drogas, e se não forem clinicamente distinguíveis, a velocidade de hemossedimentação das hemácias é baixa nessa síndrome, enquanto na DK é muito elevada (Nars *et al*, 2001). O vírus coxsackie se manifesta com lesões bolhosas em boca, mãos e pés. Na mononucleose a adenomegalia é generalizada não se concentrando somente na cadeia cervical (Newburger *et al*, 2004). A forma sistêmica da artrite idiopática juvenil (AIJ) pode ser confundida com a DK por ter como manifestação uma vasculite sistêmica, provas de atividade inflamatória muito elevada, porém o rush na AIJ vermelho salmão que aparece durante o período febril é característico (Nars *et al*, 2001). Reações alérgicas à drogas e envenenamento por mercúrio também devem ser considerados no diagnóstico diferencial da DK. A história clínica e os dados laboratoriais ajudam a excluir as doenças infecciosas, alérgicas e as doenças autoinflamatórias (Han *et al*, 2000).

## 2.7. Exames Complementares

Os achados laboratoriais não são específicos na DK.

No início da fase aguda todas as provas de atividade inflamatórias estão aumentadas, como a velocidade de hemossedimentação (VHS), a proteína C reativa (PCR), a  $\alpha$  glicoproteína ácida. O hemograma apresenta leucocitose com neutrofilia e algumas vezes com aumento de bastões. A contagem de plaquetas na fase aguda em geral é normal, porém ocasionalmente pode estar baixa e a plaquetopenia tem sido associada com o desenvolvimento de severa doença coronariana e infarto do miocárdio (Niwa *et al*, 1995).

Na fase subaguda e de convalescença as plaquetas se elevam acima de 500.000, aumentando o risco de trombose. A análise da urina pode mostrar leucocitúria, hematúria e piúria estéril com uroculturas negativas. O exame do líquido cefalorraquidiano pode mostrar celularidade aumentada, e aumento das proteínas como expressão da meningite asséptica (Newburger *et al*, 2004; Nars *et al*, 2001). Nos pacientes que apresentam comprometimento hepático, podemos encontrar bilirrubinas elevadas e transaminases elevadas devido à vasculite hepática. A desidrogenase láctica elevada é muito freqüente na fase aguda, como também a elevação dos triglicérides e do colesterol e frações (Newburger *et al*, 2004).

Na radiografia de tórax pode ser observado: pneumonite, cisurites e cardiomegalia. O eletrocardiograma pode em alguns casos revelar arritmias, disfunção miocárdica e isquemia miocárdica.

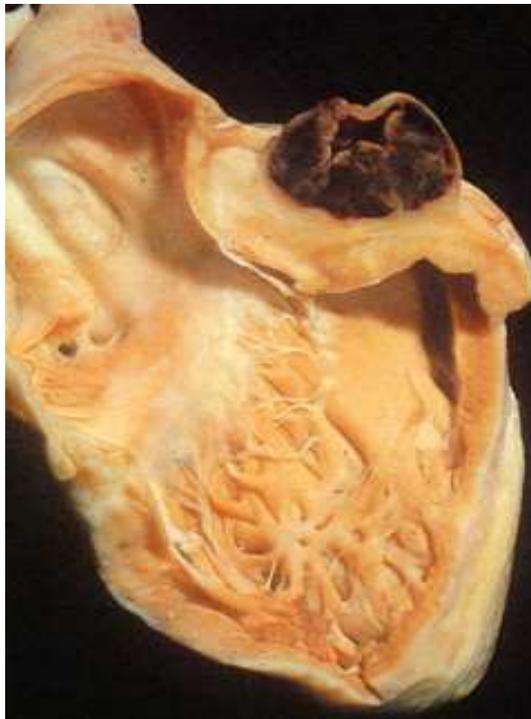
O ecocardiograma com doppler é um exame fundamental na avaliação das coronárias, do miocárdio e na verificação da presença de pericardite (Nars *et al*, 2001). A avaliação das coronárias deve incluir: análise quantitativa do diâmetro interno do vaso, o número e a localização dos aneurismas, o tipo se sacular ou fusiforme, e a presença ou ausência de trombo intraluminal e de estenoses (Newburger *et al*, 2004).

Arteriografia ou angioressonância são geralmente reservadas para os pacientes com anormalidades eletrocardiográficas, ecocardiográficas, ou sintomas de isquemia de miocárdio (Nars *et al*, 2001). Cintilografia com Gálio pode auxiliar na avaliação da atividade inflamatória do miocárdio (Newburger *et al*, 2004). Crianças com aneurismas gigantes (diâmetro > que 8mm) podem requerer teste de esforço na avaliação da função miocárdica (Cimaz e Falcini, 2003).

## 2.8. Complicações

São várias as complicações da DK relatadas em publicações (Newburger *et al*, 2004).

### 2.8.1. Aneurisma de Coronária

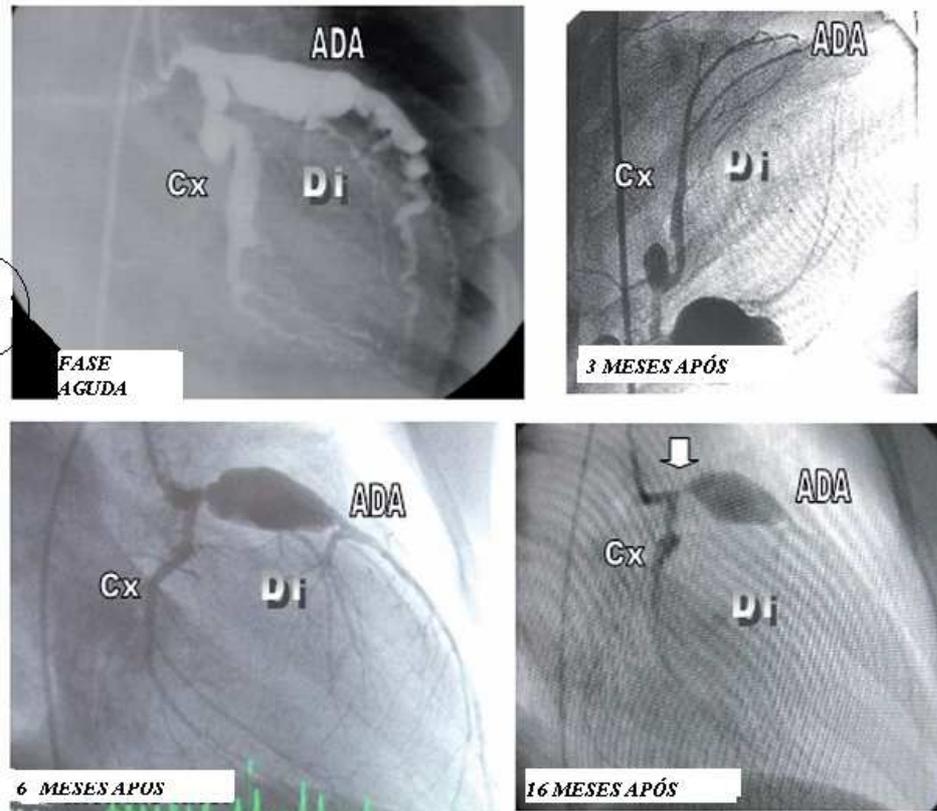


**Figura 21:** aneurisma gigante com grande trombo em coronária

**Fonte:** Dieppe et al, Atlas of Clinical Rheumatology, 1986.

A vasculite coronariana leva a anormalidades das artérias coronárias que acomete 15% a 25% dos pacientes não tratados. Essas alterações incluem aneurismas e ectasias das coronárias responsáveis por 2% de mortalidade. A administração de imunoglobulina endovenosa dentro dos 10 primeiros dias da doença tem levado a uma redução do comprometimento da artéria coronária de 3% a 8 % e da mortalidade para 0,2% (Burns e Glodé, 2004; Newburger *et al*, 2004).

Quando a artéria coronária apresenta o diâmetro interno maior que o normal, sem formação aneurismática essa alteração vascular é considerada ectasia do vaso. Os aneurismas de coronárias foram classificados pelo novo *guideline* da AHA (Newburger *et al*, 2004) em: pequenos (quando o diâmetro interno é de três a cinco mm); médio (quando o diâmetro interno é de cinco a oito mm); e gigante (quando o diâmetro interno é maior que oito mm). Outra alteração que pode ser encontrada mesmo na ausência de aneurismas é o lume da coronária claramente irregular. Os aneurismas gigantes das coronárias são de alto risco para trombose, calcificação e/ou estenose e conseqüentemente para infarto do miocárdio(figura 22) (figura 23). Os pequenos e médios aneurismas geralmente regridem espontaneamente e raramente geram outras complicações (Newburger *et al*, 2004).



**Figura 22:** Angiografia de criança com DK aos cinco anos. Aneurisma gigante de coronária esquerda e um aneurisma gigante residual da artéria descendente anterior que decresce progressivamente até 16 meses após o tratamento, mas desenvolve uma estenose antes do aneurisma. Existe também uma obstrução total da artéria coronária direita. Cx: artéria circunflexa, Di: artéria diagonal.

**Fonte:** Atik , Arq Bras Cardiol, 2007.



**Figura 23:** Aneurisma de gigante de coronária direita, observado no ecocardiograma.

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica do HBDF.

### 2.8.2. Trombose e Infarto do Miocárdio

### 2.8.3. Aneurisma de Aorta

Os aneurismas de aorta também devem ser pesquisados, o diâmetro da aorta deve ser mensurado com exames de imagem, porque existem evidências de que a dilatação da aorta é comum em pacientes com DK e que essas dilatações não regridem no primeiro ano da doença (Ravekes et al, 2001).

### 2.8.4. Paralisia Facial

A paralisia facial costuma ser unilateral, mais freqüente do lado esquerdo; transitória, com duração de dois dias a três meses. Desaparece espontaneamente e completamente sem qualquer seqüela (figura 24). É importante suspeitar de DK em crianças com febre prolongada e paralisia facial (Poon *et al*, 2000).



**Figura 24:** paralisia facial na fase de convalescença da DK.

**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica do HBDF.

### **2.8.5. Perda Auditiva Neurosensorial Transitória ou Definitiva**

A complicação determinante do prognóstico da doença é a vasculite coronariana, porém, ataxia e paralisia facial podem estar presentes (Newburger *et al*, 2004). O comprometimento grave do sistema nervoso central, e as seqüelas neurológicas não são freqüentes.

Alguns casos de perda auditiva neurosensorial vêm sendo descritos nos Estados Unidos e Japão como complicação desta doença (Knott *et al*, 2001; Sundel *et al* 1992). A primeira descrição de perda auditiva na DK foi publicada por Suzuki *et al* no Japão em 1988 (Suzuki *et al*, 1988).

Um estudo realizado nos EUA em 1992 avaliou quarenta pacientes inicialmente com audiometria convencional e nos pacientes que apresentaram alteração, e naqueles que não foi possível realizar a audiometria, foram avaliados também pelo BERA. Dos quarenta pacientes, sete (17,5%) apresentaram perda auditiva neurosensorial e em quatorze pacientes os exames foram inconclusivos (Sundel *et al* 1992).

Knott *et al* publicaram em 2001 um estudo onde realizaram avaliação audiológica em sessenta e dois pacientes nos trinta primeiros dias da DK, desses dezoito apresentaram perda auditiva, sendo seis pacientes por alteração na condução e treze por perda auditiva neurosensorial. Somente dois pacientes mantiveram a deficiência auditiva neurosensorial numa segunda avaliação audiológica realizada dez dias após a primeira avaliação (Knott *et al*, 2001).

Em 2002 Silva *et al* descreveu no Brasil um caso de perda auditiva neurosensorial bilateral de grau severo em um menino de 1 ano e sete meses, mesmo tendo sido tratado na fase aguda com gamaglobulina endovenosa na dose de 2g/Kg/dose.

A perda auditiva neurosensorial da DK pode refletir anormalidades do ouvido interno devido a infecções, análogos aos efeitos citopáticos no labirinto e na cóclea que ocorrem em certas doenças virais como na caxumba e na rubéola (Knott *et al*, 2001). Por outro lado, a surdez neurosensorial da DK pode ser conseqüente à ativação imune aberrante com produção de anticorpos direcionados contra elementos da cóclea, contra proteínas específicas das células filamentosas ou contra a parede dos vasos (*vasa nervorum* e vasos perineurais (Harris,1993) (Pagnoux e Guillevin, 2005)

#### **2.8.6. Neurite Óptica, Iridociclite, Uveíte**

A uveíte anterior, iridociclite aguda podem ser observadas na biomicroscopia e raramente podem estar associadas à fotofobia e a dor ocular. Neurite óptica também pode estar presente, mas é de ocorrência mais rara (Newburger et al, 2004).

#### **2.8.7. Ataxia**

Geralmente ocorre na fase aguda ou subaguda é transitória.(Newburger et al, 2004).

#### **2.8.8. Distúrbio de Comportamento**

A DK está associada a significantes seqüelas comportamentais como: dificuldade de concentração, labilidade emocional, hiperatividade, agressividade, dificuldade no relacionamento social e outras. Estas complicações devem ser consideradas no seguimento dos pacientes com DK, e os pacientes devem ser encaminhados para avaliação psicológica. A alteração mais freqüente e que ocorre comumente na fase aguda é a irritabilidade (Conway *et al*, 2005).

A DK por ser histologicamente uma vasculite do grupo da poliarterite, com comprometimento de toda parede vascular e por cursar com necrose fibrinóide do vaso, pode

evoluir devido à intensidade do acometimento inflamatório do vaso, para uma vasculite necrosante (figura 25) e chegar a gangrena periférica (figura 26) (Newburger *et al*, 2004).



**Figura 25:** vasculite necrosante na DK  
**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica

### 2.8.9. Gangrena Periférica



**Figura 26:** gangrena periférica com perda da ponta da língua.  
**Fonte:** Setor de Reumatologia Pediátrica do HBDF.

A DK por ser histologicamente uma vasculite do grupo da poliarterite, com comprometimento de toda parede vascular e por cursar com necrose fibrinóide do vaso, pode evoluir de acordo com a intensidade do acometimento inflamatório do vaso, para uma vasculite necrosante e chegar a gangrena periférica (Newburger *et al*, 2004).

## 2.9. Tratamento

O tratamento preconizado atualmente para os casos de diagnóstico definitivo ou suspeito (formas incompletas de baixa idade) inclui aspirina e imunoglobulina endovenosa (Newburger *et al*, 2004).

A prevalência das complicações coronarianas está diretamente relacionada ao uso da imunoglobulina endovenosa e não se modifica com o uso da aspirina. A dose usada de imunoglobulina endovenosa é de 2g/Kg/dose única, infundida por um período de 8 a 12 horas. Somente nas crianças com insuficiência cardíaca a dose poderá ser dividida por três a quatro dias (Newburger *et al*, 2004).

A imunoglobulina endovenosa deve ser administrada logo que a doença seja suspeitada, isto é nos dez primeiros dias após o início da febre. Contudo mesmo nas crianças com mais de dez dias de evolução, e que persistem com sinais inflamatórios a imunoglobulina endovenosa deverá ser administrada. Possíveis mecanismos da ação da imunoglobulina endovenosa são: a ação direta da imunoglobulina sobre o agente infeccioso ou toxina, ação como anticorpo anti idiótipo, ou efeitos inespecíficos como bloqueio da porção Fc dos receptores e o aumento do clearance das frações do complemento (Newburger *et al*, 2004). (Newburger *et al*, 1991).

Alguns pacientes não respondem ao uso da imunoglobulina endovenosa e continuam apresentando febre e outros sinais inflamatórios. Nestes casos uma segunda dose de

imunoglobulina endovenosa deve ser administrada (Hashino et 2001 e Newburger *et al*, 2004).

Estudos iniciais contra indicavam o uso de corticóides, pois alegavam que aumentavam o risco de aneurisma de coronárias. Atualmente o uso de corticóides está indicado nos casos não responsivos a duas doses de imunoglobulina endovenosa com manutenção dos sinais inflamatórios, na forma de pulsoterapia 30mg/Kg/dia por três dias e manutenção com prednisona (Hashino et al 2001). Naqueles que não respondem ainda a esse esquema a ciclosporina e os biológicos como os anti TNF alfa têm sido propostos. (Newburger *et al*, 2004).

A pentoxifilina que é uma metilxantina que inibe a transcrição do RNA mensageiro do TNF alfa tem sido avaliada como terapêutica adjuvante da gamaglobulina, diminuindo a atividade inflamatória. Um estudo mostrou que os indivíduos que receberam altas doses de pentoxifilina tiveram menos aneurismas de coronárias (Best *et al*, 2003). A pentoxifilina como droga inicial no tratamento da DK ainda não está estabelecida (evidência nível C).

A Abciximab (inibidor do receptor IIb/IIIa glicoproteína plaquetária) é uma droga que promove a remodelação vascular, levando a regressão do aneurisma. Tem sido usada na fase aguda ou subaguda de pacientes com DK com aneurismas gigante. O tratamento com essa droga tem mostrado diminuição no diâmetro maior do aneurisma (evidência nível C) (Newburger *et al*, 2004).

A aspirina é administrada na dose antiinflamatória (50-80 mg /Kg/dia) na fase aguda e reduzida a dose para 3 a 5mg /Kg/dia quando a febre desaparece e as plaquetas começam a se elevar. Na ausência de complicações cardíacas baixas doses de aspirina são mantidas até a normalização do VHS e da contagem de plaquetas (Newburger *et al*, 2004).

A aspirina em baixas doses é mantida por longo tempo nos pacientes que desenvolvem aneurismas de coronária até a normalização destes e por toda vida nos que permanecem com aneurisma. Naqueles pacientes com intolerância a aspirina, o dipiridamol pode ser usado como antiadesivador plaquetário nas doses de dois a três mg /Kg/dia, para prevenir a formação de trombos (Newburger *et al*, 2004).

Opções cirúrgicas como *bypass* de artéria mamária ou transplante cardíaco podem ser necessários em alguns casos selecionados (Newburger *et al*, 2004).

## **2.10. Prognóstico**

O prognóstico em alguns casos é reservado. Mesmo depois da introdução da imunoglobulina endovenosa a DK permanece com alta morbidade devido ao diagnóstico e tratamento tardios, que levam a ocorrência das complicações cardíacas; da perda auditiva neurossensorial; e das alterações comportamentais (Newburger *et al*, 2004).

O dano cardiovascular não reconhecido ou não identificado na fase aguda mais tarde vai se manifestar como doença cardiovascular na fase adulta explicando as estenoses e calcificações de coronárias, muitas vezes responsáveis por infartos do miocárdio em adolescentes e adultos jovens sem causa aparente (Takahashi *et al* 2001).

### **3. OBJETIVOS**

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral:**

Determinar a prevalência da deficiência auditiva neurossensorial em pacientes com doença de Kawasaki na fase aguda ou subaguda (até 30 dias após o início da febre) e 6 meses após o início da doença.

Determinar se a perda auditiva neurossensorial é transitória ou permanece mantida após seis meses do início da febre.

Determinar a estrutura funcional acometida responsável pela perda auditiva.

#### **3.2. Objetivos Específicos:**

Relacionar a prevalência da deficiência auditiva na DK ao uso da gamaglobulina endovenosa nos dez primeiros dias de evolução da DK e na fase subaguda.

Relacionar os resultados dos exames laboratoriais: dosagem de hemoglobina, contagem de plaquetas e provas de atividade inflamatória com a perda auditiva.

## **4. PACIENTES E MÉTODOS**

## **4. PACIENTES E MÉTODOS:**

### **4.1. Descrição da Área de Estudo:**

A pesquisa foi realizada no Setor de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Base do DF; no Setor de Neurologia do Hospital de Base onde foram realizados os exames de potencial evocado *Brainstem Evoked Responder Audiometry* (BERA) para avaliação auditiva neurosensorial; na Clínica Escola de Fonoaudiologia do Centro Universitário Planalto do DF (UNIPLAN) onde foram realizadas as imitanciometrias; e no Hospital Universitário de Brasília (HUB) onde foram realizados os testes de emissões otoacústicas.

### **4.2. Tipo de Estudo:**

A fim de cumprir os objetivos propostos, foi realizado um estudo prospectivo de prevalência da deficiência auditiva neurosensorial em pacientes com DK, coorte clínica.

### **4.3. População Alvo:**

Pacientes com Doença de Kawasaki encaminhados ao Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Base do Distrito Federal (serviço de referência em Reumatologia Pediátrica no DF) no período de agosto de 2005 a agosto de 2007, que apresentaram febre por mais de 5 dias e preencheram pelo menos quatro ou cinco critérios diagnósticos da DK.

#### **4.4. Critérios de Inclusão:**

Pacientes com diagnóstico completo de DK que tenham chegado ao serviço de Reumatologia Pediátrica do HBDF ainda na fase aguda ou subaguda da doença (30 primeiros dias), de ambos os sexos e na faixa etária pediátrica (0 a 12 anos).

#### **4.5. Critérios de Exclusão:**

4.5.1. Pacientes com história de febre por menos de 5 dias, ou que além da febre não preencheram pelo menos mais 4 critérios dos 5 critérios para DK. Foram excluídas as formas incompletas.

4.5.2. Pacientes que chegaram ao serviço de Reumatologia Pediátrica com DK na coalescência (mais de 30 dias após o início da febre).

4.5.3. Pacientes que tinham na história pregressa relato de outras causas de deficiência auditiva.

#### **4.6. Metodologia**

Antes da adesão do paciente ao protocolo da pesquisa, foram claramente expostos aos pais, responsáveis, ou ao próprio paciente os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa e após assinaram formulário de consentimento (Anexo II) para a realização dos exames e liberação de todos os materiais e informações. O termo de consentimento e o projeto de pesquisa foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (Anexo III).

Dos pacientes tratados como Doença de Kawasaki entre junho de 2005 a junho de 2007 no Hospital de Base do Distrito Federal, quarenta pacientes foram à base deste estudo. Todos os pacientes foram diagnosticados de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Heart Association*, AHA (Newburger *et al*, 2004) com presença de febre persistente por pelo menos cinco dias e mais quatro ou cinco critérios.

Todos os pacientes receberam gamaglobulina endovenosa na dose de 2g/Kg/dose dentro os trinta primeiros dias de doença. O ácido acetil salicílico (AAS) só foi utilizado na dose de 3 a 5 mg/Kg /dia como antiadesivador plaquetário.

Um questionário (anexo IV) avaliando a presença de fatores de risco para perda auditiva como: infecções (otite, meningite, encefalite e outras), infecções congênitas, uso de medicamentos ototóxicos, irradiação, trauma, foi administrado inicialmente a todos os pacientes e os que apresentavam esses fatores foram excluídos do estudo.

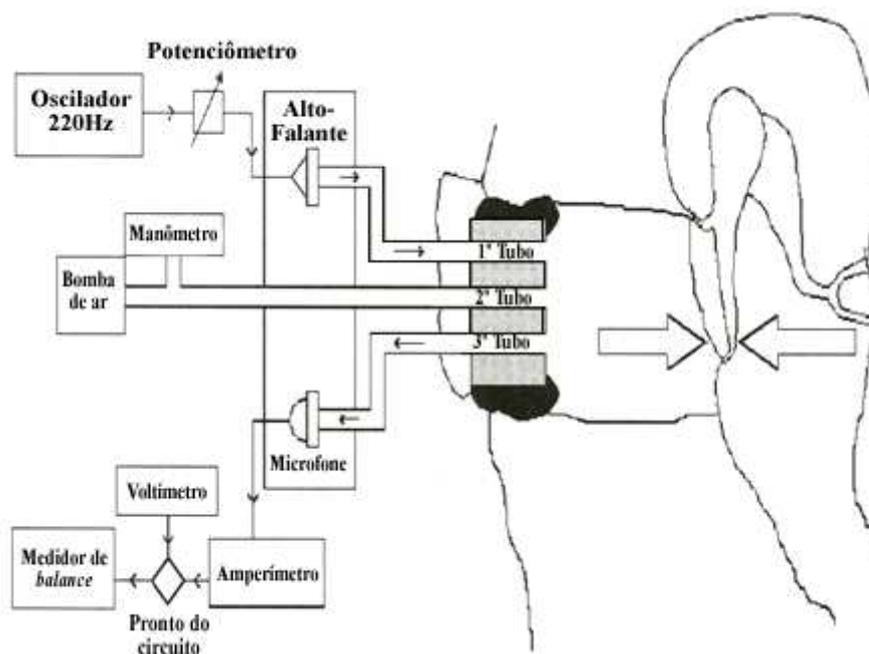
No momento do diagnóstico os pacientes foram avaliados com hemograma completo, contagem de plaquetas, provas de atividade inflamatória: proteína C reativa,  $\alpha$  glicoproteína ácida, e velocidade de hemossedimentação (VHS) e por ecocardiograma com doppler (ALOKA SSD 2000, Japão). Esses exames foram repetidos semanalmente até o 30º dia de evolução da doença e após de três em três meses.

Em todos os pacientes foi realizado durante a fase aguda ou subaguda (até 30 dias após o início da febre) o Potencial evocado auditivo (BERA). Estes exames foram repetidos após um intervalo de seis meses depois do primeiro exame. Todos os achados foram analisados quanto à existência de deficiência auditiva, se bilateral ou unilateral, ou se transitória ou definitiva.

A imitanciometria foi realizada para excluir os pacientes que apresentavam perda auditiva por alterações de condução e o BERA para avaliar a perda auditiva neurossensorial.

A medida da imitância acústica de cada orelha permite verificar o tipo de curva timpanométrica que a criança apresenta e quais os valores do reflexo acústico. O imitanciômetro também chamado de analisador de orelha média baseia-se no princípio que a intensidade sonora é uma função do tamanho da cavidade. Ele mede o nível de pressão sonora em uma cavidade fechada. Em condições normais, a pressão na orelha média é praticamente a mesma da orelha externa graças à função equalizadora da tuba auditiva. Se houver uma alteração da pressão ao nível da orelha média, haverá um aumento da rigidez da membrana timpânica, diminuindo sua mobilidade (Rossi, 2003).

O imitanciômetro, também chamado analisador de orelha média, é um aparelho que consta de um fone e uma sonda. O fone produz tons puros de 500Hz, 1000 Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz ruído branco. A sonda contém 3 tubos. O primeiro tubo contém um micro alto-falante que produz tom puro, de frequência fixa, a uma intensidade fixa, a fim de ajustar o nível de pressão sonora da cavidade. O segundo tubo contém uma bomba de pressão que permite variar a pressão, e o terceiro tubo possui um microfone que capta, lê e transforma o tom puro em impulso elétrico (Rossi, 2003).



**Figura 27:** Imitanciômetro

**Fonte:** Rossi, Imitanciometria, Fundamentos em fonaudiologia, 2003.

O BERA foi escolhido como teste audiológico por não exigir participação da criança, e como uma grande parte dos pacientes do estudo eram de faixa etária baixa, tornava-se muito difícil a realização da audiometria convencional, que necessita da colaboração da criança.

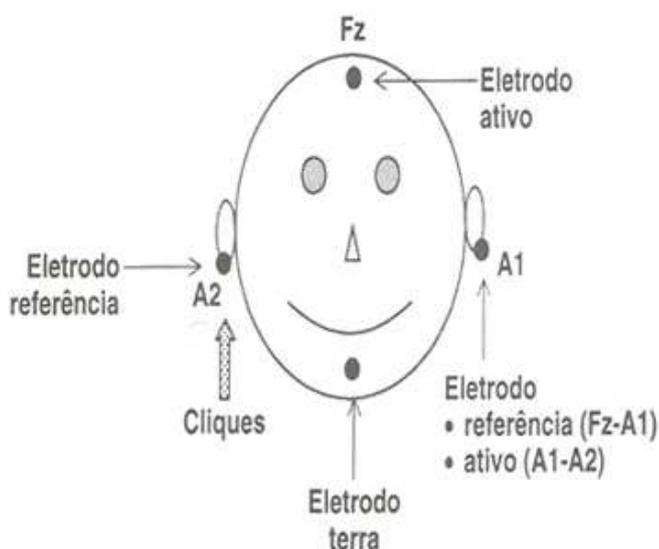
O BERA foi realizado por uma mesma pessoa já treinada na realização do exame e os laudos foram analisados por uma mesma neurologista. As imitanciometrias foram realizadas por uma mesma fonoaudióloga.

Para avaliação imitanciométrica foi utilizado o imitanciômetro AZ7 (INTERACOUSTICS – 2000) com os acessórios: sonda, fone contralateral, olivas de látex.

A avaliação auditiva foi realizada inicialmente por meio de Potenciais Evocados de Tronco Cerebral (*Brainstem Evoked Response Audiometry -BERA*) - durante os 30 primeiros dias da doença e seis meses após. O equipamento utilizado para a realização do BERA foi do

tipo *MEDELEC SAPHIRE IV PREMIERE PLUS* (England, 1996) com eletrodos de superfície de prata colocados nas posições baseadas no sistema internacional 10-20-Fz, A1, A2. Os procedimentos eletrofisiológicos foram realizados bilateralmente.

O eletrodo ativo também chamado de positivo foi colocado na região frontal, os dois eletrodos de referência foram colocados no lóbulo de cada orelha (A1 e A2), ficando o terra na região mentoniana. No momento que estiveram estimulando a orelha direita, a derivação Fz-A2 foi considerada como o registro ipsilateral, e a derivação Fz-A1 fez o registro contralateral (Lima, 2003).



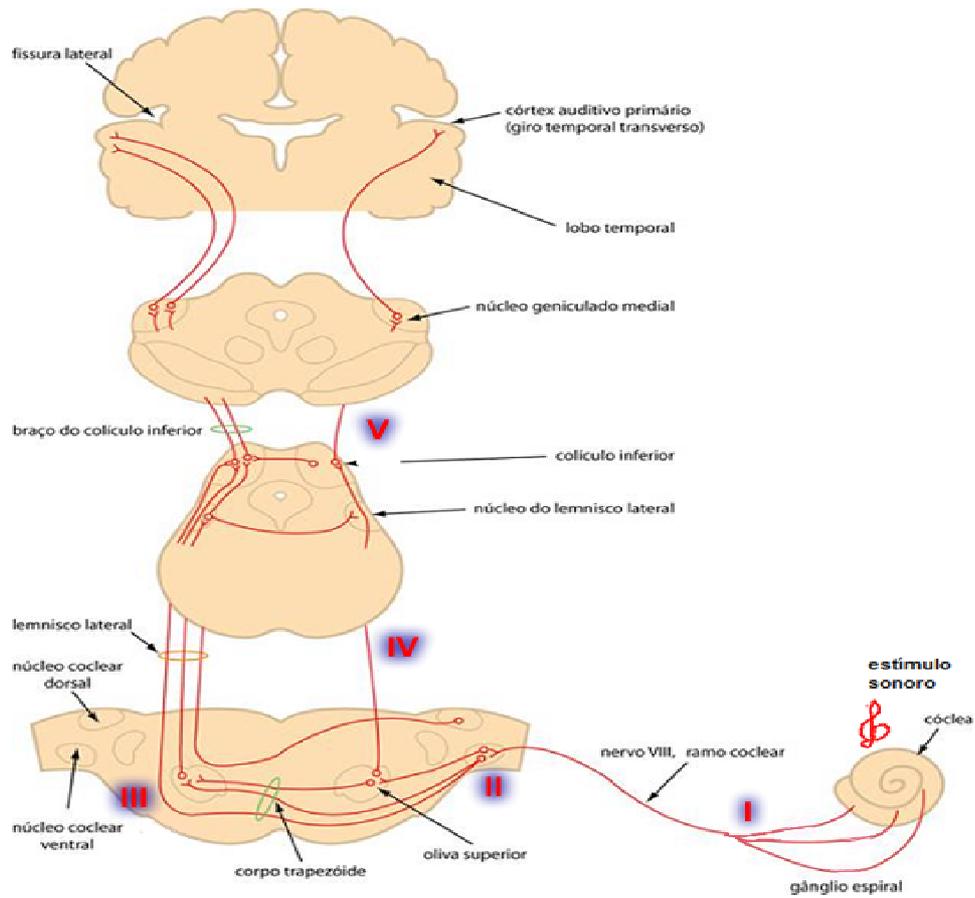
**Figura 28:** Exemplo da configuração para realizar o BERA, estimulando a orelha direita com dois ou três canais de registro: ipsilateral (Fz-A2); contralateral (Fz-A1); horizontal (A1 e A2).

**Fonte:** Lima, Potencial evocado auditivo, Fundamentos em fonaudiologia, 2003

Foi realizado potencial evocado auditivo de curta latência (BERA), que avalia o nervo auditivo até o tronco cerebral, durante 10ms de condução neural, utilizando estímulo *click*, com frequência de apresentação de 10 *clicks*/segundo. O exame consiste no registro das respostas elétricas desencadeadas por um estímulo sonoro, ao longo das vias auditivas até o

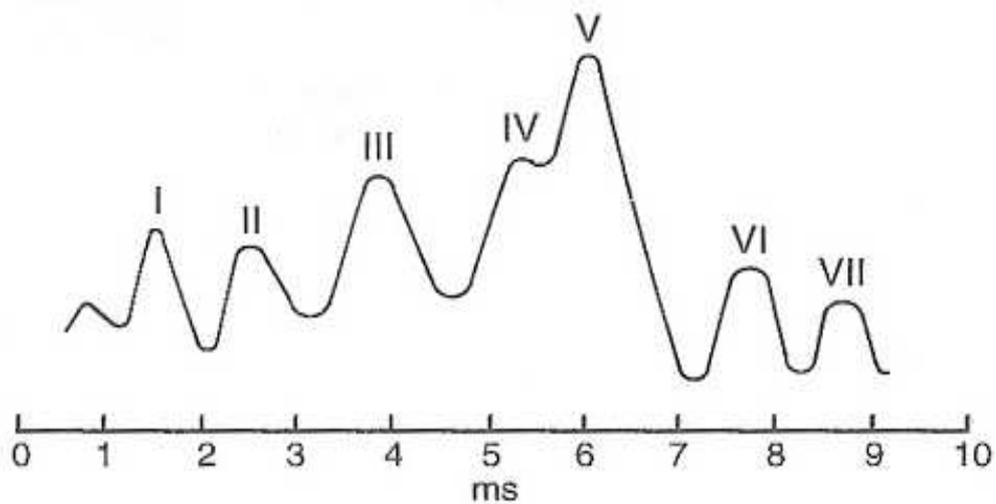
tronco cerebral, e a interpretação do exame foi feito, com base no potencial de ação que se originou no nervo acústico (VIII par) e nas vias auditivas, tronco cerebral, núcleo coclear, complexo olivar superior, colículo inferior até o corpo geniculado medial. Em seguida foi realizado potencial evocado auditivo de média latência, que avaliou do mesencéfalo às vias tálamo-corticais, durante 80ms de condução neural utilizando estímulo *tone-burns* de 1000 Hz. Essas duas avaliações independem da resposta do paciente (figura 30).

Inicialmente para a avaliação da condução neural do impulso auditivo, analisamos a formação das ondas I, III and V, características da condução do impulso pelo nervo acústico e pelas vias auditivas até o cérebro. Nessa avaliação a mensuração em milissegundos do intervalo I-III nos fornece informação a respeito da condução nervosa entre o nervo acústico e o segmento bulbopontino e o intervalo III-V informa sobre a condução entre a ponte e o mesencéfalo. Os seguintes valores foram usados como referências para as latências absolutas das ondas: onda I - de 1.5 a 1.8 ms; onda III - de 3.5 a 3.8 ms; onda V - de 5.5 to 6.0ms. Os valores de referência para as latências dos interpicos entre as ondas I-III e III-V foram considerados 2ms, contudo valores até 2.2 ms foram aceitos como normal considerando a variabilidade das idades dos pacientes. Para o interpicoI-V o valor de 4 ms foi considerado normal (Chiappa,1998 e Sousa *et al* 2007).



**Figura 29:** Vias aferentes do impulso auditivo.

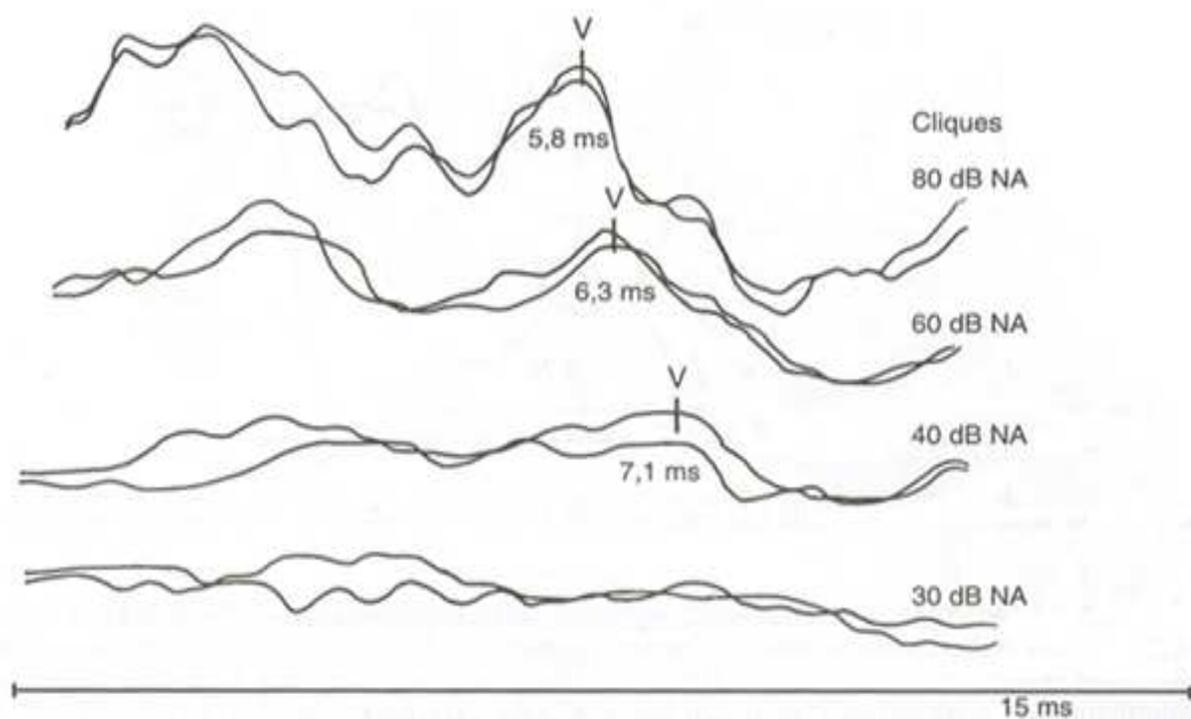
Fonte: Atlas de Anatomia Humana, Netter, 2004 (Modificada).



**Figura 30:** As sete ondas do BERA e o intervalo da latência entre as ondas I-III, III-V e I-V.

Fonte: Lima et al 2003.

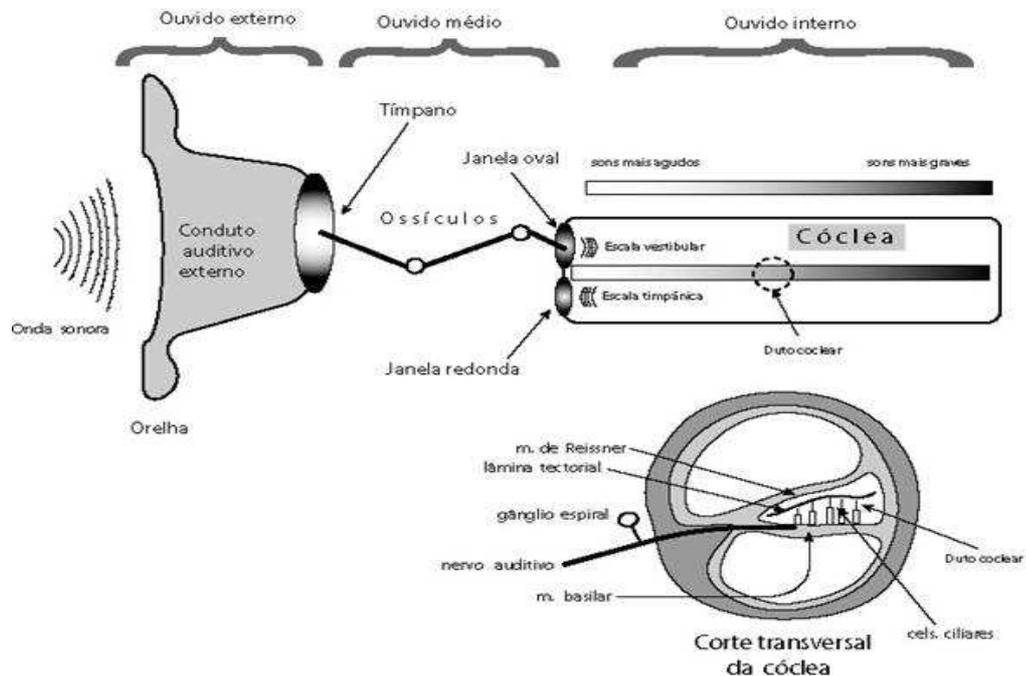
Inicialmente para a avaliação do limiar auditivo, analisamos a formação da onda V. Foi usado um estímulo auditivo de 80 (decibéis) dB. Secundariamente para avaliação do limiar auditivo a intensidade do estímulo foi respectivamente reduzida para 60, 40 e 20 dB, identificando exclusivamente a presença da V, que é a onda mais constante os seguintes valores foram considerados na avaliação do limiar auditivo: perda auditiva leve de 20 a 40 dB; perda auditiva moderada de 40 a 70 dB; perda auditiva severa acima de 70 dB (Lima 2003; Almeida et al, 2004).



**Figura 31:** Pesquisa do limiar auditivo eletrofisiológico pelo BERA. No exemplo, limiar em 40 dB NA.

**Fonte:** Lima et al 2003.

Todas as crianças que apresentaram alteração auditiva no último BERA foram submetidas à análise das emissões otoacústicas transientes para avaliar a presença de alteração da função coclear como possível causa da deficiência auditiva neurosensorial.



**Figura 32:** Caminho da onda sonora até a cóclea.

**Fonte:** Neuroanatomia Funcional, Machado A, 2001.

Emissões otoacústicas (EAO) são sons mensurados no meato acústico externo, os quais são produzidos na cóclea, especificamente pelas células ciliadas externas, que apresentam uma propriedade única de expansibilidade e contratilidade. Os movimentos das células ciliadas externas tanto espontâneos quanto em resposta a um estímulo produzem energia mecânica dentro da cóclea. Essa energia mecânica é transmitida de dentro do meato acústico externo. EOA podem ser detectados no meato acústico externo com um microfone sensível, colocado em uma sonda (Coube e Costa, 2003).

Para a realização do teste de emissões otoacústica foi utilizado um equipamento AUDX PLUS (Bio-Logic, Mundelein, IL, USA, 1999). Os parâmetros considerados para presença de resposta coclear foram: a reprodutibilidade média das frequências de 1,5 a 3,5 kHz acima de 70%, e a amplitude de emissão 6 dB acima do ruído (relação sinal/ruído) (Coube e Costa, 2003).

Todos os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente e com exames seriados, no setor de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Base do Distrito Federal.

#### **4.7. Métodos Estatísticos**

Para se comparar prevalências de: trombocitose; anemia; de VHS acima de 50 mm nos 30 primeiros dias e por mais de 30 dias; presença de febre aos nove, vinte e mais de vinte dias; e o uso de gamaglobulina na fase aguda e subaguda com a prevalência da perda auditiva, foi utilizado o teste exato de qui-quadrado.

Para se comparar se houve alteração no exame BERA, nos ouvidos direito e esquerdo nos trinta primeiros dias e nos seis meses depois, em relação às latências dos interpicos I-III, III-V e I-V foram realizados testes para uma média, cujas hipóteses nulas foram respectivamente:  $\mu = 2$ ;  $\mu = 2$  e  $\mu = 5$ .

Para se comparar os resultados do exame BERA nos trinta primeiros dias com o mesmo exame realizado nos mesmos pacientes seis meses depois foi utilizado o teste de simetria de Bowker.

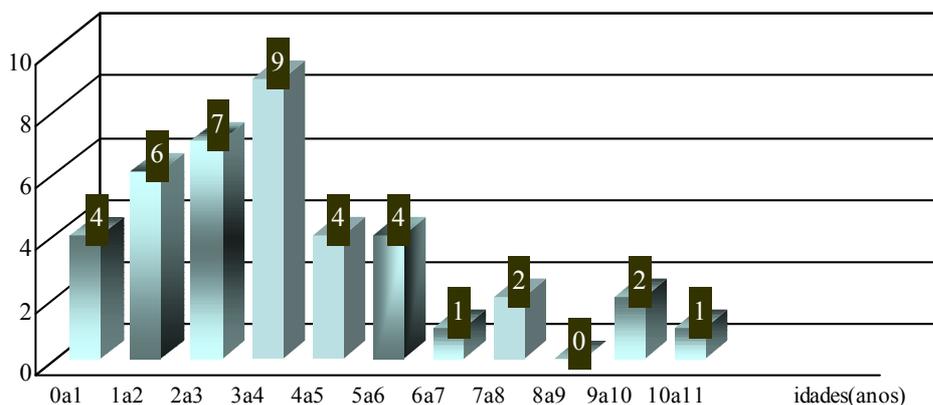
Para efeito de análise utilizou-se um nível de significância de 5 %.

## **5. RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

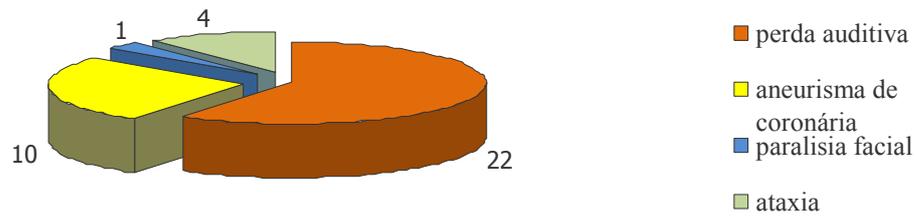
Dos 40 pacientes, 23 (57,5%) eram do sexo masculino, 12 eram pardos, quatro de cor amarela e 24 caucasianos.

A idade variou de dois meses a 11 anos (média de três anos e meio) Todos preencheram os critérios clínicos para a DK. Vinte e quatro pacientes foram diagnosticados na fase aguda e 16na fase subaguda, sendo que todos usaram gamaglobulina EV no momento do diagnóstico.



**Figura 33:** As idades dos pacientes variaram de 3 meses a 11 anos, com a média de 3,5 anos.

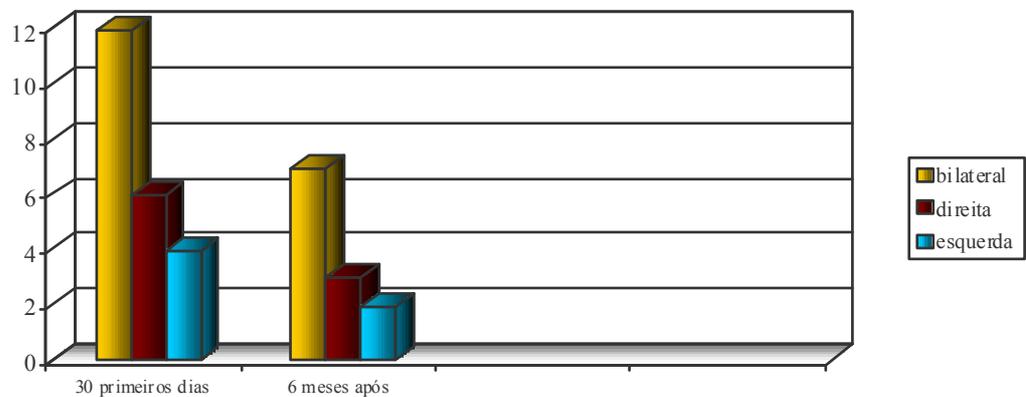
Dez pacientes (25%) apresentaram aneurisma de coronária, sendo que três pacientes já chegaram na fase aguda antes do uso da gamaglobulina com aneurismas pequenos sendo dois aneurismas de coronária esquerda e um paciente com aneurisma nas duas coronárias. Quatro pacientes apresentaram ataxia na fase aguda e um paciente apresentou paralisia facial na fase de convalescença. Vinte e dois pacientes apresentaram perda auditiva neurossensorial na fase inflamatória e 12 mantiveram a perda auditiva em nova avaliação seis meses após (Figura 30).



**Figura 34:** Complicações da DK nos 40 pacientes avaliados.

A imitancimetria foi normal em todos os pacientes.

O BERA mostrou perda auditiva de leve a moderada nos trinta primeiros dias da doença em vinte e dois pacientes (55%), que variou de 40 a 60 decibéis (dB) sendo somente à esquerda em quatro pacientes, somente à direita em seis, e bilateral em doze pacientes.



**Figura 35:** Prevalência da perda auditiva se bilateral ou unilateral.

Dos pacientes que apresentaram perda auditiva neurosensorial, somente em três pacientes os familiares perceberam a deficiência auditiva. Dos vinte e dois pacientes (55%) que apresentaram deficiência auditiva nos 30 primeiros dias da doença, 10 pacientes

mantiveram o mesmo grau de perda auditiva e em dois houve diminuição da perda. Desses 12 pacientes, somente um apresentou alteração da função coclear no teste de emissões otoacústicas e 11 apresentaram aumento da latência no interpico I-III, maior que 2,2ms, que variou de 2,30 a 2,70, correspondendo a um atraso do impulso nervoso no nervo acústico (tabela 1).

**Tabela 1:** Resultados do BERA e do teste de emissões otoacústicas.

<b>Idade dos Pacientes em anos</b>	<b>1° BERA Perda auditiva em Db orelhaD / orelhaE</b>	<b>2° BERA Perda auditiva em Db orelhaD / orelhaE</b>	<b>Teste de Emissões Otoacústica</b>	<b>1°BERA-Estudo neurofisiológico Interpico I-III</b>	<b>2°BERA-Estudo neurofisiológico Interpico I-III</b>
2,5	60/00	60/00	normal	2,65 / 2,20	2,61 / 2,18
3,0	60/40	40/40	normal	2,70/ 2,60	2,68 / 2,69
2,0	40/00	40/00	normal	2,30 / 2,03	2,38 / 1,98
2,0	40/40	40/40	normal	2,25 / 2,28	2,26 / 2,29
1,5	40/40	40/40	normal	2,34 / 2,36	2,42 / 2,47
1,6	40/40	40/40	normal	2,28 /2,47	2,45 / 2,54
4,0	40/40	40/40	normal	2,47 / 2,55	2,42 / 2,47
3,0	60/60	40/60	alterado D-E	2,00 / 2,10	2,20 / 1,64
2,0	40/00	40/00	normal	2,55 / 2,20	2,53 / 2,14
4,0	00/40	00/40	normal	1,86 / 2,43	1,97 / 2,54
7,0	40/40	40/40	normal	2,53 / 2,23	2,50 / 2,36
3,0	00/40	00 /40	normal	2,10 / 2,32	2,13 / 2,31

As alterações no BERA, nos ouvidos direito e esquerdo, nos 30 primeiros dias e no BERA realizado seis meses depois, relativas à medida da latência do interpico I-III foram estatisticamente significativas, em relação às medidas da latência considerada normal para esse intervalo ( $p= 0,006$  para o ouvido direito e  $p= 0,0003$  para o esquerdo).

**Tabela 2:** Relação entre perda auditiva e: trombocitose (plaquetas acima de 500.000), anemia com hemoglobina menor que 10 mg/dl , e VHS acima de 50 mm no primeiro exame dentro dos 30 primeiros dias de DK; e VHS acima de 50 mm por mais de 30 dias.

Perda auditiva	Nº de pacientes	Plaquetas >50000	Anemia	VHS >50mm	VHS >50mm mais de 30 dias
		nº e %	nº e %	nº e %	nº e %
Sem perda auditiva	18	7 / 38,8%	4 / 22%	10/ 55%	4 /22%
Com perda auditiva inicial	10	7 / 70%	5 /50%	6 / 60%	2/20%
Com perda auditiva 6meses depois	12	10 / 83%	8/ 66%	12/100%	12/100%

Dos 22 pacientes apresentaram perda auditiva, nove usaram gamaglobulina na fase aguda e 13 na fase subaguda (tabela 3). O não uso da gamaglobulina na fase aguda (10 primeiros dias de doença) levou a um maior freqüência da perda auditiva neurosensorial (p=0,0097)

**Tabela 3:** Relação entre o uso de gamaglobulina na fase aguda ou subaguda e a perda auditiva neurosensorial.

Perda auditiva	nº de pacientes	Uso de gamaglobulina na fase aguda	Uso de gamaglobulina na fase subaguda
Sem perda auditiva	18	15/ 72%	3 / 27%
Com perda auditiva	22	9/ 40%	13 / 60%
Com perda auditiva inicial	10	3 / 30 %	7 / 70 %
Com perda auditiva mantida	12	6/ 50%	6/ 50%

A anemia ( $Hb < 10g/dl$ ) esteve presente em 66% dos pacientes que apresentaram perda auditiva por seis meses após o primeiro BERA, ou seja, crianças que permaneceram com perda auditiva apresentaram mais anemia ( $p < 0,046$ ). A trombocitose (plaquetas acima de 500.000) esteve presente em 83,3 % dos pacientes que apresentaram perda auditiva na fase aguda e seis meses após o primeiro BERA. Crianças que permaneceram com perda auditiva apresentaram mais trombocitose ( $p = 0,0398$ )

O VHS elevado (acima de 50mm) por longo período de tempo (inflamação crônica) foi encontrado em 100% dos pacientes que evoluíram com perda auditiva. Os pacientes que apresentaram intensa atividade inflamatória e por período prolongado apresentaram alta prevalência da perda auditiva mantida até seis meses após o primeiro BERA. ( $p < 0,001$ ).

## **6. DISCUSSÃO**

## 6. DISCUSSÃO

A DK é uma vasculite primária, sistêmica e auto limitada. Apesar dos avanços das pesquisas sobre as alterações inflamatórias e autoimunes que ocorrem nessa doença, sua etiopatogenia ainda não está bem esclarecida.

A DK acomete predominantemente crianças, com alta morbidade, devido ao não diagnóstico e ao diagnóstico tardio. O reconhecimento desta afecção é importante devido às complicações que podem ocorrer tais como, comprometimento cardíaco, perda auditiva, comprometimento visual e alterações comportamentais (Newburger *et al*, 2004).

Uma vez que o diagnóstico é baseado em critérios puramente clínicos, e a sintomatologia é autolimitada, faz-se necessário um alto índice de suspeição clínica para identificar novos casos de DK. Até o presente momento, não existem marcadores laboratoriais capazes de confirmar precocemente o diagnóstico (Newburger *et al*, 2004). Uma vez que a DK não foi identificada na fase inflamatória, o diagnóstico torna-se muito difícil, pois os critérios clínicos não existirão mais, e somente a presença de comprometimento coronariano levará a suspeita clínica da DK, uma vez que aneurismas de coronárias congênitos são raros (Libertheson, 2006).

Nos casos de DK em crianças abaixo de dois anos, com febre prolongada, a suspeição deverá ser ainda maior, porque nessa faixa etária, ocorrem mais as formas incompletas, com uma prevalência maior de aneurismas coronarianos (Newburger *et al*, 2004).

O diagnóstico da DK nos primeiros dias de evolução é essencial para um tratamento precoce, que diminui drasticamente a possibilidade de ocorrência de complicações e morte súbita, que ocorrem mais freqüentemente entre a terceira e a quarta semana após o início da

doença (Libertheson, 2006). Recentes estudos realizados no Japão chamam a atenção para a necessidade de um diagnóstico cada vez mais precoce, e propõem uma revisão do critério diagnóstico “febre” (ao invés de cinco, mudar para quatro dias), uma vez que 30% dos pacientes com DK no Japão, são diagnosticados e tratados dentro dos quatro primeiros dias de doença, levando a um menor dano coronariano (Muta *et al*, 2007). Baer *et al* em 2006, realizaram um estudo de 100 pacientes com DK sendo que 40% desenvolveram lesão coronariana, (31% ectasia e 13% aneurismas) no primeiro ecocardiograma. Eles observaram que aqueles pacientes tratados dentro dos primeiros sete dias de doença, tinham menos lesão coronariana (6%) que os tratados do 8º ao 10º dia de doença (27%) e que as formas incompletas tratadas mais tarde (média de 10º dia) apresentavam uma alta ocorrência de lesão coronariana (37%). Estes autores propuseram que o ecocardiograma seja usado como teste adjunto para o diagnóstico de DK.

No Brasil, poucas são as publicações referentes à DK. Não existem dados epidemiológicos sobre essa doença no nosso meio. Provavelmente a DK vem sendo subdiagnosticada e confundida com outras doenças inflamatórias da infância, principalmente por apresentar febre, exantema, adenomegalia e por ser autolimitada, dando a falsa idéia de cura. É provável que muitos casos de morte súbita infantil no nosso meio possam ser explicados pela ocorrência de comprometimento cardíaco da DK não diagnosticada (Libertheson, 2006).

Embora sua etiologia ainda permaneça desconhecida, pesquisas sugerem que a DK seja devido a uma resposta imunológica aberrante em indivíduos geneticamente predispostos, podendo ser desencadeada por mais de um agente infeccioso (Rowley *et al*, 2008). Este fato pode explicar sua ocorrência em surtos epidêmicos e em períodos de maior incidência de doenças infecciosas (Burgner e Harnden, 2005). Um estudo realizado no Distrito Federal de

2002 a 2007, uma coorte clínica de 70 pacientes com DK (anexo I) demonstrou maior incidência de DK coincidindo com períodos de maior incidência das doenças infecciosas, e que fazem parte do diagnóstico diferencial da DK, trazendo ainda maior dificuldade para o diagnóstico desta doença.

A presença de extrema irritabilidade e convulsão (possivelmente decorrente de meningite asséptica) e outras complicações neurológicas como ataxia e paralisia facial podem estar presentes na DK (Newburger *et al*, 2004). Alguns casos de perda auditiva neurossensorial vêm sendo descritos nos Estados Unidos e Japão como complicação (Knott *et al* 2001; Sundel *et al*, 1992)

Apesar da mortalidade e maior morbidade estarem relacionadas com as complicações cardíacas, outras complicações podem deixar seqüelas como a perda auditiva neurossensorial (Knott, 2001 e Sundel *et al*, 1992), que por sua vez, pode estar relacionada ao aparecimento de alterações comportamentais tais como *déficit* de atenção, dificuldade de relacionamento e dificuldade no aprendizado (Conway *et al*, 2005), e a vasculite necrosante que pode levar a gangrena periférica (Newburger *et al*, 2004).

Este estudo vem demonstrar que o déficit auditivo neurossensorial, pouco mencionado na literatura, é outro tipo de complicação grave que pode ser irreversível; e pode ser tão prevalente ou mais que as complicações coronarianas (Knott *et al*, 2001; Sundel *et al*, 1992).

O número de casos publicados de deficiência auditiva neurossensorial na DK parece subestimado. A diminuição da acuidade auditiva além de poder ser discreta e transitória, por se tratar de crianças de baixa idade, sua percepção pelos pais pode falhar, principalmente nas crianças abaixo de dois anos, por não apresentarem uma linguagem oral mais elaborada e pela intensa irritabilidade que a doença manifesta. Muitas vezes a perda auditiva só é detectada por

audiometria, ou através de avaliação por potenciais evocados auditivos (BERA) nas crianças menores (Silva *et al*, 2002). Neste estudo somente em três pacientes os familiares perceberam a deficiência auditiva, e só após o décimo terceiro dia da doença quando não apresentavam mais irritabilidade. Segundo a literatura o tempo entre o diagnóstico e a percepção do déficit auditivo varia de 10 dias a cinco anos (Knott *et al*, 2001; Silva *et al*, 2002).

Os trabalhos publicados avaliando a perda auditiva neurossensorial na DK, apresentam um grande percentual de exames inconclusivos (Sundel *et al*, 1992), provavelmente por terem utilizado na avaliação dos pacientes audiometria convencional. Apesar da audiometria convencional ser considerada “padrão ouro” para avaliação do limiar auditivo, ela não seria o exame ideal para este estudo por exigir a colaboração do paciente. O BERA foi escolhido por não necessitar da participação da criança (Silva *et al*, 2002; Lima, 2003).

Nos pacientes com DK, a etiopatogenia da perda auditiva neurossensorial é desconhecida. A perda auditiva pode estar associada ao processo inflamatório, à intensa ativação imune observados na fase aguda. Este processo inflamatório sistêmico pode afetar as membranas do labirinto e o equilíbrio osmótico no fluido dentro dos compartimentos do ouvido interno ou nos vasos cocleares colaborando para perda auditiva (Knott *et al* 2001; Harris, 1993), como também é possível que a lesão se localize na vasa nervorum e vasos perineurais, resultando no comprometimento do nervo acústico e vestibular (Pagnoux e Guillevin, 2005)

A barreira entre o sangue e o nervo craniano não é tão eficiente quanto à barreira hematoencefálica. Os processos vasculíticos podem afetar a vasa nervorum e as artérias epineurais causando neuropatia axonal. Infiltrado inflamatório celular na vasa nervorum e nas artérias epineurais levam a obstrução, isquemia axonal e a consequente lesão do nervo,

induzido pelas citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo derivados de moléculas, e lesão pela ação da matriz metaloproteinase. A expressão alterada da matriz metaloproteinase na parede dos vasos contribui para sua subsequente destruição, seguido de infiltrado de células imunes, que podem participar diretamente na lesão para isquemia do nervo (Pagnoux e Guillevin, 2005).

A prevalência das duas complicações (aneurisma de coronária e perda auditiva) concomitantemente foi de 12,5%. Houve um predomínio do acometimento auditivo bilateral e maior prevalência dessa complicação na fase inflamatória da DK.

A audiometria de tronco cerebral (BERA) avalia a condução eletrofisiológica do estímulo auditivo da porção periférica até o tronco cerebral. O B.E.R.A. consiste em uma série de ondas que refletem a ativação do VIII par craniano e as estruturas ativas do tronco cerebral, até o colículo inferior (Lima, 2003).

O BERA é um tipo de potencial evocado auditivo originado na cóclea, no nervo acústico, e nas vias auditivas do tronco encefálico, após apresentação de estímulos sonoros de breve duração, e de intensidade suficiente para gerar uma série de ondas que se formam em torno dos 10 primeiros ms após os estímulos, sendo por isso classificado de curta latência (Lima, 2003).

Dos 40 pacientes avaliados, 22 apresentaram perda auditiva inicial. Destes 22 pacientes em 11 a perda auditiva foi transitória e 12 pacientes mantiveram perda auditiva de leve a moderada no segundo BERA seis meses após. Na avaliação eletrofisiológica da condução do estímulo auditivo foi observado nesses pacientes um aumento do tempo da latência no interpico I-III, correspondente à passagem do impulso nervoso no nervo acústico,

indicando comprometimento desta estrutura provavelmente pela vasculite (Pagnoux e Guillevin, 2005).

A DK pode também causar ataxia pelo comprometimento do nervo vestibular e a paralisia facial por comprometimento do nervo facial (Pagnoux e Guillevin, 2005).

A aspirina pode ser causa de perda auditiva, quando é usada em doses elevadas (80 a 100 mg/Kg/dia) e por tempo prolongado, e se caracteriza por ser transitória (Huang *et al*, 2005). Embora muitos pacientes com esta complicação tenham usado aspirina, esta somente foi utilizada em doses baixas (3 a 5mg/Kg/dia) como antiadesivador plaquetário na fase subaguda e de convalescença nos pacientes que apresentaram aneurisma de coronária ou trombocitose, não estando relacionada à deficiência auditiva, uma vez que, o tempo de uso foi pequeno, as doses muito baixas e a perda auditiva não foi transitória em 30% dos pacientes.

A perda auditiva neurosensorial foi mais prevalente do que as complicações coronarianas, tanto nos trinta primeiros dias da doença quanto na avaliação seis meses depois. A prevalência da perda auditiva neurosensorial foi elevada 55% nos trinta primeiros dias da DK e 27,5% seis meses após. Dos 40 pacientes do estudo, 24 usaram gamaglobulina na fase aguda, e 16 na fase subaguda. Houve uma maior prevalência de perda auditiva neurosensorial 13 pacientes (60%) nos pacientes que usaram a gamaglobulina na fase subaguda e o teste qui-quadrado demonstrou associação entre perda auditiva e o uso de gamaglobulina após os 10º dia de doença.

A trombocitose, anemia (hemoglobina abaixo de 10mg/dl) e atividade inflamatória elevada e por tempo prolongado (VHS elevado por 30 dias ou mais) que são considerados na literatura como fatores de mau prognóstico para as complicações coronarianas (Han *et al*, 2000) foram mais evidenciadas nos pacientes que evoluíram com perda auditiva neurosensorial (Tabela 2). Pelo resultado do teste exato de qui-quadrado houve associação

entre trombocitose e perda auditiva mantida ( $p=0,039$ ); anemia e perda auditiva mantida ( $p<0,046$ ); e atividade inflamatória prolongada e perda auditiva mantida ( $p<0,001$ ).

Ao contrário do estudo realizado por Sundel (1992), onde os autores relacionaram a perda auditiva à febre prolongada, não observamos febre prolongada nos pacientes que evoluíram com perda auditiva. Do resultado do teste exato de quiquadrado concluímos que não houve associação entre a febre prolongada (até 20 dias  $p=0,407$ ; ou por mais de 20 dias  $p= 1,000$ ) e presença de perda auditiva.

Apesar de numerosos esforços para aumentar o diagnóstico precoce da DK, ela permanece uma doença de risco, por não ser reconhecida e sim confundida com outras doenças febris da infância. A perda auditiva neurossensorial pode ser uma complicação freqüente, duradoura, e capaz de gerar alterações comportamentais.

## **7. CONCLUSÃO**

## 7. CONCLUSÃO:

A perda auditiva neurossensorial foi mais prevalente do que as complicações coronarianas, tanto nos trinta primeiros dias da doença quanto na avaliação seis meses depois.

A prevalência da perda auditiva neurossensorial foi elevada, e ela foi transitória em alguns pacientes e mantida por seis meses em outros. Houve um predomínio do acometimento auditivo bilateral e uma maior prevalência dessa complicação na fase inflamatória da DK.

O uso da gamaglobulina na fase aguda subaguda esteve associada à um aumento da prevalência da perda auditiva neurossensorial ( $p=0,0097$ ).

Onze pacientes apresentaram atraso na condução nervosa no nervo acústico, o que pode sugerir que a deficiência auditiva na DK possa ser decorrente do comprometimento do nervo acústico.

A trombocitose e a anemia podem ser fatores predisponentes para a perda auditiva.

O VHS elevado (acima de 50mm) e por longo período de tempo (inflamação crônica) podem ser fatores determinantes da manutenção da perda auditiva neurossensorial seis meses depois da fase aguda ou subaguda.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados desse estudo sugerem que avaliações audiológicas devem ser realizadas pelo menos uma a duas vezes durante o seguimento dos pacientes com DK, uma vez que a deficiência auditiva neurossensorial pode ser transitória ou persistente.

O tratamento precoce (antes do décimo dia de evolução da doença) com pulsoterapia de imunoglobulina endovenosa está associado a menor prevalência da perda auditiva neurossensorial.

A anemia, trombocitose e atividade inflamatória intensa e prolongada podem ser fatores predisponentes para a manutenção da perda auditiva neurossensorial.

A perda auditiva neurossensorial ocorreu na maioria dos pacientes do estudo devido ao comprometimento do nervo acústico provavelmente secundário a vasculite da vasa nervorum e dos vasos perineurais, o que pode sugerir que o comprometimento auditivo neurossensorial seja devido a uma neuropatia vasculítica do nervo acústico.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida ER, Butugan O, Rezende VA, Médicis JA, Miniti A. Electrophysiologic threshold (E.Co.G. and BERA) in children suspected to present hearing loss and possible etiology. *Pediatrics São Paulo*, 2004;14: 65-8.
- Amano S, Hazama F. Neural involvement in Kawasaki disease. *Acta Pathol Jpn* 1980; 30:365-73.
- Atik E. Kawasaki Disease: Giant coronary arteries aneurisms. Regression and later stenosis. *Arq Bras Cardiol*, 2007; 88:21-22.
- Baer AZ, et al. Prevalence of coronary artery lesions on the initial ecocardiograma in kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006;160: 686-690.
- Best BM, Burns JC, Vincenzo J, et al. Pharmacokinetic and tolerability assessment of a pediatric oral formulation of pentoxifilline in Kawasaki disease. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2003; 64:96-115.
- Biezeveld M, et al. The involvement of Fc gamma receptor gene polymorphisms in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2007 Jan; 147(1):106-11.
- Bowker, A.H. "Bowker's Test for Symmetry," *Journal of the American Statistical Association*, 1948; 43, 572 - 574.
- Breunis G, et al. Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2007; 150(1):83-90.
- Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: What is the epidemiology telling us about the etiology? *International J. Infect. Disease*, 2005; 9: 185-194.
- Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *The Lancet*, 2004; 364:533-544.
- Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, et al. Kawasaki disease: a brief history. *Pediatrics*, 2000; 106-112.
- Chang LY, Chiang BL, Kao CL, et al. Lack of association between infection with a Novel Human Coronavirus (HCoV), HCoV-NH, and Kawasaki disease in Taiwan. *J Inf Dis*, 2006; 193:283-286.
- Chang RK. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988-1997. *Pediatrics*, 2002;109(6). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/6/e87](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/6/e87)..
- Chiappa KH. Evoked Potentials in Clinical Medicine, 2<sup>a</sup> ed, New York, Raven Press, 1989, 629pp.
- Cimaz R, Falcini F. An update on Kawasaki disease. *Autoimmunity Reviews*, 2003; 2:258-263.

- Conway DC, Ahluwalia R, Henry L, Michie C, Wood L, Tulloh R. Behavioural sequelae following acute Kawasaki disease. *BMC Pediatrics*, 2005; 5: 14-17.
- Coube CZV, Costa AO. Princípios Básicos das Emissões Otoacústicas. Frota S. Fundamentos em Fonaudiologia, Guanabara Koogan, segunda edição, 2003, 96-108.
- Dauphin C et al. Kawasaki disease is also a disease of adults: report of six cases. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2007; 100(5):439-447.
- Dieppe AP, Bacon PA, Bamji AN, Watt I. Atlas of clinical Rheumatology, 1986.
- Dominguez SR et al. Blinded case-control study of relationship between human Coronavirus NL63 and Kawasaki Syndrome. *Infectious Disease J*, 2006; 194: 1697-1701.
- Effect of Revision of Japanese Diagnostic Criterion for Fever in Kawasaki Disease on treatment. *Circulation J* 2007; 71:1791-1793
- Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease. *Infectious Disease J*, 2005; 191: 499-502.
- Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics*, 1989; 84: 666-669.
- Furukawa S, Imai K, Matsubara T et al. Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in Kawasaki disease. *Arth Rheum*, 1992; 35:672-677.
- Furuno K, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase 2 and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *J. Pediatr*. 2007 Aug; 151(2):155-60.
- Gomberg R, Hamm P, Martin A: Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease) in adult, 1981. *West J Med*; 135: 405-408.
- Grunebaum E, Blan KM, Cohen S, et al. The role of anti-endothelial cell antibodies in Kawasaki disease in vitro and in vivo studies. *Clin Exp Immunol*, 2002; 130:233-40.
- Han RH, Sinclair B, Newmn A, Silverman ED, Taylor GW, Walsh P, Crindle BW. Recognition and management of Kawasaki disease. *JAMC*, 2000; 162:807-812.
- Harris JP. Immunologic mechanisms in disorders of the inner ear, in Cummings CW: Otolaryngology Head and Neck Surgery, 1993; 4:2926-2942.
- Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H. Retreatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease. Study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int*, 2001; 43:211-7.
- Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of current Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr*, 2001; 90:40-44.

Huang Z, Luo Y, Wu Z, Tão Z, Jones RO, Zhao H. Paradoxal enhancement of active cochlear mechanics in long-term administration of salicylate. *J Neurophysiol*, 2005; 93:2053-2061.

Ikeda K, et al. Genetic analysis of MMP gene polymorphisms in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2008 Feb; 63(2):182-5.

Jin HO, Ji WH, Lee SJ, et al. Polymorphism of Human Leukocyte Antigen Genes in Korean children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*, 2008; 29:402-408.

Kato S, Kimura M, Tsuji K, et al. HLA antigens in Kawasaki disease. *Pediatrics*, 1978; 61:252-255.

Kawasaki T. Pediatric acute mucocutaneous lymph node syndrome: clinical observation of 50 cases. *Arerugi (J Allergy)*, 1967;16:178-222.

Knott DP, Orloff LA, Harris JP, Novak RE, Burns CJ. Sensorineural hearing loss and Kawasaki disease: A prospective study. *Am J Otolaryngology*, 2001; 22: 343- 348.

Kosaki F, Kawasaki T, Okawa S, et al. Clinicopathological conference on 10 fatal cases with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome – *Jpn J. Pediatr*, 1971, 24:2545-59

Lee TJ, Vaughan D: Mucocutaneous lymph node syndrome in a young adult. *Arch Intern Med*, 1979; 139: 104-105.

Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzkin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet*, 1993; 342: 1385-1389.

Leung DY, Meissner HC, Shulman ST, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2002; 140:742-746.

Liberthson RR. Sudden death from cardiac cause in children and young adults. *N Engl J of Med*, 2006; 1039-1044.

Lima MAMT. Potencial Evocado Auditivo - Eletrococleografia e Audiometria de Tronco Encefálico. Frota S. Fundamentos em Fonaudiologia, Guanabara Koogan, segunda edição, 2003, 157-172.

Matsubara K, Fukaya T. The role of superantigens of group A *Streptococcus* and *Staphylococcus aureus* in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis*, 2007; 20:298-303.

Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, Interleukin 2 receptor, and interferon gamma in Kawasaki disease involved coronary artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol*, 1990; 56: 29-36.

Naoe SK, Shibuya K, Takahashi M, Wakayama H, Masuda H, Tanaka M. Pathological observations concerning the cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Cardiol*, 1991; 1:212-220.

- Nars I, Tometzki AJP, Schofield OMV. Kawasaki disease: an update. *Clin Dermatol*, 2001, 26:6-12.
- 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, 114:1708-33.
- Niwa K, Aotsuka H, Hamada H, Uchishiba M, Terai M, Niimi H. Thrombocytopenia : a risk factor for acute myocardial infarction during the acute phase of Kawasaki disease. *Coron Artery Dis*, 1995; 6; 857-864.
- Pagnoux C, Guillevin L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol*, 2005; 17(1):41-48.
- Park YW, Park IS, Kim CH, Ma JS, Lee SP, Yun YS et al. Epidemiologic study of Kawasaki disease in Korea, 1997-1999, comparison with previous studies during 1991-1996. *J Korean Med Sci*, 2002; 17:453-6.
- Poon LKH, Lun KS, Ng, YM. Facial Nerve Palsy and Kawasaki disease. *HKMJ* 2000; 6:224-6
- Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Velde ME et al. Aortic Root Dilation in Kawasaki disease. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87:919-922.
- Rossi AG, Imitanciometria. Frota S. Fundamentos em Fonaudiologia, Guanabara Koogan, segunda edição, 2003, 77-86.
- Rowley AH, Baker JM, Orenstein JM, Shulman ST. Searching for the cause of Kawasaki disease: cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. *Nature Reviews Microbiol*, 2008; 6:394-400.
- Rowley AH, Shulman ST. New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 9(1):71-4
- Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Garcia FL, Fox LM, Kos IM, et al. RNA-Containing Cytoplasmic Inclusion Bodies in Ciliated Bronchial Epithelium months to Years after Acute Kawasaki Disease, *PLoS ONE*; 2008; 3:1582.
- Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol*, 2001; 166:1334-43.
- Rowley AH, Shulman ST, Spike BT. Kawasaki Syndrome. *Clin Microbiol Rev*, 1998; 405-414.
- Shimizu et al. Human Coronavirus NL63 is not detected in the respiratory tracts of children with acute Kawasaki disease, *Infectious Disease J*, 2005; 192:1767-71.

- Silva CHM, Roscoe ICRG, Fernandes KP, Novaes RN. Deficiência auditiva neurosensorial associada à doença de Kawasaki.. *J Ped*, 2002; 78:71-74.
- Sousa LCA, Rodrigues LS, Piza MRT, Ferreira DR, Ruiz DB. Achado ocasional de doenças neurológicas durante a pesquisa da surdez infantil através do BERA. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 2007; 7(3):424-8.
- Sundel RP, Cleveland SS, Bener AS et al. Audiologic profiles of children with Kawasaki disease, *Am J Otol*, 1992; 13:512-515.
- Suzuki H, Yanagawa T, Kihira S et al. two cases of hearing loss associated with Kawasaki disease. *Clin Pediatr*, 1992; 41: 167-172.
- Takahashi K, Oharaseki T, Nave S. Pathological study of post coronary arterites in adolescents and young adults with reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. *Pediatr Cardiol*, 2001; 22:138-42.
- Takayama J, Yanase Y, kawasakiT. A study on erithematous change at the site of the BCG inoculation. *Acta Pediatr Jpn*, 1982; 86:567-572.
- Tometzki AJPN, Schofield OMV. Kawasaki disease: an update. *Clin Experiment Dermatol*; 2001; 26:6-12.
- Wang CL,Wu YT,LiuC,Kuo HC, Yang KD. Kawasaki disease: infection, Immunity and Genetics. *Pediatr. Infec.Dis.J*, 2005; 24:998-1004.
- Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Results of 12 natiowide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1995; 49:179-83.

**ANEXOS**

## ANEXO I

### ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO

Tropical Doctor

#### **Kawasaki Disease – A Clinical and Epidemiological Study of 70 children in Brazil**

Running title: Kawasaki disease in Brazil

Cristina M. R. Magalhães<sup>1,2</sup>,

Patricia A.C. Vasconcelos<sup>1</sup>,

Marne R. Pereira<sup>1</sup>,

Natália R.M. Alves <sup>1</sup>,

Lenora Gandolfi <sup>2</sup>,

Riccardo Pratesi<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Pediatric Rheumatology Unit, Brasilia Base Hospital, Secretary of Health of the Federal District, Brasilia, DF, Brazil.

<sup>2</sup> Graduate Programs in Health Sciences, University of Brasília School of Health Sciences, Brasilia, DF, Brazil.

.Correspondence:

Dr. Riccardo Pratesi, M.D., PhD

SQN 212 – Bloco F – Apto 605

CEP 70-864060

**Abstract**

**Objective:** To report a five years experience in diagnosing and managing children with Kawasaki disease, focusing on the diagnostic difficulties, identifying the most frequent clinical characteristics and describing its treatment, outcome and complications. **Methods:** A prospective study of a clinical cohort of patients with Kawasaki disease admitted for diagnostic work-up during a five year period (April 2002-April 2007) and reevaluated during follow-up consultations. **Results:** Seventy children (45 boys, 25 girls; age range: two months to 11 years; median and mean age respectively 3.2 and 4.2 years) were included in the protocol. Fifty-one (73%) were younger older than five years. Monthly distribution of cases showed a sharp seasonal increase during May/June and November/December months. Coronary aneurysms were detected by echocardiography in 13 cases (18, 5 %). One child disclosed a thoracic aorta aneurysm during the convalescent phase. In three of these 13 initially affected patients the coronary aneurysm was still presented respectively nine months, two and two and half years after onset of the disease. On admission, sixty nine patients received a single dose of 2 g/kg of intravenous immunoglobulin, although only 32 (45, 7 %) could be considered still in acute phase. **Conclusion:** Kawasaki disease is probably underdiagnosed in our country. A high index of suspicion is essential to detect new cases at

the onset, since its prompt diagnosis will allow the institution of therapeutic measures that will dramatically decrease possible life threatening complications.

Key-words: Kawasaki disease, mucocutaneous lymph node syndrome, epidemiology, diagnosis.

## **Introduction**

Kawasaki disease (KD) is an acute childhood multi-system vasculitis of unknown etiology that occurs in infant and children and is clinically characterized by prolonged fever and an assortment of other symptoms. Initially though to be a benign self-limited childhood illness became progressively apparent that KD is accompanied by a significant morbidity and mortality<sup>1</sup>. Coronary arteries are preferentially affected and 20 to 25% of untreated children develop usually silent coronary artery aneurysms that may result in sudden death or myocardial infarction<sup>2</sup>.

KD is the most frequent cause of childhood acquired heart disease in developed countries and, after rheumatic fever, is becoming one of the leading causes of heart disease in developing countries<sup>3</sup>. Presently has been reported in all racial and ethnic groups and across the entire pediatric age range although children aged six months to five years are most susceptible<sup>4</sup>. KD etiology remains elusive although its seasonal nature, the striking racial differences with an increased incidence in oriental population and the presence of significant immunoregulatory abnormalities support the existence of an infectious trigger leading to an immune mediated reaction in genetically predisposed children<sup>4,5</sup>.

The diagnosis of KD has been based on the presence of  $\geq 5$  days of fever and  $\geq 4$  of the five principal clinical features (rash, non-purulent conjunctivitis, lips and oropharyngeal changes, non-suppurative cervical lymphadenopathy and changes to the

extremities). Frequently these features are not seen concomitantly and a watchful waiting is necessary to make a definitive diagnosis. Incomplete or atypical form of KD can be seen in patients with fever lasting at least five days and with the presence of at least two or three of KD clinical diagnostic criteria. The diagnosis of the incomplete form of KD is frequently based on echo-cardiographic findings of coronary artery abnormalities. In the absence of other reasonable explanation for the symptoms and with laboratory findings consistent with severe systemic inflammation is reasonable to presume a diagnosis of KD and adopt appropriate therapeutic measures<sup>6</sup>. Treatment with high-dose (2g/Kg/day) intravenous immunoglobulin (IVIG) in association with aspirin within the first 10 days after the onset of fever significantly reduces the risk of coronary-artery aneurysms<sup>7</sup>.

Reports on KD from developing countries are rare and in Brazil, to the best of our knowledge, there are no published studies focusing this entity. Consequently, in an attempt to raise the awareness of the disease and to call attention to the importance of an early diagnosis of this potentially fatal disorder, the objective of the present study is to report a five years experience in diagnosing and managing KD in children admitted to a tertiary hospital, in the city of Brasilia (Brazil) during the period April 2002 to April 2007.

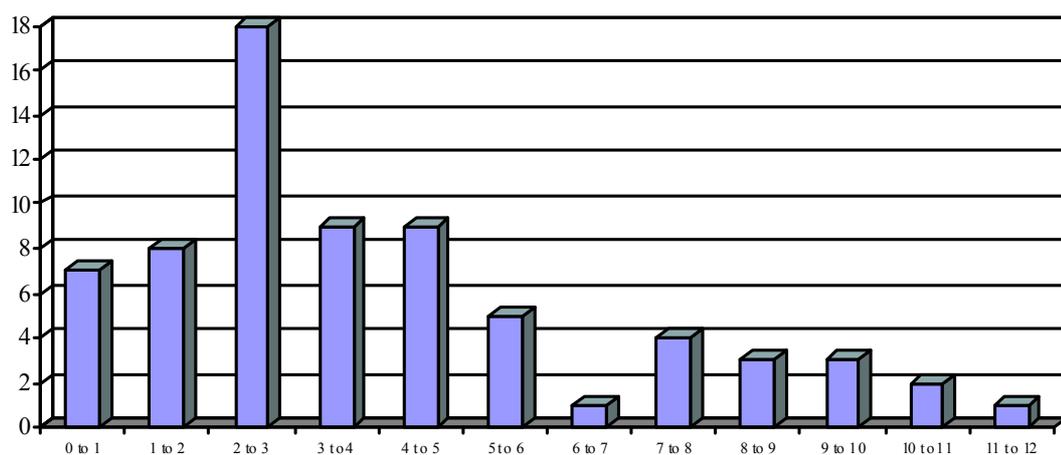
## **Methods**

This was a prospective study of a clinical cohort of KD patients followed during a period of April 2002 to April 2007. The study protocol was approved by the Institutional Health Sciences Ethics Committee and was carried out at the Pediatric Rheumatology Unit of the Brasilia Base Hospital. The Base Hospital is a tertiary hospital serving as referral for a net of secondary hospital and health centers pertaining to the Federal District Secretary of Health that practically covers all the Federal District with an estimated population of 2.4 millions.

Were included in the study all patients with the diagnosis of KD established according to the criteria of the American Heart Association being excluded patients with incomplete form of the disease<sup>6</sup>. The diagnostic work-up included the following investigations: complete blood count, platelet count, anti-streptolysin O (ASO) level, erythrocyte sedimentation rate, urea and electrolytes. Echocardiography was performed on admission, using an eco-Doppler apparatus (ALOKA SSD 2200, Japan). All patients were treated with IVIG at the time of their diagnosis. Each patient was reevaluated during follow-up consultations: echocardiography was repeated thirty days after discharge and every four months, for a period of at least one year.

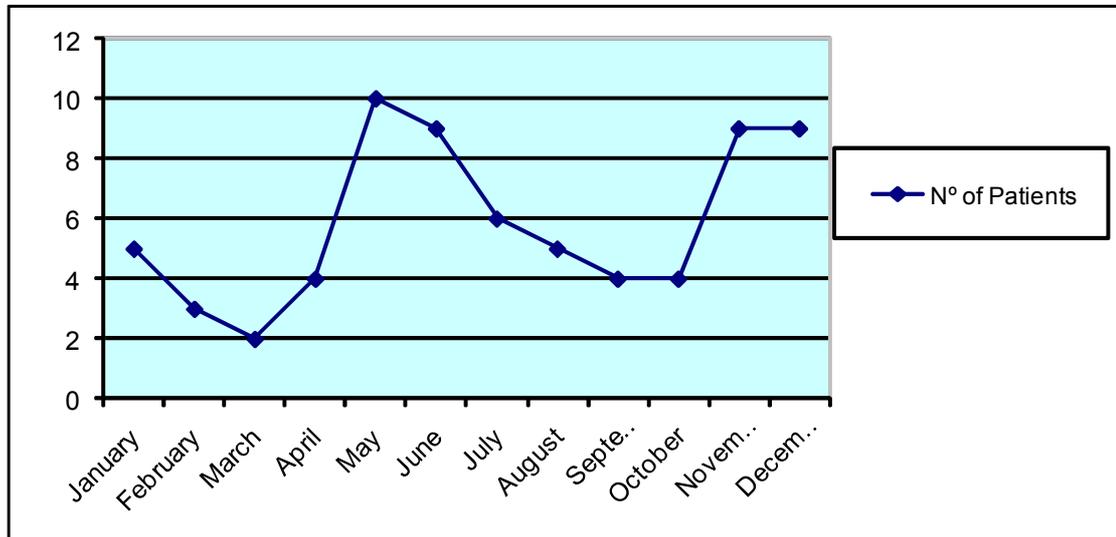
## Results

Seventy children (45 boys and 25 girls, aged two months to 11 years, mean age 4.2 and median age 3.2 years) fulfilled all KD diagnostic criteria. Regarding ethnicity, 48 patients were Caucasian, 18 of mixed origin (African, Amerindian, and Caucasian) and only four were of oriental ancestry. The peak frequency observed in the two to three years age group (18 cases, 25.7%) (Figure1).



**Figure 1.** Age distribution of 70 cases of Kawasaki disease.

A seasonal variation of the incidence of KD was observed with an increased number of cases occurring during the May-June and November- December periods (Figure 2).



**Figure 2.** Monthly distribution of 70 cases of KD from April 2002 to 2007.

In 78.6% of cases the referring diagnosis was other than KD, the most prevalent cause of referral being allergic reaction and viral infection (Table 1).

**Table 1:** Referring diagnosis of 54 children affected by KD

Referring diagnosis	N° of cases	Percentage
Kawasaki disease	15	21.42%
Allergic reaction	16	22.8%
Viral infection	11	15.7%
Scarlet fever	10	14.2%
Tonsillitis	12	17.14%
Sepsis	03	4.28%
Sinusitis	01	1.42%
Henoch-Schönlein purpura	01	1.42%
Vasculitis	01	1.42%
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100%</b>

In Table 2 can be seen the frequency of KD main diagnostic criteria and the cervical lymphadenopathy was the less frequently found clinical features detected in our patients.

**Table 2: Frequency of diagnostic criteria in 70 patients with KD**

<b>Diagnostic criteria</b>	<b>N° of cases</b>	<b>Percentage</b>
Fever	70/70	100%
Oral erythema	67/70	95,7%
Erythema of palms and soles	66/70	94,2%
Desquamation of palms and soles	66/70	94,2%
Polymorphous rash	66/70	94,2%
Non-purulent conjunctivitis	64/70	91,4%
Strawberry tongue	61/70	87,1%
Fissured lips	64/70	91,4%
Swelling of hands and feet	59/70	84,2%
Cervical lymphadenopathy	32/70	45,7%
<b>Less frequent clinical features</b>		
Irritability	60/70	85,1%
Abdominal pain	32/70	45,7%
Perineal desquamation	19/70	27,1%
Vomiting	17/70	24,2%
Arthritis	16/70	22,8%
Diarrhea	14/70	20,0%
Pneumonitis	7/70	10,0%
Hepatomegaly	8/70	11,4%
Beau's lines	4/70	5,71%
Jaundice	2/70	2,85%
Meningitis	2/70	2,85%
Orchitis	2/70	2,85%
Mitral valve insufficiency	1/70	1,42%

The results of routinely performed laboratory tests in all KD children disclosed in acute fase increased number of leucocytes ( $>12 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) in 58 (82.8%), evidence of inflammatory activity (elevated ERS) in 58 patients (82.8%), antistreptolysin O (ASO) above  $>200\text{UT}$  in 15 (21.4%), thrombocitopenia (platelets  $<150.000$ ) in 5 (7.14%), and anemia with hemoglobin  $\leq 10$  mg/dl in 35 patients (50%). During the sub-acute phase thrombocytosis (blood platelets  $>500.000$ ) was observed in 54 patients (77.1%).

Echocardiography, performed in all cases at admission, thirty days after and subsequently every four month, detected small left coronary aneurysm in 13 children (18.5%), two in acute fase before of use IVIG and eleven during the sub-acute phase after use IVIG.

Three of these children showed concomitantly aneurysm on the right coronary artery, one small and two of medium size. One child without coronary artery aneurysms showed instead an aortic aneurysm, the diagnosis being made during the convalescent phase based on his clinical history and histopathologic examination of surgical sample. On follow-up, in three of the affected children (5.5%) the coronary aneurysm was still present respectively nine months, two and two and half years after the initial diagnosis. A left peripheral facial paralysis was seen in a child and two other showed moderate ataxia during the acute phase.

As can be seen in Table 2, only 15 (21.4%) of our 70 patients were referred with the correct diagnosis of KD, the most frequently misdiagnosed entities being allergic reaction and viral infection.

Upon admission, 69 patients received a single dose of 2 g/kg of intravenous immunoglobulin (IVIG), although only 32 (45.7%) during the first ten days of the symptoms onset. Three patients relapsed the acute phase of the disease and underwent a second cycle of IVIG therapy. In 28 children aspirin was used as an anti-inflammatory drug in doses of 80mg/kg/day during the acute phase. In 54 children whose laboratory tests disclosed thrombocytosis aspirin was administered in doses of 3 to 5mg/Kg/day as anti-platelet agent.

## **Discussion**

Although it has been now almost 40 years since the first description of this condition, its etiology continue obscure and the diagnosis exclusively based on anamnesis and clinical signs or symptoms. KD has presently been reported worldwide but it has been rarely described in developing countries <sup>11</sup>, and in Brazil references to this ailment are

practically non existent, restricted as they are to case reports<sup>8,9</sup> or description of sequels<sup>10</sup>. To the best of our knowledge this is the first large clinical series of cases in Brazil. Considering the lack of epidemiological data on KD in Brazil we tried to delineate a profile of this disease in our city, hoping that albeit not precise it could mirror the situation of this disorder in our country.

The real incidence of this disease, not only in our country but also in other developing countries, is still an unanswered question. It is not known how many cases, especially those symptomatically incomplete, remain undiagnosed during the acute phase evolving silently to calamitous heart conditions years later. Suggestive data can be noted in our results that strongly suggest that we are frequently missing KD diagnosis, mainly during the first two years of life. The mean and median age of our group (respectively 4.2 and 3.2 years) is well above the median and mean age reported from other countries. Exemplifying, the mean age found in a study of 7305 children in Taiwan was 2.1 years with an age distribution showing a peak at the age of seven months<sup>11</sup>. Another recent study<sup>12</sup>, analyzing KD-associated hospitalizations in USA disclosed similar results, the mean age of hospitalization being two years with ~50% of the cases occurring among children <2 years and 72% occurring in children <3years of age. A nationwide survey in Japan, encompassing the years 1999 to 2002, reported that 26.2% of KD patients were younger than one year<sup>13</sup>. In contrast, our peak of incidence was at three years of age and only seven cases (10 %) were diagnosed in infants under one year. This is undoubtedly a perplexing fact that calls our attention to the probable lack of a proper diagnosis mainly in children under two years. Another worrisome fact is that in the majority of children KD was not diagnosis of the referring physician. As can be seen in Table 3 only 15 (21.4%) of the referred children were appropriately diagnosed as KD, the most frequent diagnosis

being allergic reaction or infectious diseases. Eleven children disclosing coronary aneurysm were referred to our unit and subsequently and treated with IVIG during the sub-acute phase. This fact arise the suspicion that even in those cases in which KD was appropriately identified it was probably a second hand diagnosis, in face of persisting fever and lack of response to the instituted therapy. Since the administration of IVIG within the first 10 days is crucial in preventing the appearance of coronary aneurysms<sup>14</sup> this delayed diagnosis was probably contributory to the high prevalence of cardiac sequels observed in 13 (18,5 %) of our patients and of the appearance of aortic aneurysm in the child retrospectively diagnosed five months after the acute phase. Careful follow-up is mandatory in these children since additional cardiac complication can occur weeks or months or even years later<sup>15</sup>. Also of interest is the sharp seasonal increase in the incidence observed in our sample during November-December and May/June months. These periods correspond in our region, respectively, to the onset and the ending of the rainy season. Seasonal variations on KD incidence have been already observed and although the predominant season varies in different countries, the maximum number of cases is apparently being recorded at time of change of weather<sup>16</sup>. It is presently unknown whether the meteorological conditions themselves predispose to KD or if they alter the epidemiology of etiological agents<sup>17</sup>.

KD is serious pediatric illness, which present significant diagnostic challenge. It is important to maintain a high index of clinical suspicion to identify new cases at the onset since presently no definitive laboratory marker exists capable of precociously detect this distressing disease. A prompt diagnosis is essential in providing the immediate institution of therapeutic measures that will dramatically decrease the possibility of life threatening complications.

**In conclusion:** (a) the real prevalence of KD in our city is still unknown and this ailment is probably under diagnosed and misdiagnosed with other pediatric inflammatory conditions; (b) the peak presentation among our patients was in the two to three age group; (c) a high prevalence of coronary artery aneurysms (18,5%) was found in our patients.

Acknowledgments – The authors are grateful to Dr. Roseanne de Fatima Ramos de Almeida for her help in the cardiologic evaluation and eco-Doppler testing of our patients and to David Axton Jr for the English revision of the manuscript.

## References

1. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF et al. Kawasaki disease: A brief History. *Pediatrics*. 2000; 106(2):E27.
2. Tulloh RM, Wood LE. Coronary artery changes in patients with Kawasaki disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2004;93: 75-9.
3. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11: 405-14.
4. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004;364: 533-44.
5. Lloyd AJ, Walker C, Wilkinso M. Kawasaki disease: is it caused by an infectious agent? *Br J Biomed Sci*. 2001;58(2):122-8.
6. Barclay L, Vega .American Heart Association Revise Guidelines on Kawasaki Disease, *Circulation* 2004; 110:2747-2771.
7. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986;315:341-7.

8. 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;25:128-33.
9. Espósito A, Zamperini Neto G, Masaroppe B, Lotufo JPB. Doença de Kawasaki simulando quadro séptico: relato de caso. *Pediatria (São Paulo)*. 2005;27:287-93.
10. Silva CHM, Roscoe ICRG, Fernandes KP, Novaes RM, Lazari CS. Sensorial hearing loss associated to Kawasaki disease. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78:71-4
11. Chang L-Y, Chang I-S, Lu C-Y et al. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Taiwan, 1996–2002. *Pediatrics* 2004;114:678-82.
12. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki Syndrome Hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112:495-501.
13. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K. Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide survey of 1999-2002. *Ped Int*. 2006; 48:356-61.
14. Zhang T, Yanagawa H, Oki I, Nakamura Y. Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease one month after initial onset. *Acta Paediatr*. 2002; 91:517-20.
15. Oki I, Tanihara S, Ojima T, Nakamura Y, Yanagawa H. A multicenter collaborative study on the risk factors of cardiac sequelae due to Kawasaki disease: a one-year follow-up study. *Acta Paediatr*. 2000; 89:1435-8.
16. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Results of 12 nationwide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1995; 49: 179-83.
17. Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: What is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis*. 2005; 9:185-94.

## **ANEXO II**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO**

ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL COMO  
COMPLICAÇÃO DA DOENÇA DE KAWASAKI.

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está convidado a participar de uma pesquisa que irá procurar diminuição da audição em pacientes com Doença de Kawasaki. A Doença de Kawasaki é uma doença que causa febre, manchas no corpo, inchaço e descamação nas mãos e pés, conjuntivite e vermelhidão com rachadura nos lábios. A grande preocupação com essa doença é com as suas complicações que podem afetar o coração, levar a perda parcial ou total da audição e a distúrbios de comportamento da criança e, muitas vezes ocorre quando a criança parece estar sadia. Caso você concorde em participar, serão realizados dois exames para avaliar a audição do seu filho. O primeiro exame é o BERA onde serão colocados alguns fios colados na cabeça da criança e um fone na orelha. Este exame será realizado no Hospital de Base do DF. O segundo exame chamado imitanciometria será realizado na clínica escola de fonaudiologia da UNIPLAN e é realizado colocando-se um tubinho no conduto externo do ouvido. Esses exames serão realizados nos primeiros 30 dias da doença e repetidos 3 meses após.

Se você não concordar em participar, ou mesmo após a assinatura do presente termo vier a desistir e abandonar a pesquisa, não haverá nenhum prejuízo, presente ou futuro, na prestação da assistência pelas equipes médicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Base ficando livre para abandonar o estudo a qualquer momento. Os resultados do estudo serão divulgados ao público por meio de revistas médicas, porém os nomes dos pacientes serão mantidos em sigilo.

Resultando os testes positivos, será garantida ao paciente assistência médica para acompanhamento e tratamento da deficiência auditiva na clínica de Otorrinolaringologia do Hospital de Base do DF ficando, porém, a seu critério a eventual procura de outro serviço ou profissional para orientação e tratamento.

Como os participantes dessa pesquisa são menores, o consentimento para inclusão na pesquisa deverá ser dado pelos pais ou responsáveis legais, porém serão informados e consultados os pacientes maiores de 7 anos.

Projeto de Pesquisa: Estudo da Prevalência da deficiência auditiva neurosensorial como complicação da Doença de Kawasaki.

Autora da Pesquisa: Dra Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães Tel: 33254497

Assinatura da autora: \_\_\_\_\_

Nome do responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Responsável analfabeto:

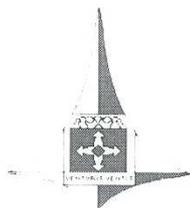
Nome da testemunha: \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

Assinatura da testemunha: \_\_\_\_\_

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

## ANEXO III

### CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



#### PARECER Nº 126/2006

**Processo Nº:** 075/06

**Projeto de Pesquisa:** Estudo da prevalência auditiva neurosensorial como complicação da doença de Kawasaki

**Data de Entrada:** 25/4/2006

**Pesquisador Responsável:** Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães

**Instituição Pesquisada:** HBDF/SES-DF

**Área Temática Especial:** Grupo II (pertencente a área temática especial), Ciências da Saúde.

**Validade do Parecer:** 7/8/2008

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifestou-se pela **APROVAÇÃO** do projeto.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, incisos IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar a este Comitê relatórios parciais e final, além de notificação de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 7 de agosto de 2006.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes  
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF  
Coordenadora

## ANEXO IV

### PROTOCOLO DO ESTUDO: ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA DEFICIÊNCIA AUDITIVA NEUROSENSORIAL COMO COMPLICAÇÃO DA DOENÇA DE KAWASAKI

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

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Internação: \_\_\_\_\_ fase (quando chegou ao serviço): \_\_\_\_\_

Dias de evolução dos sintomas a partir do início da febre: \_\_\_\_\_ Data do início da febre:

\_\_/\_\_/\_\_

#### **Critérios Diagnóstico:**

1-Febre por mais de 5 dias  Sim  Não duração total da febre: \_\_\_\_\_ dias

2-Exantema  Sim  Não tipo de exantema: \_\_\_\_\_

3-Adenomegalia cervical com mais de 1,5cm  unilateral  bilateral

4-Conjuntivite sem secreção conjuntival  Sim  Não

5-Alterações na boca:  Sim  Não

língua em framboeza  Sim  Não

edema, hiperemia e fissura de lábios  Sim  Não

hiperemia de orofaringe  Sim  Não

#### **6-alterações de extremidades:**

edema de mãos  Sim  Não pés  Sim  Não

eritema em mãos  Sim  Não pés  Sim  Não

descamação de mãos  Sim  Não pés  Sim  Não

**Outros Sinais e Sintomas:**

vesícula hidrópica	diarréia	isquemia ou necrose de ponta
hepatomegalia	vômitos	de dedos
dor abdominal	uretrite	descamação em períneo
icterícia	miocardite	endocardite
orquite	insuficiência mitral	irritabilidade
pneumonite	pericardite	diminuição da audição pleurite
encefalopatia	pelos pais	

linhas de Beau \_\_\_\_\_

aneurisma de coronária:  direita  esquerda

gigante (>0,8mm)  médio(0,5 a 0,8mm)  pequeno(0,3 a 0,5)

diagnosticada com quantos dias de evolução:- \_\_\_\_\_

aneurisma em outras artérias: \_\_\_\_\_

**História Patológica Progressiva:**

- 1- otite média com efusão: \_\_\_\_\_ quantas: \_\_\_\_\_ tratadas com: \_\_\_\_\_
- 2- otite média crônica: \_\_\_\_\_
- 3- Sífilis: \_\_\_\_\_
- 4- Tuberculose: \_\_\_\_\_
- 5- Meningite bacteriana: : \_\_\_\_\_
- 6- Infecção viral: rubéola materna \_\_\_\_\_ citomegalovirus \_\_\_\_\_ outras viroses \_\_\_\_\_
- 7- Distúrbios genéticos com comprometimento da audição \_\_\_\_\_
- 8- Ototoxicidade induzida por:  
aminoglicosídeo: \_\_\_\_\_ diuréticos de alça: \_\_\_\_\_ salicilatos: \_\_\_\_\_
- 9- Trauma em região auricular: \_\_\_\_\_
- 10- Injúria penetrante no ouvido: \_\_\_\_\_
- 11- Trauma acústico: \_\_\_\_\_
- 12- Radiação: \_\_\_\_\_

13- Outros: \_\_\_\_\_

**Exames laboratoriais:**

Hemograma da fase aguda: Hb \_\_\_\_ Ht \_\_\_\_ Leuc \_\_\_\_ Neut: \_\_\_\_ Bast \_\_\_\_

Plaquetas F aguda: \_\_\_\_\_ após 15 dias de evolução:

VHS: \_\_\_\_\_ tempo que permaneceu elevado: \_\_\_\_\_

EAS: hem \_\_\_\_ ptns \_\_\_\_ leuc \_\_\_\_ pioc \_\_\_\_ Hb \_\_\_\_

TGO \_\_\_\_ TGP \_\_\_\_ ureia \_\_\_\_ creat \_\_\_\_ LDH \_\_\_\_

colesterol \_\_\_\_\_ triglicerídeos \_\_\_\_\_

**Tratamento:**

AAS(antiinflamatório): dose \_\_\_\_ dias \_\_\_\_ AAS (anti adesivador plaq.) dose \_\_\_\_ dias/meses \_\_\_\_

Gamaglobulina EV: dose \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ no \_\_\_\_ dia de evolução. Repetida em:

Outro antiinflamatório: \_\_\_\_\_ por \_\_\_\_ dias

Dipiridamol: dose \_\_\_\_\_ por \_\_\_\_ dias

Diagnóstico inicial: \_\_\_\_\_

BERA inicial \_\_\_\_\_ dias de evolução \_\_\_\_\_

BERA 3 meses após: \_\_\_\_\_

Impedanciometria inicial \_\_\_\_\_ dias de evolução \_\_\_\_\_

Impedanciometria 3 meses após: \_\_\_\_\_

Evolução do aneurisma: involução \_\_\_\_ mantido \_\_\_\_ aumentado \_\_\_\_

**OBS:** \_\_\_\_\_

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