

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CARDIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ANÁLISE DOS ASPECTOS DIAGNÓSTICOS, EVOLUTIVOS E
TERAPÊUTICOS DA DOENÇA DE KAWASAKI:
UM ESTUDO DE CASOS**



Bib.Fac.Med.UFRGS

T-1096

Análise dos Aspectos Diagnosti

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Medicina: Cardiologia para
obtenção do título de mestre.

FLAVIO JOSÉ PETERSEN VELHO

ORIENTADOR: PAULO ZIELINSKY

Porto Alegre, 1993

FACULDADE DE MEDICINA
UFRGS HCPA
BIBLIOTECA

*Este trabalho é dedicado aos meus pais
Paulo e Flávia, à minha mulher Ana
Cristina e aos meus filhos, Fábio,
Fabrício, Felipe e Luisa.*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer às pessoas que colaboraram decisivamente na realização desta pesquisa.

Ao Dr. Paulo Zielinsky que, a exemplo de sua atuação como colega de especialidade, foi um professor orientador exemplar, demonstrando dedicação e competência em todas as etapas da elaboração do trabalho.

À Dra. Rita S. Vieira, colaboradora incansável na revisão bibliográfica referente etiopatogenia, epidemiologia e tratamento da doença de Kawasaki e à Dra. Leila Gonçalves que colaborou na revisão dos aspectos clínicos da enfermidade.

Ao Prof. José Roberto Goldin pela inestimável colaboração no processamento estatístico do trabalho.

Ao Dr. Jorge Pinto Ribeiro, dinâmico coordenador do curso, que sempre demonstrou compreensão para as dificuldades que atrasaram a finalização deste trabalho.

Ao Dr. Alcides José Zago, chefe do serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, amigo e grande incentivador para a conclusão desta etapa.

Às minhas colegas Ana Cristina Velho e Andrea Mabilde Petracco do Hospital São Lucas da PUC que preencheram com competência as lacunas de minha ausência.

IV

Às minhas colegas Ana Cristina Velho e Andrea Mabilde Petracco do Hospital São Lucas da PUC e à Dra. Leila Gonçalves do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que preencheram com competência as lacunas de minha ausência.

Ao Dr. José Luis Pitrez, o primeiro colega a alertar para a importância do estudo e da difusão do conhecimento sobre a doença de Kawasaki em nosso meio.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS	XII
RESUMO.....	XIII
1 REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1 Epidemiologia	3
1.2 Etiologia e Patogênese	4
1.3 Patologia	7
1.4 Diagnóstico	8
<i>1.4.1 Características Clínicas.....</i>	<i>8</i>
<i>1.4.2 Comprometimento Cardíaco</i>	<i>14</i>
<i>1.4.2.1 Pancardite</i>	<i>15</i>
<i>1.4.2.2 Comprometimento Coronariano na DK</i>	<i>16</i>
<i>1.4.3 Avaliação Cardiovascular Complementar</i>	<i>18</i>
<i>1.4.3.1 Exames Laboratoriais</i>	<i>18</i>
<i>1.4.3.2 Eletrocardiograma</i>	<i>19</i>
<i>1.4.3.3 Estudo Radiológico de Tórax</i>	<i>19</i>

1.4.3.4	Eco-Dopplercardiograma	20
1.4.3.5	Cintilografia Miocárdica Perfusional	21
1.4.3.6	Cateterismo Cardíaco	22
1.4.4	<i>Diagnóstico Diferencial</i>	23
1.5	Tratamento	25
1.5.1	<i>Fase Aguda</i>	25
1.5.2	<i>Fase Crônica</i>	30
1.6	Prognóstico	31
1.6.1	<i>Das Lesões Coronarianas Dilatadas</i>	32
1.6.2	<i>Da Pancardite</i>	35
1.6.3	<i>Mortalidade</i>	35
2	OBJETIVOS	37
3	MATERIAL E MÉTODOS	39
3.1	Desenho	40
3.2	População	40
3.2.1	<i>Casos</i>	40
3.2.2	<i>Controles</i>	40
3.3	Crterios para o Diagnóstico da Doença de Kawasaki	41
3.4	Revisão dos Prontuários	41

3.5 Técnicas	42
3.5.1 <i>Eco-Dopplercardiograma</i>	42
3.5.2 <i>Cintilografia miocárdica perfusional com 99-Tc-SESTAMIBI</i>	44
3.6 Análise dos Dados	44
4 RESULTADOS	45
4.1 Caracterização da Série em Estudo	46
4.2 Prevalência das LDC	49
4.3 Peculiaridades Demográficas	52
4.3.1 <i>Sexo</i>	52
4.3.2 <i>Idade</i>	53
4.3.3 <i>Raça</i>	54
4.3.4 <i>Procedência</i>	54
4.4 Intensidade da Atividade Inflamatória	56
4.4.1 <i>Número de dias de febre</i>	56
4.4.2 <i>Número de leucócitos</i>	57
4.4.3 <i>Velocidade de sedimentação globular</i>	58
4.5 Níveis de Plaquetas	59
4.6 Eficácia da Gama Globulina Endovenosa	60
4.7 Avaliação Tardia da Perfusão	63

VIII

4.8	Influência da DK na Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo	64
4.8.1	Fração de encurtamento	64
4.8.2	Fração de ejeção	65
4.9	Descrição de 4 Casos com Evolução Atípica	66
5	DISCUSSÃO	73
5.1	Caracterização da Série em Estudo	74
5.2	Prevalência das LDC	75
5.3	Peculiaridades Demográficas	76
5.3.1	<i>Sexo</i>	76
5.3.2	<i>Idade</i>	77
5.3.3	<i>Raça</i>	78
5.3.4	<i>Procedência</i>	78
5.4	Intensidade da Atividade Inflamatória	79
5.4.1	<i>Número de dias de febre</i>	79
5.4.2	<i>Contagem de leucócitos</i>	80
5.4.3	<i>Velocidade de sedimentação globular</i>	80
5.5	Níveis de Plaquetas	81
5.6	Eficácia da Gama Globulina Endovenosa	82
5.7	Avaliação Tardia da Perfusão Miocárdica	84

5.8 Influência da DK na Função Sistólica do Ventriculo Esquerdo 86

6 CONCLUSÕES 89

SUMMARY..... 92

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 98

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Paciente na primeira semana da DK apresentando conjuntivite bilateral, exantema e lábios congestos e fissurados.....	11
FIGURA 2	Paciente na segunda semana da DK apresentando edema e eritema das mãos e início da descamação periunguial.....	12
FIGURA 3	Corte paraesternal transversal que demonstra uma dilatação do tronco da artéria coronária esquerda e um aneurisma gigante sacular da descendente anterior.....	21
FIGURA 4	Corte paraesternal transversal demonstrando uma dilatação do tronco da artéria coronária esquerda	43
FIGURA 5	Demonstra a distribuição anual dos casos. Dois pacientes no ano de 1988, um em 1989, três em 1991, cinco em 1992 e cinco até junho de 1993.....	46
FIGURA 6	Refere-se a sazonalidade. Sete casos ocorreram na primavera, três no verão, três no outono e cinco no inverno.	47
FIGURA 7	Refere-se a frequência que ocorreram os sinais principais que compõem o diagnóstico da DK.....	48
FIGURA 8	Ilustra a prevalência das LDC na série que foi de 38,9%.	50
FIGURA 9	Refere-se a classificação das LDC de acordo com seu diâmetro interno.....	51
FIGURA 10	Ilustra o comprometimento das artérias coronárias nos sete pacientes que desenvolveram LDC. A coronária direita esteve comprometida em 6 pacientes, o tronco da coronária esquerda em 5, a descendente anterior em 6 e a circunflexa em 3.....	52

FIGURA 11 Refere-se a procedência dos pacientes da série. PoA- Porto Alegre, GPoA- Grande Porto Alegre, I-RS-Interior do estado, O-E- Outros estados.....55

FIGURA12 Refere-se a procedência dos pacientes do HCPA. PoA- Porto Alegre, GPoA- Grande Porto Alegre, I-RS- Interior do Estado, O-E- Outros Estados56

FIGURA 13 Coronariografia direita seletiva revelando dilatações no terço médio da artéria67

FIGURA 14 Corte paraesternal transversal revela dilatação difusa da artéria coronária direita.....69

FIGURA 15 Corte paraesternal transversal onde é demonstrado um aneurisma gigante na descendente anterior, além de dilatações difusas na coronária direita e tronco da artéria coronária esquerda.....70

FIGURA 16 Estudo ecocardiográfico realizado 1 ano após revelando a persistência das lesões do tronco da coronária esquerda e da descendente anterior.....71

FIGURA 17 Observa-se dilatação do tronco da artéria coronária esquerda com fluxo laminar no seu interior e o interior da descendente anterior.....72

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 SINAIS E SINTOMAS MENOS ESPECÍFICOS DA DOENÇA DA KAWASAKI.....	49
TABELA 2 PREVALÊNCIA DAS LDC EM AMBOS OS SEXO.....	53
TABELA 3 IDADE DOS PACIENTES COM E SEM LDC.....	54
TABELA 4 NÚMERO DE DIAS DE FEBRE.....	57
TABELA 5 CONTAGEM DE LEUCÓCITOS.....	58
TABELA 6 VELOCIDADE DE SEDIMENTAÇÃO GLOBULAR.....	59
TABELA 7 CONTAGEM DE PLAQUETAS.....	60
TABELA 8 EMPREGO DA GAMA GLOBULINA.....	62
TABELA 9 CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA PERFUSIONAL.....	64
TABELA 10 FRAÇÃO DE ENCURTAMENTO.....	65
TABELA 11 FRAÇÃO DE EJEÇÃO.....	66

RESUMO

Este trabalho, baseado na análise de uma série de casos de doença de Kawasaki (DK) acompanhados pelo autor, teve como objetivos: estabelecer a prevalência das lesões dilatadas coronarianas (LDC); definir a existência ou não de particularidades demográficas comuns aos pacientes que desenvolveram LDC, no que se refere ao sexo, idade, raça e procedência; testar a hipótese de que o grupo que desenvolveu LDC tinha manifestações mais intensas de atividade inflamatória do que o grupo sem seqüelas; avaliar a importância da trombocitose no desenvolvimento das LDC; determinar a influência da DK nos índices de função sistólica do ventrículo esquerdo; avaliar a eficácia da gamaglobulina endovenosa (GGEV) na prevenção das LDC e verificar a existência de alterações perfusionais no miocárdio após a fase aguda da doença, em repouso e após dipiridamol.

A dissertação constitui-se de um estudo de uma série de casos, retrospectivo, e comparado. A avaliação da perfusão miocárdica foi feita de forma prospectiva e transversal . Para a avaliação da influência da DK nos índices de função sistólica ventricular esquerda, o grupo controle foi constituído de 15 paciente normais, da mesma faixa etária que os casos, examinados de forma seqüencial, não intensional. Os pacientes com diagnóstico de DK, foram registrados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e Hospital São Lucas da PUC(HSL PUC) no período compreendido entre julho de 1988 e junho de 1993 . Os critérios para o diagnóstico foram os referendados no III Simpósio Internacional sobre doença de Kawasaki na cidade de Tóquio, Japão, em dezembro de 1988. Os

protuários foram revisados de acordo com uma ficha protocolo, na qual constaram dados demográficos, clínicos, laboratoriais, e terapêuticos. Os parâmetros de atividade inflamatória foram o número de dias de febre, o maior número de leucócitos verificado em hemogramas seriados e o maior nível de elevação da velocidade de sedimentação globular (VSG). Igualmente, foi considerada a maior contagem de plaquetas encontrada para a avaliação do papel da trombocitose. Os pacientes foram separados em dois grupos: o constituído por sete integrantes que apresentavam LDC ao ecocardiograma realizado entre um e dois meses após o início da doença e o composto por onze pacientes que não apresentavam lesões. As gravações dos eco-Dopplercardiogramas em fitas de vídeo cassete foram revisadas pelo autor, enfocando as artérias coronárias proximais, os índices de função sistólica, a presença ou não de regurgitação valvular e/ou de derrame pericárdico. Os critério ecocardiograficos utilizados para o diagnóstico de LDC foram os propostos pelo Ministério da Saúde do Japão. Os índices de função sistólica estudados foram a fração de ejeção e a fração de encurtamento, obtidas pela ecocardiografia módulo M dirigida pela imagem bidimensional. Para avaliar a presença de alterações perfusionais tardias no miocárdio, os pacientes foram submetidos prospectivamente à cintilografia miocárdica perfusional com ^{99}Tc -SESTAMIBI em repouso e após dipiridamol endovenoso. Foi utilizado o teste t de Student-Fisher para a comparação das médias dos índices de função sistólica do ventrículo esquerdo entre o grupo de doentes e o grupo controle, assim como para comparar as médias das idades, dos dados quantitativos de atividade inflamatória, e das contagens de plaquetas dos grupos integrados por pacientes com e sem LDC.

Entre os dezoito casos, 12 procediam da internação pediátrica do HCPA, 4 da internação do HSL PUC e os dois restantes eram pacientes ambulatoriais. Dois terços dos casos ocorreram na primavera e no inverno. O mais prevalente, entre os sinais mais específicos da doença, foi a alteração de extremidade, que ocorreu em

17 casos, seguido por exantema e alteração na orofaringe em 15 casos, conjuntivite em 14 casos e, o menos prevalente, a linfadenopatia cervical em 12 casos.

A prevalência das LDC foi de 38,9% . Houve predomínio do sexo feminino sobre o masculino numa proporção de 3,5:1 e a prevalência das LDC entre os meninos foi de 50% enquanto que, entre as meninas, foi de 35,7%. A idade dos pacientes variou de 6 meses a 12 anos. No grupo dos pacientes com LDC, a média foi $4,9 \pm 3,6$ anos e, no grupo sem LDC, foi de $3,1 \pm 1,8$ (N.S.). Dezesseis pacientes pertenciam a raça branca e os dois restantes eram mulatos. Nove pacientes procediam de Porto Alegre, dois da Grande Porto Alegre, seis do interior do estado e um de outro estado da Federação. A Procedência dos pacientes da série se assemelha à dos pacientes do HCPA. Com relação à intensidade inflamatória, o número dos dias de febre dos pacientes com LDC variou entre 6 e 90 (média: $26,4 \pm 29,2$; I.C. 3,0-49,8) e no grupo sem LDC, o número de dias de febre oscilou entre 6 e 26 (média $12,27 \pm 4,5$; I.C.: 9,4-15,1) (N.S.). . O número de leucócitos por microlitro de sangue no grupo com LDC variou entre 15300 e 26900 (média: $21357 \pm 4451,9$; I.C.: 17794,9-249119,4) e no grupo sem LDC entre 8400 e 29000 (média: $15227,3 \pm 6010,2$; I.C.: 11502,1-18952,0) ($p < 0,05$). A amplitude da VSG em milímetros na primeira hora no grupo com LDC foi de 55 e 125 (média: $90,4 \pm 29,9$; I.C.:66,5-114,4 e no grupo sem LDC de 55 e 113 (média: $68,9 \pm 16$; I.C.: 58,8-80,0) (N.S.). Quanto à contagem de plaquetas por micro litro de sangue, no grupo com LDC variou entre 294000 e 880000 (média: $574142,9 \pm 193947,1$; I.C.: 418952,9-729332,8) e no grupo sem LDC entre 252000 e 653000(média: $442545,5 \pm 11727,6$; I.C.: 369949,0 -551141,9) (N.S.). Em relação a função sistólica dos pacientes com DK, a fração de encurtamento(Δd) oscilou entre 0,26 e 0,34, (média: $0,32 \pm 0,04$; I.C.: 0,30 e 0,34) e no grupo controle 0,30 e 0,41 (média: $0,35 \pm 0,04$; I.C.: 0,34 e 0,37) ($p < 0,01$). A fração de ejeção (FE) no grupo de doentes variou de 0,47 a 0,68 (média: $0,61 \pm 0,05$; I.C: 0,47 e 0,68). Já entre o grupo controle, a fração de ejeção variou de 0,58 a 0,74 (média: $0,65 \pm 0,05$; I.C.:0,62-0,68) ($p <$

0,05). Dez pacientes receberam GGEV, dos quais 7, nos primeiros 10 dias. Somente em 3 foi realizado eco-Dopplercardiograma prévio, fato que comprometeu definitivamente a avaliação da eficácia da GGEV. Em todos os casos que utilizaram GGEV houve desaparecimento da febre até 48h após o término da infusão, embora em 2 casos, houvesse recrudescimento do quadro inflamatório, dias após. Em 12 foi realizado cintilografia miocárdica perfusional com 99-Tc-SESTAMIBI em repouso e após dipiridamol. O período compreendido entre a fase aguda e a realização do exame variou entre 4 e 48 meses(média: $14,7 \pm 13,5$). Em todos os pacientes a cintilografia perfusional foi normal.

Estes resultados permitiram-nos chegar às seguintes conclusões:

- 1° A prevalência das LDC na série foi elevada quando comparada com a maioria das séries da literatura, provavelmente devido ao relativo desconhecimento sobre a doença no meio, o qual gera subdiagnóstico e encaminhamento selecionado dos casos mais graves.
- 2° Não parece haver peculiaridades demográficas comuns nos pacientes com LDC que os diferenciem dos sem LDC.
- 3° As manifestações clínicas e laboratoriais de atividade inflamatória foram mais intensas no grupo de pacientes que desenvolveu LDC, embora somente no número de leucócitos tenha havido significância estatística. É provável que com um maior e mais representativo número de casos, tenhamos, com os outros parâmetros de intensidade inflamatória, resultados semelhantes aos referentes à leucocitose.
- 4° Não foi possível demonstrar diferença significativa entre as contagens de plaquetas dos pacientes com LDC e sem LDC, muito provavelmente porque não foram incluídos os maiores níveis, que usualmente são atingidos após a alta hospitalar.

XVII

- 5° Não foi possível avaliar a eficácia da GGEV na prevenção das LDC, considerando o reduzido número de casos e a ausência de ecocardiograma prévio na sua maioria.
- 6° Não houve alteração perfusional do miocárdio através da cintilografia com 99-Tc-SESTAMIBI em repouso e com dipiridamol. Uma melhor avaliação sobre a presença de alterações perfusionais tardias na DK poderá, no futuro, ser obtida com um maior número de casos em seguimento mais longo.
- 7° A doença de Kawasaki, em sua fase aguda, compromete a função sistólica do ventrículo esquerdo, embora, na maioria das vezes, a pancardite seja subclínica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura é um procedimento essencial para a elaboração de uma tese de doutorado. Ela consiste em pesquisar, analisar e sintetizar o conhecimento já produzido sobre o tema de estudo. Este processo é fundamental para identificar as lacunas na pesquisa, estabelecer o contexto teórico e metodológico da investigação e justificar a relevância do trabalho proposto. A revisão deve ser realizada de forma sistemática e crítica, considerando tanto os aspectos teóricos quanto os metodológicos das obras analisadas. Além disso, é importante manter um registro detalhado das fontes consultadas e das ideias geradas durante o processo de leitura e análise.

1 REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo apresenta uma revisão da literatura sobre o tema de estudo. O objetivo principal é identificar as principais contribuições teóricas e metodológicas realizadas até o momento. A revisão é organizada em torno de três eixos principais: a fundamentação teórica, a metodologia utilizada e os resultados das pesquisas anteriores. A análise crítica das obras permite identificar as lacunas na pesquisa e justificar a relevância do trabalho proposto. Além disso, este capítulo estabelece o contexto teórico e metodológico da investigação, bem como define os objetivos e a estrutura da tese.

1 REVISÃO DA LITERATURA

A síndrome do linfonodo mucocutâneo ou doença de Kawasaki (DK) foi descrita por Tomisaku Kawasaki há mais de 25 anos (1). No entanto, a língua japonesa, foi um real e importante fator limitante para a divulgação da "nova" enfermidade. Em vista disso, o próprio Kawasaki publicou o primeiro trabalho na língua inglesa, em 1974 (2) e, a partir de então, o processo de difusão do conhecimento sobre a doença foi desencadeado no mundo inteiro. Os primeiros casos nos Estados Unidos foram descritos por Melish e cols. (3) em 1976. Em nossos dias, a DK é a principal causa de cardiopatia adquirida na infância nos Estados Unidos(4).

A DK é uma panvasculite sistêmica, de etiologia desconhecida, caracterizada clinicamente por febre prolongada, conjuntivite não supurativa bilateral, exantema polimorfo, alteração de mucosa oral (língua moriforme, eritema de lábios e/ou de orofaringe, alteração de extremidades(edema e/ou eritema palmar e plantar seguido de descamação) linfadenopatia cervical, além de outros sinais e sintomas menos específicos relacionados ao comprometimento multisistêmico. O envolvimento do sistema cardiovascular na DK é o mais importante pois poderá determinar as lesões dilatadas coronarianas(LDC), as quais poderão ser responsáveis por síndromes miocárdicas isquêmicas e morte súbita(4,5,6,7).

1.1 Epidemiologia

A DK acomete principalmente crianças menores do que 5 anos, com a média de idade situando-se entre 1 e 2 anos, havendo um predomínio do sexo masculino na relação de 1,5:1(4, 5, 6, 7). Embora existam relatos de ocorrência em todas as raças e em todos os continentes, os japoneses, os coreanos e seus ancestrais são os mais atingidos.

Em nossos dias, mais de 100 000 casos de DK foram relatados no Japão e a incidência anual naquele país situa-se entre 40 e 150 casos /100000 crianças menores do que 5 anos de idade, enquanto que em países com predomínio de caucasianos, varia de 6 a 10/100 000 (6, 7). Estes números corresponderiam a 3.000 a 5.000 novos casos anuais nos Estados Unidos. No Brasil, segundo o IBGE (8), existiam em 1987, mais de 20.000.000 crianças com menos do que 5 anos, sendo que no Rio Grande do Sul havia mais de 1.400.000. Se considerássemos a incidência anual em nosso meio semelhante à dos Estados Unidos, Canadá e outros países europeus, a cada ano, no Brasil e no Rio Grande do Sul, teríamos respectivamente, pelo menos, 1200 e 80 novos casos de DK.

Os casos ocorrem dispersamente com períodos epidêmicos intercalados(9,10,11,12,13,14). A variação sazonal é bem documentada e as estações de maior incidência são o inverno e a primavera (9, 10). O primeiro surto epidêmico descrito nos Estados Unidos foi em 1978, no Havaí, entre os meses de fevereiro e agosto, quando houve um predomínio dos pacientes de origem japonesa e com nível econômico mais elevado(9).

1.2 Etiologia e Patogênese

Apesar de haver transcorrido mais de 25 anos da primeira descrição da DK, a etiologia e a patogênese permanecem desconhecidas.

Achados epidemiológicos, tais como intervalo de 3 a 4 anos entre os surtos epidêmicos, ocorrência endêmica e epidêmica, alta incidência em irmãos de pacientes com DK (2,1%, comparado com 0,15% na população geral), variação sazonal, raridade de casos descritos em crianças com idade inferior a 6 meses (sugerindo a presença de anticorpos protetores maternos) seriam indicativos de que um processo infeccioso estivesse implicado na etiologia da DK (13, 14). A alta taxa de um segundo caso na família pode dever-se a uma exposição mais íntima a um dado agente infeccioso ou a uma susceptibilidade genética, ou a ambos os fatores (15). Embora em estudo de gêmeares no Japão não tenha havido maior incidência entre homozigóticos, comparando-se com gêmeos dizigóticos, e não tenha sido confirmada, em estudos recentes, a associação da doença com os marcadores HLA-BW 22 e BW 54, a teoria genética ainda está em estudo (16, 17, 18).

Em 1982, Patriarca e cols. (19) encontraram uma incidência de 48% de aplicação de "shampoo" para carpetes em residências dos pacientes, durante surto de DK. Já no estudo de Nunzia e cols (20), foi encontrada associação com aplicação recente de "shampoo" para carpetes em 24% dos pacientes que tinham a doença típica. Todas as preparações de "shampoo" para carpetes contêm detergentes aniônicos, os quais, em altas concentrações, podem causar sintomas respiratórios agudos e reação alérgica (19, 21).

Apesar da alta incidência de antecedentes de sinais e sintomas respiratórios altos, não foi encontrado, até hoje, nenhum microrganismo

específico (9, 11). Os resultados de dois estudos japoneses de casos esporádicos evidenciaram um número significativo de pacientes com manifestações precoces de rinite alérgica, linfadenopatia cervical ou estomatite (11, 12).

Na tentativa de relacionar a DK com o Epstein-Barr vírus, um levantamento de 57 pacientes com DK evidenciou infecção primária pelo vírus Epstein Barr, após o primeiro mês do início da doença, em 86% dos pacientes com DK e 68% dos pacientes com DK recorrente (22). Dois grupos sugeriram que a DK resulte de uma infecção primária incomum pelo vírus Epstein-Barr devido a uma resposta imunológica aberrante (23, 24). Entretanto não se conseguiu demonstrar que o vírus desempenhe um papel dominante na patogênese da doença de Kawasaki (25).

Alguns trabalhos consideram o retrovírus como possível agente etiológico (26), porém estudos posteriores não confirmaram estes achados (27).

Há considerável evidência de reação inflamatória excessiva e ativação do sistema imune no curso da DK (28, 29). Durante a fase aguda, há marcada deficiência de linfócitos T supressores enquanto que os T auxiliares estão ativados, além de haver um aumento do número de linfócitos B secretando IgG e IgM(29). Este alto nível de atividade do sistema imune, com a secreção de citocinas, estaria associado a dano endotelial(30, 31, 32, 33, 34, 35).

Recentemente Lang e cols (36) e Matsubara e cols (37) relataram níveis elevados de CD25 soro - solúvel (receptor para interleucina - 2 na fase aguda, e, também, produção aumentada de interferon (37), interleucina-1 (38, 39,)), fator de necrose tumoral (34, 36, 40) e interleucina-6, que são citocinas. Ainda na fase aguda, observa-se a presença de anti-corpos circulantes, que são citotóxicos para a célula endotelial vascular pré-estimulada com interleucina-1,

fator de necrose tumoral (FNT) ou gama-interferon (41,42). O FNT causa liberação de Interleucina-1 e Interleucina-6, intensifica a adesão leucocitária, induz à produção do fator ativador plaquetário e à permeabilidade vascular, causando formação de trombos (43). A interleucina-8 é um fator quimiotático e causa infiltração leucocitária. Desse modo, interleucina-6, interleucina-8 e FNT podem desempenhar um papel na patogênese da ativação imune e do dano celular endotelial da DK, sendo os níveis séricos de interleucina-6 e interleucina-8, durante a primeira semana, um indicador de alto risco para lesões coronárias (44).

Alguns autores sugerem que a proteína do choque quente (HSP-65) desempenhe um importante papel como gatilho do sistema imune para produzir várias citocinas e na ativação de células imuno-competentes, levando ao dano celular endotelial na fase inicial da DK. Há acentuada elevação no nível do anticorpo HSP-65 (proteína do choque quente 65K-Da) na fase de convalescença, sendo os linfócitos sensíveis a ele (45). As primeiras evidências do envolvimento da HSP-65 na DK foram observadas através da reativação de sítios de inoculação de BCG antigo que ocorreu como parte de uma ativação generalizada do sistema imune. As moléculas de reação cruzada entre antígenos infecciosos envolvidos e antígenos do BCG contribuem para o processo inflamatório (45).

No estudo de Hamasaki e Miyazaki, a síntese de leucotrienos B4 (LTB4) foi significativamente maior na fase de convalescença da DK, não se observando diferença quanto à presença de lesão coronariana (46). A função mais proeminente dos LTB4 corresponde a seu papel como potente fator quimiotático para neutrófilos (47, 48), embora também aumente a adesividade

dos leucócitos ao endotélio vascular e tenha função imunomoduladora, regulando certas funções de linfócitos T e a proliferação de células B (46, 49).

1.3 Patologia

Fujinara e Hamashina dividiram a DK em quatro estágios conforme a duração da doença (50, 51):

- *Estágio 1*: período de tempo inferior a 10 dias do início da febre, em que a característica é uma inflamação aguda que envolve a íntima dos vasos sanguíneos de pequeno e médio calibre, particularmente as artérias coronárias. Há também intensa perivasculite com evidência de inflamação aguda no vasa vasorum, mas nenhuma inflamação da média (50). Na microscopia eletrônica, observar-se edema e replicação aumentada da célula endotelial, adesão de leucócitos à parede do endotélio, e necrose da célula endotelial, com ou sem depósito de imunoglobulina. A lesão também está associada com infiltração de neutrófilos e células mononucleares (células T CD4+ ativadas, monócitos e macrófagos). Pancardite também está presente nesta fase.

- *Estágio 2*: Compreende o período entre o décimo segundo e o vigésimo quinto dia de doença e é caracterizado por panvasculite e formação de aneurismas com trombose. Pancardite também está presente.

- *Estágio 3*: período compreendido pelo vigésimo oitavo e o trigésimo dia de doença, caracteriza-se por surgimento de granulação nas artérias coronárias e desaparecimento de sinais inflamatórios em microvasos.

• *Estágio 4*: Perdura até 4 anos após a fase aguda e seria o estágio da cicatrização com a possibilidade de surgimento de LDC. Os autores concluíram que as causas de morte na doença de Kawasaki variam e estariam relacionadas ao estágio da doença. No primeiro estágio a morte ocorreria por miocardite e arritmia, no estágio 2 a miocardite permaneceria como causa de morte mas a cardiopatia isquêmica e a ruptura de aneurismas são outras possibilidades, enquanto que nos estágios 3 e 4, a cardiopatia isquêmica é a principal causa de morte. O pico de mortalidade situa-se entre o décimo quinto e o quadragésimo dia de doença quando existe vasculite associada à elevação no número de plaquetas e estado de hipercoagulabilidade.

Cabe considerar que a DK é uma vasculite sistêmica e como tal pode determinar a formação de aneurismas arteriais periféricos, principalmente em artérias de médio porte, como a axilar, a braquial, as renais, as femurais e as ilíacas.

1.4 Diagnóstico

1.4.1 Características Clínicas

Segundo o Comitê de Febre Reumática, Endocardite e Doença de Kawasaki da American Heart Association (52), por definição, a criança com doença de Kawasaki deve apresentar febre que se prolongue por cinco dias ou mais e que não responda de forma consistente à medicação sintomática, além de satisfazer pelo menos mais quatro dos cinco critérios que seguem:

- 1 conjuntivite não supurativa bilateral;
- 2 lábios congestos ou fissurados, ou faringe congesta, ou língua moriforme;

- 3 eritema de palma e planta, ou edema de mãos e pés, ou descamação periungueal;
- 4 exantema polimorfo;
- 5 linfadenopatia cervical aguda não supurativa.

Propõem ainda, Levin e cols. (53), que na presença de LDC detectada ecocardiograficamente, a febre acrescida de três critérios seriam suficientes para o diagnóstico. Levy e cols. (54) igualmente sugerem a inclusão de crianças com critérios incompletos acrescidos de eco-dopplercardiograma com LDC e trombocitose.

O curso clínico típico compõe-se das fases aguda, subaguda e convalescença.

A maioria das crianças portadoras de DK mostram-se irritadas, frequentemente letárgicas e geralmente com aspecto de moderada a severamente doentes. Esta fase tem duração de cerca de quatorze dias e como o marco inicial o aparecimento de febre, seguida do envolvimento de mucosas e nódulo cervical. Estes dois últimos achados usualmente desaparecem poucos dias antes da defervescência. A partir do terceiro ao quarto dia aparecem o eritema de palmas e plantas, seguido de edema de mãos e pés, bem como do exantema polimorfo. Todas estas manifestações desaparecem em torno do décimo ao décimo quarto dia após o início da doença, fenómeno ao qual se segue a descamação de pés que perdura por uma semana ou mais (5). Na figura 1 temos uma paciente portadora de DK na fase aguda onde é evidente a presença de conjuntivite bilateral, exantema e lábios congestos e eritematosos. A figura 2 ilustra a presença de eritema e edema de mãos e início de descamação periungueal em uma paciente na segunda semana da DK.

Em virtude da apresentação da DK com febre, erupção, e conjuntivite ser comum a outras doenças infecciosas pediátricas, a associação de mais de 80% dos pacientes com hiperemia de conjuntiva com uveíte anterior, ao exame com lâmpada de fenda na primeira semana da doença, pode ser útil na definição diagnóstica (4).

O exantema com frequência é máculo-papular e raramente vesicular ou bolhoso e acentua-se, muitas vezes, na região perineal, onde pode estar associado com descamação local (4).

A linfadenopatia cervical é, na maioria das vezes, unilateral, com linfonodos medindo 1,5 cm de diâmetro ou mais.

Além dos sinais e sintomas que caracterizam a doença, muitos são os descritos durante o curso da DK, em diferentes sistemas:



FIGURA 1 Paciente na primeira semana da DK apresentando conjuntivite bilateral, exantema e lábios congestos e fissurados.

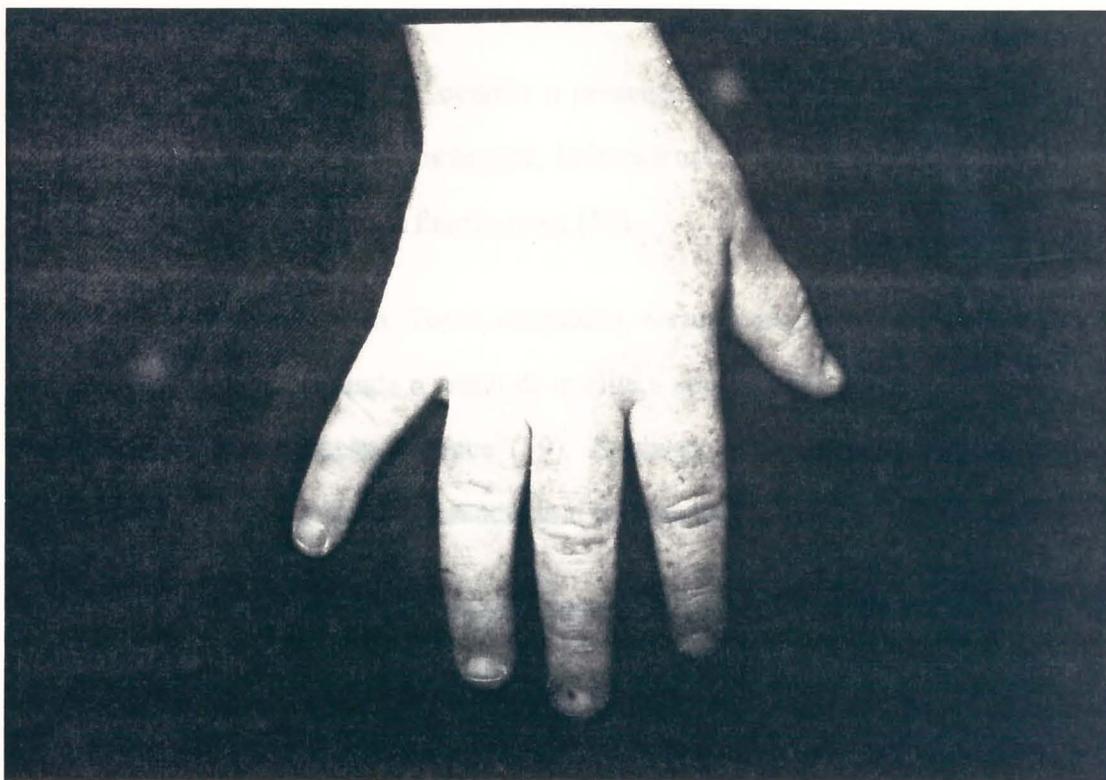


FIGURA 2 Paciente na segunda semana da DK apresentando edema e eritema das mãos e início da descamação periungual.

1º Gastrointestinal: Diarréia, sangramento digestivo, vômitos e dores abdominais (atipicamente secundário a infarto agudo do miocárdio) podem estar presentes (4, 5). Hepatoesplenomegalia e ascite leve são igualmente encontradas. A hidropsia da vesícula biliar é freqüentemente descrita, e, muito provavelmente, se deve à infiltração de células inflamatórias na parede da mesma, estimulada pelo fator de ativação plaquetária. Pode ocorrer ainda icterícia colestática(57). A pancreatite associada à doença apresenta-se como uma vasculite de artérias de calibre médio do pâncreas, assim como alterações inflamatórias de veias de porte médio e grande. Seu tempo de aparecimento, em relação ao início da doença, é bastante variável (56).

2° Urinário: Pode ocorrer a presença de uretrite com piúria estéril e proteinúria, além de, mais raramente, hidronefrose e nefrite intersticial, podendo haver comprometimento da função renal (58).

3° Respiratório: Tosse, rouquidão, coriza e dispnéia são frequentemente encontrados. Tem-se ainda o relato de uvulite e supraglotite, deveras associadas à DK, como manifestação precoce (59). Ainda podem ocorrer derrame pleural, edema e infiltrado pulmonar, associado a pneumonite.

4° Neurológico: Ocorrem tonturas e fotofobia muito amiudemente (54). A meningite asséptica caracteriza-se por líquido com pleocitose com níveis de glicose e proteínas normais.

5° Hematológico: Pode haver anemia hemolítica (54).

6° Osteoarticular: Artralgia e artrite estão descritas em cerca de um terço dos pacientes com DK. A artrite de pequenas articulações ocorre no início da fase aguda, enquanto que o comprometimento das grandes articulações torna-se mais evidente na fase subaguda (4,5,7).

7° Dermatológico: O aparecimento de linhas de Beau, que consistem em sulcos transversos nas unhas que migram da cutícula à extremidade com o crescimento ungueal, além de linhas vermelhas no leito ungueal que aparecem na fase aguda, tardiamente ou na convalescência precoce, podendo preceder ou acompanhar a descamação de ponta de dedos (60).

8° Vascular periférico: Obstrução arterial periférica com gangrena posterior tem sido descrita (61). Sua patogênese parece ser uma combinação de arterite com espasmo e trombose. Aneurismas também podem ocorrer em artérias

fora do sistema arterial coronário , principalmente nas artérias subclávias, braquiais, axilares, ilíacas e femurais (7).

Há uma tendência a considerar critérios diagnósticos convencionais como orientações gerais, que são particularmente úteis para impedir o diagnóstico excessivo, mas que podem resultar em subdiagnóstico por não reconhecer as formas incompletas, ou assim chamadas, da doença de Kawasaki atípica. Há a necessidade de um maior grau de suspeição naqueles casos em que alguns, embora não todos os critérios suficientes para o diagnóstico, estejam presentes em crianças menores do que 6 meses, grupo descrito também, como de alto risco para desenvolvimento de LDC (4,5,62,7).

1.4.2 Comprometimento Cardíaco

O envolvimento do sistema cardiovascular é o mais importante e o único que pode determinar seqüela permanente na DK (1, 4, 5, 6,). Entre as manifestações cardiovasculares, a mais característica são as LDC que atingem 10-40% dos portadores de DK, de acordo com diferentes autores (4, 64, 65, 66, 5, 53, 6).

Outros tipos de comprometimento cardíaco incluem a miocardite, a pericardite, a insuficiência mitral e a insuficiência aórtica, que compõem o quadro de pancardite (4,5,53,6).

1.4.2.1 Pancardite

Taquicardia desproporcional à febre e ritmo de galope são achados clínicos que frequentemente representam o primeiro indicativo do comprometimento inflamatório do coração na DK(4,67,62). Pode haver disfunção sistólica global e segmentar do ventrículo esquerdo, insuficiência mitral e aórtica e derrame pericárdico (68), sendo que este raramente progride para tamponamento e, na maioria dos casos, resolve espontaneamente (4).

Os mecanismos pelos quais se instala o processo de miocardite na DK são desconhecidos e especula-se que sejam os mesmos determinantes da agressão vascular. Sendo assim, existiriam pontos em comum com a miocardite viral(69). Hirashi e cols. (70)observaram em mais de 50% dos casos de DK alguma evidência clínica, eletrocardiográfica ou ecocardiográfica de pancardite. Matura e cols.(71) e Kao e cols.(72) obtiveram evidências cintilográficas de miocardite em mais de 70% dos casos de DK na fase aguda , o primeiro utilizando gálio 67e o segundo leucócitos marcados com tecnécio 99. Já Yutani e cols.(67) observaram anormalidades miocárdicas secundárias à miocardite, em 201 pacientes com história prévia de DK e que se submeteram a biópsia endomiocárdica . Os estudos de Yutani e cols. levaram pesquisadores da área a uma profunda reflexão sobre as possíveis seqüelas determinadas pela pancardite da DK, já que a progressão para miocardiopatia dilatada futura poderia ser catastrófica. Por outro lado, Newburger e cols. (73) publicaram que a disfunção ventricular esquerda , em geral, desaparece 1a 3 anos após o episódio agudo, ressalvando , contudo , que estas crianças deveriam ser acompanhadas cardiologicamente por tempo indefinido.

Insuficiência mitral e aórtica podem resultar de valvulite (4,5), embora aquela, se de surgimento tardio, poderia estar relacionada à disfunção de músculo papilar ou a isquemia miocárdica. A história natural das lesões valvulares, mitral e aórtica por valvulite, na DK, não está bem estabelecida. Devem ser sempre consideradas na presença de um sopro característico que surgiu na fase aguda, embora tenham sido documentadas valvulites de início tardio (4, 5, 7).

O comprometimento do coração pela pancardite na DK, de maneira geral, não é suficientemente intenso para determinar disfunção miocárdica significativa e quadros de insuficiência cardíaca congestiva são bastante incomuns durante a fase aguda(4,5).

1.4.2.2 Comprometimento Coronariano na DK

As LDC constituem-se nos mais característicos achados na DK. Ocorrem em 10-40% dos casos e são detectadas ecocardiograficamente a partir do final da primeira semana da doença(4,5,53,6). As dilatações podem ser difusas, fusiformes, ou saculares, e comprometem ,usualmente os segmentos proximais das artérias, embora porções mais distais possam ser também atingidas.

O subcomitê japonês de padronização de critérios diagnósticos sobre lesões de artérias coronárias na DK suprimiu a distinção entre ectasia e aneurisma, combinando-as em uma única categoria: as lesões dilatadas coronarianas (LDC). Por outro lado, dilatações importantes, com diâmetro

interno igual ou superior a 8 mm são consideradas aneurismas gigantes, os quais tem uma importante implicação no prognóstico (4).

Vários pesquisadores (5, 74, 75, 76, 77) tentaram estabelecer fatores que se constituiriam em risco aumentado de desenvolvimento das LCD, embora ainda permaneçam muitas dúvidas .. Asai (74) foi o primeiro a criar um escore preditivo para o envolvimento coronariano nos pacientes com DK, o qual foi amplamente utilizado no Japão em época anterior a do desenvolvimento da ecocardiografia. Os fatores de risco de Asai são: sexo masculino , lactentes menores do que 1 ano de idade ,14 ou mais dias de febre ou sua recorrência, valores de hemoglobina menores do que 10 g/dl , contagem de leucócitos superior a 30 000 / μ l, velocidade de sedimentação globular(VSG) maior do que 100 mm/h, persistência de níveis elevados de VSG e proteína C reativa por mais de 30 dias, cardiomegalia, arritmias, aumento da relação Q/R nas derivações D2, D3 e AVF do eletrocardiograma, dor torácica e infarto do miocárdio. Ichida e cols(75) observaram que febre por mais de 2 semanas, quadro inflamatório intenso e contagem de plaquetas superior a 900 000 são fatores de risco para o desenvolvimento das LDC. Por outro lado, Gidding e cols.(77), utilizando a ecocardiografia, relacionaram a presença de derrame pericárdico e insuficiência mitral, na fase aguda, com um aumento na probabilidade do desenvolvimento das LDC. Na pesquisa de Koren e cols(78), a duração da febre foi o único e poderoso fator preditivo . Em uma amplo levantamento no Japão , Nakamura e cols.(79) encontraram seqüelas cardíacas em 16,3% de 48 864 casos de DK entre julho de 1982 e dezembro de 1988. A prevalência das seqüelas foi maior no sexo masculino, em lactentes até um ano e crianças com mais de 5 anos. Durante o período de observação, a incidência das lesões foi decrescente.

1.4.3 Avaliação Cardiovascular Complementar

1.4.3.1 Exames Laboratoriais

Não existe um marcador laboratorial específico e os exames laboratoriais indicam a presença de um processo inflamatório intenso, com comprometimento de múltiplos órgãos. No hemograma, usualmente temos anemia normocítica e normocrômica discreta associada a leucocitose com o aparecimento de formas jovens. A contagem de plaquetas geralmente começa a se elevar a partir do final da primeira semana ao início da segunda, sendo que a elevação máxima ocorre entre a terceira e a quarta semanas da doença. As provas de atividade inflamatória costumam elevar-se precocemente, persistindo esta elevação até 2-3 semanas após o desaparecimento da febre, fato que pode ser útil na diferenciação com outros quadros infecciosos. Os níveis da VSG atingem, em 70% dos casos, valores superiores a 50 mm/h (4, 5, 6, 7). Proteína C reativa, alfa 2 globulina e imunoglobulina E estão, invariavelmente, elevadas. Além disso, existem indicativos de comprometimento multissistêmico, como a elevação da amilase, lipase, transaminases, fosfatase alcalina e das bilirrubinas, com um perfil usualmente colestático (5, 7). No exame qualitativo de urina, piúria sem bacteriúria é achado comum e está associado com uretrite. Em situações em que existe a suspeita de meningite, na análise do líquido céfalo-raquidiano, freqüentemente há pleocitose na ausência de crescimento de germes, caracterizando meningite asséptica (3,4,5,52,7).

1.4.3.2 Eletrocardiograma

As anormalidades eletrocardiográficas na fase aguda da DK são raras e, quando ocorrem, são inespecíficas, como PR prolongado e alterações de ST-T (4,61,7). Na fase crônica, em pacientes com obstruções ao fluxo coronário determinando angina de peito ou infarto do miocárdio, o eletrocardiograma pode estar substancialmente alterado. Fujiwara e cols.(80) descreveram achados eletrocardiográficos em pacientes com IAM e que eram portadores de aneurismas gigantes. Ondas Q profundas ou de surgimento recente foram consideradas indicativos de IAM. Recentemente, Towbin e cols. (81) publicaram critérios eletrocardiográficos de IAM baseados em achados de 37 crianças que morreram por IAM. Destas, 30 tinham um ou mais dos seguintes critérios: (1) surgimento de onda Q com mais de 35 ms de duração, (2) aumento da amplitude ou duração (mais de 35 ms) de onda Q preexistente, (3) novas ondas Q em vários traçados, (4)onda Q com entalhe, (5) elevação de segmento ST de pelo menos 2 mm e QTc de 440 ms ou mais, quando associado a qualquer outro critério.

1.4.3.3 Estudo Radiológico de Tórax

O estudo radiológico de tórax é usualmente normal na fase aguda mas nos casos de pancardite significativa, pode ser demonstrada cardiomegalia e sinais de ICC(4, 5, 7).

1.4.3.4 Eco-Dopplercardiograma

Entre todos os exames complementares, o eco-Dopplercardiograma é o método mais importante e prático, pois permite avaliar as complicações cardíacas da DK de forma não invasiva e ao longo do tempo. Durante o primeiro mês da doença, é preconizada a sua realização a cada semana.

O exame deve ser efetuado por profissional com experiência em ecocardiografia pediátrica e na obtenção e avaliação de imagens das artérias coronárias principais. Crianças não cooperativas devem ser sedadas adequadamente e múltiplas projeções devem ser realizadas visando explorar os diferentes segmentos das artérias coronárias principais. A artéria coronária direita, esquerda, descendente anterior e circunflexa devem ser visualizadas e, a busca de regurgitação mitral e/ou aórtica sempre efetuada. Disfunção sistólica global e/ou segmentar do ventrículo esquerdo e derrame pericárdico podem ser bem documentados pela eco-Dopplercardiografia e, na fase aguda, são achados decorrentes de pancardite (82).

Embora o calibre das artérias coronárias variem, de acordo com os critérios propostos pelo ministério da saúde do Japão (83), é considerada anormal a artéria coronária com pelo menos uma das seguintes características: diâmetro interno igual ou superior a 3 mm em crianças com menos de 5 anos de idade ou 4 mm para as com pelo menos 5 anos; segmentos com diâmetro interno de pelo menos 1,5 vezes o diâmetro interno do segmento adjacente à dilatação, ou ainda, segmento arterial nitidamente irregular. As LDC podem ser localizadas (fusiformes ou saculares), ou dilatações extensas, abrangendo mais de um segmento (83, 84). As LDC que apresentem diâmetro interno igual ou superior a 8 mm são consideradas aneurismas gigantes. Na figura 3 temos um corte paraesternal transversal que possibilita a visualização de uma dilatação

difusa do tronco da artéria coronária esquerda e um aneurisma gigante sacular da artéria descendente anterior.

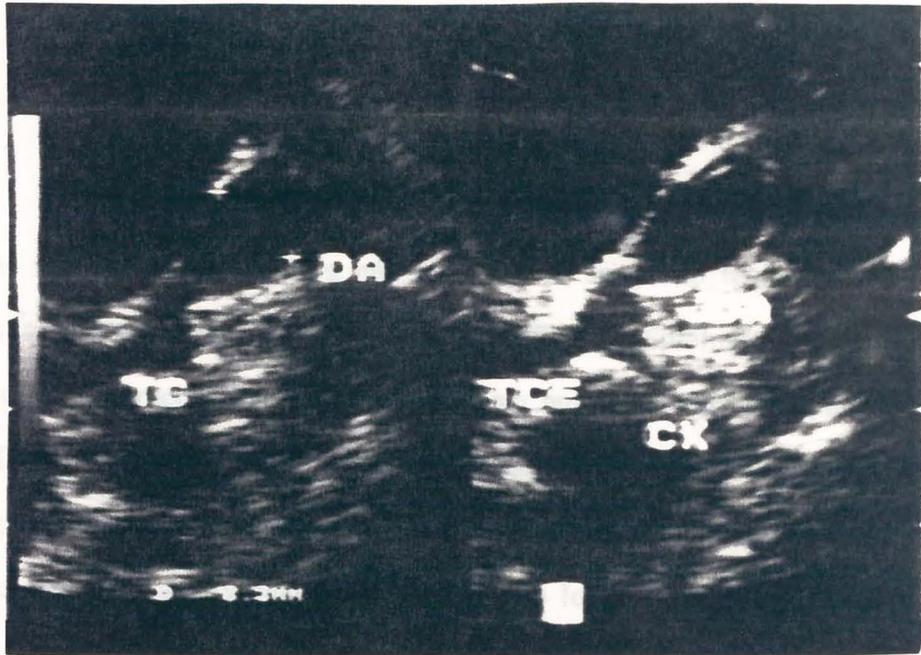


FIGURA 3 Corte paraesternal transversal que demonstra uma dilatação do tronco da artéria coronária esquerda e um aneurisma gigante sacular da descendente anterior.

É importante salientar a necessidade da realização do eco-Dopplercardiograma precocemente, principalmente em casos atípicos, com óbvias dificuldades de diagnóstico diferencial, em que a visualização de uma LDC é definitiva.

1.4.3.5 Cintilografia Miocárdica Perfusional

A utilização de radioisótopos como marcadores de áreas miocárdicas com alterações perfusionais está bem estabelecida (85), sendo o tálio 201 o

mais utilizado universalmente para este fim. O emprego do estresse físico ou farmacológico com dipiridamol aumentou substancialmente a sensibilidade do método(85). Na criança pertencente à faixa etária da maioria dos pacientes com DK, o estresse farmacológico com dipiridamol é a alternativa mais prática e, por vezes, a única.

Nos pacientes portadores de DK, é imperiosa a monitorização da perfusão miocárdica de maneira não invasiva ao longo do tempo e alguns estudos a respeito tem sido publicados(86, 87, 88). Spielman e cols.(85) identificaram alterações de fluxo coronário em um entre cada sete pacientes com LDC secundárias a DK, fato confirmado posteriormente através da cineangiocoronariografia. Recentemente, Kondo e cols.(87), monitorizando a perfusão coronária em 29 pacientes com LDC ao longo do tempo, detectaram progressão da obstrução, antes da oclusão completa, em aproximadamente 50% das lesões.

Infelizmente o custo do tálio 201 é um importante fator limitante ao seu emprego, principalmente em nosso meio. O desenvolvimento de complexos xenofóbicos de tecnécio isonitrila (99-Tc-SESTAMIBI), cuja extração pelo miocárdio está diretamente relacionado a perfusão regional, viabilizou a cintilografia miocárdica perfusional em nosso meio.

1.4.3.6 Cateterismo Cardíaco

O delineamento anatômico definitivo das artérias coronárias é obtido pela angiografia seletiva. No entanto, em virtude da potencial morbidade e mortalidade, o cateterismo cardíaco definitivamente não deve ser indicado

para todos os pacientes portadores de DK, sendo que existem controvérsias sobre em quais e quando deve ser realizado.

Alguns autores (4, 5) indicam o estudo invasivo sempre que houver demonstração ecocardiográfica de LCD . Por outro lado, no Terceiro Simpósio Internacional sobre doença de Kawasaki realizado em Tóquio em dezembro de 1988 (89) foi consenso a seguinte recomendação: 1- não esta indicado cateterismo cardíaco em pacientes com artérias coronárias ecocardiograficamente normais ou com LDC pequena e solitária; 2- a indicação é discutível em pacientes assintomáticos portadores de múltiplas LCD e/ou com aneurisma gigante e o exame deve ser realizado 6 a 12 meses após o quadro agudo; 3- Existe indicação definitiva em pacientes com sintomas relacionados a isquemia miocárdica ou anormalidade em testes com estresse (eletrocardiograma com esforço ou cintilografia miocárdica perfusional com esforço ou estresse farmacológico).

O cateterismo cardíaco possibilita a obtenção de informações importantes quando a revascularização miocárdica é cogitada, as quais são impossíveis de serem obtidas com métodos não invasivos (presença e severidade de lesões estenóticas, presenças de lesões distais e dominância no sistema arterial coronário).

1.4.4 Diagnóstico Diferencial

A semelhança de apresentação clínica da DK com outras doenças febris da infância, que se acompanham de exantema, produz certamente um dos grandes problemas no diagnóstico desta entidade. As infecções virais na infância constituem um amplo espectro de patologias envolvidas no diagnóstico

diferencial. A possibilidade de escarlatina igualmente deve ser afastada. Um coadjuvante no diagnóstico destes casos, em que ocorre igualmente hiperemia conjuntival, é a concomitância de uveíte anterior na DK. O exantema morbiliforme pode ser diferenciado dos demais pela característica do predomínio máculo-papular, que freqüentemente se concentra na região perineal na DK e está associado a descamação local (4).

Durante as manifestações otorrinolaringológicas, deve-se diferenciar os achados da DK de infecção supurativa do espaço parafaríngeo, mononucleose infecciosa e cisto branquial infectado. Uvulite e supraglotite infecciosas determinadas, mais freqüentemente, por extensão de faringite pelo estreptococo do grupo A e H influenzae, devem ser afastados(59).

É fundamental, ainda, salientar a relação entre a DK e a periarterite nodosa infantil. Nesta, pode ocorrer o mesmo quadro clínico da DK, porém com um curso bem mais prolongado, o qual inclui envolvimento renal e insuficiência vascular periférica(63). Além disso, não há relato na literatura que descreva a descamação de pontas dos dedos das mãos e pés na poliarterite nodosa. Embora os achados patológicos e clínicos de ambos sejam similares, parecem diferir como doença, mantendo obscuro o fato de que representem duas entidades independentes ou apenas uma forma diferente de expressão da mesma entidade(5).

Embora atinja, mais amiudemente, crianças de idade mais elevada, a febre reumática pode constituir-se em problema de difícil diferenciação diagnóstica com DK pois o quadro clínico e laboratorial inflamatório é comum às duas entidades e não é infreqüente o comprometimento articular na DK.

1.5 Tratamento

1.5.1 Fase Aguda

O tratamento da fase aguda da DK visa o controle do processo inflamatório agudo e a prevenção das lesões coronarianas. A terapia verdadeiramente específica aguarda a descoberta do agente ou agentes etiológicos da DK. Até os últimos anos da década de 80, a aspirina foi a principal arma terapêutica usada na DK, como antiinflamatório em altas doses e como agente antiagregante plaquetário em baixas doses, sendo efetiva na resolução das manifestações agudas, particularmente a febre. Entretanto, ela parece ter pouca ou nenhuma efetividade na redução da prevalência de anormalidades coronárias, após a doença estabelecida (118). É universalmente empregada em doses que variam de 30 a 180mg/kg/dia na fase aguda (12). Clínicos japoneses têm preferido o uso de doses mais baixas (65), baseados na maior tendência à agregação plaquetária na fase aguda da DK, quando são usadas altas doses de aspirina. Por outro lado, os defensores de doses elevadas de aspirina chamam a atenção para a redução da absorção e para a maior excreção da aspirina entre as crianças com DK. Em estudo comparativo de concentrações séricas de salicilatos na fase aguda e crônica, a biodisponibilidade prejudicada dos salicilatos na fase aguda pode ser explicada pela maior eliminação renal dos mesmos, devido à hipoalbuminemia observada na fase aguda (119). Especula-se a necessidade de dosagem sérica de salicilatos nos pacientes com DK em tratamento (119, 120). Muitos centros nos Estados Unidos usam aspirina na dose de 100mg/kg/dia fracionada em quatro doses. Após a redução da febre e outros sinais inflamatórios, a aspirina é reduzida para 3 a 5mg/kg/dia, em dose única, a fim de obter-se efeito

antiagregante plaquetário. Com exceção do tratamento de um caso raro de miocardite severa aguda (121) e um relato de associação da prednisona e aspirina, os corticosteroides não são usados para controle dos sintomas inflamatórios da DK (13). A administração destas drogas foi associada com maior incidência de formação de lesões coronarianas do que o emprego isolado da aspirina(4,5).

A partir da pesquisa de Furusho e cols.(112), realizada no Japão, a gamaglobulina intravenosa tem sido efetiva em reduzir a incidência de anormalidades coronárias, que são a maior complicação envolvida na morbimortalidade da DK. No estudo, os autores utilizaram a droga na dose de 400mg/kg/dia por 5 dias consecutivos, associada à aspirina e encontraram uma prevalência das LDC de 2,5% ,comparado com uma taxa de 24,4% naqueles casos que receberam somente aspirina. Posteriormente, um ensaio terapêutico multicêntrico, prospectivo, randomizado, realizado nos Estados Unidos (113), confirmou que a gamaglobulina intravenosa , juntamente com a aspirina, é responsável por maior redução da prevalência de LDC que a aspirina isoladamente. Após duas semanas, a prevalência das anormalidades coronarianas foi 23% nas crianças tratadas somente com aspirina, comparada com 8% nos pacientes tratados com ambas as drogas. Sete semanas após, a prevalência foi de 18% e 4%, respectivamente (61). O uso de baixas doses de gamaglobulina intravenosa (100 mg/kg em dose única) não mostrou diferença significativa entre os grupos tratados com gamaglobulina, em termos de ocorrência de anormalidades arteriais coronárias, o que reforça a importância de altas doses de gamaglobulina.

Há alguns trabalhos defendendo a idéia de que se a gamaglobulina não for administrada até o décimo dia do início da doença, sua eficácia seria

discutível (113,105). Outra corrente afirma que, se forem detectados LDC no exame inicial, a gamaglobulina intravenosa é ainda benéfica (66), mesmo iniciando-se a terapêutica após o décimo dia, já que os resultados foram favoráveis ao seu emprego nas anormalidades coronarianas já estabelecidas (122).

Atualmente, a grande controvérsia diz respeito aos esquemas terapêuticos de 400 mg/kg/dia por 4 a 5 dias consecutivos e o regime que utiliza dose única. O tratamento com dose única (2000 mg/kg) de gamaglobulina intravenosa associada à aspirina (80 - 100 mg/kg/dia) seria o tratamento de escolha, sendo pelo menos, tão efetivo quanto o regime de 4 dias. A infusão em 10 - 12 horas é bem tolerada pelo paciente e resulta em rápida resolução da febre com mais célere normalização dos achados laboratoriais ditos característicos da fase aguda inflamatória. Além disso, reduz o tempo de permanência hospitalar e, conseqüentemente, o custo do tratamento (118, 113). Num estudo de 549 crianças, ficou demonstrado que a dose única de 2g/Kg/dia foi mais efetiva que 400 mg/kg/dia durante 5 dias na prevenção das lesões coronarianas (66). Secundariamente, têm sido estudadas diferentes doses para um esquema terapêutico de dose única (2g/kg/dia e 1g/kg/dia).

Vários estudos japoneses apresentados no III Simpósio Internacional sobre doença de Kawasaki em Tóquio comparam resultados obtidos com doses de gamaglobulina intravenosa menor ou igual a 1000 mg/kg/dia com aqueles obtidos com doses superiores a 1000 mg/kg/dia, e encontraram maior prevalência de anormalidades coronárias em pacientes tratados com uma dosagem de gamaglobulina menor ou equivalente a 1000 mg/kg/dia (118,124,123).

O mecanismo de ação exato da gamaglobulina no tratamento da DK é ainda desconhecido, mas presume-se que atue bloqueando a atividade imune (linfocitária), bem como na redução da adesão plaquetária e conseqüente formação de trombos. Acredita-se na existência de algum inibidor competitivo entre a IgG intacta e a proteína adesiva, tal como no fator von Willebrand, e receptores FC da membrana das plaquetas juntamente com receptores Fab e FC do subendotélio da parede do vaso podem ter algum papel na interação (125).

O uso terapêutico de altas doses de gamaglobulina mostrou uma tendência a reduzir a síntese de CTB4, embora não seja conclusivo (45), além de causar alterações em subclasses de células T. Há a hipótese de que pacientes com DK poderiam apresentar níveis elevados de atividade de células "Killer" naturais (KN), que têm uma afinidade pelas células endoteliais, e a gamaglobulina inibiria a interação entre as células KN e as células endoteliais (126). O mesmo estudo (126) discute o possível envolvimento da gamaglobulina no maior número de células CD16+ circulante.

Tem sido descrito o aumento da função sistólica do ventrículo esquerdo com altas doses de gamaglobulina intravenosa e aspirina (127).

A incidência de reações adversas com gamaglobulina intravenosa é inferior a 3%. Reações anafiláticas são causadas pela IgG, que ativa a via alternativa do complemento. Em crianças com deficiência seletiva de IgA ou deficiência de IgA combinada com subclasse de IgG, pode haver desenvolvimento de anticorpos anti-IgA, causando hipersensibilidade às pequenas quantidades de IgA presentes na gamaglobulina intravenosa. Reações não bem compreendidas consistem em calafrios, ruborização e dor abdominal ou náusea. Embora nenhum sinal objetivo possa estar presente, pode haver uma sensação de nervosismo ou ansiedade. Pareditos adicionais incluem: cefaléia,

dor lombar, dor torácica, dores musculares e, raramente, meningite asséptica. A causa destas reações é desconhecida, mas supõe-se o envolvimento de produtos pirogênicos e vasoativos contaminados. Durante a infusão de gamaglobulina deve se monitorizar hipotensão, hipertensão e outras reações adversas que podem responder à redução da velocidade de infusão.(127)

Não há relatos de transmissão de hepatite B ou HIV com o uso de gamaglobulina. Entretanto há referências da transmissão de hepatite não-A e não-B com algumas preparações de imunoglobulina (128).

Vacinas de vírus vivos devem ser evitadas por um período de três meses após o uso da gamaglobulina (127).

Durante o estágio de convalescença da DK, geralmente após o décimo quarto dia da doença, a aspirina é reduzida para a dose de 3 - 5 mg/kg/dia em dose única e na ausência de anormalidades coronárias, o tratamento é interrompido entre 6 a 8 semanas do início da doença. Se houver evidências de anormalidades coronarianas a aspirina deve ser continuada diariamente pelo menos até completado um ano ou indefinidamente, se as lesões persistirem (13). Dipyridamol é recomendado para os pacientes que não podem usar aspirina. Já na presença de aneurisma gigante, dipyridamol pode ser associado à aspirina como droga antiagregante plaquetária . Para algumas crianças com aneurisma gigante e estenose coronariana tem sido indicada a anticoagulação a longo prazo com cumarínicos (13).

Nos casos de infarto do miocárdio, o uso de agentes trombolíticos, principalmente estreptoquinase e uroquinase, têm apresentado sucesso variável, devendo ser instituído, preferencialmente, nas seis primeiras horas do início dos sintomas (13).

O manejo cirúrgico da doença de Kawasaki consiste primariamente de revascularização miocárdica nas lesões obstrutivas das artérias coronárias, embora possa ser necessário valvuloplastia mitral ou troca de valva mitral nas crianças com disfunção de músculo papilar. O "bypass" coronariano está indicado quando a estenose é progressiva, o miocárdio a ser reperfundido ainda é viável, e quando o leito distal não compromete o sucesso da revascularização. A cirurgia ou a angioplastia coronária percutânea têm sido indicadas em casos especiais, pela dificuldade óbvia de ambos os procedimentos na infância (115, 117).

1.5.2 Fase Crônica

O acompanhamento a longo prazo de pacientes que ultrapassaram a fase aguda da DK deve estar alicerçado na história natural das alterações nas artérias coronárias. É sabido que as LDC pequenas e moderadas regredem espontaneamente em sua grande maioria e, por outro lado, os aneurismas gigantes tem um prognóstico menos favorável, devendo ser considerados como lesões potenciais para obstrução coronariana (64, 79, 84, 90, 91, 92, 93,). Todavia, conhecimentos adquiridos mais recentemente sugerem que o comprometimento coronariano e miocárdico na DK sempre ocorre e possíveis seqüelas poderiam comprometer funcionalmente tanto a vascularização como a contratilidade do miocárdio atingido pela pancardite na fase aguda (94, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 67, 68, 69). Avaliações clínicas periódicas juntamente com a realização de eletrocardiograma, eco-Dopplercardiograma e cintilografia miocárdica perfusional com estresse são úteis no acompanhamento a longo prazo destes pacientes. Por outro lado, a indicação de cineangioventriculografia é controversa pela potencial morbi-mortalidade.

Gersony (111) divide os pacientes em 3 grupos : os casos que não possuem LDC e aqueles em que houve regressão completa das lesões, os pacientes portadores de pequenas lesões persistentes e os portadores dos aneurismas gigantes. Os integrantes do primeiro grupo não teriam qualquer cuidado especial . Aqueles que nunca apresentaram LCD não teriam necessidade de consultas periódicas com cardiologista pediátrico. Os portadores de LDC e que regrediram totalmente fariam avaliações cardiológicas em intervalos regulares. Os pacientes do segundo grupo devem ser alertados para a possibilidade, ainda que remota, de complicações determinadas por isquemia miocárdica. Avaliações cardiológicas devem ser regulares e o ácido acetil salicílico prescrito diariamente, na dose de 3-5 mg/kg/dia. Eletrocardiograma, eco-Dopplercardiograma e cintilografia perfusional com estresse devem se realizadas esporadicamente. Já os portadores de aneurismas gigantes necessitam de acompanhamento cardiológico mais próximo . A atividade física é restrita e a utilização diária de ácido-acetil salicílico é mandatória. Exames não invasivos devem ser realizados regularmente e, ocasionalmente, pode ser necessária a cineangiocoronariografia, caso seja considerada a possibilidade de revascularização miocárdica.

1.6 Prognóstico

A doença de Kawasaki é uma vasculite aguda e auto-limitada sendo a morbidade e a mortalidade relacionadas a complicações cardiovasculares, tais como : as LDC determinando ruptura ou isquemia miocárdica , aneurismas arteriais periféricos, arritmias, miocardite, pericardite, tamponamento cardíaco e insuficiência valvular mitral e aórtica (4, 5, 6, 7).

1.6.1 Das Lesões Coronarianas Dilatadas

A história natural das LCD tem sido amplamente estudada através da eco-Dopplercardiografia, cineangiocoronariografia e cintilografia miocárdica perfusional por vários pesquisadores (90,91,64,92,84,93,94,95,96,97,98, 99,100,101,102,103.) . É sabido que aproximadamente 50 a 65% das lesões apresentam resolução (17, 30, 31), sendo o fator que mais fortemente está associado à regressão, é o menor diâmetro da lesão na fase inicial da doença(90,92). Todavia, existem algumas evidências dando conta da existência de outros fatores facilitadores à resolução, tais como: lesões fusiformes, localização distal, lactentes menores do que um ano e sexo feminino(90, 84). Nakano e cols.(90) classificaram as lesões de acordo com seus diâmetros internos, sendo que, as com menos de 4 mm regrediram na sua imensa maioria, as de 4 a 8 mm, tiveram um curso variável, embora em todas tenha havido redução de seus diâmetros e muitas voltaram totalmente à forma e as dimensões normais. Já os aneurismas gigantes usualmente progrediram e se tornaram obstrutivos. Por outro lado, no estudo de Tarata e cols.(91), somente 28% dos pacientes portadores de aneurismas gigantes desenvolveram lesões obstrutivas em 4 anos de seguimento. Especula-se que a diferença das freqüências de obstrução nestes dois estudos possa estar relacionada com a eficácia do tratamento antiagregante plaquetário(6). Por outro lado, é provável que a terapia com GGEV contribua não somente para a redução da ocorrência das LCD, mas também reduza o número de lesões a longo prazo (6). Barron e cols.(6) publicaram um estudo no qual, entre 44 pacientes portadores de DK que receberam GGEV, apenas 1 (2%) apresentava lesão coronariana ao eco-Dopplercardiograma, após um ano de seguimento (104). A ocorrência de

aneurismas gigantes, a complicação mais temida na DK, também tem sido reduzida com a terapia com GGEV(105).

Embora os mecanismos envolvidos na regressão das dilatações não estejam suficientemente esclarecidos, em estudos histopatológicos de necrópsia e de aneurismas ressecados, o espessamento mio-intimal e a organização de trombos, estiveram sempre presentes(4,106), com características semelhantes às encontradas na aterosclerose insipiente. Estes fatos conduzem a especulações de que alguns casos de cardiopatia isquêmica aterosclerótica em jovens sem fatores de risco poderiam ser atribuídos à doença de Kawasaki não diagnosticada na infância (4). Recentemente, Kato e cols.(102) levantaram 21 casos de adultos entre 20 e 63 anos de idade, portadores de coronariopatia, que poderiam ser atribuídas a DK no passado. Estes dados foram obtidos através da resposta a um questionário enviado a cardiologistas de diferentes pontos no Japão. Os autores concluíram que DK na infância deveria fazer parte do diagnóstico diferencial nos quadros de cardiopatia isquêmica em jovens. Além disto, vários pesquisadores (94, 95, 96,107) demonstraram que a distensibilidade e a reatividade vascular destes segmentos que tiveram suas dilatações "resolvidas" estão comprometidas, o que poderia determinar uma dificuldade do leito vascular em acomodar a demanda metabólica do miocárdio submetido a estresse.

Igualmente existem muitas dúvidas a respeito da existência ou não de comprometimento das artérias coronárias que nunca apresentaram dilatações ou anormalidades no eco-Dopplercardiograma. Kirisu e cols. (94), enfocando a distensibilidade das artérias coronárias, naquelas que nunca apresentaram anormalidades detectadas havia uma distensibilidade intermediária entre as do grupo controle e as do grupo em que as dilatações haviam regredido. Este fato,

associado aos resultados da pesquisa de Fujiwara e cols (97), que documentaram vasculite coronariana no exame histopatológico de pacientes que morreram na fase aguda da doença e que não apresentaram obstruções ou LDC, contribuíram para a hipótese de que sempre existe comprometimento das artérias coronárias na DK.

A evolução das LDC para obstrução poderá determinar síndromes miocárdicas isquêmicas como angina de peito e infarto do miocárdio, sendo este a principal causa de morte na DK (4). A maioria dos episódios de IAM ocorre no primeiro ano da doença (4,5,6). A evolução clínica pós IAM é variável e dependente da extensão da área que foi comprometida. No entanto, a função miocárdica na infância pode ter maior capacidade de recuperação do que nos adultos(108,99). Tarata e cols. (99)acreditam que o desenvolvimento de circulação colateral coronariana em crianças é mais efetivo do que em adultos, embora em seus estudos somente tenha havido demonstração angiográfica de colaterais em pacientes com obstrução total ou subtotal. Onouchi e cols. (103), em recente publicação, relacionaram a presença de circulação colateral inversamente com a idade do paciente e com o tipo de obstrução coronária, sendo mais freqüente nas lesões obstrutivas segmentares e na oclusão total. Não foram desenvolvidas colaterais nas lesões localizadas, a despeito da presença de isquemia.

1.6.2 Da Pancardite

Com relação à miocardite, existem ainda inúmeras interrogações relacionadas à presença ou não de seqüelas permanentes e seu prognóstico a longo prazo. É comum a existência de leve a moderada disfunção sistólica global e segmentar, transitória, durante a fase aguda da doença(4,82). Embora existam evidências histopatológicas de seqüelas permanentes de miocardite na DK (67), Newburger e cols.(73) publicaram que a disfunção ventricular esquerda, em geral, desaparece 1-3 anos após o episódio agudo.

A insuficiência valvular aórtica e mitral, que ocorrem respectivamente em 5 e 23% dos casos de DK, parecem desaparecer após um período curto de tempo(4,77).

1.6.3 Mortalidade

A mortalidade no Japão e nos Estados Unidos caiu de 2% em 1971 para 0,1 a 0,3% em 1992, de acordo com recente publicação (109). Esta fantástica queda está relacionada a alguns fatores decisivos: o desenvolvimento da ecocardiografia, que nos possibilita um detalhamento crescente das lesões coronarianas (110), o uso do ácido acetil salicílico como antiagregante plaquetário que, supostamente, vem cumprindo um papel importante na profilaxia da trombose coronariana (111), a introdução da GGEV como droga de primeira escolha na fase aguda da doença (112,113,105,66). Outros fatores de menor importância para a redução da mortalidade são o emprego de trombolíticos na fase aguda da trombose coronariana(114), e a revascularização miocárdica cirúrgica ou por angioplastia (115, 116, 117).

Nakamura e cols. concluíram, em recente estudo (109), que os meninos portadores de DK têm um índice de mortalidade duas vezes maior do que os sadios demograficamente semelhantes. Com relação às meninas, não houve diferença significativa entre a população com a doença e as sadias.

1. INTRODUÇÃO

Este trabalho tem como objetivo principal analisar o impacto da implementação de um novo sistema de gestão de recursos humanos em uma empresa de médio porte. O estudo é baseado em dados coletados durante um período de seis meses, visando avaliar a eficácia das mudanças implementadas e os desafios enfrentados pelo departamento de RH.

1. Identificar as necessidades e expectativas dos colaboradores em relação ao novo sistema.
2. Avaliar o impacto da implementação do sistema na produtividade e na satisfação dos funcionários.
3. Analisar os desafios enfrentados pelo departamento de RH durante o processo de implementação.

2. OBJETIVOS

1. Analisar o impacto da implementação do novo sistema de gestão de recursos humanos na produtividade e na satisfação dos funcionários.
2. Avaliar os desafios enfrentados pelo departamento de RH durante o processo de implementação.
3. Identificar as necessidades e expectativas dos colaboradores em relação ao novo sistema.

2 OBJETIVOS

Este estudo, baseado na análise de uma série de casos de doença de Kawasaki acompanhado pelo autor, tem os seguintes objetivos:

- 1 Estabelecer a prevalência das LDC.
- 2 Definir as peculiaridades demográficas comuns no que se refere ao sexo, idade, raça e procedência, dos pacientes que desenvolveram LDC.
- 3 Testar a hipótese de que o grupo de pacientes com LDC tinha manifestações clínicas e laboratoriais de atividade inflamatória mais intensas do que o grupo de pacientes que não desenvolveu LDC.
- 4 Avaliar o papel da trombocitose na prevalência das LDC.
- 5 Avaliar a eficácia da gamaglobulina endovenosa na prevenção das LDC.
- 6 Verificar a existência de alterações perfusionais do miocárdio após a fase aguda da doença, em pacientes com e sem LDC, através da cintilografia miocárdica com ⁹⁹Tc-SESTAMIBI, em repouso e com dipiridamol.
- 7 Determinar a influência da DK sobre os índices de função sistólica ventricular esquerda.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Introdução

Este trabalho tem como objetivo principal investigar a influência da temperatura na condutividade elétrica de um material semicondutor. Para isso, foram realizados experimentos em uma ampla faixa de temperaturas, variando de 10 K a 300 K. Os dados obtidos foram analisados para determinar a dependência da condutividade com a temperatura e para identificar o mecanismo de condução predominante.

3.2 Materiais

3.2.1 Amostras

Foram utilizadas amostras de silício intrínseco de alta pureza, com resistividade inicial de aproximadamente 10³ Ω·cm. As amostras foram cortadas em barras com dimensões típicas de 1 cm x 0,5 cm x 0,2 cm. Os contatos elétricos foram feitos com uma pasta de ouro e alumínio.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.2.2 Medidas

As medições de condutividade foram realizadas em um sistema de vácuo ultra-alto (UHV) para evitar a contaminação das amostras. A temperatura foi controlada por um forno de precisão com uma estabilidade de 0,1 K. A corrente elétrica foi fornecida por uma fonte de corrente constante, e a tensão foi medida com um multímetro de alta precisão. A condutividade foi calculada a partir das medições de corrente e tensão, considerando a geometria da amostra.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho

Trata-se de um estudo de uma série de casos, retrospectivo e comparado. A avaliação da perfusão miocárdica foi feita de forma prospectiva e transversal .

3.2 População

3.2.1 Casos

Pacientes registrados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e Hospital São Lucas da PUC(HSL PUC) no período compreendido entre julho de 1988 e junho de 1993, com o diagnóstico de doença de Kawasaki.

3.2.2 Controles

Constituíram controles 15 pacientes normais, da mesma faixa etária, de forma seqüencial, não intencional.

3.3 Critérios para o Diagnóstico da Doença de Kawasaki

Foram utilizados os critérios referendados no III Simpósio Internacional sobre Doença de Kawasaki em Tóquio, Japão, em dezembro de 1988 e que são os seguintes (89):

- 1) Febre com duração de pelo menos 5 dias .
- 2) Presença de pelo menos 4 das cinco condições:
 - a) Congestão conjuntival bilateral.
 - b) Alterações da mucosa da orofaringe (hiperemia da orofaringe e/ou lábios hiperemiados e/ou secos e/ou fissurados e/ou língua em morango).
 - c) Alterações nas extremidades (edema e/ou eritema de mãos e/ ou pés e/ou descamação periunguial).
 - d) Exantema polimorfo, primariamente de tronco e não vesicular.
 - e) Linfadenopatia cervical.
- 3) A doença não pode ser explicada por outro processo mórbido conhecido.

3.4. Revisão dos Prontuários

Os prontuários foram analisados de acordo com a ficha protocolo (anexa) na qual constaram os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos.

Os parâmetros da atividade da reação inflamatória foram: dias de febre, o maior número de leucócitos verificado em hemogramas seriados e o

maior nível de elevação da VSG. Com relação ao número de plaquetas, foi igualmente considerado apenas o de contagem mais elevada.

Os pacientes foram separados em dois grupos: o constituído por sete integrantes que apresentavam LDC e o integrado por 11 pacientes cujas artérias coronárias encontravam-se ecocardiograficamente normais, em exame realizado entre 1 e 2 meses após o início da doença.

3.5 Técnicas

3.5.1 Eco-Dopplercardiograma

Foram revisados os exames de todos os pacientes gravados em fitas de vídeo cassete.

Os cortes utilizados na avaliação das artérias coronárias foram o paraesternal transversal ao nível de grandes artérias e o apical 4 câmaras angulado e os segmentos proximais das artérias coronárias direita, descendente anterior e circumflexa, além do tronco da artéria coronária esquerda foram exploradas. A FIGURA 4 refere-se a um corte paraesternal transversal onde se pode visualizar a dilatação difusa do tronco da artéria coronária esquerda.

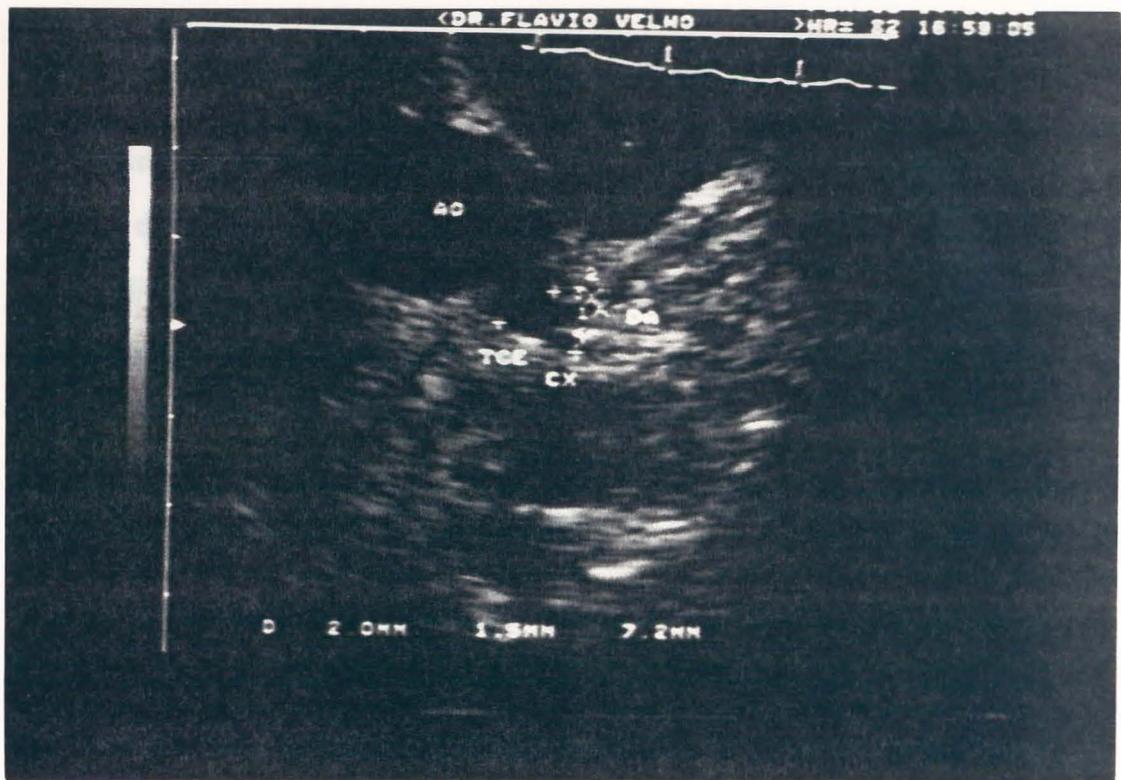


FIGURA 4 Corte paraesternal transversal demonstrando uma dilatação do tronco da artéria coronária esquerda .

As crianças que não cooperaram durante o exame foram sedadas com hidrato de cloral na dose de 50 mg/kg.

Os critérios ecocardiográficos utilizados para o diagnóstico de lesões coronarianas foram os propostos pelo Ministério da Saúde do Japão (82). São consideradas anormais as artérias coronárias com pelo menos uma das seguintes características:

- 1) Artéria coronária de criança com menos de 5 anos de idade tendo seu diâmetro interno igual ou superior a 3 mm e nas crianças com mais de 5 anos, diâmetro interno de pelo menos 4 mm.
- 2) A artéria que tiver o diâmetro interno da suposta dilatação, pelo menos uma vez e meia superior ao diâmetro do segmento adjacente.

3) A artéria coronária cuja luz for nitidamente irregular.

Os índices de função sistólica do ventrículo esquerdo examinados foram a fração de encurtamento (Δd) e fração de ejeção (FE), obtidos através da ecocardiografia módulo M conforme técnicas já estabelecidas(129), valorizando-se o primeiro exame realizado.

3.5.2 Cintilografia miocárdica perfusional com 99-Tc-SESTAMIBI

Para avaliar a presença de alterações de perfusão miocárdica os casos foram submetidos prospectivamente à cintilografia miocárdica perfusional com 99-Tc-SESTAMIBI em repouso e após a dipiridamol endovenoso, obtendo-se imagens planares conforme técnica previamente descrita(85). As crianças não cooperativas foram sedadas com 50 mg/Kg de peso de hidrato de cloral.

3.6 Análise dos Dados

Foi utilizado o teste t de Student-Fisher para a comparação das médias dos índices de função sistólica do ventrículo esquerdo (Δd e FE) entre o grupo de doentes e o grupo controle, assim como para comparar as médias das idades, dos dados quantitativos de atividade inflamatória, e das contagens de plaquetas dos grupos integrados por pacientes com LDC e o sem LDC.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da Série em Estudo

Entre julho de 1988 e junho de 1993 foram diagnosticados 18 casos de DK, sendo 12 procedentes da internação pediátrica do HCPA, 4 da internação do HSL PUC e dois eram pacientes ambulatoriais. A distribuição anual dos casos é ilustrada na figura 5.

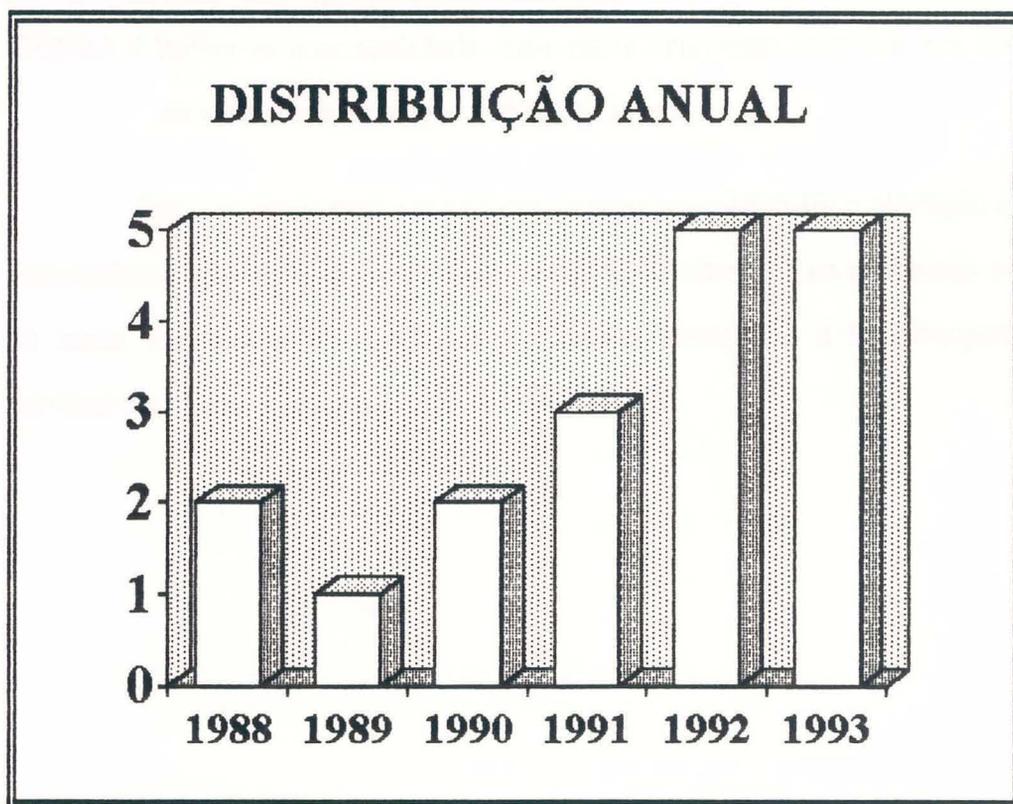


FIGURA 5 Demonstra a distribuição anual dos casos. Dois pacientes no ano de 1988, um em 1989, dois em 1990, três em 1991, cinco em 1992 e cinco até junho de 1993.

A figura 6 refere-se à variação sazonal da série onde se observa uma maior incidência da doença na primavera e no inverno.

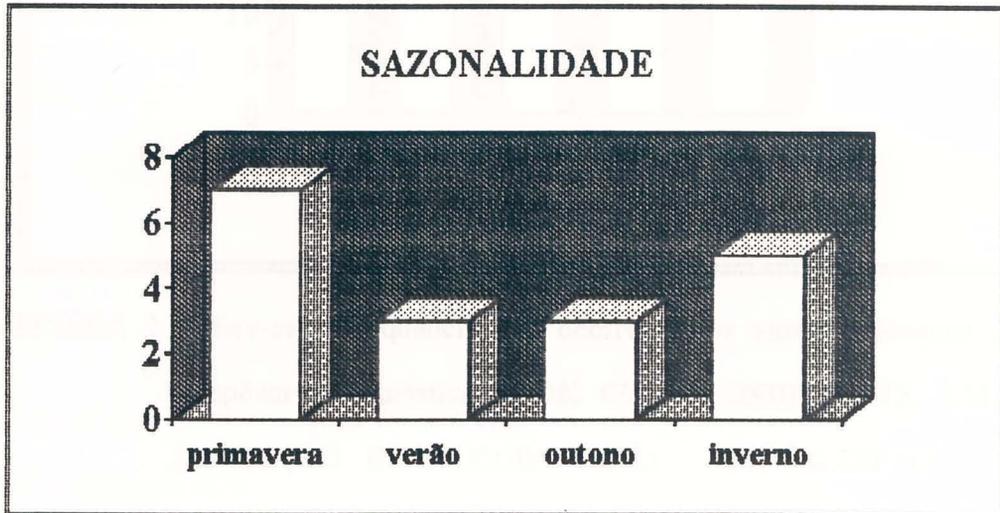


FIGURA 6 Refere-se a sazonalidade. Sete casos ocorreram na primavera, três no verão, três no outono e cinco no inverno.

Entre os sinais mais específicos, o mais prevalente foi a alteração de extremidades, que ocorreu em 17 casos, exantema e alteração na orofaringe em 15 casos, conjuntivite em 14 casos e o menos prevalente, a linfadenopatia cervical em 12 casos (figura 7).

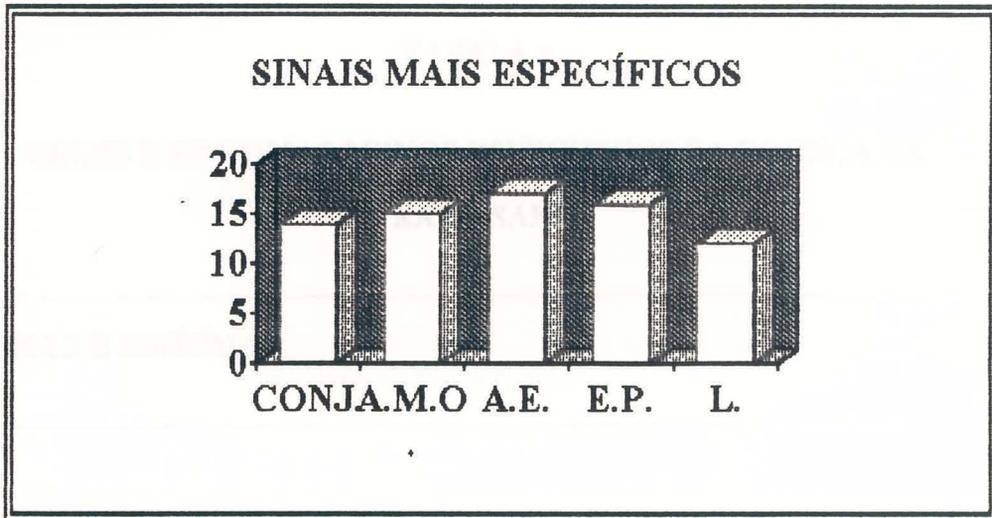


FIGURA 7 Refere-se a freqüência que ocorreram os sinais principais que compõem o diagnóstico da DK. CONJ.- CONJUNTIVITE; A.M.O.- ALTERAÇÃO DE MUCOSA ORAL; A.E.- ALTERAÇÃO DE EXTREMIDADE; E.P.-EXANTEMA POLIMORFO; L.- LINFADENOPATIA

Já entre os sinais e sintomas menos específicos, o mais freqüente foi a dor abdominal que ocorreu em 13 casos, seguido por diarreia e vômitos em 9 casos, artralgia em 8 casos, sintomas respiratórios altos em 7 casos, artrite em quatro, hidropsia vesicular em dois casos. Uretrite, meningite asséptica e sangramento digestivo ocorreu em um caso cada(Tabela 1).

TABELA 1

**SINAIS E SINTOMAS MENOS ESPECÍFICOS DA DOENÇA DA
KAWASAKI**

SINAIS E SINTOMAS	n
Sintomas respiratórios	7
Diarréia e, ou, vômitos	9
Dor abdominal	13
Hidropsia vesicular	2
Artralgia	8
Artrite	4
Meningite	1
Uretrite	1
Sangramento digestivo	1

Cabe salientar alterações cardíacas que não as LDC: em 2 casos houve disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, em 2 derrame pericárdico, em 1 insuficiência aórtica e em 2 insuficiência mitral.

4.2 Prevalência das LDC

Entre os 18 casos de DK, 7 apresentaram LDC diagnosticadas através de eco-Dopplercardiograma realizado após 30 dias do início do quadro, sendo que a prevalência das lesões foi de 38,9% (FIGURA 8).

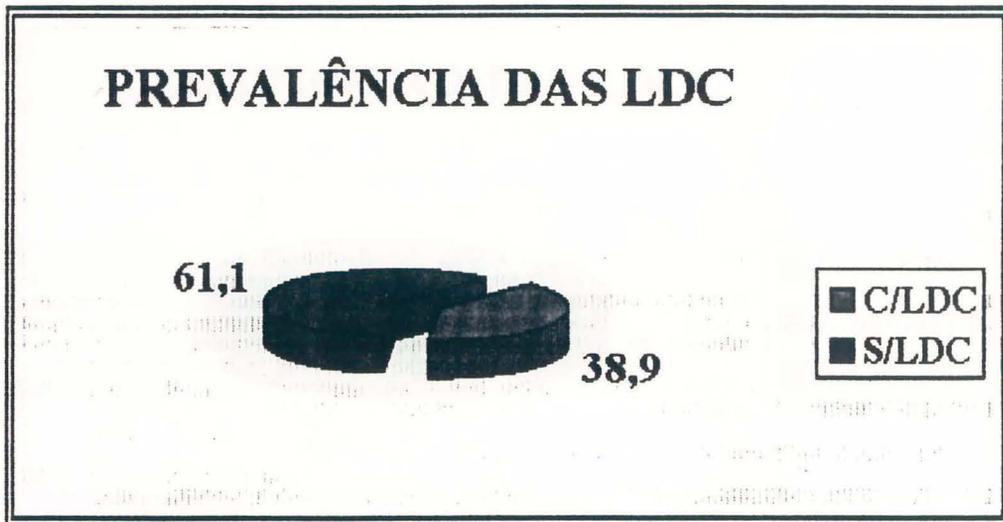


FIGURA 8 Ilustra a prevalência das LDC na série que foi de 38,9%

Entre os sete pacientes com LDC, dois apresentavam apenas lesões classificadas como leves (menos de 4mm de diâmetro interno), 2 possuíam lesões moderadas (com diâmetro interno entre 4 mm a 8 mm) e 3 aneurismas gigantes (diâmetro interno de pelo menos 8 mm) (figura 9).



FIGURA 9 Refere-se a classificação das LDC de acordo com seu diâmetro interno. L.LEVES= lesões com diâmetro interno menor do que 4 mm; L.MODER= lesões com diâmetro interno entre 4 e 8 mm; A.GIGAN= aneurismas gigantes

A artéria coronária direita foi atingida em 6 pacientes, o tronco da coronária esquerda em 5 pacientes, a descendente anterior em 6 pacientes e a circunflexa em 3 pacientes conforme a figura 10.



FIGURA 10 Ilustra o comprometimento das artérias coronárias nos sete pacientes que desenvolveram LDC. A coronária direita esteve comprometida em 6 pacientes, o tronco da coronária esquerda em 5, a descendente anterior em 6 e a circunflexa em 3. CD- CORONÁRIA DIREITA; TCE- TRONCO DA CORONÁRIA ESQUERDA; DA- DESCENDENTE ANTERIOR; CX- CIRCUNFLEXA

4.3 Peculiaridades Demográficas

4.3.1 Sexo

Entre os 18 pacientes, 14 eram do sexo feminino, que predominou numa proporção de 3,5 : 1. A prevalência das LDC entre as meninas foi de 35,7% e, entre os meninos 50%, como é ilustrada na tabela 2.

TABELA 2
PREVALÊNCIA DAS LDC EM AMBOS OS SEXO

sexo	n	com LDC	sem LDC	prevalência das LDC (%)
Masculino	4	2	2	50,0
Feminino	14	5	9	35,7

4.3.2 Idade

A idade variou entre 6 meses e 12 anos . No grupo de pacientes com LDC a média foi de 4.9 ± 3.6 anos com intervalo de confiança situado entre 2,0 e 7,8 anos enquanto que no grupo sem LDC foi de $3,1 \pm 1.8$ anos com intervalo de confiança entre 2,0 e 4,3 anos (Tabela 3). O valor de t foi de 1,3 com 18 GL, não havendo diferença significativas entre as médias para $p < 0,05$.

TABELA 3
IDADE DOS PACIENTES COM E SEM LDC

	amplitude (anos)	idade média $\pm \lambda$ (anos)	intervalo de confiança(anos)
Com LDC	2,0 a 12,0	4,9 \pm 3,6	2,0 e 7,8
Sem LDC	0,5 a 5,5	3,1 \pm 1,8	2,0 e 4,7

4.3.3 Raça

Pertenciam à raça branca 16 pacientes e os dois restantes eram mulatos.

4.3.4 Procedência

Nove pacientes foram originários de Porto Alegre, dois da Grande Porto Alegre, seis do interior do estado do Rio Grande do Sul e um de outro estado da Federação (fig.11).

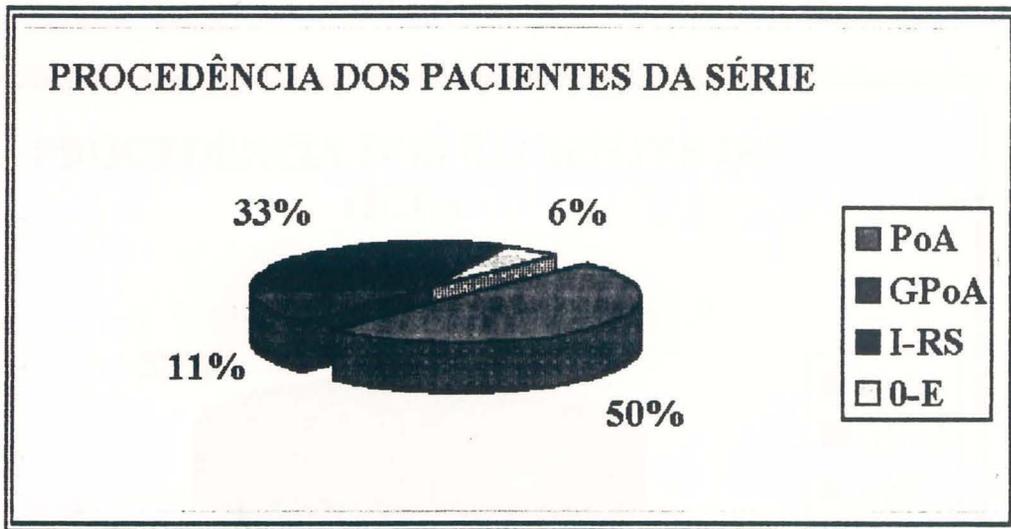


FIGURA 11 Refere-se a procedência dos pacientes da série. PoA- Porto Alegre, GPoA- Grande Porto Alegre, I-RS-Interior do estado, O-E- Outros estados.

A figura 12 refere-se à procedência dos pacientes do HCPA (134), de onde originaram a maioria dos pacientes da série.

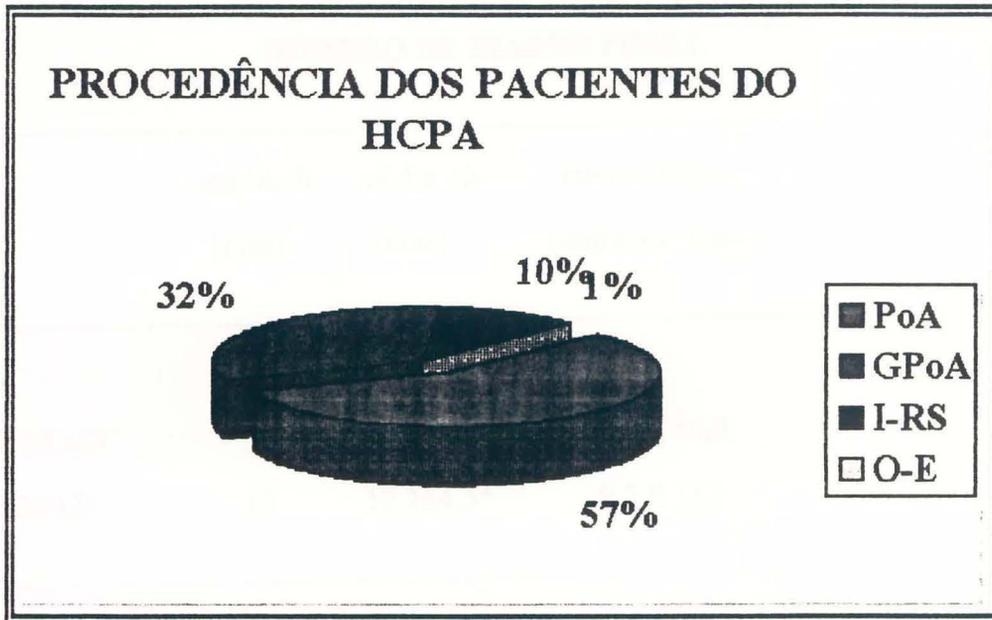


FIGURA12 Refere-se a procedência dos pacientes do HCPA. PoA- Porto Alegre, GPoA- Grande Porto Alegre, I-RS- Interior do Estado, O-E- Outros Estados

4.4 Intensidade da Atividade Inflamatória

4.4.1. Número de dias de febre

No grupo de pacientes com LDC, o número de dias de febre variou entre 6 e 90 sendo a média de $26,4 \pm 29,2$ com intervalo de confiança entre 3,0 e 49,8. No grupo sem LDC, o número de dias de febre variou entre 6 e 26 dias com média de $12,3 \pm 4,5$ e intervalo de confiança entre 9,4 e 15,1. O valor de t foi de 1,60 com 16 gl, não havendo diferença significativa entre as médias dos dois grupos. A tabela 4 ilustra estes dados.

TABELA 4
NÚMERO DE DIAS DE FEBRE

	amplitude (dias)	média $\pm \lambda$ (dias)	intervalo de confiança(dias)
COM LDC	7	26,4 \pm 29,2	3,0 E 49,8
SEM LDC	11	12,3 \pm 4,5*	9,5 E 15,1

*N.S.

4.4.2 Número de leucócitos

O número de leucócitos por μl no grupo com LDC variou entre 15300 e 26900 sendo a média 21357,1 \pm 4451,9 e intervalo de confiança entre 17794,9 e 24919,0. No grupo sem LDC, o número de leucócitos por μl variou entre 8400 e 29000 com a média de 15227,3 \pm 6010,2 e intervalo de confiança entre 11502, e 18952,4. O valor de t foi de 2.3 com 16 gl (Tabela 5). Houve diferença significativa entre as médias dos grupos para $p < 0,05$.

TABELA 5
CONTAGEM DE LEUCÓCITOS

	Amplitude (/ μ l)	Média $\pm\lambda$ (/ μ l)	Intervalo de Confiança (/ μ l)
COM LDC	15300 E 26900	21357,1 \pm 4451,9	17794,9 E 24919,4
SEM LDC	8400 E 29000	15227,3 \pm 6010,2 *	11502,1 E 18952

*p<0,05

4.4.3 Velocidade de sedimentação globular

A VSG na primeira hora variou entre 55 mm e 125 mm no grupo com LDC , com média de 90,4 \pm 29,9 mm e intervalo de confiança entre 66,5 mm e 114,4 mm. No grupo sem lesões, a VSG oscilou entre 55 mm e 113 mm com a média de 68,9 \pm 16 mm e intervalo de confiança entre 58,8 mm e 80,0 mm (Tabela 6). O valor de t foi de 1,85 com 14 gl e não houve diferença significativa entre as médias dos grupos.

TABELA 6
VELOCIDADE DE SEDIMENTAÇÃO GLOBULAR

	Amplitude (mm 1ºhora)	Média ±λ (mm 1ºhora)	Intervalo de Confiança (mm 1ºhora)
COM LDC	55 E 125	90,4±29,9	66,5 E 114,4
SEM LDC	55 E 113	68,9±16 *	58,8 E 80,0

* N.S.

4.5 Níveis de Plaquetas

No grupo de pacientes com LDC, os níveis de plaquetas por micro litro de sangue variaram de 294000 a 880000, com a média de 574142,9±193947,1 e intervalo de confiança entre 418952,9 e 729332,8. No grupo sem lesões, o número de plaquetas variou entre 252000 e 653000 com média de 442545,5±117127,6 e intervalo de confiança entre 369949,0e 551141,9. O valor de t foi de 1,80 com 16 gl (Tabela 7). Não houve diferença significativa entre as médias dos dois grupos.

TABELA 7
CONTAGEM DE PLAQUETAS

	<i>Amplitude</i>	<i>Média ±λ</i>	<i>Intervalo de Confiança)</i>
	(/μl)	(/μl)	(/μl)
COM LDC	294000 E 880000	574142,9±183947,1	418952,9 E 729332,8
COM LDC	252000 E 653000	442545,5±117127,6 *	369949,0 E 551141,9

*N.S.

4.6 Eficácia da Gama Globulina Endovenosa

A gama globulina foi utilizada em 10 dos 18 pacientes com diagnóstico de DK. Nos dois primeiros casos, a dosagem foi de 400 mm/Kg/dia durante 4 dias e nos 8 restantes a dose única de 2g/Kg . Em 7 pacientes a droga foi administrada antes do décimo dia de doença, dois no décimo segundo e, em um outro, no trigésimo dia, embora os três ainda se encontravam febris e com outros sinais de atividade inflamatória. Entre os sete pacientes nos quais a GGEV foi administrada antes do décimo dia, apenas em três havia sido realizado eco-Dopplercardiograma previamente. Dois deles não apresentavam LDC no exame inicial e persistiram não apresentando em exames subseqüentes. No outro paciente, já existia lesão no tronco da coronária esquerda, a qual permaneceu inalterada em exames posteriores. Nos 4 casos em que a droga foi

utilizada antes do décimo dia mas sem eco-Dopplercardiograma prévio, 2 apresentaram lesões e os outros 2 não. Entre os três casos nos quais a GGEV foi administrada tardiamente, dois já eram portadores de LDC que permaneceram inalteradas subsequentemente. O outro que não possuía LDC, permaneceu sem lesões posteriormente. A tabela 8 ilustra o momento da administração da droga, a realização ou não de eco-Dopplercardiograma prévio, e a presença de anormalidades coronárias prévias.

Cabe salientar que, entre as preparações disponíveis, nós utilizamos as que possuem cadeia intacta, já que existem evidências de inefetividade de outros tipos de preparações com cadeia partida (118).

TABELA 8
EMPREGO DA GAMA GLOBULINA

<i>caso n°</i>	<i>dia da administração</i>	<i>ecocardiograma prévio</i>	<i>LDC prévia</i>	<i>LDC 1 mes após início</i>	<i>Retreta mento</i>
1	5	S	N	N	N
13	9	N	?	N	N
8	7	N	?	S	N
11	8	N	?	S	S
9	12	N	?	S	N
6	30	S	S	S	S
4	12	S	S	S	N
15	4	N	?	N	N
16	9	S	S	S	N
17	10	S	N	N	N

É preciso salientar que em um caso foram utilizado dois cursos de GGEV, o primeiro no oitavo dia e o segundo no vigésimo segundo dia de doença, por persistência do quadro febril e de outros sinais clínicos de fase aguda. Ao final do primeiro curso, as manifestações inflamatórias desapareceram durante 3 dias, quando então retornaram com a mesma intensidade inicial e só foram prontamente controladas, ao final do segundo curso. Em um outro caso, foram utilizados 3 cursos de GGEV, sendo o primeiro no vigésimo quinto dia, o segundo no quadragésimo dia e o terceiro no

quingüésimo quinto dia. Foi um caso atípico, de diagnóstico tardio no qual, logo após a infusão da GGEV o paciente mantinha-se assintomático durante 1 ou 2 dois dias quando recrudesciam os sinais e sintomas. Este paciente apresentava uma dilatação difusa da artéria coronária direita e teve morte súbita no sexagésimo sexto dia da doença.

4.7 Avaliação Tardia da Perfunção

Foi realizado cintilografia miocárdica perfusional com 99-Tc-SESTAMIBI em repouso e após a injeção de dipiridamol em 12 dos 18 pacientes com diagnóstico de DK. Os motivos para não realização do exame em 6 pacientes foram: 3 foi por estarem ainda na fase aguda da doença na época da redação final deste trabalho, 1 por que foi ao óbito na fase aguda e dois restantes porque foram perdidos no seguimento . O período compreendido entre a fase aguda e a realização do exame variou entre 4 e 48 meses com a média de $14,7 \pm 13,5$ meses. Entre os 12 pacientes , 8 não apresentavam LDC e 4 tinham lesões em suas artérias, sendo que 3 deles apresentavam aneurismas gigantes. Em todos os 12 pacientes o exame cintilográfico em repouso e após dipiridamol foi normal. A tabela 9 ilustra a utilização da cintilografia miocárdica perfusional .

TABELA 9
CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA PERFUSIONAL

caso n°	Intervalo entre o exame e a fase aguda(meses)	LDC (sim = S ou não = N)	Resultado(- normal + = alterado)
3	48	N	-
5	4	S	-
11	5	S	-
12	4	S	-
15	30	N	-
1	24	N	-
8	15	S	-
2	24	N	-
7	24	N	-
10	15	N	-
13	4	N	-
14	4	N	-

4.8 Influência da DK na Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo

4.8.1 Fração de encurtamento

A fração de encurtamento do ventrículo esquerdo dos pacientes com diagnóstico de DK oscilou entre 0,26 e 0,37, com média de $0,32 \pm 0,04$ e intervalo de confiança entre 0,30 e 0,34 . No grupo controle, a fração de encurtamento variou entre 0,30 e 0,41 sendo a média de $0,35 \pm 0,04$ e intervalo

de confiança situado entre 0,34 e 0,37(TAB.10). O valor de t foi -2,95 com 29 gl, havendo diferença significativa entre as médias para $p < 0,01$.

TABELA 10
FRAÇÃO DE ENCURTAMENTO

	Amplitude	Média $\pm \lambda$	Intervalo de confiança
COM DK	0,26 E 0,37	0,32 \pm 0,04	0,30 E 0,34
SEM DK	0,30 E 0,41	0,35 \pm 0,04*	0,34 E 0,37

* $p < 0,01$

4.8.2 Fração de ejeção

No grupo de pacientes com diagnóstico de DK, a fração de ejeção oscilou entre 0,47 e 0,68, com média de 0,61 \pm 0,05 e intervalo de confiança entre 0,58 e 0,64. Entre o grupo controle, a variação da fração de ejeção foi de 0,58 a 0,74, com a média de 0,65 \pm 0,05 e intervalo de confiança entre 0,62 e 0,68(TAB.11). O valor de t foi -2,13 com 29 gl havendo diferença estatisticamente significante entre as médias para $p < 0,05$.

TABELA 11
FRAÇÃO DE EJEÇÃO

	Amplitude	Média $\pm \lambda$	Intervalo de Confiança
COM DK	0,47 E 0,68	0,61 \pm 0,05	0,58 E 0, 64
SEM DK	0,58 E 0,74	0,65 \pm 0,05 *	0,62 E 0,68

*p < 0,05

4.9 Descrição de 4 Casos com Evolução Atípica

Referência especial deve ser dada para 4 casos por apresentarem um curso atípico da doença.

O primeiro foi de uma menina de 5 anos de idade transferida para o HSL PUC de um hospital do interior do estado após 30 dias de investigação de um quadro febril persistente, juntamente com outros sinais clínicos que preenchiam os critérios para o diagnóstico de DK. Havia sido submetida a laparotomia exploradora por um suposto quadro de abdome agudo. A criança apresentava, já ao primeiro eco-Dopplercardiograma, dilatações difusas na artéria coronária direita e descendente anterior. O quadro febril persistiu, juntamente com descamações recorrentes, por mais 60 dias. A partir do quadragésimo quinto dia de doença, a paciente começou a apresentar um quadro típico de angina de peito que aliviava com nitrato sublingual e nefedipina via

oral. No centésimo segundo dia da doença a paciente foi submetida a cateterismo cardíaco e os achados da cinecoronariografia foram superponíveis aos do eco-Dopplercardiograma. A figura 13 demonstra uma coronariografia seletiva a qual revela dilatação do terço médio da artéria coronária direita.

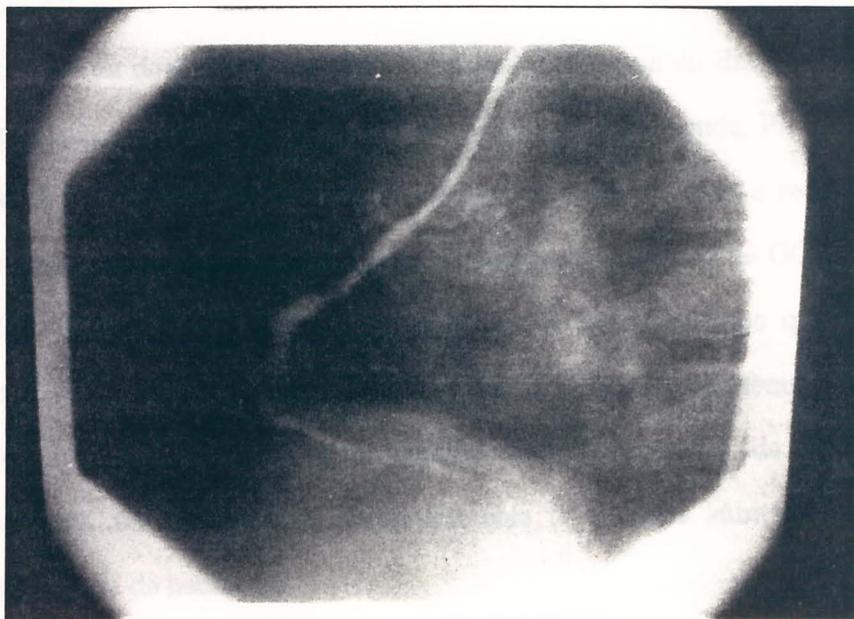


FIGURA 13 Coronariografia direita seletiva revelando dilatações no terço médio da artéria.

No período imediato ao procedimento, a paciente apresentou evidências clínicas de intenso vasoespasmó em todo o membro inferior direito, local onde foi efetuada a punção arterial. O quadro isquêmico persistiu, a despeito das manobras terapêuticas usuais que foram adotadas e o membro teve de ser amputado dias após. A paciente encontra-se no momento, 18 meses após, com lesões coronarianas, ao eco-Dopplercardiograma, semelhantes àsquelas existentes na fase aguda, mas sem evidência clínica e cintilográfica de isquemia miocárdica.

O segundo caso foi o de um menino de 3 anos de idade, também transferido para o HSL PUC, oriundo de um hospital do interior do estado com quadro febril persistente e sinais clínicos que forneciam consistência ao diagnóstico de DK. O eco-Dopplercardiograma revelou dilatação difusa do segmento proximal da artéria da artéria coronária direita (figura 14). Dor abdominal foi um sintoma constante e marcante no quadro, e uma elevação consistente na dosagem de amilase e lipase conduziram ao diagnóstico de uma complicação pouco freqüente da DK que é a pancreatite aguda. Por persistência da febre e de outros sinais clínicos de processo ativo, como a recorrência de descamação das extremidades, foram administrados 3 cursos de GGEV, na dose de 2g/KG, no vigésimo quinto, quadragésimo e quinquagésimo quinto dias da doença, respectivamente. Logo após a infusão, o quadro arrefecia e a melhora prolongava-se por 2 a 3 dias quando as manifestações de reagudização retornavam. No sexagésimo dia, o paciente teve morte súbita e não houve possibilidade de necrópsia.

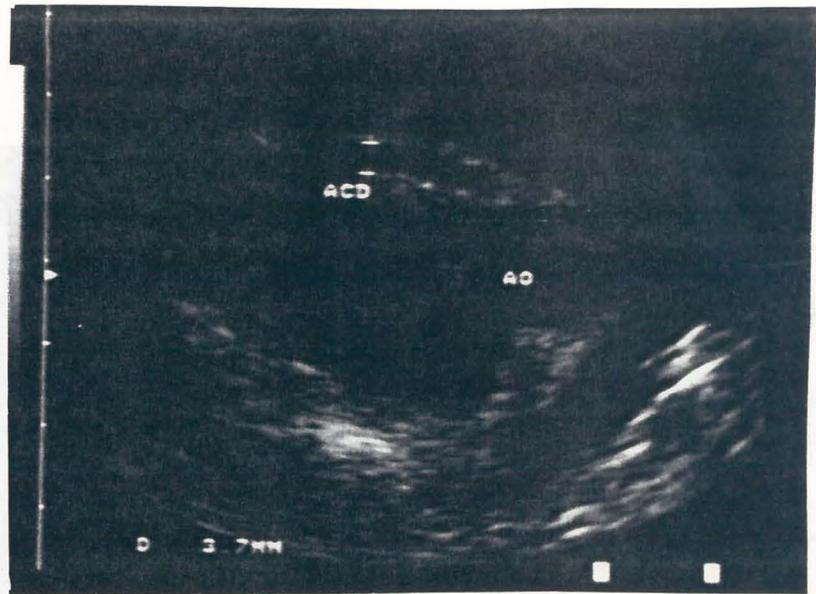


FIGURA 14 Corte paraesternal transversal revela dilatação difusa da artéria coronária direita

O terceiro caso foi de uma menina de 2 anos de idade com quadro inicialmente típico de DK em quem, ao final do oitavo dia de doença, foi administrado GGEV na dosagem de 2g/Kg, sem eco-Dopplercardiograma prévio. No décimo dia de doença, o primeiro estudo ecocardiográfico que foi realizado, revelou a presença de aneurisma gigante na artéria descendente anterior e dilatação da coronária direita(figura 15).

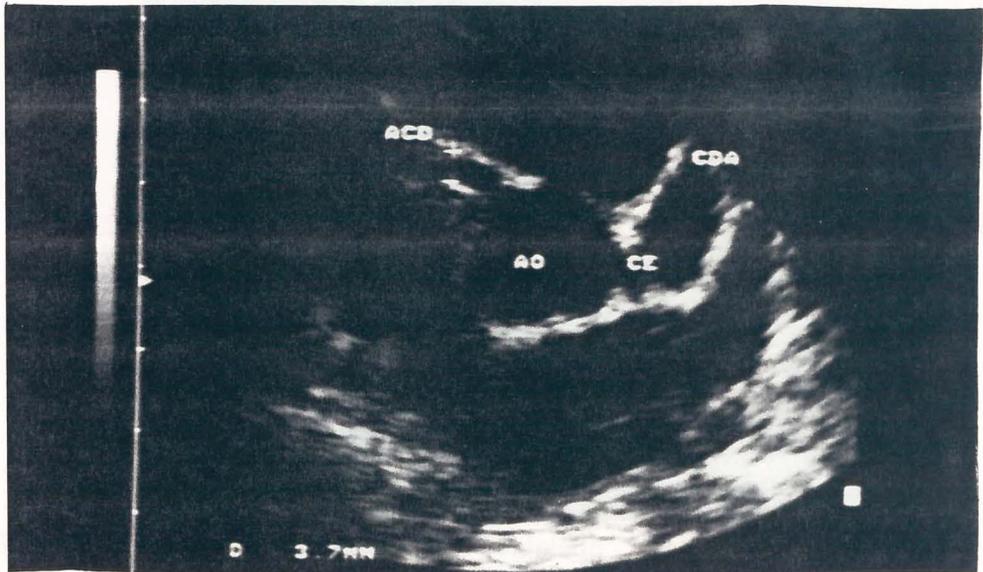


FIGURA 15 Corte paraesternal transversal onde é demonstrado um aneurisma gigante na descendente anterior, além de dilatações difusas na coronária direita e tronco da artéria coronária esquerda.

O quadro agudo desapareceu ao final do décimo dia, assim permanecendo até o décimo quarto dia da doença, quando todos os sinais de agudização do processo ressurgiram. No vigésimo segundo dia a paciente foi submetida a um segundo curso de GGEV, na dose de 2g/Kg. No dia seguinte o quadro febril cedeu e os outros sinais de fase aguda desapareceram. Um ano após o processo, a paciente encontra-se assintomática, tendo o aneurisma da coronária direita reduzido de diâmetro e as lesões da coronária esquerda persistido, eco-Dopplercardiograficamente, inalteradas (figura 16)

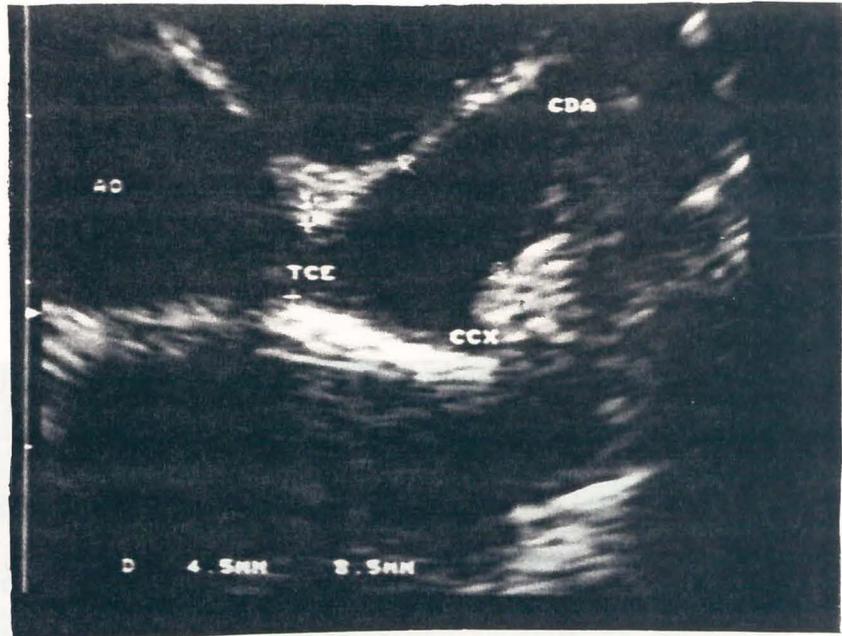


FIGURA 16 Estudo ecocardiográfico realizado 1 ano após revelando a persistência das lesões do tronco da coronária esquerda e da descendente anterior.

O quarto caso diz respeito a uma menina de 12 anos que apresentou um quadro típico de DK . Havia um fato importante na anamnese remota: aos dois anos de idade a paciente teve diagnosticado DK com comprometimento do tronco da artéria coronária esquerda, lesão esta que teria regredido anos após, ao não ser detectada por estudos ecocardiográficos subsequentes. O último exame foi realizado 5 meses antes do segundo quadro. Desta feita, foi administrada GGEV no oitavo dia da doença, embora antes que fosse instituída a medicação, o eco-Dopplercardiograma revelou uma dilatação isolada e moderada do tronco da artéria coronária esquerda, com aproximadamente 6,5 mm de diâmetro interno (figura 17).

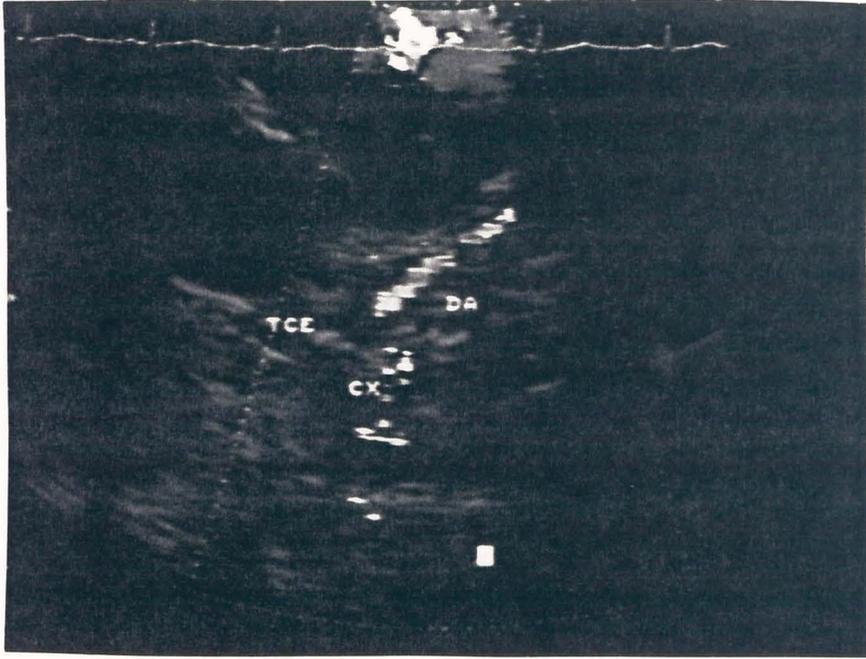


FIGURA 17 Observa-se dilatação do tronco da artéria coronária esquerda com fluxo laminar no seu interior e o interior da descendente anterior.

5. CONCLUSÃO

5.1. Considerações do Trabalho Final

Este trabalho foi desenvolvido em 2009, durante o curso de graduação em Engenharia de Produção, na Universidade Federal do Rio de Janeiro. O objetivo principal foi investigar o impacto da implementação de um sistema de gestão da qualidade (SGQ) em uma empresa de médio porte. Para isso, foram realizadas entrevistas com os gestores e funcionários da empresa, bem como a análise de documentos internos. Os resultados mostram que a implementação do SGQ trouxe benefícios significativos para a empresa, como a melhoria da qualidade dos produtos e a redução dos custos operacionais. No entanto, também foram observados alguns desafios, como a resistência dos funcionários à mudança e a falta de recursos humanos e financeiros necessários para a implementação.

5 DISCUSSÃO

Este trabalho foi desenvolvido em 2009, durante o curso de graduação em Engenharia de Produção, na Universidade Federal do Rio de Janeiro. O objetivo principal foi investigar o impacto da implementação de um sistema de gestão da qualidade (SGQ) em uma empresa de médio porte. Para isso, foram realizadas entrevistas com os gestores e funcionários da empresa, bem como a análise de documentos internos. Os resultados mostram que a implementação do SGQ trouxe benefícios significativos para a empresa, como a melhoria da qualidade dos produtos e a redução dos custos operacionais. No entanto, também foram observados alguns desafios, como a resistência dos funcionários à mudança e a falta de recursos humanos e financeiros necessários para a implementação.

Este trabalho foi desenvolvido em 2009, durante o curso de graduação em Engenharia de Produção, na Universidade Federal do Rio de Janeiro. O objetivo principal foi investigar o impacto da implementação de um sistema de gestão da qualidade (SGQ) em uma empresa de médio porte. Para isso, foram realizadas entrevistas com os gestores e funcionários da empresa, bem como a análise de documentos internos. Os resultados mostram que a implementação do SGQ trouxe benefícios significativos para a empresa, como a melhoria da qualidade dos produtos e a redução dos custos operacionais. No entanto, também foram observados alguns desafios, como a resistência dos funcionários à mudança e a falta de recursos humanos e financeiros necessários para a implementação.

5 DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da Série em Estudo

Entre julho de 1988 e junho de 1993 foram diagnosticados 18 casos de DK em dois grandes hospitais gerais de Porto Alegre cujos setores de pediatria são referenciais na área, possuindo ambulatórios e emergências pediátrica, UTIs pediátricas e internação com aproximadamente 60 leitos em cada um deles. A figura 5 mostra a distribuição anual dos casos no período observado. O número de pacientes com o diagnóstico de DK (dezoito em 5 anos com média anual de 3.6) corresponderia à nossa realidade ou se esperaria um número maior, considerando serem 2 hospitais gerais, universitários e referenciais em pediatria? Não existem estudos epidemiológicos sobre DK no Brasil e as publicações locais sobre o tema são esparsas e limitadas a relatos de caso ou artigos de revisão(130, 131, 132, 133). A incidência anual de DK em países com população integrada predominantemente por caucasianos é semelhante entre si, e nos Estados Unidos, no Canadá e Reino Unido varia entre 6 a 10 por 100000 crianças com menos do que 5 anos de idade(6, 7). Se transportássemos estes dados para a população do Rio Grande do Sul, baseados em estudos do IBGE (8), teríamos uma incidência anual de DK no estado de pelo menos 80 casos e no período em que foi processado o levantamento haveriam 400 casos. Com base nestes números seria de esperar que no HCPA e o HSL PUC fossem atendidos um número bem maior do que 12

e 4 casos no período, respectivamente. É muito provável que estejamos diagnosticando pouco a DK. Corrobora esta hipótese, o alto número de casos de evolução arrastada e a alta taxa de complicações. A DK é uma enfermidade que se caracteriza por febre (de pelo menos 5 dias) e uma série de sinais clínicos comuns a outras doenças exantemáticas altamente prevalentes na infância. Caso o conhecimento sobre uma determinada doença não esteja bem sedimentado no meio médico, ela não faz parte do espectro de possibilidades diagnósticas e, ao se deparar com um caso com as características clínicas da DK, é mais fácil o pediatra pensar em doenças como escarlatina, sarampo, rubéola ou mononucleose, mesmo que os achados propedêuticos não sejam completos. Como na maioria das vezes a febre e os sinais clínicos mais chamativos desaparecem ao final da segunda semana, é provável que somente os casos de evolução mais arrastada, teoricamente os mais graves, sejam encaminhados a serviços referenciais, com finalidades diagnósticas e terapêuticas. Já os casos mais comuns e brandos poderiam ter um falso diagnóstico de escarlatina atípica, sarampo, mononucleose ou simplesmente uma virose. Estes fatos parecem indicar que a doença de Kawasaki é pouco conhecida e, conseqüentemente, pouco diagnosticada em nosso meio. O número crescente de casos anuais verificados neste estudo (figura 5 estaria indicando uma reversão da situação atual).

5.2 Prevalência das LDC

A prevalência das LDC na série é elevada, se comparada com a maioria dos estudos na área e, sobretudo com a ampla e atual pesquisa de Nakamura e cols.(79) que encontraram sequelas cardíacas em 16,3% de 46864 casos no Japão. O subdiagnóstico e o encaminhamento de casos arrastados e

com problemas no diagnóstico explicariam também a alta prevalência das LDC e dos aneurismas gigantes, tendo em vista que, em várias pesquisas(74, 75, 76, 78), a febre prolongada foi um fator de risco para as LDC . Outra hipótese para explicar o fato seria a de que a DK tivesse um comportamento mais agressivo em nosso meio. Esta, parece menos consistente, pois não existe comprovação de variabilidade geográfica para as manifestações clínicas e para as complicações da DK(4, 5, 6, 12, 14,16) . Além disso, a variação sazonal,e a gama de manifestações clínicas da série estudada são muito semelhantes as encontradas na literatura(4, 5, 7, 12,16)4).

Com a maior difusão do conhecimento sobre a doença no meio, é provável que os casos sejam encaminhados mais precocemente; com isso, é provável que a prevalência das LDC e dos aneurismas gigantes seja menor no futuro.

5.3 Peculiaridades Demográficas

5.3.1 Sexo

Asai e cols. (74) publicaram em 1983 o primeiro escore preditivo para o envolvimento coronariano na DK, o qual foi amplamente utilizado no Japão em época anterior ao desenvolvimento da ecocardiografia bidimensional . Em seu estudo, o sexo masculino era um dos riscos para o comprometimento coronariano . Posteriormente Koren e cols. (78) e Ichida e cols. (75) não relacionaram o sexo masculino como fator de risco em suas publicações. No entanto, em um amplo levantamento estatístico a respeito de seqüelas cardíacas na DK, Nakamura e cols. (79) encontraram uma maior prevalência de LCD no sexo masculino. Na presente série, houve um nítido predomínio do sexo

feminino(14 para 4 ou 3,5:1) e a prevalência das LDC entre as meninas foi de 37,1% e entre os meninos de 50% (2 casos). No entanto, o tamanho da amostra impede qualquer conclusão a respeito.

5.3.2 Idade

Existe controvérsia na literatura a respeito da idade como um fator de risco para LDC, embora a prevalência de lesões, segundo vários autores, seja maior em crianças menores do que 1 ano de idade(74, 75, 79). Nakamura e cols.(79) encontraram uma maior prevalência das LDC em lactentes com menos de 1 ano de vida e crianças maiores do que 5 anos. Os autores identificaram um declínio na prevalência das lesões no período de julho de 1982 a dezembro de 1988, provavelmente relacionado ao emprego crescente da GGEV. No entanto, em crianças com mais de cinco anos houve um incremento da prevalência das LDC, possivelmente determinado pelo reduzido índice de emprego da GGEV nesta faixa etária.

Em nossa série, a média de idade foi elevada comparada com a literatura e à do grupo com LDC foi ligeiramente superior a do grupo sem LDC. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa .

É provável que a ocorrência do diagnóstico de DK em somente um caso com idade inferior a 1 ano esteja relacionada a dificuldades diagnósticas nesta faixa etária, onde os casos atípicos são mais comuns(54).

5.3.3 Raça

A incidência de DK em japoneses, coreanos e seus ancestrais é 10 a 15 vezes superior à em caucasianos (6, 7) o que parece corresponder a uma predisposição racial, visto que nos Estados Unidos os asiáticos também são mais atingidos. Na série estudada, nenhuma criança era pertencente à raça amarela, embora este fato seja facilmente explicado pelo tamanho da amostra e também porque a colônia japonesa local é diminuta. Cabe, no entanto, salientar a inexistência de indivíduos da raça negra na série. Segundo Rauch(133), nos Estados Unidos a prevalência da DK é maior em orientais, intermediária em negros, menor em caucasianos e maior em famílias com "status"econômico mais elevado. De posse destes dados, é possível fazer a seguinte especulação: no Brasil, assim como nos Estados Unidos, as famílias de raça negra tem, em geral, um nível econômico mais baixo, embora para o norte americano pobre seja muito mais fácil o acesso aos órgãos de saúde. A difusão do conhecimento sobre a DK nos postos de atenção primária em pediatria poderá uniformizar a distribuição racial em séries futuras.

5.3.4 Procedência

Dois terços dos pacientes da série são provenientes da internação do HCPA. Se compararmos a figura 5, que demonstra a procedência dos pacientes da série, com a figura 6, que diz respeito à procedência dos pacientes do HCPA, constataremos a semelhança das duas ilustrações. Assim, como o esperado, a composição da amostra dos pacientes com diagnóstico de DK não difere substancialmente da origem habitual dos pacientes do HCPA.

5.4 Intensidade da Atividade Inflamatória

5.4.1 Número de dias de febre

A sugestão original de Asai (74) de que os pacientes com LDC apresentavam um quadro inflamatório mais intenso do que os sem LDC tem sido confirmada por pesquisas posteriores(75, 76, 78) . A duração da febre tem se revelado um poderoso fator preditivo das LDC , provavelmente por estar relacionada diretamente com a intensidade da vasculite. Em um estudo retrospectivo de 163 casos de DK em Toronto, Canadá, Koren e cols.(78) encontraram uma prevalência de 15 % de LDC e todos os pacientes com lesões tiveram 14 ou mais dias de febre . Nesta pesquisa, a duração da febre, isoladamente, foi o único e poderoso fator preditivo das LDC, com resultados semelhantes ao escore da Asai no que se refere a sensibilidade, especificidade e valores preditivos. Em nossa série, 4 dos 11 pacientes sem LDC tiveram mais do que 14 dias de febre. Além disso, houve uma grande variabilidade dos dados no grupo dos pacientes com LDC, determinando um desvio padrão maior do que a média e, por conseguinte ,um intervalo de confiança muito amplo (Tabela 4). Estes fatos contribuíram decisivamente pela inexistência de diferença significativa entre as médias dos dias de febre entre os pacientes com e sem LDC. É possível que um número maior de casos evidenciasse esta diferença.

É nossa impressão, que o número de dias de febre constitui-se em um importante fator de risco para o desenvolvimento das LDC.

5.4.2 *Contagem de leucócitos*

Em geral, nos processos inflamatórios, o número de leucócitos está diretamente relacionado com o grau de atividade inflamatória. Embora Asai e cols. (74) tenham encontrado relação entre o número elevado de leucócitos (acima de 30000/ μ l) com o desenvolvimento de LDC, Koren e cols.(78) e Ichida e cols. (75), em pesquisas posteriores, não encontraram diferenças significativas entre as médias de leucócitos de pacientes com e sem lesões. Na série estudada, o grupo de pacientes com LDC apresentou a média do número de leucócitos significativamente mais elevada do que a do grupo sem lesões. Na DK, não existem outras razões, que não o grau de atividade inflamatória, para ser relacionado com o número de leucócitos no sangue periférico, o que nos autoriza relacionar: a intensidade da atividade inflamatória com o maior número de leucócitos no sangue periférico e, conseqüentemente, vasculite coronária mais grave, com maior probabilidade de desenvolver LDC. A partir destes dados, passamos a valorizar a contagem de leucócitos como um possível elemento preditivo do desenvolvimento das LDC.

5.4.3 *Velocidade de sedimentação globular*

A velocidade de sedimentação globular, nos processos inflamatórios, costuma estar elevada e, assim como o número de leucócitos no hemograma, a elevação varia diretamente com o grau de atividade inflamatória. Na DK, estes níveis são superiores a 50 mm na primeira hora em 70% dos casos e permanecem elevados até 2-3 semanas após o desaparecimento da febre(4,5,6,7,).

Nas pesquisas de Ichida e cols.(75) e Koren e cols(78) as médias da VSG nos grupos com LDC foram maiores do que as dos grupos sem LDC e as diferenças foram diferentes estatisticamente. Em nossa série, a média da VSG na primeira hora nos pacientes com LDC foi de $90,4 \pm 29,9$ mm e nos sem LDC de $68,9 \pm 16,0$ mm não sendo, no entanto, esta diferença significativa. Para este tamanho de amostra, é muito provável que as dificuldades inerentes a um estudo retrospectivo (registro inadequado, exames incompletamente seriados) tenham contribuído decisivamente para este resultado. Entretanto valorizamos o grau de elevação da VSG como um possível fator de risco para o desenvolvimento das LDC.

5.5 Níveis de Plaquetas

Trombocitose é um achado altamente prevalente em pacientes com DK e começa a ser evidente a partir do final da primeira semana e início da segunda, com a intensidade culminando na terceira e quarta semana de evolução. Não é específica, ocorrendo em doenças infecciosas, principalmente infecções respiratórias bacterianas, bem como nas anemias ferroprivas da infância. Os mecanismos responsáveis não são conhecidos, embora, na DK, possa ocorrer devido à hiperatividade da medula óssea na fase de recuperação da doença. Por outro lado, a trombocitose pode refletir severidade da angéite nas artérias coronárias e periféricas e, associada a um estado de hiperagregabilidade, causar ou estar associada a lesão vascular. Não está estabelecido se a trombocitose desempenha papel definido na patogênese das LDC ou se é um simples marcador da severidade da lesão vascular. Ichida e cols. (75) encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as médias

LDC ou se é um simples marcador da severidade da lesão vascular. Ichida e cols. (75) encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as médias de plaquetas dos grupos com e sem lesões coronárias ao contrário dos resultados obtidos por Koren e cols(78) , em estudo retrospectivo.. Nosso estudo, à semelhança ao de Koren e cols., é retrospectivo com as dificuldades já discutidas anteriormente. Além disso, na maioria dos casos, os exames foram seriados somente durante a hospitalização, período em que a contagem de plaquetas no sangue periférico não atingiu o nível máximo. Este fato parece ter determinado as médias baixas da contagem do número de plaquetas na série além da inexistência de diferença significativa entre os grupos com e sem LDC.

É importante salientar que a contagem elevada de plaquetas deve alertar o clínico para a possibilidade de se estar diante de um fator de risco para LDC.

5.6 Eficácia da Gama Globulina Endovenosa

Embora a terapia verdadeiramente específica aguarde a descoberta do agente ou agentes etiológicos da DK, desde os trabalhos de Furusho e cols. (112) e Newburger e cols(113), há quase uma década, que a gama globulina em altas doses tem ocupado o lugar de maior destaque no tratamento da DK. Os efeitos colaterais da droga são raros e ocorrem em aproximadamente 3%(127), embora o alto custo tem sido o maior limitante à seu emprego. Não existem dúvidas, de acordo com vários autores(112,113,111,122,123,124,125,126), sobre a redução da prevalência das LDC e dos aneurismas gigantes quando utilizado altas doses de GGEV nos primeiros dez dias da doença. Ainda persistem interrogações quanto à melhor forma de administração e à dosagem e

quanto a eficácia da GGEV quando empregada após o décimo dia da doença. A tendência atual é a utilização de 2g EV em dose única o mais precocemente possível, mas sempre que houver manifestações clínicas de atividade inflamatória, mesmo após o décimo dia. Um outro aspecto polêmico é a vantagem de um curso adicional de tratamento nos casos de recrudescimento dos sinais de atividade inflamatória, embora esta estratégia venha sendo crescentemente utilizada de forma individualizada (118).

Não está claro se todas as preparações de gamaglobulina são igualmente efetivas, embora alguns estudos tenham demonstrado que a gama globulina tratada com pepsina é inefetiva(118). Em nossa série, foi utilizada somente a gama globulina de cadeia intacta .

A avaliação da eficácia da GGEV em nossa série ficou definitivamente prejudicada tendo em vista que , nos dez pacientes em que foi empregada, somente em sete o foi nos primeiros 10 dias . Nestes , apenas em 3 havia sido realizado ecocardiograma prévio. Ora, não é possível obter qualquer conclusão sobre a eficácia terapêutica de uma droga em somente três pacientes. No entanto, não houve nenhum caso em que o ecocardiograma prévio fosse normal e após o emprego da GGEV surgisse LDC, como é ilustrado na tabela 8. Por outro lado, em oito dos dez casos em que a GGEV foi empregada, os sinais clínicos de atividade inflamatória desapareceram definitivamente em até 48 horas após a administração. Nos dois restantes, embora a febre houvesse sido controlada inicialmente, passados 2 a 3 dias, o quadro recrudeceu, fato que determinou o emprego de mais de um curso da GGEV. No primeiro deles, após o segundo curso, a febre desapareceu definitivamente e no segundo, o mais grave dos casos, houve necessidade de 3 cursos. Mesmo assim, o paciente teve morte súbita no sexagésimo sexto dia de doença. Parece lícido afirmar que,

em nossa série, a gama globulina interferiu positivamente na redução da atividade inflamatória.

Três de nossos casos apresentaram aneurismas gigantes. Em somente um deles foi empregada a terapêutica com GGEV embora sem ter realizado ecocardiograma prévio, fato que impossibilitou a obtenção de conclusões a respeito.

Assim, diante de um caso com manifestações clínicas de doença de Kawasaki na fase aguda, nossa conduta é a de indicar o tratamento com GGEV no momento do diagnóstico.

5.7 Avaliação Tardia da Perfusão Miocárdica

As síndromes miocárdicas isquêmicas são as mais poderosas fontes de angústia e os principais motivos para o acompanhamento cardiológico continuado de pacientes na fase de recuperação da DK. Várias evidências dão conta da existência universal da angéite coronária na fase aguda da DK, com possíveis danos permanentes à parede arterial, indicando a necessidade de reavaliações periódicas, mesmo em pacientes que nunca apresentaram LDC (94, 95, 96, 97, 107). O comprometimento coronário, mesmo o indetectável pela eco-Dopplercardiografia, poderia estar relacionado com aterosclerose coronária precoce em adultos jovens (107). No entanto, não existem dúvidas de que as lesões que mais frequentemente evoluem para obstrução, são os aneurismas gigantes, de acordo com vários autores(90, 91, 106, 103). Felizmente, a ocorrência de isquemia e infarto do miocárdio é menos freqüente do que a presença da lesão obstrutiva coronária, devido ao importante papel desempenhado pela circulação colateral coronariana, cujo desenvolvimento

parece ser inversamente proporcional à idade do paciente. Onouchi e cols.(103) além de estabelecerem a relação inversa do surgimento de circulação colateral com a idade do paciente, também encontraram forte associação com o tipo de lesão obstrutiva. Neste estudo recente, a circulação coronariana colateral esteve mais intensamente presente nas lesões obstrutivas segmentares e na oclusão total do que nas lesões obstrutivas localizadas. Nesta mesma pesquisa, a despeito da existência da lesão obstrutiva comprovada cineangiocoronariograficamente em 36 pacientes, a cintilografia perfusional com tálio e com estresse farmacológico com dipiridamol foi normal em 17 casos, revelou isquemia em 6 e infarto do miocárdio em 13 .

A maior mortalidade na DK associada a infarto do miocárdio situa-se nos primeiros 3 meses da doença, quando a trombocitose em um estado de hipercoagulabilidade predispõe à trombose coronariana. Por outro lado, após 3-4 anos da fase aguda, a evolução das LDC para obstrução é responsável por um novo aumento da ocorrência das síndromes miocárdicas isquêmicas.

Na série estudada, entre os 12 pacientes que foram submetidos a cintilografia perfusional, apenas 4 apresentavam LDC e, entre estes, 3 eram portadores de aneurismas gigantes. O período compreendido entre a fase aguda da doença e a data da realização do exame variou entre 4 e 48 meses, sendo a média de $14,7 \pm 13,5$ meses. O fato de todos exames realizados serem normais nos parece perfeitamente explicável por duas razões. A primeira diz respeito ao número reduzido de pacientes com LDC dos quais nenhum apresentava evidência clínica ou eletrocardiográfica de isquemia ou infarto do miocárdio. Seria surpresa para nós a presença de alteração perfusional em pacientes sem LDC, fato que ainda não foi descrito na literatura, com excessão das anormalidades funcionais já descritas. A segunda razão está relacionada ao

tempo transcorrido entre a fase aguda da DK e a data da realização do exame. Foram excluídos os pacientes com isquemia miocárdica por trombo nos primeiros três meses da doença, assim como aqueles com alterações evolutivas nas artérias lesadas. Por outro lado, acreditamos que o acompanhamento desses pacientes a longo prazo, principalmente os portadores de LDC e aneurismas gigantes, através de avaliações clínicas periódicas, eletrocardiogramas, eco-Dopplercardiogramas e cintilografias miocárdicas perfusionais com esforço ou "stress"farmacológico poderá identificar a presença de isquemia miocárdica, possibilitando uma correta abordagem terapêutica que impeça a ocorrência final e catastrófica do infarto agudo do miocárdio ou da morte súbita.

5.8 Influência da DK na Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo

A pancardite na DK é o principal determinante de óbito na primeira semana da doença, o qual está relacionado, na maioria das vezes, à arritmias e, menos frequentemente, à insuficiência cardíaca ou tamponamento cardíaco. O comprometimento miocárdico na DK é detectável através de sinais clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos em mais de 50% dos casos(69,70), embora seja muito rara a descompensação cardíaca na fase aguda. Alguns autores(69,71, 72), através de métodos cintilográficos que utilizam gálio 67 e leucócitos marcados com tecnécio 99, obtiveram evidências cintilográficas de miocardite em mais de 70% dos casos. Já na pesquisa de Yutani e cols.(67), realizando biópsia endomiocárdica em 201 pacientes com diagnóstico prévio de DK em um período de 1 mes a 11 anos após a doença aguda, foram encontrados vários graus de infiltração celular, fibrose e alterações na estrutura dos miócitos em todos os casos estudados. Newburger e cols.(73), utilizando a ecocardiografia módulo M dirigida pela imagem bidimensional, encontrou os

diâmetros do ventrículo esquerdo maiores do que os do grupo controle e os índices de função sistólica (fração de encurtamento e a velocidade de encurtamento corrigida pela frequência cardíaca e ajustada pelo estresse sistólico final da parede) significativamente menores do que os do controle, até 12 meses após o início da doença. Ainda persistem dúvidas a respeito da evolução a longo prazo da miocardite na DK e de possível comprometimento permanente da função ventricular. Nos estudos de Newburger e cols.(73), o comprometimento da função sistólica do ventrículo esquerdo permaneceu até 1 ano após a fase aguda da doença; a partir de então não houve diferença significativa entre os índices de função sistólica dos pacientes com os do grupo controle. Já na pesquisa de Yutani e cols.(67) as alterações histopatológicas do miocárdio do ventrículo direito foram detectadas até 11 anos após o quadro agudo. Talvez os métodos empregados por Newburger e cols. não tenham sido suficientemente sensíveis para detectar alterações mais sutis após o primeiro ano da doença. Estudos da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo com métodos não invasivos, principalmente com ecocardiograma com estresse e ventriculografia radioisotópica com esforço, poderão, no futuro próximo nos fornecer estas respostas.

Em nosso estudo, somente foi possível avaliar a fração de ejeção e a fração de encurtamento obtidas através da ecocardiografia módulo M dirigida pela imagem bidimensional, comparando-se com um grupo controle constituído por pacientes normais da mesma faixa etária. Em apenas dois doentes os índices de função sistólica obtidos estiveram abaixo dos valores considerados normais e em nenhum paciente houve descompensação cardíaca que determinasse o emprego de medidas específicas, como a utilização de cardiotônicos, vasodilatadores ou diuréticos. Um destes pacientes apresenta LDC no primeiro exame, quando foi detectado disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo.

No outro, nunca foi detectado, eco-dopplercardiograficamente, LDC. Todavia, as médias da fração de ejeção e da fração de encurtamento dos pacientes na fase aguda da DK foram significativamente menores do que as do grupo controle, fato coincidente com as várias pesquisas que evidenciaram comprometimento miocárdico universal na DK, embora, na maioria das vezes, este seja subclínico.

Contitui protocolo de pesquisa em elaboração, a avaliação do seguimento ecocardiográfico da série em estudo, com o objetivo de avaliar o comportamento evolutivo da função ventricular.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- 1 A prevalência das LDC na série em estudo foi elevada quando comparada com a maioria das séries da literatura, provavelmente devido ao relativo desconhecimento sobre a doença no meio, o qual gera subdiagnóstico e encaminhamento selecionado dos casos mais graves.
- 2 Os pacientes que desenvolveram LDC não parecem apresentar peculiaridades demográficas comuns que os diferenciem daqueles que não desenvolvem LDC.
- 3 As manifestações clínicas e laboratoriais de atividade inflamatória foram mais intensas no grupo de pacientes que desenvolveu LDC, embora somente no número de leucócitos tenha havido significância estatística. É muito provável que, com um número maior e mais representativo de casos possam ser encontradas diferenças também estatisticamente significativas com relação ao número de dias de febre e à velocidade de sedimentação globular.
- 4 Não houve diferença significativa entre a contagem de plaquetas dos pacientes com LDC e a dos sem LDC, muito provavelmente porque não foram incluídos os maiores níveis, usualmente atingidos após a alta hospitalar. A continuidade do estudo, de maneira prospectiva, poderá indicar a existência de diferença no grau da trombocitose em pacientes com LDC.

- 5 Não foi possível avaliar a eficácia da gamaglobulina endovenosa na prevenção das LDC, considerando o número diminuto de casos e a ausência de ecocardiograma prévio na sua maioria.
- 6 Não houve alteração perfusional do miocárdio através da cintilografia com ⁹⁹Tc-SESTAMIBI em repouso e com dipiridamol. Uma melhor avaliação sobre a presença de alterações perfusionais tardias na DK poderá , no futuro, ser obtida com um maior número de casos em seguimento mais longo.
- 7 A doença de Kawasaki em sua fase aguda compromete a função sistólica do ventrículo esquerdo embora, na maioria das vezes, a pancardite seja subclínica.

SUMMARY

The study was designed to analyze the effects of a 12-week training program on the physical fitness of sedentary individuals. The program consisted of three sessions per week, each lasting 45 minutes. The participants were divided into two groups: a control group and an experimental group. The experimental group followed a structured aerobic and resistance training regimen, while the control group remained sedentary. Data were collected at baseline, 4 weeks, 8 weeks, and 12 weeks. The results showed a significant increase in cardiovascular fitness, muscle strength, and body composition in the experimental group compared to the control group. The improvements were maintained throughout the 12-week period.

SUMMARY

The study was designed to analyze the effects of a 12-week training program on the physical fitness of sedentary individuals. The program consisted of three sessions per week, each lasting 45 minutes. The participants were divided into two groups: a control group and an experimental group. The experimental group followed a structured aerobic and resistance training regimen, while the control group remained sedentary. Data were collected at baseline, 4 weeks, 8 weeks, and 12 weeks. The results showed a significant increase in cardiovascular fitness, muscle strength, and body composition in the experimental group compared to the control group. The improvements were maintained throughout the 12-week period.

SUMMARY

This study was based on the analysis of several cases of Kawasaki disease (KD) followed by the author. Its main purposes were to establish the prevalence of dilated coronary lesions (DCL), to define the existence or not common demographic characteristics in the patients that developed DCL, to test the hypothesis that the group which developed DCL had more intense manifestations of inflammatory activity than the group without sequels, to evaluate the importance of thrombocytosis in the development of DCL, to determine the influence of the disease in the left ventricular systolic function, to evaluate the intravenous gammaglobuline effectiveness in preventing DCL and to check the existence of myocardium perfusional changes after the acute stage of the illness, at rest and after dypiridamol.

It was study of a series of cases, retrospective and compared. The evaluation of the myocardium perfusion was, controlled and done prospectively and transversally. For the evaluation of the DK influence in the left ventricular systolic function, the "control group" was formed by 15 normal patients at the same age range, whose cases were examined in a sequential and non-intentional way. The patients with diagnosis of DK were registered at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and the Hospital São Lucas da PUC (HSL PUC) in the period from July 1988 to June 1993. The diagnostic criteria were those in the III International Symposium about DK in Tokyo, Japan in December 1988. The records were received accordingly to a standard form, in which there were demographic, clinical, laboratorial and therapeutical data. The parameter of inflammatory activity used was the duration of the highest

leukocyte level verified in serial hemograms and the highest velocity sedimentation rate. The highest platelet count was considered for the evaluation of the thrombocytosis role. The patients were separated into 2 groups: one with seven patients who presented DCL at echocardiography between one and two months after the beginning of the disease and another group of eleven patients without coronary lesions. The author reviewed the echocardiograms, recorded in video tapes, focusing on the proximal coronary arteries, the systolic function rates, the presence or not of valve incompetence and/or pericardial effusion. The echocardiographic criteria for the diagnosis of DCL were ones used by the Japanese Health Ministry Office. The systolic function was evaluated by the ejection fraction and shortening fraction, obtained by M-mode echocardiogram directed by two-dimensional imaging. To evaluate late perfusional alterations in the myocardium, the patients underwent perfusional myocardium scintigraphy with $^{99}\text{Tc-SESTAMIBI}$ at rest and after intravenous dipyridamol. Student-Fisher "t" was used to compare the left ventricular systolic function between the patients group and the control group, as well as to compare the inflammatory activity quantitative data and the platelet count in the groups of patients with and without DCL.

Out of 18 patients, 12 were hospitalized at HCPA, 4 at HSL PUC and 2 were followed out patients basis. Two-thirds of the cases occurred during spring and winter. The most prevalent specific sign of the disease was the alteration of the extremities, present in the 17 patients, followed by exantema and oropharynx lesions in 15, conjunctivitis in 14 and cervical lymphadenopathy in 12 patients.

The prevalence of DCL was 38.89%. There a female/male proportion of 3.5:1 and the DCL prevalence among boys was 50% while among girls it

was 35.7%. The patients age ranged from 6 months to 12 years. In the group of patients with DCL the mean age was 4.9 ± 3.6 years. In the group without DCL the mean age was 43.1 ± 1.8 (years) (NS). Sixteen patients were white, while 2 were mixed. Nine patients were from Porto Alegre, 2 from the Great Porto Alegre metropolitan area, 6 from the other cities in the state and 1 from another state. The origin of the patients in the series is similar to the origin of the patients of HCPA. Concerning the inflammatory intensity, the duration of fever in the DCL patients ranged from 6 to 90 days (average = 26.4 ± 29.2 days; CL = 3.0-49.8 days) and in the group without DCL, it ranged from 6 to days (average = 12.27 ± 4.5 days; CL = 9.4-15.1 days) (NS). The leukocyte count in the group with DCL ranged from 15300 to 26900 per microlitre (average: 21357 ± 4451.9 per microlitre, CL = 17794.9-249119.4 per microlitre) and in the group without DCI from 8400 to 29000 per microlitre (average = 15227.3 ± 6010.2 per microlitre; CL: 11502.1-18952.0 per microlitre) ($p < 0.05$). The VSR range, in millimeters in the first hour, in the group with DCI varied from 55 to 125 (average = 90.4 ± 29.9 ; CL: 66.5-114.4) and in the group without DCI it ranged from 55 to 113 (average = 68.9 ± 16 ; CL = 58.8-80.0) (NS). Concerning the number of platelets per blood microlitre, in the group with DCI it ranged from 294000 to 880000 (average = 574142.9 ± 193947.1 ; CL = 418952.9-729332.8) and in the group without DCI it ranged from 252000 to 653000 (average = 442545.5 ± 11727.6 ; CL = 369949.0-551141.9). As for the systolic function of the patients with shortening fraction ranged from 0.26 to 0.34% (average = $0.32 \pm 0.04\%$; CL = 0.30 and 0.34%) and in the control group 0.30 to 0.41% (average = $0.35 \pm 0.04\%$; CL = 0.34 and 0.37%) ($p < 0.01$). The ejection fraction (EF) ranged from 0.47 to 0.68% in the patient group (average = $0.61 \pm 0.05\%$; CL = 0.47 and 0.68%) and in the control group from 0.58 to 0.74% (average = $0.65 \pm 0.05\%$; CL = 0.62-0.68%) ($p < 0.05$).

Ten patients received intravenous gammaglobuline (IVGG), 7 of them in the first 10 days. Only 3 had a previous echocardiogram, thus making difficult the evaluation of IVGG effectiveness. In every patients that used IVGG the fever disappeared 48 hours after the infusion. However, in 2 cases the fever came back days later. Twelve patients underwent perfusional myocardium scintigraphy with 99-Tc-SESTAMIBI at rest and after taking dipyridamol. The period between the acute stage and the examination ranged from 4 to 48 months (average = 14.7 ± 13.5 months). In every patient the perfusion scintigraphy was normal.

These results allowed the following conclusion:

1. The prevalence of DCL in the present series was high as compared to the literature, probably as a result of the little knowledge about the disease, which leads to subdiagnosis and selective referral of the more serious cases.

2. There does not seem to exist any demographic particularity common to the patients with DCL that make them different from the patients without DCL.

3. The clinical and laboratory manifestations of inflammatory activity were more intense in the group which developed DCL, even though only the leukocyte count showed a statistical difference. Probably with a larger number of patients the parameter of inflammatory activity would show similar results to the leukocyte number.

4. It was not possible to demonstrate a significant difference in the platelets number between the patients with DCL and without DCL, probably because the highest rates were not included since they are reached after the patient discharged.

5. It was not possible to evaluate the effectiveness of the IVGG in preventing DCL, as a result of the little number of patients and the lack of previous echocardiograms in the majority of cases.

6. There was no myocardium perfusional alteration as assessed by scintigraphy with 99-Tc-SESTAMIBI at rest and after dypiridamol. Better evaluation of perfusional alteration in KD be obtained in the future with more patients followed for a longer period.

7. The KD in its acute state decreases the left ventricular systolic function, even though pancarditis is usually subclinical.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERNARDI T. A. et al. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
 2. BERNARDI T., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
 3. BERNARDI M., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
 4. BERNARDI T., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
 5. BERNARDI T., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
- ## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
1. BERNARDI T., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
 2. BERNARDI T., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
 3. BERNARDI T., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
 4. BERNARDI T., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
 5. BERNARDI T., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
 6. BERNARDI T., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
 7. BERNARDI T., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
 8. BERNARDI T., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
 9. BERNARDI T., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.
 10. BERNARDI T., BERNARDI F., FERREI R., MOURA M. R., BERNARDI M. A. Perfil sociodemográfico de usuários de serviços de saúde em São Paulo. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2002; 6(1): 17-22.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Kawasaki T.** Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome: clinical observation of 50 cases *Jpn Allergol* 1967; 16: 178-222.
2. **Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H.** A new infantile febrile mucocutaneous lymph node syndrome prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54: 271-274.
3. **Melish M, Hicks R, Larson E.** Mucocutaneous lymph node syndrome in The United States. *Am J. Dis. Child* 1976; 130: 599-604.
4. **Newburger J, Burns J.** Kawasaki Syndrome. *Cardiology Clinics* 1989; 7: 451-463.
5. **Neches W.** Kawasaki Syndrome. de Anderson R, Neches W, Park S, Zuberbuhler J. Perspectives in Pediatric Cardiology: Mont Kisco, New York, Futura Publishing Co, 1988.
6. **Barron K.** Kawasaki disease. Epidemiology, Late prognosis and therapy. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1991 Vol 17, 4.?
7. **Newburger J.** Kawasaki Syndrome. de Fyler D. Nadas's Pediatric Cardiology, Lyanley & Delfus, inc Philadelphia 1992, 319-327
8. **IBGE.** Anuário estatístico do Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 1988: 53-55.
9. **Dean A, Melish M, Hicks R, Palumbo N.** An epidemic of Kawasaki syndrome in Hawaii. *The Journal of Pediatrics* 1982; 100 (4): 552-557.
10. **Center for disease control.** Kawasaki Syndrome Massachusetts, MMWR 1980; 20: 369-371.
11. **Bell D, Brink E, Nitzkin L, Nitzkin J, Hall C, Wulff H, Berkowitz I, Feorino P, Holman R, Huntley C, Meade R, Anderson L, Cheeseman S, Fuimara N, Gilfillan R, Keim D, Modlin J.** Kawasaki syndrome: description of two outbreaks in the United States. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 1568-1575.
12. **Yonagawa I, Shigematsu I, Kusakawa S, Kawasaki T.** Epidemiology of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatric Jpn* 1979; 21: 1-10.

13. **Schulant R, Gersony W.** Diagnosis and management of Kawasaki disease. *Jama* 1991; 20: 666-669.
14. **Nakamura Y, Fujita Y, Nagay M, Yanagawa H, Imada Y, Okawa S, Kawasaki T, Kato H.** Epidemiology of Kawasaki disease in Japan. In proceedings of Third International Symposium of Kawasaki Syndrome 1988; 113-115.
15. **Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, Yanagawa H, Kawasaki T.** Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989; 84 (4): 666-669.
16. **Dillon M, Hall S.** Epidemiology of Kawasaki disease in the V.K. Proceedings of the Third International Kawasaki Disease Symposium. Tokyo 1988; 48-51
17. **Kato S, Kimuras M.** HLA antigens in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1987; 61: 235-255.
18. **Musada I, Hattori S, Nagara .** HLA antigens in mucocutaneous lymph node syndrome. *Am J. Dis. Child* 1977; 113: 1417-1418.
19. **Patriarca P, Rogers M, Morens D, Schonberger L, Kaminski R.** Kawasaki syndrome: association with application of rug shampoo. *Lancet* 1982: 578-580.
20. **Fatica N, Ichida F, Engle M, Lesser M.** Rug shampoo and Kawasaki disease. *Pediatrics* 1989; 84 (2) 231-234.
21. **Daniels S, Specker B.** Kawasaki disease and rug shampooing. *J Pediatr* 1992; 120: 333-334.
22. **Kikuta H, Matsumoto S, Osato T.** Kawasaki disease and Epstein-Barr virus. *Acta Paediat Jpn* 1991; 33:765-770.
23. **Iwanaga M, Tarata K, Osato T, Saeri Y, Noro S, Sakurada N.** Kawasaki disease and Epstein-Barr virus (letter). *Lancet* 1981: 938-939.
24. **Kikuta H, Taguchi Y, Tomisawa K, Kojima K, Nawamura N, Ishikawa A, Sakiyama Y, Matsumoto S, Imai S, Kinoshita T, Koizumi S, OOsato T, Kobayashi I, Hamada I, Hirai K .** Epstein-Barr virus genomepositive T. lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associate with Kawasaki-like disease. *Nature* 1988; 333: 355-357.
25. **Furukawa S, Matsubara T, Tsuji K, Motohashi T, Watanase T, Umezawa Y, Yabuta K.** Comparison of Kawasaki disease and infections mononucleosis in terms of natural killer cell and cd8+ T. cell subsets. *The Journal of Infections Disease* 1991; 163: 417-418.
26. **Burns J, Gehar S, Schneeberger E, Newburger J, Rosen F, Glezen L, Huang A, Natale J, Leun D.** Polymerase activity in lymphocyte culture supernatants from patients with Kawasaki disease. *Nature* 1986; 323: 814-816.

27. Okamoto T, Kubawarw H, Shimotahno K. Lack of evidence of retroviral involvement in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1988; 81: 599-603.
28. Niwa Y, Somiya K. Enhanced neutrophil function in mucocutaneous lymph node syndrome, with special reference to the proposed role of increased intermediated generation in the pathogenesis of coronary Thromboarteritis. *JPediatr* 1984; 104: 56-60.
29. Leung D, Chu E, Wood N, Grafy S, Meade R, Geha R. Immunoregulatory T. cells abnormalities in mucocutaneous lymph node syndrome. *J Immunol.* 1983; 130: 2002-2004.
30. Sugita K, Sakakibara H. Morphological findings of leucocytes in Kawasaki disease. Part 1. Relationship between microscopic abnormalities of leucocytes and clinical course . *Jpn Pediatr Soc.* 1983; 87: 1178-1182.
31. Kuratsuji T, Takagi K, Tsunawaki S. Etiological role of phagocytes in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 778-784.
32. Leung D. The potential role of cytokine-mediated vascular endothelial activation in the pathogenesis of Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 739-744.
33. Leung D, Siegel R, Grady S, Krensky A, Maede R, Reinhers E, Geha R. et al. Immunoregulatory abnormalities in mucocutaneous lymph node syndrome. *Clin.Immunol.Immunopathol.* 1982; 23:100-112.
34. Furukawa S, Matsubara T, Jujoh K, Yone K, Sugawara T, Sasai K, Kato H, Yabuta K. Peripheral blood monocyte/macrophage and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 48: 247-251.
35. Lang B, Silverman E, Laxter R, Lau A. Serum soluble interleukin-2 receptor levels in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1990; 116: 592-596.
36. Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease. *Clin Immunol immunopathol* 1990; 56: 29-36.
37. Rowley A, Shulman S, Preble O. Serum interferon concentrations and retroviral serology in Kawasaki syndrome. *Ped Infect Dis J* 1988; 7: 663-667.
38. Leung D, Cotran R, Kurt-Jones E, Burns J, Newburger J, Pober J. Endothelial cell activation and increased interleukin 1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease. *Lancet* 1989: 1298-1302.
39. Mauri A, Salo E, Pelkonen P. Circulation interleukin-1 in patients with Kawasaki disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 1670.
40. Lang B, Silverman E, Laxter R, Lau A. Spontaneous tumor necrosis factor production in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1989; 115: 939-943.

41. **Leung D, Collins T, LaPierre L, Geha R, Pober J.** IGM antibodies present in the acute phase of Kawasaki syndrome lyse cultured vascular endothelial cells stimulated by gamma interferon. *J Clin Invest* 1986; 77: 1428-1435.
42. **Leung D, Geha R, Newburger J, Burns J, Fiers W, Lapierre L, Pober J.** Two monokines interleukin-1 and tumor necrosis factor, render cultured vascular endothelial cells susceptible to lyses by antibodies circulating during Kawasaki syndrome. *J Exp Med* 1986; 164: 11958-1972.
43. **Beutner B, Ceramin A.** Cachectin and tumor necrosis factor as two side of same biological coin. *Nature* 1986; 320: 584-586.
44. **Lin C, Lin C, Hwang B, Chiang B.** Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992;121: 924-926.
45. **Yokota S.** Heat shock protein as a predisposing and immunopotentiating factor in Kawasaki disease. *Acta Paediatr. Jpn* 1991; 33: 756-764.
46. **Hamasaki Y, Miyasaki K.** Leukotriene b4 and Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 771-777.
47. **Foro-Hutchinson A, Bray M.** Leukotrien-b, a potent chemokinetic and aggregating substance release from polymorphonuclear leucocytes. *Nature* 1980; 286: 264-266
48. **Goetzel E, Boeynaems J, Oates J.** Stimulus specificity of the chemotactic deactivation of human neutrophils by lipoxygenase products of arachidonic acid . *Prostaglandins* 1981; 22: 279-288.
49. **Payan D, Goetzl E.** Recognition of leukotriene B4 by a unique subset of human t- Lymphocytes. *J Aller Clin Immunol* 1984; 74: 403-406.
50. **Fujiwara H, Hamashima Y.** Pathology of the heart in Kawasaki's disease. *Pediatrics* 1978; 61: 100-107.
51. **Hirose S, Hamashima Y.** Morphological observations on the vasculites in the mucocutaneous lymph node syndrome . *Eur J Peds* 1978; 129: 17-27.
52. **Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease.** Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease . Dallas, Tex: *American Heart Association*; 1989
53. **Levin M, Tizard J, Dillon J.** Kawasaki disease: recent advances. *Archives of Disease in Childhood* 1991; 66: 1369-1374.
54. **Levy M, Koren G.** Atypical Kawasaki disease: analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 1990; vol.9: (2) 122-126.

55. **Friedland L, Chadarevian J, Barnes E.** Pathological case of the mouth. *AJDC* 1992; 146: 1315-1316.
56. **Lanting W, Muinos W, Kamani N.** Pancreatitis heralding Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 121: 743-744.
57. **Bader-Meunier B, Hadchouel M, Fabre M, Arnoud A, Dommergues J.** Intrahepatic bile duct damage in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 120: 750-752.
58. **Veiga P, Pieroni D, Baier W, Feld L.** Association of Kawasaki disease and interstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6(5): 421-423.
59. **Kazi A, Gauthier M, Lebel M, Farrel C, Lacroix J.** Uvulitis and supraglottitis: early manifestations of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 120: 564-567.
60. **Lindsey C.** Nail-Bed lines in Kawasaki disease. *AJDC* 1992; 146:659-660.
61. **Tomita S, Chung K, Mas M, Gidding S, Shulman S.** Peripheral gangrene associate with Kawasaki disease. *Clin Infect Dis* 1992; 14(1): 121-126.
62. **Fujiwara H, Hamashima Y.** Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978; 61: 100-107.
63. **Landing B, Lanson E.** Are infantile periarteritis nodosa with coronary involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics* 1977; 59(6):651-662.
64. **Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, Takechi H, Masunaga, Susuki K, Riktake O.** Fate of coronary aneurisms in Kawasaki disease: Serial coronary angiography and long term follow-up study. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1758-1766.
65. **Kato H, Inove O, Akagi T.** Kawasaki disease : cardiac problems and management. *Pediatr. Rev.* 1988; 112: 209-217.
66. **Giode P, Barns J.** Treatment of Kawasaki disease. *The Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:3 :249-250..
67. **Yutani C, Kamiyat G, Hirose D.** Cardiac Biopsy in Kawasaki Disease. *Arch Pathol Lab Med* 1981 ; 105: 479-473.
68. **Kosuda T, Sone K.** Assesment of left ventricular function in Kawasaki disease by dipiridamole loading cineventriculography. *Am J cardiol* 1992; 1; 70(9): 863-868.
69. **Takahashi M.** Miocarditis in Kawasaki syndrome: A minor villain? *Circulation* 1989; 79:1398-1400

70. Hirashi S, Yashiro K, Oguchi K, Kusana S, Ishii K, Nakazawa K. Clinical course of cardiovascular involvement in the mucocutaneous lymph node syndrome: Relation between clinical signs of carditis and development of coronary arterial aneurysms. *Am J Cardiol* 1981; 47: 323-328.
71. Matura H, Ishikita T, Yamamoto J, Umezawa T, Ito R, Hashiguchi R, Sagi T, Matsuo N, Takano M. Gallium-67 myocardial imaging for the detection of myocarditis in the acute phase of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome): The use of single photon emission computed tomography. *Br H J* 1987; 58: 385-392.
72. Kao C, Hsieh K, Wang Y, Chen C, Liao S, Wang S, Yeh S. Tc HMPAO labeled WBC scan for the detection of myocarditis in different phases of Kawasaki disease. *Clin Nucl Med* 1992; 17(3): 185-190.
73. Newburger J, Sanders S, Burns J, Parness I, Beiser A, Colan S. Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome: Effect of intravenous Gamma-Globulin. *Circulation* 1989; 76: 1237-1245.
74. Asai T. Evaluation method for the degree of seriousness in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1983; 25: 170-175.
75. Ichida F, Fatica N, Engle M, O'Loughlin J, Klein A, Snyder M, Ehlers K, Levin A. Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan, New York: Risk factors and role of aspirin. *Pediatrics* 1987; 80: 828-835.
76. Nakano H, Ueda K, Saito A, Tsuchitani Y, Kawamori J, Miyake T, Yoshida T. Scoring method for identifying patients with Kawasaki disease at high risk of coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 1986; 58: 739-742.
77. Gidding S, Duffy E, Pajcic S, Berdusis K, Shulman S. Usefulness of echocardiographic evidence of pericardial effusion and mitral regurgitation during the acute stage in predicting development of coronary arterial aneurysms in the late stage of Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 76-79.
78. Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: Review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986; 108: 388-392.
79. Nakamura Y, Fujita Y, Nagayama M, Iwanaga H, Imada I, Okawa S, Kawasaki T, Kato H. Cardiac sequelae of Kawasaki disease in Japan: Statistical analysis. *Pediatrics* 1991; 88(6): 1144-1147.
80. Fujiwara H, Chen C, Fujiwara T, Nishioka K, Kawai C, Hamashima Y. Clinicopathologic study of abnormal Q waves in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1980; 45: 797-804.
81. Towbin J, Bricker T, Garson A. Electrocardiographic criteria for diagnosis of acute myocardial infarction in childhood. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1545-1548.

82. Vogel M, Smallhorn J, Freedom R. Serial analysis of regional ventricular wall motion by two-dimensional echocardiography in patients with coronary enlargement after Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(4): 915-919.
83. Killip T, Fisher L, Moch E. National Heart Lung and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study(cass). *Circulation* 1981;63:I-I-I-81.
84. Takahashi M, Mason W, Lewis A. Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. *Circulation* 1987; 75: 387-394.
85. Zaret B, Wackers F, Soufer R. Nuclear Cardiology. de Braunwald E. Heart Disease . A textbook of Cardiovascular Medicine; Fourth edition, 1992.W.B. Saunders Company: 276-311.
86. Spielmann R, Nienaber C, Hausdorf G, Montz R. Tomographic myocardial perfusion scintigraphy in children with Kawasaki disease. *J Nucl Med* 1987; 28: 1839-1843.
87. Kondo C, Nakanishi T, Sonobe T, Tarata K, Momma K, Kusakabe K. Scintigraphic monitoring of coronary artery occlusion due to Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1993; 71: 681-685.
88. Nienaber C, Spielmann R, Hausdorf G. Dipyridamole-thallium-201 tomography documenting improved miocardial perfusion with therapy in Kawasaki disease. *Am H J* 1988;116: 1575- 1579
89. Management of Kawasaki Syndrome : a Consensus Statement Prepared by North American Participants of the Third International Kawasaki Disease Symposium , Tokyo, Japan , December 1988. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 663-665.
90. Nakano H, Seda K, Saito A, Nojima K. A reported quantitative angiograms in coronary arterial aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1985; 56: 646-851.
91. Tarata k, Kusakawa S. Long-term prognosis of giant coronary aneurysm in Kawasaki disease: An angiographic study. *J Pediatr* 1987; 111: 705-710.
92. Kuribayashi S, Oostaki M, Tsuji M Matsuyama S, Iwasaki H, Oata T. Coronary angiographic abnormalities in mucocutaneous lymph node syndrome: acute findings and long-term follow-up. *Radiology* 1989; 172: 625-633.
93. Sasaguri Y, Kato H. Regression of aneurysms in Kawasaki disease: A pathological study. *J Pediatr* 1982; 100: 225-231.
94. Kirisu Y, Azumi T. Variation in coronary arterial dimension/distensible abnormalty after disappearing aneurysm in Kawasaki disease. *Am Heart J* 1987; 114: 532-538.

95. **Matsura K, Okuda, Ito T.** Coronary angiography of Kawasaki disease with the coronary vasodilator dipyridamole: Assessment of distensibility of affected coronary arterial wall. *Angiology* 1988; 39: 141-147.
96. **Spesak P, Newburger J, Jeane J.** Reactivity of coronary arteries in Kawasaki syndrome. An analysis of Function. *Am J Cardiol* 1987; 60: 640-645.
97. **Fujiwara T, Fujiwara H, Nakano H.** Pathological features of coronary arteries in children with coronary arterial aneurysm was absent at autopsy. *Circulation* 1988; 78: 345-350.
98. **Tanaka N, Nade S, Matsuda H.** Pathological study of sequelae of Kawasaki disease (MCLS) with special reference to the heart and coronary arterial lesions. *Act Pathol Jpn* 1986; 36: 1513-152
99. **Tarata K, Kusukawa S, Itoh K, Honma S, Hashimoto K, Kazuma N, Lee K, Asai T, Murata M.** Collateral circulation in Kawasaki disease with coronary occlusion of severe stenosis. *Am Heart J* 1991; 121: 797-802.
100. **Akaji T, Rose V, Benson L, Newman A, Freedom R.** Outcome of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 121: 689-694.
101. **Gersony W.** Long-term issues in Kawasaki disease (editorial comment). *J Pediatr* 1992; 121: 731-733.
102. **Kato H, Inoue O, Kawasaki T, Fujiwara H, Watanabe T, Toshima H.** Adult coronary artery disease probably due to childhood Kawasaki disease. *Lancet* 1992; 340(8828): 1127-1129.
103. **Onouchi Z, Hamaoka K, Kamiya Y, Hayashi S, Ohmochi Y, Sakata K, Shiraishi I, Hayano T, Fukumochi H.** Transformation of coronary artery aneurysm to obstructive lesion and the role of collateral vessels in myocardial perfusion in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* 1993 ; 21(1): 158-162.
104. **Barron K, Murphy D, Silvermann E, Ruttenberg H, Wright G, Franklin W, Goldberg S, Higashino S, Cow D, Lee M.** Treatment of Kawasaki syndrome: a comparison of two dosage regimens of intra-venous immune globulin. *J Pediatr* 1990; 117: 238-143.
105. **Rowley A, Duffey L, Shulman S,** Prevention of giant coronary artery aneurysms in Kawasaki disease by intravenous gamma globulin therapy. *J pediatr* 1988; 113: 290-294.
106. **Kato H, Ichinose E.** Cardiovascular involvement in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1988; 26: 132-138.
107. **Sigimura T, Kato H, Inoue O, Takagi J, Fukuda T, Sato N.** Vasodilatory response of the coronary arteries after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of isosorbide dinitrate. *J. Pediatr* 1992; 121: 684-688.

108. Rein A, Colans A, Parnes I. Regional and global left ventricular function in infants with anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk. Preoperative and postoperative assessment. *Circulation* 1987; 75: 115-123.
109. Nakamura Y, Yanagawa H, Kawasaki T. Mortality among children with Kawasaki disease in Japan. *N Engl J Med* 1992; 326: 1246-1249.
110. Cappanari T, Daniels S, Meyer R, Schwartz D, Kaplan S. Sensitivity, specificity and predictive values of two-dimensional echocardiography in detecting coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 355-360.
111. Schlant R, Gersony W. Diagnosis and management of Kawasaki disease. *Jama* 1991; 265(20): 22-29.
112. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosaka N, Shinomiya K, Hayashidera T, Tamura T, Hirose O, Nanabe Y, Kawarano M, Baba K, Baba K, Mori C. High-dose intravenous gamma globulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2: 1055-1058.
113. Newburger J, Takahashi M, Burns J, Beiser A, Chung K, Duffy E, Glode M, Mason W, Reddy V, Sanders S, Shulman S, Wiggins J, Hicks R, Fulton D, Lewis A, Leung D, Colton T, Rosen F, Melish M. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 315: 341-347.
114. Burt D, Pollack P, Bianco J. Intravenous streptokinase in an infant with Kawasaki disease complicates by acute myocardial infarction. *Pediatr Cardiol* 1986; 6: 307-311.
115. Suzuki A, Kamiya T, Ono Y, Kohata T, Kimura K, Takamiya M. Indication of aorto coronary bypass for coronary arterial obstruction due to Kawasaki disease. *Heart Vessels* 1985; 1: 94-100.
116. Kitamura S, Seki T, Kawaschi K, Morita R, Kawata T, Mizuguchi K, Kobayashi S, Fukutomi M, Nishii T, Kobayashi H. Excellent patency and growth potential of internal mammary grafts in pediatric coronary artery bypass surgery. New evidence for a "live" conduit. *Circulation* 1988; 78(1): 129-139.
117. Ino T, Nishimoto K, Akimoto K, Park I, Shimasaki S, Yabuta K, Yamaguchi H. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for Kawasaki disease: A case report and literature review. *Pediatr Cardiol* 1991; 12: 33-35.
118. Rowley A, Shulman S. Current therapy for acute Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 1991; (6)118: 987-991.
119. Koren G, Schaffer F, Silvermann E, Walker S, Duffy C, Stein L, Suria D, Schue S, Thiessen J, Gelfand E, Laxer R. Determinants of low serum concentration of salicylates in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1987; 112: 663-667.

120. Koren G, ROse V, Lavi S Rower R. Probable efficacy of high dose salicylate in reducing coronary involvement in Kawasaki disease. *Jama* 1985; 254: 767-769.
121. Bierman F, Gersony W. Kawasaki disease: clinical perspective. *J Pediatr* 1987;11: 789-793.
122. Marasine M, Pongiglione G, Gazzolo D, Campelli A, Ribaldone D, Caponnetto S. Late intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary abnormalities. *Am J Cardiol* 1991; 68: 796-798.
123. Ogawa M, Ogino H, Harima Y. The study of efficacy of gamma globulin presented at the Third International Kawasaki Disease Symposium. Tokyo, Japan. dec. 1988.
124. Harada K. Intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:805-810.
125. Inagaki M, Yamada K. Inhibitory effects of high doses of intravenous gamma globulin on platelet intaration with the vessel wall in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 791-798.
126. Finberg R, Newburger J, Mikati M, Heller A, Burns J. Effects of high dose of intravenously administered immune globulin on natural Killer cell activity in peripheral blood. *J Pediatr* 1992; 120: 376-380.
127. Intravenous immune globulin use in children. Infectious Diseases and Immunization Commitee, Canadian Paediatric Society. *Can Med Assoc J* 1992; 146(2).
128. Marder V, Sherry S. Tromboytic Therapy: current status (secon of two parts) *N Engl J Med* 1988; 318: 1535-1595.
129. Henry W, Gardin J, Ware J. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980; 62: 1054.
130. Houly S, Houly R, Oliveira C, Albuquerque P, Coutinho M, Santos R, Lira N, Lira Neto S. Regressão de aneurismas em portador de doença de Kawasaki. *Arq Bras Cardiol* 1991; 57(9): 331-333.
131. Saraiva L, Brindeir D, Barros G, França N, Pontes G. Doença de Kawasaki em Pernambuco: Considerações sobre um caso visto em Hospital geral. *Arq Bras Cardiol* 1992; 58 (1): 43-46.
- 132 Pitrez J. Doença de Kawasaki. *Jornal de Pediatria* 1992; 68: 257-301.
133. Vitola D, Guillermo-Cal L, Zielinski P, Lucchese F. Doença de Kawasaki: Uma abordagem cardiológica. *Jornal de Pediatria* 1984; 57(4): 361-364.

134. Rauch A. Kawasaki syndrome: Review of new epidemiologic and laboratory developments. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 1016-1021.

135 . Relatório Anual. Hospital de Clínicas de Porto Alegre 1992: 11.

DOENÇA DE KAWASAKI

Nome
Residência (rua, nº, bairro, cidade, estado)
Endereço
Idade
Sexo (masculino / feminino)
Nome da Mãe
Nome do Pai
Nome do Responsável
CPF
Endereço dos pais/mãe (rua, nº, bairro, cidade, estado)
Nome
Cognome
Alt. (cm)
Peso (kg)
Exatente
Linhas de tratamento

1. História da doença atual

2. História prévia

3. História familiar

4. História social

5. História de doenças anteriores

6. História de alergias

7. História de medicamentos

8. História de cirurgias

9. História de transfusões

10. História de vacinas

11. História de viagens

12. História de exposições ambientais

13. História de exposições ocupacionais

14. História de exposições recreativas

15. História de exposições iatrogênicas

16. História de exposições a agentes físicos

17. História de exposições a agentes químicos

18. História de exposições a agentes biológicos

19. História de exposições a agentes psicológicos

20. História de exposições a agentes sociais

21. História de exposições a agentes culturais

22. História de exposições a agentes espirituais

23. História de exposições a agentes metafísicos

24. História de exposições a agentes místicos

25. História de exposições a agentes místicos

ANEXO

1. História da doença atual

2. História prévia

3. História familiar

4. História social

5. História de doenças anteriores

6. História de alergias

7. História de medicamentos

8. História de cirurgias

9. História de transfusões

10. História de vacinas

11. História de viagens

12. História de exposições ambientais

13. História de exposições ocupacionais

14. História de exposições recreativas

15. História de exposições iatrogênicas

16. História de exposições a agentes físicos

17. História de exposições a agentes químicos

18. História de exposições a agentes biológicos

19. História de exposições a agentes psicológicos

20. História de exposições a agentes sociais

21. História de exposições a agentes culturais

22. História de exposições a agentes espirituais

23. História de exposições a agentes metafísicos

24. História de exposições a agentes místicos

25. História de exposições a agentes místicos

DOENÇA DE KAWASAKI

NOME:		
REGISTRO: HCPA:	HSL:	CONS:
ENDEREÇO:	TEL.:	
SEXO:		
RAÇA: BRANCA() NEGRA() ASIÁTICO() ÍNDIO() MISTO()		
PROCEDÊNCIA: INTERIOR RS() GR. POA() POA() OUTROS()		
NOME DA MÃE:		
NOME DO PAI:		
NOME DO RESPONSÁVEL:		
OBS.:		
INÍCIO DOS SINTOMAS(DIA 1):		
	DIA 1	DIA F
FEBRE		
CONJUNTIVITE		
*ALT. MUC.ORAL		
**ALT. EXTREMID.		
EXANTEMA		
LINFADON.CERVICAL		

*LÁBIOS CONGESTOS OU FISSURADOS E/OU FARINGE CONGESTA E/OU LÍNGUA EM MORANGO.

** ERITEMA DA PALMA OU PLANTA DOS PÉS E/OU EDEMA DE MÃOS E PÉS E/OU DESCAMAÇÃO PERIUNGUIAL.

OUTROS ACHADOS:

SINTOMAS RESPIRATÓRIOS()	ARTRALGIA()
DIARRÉIA E /OU VÔMITO()	ARTRITE()
DOR ABDOMINAL()	URETRITE()
HIDROPSIA VESICULAR()	MENINGITE()

MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES:

TAQUICARDIA DESPROPORCIONAL()	ICC()
RITMO DE GALOPE()	ANGINA DE PEITO ()
NOVO SOPRO()	IAM()
ATRITO PERICÁRDICO()	ANEURISMAS PERIFÉRICOS()
ONDE?	QUANDO?

EXAMES LABORATORIAIS

NOME DATA DATA DATA DATA DATA DATA

HB						
LEUC						
BAST						
VSG						
PRO.C						
PLAQ						
TGO						
TGP						
BT						
BDI						
FA						
AMILA SE						
LEUCO CIT.						

REPETIR EXAMES A CADA 7 DIAS DURANTE O PRIMEIRO MES

ELETCARDIOGRAMA

	DATA						
ARRI-TMIA							
ISQUE							
LESÃO							
NECR.							

REPETIR A CADA 7 DIAS NO PRIMEIRO MES; APÓS A CADA MES NOS PRIMEIRO 4 MESES; A SEGUIR SEMESTRAL

ECO-DOPPLERCARDIOGRAMA

	DATA						
FE							
AD							
D.SEG MENT							
INS.M ITRAL							
INS.A ORT.							
*LDC							

*CASO AS LDC ESTEJAM PRESENTES, DESCREVER: T=TRONCO DA ESQUERDA, DA=DESC.ANTERIOR, CX=CIRCUNFLEXA, CD=CORONÁRIA DIREITA; SEGUIDA DO DIÂMETRO INTERNO DA LESÃO EM mm

REPETIR O EXAME A CADA 7 DIAS NO PRIMEIRO MES; APÓS, MENSALMENTE NOS PRIMEIRO 4 MESES E SEMESTRALMENTE A SEGUIR.

PROVAS FUNCIONAIS

	DATA						
CINT. MIBI+ DIPI							
ERGO MET.							

APÓS 2 MESES, REPETIR A CADA ANO

CINEANGIOCORONARIOGRAFIA

SOLICITAR NOS CASOS EM QUE EXISTIR EVIDÊNCIAS DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA.

OBSERVAÇÕES:

TRATAMENTO

ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO(INÍCIO):

GAMA GLOBULINA IV(INÍCIO): // () 400mg/KG/IV 4 DIAS
() 2g/Kg/IV

RE-TRATAMENTO COM GGIV: //

REVASCULARIZAÇÃO: // CIRÚRGICA() ANGIOPLASTIA()

OBSERVAÇÕES: