

Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Distrito Federal  
Hospital Regional da Asa Sul  
Residência Médica em Pediatria

Roberta Calheiros Ramos

Doença de Kawasaki: doença rara ou mal diagnosticada?

**Brasília - DF**

**2007**

**[www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br)**

**Roberta Calheiros Ramos**

**DOENÇA DE KAWASAKI: doença rara ou mal diagnosticada?**

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência Médica em Pediatria da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Pediatria sob a orientação do Dr. Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro.

**Brasília - DF**  
**2007**

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)  
Biblioteca Central / FEPECS

RAMOS, Roberta Calheiros

**Doença de Kawasaki:** doença rara ou mal diagnosticada? / Roberta Ramos Calheiros. Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2007.  
vii, 57f.

Trabalho de Conclusão da Residência Médica (Especialização) em  
Pediatria – Hospital Regional da Asa Sul.

**Kawasaki of Disease: review articles.**

1. Kawasaki 2. Vasculites 3. Crianças  
I. Roberta Calheiros Ramos. II. Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro

Classificação do Assunto: Vasculites

**Roberta Calheiros Ramos**

**DOENÇA DE KAWASAKI: doença rara ou mal diagnosticada?**

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência Médica em Pediatria da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Pediatria sob a orientação do Dr. Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro.

Data de aprovação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro / orientador

---

1º membro da Banca Examinadora

---

2º membro da Banca Examinadora

**Brasília - DF**  
**2007**

“Trago dentro do meu coração,  
como num cofre que se não pode fechar de cheio,  
todos os lugares onde estive,  
todos os portos a que cheguei,  
todas as paisagens que vi através de janelas ou vigias,  
ou de tombadilhos, sonhando,  
e tudo isso, que é tanto, é pouco para o que eu quero...”

Fernando Pessoa

### **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, Nilton e Sonia, e à minha querida irmã Renata, por todo amor e por compreenderem minhas ausências ao longo dessa trajetória. Ao Cláudio, que por estar sempre ao meu lado.

Aos pacientes, razão dos meus estudos e empenho em estar sempre aprendendo com eles e para eles.

### **AGRADECIMENTOS**

À equipe de staffs e preceptores do HRAS, em especial ao Dr. Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro, pela orientação e paciência.

## RESUMO

A doença de Kawasaki é a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças nos países desenvolvidos, superando a febre reumática ; sendo a vasculite extensa a característica anatomopatológica desta doença, que compromete, principalmente, artérias de médio e pequeno calibre, e com preferência pelas coronárias . Em função disso, objetivamos realizar revisão da literatura visando atualizar as informações aos profissionais de saúde a fim de melhorar o diagnóstico da doença e conseqüentemente diminuir suas complicações. Foi realizada revisão sistemática da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados MEDLINE, LILACS-BIREME e COCHRANE; sendo selecionados artigos publicados nos últimos dez anos, abordando a Doença de Kawasaki. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, sendo selecionados de acordo com os critérios do Centro Oxford de Evidência. As principais manifestações da doença de Kawasa ki incluem febre, conjuntivite bilateral não-exsudativa, hiperemia de lábios e mucosa oral, alterações em extremidades e linfadenopatia cervical. Sua etiologia permanece desconhecida, embora haja uma forte suspeita sobre a presença de um agente infeccioso, baseada nas características clínicas e epidemiológicas , sendo que a predisposição genética também é provável, pela alta prevalência nos asiáticos. Aneurismas ou ectasia de artéria coronariana ocorre em aproximadamente 15% a 25% das crianças não tratadas. O tratamento com imunoglobulina intravenosa (IVIG) na fase aguda da doença reduz este risco para menos de 5%, e embora o uso da aspirina e da IVIG como terapia inicial é bem estabelecido, o uso de corticosteróides ainda é incerto. O diagnóstico é baseado na história e no exame físico, e como os sintomas da doença de Kawasaki não são específicos, podendo ser difícil seu diagnóstico, é provável que vários casos incompletos ou atípicos, assim como alguns casos clássicos da doença, permaneçam sem diagnóstico ou tratamento e a criança com um risco para doença coronariana. O desenvolvimento de um teste diagnóstico, uma terapia mais específica, e por ultimo a prevenção da doença na criança são todos dependentes dos avanços constantes em determinar a etiopatogênese desta doença, conseqüentemente, há que se manter a doença de Kawasaki como objeto de atenção e estudo dos que praticam a pediatria.

## ABSTRACT

The Kawasaki disease is the major cause of acquired heart disease among children in developed countries, and has surpassed rheumatic fever; a severe vasculitis is the anatomopathology finding of this disease, and predominantly affects the small and medium-sized arteries, with predilection for the coronary arteries. Owing to these features, we propose to realize a review for up-to-date the cognizance of the health professionals, improved the diagnosis and decrease the complications. A systematic review of the national and international literature was realized in MEDLINE, LILACS-BIREME and COCHRANE, and articles published in the last ten years were selected. The principal presentations of Kawasaki disease include fever, bilateral nonexudative conjunctivitis, erythema of the lips and oral mucosa, changes in the extremities, rash, and cervical lymphadenopathy. The etiology of Kawasaki disease remains unknown, although an infectious agent is strongly suspected based on clinical and epidemiologic features. A genetic predisposition is also likely, based on higher rates in Asians. Coronary artery aneurysms or ectasia develop in about 15% to 25% of untreated children. The treatment with intravenous gamma globulin (IVIG) in the acute phase of the disease reduces this risk to < 5%, and although the use of aspirin and IVIG as initial therapy is well established, the role of corticosteroids is uncertain. The diagnosis is based on history and physical examination, and because the symptoms of Kawasaki disease are not unique and diagnosis can be difficult, it is likely that many cases of incomplete or atypical Kawasaki disease, as well as some presentations of classic disease, remain undiagnosed and untreated, and the child remains at risk of coronary artery disease. The development of a diagnostic test, a more specific therapy, and ultimately the prevention of this illness in children are all dependent upon the continued advances in determining the etiopathogenesis of this disorder.

**LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AHA= American Heart Association

ALT= Aspartato Alaninotransferase

BCG= Bacilo de Calmett-Guérin

DK = Doença de Kawasaki

EAS= Elementos Anormais de Sedimentos

ECG= Eletrocardiograma

EUA = Estados Unidos da América

IgA= Imunoglobulina A

IL-1= Interleucina 1

IL-2= Interleucina 2

IL-6= Interleucina 6

IL-8= Interleucina 8

IL-10= Interleucina 10

IVIG= Imunoglobulina intravenosa

LDH= Desidrogenase Láctica

LT CD8= Linfócito T

PCR= Proteína C Reativa

TNF= Fator de Necrose Tumoral

VHS= Velocidade de hemossedimentação

## 1. Introdução:

A doença de Kawasaki é a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças nos países desenvolvidos, superando a febre reumática<sup>1,2,3,4,5,6</sup>. Mas apesar deste dado, sua etiologia permanece desconhecida desde janeiro de 1961, quando o primeiro caso foi descrito no Japão por Tomisaku Kawasaki, que publicou o primeiro trabalho sobre esta nova doença em 1967, com o nome de síndrome mucocutânea linfonodal<sup>1,3,5,6,7,8,9</sup>. Apenas após 1974, foi publicado o primeiro trabalho em língua inglesa<sup>7</sup>.

Atualmente, ocorre tanto nas formas endêmica como epidêmica em crianças de todas as raças na Europa, Ásia e Américas<sup>7</sup>. A incidência anual em descendentes de japoneses é de 150 por 100.000 em menores de cinco anos, e nos EUA é de aproximadamente 10 a 15 por 100.000 em menores de cinco anos<sup>1,9,10</sup>. Inicialmente, acreditava-se ser uma doença auto-limitada, benigna e sem seqüelas. Porém, ao longo dos anos, observou-se a presença de complicações cardíacas, que chegam de 15% a 25% das crianças não tratadas desenvolvem do aneurisma coronariano<sup>1,5,7,9,11</sup>.

A vasculite extensa é a característica anatomopatológica desta doença, que compromete, principalmente, artérias de médio e pequeno calibre, e com preferência pelas coronárias<sup>5,7,8,9</sup>. Nos vasos sanguíneos mais acometidos, a camada média apresenta edema e necrose da musculatura e lesões na lâmina elástica extrínseca e intrínseca. Estas lesões, quando intensas, podem levar ao enfraquecimento da parede vascular e, conseqüente, formação de aneurismas. Já no processo de regeneração, quando a inflamação diminui, há proliferação da camada íntima, causando estenose e tortuosidade da artéria, facilitando a ocorrência de trombos locais<sup>5,7,8,9</sup>.

Devido a estas complicações cardiovasculares, todas as crianças com suspeita de doença de Kawasaki devem ser submetidas à análise ecocardiográfica para avaliação das artérias coronarianas<sup>5,8,9</sup>. Porém não há um teste diagnóstico específico ou um sinal patognomônico, tornando necessário o estabelecimento de critérios clínicos que auxiliem no diagnóstico da doença. Estes incluem febre por pelo menos cinco dias associado a quatro ou mais dos seguintes dados clínicos: conjuntivite bilateral não-exsudativa, eritema labial e em mucosa oral, alterações nas extremidades, exantema polimorfo e linfadenopatia cervical, associado à exclusão de outros diagnósticos. A febre costuma ser maior que 39 °C e a conjuntivite é tipicamente bilateral, não-purulenta e, geralmente, sem fotofobia ou dor. O eritema e edema das mãos e pés podem ser dolorosos e caracterizados por uma nítida

demarcação em tornozelos e punhos. Outra alteração comum nas extremidades é a descamação dos dedos, que se inicia em região peri-ungueal, usualmente duas a três semanas após o início dos sintomas. Os lábios tornam-se avermelhados e com rachaduras e a língua em “framboesa”. O exantema tende a aparecer nos primeiros cinco dias de doença, podendo adquirir todas as formas, exceto vesículas ou bolhas, e a linfadenopatia cervical é de pelo menos 1,5cm<sup>1,2,5,7,8,9,12,13</sup>.

Algumas crianças podem apresentar uma forma incompleta da doença, não preenchendo os critérios clínicos acima, o que dificulta seu diagnóstico e aumenta a incidência de coronariopatias nestes pacientes pela demora no início do tratamento<sup>1,2,5,9,12</sup>.

O tratamento durante a fase aguda da doença é direcionado para reduzir a inflamação nas paredes das artérias coronárias e prevenir trombose coronariana, tendo um papel fundamental na redução das complicações quando realizado nos primeiros dez dias de evolução. As terapias em longo prazo são individualmente indicadas para quem desenvolve aneurisma coronariano, com o objetivo de evitar isquemia miocárdica e infarto<sup>7,9</sup>. Ainda existem controvérsias sobre duração e uso de algumas drogas, porém alguns consensos já existem: como uso de imunoglobulina intravenosa associada à aspirina<sup>2,5,6,8,9</sup>.

O seguimento das crianças que não desenvolveram alterações coronarianas parece ser favorável, embora a real consequência do dano endotelial e das alterações a nível molecular não serem completamente esclarecidas. Aqueles que desenvolvem aneurisma coronariano, 50% apresentam regressão em dois anos, mas com um risco para arteriosclerose ainda desconhecido, uma vez que o acompanhamento destes pacientes é limitado há apenas 40 anos; sendo que aquelas com aneurisma coronariano gigante têm um risco aumentado para estenose ou completa obstrução, sendo de fundamental importância o diagnóstico precoce e intervenção médica adequada<sup>1,2</sup>. Em função disso, objetivamos realizar revisão da literatura visando atualizar as informações aos profissionais de saúde a fim de melhorar o diagnóstico da doença e conseqüentemente diminuir suas complicações.

## **2. Objetivo:**

- Fornecer aos profissionais de saúde informações atuais sobre a Doença de Kawasaki a fim de melhorar seu diagnóstico e evitar suas complicações.

## **3. Metodologia:**

Será realizada revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados MEDLINE, LILACS-BIREME e COCHRANE; sendo selecionados artigos publicados nos últimos dez anos, abordando a Síndrome de Kawasaki. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) serão utilizados em várias combinações: 1) Kawasaki; 2) children; 3) vasculitis.

A pesquisa bibliográfica incluirá artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, sendo selecionados de acordo com os critérios do Centro Oxford de Evidência.

## **4. Revisão da literatura:**

### **4.1 Histórico:**

A Doença de Kawasaki foi descrita pela primeira vez por Tomisaku Kawasaki em 1967 num trabalho com 50 pacientes japoneses a respeito de uma nova síndrome mucocutânea febril e aguda com envolvimento linfonodal e descamação das mãos e pés <sup>2</sup>. Seis anos antes, ele havia observado o primeiro caso de esta doença em uma criança de quatro anos de idade num hospital de Tóquio, Japão <sup>7</sup>.

Inicialmente, acreditava-se ser uma doença benigna e auto-limitada, sem seqüelas. Porém, com o passar do tempo, algumas anormalidades cardíacas começaram a ser descritas, como trombose em artéria coronária, insuficiência cardíaca congestiva e outras alterações detectadas ao eletrocardiograma. A principal controvérsia na década de 60 era entender como uma síndrome febril exantemática estaria conectada a complicações cardíacas subsequentes em um grande número de casos. Em 1970, foi publicada a primeira pesquisa realizada em todo território japonês, que documentou dez casos de autópsias de morte súbita resultantes de complicações de aneurismas coronarianos depois da doença de Kawasaki e documentou o envolvimento cardíaco como seqüela em aproximadamente 25% dos casos <sup>7</sup>. Em 1974, ano da

primeira publicação em língua inglesa, já havia uma ligação bem estabelecida entre a DK e a vasculite coronariana.

#### **4.2. Epidemiologia:**

A DK é claramente mais prevalente no Japão e nos descendentes japoneses<sup>7,9,10</sup>, com uma incidência anual de 150 por 100.000 em menores de cinco anos<sup>1,10</sup>. Nos Estados Unidos, essa incidência cai para 10 a 15 por 100.000 em menores de cinco anos. Ainda não existem dados sobre a incidência nacional, entretanto o número vem aumentando nos últimos anos. Nos países desenvolvidos, já superou a febre reumática como a principal causa de cardiopatia adquirida na infância<sup>1</sup>.

Apesar desta maior prevalência japonesa, atualmente, ocorre em crianças de todas as raças nas Américas, Europa e Ásia<sup>7</sup>. E embora, geralmente a DK seja endêmica, pesquisas epidemiológicas realizadas em diferentes locais conseguiram detectar surtos epidêmicos, ainda sem evidência de disseminação da doença de pessoa para pessoa<sup>f</sup>. A maioria dos casos, cerca de 85%, ocorre abaixo dos cinco anos de idade, com um número maior de meninos acometidos do que meninas (1,5-1,7/1)<sup>7,9,10</sup>. É infreqüente antes dos seis meses e após os oito anos de idade, e com um maior risco de aneurismas coronarianos nestas faixas etárias<sup>7</sup>.

A recorrência e a ocorrência familiar são muito bem documentadas na literatura japonesa, com 3% e 1%, respectivamente, porém os mesmos dados não são encontrados em

outras partes do mundo<sup>7,9</sup>. Também há um maior número de casos no inverno e primavera e em famílias com um nível social mais alto<sup>2,10</sup>.

A taxa de letalidade é baixa, chegando a 0,08% no Japão e a 0,17% nos pacientes hospitalizados nos EUA, com seu pico em 15 a 45 dias do início da febre, durante uma bem estabelecida vasculite coronariana associada a uma plaquetose e a um estado de hipercoagulação<sup>9</sup>. Sendo todas estas mortes virtualmente relacionadas às seqüelas cardíacas.

Entretanto morte súbita por isquemia miocárdica pode ocorrer vários anos depois em pessoas que, quando criança, apresentaram estenose ou aneurisma coronariano. Assim vários casos de isquemia miocárdica fatais ou não em adultos jovens poderiam ser atribuídos, na verdade, à doença de Kawasaki não diagnosticada na infância<sup>9</sup>.

#### **4.3. Etiologia e Imunopatogênese:**

Entender a etiologia da DK permanece como um dos grandes desafios na pediatria e, embora tanto os dados clínicos quanto epidemiológicos sugiram fortemente uma causa infecciosa, sua etiologia permanece desconhecida<sup>2,5,6,7,14</sup>. Uma doença auto-limitada, que se manifesta por febre, exantema, conjuntivite e adenopatia cervical, combina com uma etiologia infecciosa ou, pelo menos, desencadeada por tal. Dados epidemiológicos, como a distribuição etária, a sazonalidade e epidemias, assim como dados laboratoriais reforçam esta suspeita<sup>5,9,14</sup>. Porém, apesar de muitos dos sinais e sintomas serem semelhantes aos encontrados em outras doenças infecciosas, esforços para identificar um agente infeccioso como culturas bacterianas e virais ou sorologias falharam<sup>2,6,7,9</sup>.

Várias hipóteses, então, surgiram para tentar esclarecer a etiologia da DK. Um grupo de investigadores sugeriu que a resposta imune exagerada da secreção de IgA associada à infiltração de células plasmáticas na parede de vasos e em outros tecidos, como miocárdio, trato respiratório, rim e pâncreas, presentes nestes pacientes estariam ligadas à mucosa como porta de entrada para um antígeno convencional<sup>2</sup>.

Outra hipótese seria que um agente infeccioso comum, presente em todos os lugares, produziria doença clinicamente aparente somente em alguns indivíduos predispostos geneticamente, particularmente nos asiáticos e seus descendentes. O pico de incidência, com raros casos antes dos três meses e em adultos, sugere que a passagem de anticorpos maternos transplacentários confere proteção e que o desenvolvimento da imunidade é resultado de uma infecção assintomática na maioria dos indivíduos<sup>5,7,9</sup>. Porém somente pequenas coortes com crianças analisaram a frequência que os genes alelos tiveram real importância, comparando DK e controles. O tamanho das amostras foi insuficiente para que alguma conclusão pudesse ser tirada, sendo necessários mais estudos<sup>7</sup>, e as bases da genética para esta suscetibilidade continuam desconhecidas<sup>9</sup>.

Existe uma teoria que as alterações da imunorregulação encontradas nos pacientes com DK seriam atribuídas a toxinas protéicas de bactérias, e até vírus, que agiriam como superantígenos<sup>2,7,9</sup>. Os superantígenos diferem dos antígenos convencionais por possuírem várias formas de expressar receptores de superfície específicos (célula T V 2 e V 8), incluindo ativação de célula B policlonal e grande produção de citocinas pró-inflamatórias. E todas estas alterações imunes já foram descritas na doença de Kawasaki<sup>9</sup>. Muitas das manifestações clínicas da DK podem ser explicadas por esta ativação do sistema imune. A febre alta resultando da produção de IL-1, IL-6 e TNF. Adenopatia cervical pode refletir ativação de células B e T, e os danos vasculares resultar do excesso de respostas pró-inflamatórias e pró-trombóticas induzidas por citocinas e da expressão de neoantígenos no endotélio coronariano<sup>9</sup>.

A inflamação coronariana na fase aguda é caracterizada por uma infiltração transmural de LT CD8<sup>+</sup>, sem evidências da expressão de proteínas citotóxicas, como a perforina e a granzima B, especulando-se que um agente etiológico infeccioso possa interferir na expressão destas proteínas pelos LT CD8<sup>+</sup>, potencialmente prolongando esta inflamação na parede arterial e levando a formação de aneurismas coronarianos.

#### 4.4. Patologia:

Embora as artérias coronárias estejam virtualmente envolvidas em todas as autópsias realizadas na DK, verifica-se um quadro de extensa vasculite sistêmica, envolvendo vasos sangüíneos de todo o corpo, predominantemente, as artérias de médio e pequeno calibre<sup>5,7,8,9</sup>. Na fase aguda, alterações inflamatórias são encontradas em vários órgãos, justificando a pancardite, meningoencefalite, hepatite, pneumonite, linfadenite, uveíte anterior, miosite, vesícula biliar hidrópica, paralisia de nervo craniano, colite isquêmica, pancreatite e artrite encontrados<sup>8,15</sup>.

Esta fase mais precoce de formação de arterite já foi morfológicamente bem estudada em músculos arteriais. A camada média dos vasos afetados apresenta edema na musculatura lisa, bem evidente na face exterior. Edema de endotélio e subendotélio também podem ser vistos, porém com a lâmina elástica intrínseca intacta. No início (sete a nove dias), o infiltrado é constituído de neutrófilos, os quais são substituídos rapidamente por células mononucleares: macrófagos, linfócitos, predominantemente LT CD8<sup>+</sup>, em conjunto com plasmócitos, células plasmáticas secretoras de IgA<sup>5,7,8,9</sup>. Nos vasos mais intensamente afetados a inflamação

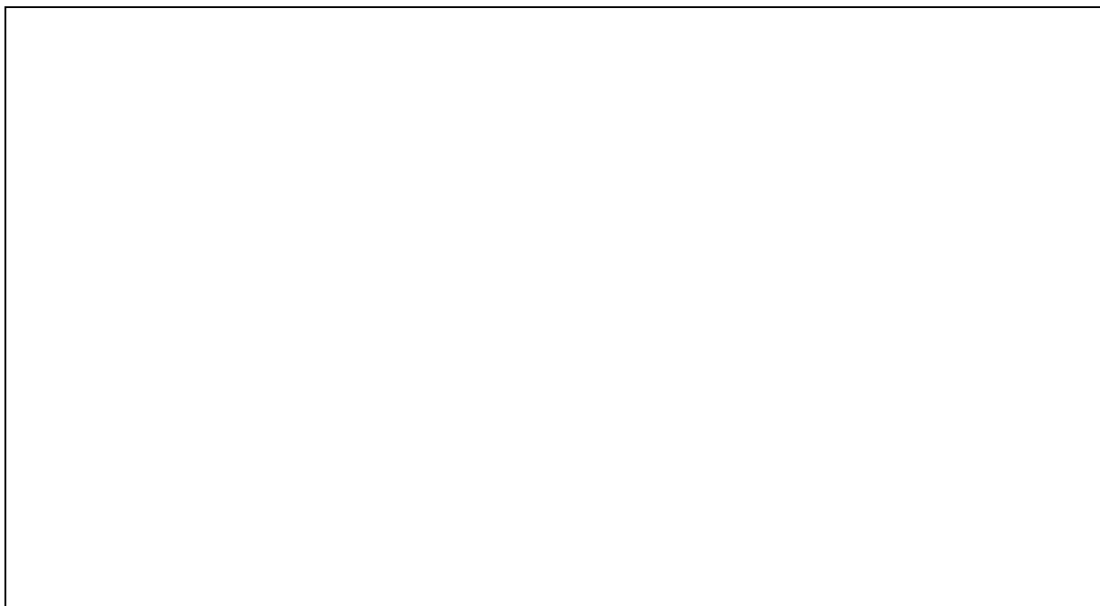
envolve as três camadas da parede vascular, com lesão da lâmina elástica interna<sup>5,7,9</sup>. E caso estas lesões sejam intensas, levarão a perda da estrutura e enfraquecimento da parede vascular, com conseqüente formação de aneurismas<sup>5,8</sup>.

Algumas semanas ou meses depois, o processo inflamatório diminui, dando lugar a um processo de regeneração, com progressiva formação de tecido conjuntivo fibroso<sup>5,7,8,9</sup>. A camada íntima prolifera e torna-se espessa, que em conjunto com a neoangiogênese, dão origem ao processo de remodelação que, se muito intenso, resulta em estenose e tortuosidade das artérias, o que facilitará a ocorrência de trombos locais<sup>5,8,9</sup>. Inúmeros fatores de crescimento são expressados proeminentemente na entrada e saída dos aneurismas, onde são ativados pelo alto estresse no local<sup>9</sup>.

Um infiltrado inflamatório, incluindo plasmócitos produtores de IgA, também está presente em alguns tecidos não-vasculares na fase aguda, como o miocárdio, trato respiratório superior, pâncreas, rins e trato biliar, porém nenhuma seqüela significativa, após a doença, parece ocorrer nestes tecidos<sup>5</sup>.

#### **4.5. Diagnóstico:**

Como não há um teste diagnóstico específico ou sinal patognomônico, um critério clínico, com base nas manifestações principais, foi desenvolvido pelo Comitê japonês de pesquisa em doença de Kawasaki e, subseqüentemente, pela American Heart Association para auxiliar os médicos no diagnóstico da DK clássica<sup>1,5,6,7,9,12,13</sup>.



- Febre com duração de pelo menos 5 dias;
- Pelo menos 4 dos 5 parâmetros seguintes:
  - ✓ Hiperemia conjuntival bilateral, bulbar, não supurativa;
  - ✓ Alteração na mucosa oral ou lábios: eritema de orofaringe, fissuras labiais, descamação, língua em framboesa;
  - ✓ Alteração de extremidades: eritema e edema de palmas e plantas, descamação de pontas de dedos;
  - ✓ Exantema polimorfo, sem vesículas;
  - ✓ Adenomegalia cervical maior que 1,5 cm;
- Os sintomas não podem ser explicados por outra doença, como sepse.
- Na presença de acometimento de coronária, o diagnóstico pode ser feito se houver febre e 3 dos parâmetros presentes.

**Quadro 1** – Critério diagnóstico da AHA.

**Fonte:** Diagnostic Guidelines for Kawasaki disease, 2001.

Alguns especialistas acreditam que na presença destas manifestações clássicas, o diagnóstico de DK possa ser feito por médicos experientes mesmo antes dos cinco dias de febre<sup>5,15</sup>. No Japão, cerca de 10% dos pacientes são diagnosticados e tratados antes do terceiro dia de febre e 30% antes do quarto dia, interrompendo o curso febril, às vezes, antes do quinto dia<sup>12</sup>.

O quadro clínico da DK reflete o intenso processo inflamatório que compromete principalmente os vasos sangüíneos de médio e pequeno calibres, e a evolução clínica é, didaticamente, dividida em quatro fases: aguda, subaguda, convalescença e crônica<sup>5,6,8,12,14</sup>.

A duração média da fase aguda é de uma a duas semanas e caracteriza -se pela febre, geralmente, alta e de início abrupto, conjuntivite bilateral, exantema, hiperemia da mucosa oral e lábios, edema e hiperemia de mãos e pés, que podem causar dificuldade na deambulação, adenomegalia cervical, além de irritabilidade, vômitos, diarreia, artrite e complicações cardíacas, como miocardite e pericardite<sup>5,6,8,12,14</sup>.

A segunda fase, subaguda, dura cerca de duas semanas, tem início, geralmente, quando a febre e a maioria dos sinais agudos cedem. Caso haja persistência da febre, o prognóstico é menos favorável, pois há um maior risco para complicações cardíacas. A irritabilidade e a conjuntivite podem persistir e inicia -se a descamação dos dedos. Nesta fase, podem aparecer trombocitose, com a contagem plaquetária podendo ultrapassar um milhão/mm<sup>3</sup>, aneurismas coronarianos e morte súbita<sup>5,6,8,12,14</sup>.

A fase de convalescença começa quando todos os sinais clínicos desaparecem, com persistência da coronarite, e persiste até os reagentes de fase aguda, como o VHS e PCR, retornarem ao normal, que ocorre até sexta ou oitava semana da doença <sup>5,6,8,12,14</sup>.

A última fase, crônica, só é descrita por alguns autores e com importância clínica apenas nos pacientes que desenvolveram complicações cardíacas. Nestes, tem importância durante toda vida, pois os aneurismas podem romper -se em qualquer momento. Em alguns casos de ruptura de aneurismas na vida adulta, após revisão cuidadosa da história patológica pregressa, foi demonstrado doença febril na infância de etiologia desconhecida <sup>8,14</sup>.

#### **4.5.1. Doença de Kawasaki clássica (principais manifestações clínicas):**

A febre alta, maior que 39<sup>0</sup>C e, muitas vezes, maior que 40<sup>0</sup>C, é característica da fase aguda da DK, com início abrupto <sup>1,5,7,9</sup>. Não tem um padrão definido, às vezes é bastante refratária à ação de antitérmicos nos primeiros dias, e não é responsiva a antibióticos <sup>7,8,14</sup>. Classicamente, tem duração maior ou igual a cinco dias, ocorrendo em mais de 90% dos casos

e praticamente em todos, se considerarmos os quadros atípicos, sem os clássicos cinco dias<sup>8</sup>. Na ausência de tratamento apropriado, a febre persiste por uma média de onze dias, podendo continuar por três a quatro semanas e, eventualmente, por até mais dias<sup>1,7,9</sup>. A febre prolongada nestes pacientes é um dos preditores de coronariopatia, sendo que, quando superior a 14 dias o risco é maior<sup>3,5,8,14</sup>.

O exantema inicia-se precocemente, aparecendo usualmente dentro dos primeiros cinco dias do início da febre<sup>1,8,9</sup>. Tem predomínio no tronco, podendo estender-se para face, extremidades e períneo, onde uma descamação precoce pode ocorrer. O aspecto é muito variável, inclusive em uma mesma criança, que pode apresentar mais de uma forma de exantema na evolução clínica<sup>3,8</sup>. A forma mais comum é um rash eritematoso maculopapular, embora possa apresentar-se como urticariforme, escarlatiforme, eritrodermia, eritema multiforme-like, purpúrico e, mais raramente, como uma erupção micropustular discreta. Entretanto, nunca como vesículas ou bolhas<sup>1,7,8,9,12</sup>. A duração também é variável, de um dia a semanas<sup>7,8</sup>.



**Figura 1** - Rash na DK em uma criança de 7 meses, no 4º dia da doença.  
**Fonte:** Circulation, 2001.



**Figura 2 - Rash eritematoso envolvendo o períneo.**  
**Fonte:** KIM, Dong S., 2006.

A alteração da conjuntiva ocular ocorre por conta da vasculite e conseqüente vasodilatação<sup>8</sup>. Também aparece precocemente, logo após o início da febre, sendo tipicamente bilateral, envolvendo a conjuntiva bulbar, nunca acompanhada de secreções, e a criança não refere nenhum sintoma a ela associada, como dores, prurido ou fotofobia<sup>1,3,5,7,8,9</sup>.



**Figura 3 - Hiperemia conjuntival bilateral não-exudativa.**  
**Fonte:** KIM, Dong S., 2006.

A adenomegalia cervical apesar de muitas vezes proeminente, especialmente em crianças mais velhas, é, dentre as manifestações clínicas principais, a menos comum<sup>1,3,7,8,9,14</sup>. É usualmente unilateral e confinada ao triângulo cervical anterior<sup>7,9</sup>, contudo gânglios de outras cadeias podem estar aumentados<sup>8</sup>. Classicamente aparece mais de um linfonodo e maiores que 1,5 cm de diâmetro<sup>5,7,9</sup>. No início, a criança pode queixar-se de dor a manipulação. Eles são freqüentemente firmes e não flutuantes e, eventualmente, nota-se certa hiperemia<sup>8,9</sup>. Exames de imagem tipicamente demonstram múltiplos nodos aumentados e sem supuração<sup>7,9</sup>. Caso a supuração ocorra, é devido à infecção bacteriana concomitante, podendo confundir o diagnóstico da DK com uma adenite bacteriana apenas<sup>1,8,9</sup>.

As alterações de extremidades são bastante características e quando presentes facilitam muito o diagnóstico<sup>8,9</sup>. Nota-se edema de mãos e pés, com nítida demarcação em tornozelos e punhos, endurecido, que dificulta a criança a fechar as mãos, muitas vezes doloroso e intenso em dorso das mãos e pés<sup>1,7,8,9</sup>. Os dedos ficam com aspecto sagitiforme, pois há edema articular das falanges<sup>8</sup>. Há hiperemia palmoplantar que acompanha geralmente o exantema do corpo<sup>8</sup>. Descamação laminar dos dedos das mãos e pés, que classicamente começa na região periungueal, não ocorre antes de duas a três semanas após o início dos sintomas, quando tipicamente a febre já desapareceu, e pode envolver palmas e plantas<sup>1,3,5,7,8,9,14</sup>. Aproximadamente um a dois meses do início do quadro, linhas transversas podem aparecer nas unhas, caracterizando as chamadas linhas de Beau<sup>9,12</sup>.



**Figura 4** - Eritema e edema de mãos em uma menina de 18 meses no sexto dia de doença.  
**Fonte:** Circulation, 2001.



**Figura 5** - Descamação dos dedos.  
**Fonte:** KIM, Dong S., 2006.

As alterações mais marcantes na DK são as na mucosa oral e lábios, região também bastante acometida e de maneira precoce<sup>7,8,9</sup>. Estas alterações incluem: (1) lábios hiperemiados, secos, com descamação e fissuras e crostas, por vezes, sangüinolentas, que podem dificultar a abertura da boca e impedir a alimentação; (2) língua em framboesa, com hiperemia e papilas salientes, indistinguível à da escarlatina; e (3) enantema na orofaringe, sem ulceração ou exsudato associado<sup>1,3,5,7,8,9,12,14</sup>.



**Figura 6** - Edema labial em um menino de 2 anos de idade no sexto dia de doença.  
**Fonte:** Circulation, 2001.



**Figura 7** - *Língua em framboesa.*

**Fonte:** KIM, Dong S., 2006.

Infelizmente, uma parcela dos pacientes com DK não preenche os critérios acima, sendo denominados de Kawasaki incompleto ou atípico<sup>1,5,6,7,12</sup>. A falta de um teste diagnóstico específico e sensível permanece como o principal obstáculo na correta identificação dos pacientes com DK<sup>7</sup>.

#### 4.5.2. Doença de Kawasaki atípica ou incompleta

O conceito de DK incompleto emergiu nos últimos anos, pois muitos clínicos especialistas encontravam diversos pacientes com desordens inflamatórias que não preenchiam a definição clínica de um caso de DK, mas tinham documentado, através de ecocardiograma, anormalidades coronarianas, confirmando desta maneira o diagnóstico<sup>7,9,16</sup>.

Embora na maioria das vezes, nenhuma distinção seja feita entre DK incompleta ou atípica na literatura mundial, o termo incompleto deve ser preferido ao atípico, pois estes pacientes apresentam um menor número de manifestações do que as necessárias para preencher o critério clássico, podendo ou não demonstrar manifestações atípicas<sup>9,16</sup>. Alguns destes pacientes podem, inclusive, durante a evolução, tornar -se completos<sup>16</sup>. Já o termo DK atípica é aquele reservado a pacientes com sinais ou sintomas que geralmente não são vistos na DK, como defeito renal, irritação meníngea, sintomas de abdome agudo cirúrgico, pneumonia, abscesso retrofaríngeo, entre outros<sup>9,16</sup>.

Assim, o critério diagnóstico convencional deve ser visto como um guia, particularmente, útil para prevenir o sobrediagnóstico, mas que pode falhar em reconhecer as formas incompletas da doença<sup>7,9</sup>. Nestes, os achados laboratoriais são semelhantes aos encontrados nos casos clássicos e, embora estes não sejam diagnósticos, são muito úteis em aumentar ou diminuir a suspeita sobre a DK incompleta<sup>9,16</sup>.

A forma incompleta é mais comum em crianças menores de um ano, a quem o risco de aneurismas coronarianos é, paradoxalmente, maior se não tratadas, o que torna o estabelecimento do diagnóstico e o início do tratamento essenciais<sup>1,7,12,16</sup>. Assim, o ecocardiograma é útil na avaliação de crianças com febre prolongada e com algumas das manifestações da DK. E embora aneurisma coronariano raramente ocorra antes do décimo dia de doença, um brilho perivascular e ectasia da artéria coronária na fase aguda da DK podem representar arterite coronariana antes da formação do aneurisma<sup>9</sup>.

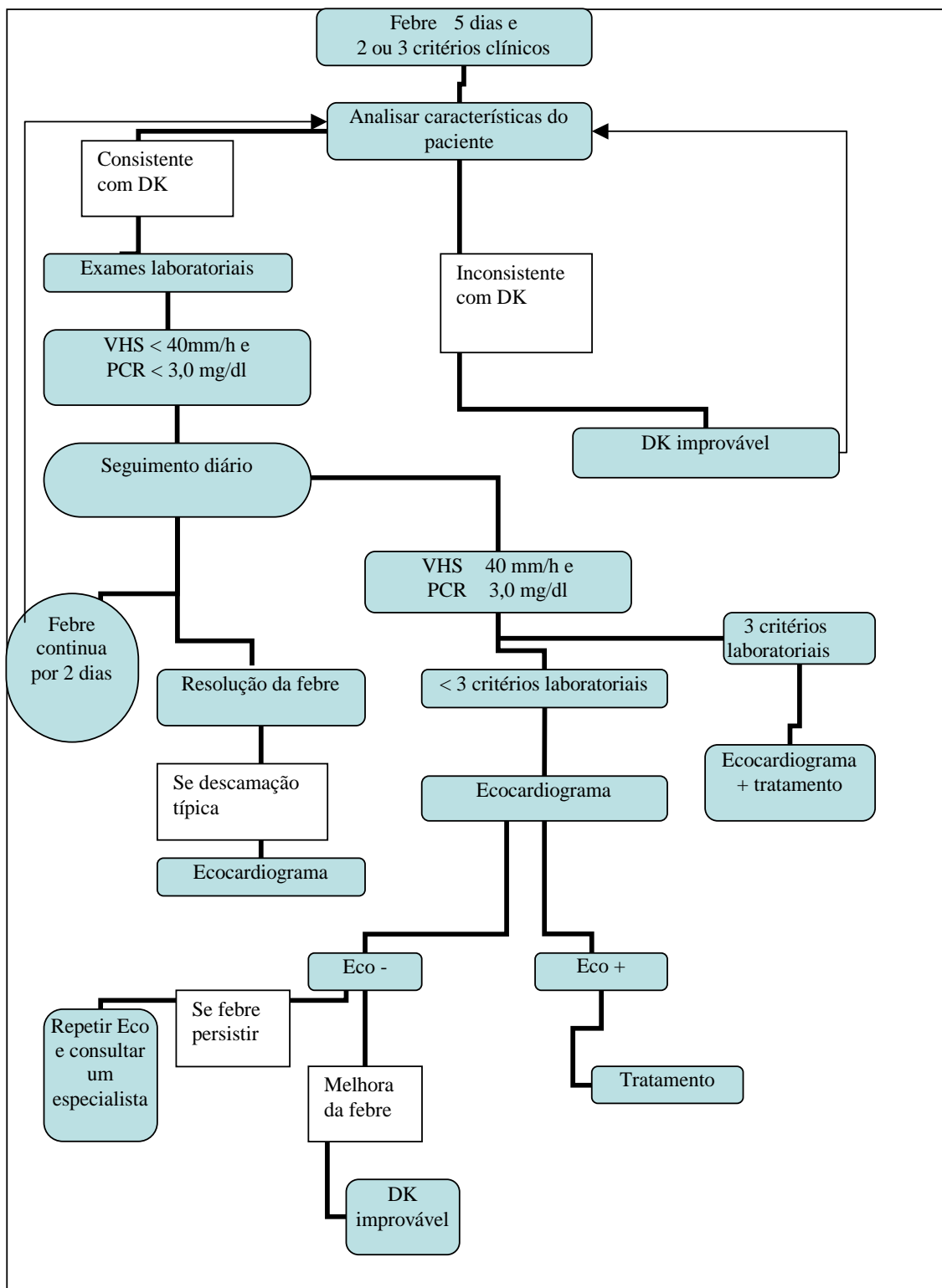
Em 2004, a AHA, com Newburger *et al.*, providenciou um novo algoritmo e proposta de tratamento para auxiliar os clínicos na decisão de quais crianças com febre por cinco ou mais dias, e insuficiente critério clínico, e crianças com menos de quatro dias de febre possam ser consideradas como tendo DK e eleitas para o tratamento. Estas propostas são baseadas em evidências, mas ainda não foram testadas formal e prospectivamente<sup>1,9,16</sup>.

Esta proposta considera que, caso as manifestações não sejam compatíveis com a DK, a criança só deverá ser reavaliada se a febre persistir. As características clínicas que ajudam

na exclusão do diagnóstico incluem conjuntivite ou parafaringite exsudativas, exantema vesicular ou bolhoso e linfadenite generalizada<sup>1,9</sup>.

Se as manifestações forem compatíveis com DK, exames laboratoriais incluindo PCR e VHS deverão ser realizados. Nestes casos, se VHS ou PCR estiverem aumentados, exames suplementares incluindo albumina sérica, transaminases, hemograma completo e EAS também deverão ser feitos. Se os resultados forem consistentes com a DK, ou seja, três ou mais exames compatíveis (albumina menor ou igual a 3g/dl, anemia, aumento da ALT, plaquetas depois do sétimo dia maior ou igual a 450.000 /mm<sup>3</sup>, leucocitose maior ou igual a 15.000/mm<sup>3</sup>, e piúria com maior que dez células por campo), deverá ser realizado ecocardiograma e instituído tratamento para DK. Porém caso os resultados sejam inconsistentes, o tratamento só deverá ser iniciado se anormalidades forem encontradas no ecocardiograma<sup>1,9</sup>.

Em casos cuja avaliação clínica indique tratamento desne cessário, os pacientes devem ser seguidos com muita atenção, com exames laboratoriais seriados, se necessários. Em caso de lactentes jovens, menores de seis meses, que frequentemente apresentam poucos achados e têm um risco aumentado para seqüelas cardíacas, avaliação laboratorial deverá ser realizada caso tenham pelo menos sete dias de febre sem etiologia clara, mesmo se não apresentarem manifestação alguma da DK, e ecocardiograma, caso evidências de inflamação sejam detectadas<sup>1,9</sup>. Desta forma, muitos pesquisadores consideram que, assim como os critérios de Jones para febre reumática, o critério diagnóstico da DK deveria incluir algumas das manifestações menos frequentes e alguns exames laboratoriais, afim de diminuir o número de formas incompletas ou atípicas não diagnosticadas<sup>16</sup>.



**Figura 8** - Avaliação de DK incompleta suspeita.

Fonte: NEWBURGER, J.W., 2006.

### **4.5.3. Outras manifestações clínicas (cardíacas e não cardíacas):**

#### **4.5.3.1. Manifestações não cardíacas:**

Outros achados menos freqüentes, que não fazem parte do critério diagnóstico, podem estar presentes nestes pacientes. Algumas vezes são tão proeminentes que podem levar a diagnósticos errôneos<sup>8</sup>.

Artrite e artralgia podem ocorrer, envolvendo predominantemente grandes articulações, como joelhos e tornozelos, e embora dolorosas e afetando a deambulação em muitos momentos, são predominantemente benignas e auto-limitadas<sup>5,6,7,8,9,15</sup>.

As crianças com DK são normalmente mais irritadas que em outras doenças febris<sup>7,9</sup>, e apesar da presença desta extrema irritabilidade ser comum na fase aguda febril da doença, possivelmente decorrente de meningite asséptica – por volta de um quarto dos pacientes que são submetidos a punção lombar nesta fase, apresentam achados compatíveis com meningite asséptica – as manifestações neurológicas são raras. Convulsões, paralisia facial periférica, hemiparesia causada por infartos ou trombose, e déficit auditivo neurossensorial transitório ou permanente já foram relatados na literatura<sup>6,7,8,9,17</sup>.

Queixas gastrointestinais, como dor abdominal, diarreia e vômitos, ocorrem em aproximadamente um terço dos pacientes<sup>9</sup>. Raramente, a DK pode se apresentar como um caso de abdome agudo cirúrgico, sendo que a dor abdominal em algumas dessas crianças ocorre secundariamente a uma vasculite de grandes vasos, incluindo artérias aorta e mesentérica, com conseqüente isquemia e dor, além de adenite mesentérica também poder estar presente<sup>18</sup>. Icterícia e hepatomegalia também podem ser encontradas, assim como hidropsia da vesícula biliar, que ocorre em mais ou menos 15% dos pacientes nas primeiras duas semanas de doença e pode ser diagnosticada através de ultrassonografia abdominal<sup>5,6,7,9</sup>.

A reativação da cicatriz do BCG pode ocorrer caso a vacinação tenha sido recente, há menos de um ano, e constitui um sinal bem específico, com hiperemia e endurecimento no local<sup>6,7,8,9,12</sup>. Este juntamente com descamação perianal, sinal precoce, pode auxiliar num rápido diagnóstico<sup>5,7,8</sup>. Achados menos comuns incluem edema testicular, infiltrado pulmonar, derrame pleural e gangrena periférica, às vezes com necessidade de amputação parcial de membros<sup>6,9,19</sup>.



**Figura 9** - Eritema da cicatriz de BCG.  
Fonte: TOMIKAWA, S.O., 2003.



**Figura 10** - Gangrena periférica na quarta semana de doença.  
Fonte: DURALL, A.L., 2006.

#### 4.5.3.2. Manifestações cardíacas:

As manifestações cardiovasculares da doença de Kawasaki são bem marcantes na fase aguda da doença<sup>6,7,9</sup>, sendo a cardiite por DK a principal causa de cardiopatia adquirida na infância, hoje, nos países desenvolvidos e também sua principal causa de óbito<sup>1,4,8,20</sup>.

Durante a fase aguda, os miocárdio, endocárdio, pericárdio, válvulas e artérias coronárias podem estar envolvidos<sup>6,7,9</sup>. Nesta fase, a miocardite é o agravo mais freqüente, ocorrendo em mais de 50% dos casos<sup>5,8</sup>, e a ausculta cardíaca da criança, freqüentemente, revela precórdio hiperdinâmico, taquicardia, ritmo de galope, e um sopro inocente no curso da anemia, febre, e da diminuição da contratilidade miocárdica, secundária à miocardite<sup>7,9</sup>. As alterações eletrocardiográficas, quando presentes, podem mostrar aumento do intervalo PR, alterações inespecíficas em ST e T, achatamento da onda R e arritmias<sup>6,8,9</sup>. Em geral subclínicas, as miocardites ocasionalmente podem cursar com insuficiência cardíaca congestiva, síndrome de baixo débito ou choque, sendo graves ao ponto de ser a principal causa de óbito na fase febril da doença<sup>6,7,8,9</sup>, mas sua gravidade não está associada ao risco de aneurisma em coronárias<sup>9</sup>. As pericardites ocorrem em torno de 30%, mesmo percentual do derrame pericárdico, que normalmente tem resolução espontânea<sup>6,8</sup>.

Já as alterações coronarianas são as principais seqüelas da DK. Quando não tratadas, podem ser encontradas em até 25% das crianças, incluindo desde simples dilatação até a formação de aneurismas<sup>5,6,8,11,12</sup>. Com o tratamento, menos de 5% desenvolvem aneurismas coronarianos<sup>12,21</sup>. Os fatores de risco para estes são sexo masculino; idade menor que um ano; outros sinais e sintomas de envolvimento pericárdico, miocárdico ou endocárdico; febre por mais de dez dias; recorrência da febre; baixas concentrações de hemoglobina e albumina; leucocitose; e altos níveis de PCR<sup>5,6,7</sup>. Na evolução, observa-se que a maioria tem regressão, mas que a estrutura e a função do endotélio vascular ficam permanentemente alteradas, originando uma crescente população de adolescentes e adultos jovens com um potencial risco de eventos coronarianos agudos<sup>11</sup>.

Pela AHA, os aneurismas podem ser classificados em pequenos (< 5mm de diâmetro interno), médios (5-8mm) e gigantes (> 8mm). Já no Japão, as coronárias são consideradas anormais se o diâmetro interno for maior que três milímetros em menores de cinco anos ou maior que quatro milímetros quando maiores que cinco anos; se este diâmetro interno medir mais que 1,5 vezes o tamanho do segmento adjacente; ou se o lúmen for claramente irregular<sup>9</sup>.

Pacientes com aneurismas gigantes, ou seja, com diâmetro interno maior que oito milímetros, possuem o pior prognóstico, pois a tendência para resolução é menor e com maior

risco para desenvolver trombose ou calcificações coronarianas, estenose, rotura ou infarto miocárdico<sup>6,8,11</sup>.

As alterações em coronárias são, em geral, detectadas no décimo dia de doença, e os aneurismas com uma a três semanas do início da febre<sup>6,8</sup>. Após a quinta semana são incomuns<sup>6</sup>. Estas crianças, particularmente com aneurismas gigantes, têm uma maior chance de desenvolver aneurismas em outras artérias, como braquial, subclávia, axilar, ilíaca, aorta abdominal, renal e femoral<sup>6,7,8,9</sup>.

Pacientes que tiveram DK também podem apresentar um risco aumentado para aterosclerose devido alguns potenciais mecanismos. Primeiro, o dano na estrutura e função arterial do próprio processo da doença. Segundo, a existência da inflamação pode ajudar na promoção da aterosclerose, assim como causar alterações em fatores de risco tradicionais desta. E terceiro, estes pacientes podem ter predisposição a outros fatores de risco não relacionados à DK<sup>21,22</sup>.

## 4.6. Exames complementares:

### 4.6.1. Exames laboratoriais:

Apesar de não existir um teste diagnóstico específico, existem alguns achados laboratoriais característicos<sup>5,7,14</sup>. Por ser uma doença sistêmica baseada em um processo inflamatório, exames que medem este tipo de resposta estão alterados<sup>8</sup>. Quanto maior a gravidade e a duração da doença, mais evidentes são estas alterações<sup>1</sup>.

A leucocitose é típica na fase aguda, com desvio à esquerda e com, aproximadamente, 50% dos pacientes apresentando leucocitose maior que 15.000, podendo, inclusive, apresentar cifras superiores a 30.000<sup>5,7,8,9,14</sup>. A leucopenia, apesar de rara, pode existir, assim como os linfócitos periféricos podem estar diminuídos pela apoptose irregular<sup>7,9</sup>. A anemia normocítica e normocrômica também aparece, particularmente, com uma duração prolongada da inflamação<sup>7,8,9,14</sup>. As plaquetas, nesta fase, em geral, estão normais ou até mesmo diminuídas, podendo, nestes casos, estar relacionada com coagulação intravascular disseminada e, quando diminuídas já na apresentação da doença ser um fator de risco para aneurisma coronariano<sup>5,8,9</sup>. O PCR, VHS e alfa1 antitripsina, reagentes de fase aguda, estão aumentados em um nível não encontrado tipicamente nas infecções virais comuns e, usualmente, retornam ao normal pela sexta a décima semana do início da doença<sup>1,5,6,7,8,9,14</sup>. Entretanto, o VHS não deve ser utilizado isoladamente como marcador de atividade inflamatória nos pacientes tratados com imunoglobulina, pois sua elevação pode ser causada somente pela terapia com IVIG<sup>1,9</sup>.

Nas fases mais tardias, a trombocitose é característica, com níveis variando de 500.000 a um milhão de plaquetas/mm<sup>3</sup>. Esta é rara na primeira semana, aparecendo, normalmente, na segunda, com picos na terceira semana e normalização na quarta a oitava semana de doença nos casos não complicados<sup>5,6,7,8,9,14</sup>.

O aumento das transaminases ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes e das bilirrubinas em 10%<sup>7,8,9</sup>. A hipoalbuminemia é comum e está associada a uma fase aguda prolongada<sup>6,7,9</sup>. O perfil lipídico é acentuadamente alterado na fase aguda, com diminuição do colesterol total, HDL e apolipoproteína AI<sup>7,9</sup>. A análise urinária revela piúria estéril, embora esta não apareça quando a punção supra púbica é realizada, sugerindo uma uretrite<sup>5,6,7,8,9</sup>.

Em crianças submetidas a punção lombar, por volta de 50% evidenciam meningite asséptica, com predomínio de células mononucleares e níveis normais de glicose e proteína<sup>7,8,9</sup>. Em crianças com artrite, a artrocentese revela um fluido purulento, com

contagem de células variando de 125.000 a 300.000/mm<sup>3</sup>, níveis normais de glicose e cultura negativa<sup>9</sup>.

A elevação da troponina I sérica, um marcador específico de lesão miocárdica, já foi relatada na doença de Kawasaki, o que é consistente com a lesão das células miocárdicas encontrada na fase aguda da doença<sup>9</sup>. Porém esta elevação não foi confirmada em estudos realizados, não se tornando um exame de rotina no acompanhamento das crianças com DK<sup>9</sup>.

#### 4.6.2. Exames de imagem:

Com exceção do ecocardiograma, outros exames de imagem não são realizados rotineiramente em pacientes com suspeita de DK. Entretanto, anormalidades na radiografia de tórax são observadas em 15% dos pacientes, como pneumonite intersticial, aumento da área cardíaca, infiltrado peribrônquico e, ocasionalmente, nódulos pulmonares<sup>1,8,14</sup>. A ecografia abdominal, realizada em pacientes com dor abdominal, pode evidenciar aumento de vesícula biliar, sem cálculos (vesícula hidrópica) ou dis tensão de alças intestinais<sup>1,8,14</sup>.



Figura 11 - Vesícula biliar hidrópica identificada por ecografia abdominal em um menino de um ano de idade no nono dia de doença.

Fonte: NEWBURGER, J.W., 2006.

#### \_ Ecocardiograma:

Como as maiores seqüelas da DK estão presentes no sistema cardiovascular e, mais especificamente, coronariano, a análise ecocardiográfica é parte importante da avaliação de todos os pacientes com suspeita de DK<sup>9,14</sup>, tornando-se o exame de imagem ideal atualmente, por ser não-invasivo e ter altas sensibilidade e especificidade, detectando mais de 90% dos aneurismas coronarianos proximais<sup>8,9</sup>.

O exame deve ser realizado assim que se faça a suspeita diagnóstica, com um transdutor de alta frequência e por um cardiologista pediátrico experiente<sup>5,9</sup>. Este tentará visualizar o máximo de segmentos coronarianos possíveis, sendo os locais mais comuns do aneurisma as artérias descendente esquerda e coronária direita proximais, seguidas pela

coronária esquerda, circunflexa esquerda, e, finalmente, pela coronária direita distal e pela junção desta com a descendente posterior<sup>9</sup>.

Esta avaliação também deverá incluir a análise quantitativa do diâmetro interno dos vasos, assim como o número e a localização dos aneurismas e a presença ou não de trombos<sup>9</sup>. Os aneurismas, além de pequeno, médio e gigante, poderão ser classificados em saculares, e os diâmetros axial e lateral forem semelhantes, ou fusiformes, se tiverem dilatação simétrica com afilamentos proximal e distal graduais<sup>9</sup>.

Embora o exame ecocardiográfico dos pacientes com DK seja concentrado nas coronárias, outras informações relevantes devem ser obtidas, como a análise da função do ventrículo esquerdo, pois alguns estudos já demonstraram diminuição da contratilidade ventricular; a medida da artéria aorta, devido à evidência de dilatação desta ser comum; e identificação de derrame pericárdico, pois a pericardite pode estar associada com a vasculite e miocardite nestes pacientes<sup>1,9</sup>. O doppler deverá ser utilizado para avaliar a presença e o grau de regurgitação valvar, em particular, mitral e aórtica<sup>1,9</sup>.

Muitos pesquisadores insinuam o achado de um “brilho periarterial” como adicional no diagnóstico da DK, aparentemente, refletindo a inflamação ou edema na parede das artérias coronarianas, porém, embora este brilho anormal ocorra realmente, ainda tem especificidade e sensibilidade limitadas e pequena reprodutibilidade<sup>4</sup>.

Para os casos não complicados, a avaliação deverá ser realizada no momento do diagnóstico, com duas semanas, e seis a oito semanas após o início da doença, quando a VHS estiver normalizada<sup>5,9</sup>. Em pacientes que não foram detectadas anormalidades, realizar este exame com oito semanas é opcional. Porém avaliações mais frequentes são necessárias em crianças com um risco maior (aquelas com febre persistente, anormalidades coronarianas, disfunção ventricular, derrame pericárdico ou regurgitação valvar)<sup>9</sup>. Existem alguns centros que realizam nova ecocardiografia de rotina com um ano após o início da doença. Entretanto, não existem evidências suficientes de seqüelas cardiovasculares a longo prazo em crianças que não desenvolveram anormalidades nos primeiros dois meses<sup>5,9</sup>.

É importante reconhecer as limitações do ecocardiograma na avaliação e seguimento dos pacientes com DK, pois a visualização das artérias coronárias se torna progressivamente mais difícil com o crescimento e aumento da superfície corpórea, assim como a sensibilidade na detecção de trombos ou estenose ainda não é clara. Porém ainda é o teste mais útil para monitorar o desenvolvimento em potencial de anormalidades nas coronárias<sup>5</sup>, sendo utilizado para seguimento, identificando a progressão ou regressão destas anormalidades, avaliando a função valvular e ventricular, e a presença e evolução de derrame pericárdico<sup>9</sup>.

#### **4.7. Tratamento:**

##### **\_ Tratamento inicial:**

Com a falta de uma etiologia definida para a DK, ainda não existe um tratamento específico, e até o momento as intervenções terapêuticas iniciais se restringem a tentar diminuir o processo inflamatório que origina as alterações coronarianas e, conseqüentemente, a isquemia miocárdica<sup>6,8</sup>.

Sem tratamento, as alterações nas coronárias ocorrem em aproximadamente 15% a 25% dos pacientes. Já com o tratamento adequado, esta porcentagem cai para 5%, quando levamos em conta qualquer alteração, e para apenas 1%, tratando -se de aneurismas gigantes<sup>1,7,23</sup>.

O uso de Imunoglobulina intravenosa associada à aspirina é a base do tratamento da DK há 25 anos<sup>2</sup>.

##### **\_ Aspirina:**

A aspirina é usada para diminuir a intensidade da vasculite e inibir a agregação plaquetária. Porém não altera o risco para coronarite, embora possa encurtar a duração da febre<sup>2,7,8</sup>.

Durante a fase aguda, a aspirina em altas doses é recomendada (80 a 100mg/kg/dia, divididos em quatro tomadas) para manter adequado nível sérico devido a redução da absorção e clearance aumentado existentes nesta fase, garantindo, assim, se u efeito antiinflamatório<sup>1,2,6,7,8,9</sup>.

Na prática, o momento em que a dose da aspirina deve ser reduzida varia entre as instituições médicas. Alguns preconizam a redução da dose quando a criança está afebril durante 48 a 72 horas. Outros continuam em altas doses até o 14º dia da doença associado a pelo menos 48 a 72 horas de defervescência<sup>1,2,6,7,9</sup>.

A aspirina em baixas doses (3 a 5mg/kg/dia, em uma única tomada) tem um efeito antiplaquetário e deve ser mantido até seis a oito semanas após o início do quadro se o paciente não mostrar alterações coronarianas<sup>1,2,5,6,7,8,9</sup>. Caso a criança desenvolva alterações nas artérias coronárias, a aspirina deve ser usada indefinidamente<sup>1,2,6,7,9</sup>. O uso concomitante do ibuprofeno deve ser evitado nestes pacientes, pois antagoniza o efeito antiplaquetário da aspirina<sup>1,2,9</sup>.

Os efeitos adversos desta terapêutica incluem hemorragia gastrointestinal e alterações de função hepática<sup>2,7</sup>. Porém a maior preocupação é o risco da síndrome de Reye em crianças que, em uso de altas doses de aspirina, adquirem infecção por influenza ou varicela. Ainda é incerto se em baixas doses, este risco também aumentaria<sup>1,6,7,9</sup>. Entretanto, pacientes em terapia com aspirina a longo prazo devem receber vacinação antiinfluenza anual e os pais devem ser orientados a procurar prontamente o pediatra assim que a criança desenvolva sintomas ou seja exposta a estas doenças<sup>1,7,8,9</sup>. Quanto a vacina da varicela, os médicos devem pesar o risco conhecido da associação do vírus selvagem com uso de salicilatos a longo prazo e o risco teórico de desenvolver a síndrome de Reye com a vacina, pois os fabricantes recomendam evitar uso desta medicação por seis semanas após a vacinação. Nestes casos a substituição por outra medicação antiplaquetária deve ser considerada durante este período<sup>9</sup>.

\_ Imunoglobulina intravenosa:

O uso da IVIG na fase aguda da DK para reduzir a prevalência das alterações coronarianas já está bem estabelecido e foi descrito pela primeira vez em 1984<sup>6,7,9</sup>. Porém seu exato mecanismo de ação ainda é desconhecido<sup>6,7,8,9,24</sup>. A IVIG tem um efeito antiinflamatório generalizado, e as possíveis explicações incluem um bloqueio nos receptores Fc dos macrófagos, neutralização dos superantígenos e outros agentes etiológicos, supressão da síntese de anticorpos, modulação da produção de citocinas, aumento da atividade do LT supressor, bloqueio da interação entre células endoteliais e natural killers, e fornecimento de anticorpos antiidiotípicos<sup>7,8,9,24</sup>.

A AHA recomenda o uso da IVIG na dose de 2g/kg em única infusão associada à aspirina, pois algumas meta-análises já demonstraram que seu uso em altas doses e em única infusão tem uma maior eficácia<sup>5,6,7,8,9</sup>. Porém alguns autores, principalmente, no Japão, indicam doses menores (400mg a 1g/kg em quatro dias), especialmente, em pacientes com aumento da viscosidade sanguínea (por ex, desidratação ou policitemia) ou infecção por varicela recente, considerados com alto risco para eventos trombóticos, como infarto cerebral<sup>8,9,25</sup>. Como nota-se relação inversa entre a dose da IVIG e a incidência de alterações coronarianas, a dose plena é recomendada e considerada segura na maioria dos pacientes<sup>8,25</sup>.

A terapia deve ser instituída nos primeiros dez dias da doença e, se possível, dentro dos primeiros sete dias. Porém, quando iniciada antes do quinto dia, parece estar associada a um maior desenvolvimento de seqüelas cardíacas e ineficácia do tratamento. Alguns autores especulam que isto aconteceria, pois formas mais graves, com maior grau de inflamação, seriam diagnosticadas e tratadas mais precocemente, ou, como são diagnosticadas antes do

quinto dia, não preenchendo os critérios diagnósticos, poderiam, na verdade, tratar -se de uma síndrome viral ou outra doença que não respondem ao tratamento com IVIG<sup>7,8,9,26,27,28</sup>. Muta e cols demonstraram, entretanto, não haver diferença significativa entre iniciar a terapêutica dentro dos primeiros quatro dias ou entre o quinto e nono dia<sup>28</sup>.

Embora recomendada dentro dos primeiros dez dias, a IVIG também deve ser administrada após este período caso haja persistência da inflamação, incluindo febre ou aumento dos reagentes de fase aguda, com ou sem alterações coronarianas<sup>7,9</sup>.

A administração de vacinas de vírus vivo, como a tríplice viral e varicela, deve ser adiada por pelo menos 11 meses após a criança receber IVIG, pela diminuição da eficácia da vacina relacionada com os anticorpos passivos da imunoglobulina. Entretanto, se o risco for grande, a vacina poderá ser administrada antes, com um reforço após 11 meses, mesmo que a resposta inicial seja inadequada<sup>7,9</sup>.

Aproximadamente 85% a 90% dos pacientes tratados nos primeiros dez dias respondem prontamente a terapia inicial com IVIG e aspirina, com resolução da febre e dos outros sinais de inflamação<sup>1,2</sup>. Entretanto, o restante dos pacientes apresentam falha nesta terapia inicial, que é definida como febre persistente ou recrudescente após 36 horas da completa infusão inicial de IVIG<sup>1,2,9,24,26,27</sup>. O mecanismo desta falha terapêutica é desconhecido, mas alguns autores acreditam estar relacionado à persistência de citocinas circulantes<sup>24</sup>. Dados laboratoriais classificados como preditores desta resistência já foram descritos e incluem leucopenia, anemia, plaquetopenia, PCR, AST e LDH elevados e baixos níveis séricos de albumina e sódio<sup>26,27</sup>.

Embora ainda não haja um critério estabelecido para o retratamento, a maioria dos especialistas recomenda uma segunda dose de IVIG, 2g/kg, pois a persistência da febre está relacionada à presença de citocinas pró-inflamatórias e a um risco aumentado para formação de aneurisma coronariano<sup>1,2,5,6,7,9</sup>.

#### \_ Corticóides:

O uso de corticóides na DK permanece controverso, embora seu uso seja o tratamento de escolha em outras vasculites<sup>7</sup>. Eles foram considerados pouco eficazes desde 1979, quando Kato e cols, em único estudo não controlado, sugeriram existir uma associação do uso da prednisolona com o desenvolvimento tardio de aneurisma coronariano. Apesar das falhas metodológicas terem sido apontadas neste artigo, ele influenciou profundamente o tratamento da DK, e os corticóides foram considerados contra-indicados<sup>7,29</sup>. Estudos mais recentes têm

sugerido vantagens em seu uso como terapia inicial, com redução na duração da febre, da hospitalização e na prevalência dos aneurismas coronarianos, pois os corticóides reduziram o período de inflamação, diminuindo as citocinas circulantes, incluindo IL -2, 6, 8 e 10, nestas crianças<sup>2,7,29,30</sup>.

Apesar destes dados, nenhuma revisão sistemática para avaliar o uso de corticóides como terapia inicial foi realizada, e o Guideline mais recente recomenda seu uso apenas em crianças que após duas ou mais doses de IVIG não apresentarem resolução da febre<sup>9</sup>. O regime mais comumente adotado é o pulso de metilprednisolona, 30mg/kg em 2 a 3 horas, administrada uma vez ao dia por um a três dias<sup>7,9</sup>.

#### **\_ Tratamento das complicações cardiovasculares:**

Os objetivos da terapia em pacientes que desenvolvem aneurismas coronarianos são prevenir a trombose e a estenose, pela proliferação da íntima, e os regimes terapêuticos usados nestes pacientes variam conforme a gravidade e a extensão do envolvimento das coronárias<sup>1,7,9</sup>. O uso da aspirina em baixas doses é a base do tratamento para crianças com aneurismas pequenos ou médios, sendo que o uso de outros agentes antiplaquetários, como o clopidogrel, sozinhos ou em associação com a aspirina poderá ser benéfico em alguns pacientes<sup>1,7,9</sup>. Já o manejo a longo prazo das crianças com aneurismas gigantes com o uso de warfarin, heparina de baixo peso molecular e anticorpos monoclonais, como o abciximab, ainda necessitam de estudos controlados randomizados<sup>1,7,9</sup>.

#### 4.8. Seguimento:

O último Guideline da AHA publicou um sistema de estratificação de risco para isquemia de miocárdio nos pacientes com DK baseado na experiência clínica<sup>8,9</sup>. Este sistema permite que o manejo do paciente seja individualizado a respeito da terapia para reduzir o risco de trombose, atividade física, frequência do seguimento e exames, e indicação de cateterização cardíaca e angiografia coronariana<sup>9</sup>.

O acompanhamento das crianças com doença de Kawasaki é limitado aos 40 anos de sua descoberta<sup>2</sup>. Assim, crianças que tiveram DK sem evidências de anormalidades detectadas pelo ecocardiograma e com seguimento cuidadoso de 10 a 20 anos parecem retornar a seu estado de saúde anterior, sem seqüelas cardíacas, com prognóstico, aparentemente, favorável. Entretanto, alguns estudos recentes têm demonstrado que até mesmo estas crianças apresentam disfunção endotelial prolongada e perfil lipídico alterado<sup>1,2,9</sup>.

Em crianças que desenvolveram aneurismas coronarianos, aproximadamente, 50% a 67% têm resolução destes em um a dois anos, especialmente se pequenos e fusiformes<sup>1,2,7,9</sup>. Porém alguns vasos, que não apresentam resolução das anormalidades, desenvolvem estenose, oclusão ou tortuosidade<sup>1,9</sup>. A ruptura dos aneurismas podem ocorrer nos primeiros meses, mas sua ocorrência é bem rara<sup>9</sup>. A estenose é mais comum nas coronárias com aneurismas gigantes, e a trombose, que leva a infarto do miocárdio, nas artérias coronarianas com aneurisma ou estenose é a principal causa de morte nestas crianças e ocorre, mais frequentemente, no primeiro ano da doença<sup>1</sup>.

\_ Níveis de risco:

\_ Nível I

O nível I refere-se a artérias coronárias normais através de ecocardiogramas realizados em qualquer estágio da doença. A terapia antiplaquetária é utilizada apenas por seis a oito semanas do início da doença, sem restrição de atividade após este período. Como o risco de doença cardiovascular ainda é incerto nesta categoria, a avaliação e o aconselhamento sobre fatores de risco cardiovasculares, como cigarro e sedentarismo, a cada cinco anos são sugeridos. Nenhum exame cardíaco invasivo é recomendado<sup>8,9</sup>.

### \_ Nível II

O nível II refere-se à dilatação transitória da artéria coronariana, que desaparece dentro das seis a oito primeiras semanas. O tratamento é semelhante ao nível I, porém a avaliação e o aconselhamento devem ocorrer a cada três a cinco anos. Também não é recomendado nenhum exame cardíaco invasivo<sup>8,9</sup>.

### \_ Nível III

Este nível refere-se a aneurismas coronarianos pequenos ou médios, com diâmetro interno entre três e seis milímetros. A terapia antiplaquetária deve ser administrada após oito semanas pelo menos até a regressão dos aneurismas. A atividade física é permitida na primeira década de vida após as oito primeiras semanas. Entretanto, testes de estresse com avaliação da perfusão miocárdica são recomendados na segunda década de vida a cada dois anos aproximadamente e antes da participação de competições esportivas. Durante a terapia antiplaquetária, exercícios de alto impacto e colisão devem ser evitados. O acompanhamento anual com ecocardiograma e ECG deverá ser realizado, assim como angiografia coronariana se qualquer anormalidade for evidenciada nos testes de estresse<sup>9</sup>.

### \_ Nível IV

Este se refere a aneurismas grandes, com diâmetro maior que seis milímetros, incluindo aneurismas gigantes, e artérias coronárias contendo múltiplos ou complexos aneurismas sem obstrução. A terapia antiplaquetária em longo prazo é indicada nestes pacientes, assim como a terapia adjuvante com warfarin ou heparina de baixo peso molecular em crianças com aneurismas gigantes. Recomendações sobre a atividade física serão guiadas pelo teste de estresse anual. Caso não haja evidência de isquemia miocárdica, esportes de baixo impacto deverão ser incentivados. A avaliação com ecocardiograma e ECG deverá ser realizada a cada seis meses, e a cateterização cardíaca a cada seis a doze meses após a fase aguda. Aconselhamentos sobre os fatores de risco para aterosclerose e para mulheres durante a idade reprodutiva são fortemente recomendadas<sup>8,9</sup>.

### \_ Nível V

Refere-se à obstrução da artéria coronariana confirmada pela angiografia. As recomendações para estes pacientes são similares as do nível IV. Entretanto, o uso de  $\beta$ -bloqueadores deve ser considerado para reduzir o trabalho miocárdico<sup>8,9</sup>.

## **5. Conclusão (considerações finais):**

A doença de Kawasaki é uma vasculite sistêmica aguda, sendo a principal causa de cardiopatia adquirida na infância em países desenvolvidos. Sem tratamento, 15 % a 25% das crianças desenvolvem alterações coronarianas. Como ainda não apresenta etiologia definida e método diagnóstico específico, seu diagnóstico se torna muitas vezes difícil, especialmente, se o profissional de saúde não tem conhecimento adequado desta doença. Assim é importante e esperada que a etiologia da DK seja determinada e um teste diagnóstico definitivo desenvolvido para a rápida identificação e tratamento destes pacientes. Com o entendimento completo de sua patogenia e etiologia, é também aguardada a descoberta de uma terapia mais específica que a atual (IVIG associada à aspirina). Com este esperado desenvolvimento juntamente com adequado conhecimento dos médicos, espera-se que o número de pessoas afetadas diminua consideravelmente.

## 7. Referências Bibliográficas:

- 1- FREEMAN, A.F., SHULMAN, S.T.. Kawasaki Disease: Summary of the American Heart Association Guidelines. *American Family Physician*, v.74, n.7, p.1141-1150, Out.2006.
- 2- MEISSNER, H.C., LEUNG, D.Y.M.. Kawasaki Syndrome: Where are the Answers?. *Pediatrics*, p.672-676, Abr.2003.
- 3- COSTA, P.S.S., SAKANE,P.T., MARQUES, H.H.S,FORONDA, A.,ATIK, E.,GRISI, S.J.F.E.. Avaliação clínico-laboratorial na Doença de Kawasaki e marcadores da formação de aneurisma coronariano. *Pediatrics*, São Paulo, v.22, n.1, p.21-28, 2000.
- 4- MCCULLOCH, M.A., GUTGESELL, H.P., SAULSBURY, F.T., HELLEMS, M., HAMMILL, W.W., LIM, D.S.. Limitations of Echocardiographic Periarterial Brightness in the Diagnosis of Kawasaki Disease. *Journal of American Society of Echocardiography*, v.18, n.7, p.768-770, jul.2005.
- 5- ROWLEY, A.H., SHULMAN, S.T.. Doença de Kawasaki. In: BEHRMAN, R.E., KLIEGMAN, R.M., JENSON, H.B.. *Nelson, Tratado de Pediatria, volume I*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p.870-873.
- 6- TAUBERT, K.A., SHULMAN, S.T.. Kawasaki Disease. *American Family Physician*, v.59, n.11, jun.1999.
- 7- KIM, Dong S.. Kawasaki Disease. *Yonsei Medical Journal*, v.47, n.6, p.759-772, nov.2006.
- 8- SAKANE, Pedro T. Doença de Kawasaki. In: MARCONDES, Eduardo. *Pediatria Básica: pediatria clínica geral*, tomo II. 9.ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p.300-304.
- 9- NEWBURGER, J.W., TAKAHASHI, M.D., GERBER, M.A., GEWITZ, M.H., TANI, L.Y., BURNS, J.C., 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 in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*, v.114, n.6, p.1708-1733, dez.2006.
- 10- HOLMAN, R.C., CURNS, A.T., BELAY, E.D., STEINER, C.A., SCHONBERGER, L.B.. Kawasaki Syndrome Hospitalizations in United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*, v.112, n.3, p.495-501, set.2003.
- 11- DADLANI, G.H., GINGELL, R.L., ORIE, J.D., ROLAND, J., NADJDZIOONEK, J., LIPSITZ, S.R., PIERONI, D.R., LIPSHULTZ, S.E.. Coronary artery calcifications in the long-term follow-up of Kawasaki disease. *American Heart Journal*, v.150, n.5, p.1016.e1-e8, nov.2005.
- 12- TOMIKAWA, S.O., SAKAMOTO, R.A., GONÇALVES, A.M.F., NETO, A.J.R., SAKANE, P.T.. A dificuldade diagnóstica na doença de Kawasaki: relato de caso. *Pediatrics*, São Paulo, v.25, n.3, p.128-133, 2003.
- 13- Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, American Heart Association. Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease. *Circulation*, v.103, p.335-336, 2001.

- 14- PARRILLO, S.J., PARRILLO, C.V.. Kawasaki disease. *Emedicine*, fev.2007.
- 15- GONG, G.W.K., MCCRINDLE, B.W., CHING, J.C., YEUNG, R.S.M.. Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *The journal of pediatrics*, v.39, n.1, p. 800-805, jun. 2006.
- 16- SIMONINI, G., ROSE, C.D., VIERUCCI, A., FALCINI, F., ATHREYA, B.H.. Diagnosing Kawasaki syndrome: the need for a new clinical tool. *Rheumatology*, v.44, p.959-961, 2005.
- 17- SILVA, C.H.M., ROSCOE, I.C.R.G., FERNANDES, K.P., NOVAES, R.M., LÁZARI, C.S.. Deficiência auditiva neurosensorial associada à doença de Kawasaki. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v.78, n.1, p.71-74, 2002.
- 18- GUTIERREZ, R.U., ALVAREZ, R.G., AGUERO, M.L.A.. Kawasaki disease mimicking an acute appendicitis. *The journal of pediatrics*, v.60, n.1, p.691, 2004.
- 19- DURALL, A.L., PHILLIPS, J.R., WEISSE, M.E., MULLETT, C.J.. Infantile Kawasaki disease and peripheral gangrene. *The journal of pediatrics*, v.43, n.2, p.131-133, jul. 2006.
- 20- MISHRA, K., CHOUDHURY, J.. Kawasaki disease: is atypical more common than typical. *Indian pediatrics*, v.43, p.453-454, mai. 2006.
- 21- POZZA, R.D., BECHTOLD, S., URSCHER, S., FELDMANN, R.K., NETZ, H.. Subclinical atherosclerosis, but normal autonomic function after Kawasaki disease. *The journal of pediatrics*, v.57, n.3, p.239-243, set. 2007.
- 22- MCCRINDLE, B.W., MCINTYRE, S., KIM, C., LIN, T., ADELI, K.. Are patients after Kawasaki disease at increased risk for accelerated atherosclerosis?. *The journal of pediatrics*, v.56, n.3, p.244-248, set. 2007.
- 23- TSAI, M.H., HUANG, Y.C., YEN, M.H., LI, C.C., CHIU, C.H., LIN, P.Y., LIN, T.Y., CHANG, L.Y.. Clinical responses of patients with Kawasaki disease to different brands of intravenous immunoglobulin. *The journal of pediatrics*, v.24, n.8, p.38-43, jan. 2006.
- 24- MINAMI, T., SUZUKI, H., TAKEUCHI, T., UEMARA, S., SUGATANI, J., YOSHIKAWA, N.. A polymorphism in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is involved in resistance to immunoglobulin treatment in Kawasaki disease. *The journal of pediatrics*, v.37, n.3, p.78-83, jul. 2005.
- 25- WADA, Y., KAMEI, A., FUJI, Y., ISHIKAWA, K., CHIDA, S.. Cerebral infarction after high-dose intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease. *The journal of pediatrics*, v.27, n.10, p.399-400, mar. 2005.
- 26- EGAMI, K., MUTA, H., ISHII, M., SUDA, K., SUGAHARA, Y., IEMURA, M., MATSUSHI, T.. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *The journal of pediatrics*, v.50, n.3, p.237-240, ago. 2006.
- 27- KOBAYASHI, T., INOUE, Y., TAKEUCHI, K., OKADA, Y., TAMURA, K., TOMOMASA, T., KOBAYASHI, T., MORIKAWA, A.. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*, v.113, p.2606-2612, mar.2006.

- 28- MUTA, H., ISHI, M., EGAMI, K., FURUI, J., SUGAHARA, Y., AKAGI, T., NAKAMURA, Y. , YANAGAWA, H., MATSUIISHI, T.. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *The journal of pediatrics*, v.33, n.12, p.496-499, abr. 2004.
- 29- INOUE, Y., OKADA, Y., SHINOHARA, M., KOBAYASHI, T., KOBAYASHI, T ., TOMOMASA, T., TAKEUCHI, K., MORIKAWA, A.. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *The journal of pediatrics*, v.25, n.5, p.336-341, set. 2006.
- 30- WOODITCH, A.C., ARONOFF, S.C.. Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease: a meta-analysis of 862 children. *The journal of pediatrics*, v.116, n.4, p.989-995, out. 2005.