

Doença de Kawasaki Recidivante

Recurrent Kawasaki Disease

Mariana Carvalho Gomes¹
Mariana França Bandeira de Melo¹
Nayra Costa Moreira¹
Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães²

¹Médica graduada pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB). E-mail: carvalhogomesmari@gmail.com

²Médica reumatologista pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), docente titular do curso de Medicina do UniCEUB, Brasília, Brasil

RESUMO

Objetivou-se descrever as características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas da Doença de Kawasaki (DK) recorrente e identificar possíveis fatores de risco. Trata-se de estudo retrospectivo do tipo caso-controle. Foi feita análise dos prontuários de pacientes com DK acompanhados de janeiro de 2012 a dezembro de 2018 em ambulatório especializado de um hospital pediátrico terciário em Brasília - DF. Foram incluídas 154 crianças; dez (6,5%) apresentaram recidiva da DK. A incidência de recidiva encontrada foi mais alta do que consta em literatura, provavelmente devido ao acompanhamento regular em um centro especializado. Não foram identificados fatores de risco relevantes para recidiva.

Palavras-chave: Doença de Kawasaki; recidiva; aneurisma de coronária

ABSTRACT

The objective of this study was to describe the clinical, laboratory and epidemiological characteristics of recurrent Kawasaki Disease (KD) and to identify possible risk factors. It is a retrospective case-control study. The medical records of patients with KD were analyzed from January 2012 to December 2018 in a specialized outpatient clinic of a pediatric tertiary hospital in Brasília - DF. Of 154 children included, ten (6.5%) had recurrence of KD. The incidence of recurrence was higher than reported in the literature, probably due to regular follow-up at a specialized center. No relevant risk factors for recurrence were identified.

Keywords: Kawasaki disease; recurrence; coronary aneurysm

INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite aguda de causa desconhecida que ocorre mais frequentemente em crianças abaixo dos 5 anos de idade. Não existe teste laboratorial patognomônico, o que torna o diagnóstico essencialmente clínico. Acomete principalmente artérias de médio calibre, sendo as complicações coronarianas as mais comuns. De acordo com a Diretriz da American Heart Association (AHA), atualmente é a principal causa de doença cardíaca adquirida na infância nos países desenvolvidos.¹

Para o diagnóstico de DK, é necessária a presença de febre persistente durante 5 dias ou mais, associada a pelo menos quatro dos seguintes critérios: (1) conjuntivite não purulenta; (2) alterações de boca: língua em framboesa, hiperemia de orofaringe, edema/eritema/fissura labial; (3) exantema polimórfico; (4) linfonodomegalia cervical anterior > 1,5 cm; (5) alterações de extremidades: eritema e edema de mãos e pés e descamação periungueal. Alguns pacientes podem não preencher todos os critérios, caracterizando a forma incompleta ou atípica da DK, mais comum em crianças com menos de 1 ano de idade.^{1,2}

A recorrência (ou recidiva) é definida como um episódio repetido de DK, completa ou incompleta, após resolução completa de um episódio prévio. O mais frequente é que os novos episódios ocorram nos dois primeiros anos após a resolução do episódio inicial.¹ O índice de recorrência da doença é baixo, chegando a 4,2% no Japão, de acordo com estudo epidemiológico que descreve os resultados da 24^a pesquisa nacional de DK no Japão, que teve como alvo a DK diagnosticada entre 2015 e 2016.³

A literatura recente ainda é escassa na demonstração de fatores de risco associados à DK recorrente, principalmente em populações não asiáticas. Alguns estudos apontam variáveis presentes no primeiro episódio que estão mais relacionadas à recidiva, como: sexo masculino, maior tempo de febre, elevações importantes de transaminases e de proteína C reativa, baixos níveis de hemoglobina, alterações coronarianas e doença refratária ao uso de imunoglobulina endovenosa (IGEV). O episódio recorrente de DK pode ter maiores chances de resultar em complicações cardíacas, porém ainda é um fato controverso⁴⁻⁶.

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo descrever as características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas da DK recorrente e identificar possíveis fatores de risco associados à recorrência nos pacientes acompanhados em um centro especializado de um hospital pediátrico terciário em Brasília-DF, Brasil. Além disso, buscou-se esclarecer se em situações recorrentes, comparadas a um episódio único, ocorrem mais complicações cardíacas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, do tipo caso-controle, em que são comparados dois grupos: o primeiro é composto de indivíduos com DK que tiveram recidiva durante o acompanhamento e, o segundo, de pacientes que apresentaram apenas um episódio de DK durante o acompanhamento. O estudo é um ramo do projeto principal "Alterações Laboratoriais na Doença de Kawasaki", aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa do Brasil (CONEP) sob o nº do CAAE: 43307114.2.0000.5553, disponível na Plataforma Brasil – http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html.

A pesquisa consistiu em análise dos prontuários de pacientes com DK acompanhados no ambulatório de reumatologia pediátrica de um hospital pediátrico terciário, referência para DK, localizado em Brasília - DF, Brasil, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018. O critério de inclusão foi ter recebido diagnóstico de DK entre 2012 e 2018 e o critério de exclusão foi prontuário com informações incompletas.

Foram coletados os seguintes dados: idade no momento do diagnóstico de cada episódio, sexo e se houve erro inicial no diagnóstico. Sobre a doença, foi coletado, em relação a cada episódio: tempo de febre, se houve uso ou não de gamaglobulina, com quantos dias de doença ela foi administrada e se houve resistência ao tratamento. Foram analisados, ainda, dados laboratoriais da fase aguda de cada episódio: hemoglobina e transaminases (transaminase oxaloacética - TGO e transaminase glutâmico pirúvica - TGP).

Também foi realizada a avaliação das coronárias no ecocardiograma pelo *Z score* nas fases aguda, subaguda e crônica a cada episódio. O cálculo do *Z score* é utilizado para mensurar o diâmetro das artérias coronárias na faixa etária pediátrica e utiliza como parâmetros área de superfície corporal e idade. Foi utilizada a classificação do *Z-score* proposta por Manlhiot et al. (2010) recomendada na Diretriz da AHA de 2017 (normal: *Z-score* < 2; dilatação: *Z-score* entre 2 e 2,5; aneurisma pequeno: *Z-score* entre ≥ 2.5 e <5; aneurisma médio: *Z-score* ≥ 5 a <10 ; aneurisma gigante: *Z-score* ≥ 10 ou dimensão absoluta > 8 mm).^{1,7}

As variáveis mencionadas foram tabuladas em um banco de dados, que incluiu as crianças elegíveis para o estudo. Todas as análises foram realizadas com a versão 23 do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Foram utilizadas análises descritivas e inferenciais, a primeira para análise de frequências da amostra e a última para inferência de relações estatisticamente significativas entre as variáveis. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Os valores de p do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov na condição de não-recidiva das variáveis TGO, TGP e hemoglobina foram, respectivamente: 0,008; 0,016; 0,20. Na condição de recidiva, os valores foram: 0,001; 0,003; 0,73. Tais resultados evidenciam que a distribuição da maioria das variáveis difere significativamente da normalidade, portanto foram utilizados testes não paramétricos para testagem de diferenças entre as médias de TGO, TGP e hemoglobina entre as condições recidiva e não-recidiva.

RESULTADOS

A amostra totalizou 154 pacientes diagnosticados com DK, a maioria do sexo masculino (57,1%), com uma razão masculino:feminino de aproximadamente 1.3:1. A idade das crianças ao diagnóstico variou de 3 meses a 12 anos, sendo a média de 3,3 anos ($\pm 2,5$ anos). A maioria dos analisados tinha menos de 5 anos de idade quando manifestou a DK (72,7%).

Foram identificadas dez crianças que apresentaram recidiva da DK durante o acompanhamento, o que corresponde a aproximadamente 6,5% da amostra total. Destas dez crianças, sete são do sexo masculino, sendo a proporção masculino:feminino de 2.3:1. O mais jovem deste grupo teve DK pela primeira vez aos 6 meses e o mais velho aos 8 anos, sendo a média de idade de 3,3 anos ($\pm 2,1$ anos). A média de idade encontrada entre os pacientes que não tiveram recidiva foi de 3,4 anos ($\pm 2,5$ anos). A comparação entre as médias de idade dos grupos não demonstrou diferença significativa, $p = 0,91$.

O tempo entre a resolução do primeiro quadro e o diagnóstico da recidiva variou de 1 a 27 meses. A média de intervalo entre os diagnósticos foi de 10,5 meses ($\pm 8,9$ meses). Apenas um paciente teve um segundo diagnóstico de recidiva, totalizando três episódios da doença. Neste caso específico, o intervalo entre o primeiro e o segundo episódios foi de 1 mês e o terceiro episódio ocorreu 1 ano e 11 meses após.

Dentre os 154 pacientes avaliados, 96 (62,3%) tiveram erro no diagnóstico inicial. A doença com a qual a DK foi mais frequentemente confundida foi a escarlatina (33 casos), seguida pela faringoamigdalite (27 casos). Também foram diagnosticadas adenite cervical, infecção de vias aéreas, urticária, mononucleose, febre reumática, entre outras. Já nos casos de recidiva, houve erro diagnóstico na ocasião do segundo episódio em apenas dois dos 10 casos, sendo a DK confundida inicialmente com pneumonia e com infecção de vias aéreas superiores.

Em relação à febre no primeiro episódio, no grupo sem recidiva, 19,44% das crianças tiveram febre que durou de 1 a 5 dias, 55,55% de 6 a 10 dias, 19,44% de 11 a 15 dias e 6,94%

tiveram febre que durou mais de 16 dias. Nos casos de recidiva, a febre do primeiro episódio durou de 1 a 5 dias em 20% dos casos, 6 a 10 dias em 40%, 11 a 15 dias em 30% e nos 10% restantes a febre durou mais de 16 dias.

O tratamento preconizado para DK é infusão de Imunoglobulina Humana Endovenosa (IGEV) na dose de 2 mg/kg, que deve ser administrada preferencialmente até o 10º dia de doença, para melhor eficácia e para evitar aneurismas.¹ A maioria dos pacientes (83,1%) fez o tratamento com o medicamento adequado no primeiro episódio e 9,1% da amostra apresentou refratariedade à medicação, necessitando de uma segunda dose. Um dos pacientes foi refratário à segunda dose de IGEV e foi necessário administrar pulsoterapia de metilprednisolona, com boa resposta. No entanto, dentre os 117 que foram submetidos ao tratamento, 39 o fizeram tardiamente (33,33%) e 25% destes apresentaram alterações coronarianas no ecocardiograma, como dilatação ou aneurisma de coronárias, enquanto nos pacientes tratados no tempo correto este desfecho esteve presente em 23%.

Do grupo de 10 pacientes recidivantes, no primeiro episódio, um usou IGEV após o 10º dia de doença, seis usaram no período correto e três não foram tratados. Durante o segundo episódio, apenas três dentre os 10 recidivantes fizeram uso de IGEV. O único paciente que manifestou um terceiro episódio foi tratado nas três ocasiões e apresentou refratariedade à IGEV na primeira e na terceira vez, necessitando de uma segunda dose, com boa resposta.

Em relação aos exames laboratoriais dosados na fase aguda, compararam-se as médias de transaminases e de hemoglobina de pacientes com recidiva e sem recidiva, conforme a Tabela 1.

Tabela 1: Exames laboratoriais do primeiro episódio em pacientes com e sem recidiva

VARIÁVEL	TESTE U DE		Mdn	r *
	MANN- WHITNEY	CONDIÇÃO		
TGO	U = 701,50; z = 2,35; p = 0,018	NÃO RECIDIVA	32	r = 0,20 *
		RECIDIVA	55	
TGP	U = 658; z = 1,84; p = 0,066	NÃO RECIDIVA	21	r = 0,15 *
		RECIDIVA	37	
HEMOGLOBINA	U = 789; z = 1,40; p = 0,16	NÃO RECIDIVA	11,20	r = 0,11 *
		RECIDIVA	12,40	

* valores de r foram calculados com base no escore Z, com $r = \frac{z}{\sqrt{N}}$, sendo N o tamanho amostral

Por fim, foi analisada a complicação mais frequente da DK, a lesão coronariana, através de ecocardiograma com Z-score. Dentre todas as 154 crianças, vinte apresentaram alguma alteração no ecocardiograma durante a fase aguda, sendo que 15 não realizaram o exame neste período. Durante a fase subaguda, 16 crianças não realizaram ecocardiograma e, das que realizaram, 24 apresentaram alteração coronariana. Já na fase crônica, apenas 6 crianças não realizaram o exame e 18 das que o realizaram apresentaram alguma alteração. Dentre as alterações coronarianas encontradas, a maioria era uma dilatação (75% dos alterados na fase aguda, 45,8% na subaguda e 44,4% na crônica). Dois pacientes foram

diagnosticados com aneurisma gigante de coronária, um se manifestando na fase subaguda e outro na fase crônica da doença.

Analisando os dez pacientes que apresentaram recorrência da DK, notou-se que nenhum apresentou alteração ecocardiográfica no primeiro episódio. Após o segundo episódio, apenas um cursou com alteração ecocardiográfica, manifestada como aneurisma pequeno da coronária esquerda na fase subaguda da recidiva da doença.

DISCUSSÃO

Em relação à amostra total, a predominância do sexo masculino encontrada se aproxima das referências internacionais. A Diretriz de 2017 da AHA traz uma razão do sexo masculino para o feminino de aproximadamente 1.5:1.¹ O estudo epidemiológico da DK no Japão conduzido entre 2015 e 2016 demonstrou uma razão de 1.34:1.³ Além disso, a média de idade da amostra foi compatível com a faixa etária esperada de acordo com a literatura.¹

A recorrência (ou recidiva) é definida como um episódio repetido de DK, completa ou incompleta, após resolução completa de um episódio prévio.¹ Apesar de ser incomum, o número de crianças acometidas por tal condição não é desprezível. No entanto, há poucos estudos detalhados e conclusivos a respeito da recidiva da DK e de seus fatores associados, principalmente em populações não asiáticas.

A incidência de recidiva na amostra pesquisada (6,5%) foi maior do que a relatada na literatura. Diferente da maioria dos estudos já publicados, que usaram bancos de dados nacionais, nesta pesquisa, apesar de sua análise retrospectiva, houve acompanhamento contínuo e regular dos pacientes durante anos após a fase aguda da DK, em um centro especializado, o que permitiu melhor observação e registro dos casos de recidiva. No Japão, a taxa de recidiva é de 4,2%, segundo estudo epidemiológico da 24ª pesquisa nacional de DK, que teve como alvo a DK diagnosticada no país entre 2015 e 2016.³ Nos Estados Unidos, a taxa de recidiva é de cerca de 1,7%.⁸

Já é consagrado na literatura que a recidiva da DK é mais frequente nos dois primeiros anos após a resolução do episódio inicial,¹ o que foi corroborado pela média encontrada no presente estudo. Tal achado reforça que este período exige maior atenção do ponto de vista da possibilidade de recorrência da doença.

Apesar da idade ser considerada como um fator de risco para a recidiva,³ a análise do grupo recidivante deste estudo não demonstrou diferença significativa comparada à idade do grupo sem recidiva. Alguns estudos constataram a febre prolongada como um fator de risco

para recorrência da DK, ^{4, 5} porém este não foi um padrão presente nos pacientes avaliados nesta pesquisa. A literatura atual considera o sexo masculino como fator de risco para a recidiva, o que vai ao encontro do demonstrado no presente estudo. ⁶

O tratamento preconizado para DK pela Diretriz da AHA de 2017 é infusão de Imunoglobulina Humana Endovenosa (IGEV) na dose de 2 mg/kg até o 10º dia de doença, visando melhor eficácia e com o intuito de evitar aneurismas. ¹ A falha no tratamento (infusão de IGEV após o 10 dia ou a ausência de tratamento) não foi encontrada como fator de risco para recidiva. Durante o segundo episódio, apenas três dentre os 10 recidivantes fizeram uso de IGEV, apesar de estarem inseridos no ambulatório específico. Isto ocorreu pois a maioria recebeu diagnóstico tardio ao procurar o serviço, quando já não havia mais indicação para uso da IGEV, o que reforça a necessidade de acompanhamento destas crianças.

De acordo com Sudo e Nakamura (2017), a refratariedade ao uso da IGEV é um fator de risco para recidiva da DK. ⁶ No presente estudo, tal relação foi observada somente em um caso, em que a criança apresentou duas recidivas e foi refratária à IGEV no primeiro episódio e novamente no terceiro episódio de DK. Apesar de peculiar, este caso único não confirma a hipótese da refratariedade como fator de risco para recidiva.

Na comparação das médias de exames laboratoriais de fase aguda entre paciente com recidiva e sem recidiva, foi observado resultado significativo na comparação das médias de transaminases entre os grupos, especialmente a TGO. Tais achados apontam relevância estatística entre elevação das transaminases e ocorrência de recidiva. Estudo conduzido no Japão por Yang (2013) demonstra que possíveis fatores de risco laboratoriais para ocorrência de recidiva seriam baixa hemoglobina e elevação de transaminases. ⁴ Em relação à hemoglobina dosada ao diagnóstico no primeiro episódio, a diferença das médias entre os grupos não foi significativa estatisticamente.

Em relação aos aneurismas coronarianos, duas dúvidas se sobrepõem: primeiramente, se a recidiva acarreta maior risco de aneurismas e, em segundo lugar, se os aneurismas são fator de risco para a recidiva. Nenhuma das duas hipóteses provou-se verdadeira na amostra pesquisada. Nakamura et al (1998), utilizando dados do Estudo Epidemiológico Nacional do Japão, demonstraram que crianças com recidiva seriam mais propensas a desenvolver sequelas coronarianas. ⁹ Ao contrário, Yang et al. (2013), em um estudo retrospectivo do tipo caso-controle com 22 crianças com DK recidivante e 1151 com DK sem recidiva, não encontraram a recidiva como fator de risco para aneurismas coronarianos, ⁴ achado que se assemelha ao do presente estudo.

No entanto, Yang et al. (2013) ressaltam que as complicações de coronária durante o primeiro episódio em crianças que desenvolveram DK recorrente foram mais frequentes do que nas crianças com DK que não recidivaram, embora essa diferença não tenha sido significativa estatisticamente. De forma semelhante, em um outro estudo, que analisou a 13ª Pesquisa Epidemiológica Nacional de DK no Japão, foi constatado que as crianças com alterações cardíacas tiveram maior probabilidade de sofrer recidiva.⁵ A análise da amostra do presente estudo refuta tal relação, pois nenhuma criança do grupo das recidivantes havia apresentado alteração coronariana ao ecocardiograma no primeiro episódio.

CONCLUSÃO

A prevalência da recidiva de DK encontrada foi de 6,5%, mais alta do que em outros trabalhos publicados. Provavelmente, essa maior observação de recidivas ocorreu devido ao acompanhamento ambulatorial contínuo e regular dos pacientes em um centro especializado, através de um protocolo pré-estabelecido. O único potencial fator de risco para recidiva indicado pelo estudo foi a elevação de transaminases na fase aguda do primeiro episódio. As crianças não apresentaram maior risco de complicação coronariana após a recidiva da DK em comparação com crianças que tiveram apenas um episódio da doença.

É importante ressaltar que a diferença entre os valores n dos grupos analisados são distantes (10 com recidiva e 144 sem recidiva), o que torna as análises comparativas sujeitas a uma maior taxa de erro.

REFERÊNCIAS

- (1) McCrindle BW et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: 927-999.
- (2) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 67: 1738-1749.
- (3) Makino N et al. The nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016. *Pediatrics International*. 2019.
- (4) Yang HM, Du ZD, Fu PP. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *European journal of pediatrics*. 2013; 172: 1641-1647.

- (5) Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatrica*. 2001; 90: 40-44.
- (6) Sudo D, Nakamura Y. Nationwide surveys show that the incidence of recurrent Kawasaki disease in Japan has hardly changed over the last 30 years. *Acta Paediatrica*. 2017; 106: 796-800.
- (7) Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatric Cardiology*. 2010; 31: 242–249.
- (8) Maddox RA et al. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatrics International*. 2015; 57: 1116-1120.
- (9) Nakamura, Y. et al. Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki disease: a comparison between the initial episode of the disease and a recurrence in the same patients. *Pediatrics*. 1998; 102: 66-66.

Conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse.

Fontes de Financiamento: esta pesquisa foi financiada pelo Centro Integrado de Ensino e Pesquisa (CISEP) do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) na modalidade de Iniciação Científica.

Ahead of 1