

Fernanda Coutinho de Almeida

**Avaliação das manifestações clínicas e achados laboratoriais em 301
pacientes com doença de Kawasaki: acompanhamento de dez anos**

Brasília

2018

Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas

Fernanda Coutinho de Almeida

**Avaliação das manifestações clínicas e achados laboratoriais em 301
pacientes com doença de Kawasaki: acompanhamento de dez anos**

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas
pelo Programa de Pós-graduação em Ciências
Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Riccardo Pratesi

Brasília

2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Ca Coutinho de Almeida, Fernanda
Avaliação das manifestações clínicas e achados laboratoriais em 301 pacientes com doença de Kawasaki: acompanhamento de dez anos / Fernanda Coutinho de Almeida; orientador Riccardo Pratesi. -- Brasília, 2018.
75 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências Médicas) -- Universidade de Brasília, 2018.

1. doença de Kawasaki. 2. manifestações clínicas. 3. achados laboratoriais. 4. crianças. I. Pratesi, Riccardo, orient. II. Título.

Fernanda Coutinho de Almeida

**Avaliação das manifestações clínicas e achados laboratoriais em 301
pacientes com doença de Kawasaki: acompanhamento de dez anos**

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas
pelo Programa de Pós-graduação em Ciências
Médicas da Universidade de Brasília.

Aprovada em 12 de dezembro de 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Riccardo Pratesi
Presidente

Prof. Dr. Luiz Claudio Gonçalves de Castro
Avaliador

Prof.^a Dr.^a Renata Puppim Zandonadi
Avaliador

Prof. Dr. Lucas Malta Almeida
Avaliador/ Membro externo

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por me amparar nos momentos de dificuldade, por me iluminar nos momentos de incerteza e por ter me dado forças para nunca desistir.

Aos meus pais Terezinha Coutinho de Almeida e José Cícero Rocha de Almeida por serem meus exemplos de vida, por acreditarem em mim e por todo amor que sempre me deram.

Ao meu querido orientador professor Dr. Riccardo Pratesi por sempre me apoiar nos momentos difíceis, pelo seu incentivo, pelos seus ensinamentos, pela sua paciência e compreensão e por ser um grande exemplo de pessoa e profissional.

À minha querida professora Dra. Lenora Gandolfi por seu imenso carinho, por sempre acreditar no meu potencial e por sempre me dizer palavras de alívio nos momentos em que eu precisava de força.

Aos meus irmãos amados, Juliana, Rodrigo, Gabriela e Bernardo, por todo amor, carinho e compreensão, por sempre me apoiarem e sempre estarem ao meu lado nos momentos bons e ruins.

Agradeço especialmente a meu irmão Rodrigo Coutinho de Almeida, por ser um grande exemplo de irmão, amigo e pesquisador, por sempre acreditar em mim, pelo carinho e por todo incentivo que sempre me deu.

À minha amada avó Nadyr Peixoto por todo amor e carinho dedicados a mim, pelo exemplo de mulher

Aos meus amigos e colegas de laboratório Nicole Selleski, Hanid Versiani, Patrícia Fritsch, Eduardo Lourenço, Rosa Uenishi, Gabriel Ginani e Isabella Márcia S. N. Rocha por todo carinho e apoio, por sempre estarem presentes quando precisei.

Aos meus queridos amigos que me acompanharam durante toda minha jornada acadêmica e que sempre me apoiaram e demonstraram muito carinho, Lais Jovita e Cristian Gasca.

Às minhas amadas amigas que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos importantes da minha vida, Débora Lima e Raquel Pires.

Aos meus tios Ângela Maria Lima e Emanuel Lima por todo carinho, pelo incentivo e por sempre acreditarem em mim.

A minha tia Maria Aparecida Coutinho pelo apoio, carinho e pelas palavras positivas que sempre deram força para continuar.

Aos meus tios, professora Dra. Marilúcia Picanço e Ubirajara Picanço, pelo apoio, dedicação, exemplo e compreensão e carinho.

A todos meus amigos, incluindo meus queridos primos e primas, que sempre me incentivaram, pela compreensão, paciência e carinho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF) pelo apoio financeiro.

A todos os profissionais da secretaria do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela dedicação e competência.

Agradecimento especial à Dra. Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães pela imprescindível colaboração.

“A sabedoria é a coisa principal; adquira, pois, a sabedoria; sim, com tudo o que possui, adquira o conhecimento. Valorize a sabedoria, e ela o exaltarão; se você a abraçar, ela o honrará.”

Provérbios 4: 7-8

Resumo

A Doença de Kawasaki (DK) é caracterizada como uma vasculite sistêmica, autolimitada que acomete principalmente as artérias coronárias. Os principais sintomas da doença incluem febre prolongada, hiperemia conjuntival bilateral, alterações na mucosa da orofaringe, eritema e edema das extremidades periféricas, exantema polimorfo e linfadenopatia cervical. A doença é mais prevalente em crianças com menos de cinco anos de idade e representa a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças de países desenvolvidos. A DK é considerada um problema de saúde pública. Contudo, dados sobre a incidência de DK na América Latina são insuficientes e estudos epidemiológicos sobre a doença são raros no Brasil. O presente estudo é o primeiro na América Latina a avaliar um número significativo de pacientes portadores da doença com um seguimento prolongado. O objetivo do trabalho foi avaliar as manifestações clínicas e achados laboratoriais da doença de Kawasaki em grupo de crianças acompanhadas durante um período de até dez anos. Foram incluídos no estudo 301 crianças (183 meninos e 118 meninas) que foram diagnosticadas de acordo com as diretrizes publicadas em 2004 pela Associação Americana do Coração. Todos os participantes da pesquisa foram acompanhados clinicamente por um período de até dez anos (de janeiro de 2007 a dezembro de 2016) na Clínica Pediátrica de Reumatologia Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar. Os pacientes foram divididos em cinco grupos de acordo com a idade ao diagnóstico (Grupo 1: <6 meses; Grupo 2: >6 meses e <1 ano; Grupo 3: >1 ano e <4 anos; Grupo 4: >4 anos e <8 anos; Grupo 5: >8 anos). Observamos um atraso no diagnóstico em todos os grupos etários. Esse atraso no diagnóstico causou um lapso entre o início da doença, o diagnóstico final e a administração do tratamento com Imunoglobulina Intravenosa. As manifestações clínicas clássicas da doença foram observadas em todos os grupos etários. A taxa de recorrência da DK encontrada no estudo foi de 8,3%, superando as taxas observadas em estudos prévios de outros países como Estados Unidos, Japão e China. Concluímos que há uma necessidade urgente de conscientizar os profissionais da saúde, principalmente da atenção primária, sobre a crescente presença dessa grave afecção em nosso país.

Abstract

Kawasaki disease (KD), is characterized by a systemic vasculitis, with a predilection for coronary arteries. Main symptoms include prolonged fever, bilateral conjunctivitis, changes in the oropharyngeal mucosa, erythema and edema of the peripheral extremities, polymorphous rash and cervical lymphadenopathy. The disease occurs mainly in children younger than 5 years old. It is the leading cause of acquired heart disease in children from developed countries. KD is increasingly recognized worldwide as a matter of public health. However, the incidence of KD in Latin America is still insufficient and epidemiological studies focusing on KD are rare in Brazil. The present study is the first known in Latin America to enroll a significant number of KD patients with an extended follow-up. The objective of the present study was to evaluate the clinical manifestations and laboratory findings of KD in a group of children followed for a period of up to 10 years. 301 participants (183 males; 118 females) included in the study were diagnosed according to guidelines published in 2004 by the American Heart Association, and subsequently clinically followed during a ten-year period, from January 2007 to December 2016, at the Pediatric Rheumatology Walk-in Clinic of the Children's Hospital of Brasilia. The patients were stratified into five groups according to the age of diagnosis (Group 1: < 6 months; Group 2: >6 months to ≤1 year; Group 3: >1 to ≤4 years; Group 4: >4 to ≤8 years; Group 5: >8 years). Delay in diagnosis, in all age groups, caused an undesirable gap between the disease onset, the final diagnosis and the administration of IVIG. The classic clinical manifestations of the disease were observed in all groups. KD recurred in 8.3% of children. The rate of recurrence was higher than disclosed by previous reports. In Latin America as well as in Brazil, KD remains neglected. There is an urgent need to increase awareness among health professionals, particularly in primary health care, about the increasing presence of this serious disease in Brazil.

Lista de figuras

Figura 1 – Incidência de DK por 100.000 crianças ≤ 5 anos de idade em diferentes países.....	18
Figura 2 – Estrutura de uma artéria de médio calibre com suas camadas.....	24
Figura 3 – Arterite necrosante	25
Figura 4 – Vasculite subaguda/crônica.....	27
Figura 5 - Proliferação luminal de miofibroblastos.....	28
Figura 6 – Injeção bilateral em paciente portador de Doença de Kawasaki	30
Figura 7 – Alterações na mucosa labial.....	30
Figura 8 – Língua em framboesa em paciente portador de Doença de Kawasaki ...	31
Figura 9 – Eritema nas extremidades periféricas	32
Figura 10 – Descamação periungueal.....	32
Figura 11 - Exantema maculopapular.....	33
Figura 12 – Exantema maculopapular difuso	34
Figura 13 – Linhas de Beau.....	36
Figura 14 - Paralisia unilateral transitória do nervo facial periférico	38

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para doença de Kawasaki	39
Tabela 2 – Diagnóstico diferencial para doença de Kawasaki	41
Tabela 3 - Critérios diagnósticos da DK, segundo a Associação Americana do Coração.....	51
Tabela 4 - Dados demográficos, tempo decorrido entre o início da febre e o diagnóstico e aplicação da IGEV, de acordo com a idade ao diagnóstico	54
Tabela 5 - Distribuição dos principais critérios diagnósticos de DK em 301 crianças, de acordo com a idade ao diagnóstico.....	55
Tabela 6 - Outros achados clínicos de acordo com a idade ao diagnóstico.....	56
Tabela 7: Achados laboratoriais durante as fases aguda e subaguda em 301 crianças com DK, de acordo com a idade ao diagnóstico	57
Tabela 8: Anormalidades durante a fase subaguda e tardia da DK em 301 crianças de acordo com a idade ao diagnóstico	58

Lista de abreviaturas e siglas

AHA	<i>American Heart Association</i> – Associação Americana do Coração
BLK	<i>BLK proto-oncogene, Src family tyrosine kinase</i>
CASP3	<i>Caspase 3</i>
CD40	<i>CD40 molecule</i>
DK	Doença de Kawasaki
FCGR2A	<i>Fc fragment of IgG receptor IIa</i>
FcRn	Receptores Fc neonatais
FcγRIIb	Receptor inibitório Fc gamma RIIb
GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i> - Estudos de associação genômica ampla
HLA	<i>Major histocompatibility complex</i>
IGIV	Imunoglobulina intravenosa
IM	Infarto do miocárdio
ITPKC	<i>Inositol-trisphosphate 3-kinase C</i>
LAC	Lesões nas artérias coronarias
PLM	Proliferação luminal de miofibroblastos
PCR	Proteína C reativa
SCT	Síndrome do choque tóxico
SLMC	Síndrome do linfonodo mucocutâneo
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1	ASPECTOS HISTÓRICOS DA DOENÇA DE KAWASAKI.....	16
2.2	EPIDEMIOLOGIA.....	17
2.3	ETIOPATOLOGIA	19
2.3.1	Hipótese infecciosa.....	20
2.3.2	Hipótese ambiental	21
2.3.3	Suscetibilidade genética	22
2.3.4	Desregulação imunológica	22
2.4	FISIOPATOLOGIA	23
2.5	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	29
2.5.1	Fases da doença	35
2.5.2	Manifestações cardiovasculares.....	36
2.5.3	Outras manifestações clínicas	37
2.6	DIAGNÓSTICO	38
2.6.1	Doença de Kawasaki incompleta.....	39
2.6.2	Diagnóstico diferencial.....	40
2.6.3	Achados laboratoriais	41
2.6.4	Avaliação das alterações cardiovasculares por ecocardiografia	43
2.7	TRATAMENTO	44
2.7.1	Imunoglobulina intravenosa - IGIV.....	44
2.7.2	Ácido acetilsalicílico - AAS	45
2.7.3	Tratamento de pacientes resistentes a IGIV.....	46
3	JUSTIFICATIVA.....	48
4	OBJETIVOS.....	49
4.1	Objetivo geral	49
4.2	Objetivos específicos	49
5	PACIENTES E MÉTODOS	50
6	RESULTADOS	53
7	DISCUSSÃO.....	60
8	CONCLUSÃO	66
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

1 INTRODUÇÃO

A doença de Kawasaki (DK) é caracterizada como uma vasculite sistêmica, autolimitada em sua fase inicial, que afeta predominantemente as artérias coronarianas. A maior incidência da doença é observada em lactentes e crianças menores de 5 anos de idade. A DK representa a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças, sendo mundialmente considerada um grave problema de saúde pública (1).

Apesar de ter sido inicialmente descrita por Tomisaku Kawasaki há mais de 50 anos (2) sua causa permanece desconhecida. Presentemente a hipótese mais aceita é de que uma reação imunológica é provocada por agentes infecciosos ou superantígenos em indivíduos geneticamente susceptíveis (3). Muitos aspectos da DK mimetizam processos infecciosos tais como afecções mediadas por toxinas ou infecções virais. Além disso, picos sazonais têm ocorrido tanto no Japão como nos Estados Unidos com incidência aumentada em áreas localizadas, sugerindo a existência de um vetor transmissível. No entanto, numerosas pesquisas que tentaram isolar um agente infeccioso específico foram inconclusivas. Toxinas também foram sugeridas como possíveis agentes etiológicos da DK. Essas toxinas podem atuar como superantígenos ativando não seletivamente grande número de células T e desencadeando massiva liberação de citocinas e consequente inflamação (4).

O quadro clínico da DK é caracterizado por febre persistente por mais de cinco dias, hiperemia conjuntival bilateral, alterações na mucosa da orofaringe, eritema e edema das extremidades periféricas, exantema polimorfo e linfadenopatia cervical (5). O progresso da DK é dividido em três fases: aguda, subaguda e convalescente (6). As manifestações clínicas da DK surgem devido à vasculite sistêmica necrosante que afeta artérias de médio e pequeno calibre, envolvendo principalmente as coronárias

(7). Como consequência das lesões ocorridas nesses vasos sanguíneos, cerca de 15-25% dos pacientes não tratados apresentam aneurisma coronariano (8).

O tratamento da DK consiste no uso de imunoglobulina intravenosa (IGIV) e ácido acetil salicílico (AAS) (5). A administração de IGIV, nos primeiros 10 dias da manifestação da DK, reduz consideravelmente o risco de desenvolvimento de lesões nas artérias coronárias (LAC) (8). O principal objetivo do tratamento da doença é evitar inflamação tecidual sistêmica ou local para prevenir trombose e LAC. No início da década de 1980 foi estabelecido que elevadas doses de IGIV poderiam reduzir significativamente a taxa de LAC (9).

Como a DK não possui um agente etiológico ou marcador específico, seu diagnóstico permanece baseado na identificação dos principais achados clínicos e na exclusão de outras entidades clinicamente semelhantes com causas conhecidas (5). A maioria das crianças é diagnosticada entre um e quatro anos de idade, todavia, a DK pode ser diagnosticada em crianças com menos de um mês de vida, em adolescentes e em jovens adultos (10). Crianças diagnosticadas antes ou depois do período em que a DK é considerada mais prevalente possuem um risco mais elevado de desenvolver anormalidades nas artérias coronárias. Esse risco elevado pode ser explicado pelo atraso no diagnóstico e tratamento, visto que a DK raramente acomete esses grupos etários. Além disso, esses pacientes podem desenvolver formas atípicas da doença, não apresentando todos os critérios clínicos de diagnóstico (11).

A distribuição da DK é mundial, entretanto, os padrões epidemiológicos diferem entre os países onde a doença foi observada. A DK tem incidência elevada no Japão e Coreia do Sul, já em países como Estados Unidos, Canadá e Austrália sua incidência é consideravelmente menor (12). Estudos referentes à incidência de DK na América Latina, incluindo o Brasil, são escassos e os dados são amplamente

dispersos. Além disso, informações sobre morbidade e mortalidade da doença nos países latino-americanos são desconhecidas (13).

No Brasil, o diagnóstico de DK tem se tornado cada vez mais frequente (14–16), sugerindo que a doença pode ser um problema de saúde pública no país. O escasso conhecimento sobre DK na América Latina revela a necessidade de mais estudos a respeito da incidência, morbidade e mortalidade da doença nesse subcontinente.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DA DOENÇA DE KAWASAKI

A DK foi descrita pela primeira vez em 1967, no Japão, pelo médico Tomisaku Kawasaki. No período entre 1961 e 1966, Kawasaki identificou 50 casos de crianças japonesas que apresentavam manifestações clínicas complexas que incluíam: febre alta persistente, hiperemia conjuntival bilateral, alterações da mucosa da orofaringe, eritema polimorfo em todo o corpo, eritema e edema das mãos e pés e linfadenopatia cervical. Inicialmente a doença foi denominada como síndrome do linfonodo mucocutâneo (SLMC), sendo caracterizada como uma doença autolimitada benigna e que aparentemente não deixava sequelas (17). Posteriormente a SLMC foi denominada como Doença de Kawasaki.

Em 1965, o médico Noboru Tanaka evidenciou, pela primeira vez, possíveis complicações cardíacas fatais da DK. Ao realizar uma autópsia de morte súbita em criança previamente diagnosticada com DK, Tanaka descobriu um caso de trombose em artéria coronária. Takajiro Yamamoto foi o primeiro médico a suspeitar de complicações cardíacas em casos não-fatais de DK. Yamamoto notou que um de seus pacientes, diagnosticado com DK, apresentava ritmo de galope associado a insuficiência cardíaca congestiva. Em 1968, Yamamoto e colaboradores reportaram 23 casos de DK, dos quais 48% apresentavam anomalias detectadas no eletrocardiograma. Essa evidência levou à conclusão de que complicações cardíacas são características comuns na DK (2).

Em 1970, foi realizado no Japão o primeiro levantamento epidemiológico nacional sobre DK. Esse estudo evidenciou 10 casos de mortes súbitas resultantes de complicações de aneurisma de artérias coronárias (18). No ano de 1975, o

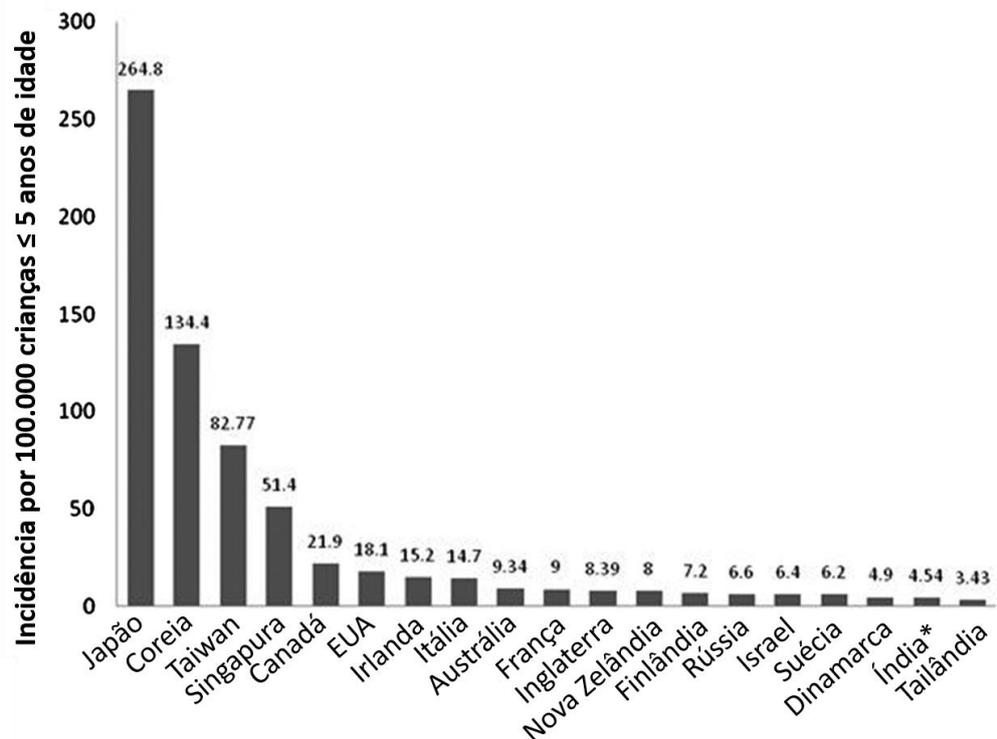
cardiologista pediátrico japonês, Dr. Kato, conseguiu provar que, mesmo sem sinais de doença cardíaca, alguns pacientes com DK poderiam apresentar aneurismas em artérias coronárias (19).

Em encontro internacional focando vasculites sistêmicas (Chapel Hill, EUA, 1994) a DK foi classificada como parte do grupo de vasculites sistêmicas que acometem vasos de médio calibre, junto com a poliarterite nodosa (18). Em 1984 Furusho e colaboradores (1984) introduziram o que é presentemente considerado, por consenso internacional, o primeiro tratamento efetivo para a fase aguda da DK, que consiste na aplicação de uma única infusão de imunoglobulina (2 g/Kg) durante um período de 12 a 24 horas.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A DK tem distribuição mundial, porém sua incidência varia consideravelmente entre diferentes populações e grupos étnicos (figura 1) (12,20). A taxa de incidência da DK é significativamente mais elevada em países asiáticos, especialmente do nordeste da Ásia, como Japão, Coreia do Sul e Taiwan (21). O Japão é o país com maior incidência de DK, variando entre 302,5 e 308,0 casos por 100.000 crianças menores de 5 anos de idade (22). A Coreia do Sul é o segundo país com maior incidência de DK, com 194,7 casos por 100.000 crianças (23). A taxa de incidência de DK em Taiwan também é elevada, 66,2 por 100.000 crianças menores de 5 anos de idade (24).

Figura 1 – Incidência de DK por 100.000 crianças \leq 5 anos de idade em diferentes países.



*Incidência por 100.000 crianças \leq 15 anos de idade

Fonte: Adaptado de Singh; Vignesh; Burgner, 2015

A incidência de DK em países com populações predominantemente caucasianas, como Estados Unidos, Austrália, Nova Zelândia e países da Europa, é cerca de 10 a 20 vezes menor do que no Japão (12). Nos Estados Unidos a incidência de DK varia de 6,1 a 18,1 por 100.000 crianças (12,25). Em países do nordeste europeu, a incidência varia de 5,4 a 11,4 pacientes por 100.000 crianças com menos de 5 anos de idade (26). Na Austrália, a incidência encontrada foi de 9,3 por 100.000 crianças (27). Já na nova Zelândia a incidência relatada foi de 8,0 casos por 100.000 crianças com menos de 5 anos de idade (28).

Dados epidemiológicos sobre DK na América Latina ainda são desconhecidos. O maior estudo epidemiológico sobre DK na América Latina foi realizado no Chile,

onde a incidência encontrada foi de 6,8 por 100.000 crianças menores de 5 anos no período de 2001 a 2007 (29).

A DK afeta predominantemente crianças com idade entre 6 meses e 5 anos, sendo mais prevalente no sexo masculino (1,12,30). Entretanto, há relatos de casos de DK diagnosticada em crianças com menos de um mês de vida (31,32) e em jovens adultos (10). Como a DK afeta esses grupos etários mais raramente, o diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento da doença são com muita frequência realizados mais tardiamente. Esse atraso no diagnóstico e tratamento pode ser crítico para a evolução da doença desde que quanto maior a demora em se aplicar a IGIV maior o risco de complicações coronarianas. Adicionalmente, nesses grupos etários limítrofes os sinais e sintomas da doença são menos evidentes ou até mesmo ausentes, como é o caso da febre, principalmente em crianças abaixo de 1 ano, sendo as formas atípicas mais frequentes (11).

Variações no padrão de sazonalidade da DK são observadas em diferentes países. Burns e colaboradores (2013) analisaram a distribuição sazonal de 25 países nos anos de 1970 até 2012. Esse estudo demonstrou flutuações nos casos de DK em latitudes extratropicais do Hemisfério Norte, onde os números de casos da doença foram mais altos no inverno e na primavera (33). Outros estudos revelam que no Japão a incidência da doença se encontra mais elevada no verão e no inverno (21,34). No Brasil, um estudo realizado com 70 crianças da cidade de Brasília, observou-se um nítido aumento de casos de DK na época chuvosa (novembro e dezembro) e no início da época seca (maio/junho) (14).

2.3 ETIOPATOLOGIA

A causa da DK permanece desconhecida, porém suas características clínicas e epidemiológicas sugerem um agente etiológico infeccioso. Aparentemente, o agente infeccioso leva à formação de antígenos e/ou superantígenos que desencadeiam uma resposta imunológica em indivíduos geneticamente predispostos (33,35–38). Diversos estudos mostram que a DK pode ser desencadeada por toxinas ambientais que deflagram uma resposta imunológica desregulada (39–41).

2.3.1 Hipótese infecciosa

As manifestações clínicas da DK, como febre elevada, erupção cutânea, exantema, hiperemia conjuntival e apresentação clínica autolimitada, sustentam a hipótese da etiologia infecciosa (5,42). Outra característica, que sugere uma provável causa infecciosa para a DK, é a baixa incidência em crianças com menos de três meses de vida, pois indica uma proteção parcial de anticorpos maternos contra um agente infeccioso (43,44). Além disso, variações sazonais da doença e eclosão de epidemias em alguns países como Japão, Coreia do Sul, Estados Unidos, Canadá e Finlândia, indicam um agente infeccioso transmissível (20,21,23,33,34,45).

Algumas apresentações clínicas da DK, como exantema e descamação de mãos e pés, assemelham-se à síndrome do choque tóxico (SCT), tanto estreptocócico como estafilocócico. Essas similaridades clínicas têm levado à suspeita de que a etiologia da DK pode estar relacionada a superantígenos bacterianos, que estimulam a proliferação e ativação de linfócitos T, resultando em liberação intensa de citocinas pró-inflamatórias. A hipótese é de que toxinas estafilocócicas e estreptocócicas atuam como superantígenos que desencadeiam uma resposta imune exacerbada, levando ao desenvolvimento da DK em indivíduos geneticamente suscetíveis (38,46–49).

Diferentes patógenos foram relacionados à DK, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Yersinia pseudotuberculosis*, enterovírus, adenovírus, coronavírus, rinovírus humano, parainfluenza, metapneumovírus, vírus sincicial respiratório, Chikungunya, citomegalovírus e *Mycoplasma pneumoniae* (35,38,50–52). Embora muitas evidências indiquem uma causa infecciosa para DK, nenhum agente infeccioso específico foi descoberto. Aparentemente crianças geneticamente predispostas podem desenvolver a DK após exposição a inúmeras infecções bacterianas e/ou virais (30).

2.3.2 Hipótese ambiental

Os padrões epidemiológicos da DK no Japão e nos Estados Unidos podem estar associados à exposição de toxinas fúngicas aerossolizadas oriundas da Ásia Central ou nordeste da China (41,53). Essas toxinas podem ser transportadas para outras localidades por correntes de ventos troposféricos e sua distribuição é influenciada por padrões climáticos globais (40,54). Uma observação semelhante foi encontrada no Chile, onde dados epidemiológicos sugerem que o agente etiológico da DK poderia ser transportado por ventos troposféricos do deserto de Atacama para Santiago do Chile, provocando oscilações na incidência da doença (55). Manhiot e colaboradores (2018) (39) também associaram maior incidência de DK na área da grande Toronto com ventos troposféricos provenientes do oeste canadense, carreando grande quantidade de fungos ou esporos.

Outra hipótese ambiental levantada é de que partículas de poluição podem desencadear a DK em crianças geneticamente suscetíveis. No ar ambiente existem partículas e gases poluentes que podem induzir a DK através da ativação de uma resposta inflamatória exagerada (56). Entretanto, alguns estudos revelam que não há

evidências de que a etiologia da DK está realmente relacionada a exposição de partículas e gases poluentes (57,58).

2.3.3 Suscetibilidade genética

Levantamentos epidemiológicos demonstram que a incidência de DK é mais elevada em países asiáticos como Japão, Coreia do Sul e Taiwan (12,20,21). Holman e colaboradores demonstraram que no Havaí a incidência de DK é maior entre crianças havaianas descendentes de japoneses (59). Outros estudos revelam que, no Japão, crianças com histórico familiar de DK possuem um risco mais elevado de desenvolver a doença do que a população geral (60,61). Esses achados sugerem que fatores genéticos estão relacionados à patogênese da DK.

Estudos de ligação genética e de associação genômica ampla (GWAS: *genome-wide association studies*) relacionam a DK com diversos genes, como *ITPKC*, *CASP3*, *BLK*, *CD40*, *HLA*, *FCGR2A* (62–66). Esses genes estão associados ao remodelamento vascular ou à resposta imune, tanto inata como adquirida (65,67). Apesar da tentativa de identificar a associação de polimorfismos genéticos com a suscetibilidade à DK, ou com a gravidade da doença, nenhum marcador genético específico foi identificado. Contudo, esses estudos genéticos são importantes para o entendimento da patogênese da DK (3).

2.3.4 Desregulação imunológica

Embora a causa da DK permaneça desconhecida, sabe-se que o desenvolvimento da doença está relacionado a uma desregulação do sistema

imunológico. O contato de indivíduos suscetíveis com o provável agente desencadeador da doença leva à ativação exacerbada e desregulada do sistema imunológico, envolvendo tanto a resposta imune inata como a adquirida (37,51).

A fase aguda da DK é, possivelmente, iniciada pela ativação do sistema imune inato (68), haja vista que a contagem de neutrófilos e monócitos encontra-se aumentada no sangue periférico de pacientes nessa fase da doença (69,70). Além disso, estudos de expressão gênica, em sangue de pacientes na fase aguda da DK, detectaram, através de microarranjo de DNA, aumento de transcritos associados a neutrófilos e inflamação aguda, como adrenomedulina, grancalcina e calgranulina (71).

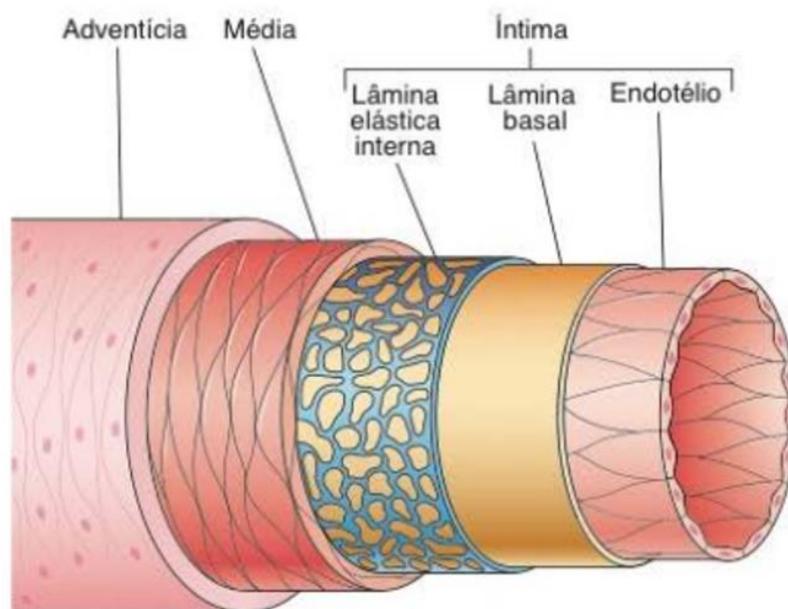
A DK também pode estar associada a uma desregulação da resposta imune adquirida. Essa desregulação é caracterizada pela supressão de células T reguladoras na fase aguda (72); diminuição na contagem de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ (70,73) e redução de transcritos associados a células *natural killers* e linfócitos T CD8⁺ no sangue periférico de pacientes na fase aguda da doença (71). Ademais, Brown e colaboradores (2001) (74) encontraram infiltrados de neutrófilos, linfócitos T citotóxicos e células plasmáticas produtoras de IgA na parede de artérias coronárias em material de necropsia de pacientes falecidos em consequência de complicações da DK.

2.4 FISIOPATOLOGIA

As artérias são compostas por três camadas denominadas túnica íntima, túnica média e adventícia (figura 2). A túnica íntima é separada da túnica média pela lâmina

elástica interna, que é composta principalmente de elastina. A túnica média é composta basicamente por camadas de células musculares lisas organizadas de forma concêntrica. A adventícia é a camada mais externa do vaso e é formada por colágeno e fibras elásticas. A parede desses vasos é formada por células endoteliais que formam uma interface entre a corrente sanguínea e a artéria. Essas camadas podem ser acometidas por processo inflamatório denominado vasculite (75).

Figura 2 – Estrutura de uma artéria de médio calibre com suas camadas.



Fonte: Adaptado de Junqueira (2013).

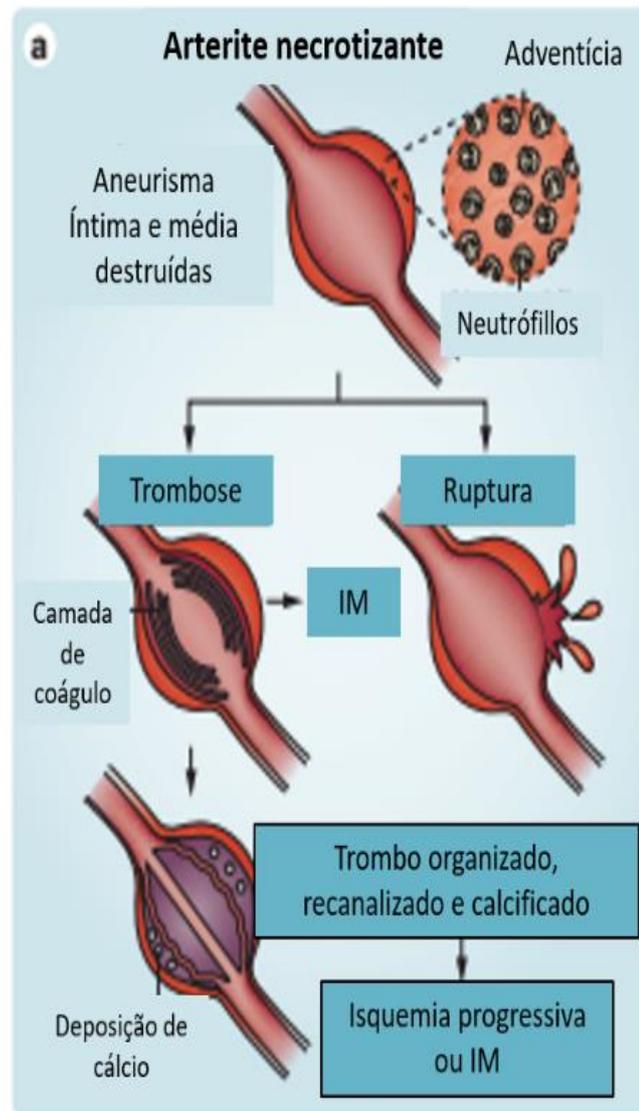
Vasculites sistêmicas são um grupo de doenças inflamatórias dos vasos sanguíneos. Essas desordens podem afetar qualquer vaso sanguíneo tanto do sistema arterial como venoso, levando a estenose, isquemia tecidual e formação de coágulos. As vasculites podem ser classificadas em quatro categorias: vasculite de grandes vasos, vasculite de vasos médios, vasculite de vasos pequenos e vasculite de vasos variáveis. Essas doenças são comumente associadas a manifestações sistêmicas e podem resultar em disfunção e danos dos órgãos atingidos (76).

A DK é classificada como uma vasculite sistêmica de vasos de médio calibre, contudo tem predileção pelas artérias coronárias (5). O processo inflamatório na DK causa perda da integridade estrutural e dilatação da parede arterial, resultando na formação de aneurisma (77). Diversas artérias, além das coronárias, podem apresentar aneurismas como a subclávia, braquial, axilar, ilíaca, femoral, renal e aorta abdominal (78).

A fase inicial da arterite coronária é caracterizada por edema das células endoteliais e subendoteliais e preservação da lâmina elástica interna. Nessa fase o infiltrado de células inflamatórias é predominantemente neutrofílico (79). Os neutrófilos, após ativação, liberam elastase que induz degradação da matriz extracelular e consequente necrose da parede arterial (1) . Posteriormente todas as camadas da artéria coronária são infiltradas por macrófagos, linfócitos e células plasmáticas. Durante esse processo ocorre destruição da lâmina elástica interna e proliferação de miofibroblastos (79).

A vasculopatia arterial na DK é composta por três processos patológicos: arterite necrosante; vasculite subaguda/crônica e proliferação luminal de miofibroblastos (PLM) (80). O primeiro processo (figura 3) é caracterizado por infiltração neutrofílica que tem início no endotélio e pode resultar em necrose progressiva de todas as camadas da artéria, preservando apenas uma borda fina da túnica adventícia. A arterite necrosante é autolimitada, sendo concluída dentro de duas semanas após o início da doença. Contudo, o processo de necrose das camadas arteriais é irreversível e pode levar à formação de aneurisma sacular. A borda da adventícia remanescente pode sofrer ruptura ou trombose. O trombo formado pode recanalizar-se, organizar-se e calcificar (80,81).

Figura 3 – Arterite necrosante

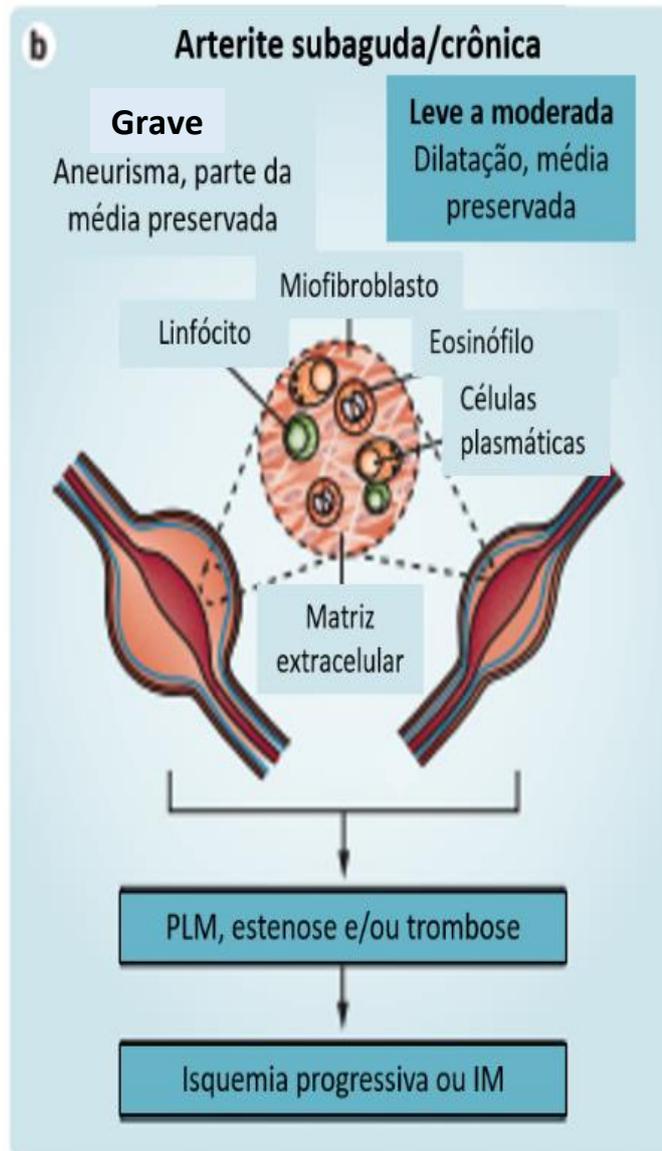


Fonte: Adaptado de Shulman; Rowley, 2015
 IM = Infarto do Miocárdio

O segundo processo (Figura 4), a vasculite subaguda/crônica, surge nas primeiras duas semanas do início da doença, mas pode ser observada meses ou anos após o diagnóstico. O infiltrado inflamatório é caracterizado por linfócitos, células plasmáticas e eosinófilos. Diferentemente da arterite necrosante, esse processo tem origem na adventícia e progride em direção ao lúmen, até a túnica íntima. A vasculite pode ser classificada como leve, moderada ou grave. Na vasculite subaguda/crônica leve a moderada pode ser observada uma leve dilatação da artéria, que pode retornar ao seu diâmetro normal ou permanecer fixa em um estado fusiforme levemente

dilatado. Já na vasculite subaguda/crônica grave as artérias são progressivamente dilatadas até a formação de aneurisma sacular, que pode levar à trombose. A vasculite subaguda/crônica está intimamente associada à PLM, que pode resultar em estenose arterial. (80,81)

Figura 4 – Vasculite subaguda/crônica

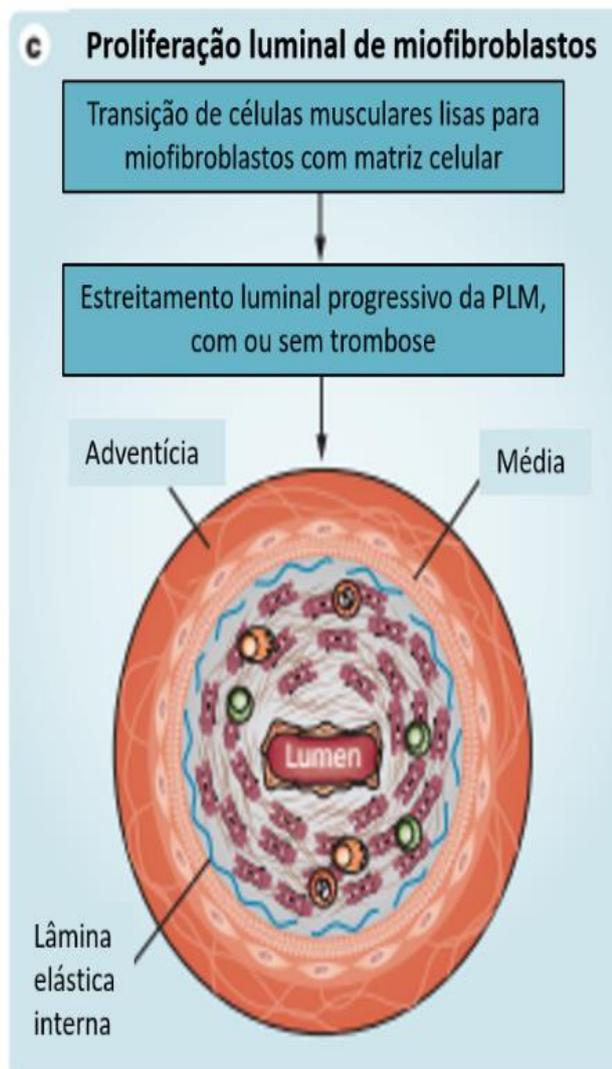


Fonte: Adaptado de Shulman; Rowley, 2015
IM = Infarto do Miocárdio

A PLM (figura 5) é composta por miofibroblastos derivados de células musculares lisas da túnica média. As lesões observadas nesse processo são

circunferenciais e relativamente simétricas, deixando o lúmen com aspecto de fenda. Os produtos de matriz extracelular dos miofibroblastos formam uma massa concêntrica que progressivamente pode obstruir o lúmen da artéria. A estenose resultante da PLM pode evoluir para infarto do miocárdio (IM). Assim como a vasculite subaguda/crônica, esse processo proliferativo pode persistir por meses ou anos após o início da doença (80,81).

Figura 5 - Proliferação luminal de miofibroblastos



Fonte: Adaptado de Shulman; Rowley, 2015
IM = Infarto do Miocárdio

A maioria dos pacientes pode apresentar uma diminuição no tamanho do aneurisma logo após a fase aguda da doença. Contudo, na fase tardia da doença o

tamanho do aneurisma pode aumentar e podem surgir novos aneurismas. Além disso, o aneurisma pode progredir para lesões obstrutivas, que podem causar morte súbita ou IM. Além do aneurisma, os pacientes com DK podem apresentar outras lesões nas artérias coronárias como dilatação, estenose localizada, oclusão e estenose segmentar (78,82).

2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas clássicas da DK desenvolvem-se em decorrência da vasculite sistêmica necrosante que afeta artérias de médio e pequeno calibre (7). Entre as apresentações clínicas mais comuns encontram-se febre persistente por mais de cinco dias, injeção conjuntival bilateral, alterações na mucosa labial e da orofaringe, eritema e edema das extremidades periféricas, exantema polimorfo e linfadenopatia cervical (5).

A primeira manifestação clínica da DK é febre elevada (acima de 39 °C) e não responsiva ao tratamento com antipiréticos e/ou antibióticos (6). Na ausência de terapia adequada, a febre pode persistir por uma a três semanas (5). A febre é um sintoma universal na DK e o primeiro dia de sua manifestação pode ser considerado o início da doença (83).

A injeção conjuntival bilateral (figura 6) frequentemente ocorre logo após o início da febre e envolve principalmente a conjuntiva bulbar, não atingindo o limbo, uma região avascular localizada ao redor da íris. Diferentemente do que ocorre em outros tipos de conjuntivite, a injeção conjuntival bilateral na DK apresenta-se de forma indolor e não exsudativa (5,6).

Figura 6 – Injeção bilateral em paciente portador de Doença de Kawasaki



Fonte: Cortesia Dra. Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães, Serviço de Reumatologia do HCB

As alterações na mucosa dos lábios e da orofaringe incluem eritema, ressecamento, fissura, descamação, rachaduras e sangramento labial (figura 7), assim como eritema difuso na mucosa orofaríngea. Além disso, os pacientes podem apresentar língua em framboesa, com eritema e papilas fungiformes proeminentes (figura 8). Essas manifestações podem ocorrer entre os primeiros 7 a 14 dias da doença (5,6,83).

Figura 7 – Alterações na mucosa labial em paciente portador de Doença de Kawasaki



Fonte: Cortesia Dra. Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães, Serviço de Reumatologia do HCB

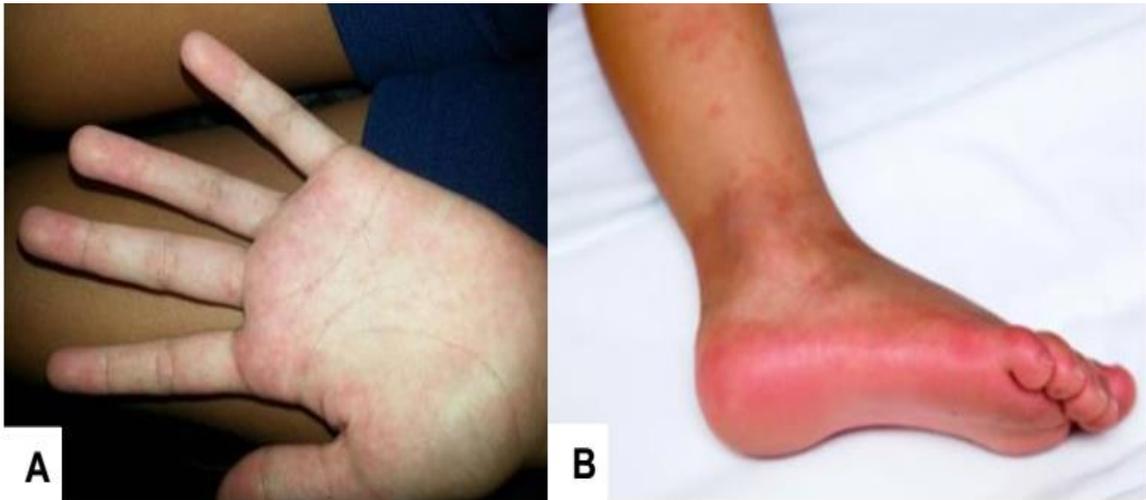
Figura 8 – Língua em framboesa em paciente portador de Doença de Kawasaki



Fonte: Cortesia Dra. Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães, Serviço de Reumatologia do HCB

Os pacientes com DK podem apresentar eritema nas regiões palmar e plantar e edema no dorso das extremidades periféricas (figura 9) (6). Além disso, também pode ocorrer induração das mãos ou pés e aumento da sensibilidade dolorosa (5). Esses sintomas surgem no início da doença e podem durar cerca de um a três dias (83). Além dessas alterações, duas a três semanas após o início da febre, ocorre descamação periungueal dos dedos, que se estende até as palmas e plantas das mãos e dos pés (figura 10) (5).

Figura 9 – Eritema nas extremidades periféricas



A: Eritema de mão; B: Eritema e edema de pé

Fonte: Cortesia Dra. Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães, Serviço de Reumatologia do HCB.

Figura 10 – Descamação periungueal



Fonte: Cortesia Dra. Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães, Serviço de Reumatologia do HCB

O exantema na DK é polimórfico, não específico e geralmente surge dentro de cinco dias do início da febre. A forma mais comum de apresentação do exantema é como *rash* maculopapular difuso sem lesões vesicobolhosas (figuras 11 e 12). O exantema também pode ser do tipo escarlatiniforme, eritrodérmico ou eritema

multiforme. O exantema polimórfico pode ocorrer de forma generalizada, envolvendo o tronco, as extremidades e região do períneo. A região perineal pode apresentar, além do *rash* cutâneo, descamação na primeira semana da doença (5,6,83).

Figura 11 - Exantema maculopapular



A: Exantema maculopapular em pé; B: Exantema maculopapular na região perineal.

Fonte: Cortesia Dra. Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães, Serviço de Reumatologia do HCB

Figura 12 – Exantema maculopapular difuso



Fonte: Cortesia Dra. Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães, Serviço de Reumatologia do HCB

A linfadenopatia cervical, dentre as principais manifestações clínicas da DK, é a mais incomum. O inchaço dos linfonodos geralmente é unilateral, com diâmetro superior a 1,5 cm e localizado no triângulo cervical anterior. Na DK, a linfadenopatia é caracterizada pela presença de múltiplos linfonodos aumentados, edema retrofaríngeo e flegmão (5).

2.5.1 Fases da doença

Os sinais e sintomas clínicos da DK não surgem simultaneamente, tendendo a aparecer em sequência. Essa característica facilita o diagnóstico diferencial da DK, podendo distingui-la de outras doenças que apresentam manifestações clínicas semelhantes (84). A evolução da doença é dividida em três fases: aguda, subaguda e convalescente (6,85).

A fase aguda é caracterizada por febre elevada, injeção conjuntival, inflamação da língua e da mucosa faríngea, exantema polimórfico, linfadenopatia cervical unilateral, irritabilidade extrema, edema nas extremidades e descamação perineal. Além desses sintomas, nesse período também pode surgir miocardite, que se manifesta como taquicardia e insuficiência cardíaca congênita. Essa fase tem duração de 10 a 14 dias, finalizando com a resolução dos sintomas (5,6).

A fase subaguda tem início após a remissão dos sintomas apresentados na fase aguda e é caracterizada por descamação periungueal e trombocitose (6,85). Nessa fase da doença os pacientes tem mais riscos de desenvolver aneurisma nas artérias coronárias (83). Além disso, uma pequena proporção de pacientes pode desenvolver artrite em uma ou mais articulações (6,86).

A fase de convalescência tem início logo após o fim da fase subaguda e continua até que a taxa de hemossedimentação e a contagem das plaquetas retornem aos valores normais (85). Essa fase caracteriza-se pelo desaparecimento de todos os sinais e sintomas, contudo, podem ser observadas alterações nas unhas, denominadas linhas de Beau (figura 13) (86). A maioria dos pacientes são assintomáticos nessa fase da doença, embora algumas crianças ainda mantenham um risco de formação de aneurisma (83).

Figura 13 – Linhas de Beau



Fonte: GUPTA; SINGH, 2016

2.5.2 Manifestações cardiovasculares

As manifestações cardiovasculares, assim como suas complicações, representam os principais fatores que contribuem para a morbimortalidade relacionada a DK. Essas manifestações são mais proeminentes na fase aguda da doença, causando aumento da morbidade e mortalidade a longo prazo (5). A DK é a principal causa de doença cardíaca adquirida na infância em países desenvolvidos e, portanto, cada vez mais reconhecida mundialmente como uma questão de saúde pública (87).

O processo inflamatório da DK pode acometer o pericárdio, o miocárdio e o endocárdio, assim como as válvulas cardíacas e as artérias coronárias (86). Os achados clínicos durante a fase aguda da doença incluem precórdio hiperdinâmico, taquicardia, ritmo de galope e murmúrio de fluxo (5). Anomalias nas artérias coronárias são as complicações cardiovasculares mais significantes na DK (86). Em

decorrência dessas anomalias, cerca de 15 a 25% dos pacientes não tratados apresentam aneurisma coronariano (8).

2.5.3 Outras manifestações clínicas

Embora a inflamação das artérias coronárias resulte nas principais manifestações clínicas da DK, o processo inflamatório pode afetar diversos órgãos e tecidos, que pode resultar em apresentações clínicas variáveis (86). Os órgãos e tecidos afetados pela DK incluem o sistema gastrointestinal, pâncreas, fígado, trato geniturinário, pulmão e sistema nervoso central (5).

Alguns pacientes com DK podem apresentar manifestações gastrointestinais que compreendem diarreia, vômito e dor abdominal. Além disso, também podem apresentar hidropisia da vesícula biliar, pancreatite, hepatite e icterícia. Os achados clínicos do trato geniturinário incluem uretrite, hidrocele e fimose. As crianças com DK também podem apresentar derrame pleural além de infiltrados celulares peribrônquicos e intersticiais (5,86).

As alterações neurológicas incluem irritabilidade extrema, meningite asséptica (88) e paralisia unilateral transitória do nervo facial periférico (figura 14) (89). Durante a fase aguda da doença os pacientes podem apresentar perda auditiva neurossensorial de alta frequência. A perda auditiva neurossensorial persistente é uma complicação rara, porém grave (90,91).

Figura 14 - Paralisia unilateral transitória do nervo facial periférico



Fonte: Cortesia Dra. Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães, Serviço de Reumatologia do HCB

2.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DK é baseado na história clínica da doença, pois não existe um marcador sorológico ou teste diagnóstico específicos para a doença. Recentemente, a Associação Americana do Coração (AHA - *American Heart Association*) publicou as diretrizes para o diagnóstico da DK. Essas diretrizes estabelecem cinco critérios diagnósticos (tabela 1). A febre persistente por mais de cinco dias é critério obrigatório para o diagnóstico da doença. A DK clássica é diagnosticada na presença de febre e pelo menos quatro dos cinco critérios estabelecidos pela AHA (5). Esses critérios surgem sucessivamente e não simultaneamente (51).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para doença de Kawasaki de acordo com as diretrizes da Associação Americana do Coração, 2017.

Caraterísticas clínicas	Frequência (%)
Alterações da mucosa labial e orofaríngea	96,5
Injeção conjuntival bilateral não exsudativa	89,0
Exantema polimorfo: eritema maculopapular e multiforme	96,0
Eritema e edema de mãos e pés na fase aguda e/ou descamação periungueal na fase subaguda	75,6
Linfadenopatia cervical: geralmente unilateral (> 1,5 cm de diâmetro)	62,7

Fonte: Adaptado de McCrindle *et al.*, 2017 e Saguil, Fargo e Grogan, 2015

2.6.1 Doença de Kawasaki incompleta

Os critérios estabelecidos pela Associação Americana do Coração não permitem o diagnóstico de todas as crianças acometidas pela DK. Existe um subgrupo de pacientes que não preenche esses critérios diagnósticos e, portanto, podem ser facilmente perdidos. Quando esses pacientes apresentam um número de critérios menor do que o requerido para o diagnóstico da DK, a doença é denominada DK incompleta (4,5).

A DK incompleta deve ser considerada no diagnóstico diferencial de febre prolongada inexplicada na infância e associada a qualquer uma das principais características clínicas da doença. O diagnóstico pode ser considerado confirmado quando são identificados aneurismas da artéria coronária por ecocardiografia. Contudo, a dilatação da artéria coronária geralmente só é detectada pela ecocardiografia após a primeira semana da doença, portanto, um ecocardiograma normal na primeira semana de doença não descarta o diagnóstico de DK (5).

Os pacientes que desenvolvem DK incompleta apresentam um risco considerável de desenvolver anormalidades nas artérias coronárias, visto que o diagnóstico pode ser realizado de forma inadequada (4). A Associação Americana do Coração sugere que a DK incompleta deva ser considerada em qualquer criança com febre prolongada inexplicada, que apresente menos de 4 dos cinco critérios diagnósticos e com achados laboratoriais ou ecocardiográficos compatíveis (5).

2.6.2 Diagnóstico diferencial

As manifestações clínicas da DK podem ser semelhantes às de outras doenças exantemáticas infecciosas ou não-infecciosas (tabela 2). Como os principais achados clínicos da DK não são específicos, é necessário realizar um diagnóstico diferencial para descartar essas condições que mimetizam a DK (5). O mais comum e importante diagnóstico diferencial são as infecções virais como sarampo, adenovírus, enterovírus, e vírus Epstein-Barr. No sarampo, por exemplo, o exantema pode parecer similar ao da DK (92), portanto deve ser considerado em crianças não imunizadas (5).

Apesar de outras doenças se manifestarem de forma semelhante a DK, cada uma possui peculiaridades que precisam ser consideradas no momento do diagnóstico. A infecção por vírus Epstein-Barr está comumente associada a faringite exsudativa e linfadenopatia difusa, as quais não fazem parte do quadro clínico da DK. A presença de dor cutânea, necrose cutânea ou bolhas favorecem o diagnóstico da Síndrome de Stevens-Johnson (4). A presença de tonsilite purulenta e ausência de conjuntivite na febre escarlatina facilitam o diagnóstico diferencial (92). A Associação Americana do Coração recomenda que a presença de conjuntivite exsudativa, faringite exsudativa, ulcerações orais, esplenomegalia e erupções vesiculobolhosas ou petequiais, sejam entendidas como achados clínicos de outras doenças (5).

Tabela 2 – Diagnóstico diferencial para doença de Kawasaki

Doença	Características
Sarampo	Febre e alterações na mucosa, sinais de Koplik
Adenovírus	Febre e alterações na mucosa, conjuntivite exsudativa
Febre escarlatina	Febre, <i>rash</i> , alterações na mucosa oral, linfadenopatia, eritema palmar
Síndrome de Stevens-Johnson	Febre, <i>rash</i> e mucosite
Síndrome do choque tóxico estafilocócico	Febre, <i>rash</i> , mucosite oral, linfadenopatia
Artrite reumatoide juvenil sistêmica	Febre, <i>rash</i> , linfadenopatia
Leptospirose	Febre, conjuntivite, hepatite
Febre Maculosa das Montanhas Rochosas ou outras infecções por riquetsias	Febre, <i>rash</i> , enxaqueca,

Fonte: Adaptado de Cohen e Sundel, 2016

2.6.3 Achados laboratoriais

Embora não haja testes específicos para DK, alguns exames laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico da doença. Marcadores inflamatórios, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), encontram-se elevados em quase todos os pacientes com DK, portanto devem ser avaliados no momento do diagnóstico. Se os valores de VHS, PCR e contagem de plaquetas estiverem normais após a primeira semana da doença, o diagnóstico de DK deve ser desconsiderado. Os valores de PCR são normalizados mais rapidamente do que os de VHS durante a resolução da inflamação. Após a administração de IGIV, os valores de VHS podem permanecer elevados, portanto, a diminuição da VHS durante o seguimento não deve

ser usada para avaliar a resposta ao tratamento com IGIV. Os níveis de PCR não são afetados pela IGIV e podem ser usados nas fases aguda e subaguda para avaliar o grau de inflamação (4,5).

Durante a fase aguda da doença é comum o desenvolvimento de leucocitose, com predomínio de granulócitos maduros e imaturos. Leucopenia e predomínio de linfócitos sugerem um diagnóstico alternativo. Muitas crianças com DK podem apresentar anemia normocítica e normocrômica, que se resolve com a remissão da inflamação (5). A contagem de plaquetas geralmente encontra-se elevada até a primeira semana da doença e pode evoluir para trombocitose importante até a terceira semana da doença (4). A contagem de plaquetas pode normalizar após 4 a 6 semanas do início da doença. Trombocitopenia é rara, mas pode ocorrer nas duas primeiras semanas da doença, e pode ser um sinal de coagulação intravascular disseminada, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de anormalidades nas artérias coronárias (5).

Pacientes com DK podem apresentar comprometimento da função hepática, que pode ser avaliada por alterações nas enzimas hepáticas durante a fase aguda da doença. Níveis de transaminases e gamaglutamiltransferase encontram-se moderadamente elevados em cerca de 40% e 40-60% dos pacientes, respectivamente. Além disso, aproximadamente 10% dos pacientes pode apresentar um aumento discreto de bilirrubina (93,94). Hipoalbuminemia e hiponatremia podem ser observadas em pacientes com DK e geralmente estão associadas a uma maior severidade da fase aguda da doença (4). Urinálise pode revelar piúria estéril em aproximadamente 80% dos pacientes com DK, entretanto esse achado não é específico da DK, podendo ser encontrado em crianças com outras doenças febris (77).

2.6.4 Avaliação das alterações cardiovasculares por ecocardiografia

Ecocardiografia é o principal método de diagnóstico por imagem utilizado para avaliar alterações nas artérias coronárias na DK (5). Esse método é utilizado tanto na fase aguda da doença como no seguimento dos pacientes (51). O ecocardiograma é um método não-invasivo e possui alta sensibilidade e especificidade para detecção de anormalidades nas artérias coronárias proximais. Além disso, é possível avaliar função miocárdica, anomalias valvulares e derrame pericárdico (4).

As artérias coronárias podem ser avaliadas em relação ao tamanho e aparência. O tamanho da artéria deve ser mensurado da borda interna à borda interna, evitando áreas de ramificação que podem estar associadas a áreas de dilatação natural. O critério utilizado pelo Ministério da Saúde do Japão classifica o tamanho das artérias coronárias de acordo com a idade da criança. Para crianças com menos de 5 anos de idade o diâmetro luminal interno da coronária é considerado anormal quando estiver acima de 3 mm. Já um diâmetro luminal interno maior do que 4 mm é anormal para crianças com 5 anos ou acima de 5 anos de idade (4).

Um ecocardiograma com resultado normal não exclui o diagnóstico de DK. Na primeira semana da doença é possível detectar um ecocardiograma basal normal, contudo isso não exclui a possibilidade de desenvolvimento posterior de aneurismas coronarianos. Conseqüentemente, é recomendada a repetição do exame ecocardiográfico 1 a 2 semanas e novamente 4 a 6 semanas após o início do tratamento (1).

Embora o ecocardiograma seja eficiente para detectar anomalias nas artérias coronárias, há limitações nesse método como a dificuldade para identificar trombos e estenose nas artérias coronárias. Além disso, à medida que a criança cresce e seu

corpo aumenta de tamanho a visualização das artérias coronárias torna-se progressivamente mais difícil (5).

2.7 TRATAMENTO

O principal objetivo do tratamento da DK é reduzir a inflamação e prevenir o surgimento de trombose e lesões nas artérias coronárias. O medicamento de escolha para o tratamento da DK é IGIV, podendo ser utilizada em associação com AAS. (5). A partir de ensaios clínicos realizados no início da década de 1980 foi estabelecido que elevadas doses de IGIV podem reduzir significativamente a taxa de lesões nas artérias coronárias, quando administradas nos 10 primeiros dias da doença (9). Contudo, cerca de 10 a 20 % dos pacientes com DK não respondem ao tratamento inicial com IGIV e AAS (95,96). Esses pacientes são denominados resistentes a IGIV ou portadores de DK refratária (5).

2.7.1 Imunoglobulina intravenosa - IGIV

Uma vez confirmado o diagnóstico de DK, a terapia com IGIV deve ser iniciada preferencialmente nos primeiros 10 dias da manifestação da doença (5). O tratamento com IGIV após o décimo dia da doença é recomendado apenas para aqueles pacientes que apresentam febre recorrente, quando os parâmetros inflamatórios estiverem elevados ou quando aneurismas estiverem presentes (4). A posologia recomendada é de uma dose de 2 g/kg em infusão única, geralmente administrada durante 10 a 12 horas em associação com AAS (5,97).

O mecanismo de ação da IGIV permanece desconhecido, contudo há diversas teorias que tentam explicar o efeito anti-inflamatório desse medicamento. Esses mecanismos incluem: aumento da depuração de autoanticorpos através da ligação

competitiva a receptores Fc neonatais (FcRn); ativação do receptor Fc inibitório FcγRIIB em macrófagos; bloqueio de moléculas de adesão importantes para o transporte de células inflamatórias para o endotélio vascular; neutralização de citocinas, quimiocinas e de proteínas do complemento; e neutralização de superantígenos bacterianos (98,99).

O tratamento com IGIV pode aumentar o número de células T regulatórias, que se encontram diminuídas na fase aguda da doença (100). Além disso, há evidências de que linfócitos do sangue periférico de pacientes com DK apresentam um aumento da resposta proliferativa e diminuição da resposta apoptótica quando comparados com amostras de indivíduos saudáveis. Após tratamento com IGIV a resposta apoptótica é restaurada, sugerindo um efeito pro-apoptótico da imunoglobulina (101).

A terapia com IGIV é considerada relativamente segura, pois a maioria dos efeitos adversos são leves e transitórios. As reações adversas imediatas incluem enxaqueca, mal-estar, febre, mialgia, fadiga, dispneia, náusea, vômitos, diarreia e alterações na pressão arterial (102). Meningite asséptica, embora não deixe sequelas neurológicas, é uma complicação séria que pode surgir em decorrência da infusão de IGIV (103). Ademais, há relatos de anemia hemolítica associada ao uso de IGIV, especialmente em pacientes com tipo sanguíneo AB (99).

2.7.2 Ácido acetilsalicílico - AAS

O AAS é utilizado na fase aguda da doença para potencializar o efeito anti-inflamatório da IGIV. A dose recomendada é de 30-50 mg/Kg/dia ou 80-100 mg/Kg/dia dividida em 6 horas por dia, inicialmente, seguida de uma dose antiplaquetária de 3-5 mg/Kg/dia, para prevenção de complicações das anormalidades coronárias (4,5). A duração do tratamento varia de 6 a 8 semanas em pacientes sem lesões nas artérias

coronárias. O tratamento com AAS de pacientes que apresentam lesões nas artérias coronárias é mantido até a melhora das lesões, ou pode continuar indefinidamente nos casos de persistência das lesões (104). Embora o AAS tenha propriedades anti-inflamatórias (em altas doses) e antiplaquetárias (em baixas doses), não há evidências de que seu uso diminua a frequência de anormalidades coronarianas (5).

O uso de AAS está associado ao surgimento de vários efeitos adversos como hemorragia, asma, falência hepática, úlceras gastrintestinais e falência renal (104). Outro risco associado ao uso desse fármaco é o desenvolvimento da Síndrome de Reye em pacientes que apresentam infecção por varicela ou influenza. O uso de ibuprofeno deve ser evitado, visto que este fármaco antagoniza a inibição plaquetária da aspirina (105).

2.7.3 Tratamento de pacientes resistentes a IGIV

Aproximadamente 10 a 20 % dos pacientes com DK desenvolvem febre persistente ou recrudescente 36 horas após a primeira infusão de IGIV (95,96). Esses pacientes não respondem ao tratamento com imunoglobulina e são, portanto, denominados resistentes a IGIV ou portadores de DK refratária (5). Geralmente, pacientes resistentes a IGIV tendem a ter um risco elevado para desenvolvimento de anormalidades nas artérias coronárias e requerem terapia alternativa para controle do processo inflamatório (106).

Os pacientes com DK refratária podem ser tratados com uma dose adicional de IVIG (2 g/kg) 48 horas após a primeira dose (4,95). Contudo, essa conduta é uma recomendação de especialistas pois não há um protocolo específico para o tratamento de pacientes resistentes à IGIV (5).

O uso de corticosteroides também é indicado aos pacientes que não respondem ao tratamento inicial com IGIV e ASS. Diversos estudos demonstram que pulsoterapia com metilprednisolona (30 mg/Kg/dia) está associada à melhora dos sintomas e ausência de progressão das anormalidades coronarianas (107–109). Não obstante, o uso de corticoides ainda é controverso. Outros estudos demonstram que a pulsoterapia com metilprednisolona não apresenta benefício superior ao uso de IGIV, assim como não reduz o risco de desenvolvimento de lesões nas artérias coronárias em pacientes resistentes a IGIV (110,111). A Associação Americana do Coração recomenda a associação de IGIV e prednisolona intravenosa, seguida de prednisona de uso oral (5)

Além dos corticosteroides, há evidências de que o uso de inibidores de TNF- α , como o infliximab, são eficazes no tratamento de DK refratária (112). Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico que suprime o processo inflamatório pela inibição da ação do TNF- α . Embora não esteja associado à redução das taxas de anomalias nas artérias coronárias, esse medicamento pode diminuir a quantidade de dias de febre e melhorar o quadro clínico de pacientes resistentes a IGIV (113–115).

Pacientes que não respondem ao tratamento com dose adicional de IGIV, corticosteroides ou infliximab devem fazer um tratamento suplementar com ciclosporina para controlar a inflamação (5). O tratamento com ciclosporina é capaz de controlar rapidamente o processo inflamatória da doença e cessar a febre, levando à melhora clínica dos pacientes (116,117).

3 JUSTIFICATIVA

A DK é considerada a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças em países desenvolvidos. Nesses países é vista como um problema de saúde pública (1). Contudo, Na América Latina, por exemplo, as informações sobre incidência de DK são escassas ou pouco elucidadas (13). A maioria dos estudos a respeito da doença nos países latino americanos refere-se a relatos ou séries de caso, comunicações em conferências científicas ou fóruns de discussão (118). No Brasil não há estudos sobre a incidência de DK. Apesar do diagnóstico da doença ter aumentado no país, é provável que a DK seja subdiagnosticada, sendo confundida com outras doenças que apresentam manifestações clínicas semelhantes (14). O presente trabalho é o primeiro estudo na América Latina que apresenta informações sobre um número expressivo de pacientes portadores de DK com um longo período de seguimento.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar as manifestações clínicas e achados laboratoriais da doença de Kawasaki em grupo de crianças acompanhadas durante um período de até dez anos.

4.2 Objetivos específicos

- Correlacionar as manifestações clínicas e achados laboratoriais com a idade da criança ao diagnóstico.
- Descrever os desfechos e eventuais recidivas da doença de Kawasaki nos pacientes analisados ao longo de dez anos.
- Reconhecer a causa do atraso na administração de Imunoglobulina Intravenosa.

5 PACIENTES E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS/SES-DF sob parecer nº 1.037.234. O Termo de Consentimento Livre esclarecido foi assinado pelos pais ou cuidadores dos participantes da pesquisa, após extensa explanação sobre o objetivo da pesquisa.

Todas as crianças incluídas no estudo foram diagnosticadas e, posteriormente, acompanhadas clinicamente durante um período de até 10 anos (de janeiro de 2007 a dezembro de 2016) na Clínica Pediátrica de Reumatologia Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José Alencas. O Hospital da Criança de Brasília é um hospital subordinado à Secretaria de Saúde do Distrito Federal, que faz parte do Sistema Único de Saúde. O hospital atende principalmente a população de baixa renda proveniente de uma ampla rede de hospitais secundários e centros de atenção primária, cobrindo todas áreas administrativas da cidade e regiões próximas.

O diagnóstico de DK, seja na sua forma completa ou incompleta, foi realizado de acordo com as diretrizes da Associação Americana do Coração de 2004 (119), que foi a principal referência diagnóstica quando o estudo foi iniciado. O primeiro critério diagnóstico foi a presença de febre ($\geq 38,0$ ° C) por pelo menos cinco dias (sendo o primeiro dia de febre considerado o primeiro dia da doença). Além da febre persistente, foram utilizados outros cinco critérios diagnósticos (tabela 3). O diagnóstico foi confirmado pela presença da febre juntamente com pelo menos quatro das cinco principais características clínicas da doença.

Tabela 3 - Critérios diagnósticos da DK, segundo a Associação Americana do Coração, 2004.

1. eritema e rachaduras dos lábios, língua em framboesa e/ou eritema da mucosa oral e faríngea
2. injeção conjuntival bulbar bilateral sem exsudato
3. exantema polimórfico
4. eritema e edema das mãos e pés na fase aguda e / ou descamação periungueal na fase subaguda
5. linfadenopatia cervical ($\geq 1,5$ cm de diâmetro), geralmente unilateral

O diagnóstico de formas atípicas ou incompletas baseou-se nos valores anormais de PCR e VHS no quinto dia de febre, no aumento da contagem de plaquetas após o sétimo dia e na presença de febre. Lesões nas artérias coronárias foram detectadas por ecocardiografia bidimensional. O diagnóstico de formas atípicas ou incompletas foi confirmado por dois reumatologistas pediátricos independentes e pela exclusão de outras possíveis doenças.

O grupo de estudo incluiu 301 crianças. Todos os dados demográficos e clínicos foram registrados em um protocolo padrão do paciente que cobria os critérios diagnósticos, resposta à terapia, complicações inesperadas durante o curso da doença, resultados laboratoriais, achados ecocardiográficos e outras informações relevantes. Após o diagnóstico, todas as crianças foram acompanhadas por pelo menos um a até 10 anos.

Os pacientes foram submetidos a ecocardiogramas padronizados durante a fase aguda da doença; após quatro a oito semanas durante a fase de convalescença; novamente após seis meses e no final do primeiro ano desde o início da doença. Depois disso, os ecocardiogramas de controle foram realizados anualmente. Após o primeiro ano, as lesões nas artérias coronárias foram definidas em consonância com os critérios estabelecidos pela Declaração Científica da Associação Americana do

Coração (119). A classificação dos aneurismas e das alterações nas artérias coronarianas foi realizada com base nos critérios do Ministério da Saúde do Japão (Comitê de Pesquisa sobre Doença de Kawasaki, Ministério da Saúde e Assistência Social; 1984), que ainda eram adotados na época do início e durante a maior parte do estudo. Os aneurismas foram classificados como pequenos (diâmetro interno <5 mm), médio (5 a 8 mm de diâmetro interno) ou gigantes (> 8 mm de diâmetro interno). As artérias coronárias foram classificadas como anormais quando o diâmetro interno da luz foi > 3 mm em crianças com menos de 5 anos de idade ou > 4 mm em crianças \geq 5 anos de idade; o diâmetro interno de um segmento mediu \geq 1,5 vezes o de um segmento adjacente; ou se o lúmen coronariano é claramente irregular.

6 RESULTADOS

Das 301 crianças participantes do estudo, 183 eram do sexo masculino e 118 do sexo feminino. A idade máxima das crianças foi de 12 anos, com uma média de 5 anos. As 301 crianças foram estratificadas em cinco grupos de acordo com a idade ao diagnóstico:

- **Grupo 1:** menores de seis meses - 9 crianças (3,0%)
- **Grupo 2:** entre seis meses e 1 ano - 14 crianças (4,6%)
- **Grupo 3:** mais de 1 ano e menos de 4 anos - 177 crianças (58,8%)
- **Grupo 4:** entre 4 anos e 8 anos - 89 crianças (29,6%)
- **Grupo 5:** mais de 8 anos - 12 crianças (4,0%)

A Tabela 4 mostra o tempo decorrido entre o início dos sintomas, o diagnóstico de DK, a administração de IGIV. Essa tabela também apresenta o número de crianças com DK incompleta ou atípica. Em todas as faixas etárias pode ser observado um atraso indesejável entre o início da doença, o diagnóstico final e a administração de IGIV. Considerando todas as 301 crianças, uma média de 11 dias decorreu entre o início dos sintomas de DK e a aplicação de IGIV. Além disso, formas incompletas ou atípicas de DK foram mais frequentes em crianças menores de um ano e maiores de 8 anos.

Tabela 4 - Dados demográficos, tempo decorrido entre o início da febre e o diagnóstico e aplicação da imunoglobulina, de acordo com a idade ao diagnóstico.

	Grupo 1 (n=9)	Grupo 2 (n=14)	Grupo 3 (n=177)	Grupo 4 (n=89)	Grupo 5 (n=12)
M/F	6/3	12/2	101/76	57/32	7/5
Dias decorridos entre o início da DK e o diagnóstico	5-17	5-19	5-25	5-15	5-30
Dias decorridos entre o início da DK e a aplicação da IGIV	6-18	6-20	5-26	5-15	6-32
Formas incompletas ou atípicas de DK	4 (44,4%)	5 (35%)	8 (4,5%)	4 (4,5%)	3 (25,7%)

Grupo 1: <6 meses; Grupo 2: >6 meses e <1 ano; Grupo 3: >1 ano e <4 anos; Grupo 4: >4 anos e <8 anos; Grupo 5: >8 anos. M: masculino; F: feminino.

A distribuição dos principais critérios diagnósticos de acordo com a idade de início da doença é mostrada na Tabela 5. A linfadenopatia cervical foi o sinal da doença menos observado, estando presente apenas em 53 (17,6%) das 301 crianças, e não foi observada em nenhum dos pacientes menores de seis meses de idade.

A presença de outras anormalidades, em ordem decrescente de frequência, pode ser observada na Tabela 6. Observou-se uma maior prevalência de lesões nas artérias coronárias em crianças menores de um ano de idade (12/23 - 52,7 %) e em crianças maiores de 8 anos (5/12 - 41,6%).

Tabela 5 - Distribuição dos principais critérios diagnósticos de DK em 301 crianças, de acordo com a idade ao diagnóstico

	Grupo 1 (n=9)	Grupo 2 (n=14)	Grupo 3 (n=177)	Grupo 4 (n=89)	Grupo 5 (n=12)	Total
Febre ≥ cinco dias	9	14	177	89	12	301 (100%)
Injeção conjuntival Bilateral	8	12	168	84	10	282 (93,6%)
Alterações das membranas mucosas	9	13	169	83	10	284 (95,3%)
Exantema polimorfo	7	12	169	82	9	279 (92,6%)
Alterações nas extremidades, edema periférico	8	13	170	82	9	282 (93,6%)
Linfadenopatia Cervical	0	1	24	21	7	53 (17,6%)

Grupo 1: <6 meses; Grupo 2: >6 meses e <1 ano; Grupo 3: >1 ano e <4 anos; Grupo 4: >4 anos e <8 anos; Grupo 5: >8 anos.

Entre as 84 crianças que apresentaram lesões nas artérias coronárias, as anormalidades foram observadas em 18 (21,4%) durante a fase aguda, em 49 (58,3%) durante a fase subaguda e em 17 (20,3%) durante a fase tardia da doença. Vinte e oito (33,3%) das 84 crianças com lesões nas artérias coronárias apresentaram lesão em mais de uma das artérias coronárias. Apenas sete crianças (8,3%) apresentaram anormalidades em outras artérias que não as artérias coronárias, como dilatações bilaterais de ambas as artérias ilíacas (3 crianças), dilatação da artéria mesentérica (1 criança), da aorta (2 crianças) e da artéria braquial (1 criança). Aneurismas foram observados em 42 (51%) dessas 84 crianças. Aneurismas gigantes foram observadas em 13 (15,5%) das 84 crianças que apresentaram lesões nas artérias coronárias.

A manifestação clínica atípica mais frequentemente observada, durante a fase aguda, foi irritabilidade extrema (233/301 - 77,4%) (tabela 6). Em várias crianças, em

maior ou menor grau, a irritabilidade persistiu durante os meses seguintes, até a fase tardia da doença.

Tabela 6 - Manifestações clínicas atípicas nas 301 crianças do estudo de acordo com a idade ao diagnóstico.

	Grupo 1 (n=9)	Grupo 2 (n=14)	Grupo 3 (n=177)	Grupo 4 (n=89)	Grupo 5 (n=12)	Total
Anormalidades das artérias coronarianas	7	5	38	29	5	84 (27,9%)
Anormalidades de outras artérias sistêmicas	1	1	3	2	1	8 (2,65%)
Artralgia, artrite	0	0	15	10	5	30 (10,0%)
Ausência de resposta à aplicação de IGIV	3	3	23	12	2	43 (14,2%)
Descamação perianal	4	6	102	35	0	147 (48,8%)
Diarreia	1	4	65	23	3	96 (31,9%)
Eritema e induração no local da inoculação do BCG	5	3	5	0	0	13 (4,3%)
Gangrena periférica	1	0	0	1	0	2 (0,7%)
Hidropsia da vesícula biliar	0	0	6	0	0	6 (1,99%)
Ictericia	0	0	5	3	0	8 (2,6%)
Irritabilidade extrema	6	8	129	78	12	233 (77,4%)
Meningite asséptica	1	1	1	0	0	3 (1,0%)
Orquite	0	0	5	3	2	10 (3,3%)
Pneumonia	1	2	54	13	0	70 (23,2%)
Vômitos	3	3	54	24	3	87 (28,9%)

Grupo 1: <6 meses; Grupo 2: >6 meses e <1 ano; Grupo 3: >1 ano e <4 anos; Grupo 4: >4 anos e <8 anos; Grupo 5: >8 anos.

Na Tabela 7 são mostrados os principais achados laboratoriais. Durante a fase aguda da doença, todas as crianças revelaram um aumento na contagem de leucócitos, embora não tenha sido encontrada nenhuma diferença no número de leucócitos entre as crianças com e sem lesões nas artérias coronárias. Trombocitose foi observada principalmente durante o estágio subagudo da doença e não foi observada relação na contagem de plaquetas entre as crianças com e sem anormalidades coronarianas.

Tabela 7 - Achados laboratoriais durante as fases aguda e subaguda em 301 crianças com DK, de acordo com a idade ao diagnóstico

	Grupo 1 (n=9)	Grupo 2 (n=14)	Grupo 3 (n=177)	Grupo 4 (n=89)	Grupo 5 (n=12)	Total
Eosinofilia	0	0	63	37	3	103 (34,2%)
Trombocitose (na fase subaguda)	7	8	123	37	12	187 (62,1%)
Anemia	7	8	118	55	11	199 (66,1%)
Aumento dos níveis de colesterol ou triglicérides durante a fase subaguda	2	3	112	43	8	168 (55,8%)

Grupo 1: <6 meses; Grupo 2: >6 meses e <1 ano; Grupo 3: >1 ano e <4 anos; Grupo 4: >4 anos e <8 anos; Grupo 5: >8 anos.

A Tabela 8 apresenta anormalidades observadas durante as fases subaguda e tardia da DK. As anormalidades comportamentais durante a fase subaguda e tardia da doença foram caracterizadas principalmente por irritabilidade e agressividade que gradualmente desapareceram em período de seis meses a um ano após a fase aguda. Em casos raros os pais relataram um déficit duradouro de aprendizagem e alteração comportamental de seus filhos.

Tabela 8 - Anormalidades durante a fase subaguda e tardia da doença de Kawasaki em 301 crianças de acordo com a idade ao diagnóstico

	Grupo 1 (n=9)	Grupo 2 (n=14)	Grupo 3 (n=177)	Grupo 4 (n=89)	Grupo 5 (n=12)	Total
Alterações comportamentais	0	2	89	64	9	164 (54,4%)
Perda auditiva neurosensorial	0	1	69	33	8	111 (38,9%)
Linhas de Beau	0	2	57	39	4	102 (33,9%)
Anormalidades do sistema nervoso (convulsões, coreia, paralisia facial, déficit de aprendizagem)	1	0	3	1	4	9 (3,0%)
Recorrências da doença	0	0	21	3	1	25 (8,3%)

Grupo 1: <6 meses; Grupo 2: >6 meses e <1 ano; Grupo 3: >1 ano e <4 anos; Grupo 4: >4 anos e <8 anos; Grupo 5: >8 anos.

Todas as crianças do estudo foram submetidas, seis meses após o início da doença, à audiometria por meio do teste de potencial evocado auditivo de tronco encefálico (BERA). A perda auditiva foi observada em 111 (36,9%) crianças. O déficit auditivo foi geralmente leve, bilateral (≤ 40 dB) e menos frequente em crianças menores de um ano. Anormalidades do sistema nervoso (convulsões, coreia, paralisia facial, déficit de aprendizado) foram raramente observadas. Apenas sete crianças tiveram uma ou mais convulsões durante a fase aguda, bem controladas com fármacos antiepilépticos.

Uma criança apresentou coreia persistente durante a fase subaguda. Estudo de neuroimagem revelou lesão hipodensa sugestiva de isquemia próxima ao núcleo caudado. A coreia ainda estava presente, sete anos após o início da doença, embora parcialmente controlada com ácido valproico. A paralisia facial foi observada durante a fase aguda em uma criança com regressão completa durante a fase subaguda.

Recidiva de DK ocorreu em 25 (8,3%) das crianças durante os primeiros três anos de seguimento. Em sete pacientes, a DK recorreu duas vezes, com intervalo entre os episódios variando de quatro meses a dois anos. Em quatro desses pacientes, a IGIV foi aplicada após o décimo dia de doença. Dois outros pacientes não responderam à aplicação de IGIV e necessitaram de um pulso de corticosteroides. Pequenos aneurismas apareceram em três pacientes após a primeira recidiva e em dois outros após a segunda recidiva. Nenhuma morte foi registrada entre as 301 crianças durante todo o período de acompanhamento.

7 DISCUSSÃO

A doença de Kawasaki é geralmente considerada uma condição aguda autolimitada, caracterizada por início abrupto de febre alta e prolongada, acompanhada por manifestações predominantemente cutâneo mucosas. Seus sinais e sintomas evoluem durante os primeiros 10 dias e depois gradualmente diminuem, mesmo na ausência de tratamento específico, retornando a criança a um estado de aparente normalidade. A faixa etária em que a doença é mais prevalente, entre um e quatro anos de idade, coincide com a idade em que as doenças exantemáticas febris na infância são mais comuns, o que muitas vezes dificulta e retarda o diagnóstico definitivo (1,92).

Aneurismas coronarianos aparecem em 15% a 25% dos casos de DK, muitas vezes de maneira silenciosa. Esses aneurismas decorrentes da DK podem ser reconhecidos apenas anos mais tarde, em casos de morte súbita ou infarto do miocárdio (119). O diagnóstico precoce é importante pois o tratamento com altas doses de IGIV é significativamente mais eficaz quando instituído durante os primeiros 10 dias da doença, reduzindo consideravelmente o risco de aneurismas coronarianos (120).

Embora a DK tenha sido geralmente considerada uma vasculite aguda autolimitada, vários estudos realizados por Suzuki e colaboradores (1987, 1993, 2000) (83, 122, 123) mostraram que existe uma progressiva proliferação da camada íntima das artérias coronárias associada a uma neo-angiogênese. Esse processo pode perdurar por vários anos após o início do aparecimento das lesões nas artérias coronárias, levando eventualmente à obstrução progressiva desses vasos. Essas observações iniciais de Suzuki foram corroboradas mais recentemente por Orenstein e colaboradores (2012) (80). Esses autores demonstraram que a arterite necrosante

aguda de artérias coronárias, e eventualmente artérias não coronarianas, é frequentemente seguida por um processo inflamatório predominantemente linfocitário que se inicia dentro das primeiras duas semanas e progride para um processo crônico de estenose. Esse processo é dependente de progressiva invasão intraluminal por mio-fibroblastos e pode perdurar por meses ou anos.

Os estudos realizados por Suzuki e colaboradores (1993) e por Orenstein e colaboradores (2012) foram baseados em pacientes com história prévia de lesões nas artérias coronárias (80,122). Contudo, uma parcela significativa dos pacientes com DK não exibe lesões nas artérias coronárias. Além disso, informações sobre a condição funcional das artérias coronárias desses pacientes, ou de outras artérias sistêmicas, no estágio crônico da doença são escassas. Nakagawa e colaboradores (2015) (123) observaram um aumento da rigidez da parede arterial anos após a fase aguda da DK em pacientes sem lesões aparentes nas artérias coronárias. Outro estudo, realizado por Chen e colaboradores (2017) (124), comparou estrutura e função de artérias de pacientes com e sem história de lesões nas coronárias. Esse estudo revelou que pacientes com DK apresentam aumento da espessura íntima-média da aorta e redução da distensibilidade carotídea notavelmente (mas não exclusivamente) naqueles com lesões nas coronárias, mais de dois anos após a fase aguda. Por conseguinte, embora a DK tenha uma fase aguda autolimitada, ela deve ser considerada como um processo evolutivo, com potenciais complicações deletérias a longo prazo, exigindo um acompanhamento prolongado dos pacientes.

A maioria dos pacientes deste estudo tinham entre um ano e quatro anos de idade no momento do diagnóstico da DK. Esse achado é concordante com a literatura científica, visto que a DK é mais prevalente em crianças com menos de cinco anos de idade (1). A forma incompleta da DK foi observada em 24 crianças (7,9 %), sendo

mais prevalente no grupo de crianças com menos de um ano de idade. Esse tipo de DK é mais frequente em crianças com menos de dois anos de idade e deve ser considerado em todas as crianças com menos de seis meses de vida (5). A proporção das manifestações clínicas clássicas da DK foi praticamente a mesma em todos os grupos etários. Das manifestações atípicas da doença, a mais frequente foi irritabilidade extrema, que foi observada em 233 (77,4 %) crianças. Essa manifestação foi mais frequente em crianças com idade acima de um ano e esteve presente em todas as crianças com mais de oito anos de idade.

Os achados laboratoriais analisados no estudo estavam de acordo com a literatura científica (5). Todas as crianças do estudo apresentaram contagem elevada de leucócitos durante a fase aguda da doença. Observamos trombocitose na fase subaguda da doença em 187 (62,1 %) crianças. Durante essa fase da doença é comum observar um aumento na contagem de plaquetas de pacientes com doença de Kawasaki (87). Além disso, a maioria dos pacientes (66,1 %) apresentaram anemia, uma manifestação frequente em pacientes com DK (5).

Observamos casos de recidiva da DK em 8,3 % dos pacientes do estudo. Essa taxa de recorrência da doença está acima das taxas observadas em estudos prévios. Estudos realizados nos Estados Unidos, Japão e China mostraram taxas de recorrência entre 2 e 4 % (125–127). Em nosso estudo os casos de recidiva ocorreram principalmente em crianças com idade de um a quatro anos. Desses pacientes, dezessete apresentaram mais de uma recorrência. O intervalo entre a primeira recorrência e a segunda variou entre quatro meses e dois anos. Yang e colaboradores (2013) (126) observaram que a maioria dos episódios de recorrência teve intervalo de dois anos, corroborando com os achados em nosso estudo. Não encontramos uma explicação plausível para uma taxa de recorrência elevada em nossos pacientes, a

não ser pelo fato de ser um grupo de pacientes acompanhados por um longo período de anos. Na prática clínica os casos de recidiva podem ser erroneamente diagnosticados ou não correlacionados com o episódio anterior.

Durante o estudo foi observada perda auditiva neurossensorial em 111 (38,9%) crianças. Em uma recente revisão foi analisado que a perda auditiva neurossensorial pode afetar cerca de 36 % de todos os pacientes portadores de DK, e pelo menos 14 % dessas crianças podem desenvolver perda neurossensorial persistente (91). A maioria dos casos de perda auditiva do presente estudo foi leve, sendo a maior parte bilateral. Dessas crianças, 19 (17,1 %) permaneceram com perda auditiva por mais de dois anos.

A análise dos nossos resultados evidenciou que os pacientes do estudo sofreram um atraso inaceitável entre o início dos sintomas da DK e a administração da IGIV. Como mencionado anteriormente, a aplicação de IGIV nos primeiros dez dias da doença é crucial para a redução da resposta imune e a prevenção de anormalidades significativas nas artérias coronárias. O atraso na administração do tratamento adequado foi, em primeiro lugar, devido ao atraso no diagnóstico e, em segundo lugar, ao lapso entre a assistência à criança pela unidade de saúde e o encaminhamento para um centro especializado. Excluindo os poucos casos atendidos primeiramente em nossa unidade, os pacientes encaminhados por centros de saúde e hospitais secundários chegaram ao nosso hospital em média 12 dias após o início dos primeiros sintomas da doença.

É notável que um único estudo, em um centro reumatológico pediátrico em Brasília, tenha revelado uma média de 31 casos de DK por ano. Embora a Unidade Reumatológica do Hospital da Criança de Brasília seja considerada um centro de referência para a doença de Kawasaki, vários outros hospitais da cidade também

admitem e tratam pacientes com essa doença. Por conseguinte, se considerarmos os casos de DK admitidos em outros centros e, casos não detectados devido à falta de conhecimento dos médicos sobre essa doença, frequente diagnóstico errôneo de outras desordens exantemáticas, possivelmente o número de novos casos de DK em nossa região é provavelmente substancialmente mais significativo.

Como a DK é uma vasculite com uma fase aguda autolimitada na qual a febre e os sintomas clínicos resolvem mesmo sem tratamento específico, é preocupante presumir quantos casos podem ter sido diagnosticados erroneamente e podem ter progredido sem serem detectados, levando a futuras complicações cardíacas inesperadas e sem causa aparente. Dezesete crianças (5,6%) participantes deste estudo desenvolveram dilatação da artéria coronária durante a fase tardia da doença. A DK não está entre as doenças de notificação compulsória determinadas pelo Ministério da Saúde. Consequentemente, não há dados sobre sua incidência, mesmo em casos diagnosticados adequadamente. Assim como em outras doenças que já foram consideradas raras no passado e atualmente são questões de saúde global, na América Latina e em outros países em desenvolvimento, os casos detectados de DK provavelmente são apenas a ponta de um *iceberg* de dimensões desconhecidas.

A atenção básica do Sistema Único de Saúde (SUS) é efetuada por centros e postos de saúde que realizam os cuidados primários dos pacientes. Quando necessário, o paciente é encaminhado para hospitais de média complexidade, onde será atendido por médicos especialistas. Eventualmente o paciente pode ser encaminhado para hospitais de alta complexidade. Apesar da excelência de sua proposta e qualidades positivas, o SUS requer formação adequada e atualização constante dos médicos primários, para serem capazes de discernir os pacientes em risco, para então encaminhar adequadamente esses pacientes para posterior

investigação diagnóstica e tratamento. A DK é reconhecida como um problema de saúde pública nos países desenvolvidos, no entanto, na América Latina, essa doença continua sendo ignorada (13). Há uma necessidade urgente de capacitar e conscientizar os médicos da atenção primária para o fato de que a DK não é uma condição que afeta apenas as populações asiáticas, mas um distúrbio presente em nosso país e que frequentemente resulta em graves consequências.

8 CONCLUSÃO

Após avaliação das 301 crianças participantes do estudo, foi evidenciado que as manifestações clínicas clássicas da DK estiveram presentes em todos os cinco grupos etários. Por conseguinte, não houve correlação entre as manifestações clínicas clássicas da doença e a idade da criança ao diagnóstico. A taxa de recidiva da DK encontrada no presente estudo foi de 8,3 %. Evidenciamos que o atraso entre o início dos sintomas da DK e a administração da IGIV foi em decorrência do atraso no diagnóstico. Além disso, o pouco conhecimento dos profissionais de saúde sobre a DK pode resultar em seu subdiagnóstico ou em um diagnóstico errôneo. A DK é uma afecção séria que acomete indivíduos de diversos países, incluindo o Brasil. Portanto, é fundamental que os profissionais de saúde, principalmente médicos, assim como o Ministério da Saúde, estejam atentos para a crescente presença dessa grave afecção em nosso país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1738–49.
2. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, et al. Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics*. 2000;106(2):e27–e27.
3. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):31–6.
4. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki disease. *Pediatr Rev*. 2018;39(2):78–90.
5. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. Vol. 135, *Circulation*. 2017. 927-999 p.
6. Gupta A, Singh S. Kawasaki disease for dermatologists. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(6):461.
7. Naoe S, Takahashi K, Masuda H, Tanaka N. Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn*. 1991;41(11):785–97.
8. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A Single Intravenous Infusion of Gamma Globulin as Compared with Four Infusions in the Treatment of Acute Kawasaki Syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1633–9.
9. Furusho K, Nakano H, Shinomiya K, Tamura T, Manabe Y, Kawarano M, et al. High-Dose Intravenous Gammaglobulin for Kawasaki Disease. *Lancet*. 1984;324(8411):1055–8.
10. Manlhiot C, Yeung RSM, Clarizia NA, Chahal N, McCrindle BW. Kawasaki Disease at the Extremes of the Age Spectrum. *Pediatrics*. 2009;124(3):e410–5.
11. Pia S, Pannaraj, Christena L, Turner JFB and JCB. Failure to diagnose kawasaki disease at the extremes of the pediatric age range. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(8):789–91.
12. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: A global update. *Arch Dis Child*. 2015;100(11):1084–8.
13. Ulloa-Gutierrez R, Salgado AP, Tremoulet AH. Kawasaki disease in Latin American children: Past, current, and future challenges. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(4):280–1.
14. Magalhães CMR, Vasconcelos PAC, Pereira MR, Alves NRM, Gandolfi L, Pratesi R. Kawasaki disease: a clinical and epidemiological study of 70 children in Brazil. *Trop Doct*. 2009 Apr 1;39(2):99–101.

15. Almeida RG De, Goldenzon AV, Cristine M, Rodrigues F. Profile of Kawasaki disease in children referred to two pediatric rheumatology services in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2010;55(21):534–8.
16. Alves NRDM, Magalhães CMR De, Almeida RDFR, Santos RCR Dos, Gandolfi L, Pratesi R. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(3):295–300.
17. Burns JC. Commentary: Translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(11):993–5.
18. Kawasaki T, Naoe S. History of Kawasaki disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(2):301–4.
19. Kato H, Koike S, Yamamoto M, Ito Y, Yano E. Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediatr*. 1975;86(6):892–8.
20. Lin M, Wu M. The global epidemiology of Kawasaki disease : Review and future perspectives. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017;20.
21. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22(2):79–85.
22. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K, et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. *Pediatr Int*. 2018;60(6):581–7.
23. Kim GB, Park S, Eun LY, Han JW, Lee SY, Yoon KL, et al. Epidemiology and Clinical Features of Kawasaki Disease in South Korea, 2012–2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(5):482–5.
24. Lue HC, Chen LR, Lin MT, Chang LY, Wang JK, Lee CY, et al. Epidemiological features of Kawasaki disease in Taiwan, 1976-2007: Results of five nationwide questionnaire hospital surveys. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(2):92–6.
25. Okubo Y, Nochioka K, Sakakibara H, Testa M, Sundel RP. National survey of pediatric hospitalizations due to Kawasaki disease and coronary artery aneurysms in the USA. *Clin Rheumatol*. 2017;36(2):413–9.
26. Salo E, Griffiths EP, Farstad T, Schiller B, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence of Kawasaki disease in northern European countries. *Pediatr Int*. 2012;54(6):770–2.
27. Saundankar J, Yim D, Itotoh B, Payne R, Maslin K, Jape G, et al. The Epidemiology and Clinical Features of Kawasaki Disease in Australia. *Pediatrics*. 2014;133(4):e1009–14.
28. Heaton P, Wilson N, Nicholson R, Doran J, Parsons A, Aiken G. Kawasaki disease in New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(4):184–90.
29. Borzutzky A, Hoyos-Bachiloglu R, Cerda J, Talesnik E. Rising hospitalization

- rates of Kawasaki disease in Chile between 2001 and 2007. *Rheumatol Int.* 2012;32(8):2491–5.
30. Cohen E, Sundel R. Kawasaki disease at 50 years. *JAMA Pediatr.* 2016;170(11):1093–9.
 31. Nakagawa N, Yoshida M, Narahara K, Kunitomi T. Kawasaki disease in an 8-day-old neonate. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(4):527–9.
 32. Hangai M, Kubota Y, Kagawa J, Yashiro M, Uehara R, Nakamura Y, et al. Neonatal Kawasaki disease: case report and data from nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr.* 2014;173(11):1533–6.
 33. Burns JC, Herzog L, Fabri O, Tremoulet AH, Rodó X, Uehara R, et al. Seasonality of Kawasaki Disease: A Global Perspective. *PLoS One.* 2013;8(9):1–11.
 34. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol.* 2015;25(3):239–45.
 35. Vincent P, Salo E, Skurnik M, Fukushima H, Simonet M. Similarities of Kawasaki disease and *Yersinia pseudotuberculosis* infection epidemiology. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(7):629–31.
 36. Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. Update on Kawasaki disease: Epidemiology, aetiology and pathogenesis. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(9):704–8.
 37. Del Principe D, Pietraforte D, Gambardella L, Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Villani A, et al. Pathogenetic determinants in Kawasaki disease: the haematological point of view. *J Cell Mol Med.* 2017;21(4):632–9.
 38. Matsubara K, Fukaya T. The role of superantigens of group A *Streptococcus* and *Staphylococcus aureus* in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20(3):298–303.
 39. Manlihot C, Mueller B, O’Shea S, Majeed H, Bernknopf B, Labelle M, et al. Environmental epidemiology of Kawasaki disease: Linking disease etiology, pathogenesis and global distribution. *PLoS One.* 2018;13(2):1–17.
 40. Rodó X, Ballester J, Curcoll R, Boyard-Micheau J, Borràs S, Morguá JA. Revisiting the role of environmental and climate factors on the epidemiology of Kawasaki disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1382(1):84–98.
 41. Rodo X, Curcoll R, Robinson M, Ballester J, Burns JC, Cayan DR, et al. Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(22):7952–7.
 42. Principi N, Rigante D, Esposito S. The role of infection in Kawasaki syndrome. *J Infect.* 2013;67(1):1–10.

43. Nomura Y, Yoshinaga M, Masuda K, Takei S, Miyata K. Maternal Antibody against Toxic Shock Syndrome Toxin-1 May Protect Infants Younger than 6 Months of Age from Developing Kawasaki Syndrome. *J Infect Dis*. 2002;185(11):1677–80.
44. Chang FY, Hwang B, Chen SJ, Lee PC, Meng CCL, Lu JH. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3):241–4.
45. Burns JC, Cayan DR, Tong G, Bainto E V., Turner CL, Shike H, et al. Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology*. 2005;16(2):220–5.
46. Curtis N, Chan B, Levin M, Nishiyori A. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet*. 1994;343(8892):299–300.
47. Curtis N, Zheng R, Lamb JR, Levin M. Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 1995;72(4):308–11.
48. Natividad MF, Torres-Villanueva CAT, Saloma CP. Superantigen involvement and susceptibility factors in Kawasaki disease: Profiles of TCR V β 2+ T cells and HLA-DRB1, TNF- α and ITPKC genes among filipino patients. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2013;4(1):70–6.
49. Commons RJ, Smeesters PR, Proft T, Fraser JD, Robins-Browne R, Curtis N. Streptococcal superantigens: Categorization and clinical associations. *Trends Mol Med*. 2014;20(1):48–62.
50. Chang LY, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Lin MT, Fan TY, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc*. 2014;113(3):148–54.
51. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, Levin M, Kuipers IM, Hutten BA, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):995–1009.
52. Lee MN, Cha JH, Ahn HM, Yoo JH, Kim HS, Sohn S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2011;54(3):123.
53. Rodó X, Ballester J, Cayan D, Melish ME, Nakamura Y, Uehara R, et al. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Sci Rep*. 2011;1(April 1979):1–7.
54. Ballester J, Burns JC, Cayan D, Nakamura Y, Uehara R, Rodó X. Kawasaki disease and ENSO-driven wind circulation. *Geophys Res Lett*. 2013;40(10):2284–9.
55. Jorquera H, Borzutzky A, Hoyos-Bachiloglu R, García A. Association of Kawasaki disease with tropospheric winds in Central Chile: Is wind-borne desert dust a risk factor? *Environ Int*. 2015;78:32–8.

56. Jung CR, Chen WT, Lin YT, Hwang BF. Ambient air pollutant exposures and hospitalization for Kawasaki disease in Taiwan: A case-crossover study (2000–2010). *Environ Health Perspect.* 2017;125(4):670–6.
57. Lin Z, Meng X, Chen R, Huang G, Ma X, Chen J, et al. Ambient air pollution, temperature and kawasaki disease in Shanghai, China. *Chemosphere.* 2017;186:817–22.
58. Zeft AS, Burns JC, Yeung RS, McCrindle BW, Newburger JW, Dominguez SR, et al. Kawasaki Disease and Exposure to Fine Particulate Air Pollution. *J Pediatr.* 2016;177:179–183.e1.
59. Holman RC, Christensen KY, Belay ED, Steiner CA, Effler P V, Miyamura J, et al. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Med J.* 2010;69(8):194–7.
60. Fujita Y, Nakamura Y, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, Cross R. Kawasaki disease in families. *Pediatrics.* 1989;84(4):666–9.
61. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Pediatr Infect Dis Journal.* 2003;92(6):694–7.
62. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet.* 2008;40(1):35–42.
63. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, et al. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet.* 2010;19(14):2898–906.
64. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet.* 2012;44(5):517–21.
65. Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. *Circ J.* 2012;76(7):1581–6.
66. Kuo HC, Hsu YW, Wu CM, Chen SHY, Hung KS, Chang WP, et al. A Replication Study for Association of ITPKC and CASP3 Two-Locus Analysis in IVIG Unresponsiveness and Coronary Artery Lesion in Kawasaki Disease. *PLoS One.* 2013;8(7):8–12.
67. Onouchi Y. Molecular genetics of Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2009;65(SUPPL. 5):1–7.
68. Hara T, Nakashima Y, Sakai Y, Nishio H, Motomura Y, Yamasaki S. Kawasaki disease: a matter of innate immunity. *Clin Exp Immunol.* 2016;186(2):134–43.
69. Seo Y, Kang H, Lee S, Yu J, Kil H, Rhim J. Clinical implications in laboratory parameter values in acute Kawasaki disease for early diagnosis and proper treatment. *Korean J Pediatr.* 2018;61(5):160–6.

70. Furukawa S, Matsubara T, Yabuta K. Mononuclear cell subsets and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 1992;67(6):706–8.
71. Popper SJ, Shimizu C, Shike H, Kanegaye JT, Newburger JW, Sundel RP, et al. Gene-expression patterns reveal underlying biological processes in Kawasaki disease. *Genome Biol*. 2007;8(12).
72. Hirabayashi Y, Takahashi Y, Xu Y, Akane K, Villalobos IB, Okuno Y, et al. Lack of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells is associated with resistance to intravenous immunoglobulin therapy in patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2013;172(6):833–7.
73. Ding Y, Li G, Xiong LJ, Yin W, Liu J, Liu F, et al. Profiles of responses of immunological factors to different subtypes of Kawasaki disease. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(1):1–9.
74. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T Lymphocytes and Macrophages Infiltrate Coronary Artery Aneurysms in Acute Kawasaki Disease. *J Infect Dis*. 2001;184(7):940–3.
75. JUNQUEIRA LCU. *Histologia básica: texto e atlas*. Guanabara. Rio de Janeiro; 2013. 538 p.
76. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 Oct 8;65(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.37715>
77. Sundel RP. Kawasaki disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(1):63–73.
78. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, Kohata T, Takahashi O, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol*. 1986;7(1):3–9.
79. Naoe, Shibuya K, Takahashi K, Wakayama M, Masuda H, Tanaka M. Pathological observations concerning the cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Cardiol Young*. 2008/08/01. 1991;1(3):212–20.
80. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: A light and transmission electron microscopic study. *PLoS One*. 2012;7(6).
81. Shulman ST, Rowley AH. Kawasaki disease: Insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(8):475–82.
82. Suzuki A, Kamiya T, Ono Y, Kohata T, Kimura K, Takamiya M. Follow-up study of coronary artery lesions due to Kawasaki disease by serial selective coronary arteriography in 200 patients. *Hear Vessel*. 1987;3(3):159–65.
83. Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Tombolini M, Gallo A, Fusconi M, et al. Kawasaki disease: An evolving paradigm. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):703–9.

84. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease. *Am Fam Physician*. 2015;91(6):365–71.
85. Scuccimarri R. Kawasaki Disease. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):425–45.
86. Singh S, Sharma D, Bhattad S, Phillip S. Recent Advances in Kawasaki Disease – Proceedings of the 3rd Kawasaki Disease Summit, Chandigarh, 2014. *Indian J Pediatr*. 2016;83(1):47–52.
87. Rowley AH, Shulman ST. Recent Advances in the Understanding and Management of Kawasaki Disease. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;12(2):96–102.
88. Dengler LD, Capparelli E V, Bastian JF, Bradley DJ, Glode MP, Santa S, et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(6):478–81.
89. Stowe RC. Facial nerve palsy, Kawasaki disease, and coronary artery aneurysm. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(5):607–9.
90. Alves RM. Short Reports Kawasaki disease : a clinical and epidemiological study. *Trop Doct*. 2009;
91. Smith KA, Yunker WK. Kawasaki disease is associated with sensorineural hearing loss: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(8):1216–20.
92. Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki Disease. *Front Pediatr*. 2018;6(July).
93. ElAdawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal Liver Panel in Acute Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Feb;30(2):141–4.
94. TREMOULET AH, JAIN S, CHANDRASEKAR D, SUN X, SATO Y, BURNS JC. Evolution of Laboratory Values in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Dec;30(12):1022–6.
95. Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1993;123(4):657–9.
96. Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, Somekh E, Tasher D, Ashkenazi S, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(1):25–9.
97. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(4):CD004000.
98. Ballow M. Mechanisms of immune regulation by IVIG. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(6):509–15.
99. Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):64–9.

100. Furuno K, Yuge T, Kusuhara K, Takada H, Nishio H, Khajooe V, et al. CD25+CD4+ regulatory T cells in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2004;145(3):385–90.
101. Yi QJ, Li CR, Yang XQ. Effect of intravenous immunoglobulin on inhibiting peripheral blood lymphocyte apoptosis in acute Kawasaki disease. *Acta Paediatr*. 2001;90(6):623–7.
102. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: Adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29(3):173–84.
103. Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011 Sep 14;9:28.
104. Marchesi A, de Jacobis I, Rigante D, Rimini A, Malorni W, Corsello G, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):102.
105. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin. *N Engl J Med*. 2001 Dec 20;345(25):1809–17.
106. Hwang J-Y, Lee K-Y, Rhim J-W, Youn Y-S, Oh J-H, Han J-W, et al. Assessment of intravenous immunoglobulin non-responders in Kawasaki disease. *Arch Dis Child [Internet]*. 2011 Nov 1;96(11):1088–90. Available from: <http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2010.184101>
107. Al-Mayouf SM. The use of corticosteroid therapy in refractory Kawasaki patients. *Clin Rheumatol*. 2004 Feb 1;23(1):11–3.
108. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr*. 1996 Jan 1;128(1):146–9.
109. Miura M, Tamame T, Naganuma T, Chinen S, Matsuoka M, Ohki H. Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. *Paediatr Child Health*. 2011 Oct;16(8):479–84.
110. Teraguchi M, Ogino H, Yoshimura K, Taniuchi S, Kino M, Okazaki H, et al. Steroid Pulse Therapy for Children With Intravenous Immunoglobulin Therapy–Resistant Kawasaki Disease: A Prospective Study. *Pediatr Cardiol*. 2013 Apr 27;34(4):959–63.
111. Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2008 Feb;93(2):142–6.
112. Agarwal and Agrawal DK. Kawasaki Disease Etiopathogenesis and Novel

- Treatment Strategies. *Expert Rev Clin Immunol* . 2017;13(3):247–58.
113. Xue L-J, Wu R, Du G-L, Xu Y, Yuan K-Y, Feng Z-C, et al. Effect and Safety of TNF Inhibitors in Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease: a Meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Jun 23;52(3):389–400.
 114. MORI M, IMAGAWA T, HARA R, KIKUCHI M, HARA T, NOZAWA T, et al. Efficacy and Limitation of Infliximab Treatment for Children with Kawasaki Disease Intractable to Intravenous Immunoglobulin Therapy: Report of an Open-label Case Series. *J Rheumatol*. 2012 Apr 1;39(4):864–7.
 115. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab Treatment of Intravenous Immunoglobulin–Resistant Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2008 Dec;153(6):833–838.e6.
 116. Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T, et al. Cyclosporin A Treatment for Kawasaki Disease Refractory to Initial and Additional Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Oct;30(10):871–6.
 117. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, Bujold M, Shimizu C, Onouchi Y, et al. Calcineurin Inhibitor Treatment of Intravenous Immunoglobulin–Resistant Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2012 Sep;161(3):506–512.e1.
 118. González-Mata A, Ulloa-Gutierrez R, Brea del Castillo J, Soza G, Tremoulet AH. Origin and importance of the Latin American Kawasaki Disease Network (REKAMLATINA). *Rev Chilena Infectol*. 2013;30(4):402–4.
 119. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114(6):1708–33.
 120. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The Treatment of Kawasaki Syndrome with Intravenous Gamma Globulin. *N Engl J Med*. 1986 Aug 7;315(6):341–7.
 121. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Nakazawa M, Yutani C. Remodeling of Coronary Artery Lesions Due to Kawasaki Disease. *Jpn Heart J*. 2000;41:245–56.
 122. Suzuki A, Kamiya T, Ono Y, Kinoshita Y, Kawamura S, Kimura K. Clinical significance of morphologic classification of coronary arterial segmental stenosis due to Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 1993 May 15;71(13):1169–73.
 123. Nakagawa R, Kuwata S, Kurishima C, Saiki H, Iwamoto Y, Sugimoto M, et al. Arterial stiffness in patients after Kawasaki disease without coronary artery involvement: Assessment by performing brachial ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*. 2015 Aug;66(2):130–4.

124. Chen KY, Zannino D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. Increased aortic intima-media thickness following Kawasaki disease. *Atherosclerosis*. 2017 May;260:75–80.
125. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S, Oki I, et al. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics*. 1998 Dec;102(6):E65.
126. Yang HM, Du ZD, Fu PP. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr*. 2013;172(12):1641–7.
127. Maddox RA, Holman RC, Uehara R, Callinan LS, Guest JL, Schonberger LB, et al. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int*. 2015 Dec;57(6):1116–20.