



ATUALIZAÇÃO

## ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DOS ACHADOS CLÍNICOS NA DOENÇA DE KAWASAKI

### *DIAGNOSTIC ACCURACY OF THE CLINICAL FINDINGS IN KAWASAKI DISEASE*

Saulo Duarte PASSOS<sup>1</sup>

Ana Carolina OKUMURA<sup>2</sup>

Michelle UCHIDA<sup>2</sup>

Vanessa Lentini da COSTA<sup>2</sup>

### RESUMO

A doença de Kawasaki é uma vasculite sistêmica de etiologia desconhecida, mais prevalente em crianças menores de cinco anos, cujo diagnóstico, essencialmente clínico, é efetuado após a exclusão de outras doenças. Caracteriza-se por febre durante pelo menos cinco dias, além de, no mínimo, outros quatro sinais clínicos: alterações em extremidades; exantema polimorfo; hiperemia conjuntival não exsudativa; alterações labiais e em mucosa oral; e linfadenopatia cervical. O diagnóstico precoce permite a instituição imediata da terapêutica, evitando-se graves seqüelas, como o aneurisma coronariano. Este trabalho pretende avaliar a acurácia dos principais sinais clínicos/sintomas isolados para o diagnóstico dessa enfermidade. Nenhum deles apresentou especificidade ou valor preditivo positivo satisfatórios; os sinais clínicos/sintomas mais freqüentes têm melhor sensibilidade e melhor valor preditivo negativo. Esses resultados confirmam a necessidade de o diagnóstico ser estabelecido por um conjunto de critérios clínicos, até que se encontre um método que, sozinho, possua boa acurácia.

**Termos de indexação:** diagnóstico; infância; síndrome do linfonodo mucocutâneo.

<sup>1</sup> Professor Associado, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Jundiaí. R. Francisco Telles, 250, Vila Arens, 13202-550, Jundiaí, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: S.D. PASSOS. E-mail: <sauloduarte@uol.com.br>.

<sup>2</sup> Acadêmicas, Faculdade de Medicina de Jundiaí. Jundiaí, SP, Brasil.

## ABSTRACT

*Kawasaki disease is a systemic vasculitis of unknown etiology, more prevalent in children under 5 years and whose basically clinical diagnosis is made differentially, that is, ruling out other causes. It is characterized by fever that lasts at least 5 days in addition to at least four other clinical signs: changes in the limbs, skin rashes, conjunctival injection without pus, changes in the lips and oral mucosae and cervical lymphadenopathy. Early diagnosis and immediate institution of therapy prevents serious sequelae, such as coronary aneurysm. This project intends to assess the accuracy of the main clinical signs/symptoms, one by one, for the diagnosis of this illness. None of them has shown satisfactory specificity or positive predictive value; the most common clinical signs/symptoms have better sensitivity and better negative predictive value. These results confirm the need for the diagnosis to be established by a set of clinical criteria until an adequate method is found, that is, one that has good accuracy when used alone.*

**Indexing terms:** diagnosis; childhood; mucocutaneous lymph node syndrome.

## INTRODUÇÃO

A doença de Kawasaki, antigamente conhecida como síndrome cutâneo-mucosa e linfonodal ou poliarterite nodosa do lactente, é uma vasculite autolimitada febril aguda, que afeta principalmente crianças, sendo a primeira causa de vasculite na infância em países desenvolvidos<sup>1-6</sup>.

Em 1967, o Dr. Tomisaku Kawasaki publicou sua experiência com 50 casos de uma "síndrome febril óculo-oro-acrodesquamativa com ou sem linfadenite cervical aguda não-supurativa", comparando-os com outras entidades clínicas de características semelhantes, e discutiu a possibilidade de que essa síndrome não pertencesse a nenhuma doença anteriormente descrita. Essa foi a primeira descrição da doença de Kawasaki. Desde então, a enfermidade continua sendo um diagnóstico de exclusão, uma vez que, até hoje, não há um padrão-ouro para o diagnóstico<sup>3,5,7-14</sup>.

A existência de critérios clínicos e/ou laboratoriais pode contribuir de modo geral para o estabelecimento do diagnóstico mais acurado de qualquer doença. Entretanto o problema apresenta-se de maneira peculiar no caso da doença de Kawasaki, uma vez que não há um método diagnóstico específico isolado, nem característica clínica patognomônica para a enfermidade. A inexistência de critérios laboratoriais para essa patologia torna o critério clínico fundamental para o diagnóstico<sup>8,13,15</sup>.

A importância do diagnóstico precoce da doença de Kawasaki reside no fato de que o tratamento (gamaglobulina por via endovenosa) aplicado nos primeiros dez dias de doença tem maior eficácia em prevenir a ocorrência de seqüelas cardíacas, que podem ser identificadas por meio de exames ecocardiográficos bidimensionais, angiografia, ECG ou mesmo raios X de tórax<sup>8,13,16-18</sup>.

Este artigo objetivou avaliar a acurácia dos principais sinais clínicos e sintomas que compõem o diagnóstico da doença de Kawasaki, considerando a importância do diagnóstico precoce.

## MÉTODOS

Realizou-se revisão sistemática de estudos sobre doença de Kawasaki na infância. Foram incluídos na revisão estudos originais (transversais, casos-controle e coortes), revisões sistemáticas e metanálises com o objetivo principal de investigar o diagnóstico da doença de Kawasaki, utilizando amostras com indivíduos de até 18 anos. Incluiu-se ainda um artigo de 1966, por sua importância histórica. Utilizaram-se pesquisas bibliográficas não sistemáticas e consensos ou diretrizes de sociedades médicas, além de relatos de casos ou séries.

Foi realizada a revisão sistemática para identificar estudos que atendessem aos critérios de

inclusão estabelecidos. Para isso, foi pesquisado o banco de dados BIREME, no período de janeiro de 1996 a outubro de 2006, *Science Direct* e na *National Library of Medicine*, sem restrição de data de publicação ou linguagem.

Os descritores utilizados foram *Kawasaki disease; diagnosis; sensitivity; specificity; fever; rash; conjunctival injection; desquamation; strawberry tongue; oral mucosal; neck lymph nodes*, obtendo-se dois mil artigos. Poucos se relacionavam, efetivamente, ao diagnóstico clínico da afecção, pois a maioria dos artigos de diagnóstico enfocava os exames complementares (de imagem) para a identificação de seqüelas do acometimento cardíaco da enfermidade.

Pouca atenção à acurácia dos sinais e sintomas clínicos tem sido dada nos artigos. Foram selecionados 28 artigos; apenas quatro deles avaliavam a ocorrência dos principais sinais e sintomas da enfermidade nos casos estudados, a despeito de seu papel fundamental na prática clínica.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observa-se na Tabela 1 o resultado dos trabalhos científicos que trataram da doença de Kawasaki, no que diz respeito aos sinais e sintomas clínicos identificados como os mais relevantes no diagnóstico da enfermidade<sup>19-22</sup>.

Como ainda não há um exame padrão-ouro para o diagnóstico da doença de Kawasaki, a identificação dessa doença utiliza os mesmos critérios

clínicos descritos há 39 anos pelo Dr. Kawasaki, quando, em 1967, observou 50 crianças, com idade entre dois meses e sete anos (na sua maioria, com idade menor que dois anos), atendidas de 1961 a 1966, no Hospital Central da Cruz Vermelha, Japão<sup>8,20</sup>.

Pôde-se observar que a febre com duração superior a cinco dias continua sendo o marcador mais observado nos trabalhos (99,0%), seguida de conjuntivite (96,0%), exantema (90,3%), mucosite (90,3%), descamação (82,5%) e linfadenopatia (66,5%). A febre juntamente com quatro dos outros cinco sinais/sintomas (ou febre associada a aneurismas coronarianos, além de outros três critérios adicionais) compõem o diagnóstico da doença de Kawasaki "completa"<sup>7-9,19,21,23-27</sup>.

Han et al.<sup>19</sup> analisaram 430 casos (de 178 hospitais e cardiologistas pediátricos de Ontário), no período de janeiro de 1995 a dezembro de 1997, no Canadá, com pacientes de zero a dezoito anos de idade (tendo, a maioria, menos de cinco anos). Nesse universo estudado pelos autores, a relação entre os sexos masculino e feminino foi de 1,8:1,0. Quanto aos picos de incidência, verificaram sua ocorrência no inverno (maior número de casos) e no verão (a esse propósito cabe registrar que grande número de referências na literatura apontam picos de incidência no inverno e na primavera)<sup>2,7, 8,19,24,28</sup>.

Ruiz et al.<sup>29</sup> estudaram 45 casos na Espanha (da Unidade de Doenças Infecciosas do Hospital La Paz - Madri), entre janeiro de 1999 e junho de 2002, numa amostra de crianças com idade entre quatro meses e treze anos (a maioria com menos de cinco

**Tabela 1.** Ocorrência dos principais sinais e sintomas da doença de Kawasaki<sup>16,19,20,31</sup>.

Estudos sinais/sintomas	Han et al. (2000), Canadá 430 casos	Ruiz et al. (2002), Espanha 45 casos	Kushner et al. (2004), EUA 50 casos		Klevberg et al. (2004), Noruega 10 casos	Média
			%			
Febre	100	98	100	100	100	99,0
Mucosite	94	91	96	96	80	90,3
Conjuntivite	92	95	98	98	100	96,3
Exantema	90	95	86	86	---	90,3
Descamação	77	85	98	98	70	82,5
Linfadenopatia	64	44	68	68	90	66,5

anos). A relação entre os sexos masculino e feminino foi, nesse universo, de 3:1. Os picos de incidência coincidiram com os do trabalho supracitado.

Klevberg et al.<sup>11</sup>, a partir de 70 mil casos na Noruega, encontraram dez casos com o diagnóstico de doença de Kawasaki, de 2001 a 2002. Tratava-se de crianças com idade entre um e onze anos (média de seis anos), sendo de 1:1 a prevalência entre os sexos, com pico de incidência no inverno.

Pôde-se observar no Quadro 1 alguns detalhes dos clássicos critérios de Diagnóstico da Doença de Kawasaki<sup>5,6,8,12,17,21,24,27,30</sup>.

Alguns pacientes não preenchem os critérios delineados (Tabela 1), recebendo o diagnóstico de doença de Kawasaki "atípica" ou "incompleta" (um termo mais bem empregado), baseado em achados ecocardiográficos e anormalidades coronarianas. Tal evento é mais comum em crianças mais jovens, que têm maior risco de desenvolverem alterações coronarianas. Nesses casos, os achados laboratoriais ou anormalidades ecocardiográficas em crianças com febre persistente têm importância fundamental no prognóstico<sup>2,3,5,6,8,9,19,25,31</sup>.

Em nosso meio, os relatos da doença de Kawasaki são escassos, o que parece refletir mais um problema de subdiagnóstico do que uma questão

de incidência verdadeiramente baixa da doença. Sakane & Marques<sup>14</sup> relataram, em sua experiência de 20 anos, 250 casos estudados (40% deles tinham ascendência asiática)<sup>14,32</sup>.

A prevalência da doença é visivelmente maior no Japão e entre descendentes de japoneses, com uma incidência anual de aproximadamente 112 casos a cada 100 mil crianças com menos de cinco anos de idade. Nos EUA, sua incidência anual é de 6,5 a 15,5 casos a cada 100 mil crianças com menos de cinco anos de idade<sup>5,7,8,12,19,23,25</sup>.

Não há predileção por regiões geográficas específicas. Ocorrem picos sazonais de incidência no inverno e na primavera. A doença acomete o sexo masculino com maior frequência (1,5 a 1,8 menino: 1 menina). A faixa etária de seis meses a cinco anos é a mais suscetível, com pico de incidência dos nove aos onze meses. Em pacientes com idade inferior a cinco anos, a coronarite tende a ser mais frequente e mais grave<sup>2,7,8,12,19</sup>.

Sua etiologia permanece desconhecida, embora aspectos clínicos e epidemiológicos sugiram uma causa infecciosa como origem ou desencadeante da enfermidade. Existe a hipótese da existência de um agente ubíquo, causador da doença, e de que essa se manifeste apenas em pacientes geneticamente predispostos<sup>3,5,6,8,13,15,19,23,25,32-34</sup>.

**Quadro 1.** Critérios diagnósticos da doença de Kawasaki<sup>5,14-16,26,27,29,31,32,37</sup>.

Sinais/Sintomas	Descrições
Febre	Súbita, precoce, duração maior que 5 dias (média de 11 dias), geralmente maior que 39°C, com picos de 40°C ou mais, não responde a antibióticos e persiste por mais de 30 dias, se a doença não for tratada.
Exantema polimorfo	Surgimento dentro de 5 dias. Pode apresentar vários padrões, sendo o mais comum o maculopapular difuso; com acentuação em região perineal, onde pode haver descamação precoce.
Hiperemia conjuntival	Surge 1-2 dias após a febre, sem secreção; costuma ser indolor.
Alterações de extremidades	Em fase aguda, edema endurecido dos dedos dos pés e das mãos (pode ser doloroso), com hiperemia palmoplantar. Na segunda semana de evolução, há descamação membranosa periungueal.
Alterações orofaríngeas	Ressecamento, hiperemia e edema de lábios, com fissuras, placas, "língua em framboesa" e eritema difuso da mucosa orofaríngea, sem ulcerações e exsudatos.
Injeção conjuntival	Não exsudativa, acomete bulbo, poupa o limbo.
Adenomegalia cervical não supurativa	Menor frequência; geralmente é unilateral.

A evolução da doença divide-se em: fase aguda (com duração de sete a catorze dias); fase subaguda (do 10º ao 24º dia) e fase de convalescença (que dura de seis a oito semanas)<sup>35</sup>.

A afecção causa grave vasculite em todos os vasos sangüíneos, principalmente de artérias de médio calibre, com predileção pelas coronárias. Dessa forma, a doença de Kawasaki é a principal causa de cardiopatias infantis adquiridas, em países desenvolvidos, superando a febre reumática. Sua principal seqüela relaciona-se ao sistema cardiovascular, especialmente às coronárias (aneurismas, estenoses, tortuosidades) - 20% a 40% dos pacientes que não recebem tratamento. Além disso, podem constituir um risco para doença isquêmica coronariana em adultos. Pacientes menores de cinco anos e/ou do sexo masculino são mais propensos às seqüelas<sup>5,7,13,15,19,23,28,29,32-34</sup>.

O diagnóstico precoce é essencial, já que a administração de imunoglobulina intravenosa, na fase aguda da doença, reduz a incidência de anormalidades coronarianas para menos 5% dos pacientes<sup>4,6,17,23,27,28,31</sup>.

O tratamento etiológico da enfermidade não é possível visto que sua etiologia permanece desconhecida; assim, a terapia indicada para minimizar o sofrimento da criança consiste em manter o estado geral e controlar as complicações que possam surgir. Como regra geral, recomenda-se a internação do paciente. Para reduzir o risco de trombose, tem sido praticada a administração de ácido acetilsalicílico, que, com ibuprofeno, reduz os efeitos inflamatórios e a febre com relativo sucesso. Para diminuir a incidência de coronarites, vem sendo empregada gamaglobulina endovenosa em altas doses nas fases iniciais da doença. Ressaltamos que a corticoidoterapia não tem sido indicada<sup>2,3,6,8,13,19,22,25,27</sup>.

A porcentagem de casos fatais no Japão é de 0,08% e, nos EUA, de 0,17%. Praticamente todas as mortes devem-se às seqüelas tardias. O pico de mortalidade ocorre de 15 a 45 dias após o surgimento da febre (vasculite coronariana bem-estabelecida com acentuada elevação de plaquetas e estado de

hipercoagulabilidade). No entanto pode ocorrer morte súbita devido a infarto do miocárdio ocasionado por aneurismas e estenoses das artérias coronárias muitos anos depois das principais manifestações clínicas clássicas da doença, fazendo-se necessário o seguimento (por meio de exames utilizados para a identificação de alterações cardiovasculares) dos pacientes que tiveram essa enfermidade<sup>25</sup>.

Por ser uma vasculite sistêmica, a doença de Kawasaki pode apresentar sintomas e sinais associados, com freqüência e intensidade variáveis, em olhos bem como nos sistemas nervoso, respiratório, cardiovascular, digestivo, urinário, osteoarticular, hematopoético, entre outros<sup>2,5,6,8,9,13,22,25</sup>.

Os achados laboratoriais da enfermidade<sup>29,36</sup> são inespecíficos ou surgem tarde demais para serem considerados diagnósticos. Algumas das alterações são:

- Reações de fase aguda: VHS aumentada; mucoproteína elevada; PCR aumentada.
- Outras alterações laboratoriais: antiestreptolisina O normal; eletroforese de proteínas com hipoalbuminemia e alfa-2 globulina elevada; imunocomplexos aumentados; lipídios plasmáticos anormais; hiponatremia.
- Outros achados clínicos: eritema e enduração no sítio de inoculação do BCG, bem como exantema descamativo em virilha<sup>2,8,13,22,25,31</sup>.

Diagnósticos diferenciais em relação às doenças infecciosas, como as virais, por exemplo: sarampo, adenovírus, enterovírus, vírus Epstein-Barr; bacterianas: escarlatina, síndrome estafilocócica da pele escaldada, síndrome do choque tóxico, linfadenite cervical bacteriana; entre outras como as reações de hipersensibilidade a drogas; artrite reumatóide juvenil; síndrome de Stevens-Johnson; febre maculosa das Montanhas Rochosas; leptospirose; reação de hipersensibilidade ao mercúrio (acrodinia)<sup>5,8,24</sup>.

O diagnóstico da doença de Kawasaki pode ser desafiador, pois os critérios podem apresentar-se apenas fugazmente ou até passar despercebidos. A doença pode ter forma atípica, especialmente em

crianças com idade inferior a um ano. Além disso, ela deve ser lembrada como uma causa incomum de febre em crianças com idade superior a oito anos<sup>4,9,25,31,37-40</sup>.

## CONCLUSÃO

Não existe, até a atualidade, um diagnóstico específico para a doença de Kawasaki; entretanto nota-se a importância da junção dos diferentes sinais/sintomas para o seu estabelecimento.

Percebe-se que o sintoma febre possui uma alta positividade e um alto valor preditivo negativo; portanto sua ausência praticamente exclui a enfermidade. Quanto aos outros achados - conjuntivite, mucosite, exantema, descamação e linfadenopatia -, em ordem decrescente de sensibilidade e valor preditivo negativo, acrescentam à principal manifestação um importante critério para a descoberta da doença, apesar dos baixos valores preditivos positivos e especificidade, quando analisados separadamente<sup>1</sup>.

Enquanto não houver um teste laboratorial confiável para o diagnóstico dessa enfermidade, casos que não preencham os critérios indicados para sua detecção permanecerão sem diagnóstico e, conseqüentemente, sem tratamento, podendo acarretar graves repercussões para as crianças.

Como a etiologia da doença ainda é desconhecida e não existem exames específicos para detectá-la, necessita-se de mais pesquisas a fim de se obterem métodos diagnósticos com melhor acurácia, que proporcionem uma melhor orientação ao profissional da saúde, de modo que, uma vez identificada a doença precocemente, o tratamento seja instituído o mais rapidamente possível, prevenindo-se seqüelas até o momento irreversíveis.

## REFERÊNCIAS

- Burns JC, Glodé MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet*. 2004; 364(9433):533-44.
- Chung CJ, Stein L. Kawasaki disease: a review. *Radiology*. 1998; 208(1):25-33.
- Melish ME, Hotez P. Síndrome de Kawasaki. In: Gershon A, Hotez PJ. *Kawasaki disease: doenças infecciosas na infância*. 10a. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1998. p.183-91
- Momenah T, Sanatani S, Potts J, Sandor GGS, Human DG, Patterson MWH. Kawasaki disease in the older child. *Pediatrics*. 1998; 102(1):e7.
- Rowley HA, Shulman ST. Doença de Kawasaki. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson tratado de pediatria*. 17a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p.718-20
- Feigin RD, Cecchin FFF, Wissman SD. Kawasaki disease. In: *Oski's pediatrics principles & practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippinkott Williams & Wilkins; 2006. p.1015-20.
- Bradley DJ, Glodé MP. Kawasaki disease: the mystery continues. *West J Med*. 1998; 168(1):23-9.
- Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Childhood*. 2002; 86: 286-90.
- Freeman AF, Shulman ST. Kawasaki disease: summary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Physician*. 2006; 74:1141-8, 1149-50.
- Kawasaki T. Pediatric acute febrile mucocutaneous lymphnode syndrome with characteristic desquamation of fingers and toes: my clinical observation of fifty cases. *Pediatr Infect Dis*. 2002; 21(11):1-38.
- Klevberg S, Farstad T, Perminow KV. Incidence of Kawasaki Disease. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004; 124(13-14):1774-5.
- Morens DM, Melish ME. Kawasaki disease. In: Feigin RD, Cherry JD. *Textbook of pediatric diseases*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. v.1, p.995-1014
- Sakane PT. Doença de Kawasaki. In: *Cossermelli W. Terapêutica em reumatologia*. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p.669-73
- Sakane PT, Marques HHS. Doença de Kawasaki. In: *Lopes AC. Tratado de clínica médica*. São Paulo: Roca; 2006. v.3, p.3850-54.
- Banfi Pacheco A. Enfermedad de Kawasaki. *Rev Chil Pediatr*. 2001; 72(6):487-95.
- Anderson MS, Todd JK, Glodé MP. Delayed diagnosis of kawasaki syndrome: an analysis of the problem. *Pediatrics*. 2005; 115(4):e428-e133 (doi:10.1542/peds.2004-1824).
- Newburger JW, Fulton DR. Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr*. 2004; 16(5):508-14.
- Helle R, Alsaker T, Norgård G. Risk factors in Kawasaki's syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004; 124(13-14): 1764-6.

19. Han RK, Sinclair B, Newman A, Silverman ED, Taylor GW, Walsh P, et al. Recognition and management of Kawasaki disease. *Can Med Assoc J.* 2000; 162(6): 807-12.
20. Kushner HI, Burns JC, Bastian JF, Turner CH. The histories of Kawasaki disease. *Prog Pediatric Cardiol.* 2004; 19:91-7.
21. Meissner CH, Leung DYM. Kawasaki syndrome: where are the answers? *Pediatrics.* 2003; 112(3):672-6.
22. Sakane PT, Marques HHS. Doença de Kawasaki. In: Fahrat CK, Carvalho ES, Carvalho LHFR. *Infectologia pediátrica.* 2a. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1999. p.663-6.
23. Cimaz R, Falcini F. An update on Kawasaki disease. *Autoimmun Rev.* 2003; 2(5):258-63.
24. Nasr I, Tometzki AJ, Schofield OM. Kawasaki disease: an update. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26(1):6-12
25. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation.* 2004; 110:2747-71.
26. Royle JB, Burgner D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *J Pediatr Child Health.* 2005; 41(3):87-93.
27. Singh S, Kansra S. Kawasaki disease. *Natl Med J India.* 2005; 18(1):20-4.
28. Porto Neto AC, Peixoto Filho AJ. Doença de Kawasaki: relato de caso e breve revisão. *Rev AMRIGS.* 1990; 34(2):124-8.
29. Ruiz MM, Martín FIC, Andrés CB, Miguel MJG, Gómez MIJ, Cortés FM, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr.* 2003; 59:323-7
30. Freeman AS, Shulman ST. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease. *Prog Pediatric Cardiol.* 2004; 19: 123-8.
31. Ordoñez CP, Garcia Diaz R, Pierini AM. Enfermedad de Kawasaki. *Arch Argent Dermatol.* 1992; 42(4): 183-209.
32. Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis.* 2005; 9(4):185-94.
33. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki disease: a brief history. *Pediatrics.* 2000; 106(2):E27.
34. Amilachwari M, Rueda G, Kovalsky S, Barra V, Orta L, Pérez S. Enfermedad de Kawasaki: aspecto de laboratorio. *Gac Méd Caracas.* 1994; 102(3):205-8.
35. Gouveia C, Brito MJ, Ferreira GC, Ferreira M, Nunes MA, Machado MC. Kawasaki disease. *Rev Porto Cardiol.* 2005; 24(9):1093-113.
36. Falcini F. Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18(1):33-8.
37. Chakrabartty S, Premanik S, Thapa R. Difficulties in the diagnosis of Kawasaki disease. *Indian Pediatr.* 2006; 43(8):728-31.
38. Asadi-Pooya AA, Borzooe M, Amoozgar H. The experience with 113 patients with Kawasaki disease in Fars Province, Iran. *Turk J Pediatr.* 2006; 48(2): 109-14.
39. Rujiter FT, Wolfs TF, Geelen SP, Faber TE. Persistent fever of unknown origin in two infants caused by the atypical form of Kawasaki disease. *Ned Tijdschr Geneeskd May.* 2004; 148(18):892-5.
40. Magalhães CM, Mello MC. Relapse on Kawasaki disease, Brasil. *J Pediatr.* 1999; 75(3):204-6.

Recebido em: 12/3/2007

Aprovado em: 14/6/2007

