



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES-CFP
UNIDADE ACADÊMICA DE CÊNCIAS DA VIDA-UACV
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

OSSIAN MAIA DE CASTRO NETO

**USO DE ALTAS DOSES DE ASPIRINA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE
KAWASAKI: REVISÃO INTEGRATIVA**

CAJAZEIRAS-PB

2018

OSSIAN MAIA DE CASTRO NETO

**USO DE ALTAS DOSES DE ASPIRINA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE
KAWASAKI: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande - campus Cajazeiras, como requisito parcial para a conclusão do Curso de bacharelado em Medicina.

Orientadora: Profa. Ma. Emmanuelle Lira Cariry.

CAJAZEIRAS-PB

2018

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)
Josivan Coêlho dos Santos Vasconcelos - Bibliotecário CRB/15-764
Cajazeiras - Paraíba

C355u Castro Neto, Ossian Maia de.
 Uso de altas doses de aspirina no tratamento da doença de Kawasaki:
 revisão integrativa / Ossian Maia de Castro Neto. - Cajazeiras, 2018.
 40f.: il.
 Bibliografia.

 Orientadora: Profa. Ma. Emmanuelle Lira Cariry.
 Monografia (Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2018.

 1. Doença de Kawasaki. 2. Aneurisma. 3. Vasculite. 4. Aspirina. 5.
 Dose-resposta a droga. I. Cariry, Emmanuelle Lira. II. Universidade
 Federal de Campina Grande. III. Centro de Formação de Professores. IV.
 Título.

UFCG/CFP

CDU - 616.13/.14

OSSIAN MAIA DE CASTRO NETO

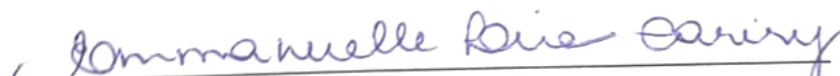
**USO DE ALTAS DOSES DE ASPIRINA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE
KAWASAKI: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande - campus Cajazeiras, como requisito parcial para a conclusão do Curso de bacharelado em Medicina.

Orientadora: Profa. Ma. Emmanuelle Lira Cariry.

Aprovado em 06 de dezembro de 2018

BANCA EXAMINADORA



Profa. Ma. Emmanuelle Lira Cariry
(Orientadora – UACV/CFP/UFCG)



Profa. Ma. Gerlane Cristinne Bertino Vêras
(Membro examinador – UAETSC/CFP/UFCG)



Profa. Dra. Rosimery Cruz de Oliveira Dantas
(Membro examinador – UAENF/CFP/UFCG)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Divino Pai eterno que me criou, imprimiu em minha alma a vocação para a medicina e me guiou até aqui.

À Maria Santíssima, que me iluminou em todos os momentos desta jornada, transformando, com seu amor maternal, todos os espinhos do caminho em flores.

Ao apoio dos meus avós Ambrózio (in memorian), Maria do Carmo, Ossian e Denira, porque, sem eles, não teria sido possível a conclusão deste curso.

Aos meus pais Regilaldo e Ana Karynne, por terem me proporcionado a vida e pelo carinho de sempre.

Agradeço a toda a minha família: tios, tias, irmãos, primos, sobrinho, e todos que torceram por mim.

À minha orientadora, professora Emmanuelle Lira, pessoa por quem nutro admiração pessoal e profissional, por ter se disponibilizado a me auxiliar com este trabalho, mesmo com todas as suas atribuições maternas e acadêmicas, além da banca examinadora, nas pessoas da Profa. Ma. Gerlane Vêras e Profa. Dra. Rosimary Cruz, por todo o trabalho de leitura, correção e fornecimento de dicas preciosas para a construção deste trabalho.

Também agradeço imensamente a todos da UFCG campus de Cajazeiras, lugar que foi minha casa durante todos esses anos.

A todos os meus amigos fieis que permaneceram ao meu lado nesse período de tantas idas e vindas. Enfim, eterna gratidão à vida!

CASTRO, O. M. N. **Uso de altas doses de aspirina no tratamento da Doença de Kawasaki:** revisão integrativa. 2018. 40F. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal de Campina Grande – campus Cajazeiras, 2018.

RESUMO

A Doença de Kawasaki é uma vasculite que acomete majoritariamente pacientes pediátricos, com incidência maior no continente asiático, mas presente em nível global, tendo como complicação mais comum e mais temida a formação de aneurismas coronarianos, sequela que confere grande morbidade aos pacientes acometidos e que pode ser evitada por um diagnóstico precoce e início do tratamento correto. preconizado pela *American Heart Association*, o tratamento inclui Imunoglobulina Intravenosa específica, além da aspirina em altas doses. O objetivo deste estudo foi avaliar se o uso de aspirina em altas doses realmente apresenta relevância clínica no tratamento da Doença de Kawasaki. Quanto ao delineamento metodológico, foi realizada uma revisão integrativa, utilizando-se como fonte de pesquisa os seguintes bancos de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de dados internacional Medical Published – Service of the U.S National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (Scielo). Foram utilizados os descritores Kawasaki disease, aspirin dose, ASA dose, coronary aneurism, doença de Kawasaki e dose de aspirina, além do operador booleano AND. Priorizaram-se os artigos com texto completo disponível, de acesso gratuito ou pago, publicados nos últimos vinte anos, sendo selecionados, ao final, oito artigos e excluíram-se estudos que não se aprofundassem no tratamento da Doença em questão. Após análise dos trabalhos incluídos, observou-se que a aspirina em altas doses não contribuiu para a prevenção de aneurismas coronários a curto e médio prazo, além de não ter diminuído a duração da febre, a resistência ao tratamento ou o tempo de internação hospitalar. Soma-se a isso o fato de que altas doses do medicamento podem ocasionar uma série de efeitos colaterais, como anemia, distúrbios gastrointestinais e neurológicos, além do retardo na normalização de marcadores inflamatórios sanguíneos. Dessa forma, Sugere-se que é necessário rever a prescrição de doses altas de aspirina como prática obrigatória na terapêutica da Doença de Kawasaki, bem como promover uma uniformização dos protocolos de tratamento da doença, que ainda apresentam muitas divergências entre as diferentes instituições, com respaldo de novos estudos sobre o tema.

Palavras-chave: Doença de Kawasaki. Aspirina. Aneurisma. Relação Dose-Resposta a Droga.

CASTRO, O. M. N. **Use of high doses of aspirin in the treatment of Kawasaki disease: integrative review.** 2018. 40F. Graduation work. Federal University of Campina Grande - Cajazeiras campus, 2018.

ABSTRACT

Kawasaki disease is a vasculitis that affects mainly pediatric patients, with a greater incidence in the Asian continent, but present at a global level, with the most common and feared complication being the formation of coronary aneurysms, a sequel that confers great morbidity on the affected patients. can be avoided by an early diagnosis and initiation of the correct treatment. recommended by the American Heart Association, treatment includes specific intravenous immunoglobulin, in addition to aspirin in high doses. The aim of this study was to evaluate whether the use of aspirin in high doses really has clinical relevance in the treatment of Kawasaki Disease. As for the methodological design, an integrative review was performed using the following databases as the research source: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), International Medical Database Published - Service of the US National Library of Medicine (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO). We used the descriptors Kawasaki disease, aspirin dose, ASA dose, coronary aneurism, Kawasaki disease and aspirin dose, in addition to the Boolean operator AND. The full-text articles available, free or paid, published in the last twenty years were selected. Eight papers were selected at the end and studies that did not go into the treatment of the disease in question were excluded. After analyzing the included studies, it was observed that aspirin in high doses did not contribute to the prevention of coronary aneurysms in the short and medium term, besides not reducing the duration of the fever, the resistance to the treatment or the length of hospital stay. Adding to this is the fact that high doses of the drug can cause a number of side effects, such as anemia, gastrointestinal and neurological disorders, and delayed normalization of blood inflammatory markers. Thus, it is suggested that it is necessary to review the prescription of high doses of aspirin as a mandatory practice in the treatment of Kawasaki disease, as well as to promote a standardization of the treatment protocols of the disease, which still present many divergences between the different institutions, with supported by new studies on the subject.

Keywords: Kawasaki disease. Aspirin. Aneurysm. Drug Dose-Response Ratio.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de buscas na base de dados LILACS	23
Figura 2 – Fluxograma de buscas na base de dados PubMed/MEDLINE	23
Figura 3 – Fluxograma de buscas na base de dados SciELO	24
Figura 4 – Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos: LILACS, SciELO, Pubmed/MEDLINE	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão	26
Quadro 02 – Síntese do artigo 01	27
Quadro 03 – Síntese do artigo 02	28
Quadro 04 – Síntese do artigo 03	28
Quadro 05 – Síntese do artigo 04	29
Quadro 06 – Síntese do artigo 05	30
Quadro 07 – Síntese do artigo 06	30
Quadro 08 – Síntese do artigo 07	31
Quadro 09 – Síntese do artigo 08	31

LISTA DE ABREVIATURAS

DK	Doença de Kawasaki
AAS	Ácido Acetilsalicílico
IGIV	Imunoglobulina Intravenosa
HDA	Aspirina em altas doses
CALs	Aneurismas Coronarianos
PCR	Proteína C-Reativa
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 DOENÇA DE KAWASAKI	14
3.2 TRATAMENTO	18
4 PERCURSO METODOLÓGICO	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS	36
ANEXOS	39

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite (processo inflamatório dos vasos sanguíneos) sistêmica, de início agudo, que afeta e compromete vasos de médio calibre e que ocorre com maior frequência em crianças, principalmente menores de cinco anos de idade. Inclui, em sua história natural, aspectos e desafios clínicos da vasculite em pediatria, associando-se a infecções, além de possuir um caráter autolimitado (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009).

Globalmente, é considerada a causa mais comum de vasculite primária na infância e principal causa de cardiopatia adquirida e infarto agudo do miocárdio em países como Estados Unidos e Japão (LOTITO *et al.*, 2009). Mesmo sendo relatada, na maioria dos casos, em crianças, a doença pode acometer também adultos, porém com incidência consideravelmente menor, fato corroborado pelos dados epidemiológicos da patologia desde o seu descobrimento (HEDRICH; SCHNABEL; HOSPACH, 2018).

Cursa com vasculite em vários órgãos, como pulmão, intestino, vesícula biliar, sistema nervoso central, entre outros, mas o comprometimento cardíaco é o mais importante, com a formação de aneurismas coronarianos e outras complicações e sequelas, fato que confere à DK grande morbidade e a coloca como principal causa de doença cardíaca infantil nos países desenvolvidos (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009).

A apresentação clínica inclui sintomas como febre de curso autolimitado, conjuntivite, afecção da pele e das membranas mucosas e linfadenopatia cervical. (HEDRICH; SCHNABEL; HOSPACH, 2018). A eficácia do tratamento da doença exige um diagnóstico rápido e preciso e um intervalo de tempo mínimo entre estabelecimento do diagnóstico e início das primeiras medidas terapêuticas. A imunoglobulina intravenosa específica (IGIV) tornou-se o principal recurso no tratamento da DK e, juntamente com a aspirina (AAS), compõe o esquema básico do tratamento da fase aguda da DK (SAKULCHIT; BENSELER; GOLDMAN, 2017).

Importantes estudos randomizados e de meta-análise, ao longo das últimas décadas, evidenciaram a importância do emprego da aspirina no tratamento da fase febril da DK (fase aguda), por sua ação antiinflamatória e antitrombótica, além da prevenção das complicações coronarianas e outras sequelas vasculares. Contudo, estudos mais recentes evidenciam que o tratamento da DK com aspirina não impede a formação de complicações vasculares, o que limita sua importância à redução da fase febril da doença ou mesmo questiona a real necessidade do uso dessa medicação. Essas descobertas mais recentes, no entanto, ainda não

encontraram respaldo científico significativo para que a comunidade médica abandonasse o uso da aspirina no tratamento da DK, razão pela qual esse medicamento se mantém presente nos protocolos de tratamento da doença em praticamente todos os centros do mundo (SAKULTCHIT; BENSELER; GOLDMAN, 2017).

Somado a isso, observam-se inúmeras divergências na literatura médica mundial, incluindo tratados de pediatria tradicionais, acerca da posologia ideal da aspirina (dose e intervalo de tempo) para o tratamento da DK, o que leva várias instituições de saúde a elaborarem e seguirem protocolos próprios de abordagem e a grande maioria deles inclui o emprego de altas doses do medicamento (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009).

A inexistência de um consenso em relação a doses efetivas de aspirina no tratamento da DK pode gerar uma série de problemas, que incluem aumento de morbidade e mortalidade em pacientes acometidos por patologia de fácil tratamento; desperdício ou subaproveitamento de medicamentos no serviço público de saúde; falta de aperfeiçoamento do aprendizado médico e aumento de gastos governamentais previdenciários com cidadãos jovens inválidos (LOTITO *et al.*, 2009).

Considerando tais pressupostos, esta pesquisa foi realizada com a finalidade de obter respostas ao seguinte questionamento: o uso de aspirina em altas doses realmente apresenta relevância clínica no tratamento da DK? A escolha do tema deveu-se à relevância do assunto e o potencial impacto negativo que esta doença, quando tratada de forma incorreta, possui para a Sociedade. São várias as complicações oriundas dessa patologia, além dos inúmeros efeitos colaterais que altas doses de aspirina sabidamente oferecem ao organismo humano.

O autor percebeu, na sua prática cotidiana, que o correto manejo da DK não é amplamente conhecido pelos médicos brasileiros, principalmente profissionais formados em escolas médicas situadas fora de serviços de referência em pediatria, onde há escassez de casos clínicos da doença, assim como são poucos os trabalhos brasileiros acerca do assunto, verificando que o presente estudo apresenta relevância social e acadêmica.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Verificar se o uso de aspirina em altas doses apresenta relevância clínica no tratamento da DK.

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar as posologias de aspirina utilizadas no tratamento da DK;
- Enumerar os efeitos colaterais mais comuns em doses muito altas de aspirina no tratamento da DK.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DOENÇA DE KAWASAKI

A DK é uma vasculite multissistêmica e segunda vasculite mais frequente na faixa etária pediátrica, considerada a principal causa de cardiopatia adquirida e infarto agudo do miocárdio em países desenvolvidos (LOTITO *et al.*, 2009). Nessa patologia ocorre o comprometimento de vasos de médio calibre, havendo predileção pelas artérias coronárias. Foi primeiramente descrita na literatura médica pelo pediatra japonês Tomikasu Kawasaki em 1967, com relato de 50 casos acompanhados no período entre 1961 a 1967 e lançamento, em 1974, da primeira publicação sobre a DK na língua inglesa. Inicialmente, acreditava tratar-se de doença benigna, autolimitada, que não deixava sequelas, tendo denominado a entidade de “síndrome do linfonodo mucocutâneo” (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009).

O patologista Noboru Tanaka descobriu uma trombose de artéria coronária durante a necrópsia de uma criança com diagnóstico prévio de DK. Já o pediatra Takajiro Yamamoto participou decisivamente da descrição clínica da DK, com observação de ritmo de galope e insuficiência cardíaca congestiva em um de seus pacientes acometidos pela doença e terminou por publicar 23 casos, dos quais 11 (48%) continham alterações eletrocardiográficas, o que o levou a concluir que a síndrome apresentava um envolvimento cardíaco característico (SAKULCHIT; BENSELER; GOLDMAN, 2017).

Embora presente à nível global e não poupando quaisquer etnias, a DK é mais comum no Japão, com incidência de aproximadamente 240/100.000 crianças menores de 4 anos de idade. Na América do Norte (EUA), a incidência de DK varia em torno de 17/100.000 e populações caucasianas possuem uma variação em torno de 9/100.000 (HEDRICH; SCHNABEL; HOSPACH, 2018).

No Brasil, um número crescente de casos vem sendo registrado nos últimos anos, ainda que não haja um número oficial de pacientes acometidos, visto que não se trata de patologia de notificação compulsória. Além disso, é grande o número de asiáticos ou descendentes de asiáticos no País, caracterizados como uma população mais suscetível à doença. Aproximadamente 85% dos pacientes com DK têm menos de 5 anos (média de aproximadamente 2 anos), mas há casos relatados em indivíduos de faixas etárias maiores ou menores (HEDRICH; SCHNABEL; HOSPACH, 2018).

Em relação ao prognóstico, há relatos de estudos prospectivos que mostram a presença de estenose de artéria coronária em pacientes com aneurisma persistente após

período de 10 a 21 anos da fase aguda da doença. As principais complicações decorrentes da DK que levam a óbito são o infarto agudo do miocárdio, presente principalmente no primeiro ano após a doença, e a estenose de artéria coronária. A maioria dos aneurismas, entretanto, tende a regredir após dois anos da resolução da DK (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009).

O risco em pacientes jovens, com menos de 12 meses de vida, é maior para o desenvolvimento de aneurismas da artéria coronária (até 60% se não forem tratados), o que é preocupante, uma vez que a apresentação da doença nesta faixa etária jovem é frequentemente “incompleta” e prejudica o diagnóstico (SAKULCHIT; BENSELER; GOLDMAN, 2017). A DK apresenta incidência maior no sexo masculino, tendo a relação entre meninos e meninas uma variação de 1,5 a 1,7: 1 (LOTITO *et al.*, 2009).

A DK não apresenta um agente etiológico estabelecido. A presença de componente genético é uma teoria forte, visto que aglomerados familiares e populações asiáticas concentram maiores incidências da doença. Já foram estudadas variações genéticas entre diferentes populações que apontaram, entre outras evidências, que o risco genético para o desenvolvimento de DK e aneurismas coronários pode ser influenciado por variantes genômicas correlacionadas a vias imunológicas. O aumento da incidência nas populações asiáticas se deve justamente a essa variação da suscetibilidade genética entre as populações (HEDRICH; SCHNABEL; HOSPACH, 2018).

Um estudo científico prévio revelou 67 genes diferentes associados à DK e envolvidos nas mais diversas funções: função endotelial, metabolismo lipídico, adesão plaquetária e ativação imune. Alguns alelos gênicos, como dos genes CCR3, CCR2, CCR5 (receptores de citocinas) mostram intensa associação com DK, o que reafirma a susceptibilidade genética. O polimorfismo do gene do receptor de interleucina 1 (IL-1R) também tem sido responsabilizado pelas alterações patológicas da DK. Enquanto isso, outros fatores, como influência da sazonalidade e caráter epidêmico da doença, sugerem etiologia infecciosa (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009).

Inúmeros relatos têm relacionado a doença a agentes virais e bacterianos, não havendo, entretanto, nenhum agente causal identificado até o momento (LOTITO *et al.*, 2009). Há outras teorias em estudo, ainda que haja discordâncias em relação a elas na comunidade científica, como a teoria do coronavírus NL-63 isolado em secreções respiratórias de algumas crianças diagnosticadas com DK, além da teoria da ativação imunológica por superantígenos bacterianos, como as toxinas estafilocócicas e estreptocócicas (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009).

A teoria do superantígeno afirma que o mesmo se ligaria intacto, sem passar por processamento, à célula apresentadora de antígeno por meio do Complexo de Histocompatibilidade Maior de Classe II (MHC classe II) e ao domínio V do receptor de linfócito T (TcR) em sítios de ligação diferentes dos que antígenos comuns se ligariam e desencadearia ativação imunológica exacerbada, levando à produção e liberação excessivas de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 1 (IL-1), IL-2, entre outras (SAKURAI, 2018).

As células natural killer, linfócitos B, atividade de endotoxina e efeito tóxico sobre o endotélio também seriam ativadas, porém ainda não há confirmação dessa teoria (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009). Em resumo, o que se sabe é que, em conjunto, variantes genéticas predis põem ao desenvolvimento de DK e fatores adicionais parecem ser necessários para a expressão da doença (SAKURAI, 2018). Se a DK é desencadeada por agentes infecciosos em indivíduos geneticamente predispostos ou se é um distúrbio autoinflamatório primário permanece uma questão ainda sem resposta (HEDRICH; SCHNABEL; HOSPACH, 2018)

Histologicamente, a DK leva a alterações inflamatórias sistêmicas: pericardite, miocardite, vasculites diversas, meningite asséptica, pneumonite, linfadenite e hepatite. Nos estádios iniciais, as células endoteliais se tornam edemaciadas, com destruição nuclear e inflamação da camada adventícia. Verifica-se, inicialmente, infiltrado inflamatório com predominância de neutrófilos, transitando, em seguida, para infiltrado mononuclear, com predomínio de linfócitos T CD8⁺ e imunoglobulina IgA (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009).

Nas artérias coronárias ocorre inflamação da camada média, com edema e necrose de células musculares, progredindo para todo o vaso. Por fim, ocorre degeneração das lâminas elásticas interna e externa, não se podendo mais distinguir os vasos afetados, além da consequente perda da integridade estrutural e formação dos aneurismas (NELSON, 2009).

Outro fator presente na DK é a proliferação de fibroblastos. As metaloproteinases de matriz têm papel fundamental no processo de remodelamento arterial, podendo ocorrer estenoses, calcificações e formação de trombos. No período de semanas a meses ocorre fibrose progressiva como resultado desse processo inflamatório (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009) (SAKURAI, 2018).

O curso da DK é dividido em três fases clínicas: aguda, subaguda e de convalescença. A fase aguda dura de uma a duas semanas e inclui os critérios diagnósticos, destacando-se a febre. Outros achados clínicos também são associados. Pode haver miocardite, derrame pericárdico, meningite asséptica (10-25%), diarreia (15%), disfunção

hepática (5%), uveíte (17%) e artrite e/ou artralgia (30%), com necessidade de intervenção diagnóstica e terapêutica precoce. A fase subaguda dura cerca de quatro semanas e inclui descamação periungueal, trombocitose, formação de aneurismas coronarianos, além do risco de morte súbita ser maior nesse período (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009).

Em todos os casos, a DK se inicia com um quadro de febre alta de início agudo, queda do estado geral e redução da reatividade das crianças, o que termina por complicar o exame físico e atrapalhar o diagnóstico (HEDRICH; SCHNABEL; HOSPACH, 2018). Há ainda exantema heterogêneo generalizado (> 90%), eritema palmoplantar (80%), conjuntivite simétrica não purulenta (80-90%) e linfadenopatia cervical unilateral (> 1,5cm; 50%). Na linfadenite, os linfonodos afetados são indolores ou pouco dolorosos, não flutuantes e não supurativos e há eritema adjacente (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009).

Enantema mucoso de orofaringe, com lábios rachados e/ou vermelhos também está incluído no espectro clínico da doença (80-90% dos casos) e verifica-se língua em aspecto de framboesa (eritema intenso com hipertrofia papilar), porém sem a ocorrência de ulcerações e exsudato faríngeo (SAKULCHIT; BENSELER; GOLDMAN, 2017).

O rash cutâneo do paciente com DK é inespecífico, heterogêneo, não pruriginoso e quase sempre surge até o quinto dia de febre. Podem haver lesões maculopapulares eritematosas e difusas (forma mais comum), além de rash tipo urticariforme, escarlatiniforme, eritrodérmico, purpúrico, eritema multiforme-like e, em casos mais raros, micropústulas em superfícies extensoras. Não se relatam lesões vesicobolhosas na apresentação da doença (NELSON, 2009).

Sintomas adicionais podem estar presentes na apresentação clínica da DK, sendo as mais comuns a uveíte anterior, que pode ocorrer em até 80% dos pacientes, e artrite de pequenas articulações, que ocorre em até 15% dos casos. Após várias semanas, pode ocorrer ainda descamação periungueal e/ou perianal e anomalias ungueais denominadas linhas de Beau (HEDRICH; SCHNABEL; HOSPACH, 2018).

Entretanto, toda a sintomatologia tradicional completa descrita até aqui não abrange todos os pacientes com DK. Até 36% dos pacientes não cumprem os critérios diagnósticos para a doença e podem ser facilmente subdiagnosticados. Esse é o grupo de pacientes com a chamada “DK incompleta”, os quais apresentam um alto risco para o surgimento de complicações devido ao atraso no diagnóstico que frequentemente acontece (HEDRICH; SCHNABEL; HOSPACH, 2018).

O diagnóstico da DK se dá pela presença de febre duradoura que persiste por cinco dias ou mais, associada a quatro dos outros cinco critérios clínicos: Conjuntivite não

purulenta; língua framboesiforme, eritema e edema de orofaringe com fissuras e eritema labial; eritema e edema de mãos e pés com descamação periungueal; exantema escarlatiniforme, morbiliforme ou polimórfico e, por fim, linfonodomegalia cervical.

Os termos “Kawasaki atípico” e “Kawasaki incompleto” confundiam-se no passado, mas hoje se prefere o termo “incompleto”, já que os pacientes com essa modalidade não possuem os sinais clínicos necessários para preencher os critérios diagnósticos (LOTITO *et al.*, 2009).

O ecocardiograma é um exame de grande valia na história natural da DK, desde o diagnóstico até o seguimento dos pacientes. As principais alterações ecocardiográficas incluem aneurismas de coronárias (incomum antes dos 10 dias de evolução), achados compatíveis com arterite coronária, derrame pericárdico, disfunção do ventrículo esquerdo e regurgitação mitral. O ecocardiograma tem papel fundamental também no diagnóstico das formas incompletas da DK, já que nelas estão presentes também as alterações cardiovasculares próprias da doença (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009).

A incidência exata de DK incompleta não é conhecida, mas estima-se que 10% de todos os casos seguem essa apresentação, sendo mais frequente em lactentes menores de 6 meses, os quais também têm maior chance de desenvolver aneurisma coronariano (65% x 19%) e de serem tratados tardiamente (LOTITO *et al.*, 2009)

De maneira geral, o diagnóstico da DK incompleta inclui a presença de febre por mais de cinco dias, associada a pelo menos dois dos critérios clínicos tradicionais. Deve haver uma correlação entre a apresentação clínica e critérios laboratoriais, com, no mínimo, três dos seis critérios presentes: albumina < 3g/dl, anemia para a idade, leucócitos acima de 15.000/mm³, plaqueta > 450.000/mm³ (após 7º dia), ALT/AST > 50 U/L e leucocitúria.

O diagnóstico diferencial é importante nos casos de febre prolongada em crianças, sendo os casos mais comuns infecções virais. Dependendo das apresentações clínicas, as infecções por Adenovírus, Parvovírus, Herpes e Epstein Barr devem ser consideradas. No sarampo, o exantema e o enantema podem se assemelhar com os da DK. Na escarlatina, o exantema, o enantema e a linfadenite cervical se assemelham a sintomas de DK. No entanto, a amigdalite purulenta e a ausência de conjuntivite na febre da escarlatina podem ajudar a diferenciar as duas entidades. É de fundamental importância, ao longo do processo diagnóstico, o cuidado para não perder os casos atípicos, os quais são mais propensos às complicações (HEDRICH; SCHNABEL; HOSPACH, 2018).

3.2 TRATAMENTO

O tratamento mais específico para a DK é a administração da imunoglobulina endovenosa (IGIV) na dose de 2g/kg em infusão única, durante período que varia de 10 a 12 horas (nível de evidência A). A aspirina (ácido acetilsalicílico) consistia na terapêutica disponível antes do advento da IGIV e permanece até os dias atuais associada à imunoglobulina, por recomendação da *American heart Association* (AHA), em altas doses na fase aguda (80-100mg/kg). Após a cessação da febre, diminui-se a dose para 3-5 mg/kg por 6 a 8 semanas. No Japão, a dose de aspirina usada no tratamento da DK é considerada intermediária (30-50 mg/kg) (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009).

Altas doses do AAS apresentam efeito anti-inflamatório e doses mais baixas estão relacionadas à inibição da agregação plaquetária. Na fase aguda a dose da aspirina é dividida em quatro tomadas diárias para potencializar o efeito anti-inflamatório da IGIV, mas isoladamente não diminui a frequência de complicações coronarianas, segundo estudos de meta-análise da última década, havendo ainda necessidade de estudos complementares sobre o assunto (SAKULCHIT; BENSELER; GOLDMAN, 2017).

O AAS pertence ao grupo dos fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais, com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. Altas doses orais são usadas para o alívio da dor e nas afecções febris menores. Age inibindo a agregação plaquetária pelo bloqueio da síntese do tromboxano A₂ nas plaquetas. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da ciclooxigenase (COX-1). Esse efeito inibitório é especialmente acentuado nas plaquetas, pois estas células não são capazes de sintetizar novamente essa enzima. Acredita-se que o AAS ainda tenha outros efeitos inibitórios plaquetários, sendo usado para várias indicações relativas ao sistema vascular (GOODMAN, 2006).

O tempo de uso da aspirina em altas doses varia entre as instituições. Muitos centros hospitalares reduzem a dose após período de 48 a 72 horas de estado afebril, enquanto outros serviços mantêm o AAS por 14 dias em altas doses, estendendo-o por mais 48 ou 72 horas depois da cessação da febre (HEDRICH; SCHNABEL; HOSPACH, 2018). É feita, em seguida, a diminuição da dose do AAS a 3-5mg/kg/dia e mantida assim por período de seis a oito semanas a partir do início da doença (nível C de evidência). Para crianças com complicações cardíacas, a aspirina é mantida permanentemente (nível B de evidência) (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009)

O uso de altas doses de AAS, entretanto, não é livre de efeitos colaterais, por vezes graves. A síndrome de Reye, doença decorrente de infecções virais e uso abusivo de medicamentos originados dos salicilatos (que incluem a aspirina), é uma complicação

relativamente presente ao longo do tratamento da DK e que causa encefalite e rápido acúmulo de gordura hepática. A sintomatologia inclui cefaleia, vômitos, sonolência, irritabilidade, mudanças de personalidade, desorientação, delírio, diplopia, convulsões e falência hepática. Há ainda indícios de que as doses altas da aspirina provoquem anemia ferropriva, visto que seu uso aumenta os níveis de hepcidina plasmáticos, a qual, por sua vez, inibe a liberação das reservas de ferro do organismo (GOODMAN, 2006).

As vacinações com vírus vivo atenuado devem ser adiadas por, pelo menos, 11 meses após a administração da IGIV, devido à redução da imunogenicidade pelos anticorpos passivos presentes nas vacinas. Nos casos refratários à associação de IGIV e aspirina, pode-se lançar mão dos corticosteroides. Há estudos que comprovam que o uso de esteroides diminui as concentrações de proteína C-reativa e VHS. O esquema mais utilizado é o de pulsoterapia com metilprednisolona na dose de 30 mg/kg/dia, infundida uma vez ao dia durante três dias. Nos casos refratários entram os imunossupressores nos esquemas de tratamento, tais como ciclosporinas, ciclofosfamida e metotrexato (CASTRO; COSTA; URBANO, 2009).

4 PERCURSO METODOLÓGICO

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa de literatura, cujo método de pesquisa tem como objetivo sumarizar os trabalhos já realizados e obter conclusões a partir de um assunto de interesse, gerando conhecimentos científicos propícios a toda uma classe profissional (BAPTISTA *et al.*, 2012).

A revisão integrativa representa um dos mais amplos métodos de revisão científica. Configura-se como um tipo de revisão da literatura que reúne resultados e conclusões de estudos desenvolvidos mediante diferentes metodologias, permitindo aos revisores sintetizar resultados sem ferir a filiação epistemológica dos estudos empíricos incluídos. É necessário, portanto, que os revisores procedam à análise e à síntese dos dados primários de forma sistemática e rigorosa para que não haja desatinos epistemológicos (SOARES *et al.*, 2014).

A primeira fase corresponde à elaboração da pergunta norteadora e é nela que se delinea o tema a ser abordado e se formula a questão que guiará o estudo. Em seguida, realiza-se a pesquisa na base de dados, sendo necessária a escolha correta dos descritores ou palavras-chave que serão utilizadas nesse processo (URSI, 2005).

Em busca de um tema relevante para a prática clínica, que também possuísse controvérsias que pudessem ser investigadas em uma revisão integrativa da literatura, optou-se por abordar a seguinte pergunta norteadora: o uso de aspirina em altas doses realmente apresenta relevância clínica no tratamento da DK?

Na segunda fase se estabelecem os critérios para seleção da amostra, com realização da busca na base de dados. A pesquisa foi realizada nos bancos de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), na base de dados internacional Medical Published – Service of the U.S National Library of Medicine (PubMed) e na base de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO). Os descritores utilizados foram: Kawasaki disease, aspirin dose, ASA dose, coronary aneurism, doença de Kawasaki e dose de aspirina, agrupados em pares e intercalados pelo operador booleano AND.

Os critérios adotados para inclusão dos artigos foram: publicações do período entre 1998 a 2018, com resumos e textos completos disponíveis em visualização gratuita ou paga nos bancos de dados utilizados na pesquisa e que abordassem a DK, com ênfase ao seu tratamento, e as doses de aspirina empregadas em sua terapêutica. Os critérios de exclusão envolveram trabalhos que não priorizassem o tratamento da DK, artigos já encontrados em buscas anteriores (duplicados), teses, monografias ou relatos de caso.

Na terceira etapa, o pesquisador realiza a categorização dos estudos obtidos, onde adquire ferramentas que possibilitem organizar as informações de todos os artigos escolhidos, utilizando ferramentas apropriadas, com a finalidade de possibilitar um resumo dos principais e mais complexos aspectos e evitar erros na avaliação. Neste estudo foram elaboradas tabelas contendo as principais informações de cada artigo (autor, título, tipo de estudo e periódico responsável pela publicação). A ficha padronizada de categorização dos artigos deste trabalho encontra-se no ANEXO 1.

É essencial o emprego da uniformização na análise de cada um dos artigos, levando em consideração a metodologia, a abrangência e os resultados da pesquisa (URSI, 2005). Com essa finalidade, foi elaborada uma matriz de análise mais detalhada para os artigos, a qual inclui a identificação do trabalho, os autores, tipo de publicação, ano de publicação, detalhamentos metodológicos, resultados e conclusões atingidas, favorecendo a obtenção de um estudo completo e livre de erros de interpretação.

Na quarta etapa foi realizada uma análise minuciosa dos dados apresentados em cada artigo. Em um primeiro momento, se observou os artigos individualmente e foram extraídas as principais informações para, em seguida, compará-los coletivamente, com a finalidade de se obter concordâncias, discordâncias e até mesmo possíveis complementações de um trabalho para outro, a fim de se chegar à resposta da pergunta norteadora do tema abordado.

A quinta etapa inclui a apresentação da síntese do conhecimento, em que se faz um apanhado geral de tudo o que se pôde obter da análise dos artigos e se avaliam todos os trabalhos, com emprego do senso crítico alinhado à metodologia proposta.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram aplicados os filtros “texto completo”, “texto publicado há até 20 anos” e “humanos”. As seqüências das buscas nas bases de dados, dos resultados obtidos e da triagem dos artigos encontram-se descrita nas figuras a seguir:

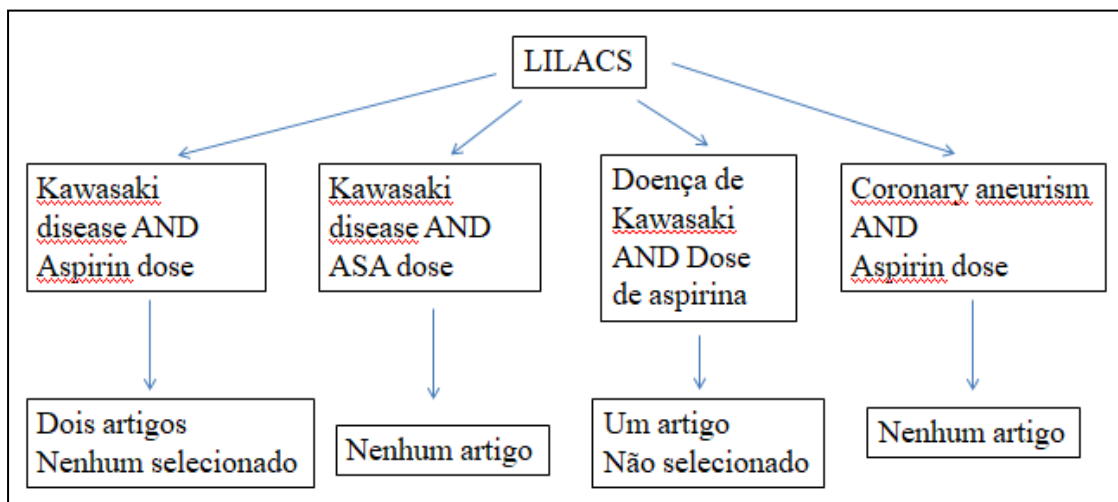


Figura 1 – Fluxograma de buscas na base de dados LILACS

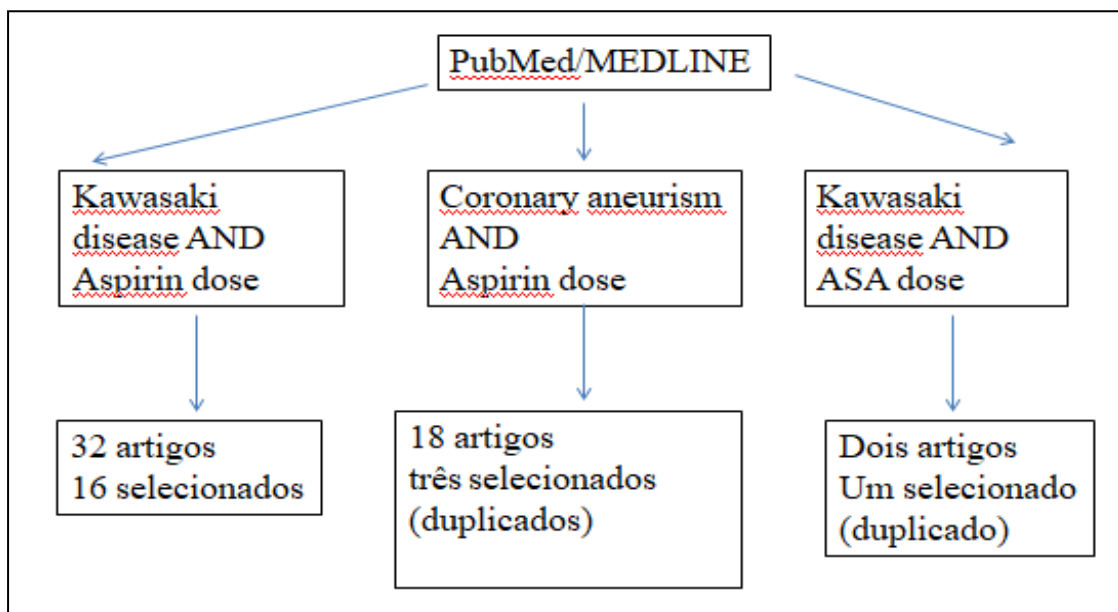


Figura 2 – Fluxograma de buscas na base de dados PubMed/MEDLINE

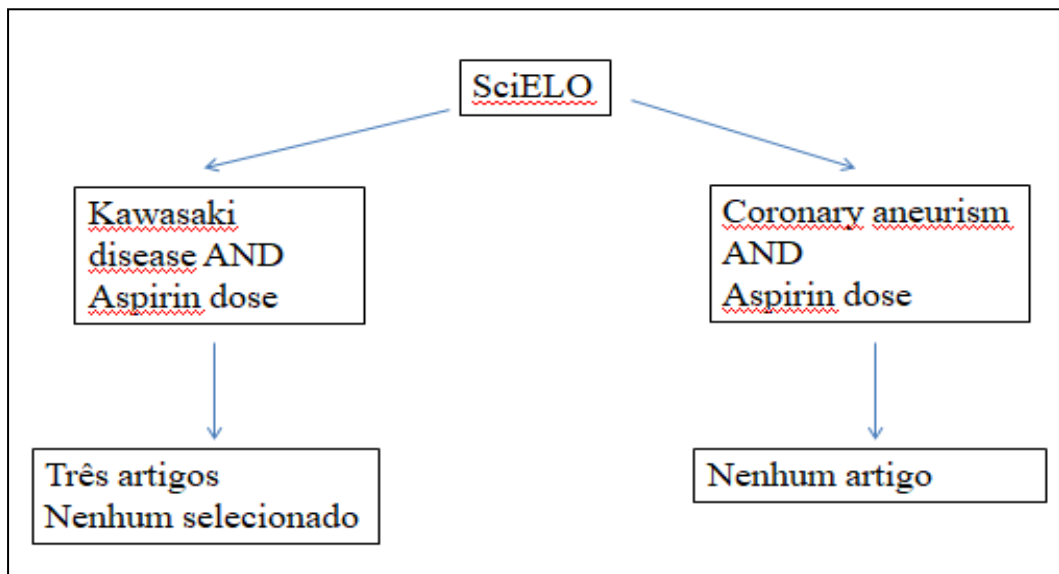


Figura 3 – Fluxograma de buscas na base de dados SciELO

Após a etapa de pesquisa, em que foi feita leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados, foram obtidos 18 artigos no PubMed. Posteriormente foi realizada a leitura detalhada e rigorosa desses artigos, com o objetivo de avaliar se os mesmos atendiam aos objetivos da pesquisa e se adequavam à metodologia adotada. Ao final, foram selecionados oito artigos para a presente revisão, dos quais cinco são disponíveis gratuitamente e três são de visualização paga. O fluxograma a seguir descreve essa etapa:

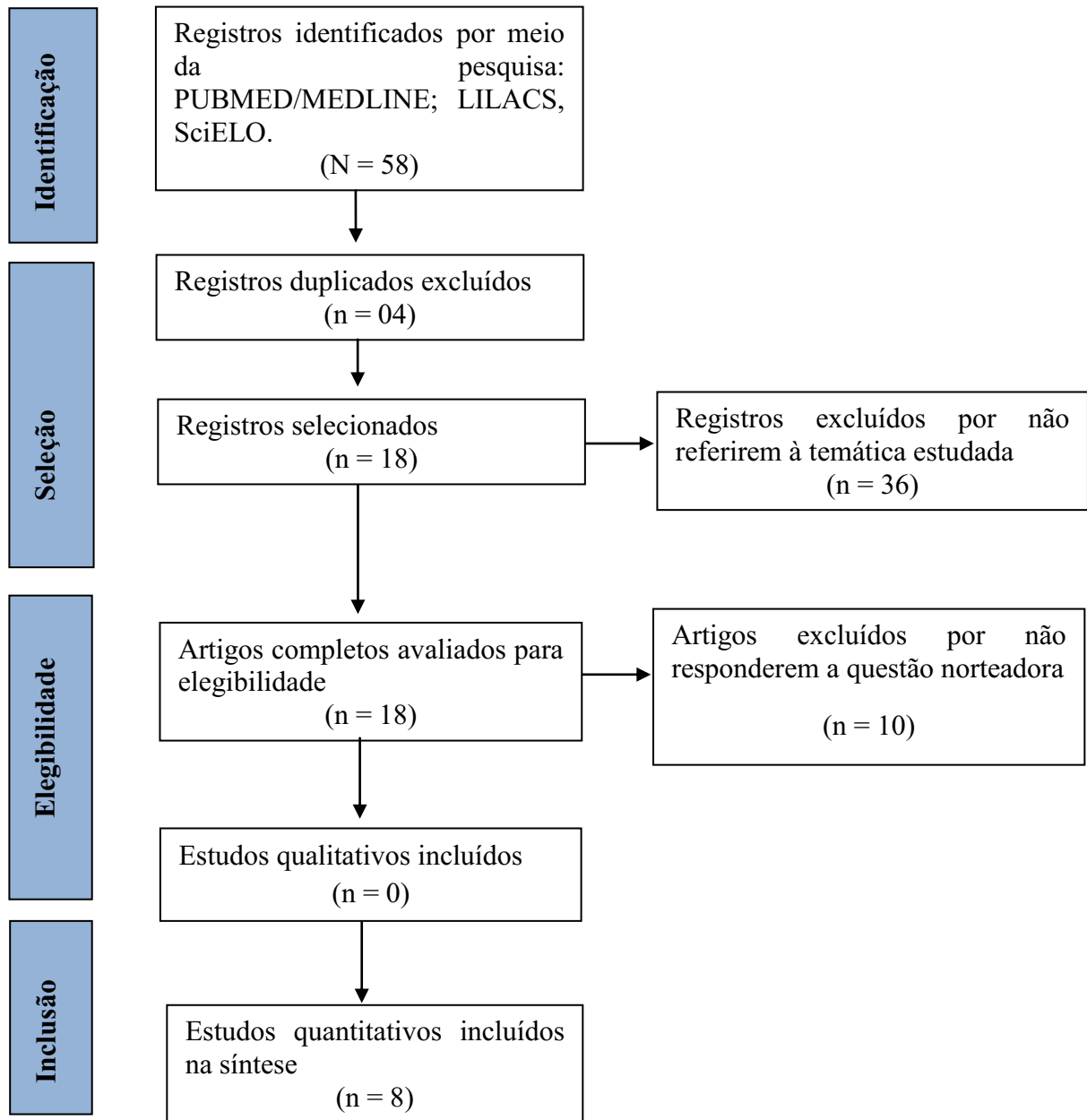


Figura 4 – Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos: LILACS, SciELO, Pubmed/MEDLINE

Periódicos relacionados à área de pediatria destacaram-se na temática relacionada ao uso da aspirina no tratamento farmacológico da DK, totalizando cinco artigos. Foram eles: *Indian Journal Pediatrics*, *Pediatrics*, *Korean Journal of Pediatrics*, *BMC pediatrics* e *Pediatric Research*. Os três artigos restantes pertencem aos periódicos *Korean Circulation Journal*, *Arthritis Care & Research* e *PLOS ONE*. Quatro artigos (50%) são de origem asiática, fato que aponta a grande relevância clínica-epidemiológica que a DK possui naquele

continente. Vale ressaltar que dois trabalhos (25%) pertencem a KUO e colaboradores (um do ano de 2015 e outro de 2018), autores que se destacam no estudo da DK na Ásia.

Quanto à data das publicações, um artigo (12,5%) foi publicado em 2013, um (12,5%) em 2014, outro (12,5%) em 2015, dois (25%) em 2017 e três (37,5%) em 2018. Quanto ao idioma encontrado, todos os artigos (100%) foram publicados em inglês. Em relação ao delineamento metodológico dos estudos abordados na revisão, quatro (50%) correspondem a estudos retrospectivos longitudinais, dois (25%) a estudos de caso e controle, um (12,5%) a estudo Coorte e um (12,5%) a ensaio clínico randomizado. No que concerne aos níveis de evidência, dois trabalhos (25%) apresentam nível de evidência III, cinco (62,5%) apresentam nível de evidência II e um trabalho apenas (12,5%) apresenta nível I de evidência, de acordo com *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* (2001).

Os quadros a seguir apresentam a caracterização dos artigos selecionados, incluindo sínteses dos principais aspectos de interesse para o presente estudo (objetivos, metodologia e desfechos). A ordem de disposição das informações segue a ordem cronológica de publicação dos artigos originais:

Quadro 01 - Caracterização dos estudos incluídos.

Estudo	Autor/ano	Título	Tipo de estudo	Nível de evidência	Periódico
01	LEE <i>et al.</i> /2013	<i>Is High-Dose Aspirin Necessary in the Acute Phase of Kawasaki Disease?</i>	Estudo de caso e controle	III	Korean Circulation Journal
02	RAHBARIMANESH <i>et al.</i> /2014	<i>Comparison of High-Dose versus Low-Dose Aspirin in the Management of Kawasaki Disease</i>	Estudo de caso e controle	III	Indian Journal of Pediatrics
03	KUO <i>et al.</i> /2015	<i>High-Dose Aspirin is associated with Anemia and Does Not Confer Benefitto Disease</i>	Estudo retrospectivo (longitudinal)	II	PLOS ONE
04	DALLAIRE <i>et al.</i> /2017	<i>Aspirin Dose and Prevention</i>	Coorte	II	Pediatrics

		<i>of coronary abnormalities in Kawasaki disease</i>			
05	YOO; KIM; KIL, 2017	<i>The outcome of short-term low-dose aspirin treatment in Kawasaki disease based on inflammatory markers</i>	Estudo retrospectivo (longitudinal)	II	Korean Journal of Pediatrics
06	KUO <i>et al.</i> / 2018	<i>Effectiveness of intravenous immunoglobulin alone and intravenous immunoglobulin combined with high-dose aspirin in the acute stage of Kawasaki disease: study protocol for a randomized controlled trial</i>	Ensaio clínico randomizado	I	BMC pediatrics
07	DHARANJANI <i>et al.</i> / 2018	<i>Aspirin dose in Kawasaki disease – the ongoing battle</i>	Estudo retrospectivo (longitudinal)	II	Arthritis Care & Research
08	MIGALLY <i>et al.</i> /2018	<i>Duration of high-dose aspirin therapy does not affect long-term coronary artery outcomes in kawasaki disease</i>	Estudo retrospectivo (longitudinal)	II	Pediatric research

Quadro 02 - Síntese do estudo 01, de autoria de LEE *et al.*, 2013.

Objetivos

- Avaliar o efeito do tratamento sem altas doses de aspirina na fase aguda da DK e determinar se a aspirina em altas doses é necessária para a terapia aguda da DK, mesmo com o advento da IVIG.

Coleta de dados
<ul style="list-style-type: none"> - n = 180 crianças que preencheram os critérios diagnósticos de DK, em que 51, sendo 30 (58,8%) do sexo masculino e 21 (41,2%) do sexo feminino, com idade entre 2,5 meses e 11,5 anos; foram incluídas no grupo de estudo e 129 no grupo controle. - Grupo de estudo recebeu IVIG na dose padrão por 20 dias sem aspirina e, após a diminuição da febre, doses baixas de aspirina. - Grupo controle recebeu IVIG na dose padrão associado a altas doses de aspirina (80-100 mg/kg) e doses baixas após a defervescência. - Foram colhidos exames laboratoriais para avaliação do processo inflamatório e realizados exames de imagem para detecção de anormalidades coronarianas.
Desfecho
<ul style="list-style-type: none"> - A resistência a IVIG foi semelhante em ambos os grupos. - Duração da febre foi menor no grupo controle. - Os níveis de PCR foram semelhantes em ambos os grupos. - Não houve diferença entre a incidência de CALs entre os grupos.

Fonte: Elaborado pelo autor. Adaptado de LEE *et al.*, 2013

Quadro 03 - Síntese do estudo 02, de autoria de RAHBARIMANESH *et al.*, 2014.

Objetivos
<ul style="list-style-type: none"> - Comparar a eficácia de doses altas e doses baixas de aspirina no tratamento da fase aguda da DK.
Coleta de dados
<ul style="list-style-type: none"> - n = 69 crianças diagnosticadas com DK. Todos receberam tratamento com IVIG na dose padrão. Grupo 1 (27 crianças) recebeu doses altas de aspirina (80-100 mg/kg) durante 14 dias e doses baixas (3-5 mg/kg) por mais 6 a 8 semanas. Grupo 2 (grupo de estudo) incluiu 42 crianças e recebeu aspirina na dose baixa (3-5 mg/kg) por 8 a 10 semanas, caso não houvesse aneurismas na ecocardiografia.
Desfecho
<ul style="list-style-type: none"> - Não houveram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em relação a duração da febre ($41,96 \pm 19,63$ no Grupo 1 e de $46,00 \pm 50,49$ no Grupo 2; $P = 0,694$); febre persistente (14,8% dos casos no Grupo 1 e 11,9% dos casos no Grupo 2, $P = 0,729$); duração do internamento ($6 \pm 1,3$ dias no Grupo 1 e de $6,36 \pm 2,80$ dias no Grupo 2, $P = 0,540$) e formação de novos aneurismas (um caso no grupo 1 e dois casos no grupo 2, $P = 1,000$). - O estudo admitiu não ter força suficiente para avaliar as diferenças entre os dois regimes em relação à formação de CALs.

Fonte: Elaborado pelo autor. Adaptado de RAHBARIMANESH *et al.*, 2014

Quadro 04 - Síntese do estudo 03, de autoria de KUO *et al.*, 2015.

Objetivos
<ul style="list-style-type: none"> - Comparar a eficácia do tratamento, o grau de anemia e inflamação e as alterações na hepcidina sérica em crianças que receberam uma combinação de altas doses de aspirina e IGIV na fase aguda da DK, e aquelas que receberam IGIV sozinho.
Coleta de dados
<ul style="list-style-type: none"> - n = 851 pacientes. Os pacientes com DK de dois centros médicos foram analisados retrospectivamente de 1999 a 2009. Todos os pacientes foram tratados inicialmente com uma

dose única de IVIG (2 g/kg) como tratamento padrão. No grupo 1 (N = 305), aspirina em altas doses foi prescrita (> 30 mg / kg / dia) até a febre diminuir, e então aspirina em baixas doses (3 a 5 mg/kg/dia) foi prescrita até resolução da inflamação. No grupo 2 (N = 546), aspirina em baixas doses foi prescrita sem aspirina em altas doses. Dados laboratoriais foram coletados para análise em ambos os grupos.

Desfecho

- Não houve diferenças significativas entre o grupo 1 e o grupo 2 em termos de sexo (p = 0,51), taxa de resistência de IVIG (31/305 vs. 38/546, p = 0,07), formação de CAL (52/305 vs. 84/546 , p = 0,67) e duração da hospitalização ($6,3 \pm 0,2$ vs. $6,7 \pm 0,2$ dias, p = 0,13).
- o grupo 1 apresentou níveis significativamente mais baixos de hemoglobina (p = 0,006) e PCR mais alta (p <0,001), assim como menor decréscimo no nível de PCR (p = 0,012). houve também um nível sérico mais alto de hepcidina e uma diminuição tardia no nível de hepcidina após receber IVIG no grupo 1 (p = 0,04 e 0,02, respectivamente).
- Concluiu que altas doses de aspirina na fase aguda da DK podem prejudicar a melhora dos marcadores inflamatórios após a terapia com IGIV, mas não afeta os resultados do tratamento. A aspirina em altas doses também causou um nível mais baixo de hemoglobina que foi associado com um maior nível de hepcidina após o tratamento com IVIG. Sugeriu-se que é desnecessário que as crianças recebam altas doses de aspirina na fase aguda da DK, uma vez que não foram encontrados benefícios significativos na prevenção do insucesso da terapia com IVIG, na formação de CAL ou até mesmo no encurtamento da duração da febre.

Fonte: Elaborado pelo autor. Adaptado de KUO *et al.*, 2015

Quadro 05: Síntese do estudo 04, de autoria de DALLAIRE *et al.*, 2017.

Objetivos

- Avaliar a não inferioridade do AAS em uma dose antiplaquetária na DK aguda na prevenção de anormalidades coronarianas

Coleta de dados

- n = 1213 indivíduos, incluídas crianças de 0 a 10 anos de idade com DK aguda entre 2004 e 2015, de cinco instituições, das quais duas usam doses baixas de AAS (3-5 mg/kg por dia) e três usam altas doses de AAS (80 mg/kg por dia). Os desfechos foram anormalidades coronarianas definidas como um diâmetro arterial de AC com um escore $z \geq 2,5$.
- Avaliou-se a diferença de risco de CALs de acordo com a dose de AAS. Dividiu-se a amostra em dois grupos: grupo 1 (alta dose) com N = 848 e grupo 2 (baixa dose) com N = 365. Todos os indivíduos receberam AAS e imunoglobulina intravenosa dentro de 10 dias após o início da febre.

Desfecho

- Não houve diferença no risco de CALs na dose baixa em comparação com o grupo AAS de alta dose (22,2% vs 20,5%). A diferença de risco ajustada para potenciais fatores de confusão foi de 0,3% (intervalo de confiança de 95% [IC]: -4,5% a 5,0%). A diferença de risco ajustada para CALs persistentes no seguimento de 6 semanas foi de -1,9% (IC 95%: -5,3% para 1,5%).
- Concluiu que, em conjunto com a IGIV, doses baixas de AAS não apresentam inferioridade se comparadas a doses altas no tratamento da fase aguda da DK em relação à formação de anormalidades coronarianas.

Fonte: Elaborado pelo autor. Adaptado de DALLAIRE *et al.*, 2017

Quadro 06: Síntese do estudo 05, de autoria de YOO; KIM; KIL, 2017.

Objetivos
- Investigar o resultado clínico do tratamento com aspirina em baixas doses a curto prazo, com base nos níveis de marcadores inflamatórios e trombóticos.
Coleta de dados
- n = 84 pacientes com DK - Revisão retrospectiva dos prontuários de pacientes com DK hospitalizados no Hospital Universitário Nacional de Chungnam, entre setembro de 2012 e maio de 2014. O tratamento com aspirina em baixas doses foi iniciado após a defervescência. Marcadores inflamatórios (contagem de leucócitos, velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa) e marcadores trombóticos (D-dímero) foram monitorados em seguimentos realizados em intervalos de 1 a 2 semanas. - A administração de aspirina em baixas doses foi interrompida quando ambos os marcadores foram normalizados e não foram observadas complicações cardiovasculares.
Desfecho
- No início do tratamento com aspirina em baixas doses, 9 pacientes apresentavam lesões na artéria coronária e 75 não. - Quando a administração de aspirina em baixas doses foi interrompida no momento em que os níveis dos marcadores inflamatórios foram normalizados, não surgiram novas CALs durante o acompanhamento em 6 a 8 semanas. - Concluiu que a maioria dos níveis de marcadores inflamatórios foram normalizados dentro de 3-4 semanas após a fase aguda da DK e novas complicações cardiovasculares não se desenvolveram no tratamento a curto prazo com aspirina, com base em marcadores inflamatórios, achados clínicos e ecocardiografia.

Fonte: elaborado pelo autor. Adaptado de YOO, KIM, KIL, 2017

Quadro 07 - Síntese do estudo 06, de autoria de KUO *et al.*, 2018.

Objetivos
- Avaliar se a IGIV sozinha como terapia primária na fase aguda da DK é tão eficaz quanto a IGIV combinada com a terapia com alta dose de aspirina, no que diz respeito à inibição do desenvolvimento de CALs (com um seguimento de 6 a 8 semanas).
Coleta de dados
- Realizado com pacientes de três centros médicos de Taiwan. As crianças foram divididas em um grupo de teste (que recebe apenas IVIG) ou um grupo padrão (que recebe IGIV mais altas doses de aspirina) para o tratamento da fase aguda da DK. Todos os pacientes receberam IVIG (2 g / kg) durante 12 h, juntamente com (grupo 1) ou sem (grupo 2) aspirina em altas doses. Após o desaparecimento da febre, a aspirina em baixas doses (3-5 mg / kg / dia) foi mantida até 6 a 8 semanas. Todos os pacientes do grupo de estudo recebem IVIG (2 g/kg) durante 12 h, mais aspirina em altas doses (80-100 mg/kg/dia) até a febre diminuir. Com a defervescência, a aspirina em baixas doses (3 a 5 mg / kg / dia) foi prescrita até 6 a 8 semanas após o início da doença. O principal parâmetro é a monitoração de CALs, que é descrito como o diâmetro luminal maior de 3,0 mm em uma criança com menos de 5 anos de idade ou maior que 4,0 mm naqueles com 5 anos ou mais, quando o diâmetro interno de um segmento é 1,5 vezes ou maior que o de um segmento adjacente, ou quando o contorno luminal é claramente irregular ou tem um escore $Z > 2,5$.
Desfecho

- O estudo sugeriu que o tratamento com altas doses de aspirina pode não estar correlacionado com maiores benefícios em relação à formação de CAL, resistência a IGIV e menor tempo de internação hospitalar. Sugere também a necessidade de mais estudos controlados randomizados sobre o tema.

Fonte: Elaborado pelo autor. Adaptado de KUO *et al.*, 2018

Quadro 08 - Síntese do estudo 07, de autoria de DHARANJANI *et al.*, 2018.

Objetivos
- Avaliar o impacto da dose de AAS na resistência de IGIV (definida como administração de uma segunda dose de IGIV), além de comparar a duração do internamento e a incidência de CALs.
Coleta de dados
- n = 249 - Revisados prontuários de pacientes com DK de dois centros canadenses que usaram a dosagem padrão de IGIV, mas o centro 1 usou AAS de baixa dose a partir do diagnóstico (3-5 mg/kg/dia) enquanto o centro 2 utilizou AAS inicial em altas doses (80-100 mg/kg/dia).
Desfecho
- Não houve diferenças significativas nas características basais entre os dois centros. O retratamento com uma segunda dose de IVIG foi necessário em 23% dos pacientes tratados com dose baixa de AAS, e em 8,7% dos pacientes tratados com altas doses de AAS (p = 0,003). Depois de ajustar para confundidores, a baixa dose de AAS associou-se a maior chance de resistência à IGIV (OR = 3,2, IC 95%) - O tempo médio de internação foi de 4,1 e 4,7 dias, respectivamente (p = 0,37). CALs foram observados em 2/117 e 6/125 pacientes do centro 1 e 2, respectivamente (p = 0,28). - Concluiu que a dose baixa de AAS foi associada a uma chance três vezes maior de retratamento com alta dose de AAS, sem diferença significativa na duração da internação ou na incidência de CALs.

Fonte: elaborado pelo autor. Adaptado de DHARANJANI *et al.*, 2018

Quadro 09 - Síntese do estudo 08, de autoria de MIGALLY *et al.*, 2018.

Objetivos
- Avaliar a experiência de um único centro de saúde e fatores de doença que podem afetar as práticas do clínico com relação à duração do HDA* no tratamento da DK, bem como o impacto da duração da HDA nos principais desfechos clínicos, incluindo o status de longo prazo de CALs até 15 meses após o diagnóstico, resistência à IGIV, duração da febre e normalização de marcadores inflamatórios.
Coleta de dados
- n = 103 (apenas os pacientes que receberam altas doses de aspirina). - Realizado no Masonic Children's Hospital da Universidade de Minnesota. Foram analisados os registros médicos de todas as crianças com diagnóstico de DK entre setembro de 2006 e dezembro de 2015. - Os pacientes foram categorizados como tendo recebido uma das três durações de HDA: 0 dias, 1-7 dias, ou mais de 7 dias. Foi realizada monitoração de diâmetro de AC, marcadores inflamatórios séricos, duração da febre e resistência à IGIV, com posterior comparação entre os três grupos.

Desfecho

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Regressão multivariada revelou que a duração do HDA não prediz o escore Z coronariano em 9-15 meses. Maior pontuação Z em tempo de diagnóstico foi associado a maior escore Z em 9-15 meses. - Concluiu que a duração do HDA não afetou desfechos clinicamente relevantes, particularmente a persistência de CALs. |
|---|

HDA: Aspirina em Altas Doses

Fonte: Elaborado pelo autor. Adaptado de MIGALLY *et al.*, 2018

Todos os artigos usaram o recurso comparativo como principal artifício metodológico, seja estabelecendo comparações entre o uso de doses baixas de aspirina contrapondo-se a doses altas do medicamento no tratamento da DK ou, como no caso de Migally *et al.* (2018), que relaciona durações diferentes de tratamento com altas doses de aspirina.

Todos os oito trabalhos utilizaram amostragens populacionais e em sete deles foi feita a divisão em dois grupos de pacientes: um em que eram administradas doses altas e outro em que eram administradas doses baixas de aspirina. Em comum, todos os pacientes, independente do grupo a que pertencessem, recebiam a IGIV na dose correta (2g/kg), fato que reforça ainda mais a importância dessa medicação como primeira linha para o tratamento da DK e coloca a aspirina como adjuvante nesse processo. Migally *et al.* (2018) dividiram a amostra em três grupos, mas em todos eles os pacientes recebiam doses altas de aspirina, diferindo apenas a duração do tratamento.

Os estudos investigaram a formação de aneurismas coronarianos ao longo dos tratamentos estabelecidos e, unanimemente, concluíram não haver diferenças significativas na incidência de CALs após a terapêutica da fase aguda da DK com altas ou baixas doses de aspirina, embora enfatizem a necessidade de mais estudos acerca do tema.

Outros autores disponíveis na literatura fazem as mesmas sugestões em relação à formação de CALs. Patel e Shulman (2015) e Takahashi; Oharaseki; Yokouchi (2018) reiteram que, embora a aspirina tenha sido um dos pilares do tratamento em DK por muitas décadas, nenhum estudo prospectivo confirmou que ela reduz a incidência de anomalias das artérias coronárias.

Ainda em relação à formação de CALs, Sakulchit, Benseler e Goldman (2017) apontam alguns estudos que sugerem que altas doses de AAS não reduzem lesões arteriais, com a possibilidade de que o medicamento possa, surpreendentemente, estar associado a uma maior incidência de anormalidades nesses vasos. No entanto, esses estudos podem apresentar

alguns vieses, principalmente no que diz respeito ao início do tratamento dessas crianças (SAKULCHIT; BENSELER; GOLDMAN, 2017).

Rahbarimanesh *et al.* (2014), mesmo tendo obtido as mesmas conclusões quanto à ineficácia da aspirina em prevenir sequelas arteriais, assumiram que seu estudo não teve força suficiente para avaliar as diferenças entre os dois regimes em relação à formação de CALs devido à pequena amostra populacional. Observa-se que houve uma constatação unânime entre todos os autores revisados que reforça a teoria de que o uso de aspirina na fase aguda da DK, seja em altas ou baixas doses, não altera a história natural da doença no que diz respeito à formação de aneurismas coronarianos.

YOO, KIM e KIL (2017) investigaram ainda a incidência de CALs caso a terapêutica com baixas doses de aspirina (3-5 mg/kg/dia) fosse interrompida antes do período de longo prazo preconizado após a resolução da febre (fases subaguda e de convalescença) que dura de 6 a 8 semanas, baseado na normalidade dos níveis séricos de marcadores inflamatórios (número de leucócitos, número de plaquetas, níveis de VHS, PCR e D-dímero). Os autores concluíram não haver diferença significativa na formação de CALs entre pacientes tratados ou não com aspirina, ainda que em baixas doses, após normalização sérica dos marcadores inflamatórios, comprovado por monitoração ecocardiográfica periódica.

Esse desfecho aponta que o emprego da aspirina não previne as complicações coronarianas também após a fase aguda da DK. No entanto, apenas um artigo abordou a interrupção do medicamento durante esse período, sendo necessários mais estudos que abordem os períodos subagudo e de convalescença da doença, a fim de se obterem mais evidências.

Em relação à resistência à IGIV, a qual se caracteriza pela ausência de melhora clínica e necessidade de administração de uma segunda dose da medicação, Lee *et al.* (2013), Rahbarimanesh *et al.* (2014), Kuo *et al.* (2015) e Kuo *et al.* (2018) concluíram não haver diferenças significativas entre a incidência de resistência à IGIV entre os grupos tratados com altas doses de aspirina e os tratados com baixas doses. Já Dharanjani *et al.* (2018) concluíram que os pacientes tratados com baixas doses de aspirina tiveram três vezes mais chances de apresentar resistência à IGIV se comparados ao grupo tratado com altas doses.

Vale ressaltar que a população estudada no trabalho de Dharanjani *et al.* (2018) foi oriunda de duas instituições de saúde do Canadá, superior às populações dos estudos de Lee *et al.* (2013) e Rahbarimanesh *et al.* (2014), porém inferior ao estudo de Kuo *et al.* (2015).

Atenta-se ainda para o fato de que os estudos de Kuo *et al.* foram realizados com pacientes do continente asiático, em que a incidência de DK completa é maior, enquanto o

estudo de Dharanjani *et al.* foi realizado em território ocidental (Canadá). A divergência quanto às conclusões desses estudos pode se dever às diferenças na amostragem citadas e à variação da incidência geográfica da DK, de acordo com os dados epidemiológicos disponíveis nas bases de dados.

A redução do tempo de duração e da intensidade da febre é outra ação atribuída à aspirina no tratamento da DK e que, ainda que supostamente o medicamento não previna a formação de CALs, lhe confere importância terapêutica. Em relação a esse parâmetro, Lee *et al.* (2013) constataram que a duração da febre foi menor nos pacientes do grupo controle, os quais receberam doses altas de aspirina. Em contrapartida, Rahbarimanesh *et al.* (2014) e os dois estudos de Kuo *et al.* (2015, 2018) não observaram diferenças na duração da febre ou mesmo da internação hospitalar, com sugestão destes últimos autores de que é desnecessário que as crianças recebam altas doses de aspirina na fase aguda da DK, já que não se observaram benefícios.

Com relação aos efeitos colaterais da aspirina, Kuo *et al.* (2015) observaram que, após o tratamento com IGIV, crianças recebendo altas doses de AAS tinham níveis significativamente mais baixos de hemoglobina quando comparados àqueles recebendo baixas doses de AAS, bem como nível de PCR mais alto. Houve também um nível sérico mais alto de hepcidina e uma diminuição tardia dessa substância após administração de IVIG.

Esses autores também monitoraram os níveis de marcadores inflamatórios sanguíneos ao longo do tratamento e perceberam que determinado número de pacientes que fizeram uso de altas doses de AAS apresentavam retardo na redução desses marcadores, principalmente a proteína C-reativa, o que denota um possível prolongamento do processo inflamatório.

Vale mencionar que algumas limitações foram encontradas pelo presente estudo: escassez de artigos com maior nível de evidência acerca do objeto de estudo em questão, a falta de trabalhos brasileiros (e conseqüentemente escritos em língua portuguesa) sobre o tema, prevalecendo os relatos de caso de DK na literatura, além das inúmeras divergências posológicas do AAS entre as instituições de saúde, o que dificulta comparações.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constatou-se que a aspirina é um medicamento da classe dos AINEs (Anti-inflamatórios não esteroidais) que, por muito tempo, foi utilizado como primeira linha para o tratamento da Doença de Kawasaki em altas doses, mas que viu sua importância diminuir com o advento da IGIV, passando a ser coadjuvante nesse processo. Entretanto, continua fazendo parte das recomendações oficiais da *American Heart Association* (AHA) para o tratamento dessa vasculite e seu uso clínico com essa finalidade é difundido globalmente.

Observou-se que, nos estudos incluídos na revisão, o uso da aspirina em altas doses não alterou o curso natural da DK a curto e médio prazos, não contribuiu para a prevenção de anormalidades coronarianas (principalmente aneurismas), não reduziu a duração da febre ou o tempo de internação hospitalar dos pacientes e retardou a normalização de marcadores sanguíneos de atividade inflamatória. Além disso, enumeraram-se alguns efeitos adversos relacionados às altas doses desse medicamento, o que possibilita questionar o custo-benefício dessa terapêutica.

Sugere-se que é necessário repensar a prescrição de aspirina em doses altas no tratamento da DK como prática obrigatória, visto que há indícios de que doses consideradas intermediárias (30-50mg/kg), já usadas no continente asiático, ou mesmo baixas doses apresentam os mesmos resultados com menos efeitos colaterais. A unificação dos protocolos de tratamento da doença também é importante para se evitar divergências entre as instituições de saúde, amparado por mais estudos experimentais sobre o tema.

REFERÊNCIAS

- ANTUNES, Sandra Azevedo; CANZIANI, Maria Eugênia Fernandes. Hepcidina: um importante regulador do metabolismo de ferro na doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 38, n. 3, p.351-355, 04 maio 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v38n3/pt_0101-2800-jbn-38-03-0351.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2018.
- BAPTISTA, Bruno Olegário *et al.* A sobrecarga do familiar cuidador no âmbito domiciliar: uma revisão integrativa. **Revista gaúcha de enfermagem**, Porto Alegre, p. 147-156, mar. 2012. Disponível em: <<https://seer.ufrgs.br/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/20048>>. Acesso em: 16 ago. 2018.
- BEHRMAN, Richard E.; JENSON, Hal B.; KLIEGMAN, Robert. **Nelson - Tratado de pediatria**. 18. ed. São Paulo: Elsevier, 2009.
- CASTRO Patrícia, URBANO Lilian, COSTA Izelda. Doença de Kawasaki. **An Bras Dermatol**. 2009;84(4):317-31. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v84n4/v84n04a02.pdf>>. Acesso em: 16 ago. 2018.
- DALLAIRE, Frederic *et al.* Aspirin Dose and Prevention of Coronary Abnormalities in Kawasaki Disease. **Pediatrics**, [s.l.], v. 139, n. 6, p.1-7, 2 maio 2017. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-0098>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28562282>>. Acesso em: 02 out. 2018.
- DENBY, Kara J; CLARK, Daniel e; MARKHAM, Larry W. Management of Kawasaki disease in adults. **Heart**, [s.l.], v. 103, n. 22, p.1760-1769, 27 jul. 2017. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311774>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751537>>. Acesso em: 01 out. 2018.
- DHANRAJANI, Anita *et al.* Aspirin Dose in Kawasaki Disease: The Ongoing Battle. **Arthritis Care & Research**, [s.l.], v. 70, n. 10, p.1536-1540, 7 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23504>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29287309>>. Acesso em: 13 set. 2018.
- DINIZ, Lílian Martins Oliveira *et al.* The diagnosis challenge of the incomplete Kawasaki disease. **Revista Médica de Minas Gerais**, [s.l.], v. 25, n. 1, p.115-119, 2015. GN1 Genesis Network. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20150019>>. Acesso em: 22 set. 2018.
- ELEFThERIOU, Despina *et al.* Authors' response to 'Aspirin dose for treatment of Kawasaki disease'. **Archives Of Disease In Childhood**, [s.l.], v. 100, n. 3, p.300-301, 25 nov. 2014. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2014-307798>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25425602>>. Acesso em: 22 nov. 2018.

GOODMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006;

HEDRICH, Christian M.; SCHNABEL, Anja; HOSPACH, Toni. Kawasaki disease. **Frontiers in pediatrics**, Università Degli Studi Di Bologna, Italy, p. 35-40, jul. 2018. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00198/full>>. Acesso em: 16 ago. 2018

KUO, Ho-chang *et al.* Effectiveness of intravenous immunoglobulin alone and intravenous immunoglobulin combined with high-dose aspirin in the acute stage of Kawasaki disease: study protocol for a randomized controlled trial. **Bmc Pediatrics**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.1-6, 22 jun. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-018-1180-1>. Disponível em: <<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1180-1>>. Acesso em: 01 out. 2018.

KUO, Ho-chang *et al.* High-Dose Aspirin Is Associated with Anemia and Does Not Confer Benefit to Disease Outcomes in Kawasaki Disease. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 12, p.1-8, 10 dez. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0144603>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26658843>>. Acesso em: 13 out. 2018.

LEE, Goni *et al.* Is High-Dose Aspirin Necessary in the Acute Phase of Kawasaki Disease? **Korean Circulation Journal**, [s.l.], v. 43, n. 3, p.182-186, 2013. The Korean Society of Cardiology (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.4070/kcj.2013.43.3.182>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23613695>>. Acesso em: 01 out. 2018.

LOTITO, Ana Paola Navarrette *et al.* Doença de Kawasaki. **Atualização de Condutas em Pediatria**, São Paulo, 22 jan. 2009. Departamento de reumatologia, p. 6. Disponível em: <http://www.spsp.org.br/site/asp/recomendacoes/Rec_44_Kawasaki.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2018.

MIGALLY, Karl *et al.* Duration of high-dose aspirin therapy does not affect long-term coronary artery outcomes in Kawasaki disease. **Pediatric Research**, [s.l.], v. 83, n. 6, p.1136-1145, 2 maio 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2018.44>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29554081>>. Acesso em: 01 out. 2018

PATEL, Rupal M.; SHULMAN, Stanford T.. Kawasaki disease: a comprehensive review of treatment options. **Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, [s.l.], v. 40, n. 6, p.620-625, 7 nov. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12334>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26547265>>. Acesso em: 20 nov. 2018.

RAHBARIMANESH, Aliakbar *et al.* Comparison of High-Dose versus Low-Dose Aspirin in the Management of Kawasaki Disease. **The Indian Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 81, n. 12, p.1403-1403, 8 abr. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-014-1437-0>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24710712>>. Acesso em: 01 out. 2018.

SAKULCHIT Teerenai; BENSELER, Susanne M.; GOLDMAN, Ran D. Acetylsalicylic acid for children with Kawasaki disease. **Canadian Family Physician**, Canadá, p. 607-609, ago. 2017. Disponível em: <<http://www.cfp.ca/content/63/8/607.long>>. Acesso em: 16 ago. 2018.

SAKURAI, Y. Autoimmune Aspects of Kawasaki Disease. **Journal Of Investigational Allergology And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 29, n. 4, p.1-30, 5 set. 2018. Esmon Publicidad, SA. <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0300>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30183655>>. Acesso em: 25 out. 2018.

SOARES, Cassia Baldini *et al.* Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. **Rev Esc Enferm USP**, São Paulo, p. 335-345, jan. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reusp/v48n2/pt_0080-6234-reusp-48-02-335.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2018.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Raquel. **Revisão integrativa: o que é e como fazer**. 2010. 5 p. Revisão (pós-graduação em enfermagem)-Faculdade de enfermagem do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2018.

TAKASHASHI K; OHARASEKI T; YOKOUCHI Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. **Clin Exp Immunol**, 2011; 164(1). 20-22. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29105353>>. Acesso em: 21 nov. 2018.

URSI Elizabeth Silva; GAVÃO Cristina Maria. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. [dissertação]. **Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo**, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto; 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v14n1/v14n1a17.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2018.

YAMAZAKI-NAKASHIMADA, Marco Antonio *et al.* IgG levels in Kawasaki disease and its association with clinical outcomes. **Clinical Rheumatology**, [s.l.], p.1-10, 20 out. 2018. Springer Nature America, Inc. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-018-4339-0>. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10067-018-4339-0>>. Acesso em: 01 out. 2018.

YOO, Jae Won; KIM, Ji Mok; KIL, Hong Ryang. The outcome of short-term low-dose aspirin treatment in Kawasaki disease based on inflammatory markers. **Korean Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 60, n. 1, p.24-29, 2017. Korean Pediatric Society. <http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2017.60.1.24>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28203257>>. Acesso em: 01 out. 18.

ANEXO 1

FICHA PARA COLETA DE DADOS (URSI, 2005)

IDENTIFICAÇÃO	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome
	Local de trabalho
	Graduação
País	
Idioma	
Ano de publicação	
INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO	
<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Universidade <input type="checkbox"/> Centro de pesquisa <input type="checkbox"/> Instituição única <input type="checkbox"/> Pesquisa multicêntrica <input type="checkbox"/> Outras instituições <input type="checkbox"/> Não identifica o local	
TIPO DE PUBLICAÇÃO	
<input type="checkbox"/> Publicação de enfermagem <input type="checkbox"/> Publicação médica <input type="checkbox"/> Publicação de outra área da saúde Qual?	
CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa clínica <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa 1.2 Pesquisa não clínica <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras
2. Objetivo ou questão da investigação	

3. Amostra	3.1 Seleção <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência 3.2 Tamanho (n) <input type="checkbox"/> Inicial _____ <input type="checkbox"/> Final _____ 3.3 Características Idade _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão _____
------------	---

4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____ 5.3 Grupo controle: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não 5.4 Instrumento de medida: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não 5.5 Duração do estudo _____ 5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção _____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico _____ 7.2 Nível de significância _____
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados 8.2 Quais são as recomendações dos autores
9. Nível de evidência	

AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO

Clareza na identificação metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes), critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados	
Identificação de limitações ou vieses	

