

BMJ Best Practice

Doença de Kawasaki

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	21
Tratamento	23
Abordagem passo a passo do tratamento	23
Visão geral do tratamento	26
Opções de tratamento	27
Novidades	35
Acompanhamento	36
Recomendações	36
Complicações	36
Prognóstico	39
Diretrizes	41
Diretrizes de diagnóstico	41
Diretrizes de tratamento	41
Nível de evidência	42
Referências	43
Imagens	48
Aviso legal	49

Resumo

- ◇ Doença febril aguda que dura 5 ou mais dias.
- ◇ Sinais típicos incluem febre, erupção cutânea polimórfica, olhos injetados e eritema da mucosa com "língua em morango".
- ◇ Edema e eritema das mãos e dos pés ocorrem na fase aguda, seguida por descamação na segunda semana.
- ◇ Linfadenopatia cervical não purulenta unilateral presente em cerca de 40% dos casos.
- ◇ Aneurismas coronarianos se desenvolvem em 20% a 25% dos pacientes não tratados.
- ◇ O tratamento padrão inclui imunoglobulina intravenosa e/ou aspirina. Nos casos resistentes, corticosteroides ou um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa podem ser necessários.

Definição

A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica aguda, febril e autolimitada de origem desconhecida que quase exclusivamente atinge crianças jovens. Em um hospedeiro imunogeneticamente pré-disposto, um ou mais agentes infecciosos podem desempenhar um papel no desencadeamento das manifestações clínicas da doença. Clinicamente, caracteriza-se por febre, erupção cutânea polimórfica, conjuntivite, eritema da mucosa com "língua em morango", induração das mãos e pés e linfadenopatia cervical unilateral. A morbidade e mortalidade dependem dos aneurismas coronarianos que se desenvolvem em 20% a 25% dos pacientes não tratados. A DK é a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças abaixo de 5 anos nos EUA e em outros países desenvolvidos.

Epidemiologia

A doença de Kawasaki (DK) atinge quase exclusivamente crianças pequenas, com incidência de pico entre 13 e 24 meses de idade.[2] É rara nos primeiros 6 meses de vida e 80% de todos os casos ocorrem antes dos 5 anos.[3] Apesar de uma associação de antígeno leucocitário humano (HLA) ainda não ter sido identificada, a incidência da DK é significativamente maior no Japão e na Coreia, bem como entre as crianças asiáticas-americanas nos EUA. Afeta cerca de 5000 crianças nos EUA anualmente.[4] Dados de hospitalização publicados nos EUA demonstraram uma taxa de 24.7 por 100,000 crianças com menos de 5 anos em 2010. Crianças de origem asiática e das Ilhas do Pacífico apresentaram a taxa mais alta (50.4 por 100,000), seguidas de crianças negras (29.8) e brancas (22.5).[4] Um relatório anterior de 1997 a 2000 mostrou uma incidência anual de 16.9, 11.1 e 9.1 por 100,000 nos EUA para crianças negras, hispânicas e caucasianas <5 anos, respectivamente.[5] No entanto, a incidência anual da DK entre as crianças norte-americanas de origem indígena e as nativas do Alasca <5 anos em 1999 mostrou ser apenas 4.3 por 100,000, apesar da origem dos ancestrais asiáticos dessas crianças.[6] Há relatos de que os números relativos às crianças de origem asiática-americana e das Ilhas do Pacífico são 32.5 por 100,000.[5]

A incidência anual no Japão foi estimada em 1999 entre 75 e 125 casos por 100,000 em crianças <5 anos.[7] No entanto, um estudo mais recente mostrou que as crianças de ascendência japonesa apresentam uma incidência muito mais alta de 240 por 100,000 crianças <5 anos.[4] A taxa de recorrência em crianças japonesas é 3%.[4] A alta incidência entre as pessoas de etnia asiática sugere que os fatores genéticos do hospedeiro podem ter um papel significativo na patogênese da DK.

Etiologia

A causa da doença de Kawasaki (DK) ainda é desconhecida. No entanto, as seguintes observações sugerem que a doença é provocada por um agente infeccioso desconhecido.

- Quadro clínico: a DK se sobrepõe às doenças infecciosas, como escarlatina e infecção por adenovírus.
- Ocorrência sazonal: nos EUA e em outras áreas geográficas, a ocorrência de pico da DK é no inverno/primavera, semelhante ao observado em inúmeras doenças virais.
- Epidemias com epicentro claro: foram relatadas agrupações temporais nos EUA, Japão e por todo o mundo.[3] Além disso, no Japão, foram observados surtos que começaram em um local e se disseminaram por todo o país ao longo de um período de 3 meses.[8]

- Idade de início: o pico de incidência ocorre na faixa etária de crianças; 80% dos casos são em crianças menores de 5 anos, e a raridade de casos antes dos 3 meses de idade sugere anticorpos protetores transplacentários.[3] [7]

Os estudos não conseguiram identificar vírus como parvovírus B19, retrovírus, vírus Epstein-Barr (EBV), herpes, sarampo ou coronavírus humano (NL-63) como agentes causadores da DK.[9] 1[B]Evidence Até o momento, nenhuma evidência foi encontrada para provar a causalidade para um vírus em particular.

De modo semelhante às doenças virais, as doenças bacterianas podem estar ligadas à DK. A febre e outras manifestações clínicas da DK, como lesões da membrana mucosa e erupção cutânea descamativa, se sobrepõem com outras doenças infecciosas mediadas por toxina bem definidas, como a síndrome do choque tóxico estreptocócico (SCTE) e estafilocócico e a escarlatina. Há relatos de que o *Staphylococcus aureus* que secreta a toxina da SCT, isolado de um paciente com DK, se manifestou com aneurisma coronariano.[10] Especula-se que a infecção produz uma reação mediada imunologicamente, provocando os sinais e sintomas da doença em um hospedeiro imunogeneticamente suscetível. Foi proposto que, na DK e SCT, a doença é causada por toxinas virais e bacterianas atuando como superantígenos.[11] [12] A teoria de superantígeno para a DK continua a ser investigada; entretanto, não há dados significativos para dar suporte no momento.[13]

No maior estudo de associação genômica ampla da DK, envolvendo cinco coletas de amostras independentes diferentes no Japão, determinou-se que as suscetibilidades genéticas associadas de forma mais significativa foram de variantes com alta afinidade com o receptor Fc para imunoglobulina G (gene FCGR2A) e de variantes relacionadas ao regulador da região do receptor de células T, conhecido como inositol 1,4,5-trifosfato 3-quinase C (ITPKC).[14] [15]

Embora existam semelhanças entre DK e acroдинia (hipersensibilidade ao mercúrio), os estudos que relacionaram a DK a medicamentos, toxinas, produtos químicos e metais pesados mostraram resultados negativos.[16]

Fisiopatologia

A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica que se manifesta por febre relativamente prolongada, erupção cutânea, conjuntivite, alterações nas membranas mucosas, linfadenopatia cervical e alterações nas mãos e nos pés. A complicação mais grave dessa doença singular é o desenvolvimento de uma vasculite coronariana aguda com dilatação ou formação de aneurisma. Inicialmente, a DK foi considerada apenas uma afecção benigna autolimitada. No entanto, relatórios subsequentes sugerem que até 2% dos pacientes morrem de anomalias coronárias, e 20% a 25% dos pacientes não tratados desenvolvem aneurismas da artéria coronária ou ectasia. Além disso, a DK pode levar a infarto do miocárdio, morte súbita e cardiopatia isquêmica.[17]

Na fase precoce da doença, há o desenvolvimento de edema e a infiltração de neutrófilos na parede da artéria coronária, com uma transição rápida para células mononucleares.[18] Isso é seguido pela produção local de metaloproteínas da matriz que causam destruição da parede elástica interna e da camada média, com evolução para substituição do tecido conjuntivo fibroso da íntima e da média, levando à formação de aneurisma, cicatrização e estenose.[19] O tratamento padrão para a DK, a imunoglobulina intravenosa, neutraliza os anticorpos circulantes através de anticorpos anti-idiotípicos e diminui a expressão desses eventos inflamatórios.[20] Acredita-se que o mecanismo de ação da imunoglobulina intravenosa (IGIV) também module a função dos receptores Fc, interfira na ativação do complemento e na rede de citocina, regule o crescimento das células e afete as células T e B.[20]

Há relatórios disponíveis de crianças com DK que não desenvolveram anomalias coronárias durante a fase aguda da doença e morreram anos depois devido a causas não relacionadas. As autópsias realizadas nessas crianças demonstraram espessamento da camada íntima da artéria coronária e fibrose na média.[21]

Classificação

Estágios clínicos[1]

Clinicamente, a evolução da doença de Kawasaki (DK) não tratada é dividida nos seguintes estágios:

- Estágio febril agudo (com duração de 1 a 2 semanas)
 - Febre, irritabilidade, adenite cervical, conjuntivite, erupção cutânea, eritema da mucosa, eritema doloroso das mãos e dos pés, artralgia ou artrite, possível miocardite e pericardite.
- Estágio subagudo (com duração de 2 a 4 semanas)
 - Febre, erupção cutânea e linfadenopatia foram revertidas; se a febre persistir, há aumento do risco de complicações cardíacas; irritabilidade persistente, inapetência e hiperemia conjuntival; a descamação dos membros começa nesta fase.
 - O paciente pode estar completamente assintomático se a imunoglobulina intravenosa (IGIV) for administrada. A descamação periungueal pode ser a única manifestação clínica aparente.
 - As anormalidades cardíacas (ectasia da artéria coronária [Fig-1] ou aneurismas) podem se desenvolver durante esta fase e, raramente, depois nos pacientes tratados com IGIV.
- Convalescência (com duração de 4 a 8 semanas)
 - Todos os sinais de inflamação desapareceram e os marcadores do estágio agudo são normalizados.
 - Se presentes, ectasia da artéria coronária ou aneurismas podem persistir e aumentar.
- Estágio crônico (variável)
 - Se presente, a dilatação da artéria coronária pode ter sido revertida.
 - Entretanto, os aneurismas da artéria coronária podem persistir pela vida adulta. Esses pacientes correm o risco de trombose da artéria coronária subsequente, ruptura e infarto do miocárdio.

Prevenção secundária

Nas diretrizes publicadas pela American Heart Association, foi proposto um sistema de estratificação para categorizar pacientes por seu nível de risco para desenvolver isquemia miocárdica.[1]

- Nível de baixo risco: pacientes sem aneurisma da artéria coronária (AAC) detectável. Os dados de acompanhamento a longo prazo (10 a 20 anos após o início) têm demonstrado que a morbidade e mortalidade são semelhantes àqueles na população pediátrica em geral. A angiografia não é necessária nesses pacientes, e eles não precisam de terapia antiagregante plaquetária (aspirina em baixas doses) além das 8 semanas recomendadas após o início dos sintomas. Uma avaliação cuidadosa com aconselhamento a cada 5 anos é recomendada para determinar o futuro risco de cardiopatia isquêmica. Não é necessária restrição da atividade física além das 8 semanas.
- Nível de risco moderado: pacientes com aneurismas de artéria coronária (AACs) regredidos. Neste grupo de pacientes com DK, os indivíduos têm 50% de regressão de aneurismas de artéria coronária no nível do diâmetro normal do lúmen, como mostrado pela angiografia. A taxa de resolução de aneurisma de artéria coronária está inversamente relacionada ao seu tamanho. Estudos revelaram que, apesar de ter ocorrido regressão, foi por meio do espessamento da camada íntima e da disfunção endotelial. Esses pacientes precisam ser tratados com aspirina em baixas doses, pelo menos até a regressão do aneurisma ser demonstrada. O acompanhamento cardiológico deve ser realizado anualmente, com eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma. Teste de esforço e estudos de perfusão do miocárdio duas vezes por ano são altamente recomendados. A angiografia é necessária se há evidência de isquemia. A atividade física de alto impacto deve ser limitada e orientada. Se a regressão de aneurismas tiver ocorrido até a semana 8 após o início dos sintomas, não são necessárias restrições além das primeiras 8 semanas. Uma avaliação cuidadosa com aconselhamento a cada 3 a 5 anos é recomendada para determinar o futuro risco de cardiopatia isquêmica.
- Nível de alto risco: pacientes com evidência angiográfica de aneurismas grandes ou gigantes, ou obstrução coronariana. Esses pacientes com DK precisam de terapia antiagregante plaquetária e varfarina em longo prazo (para manter a razão normalizada internacional [INR] entre 2 e 3), ou heparina de baixo peso molecular (para manter o nível de fator anti-Xa em 0.5 a 1.0 unidade/mL). Os betabloqueadores podem ser considerados para pacientes com aneurismas grandes ou gigantes que podem desenvolver isquemia miocárdica.[1] Para a doença aterosclerótica, os betabloqueadores representam uma parte essencial do tratamento. O mesmo se aplica à fisiopatologia da doença coronariana na DK, e eles também são recomendados para pacientes com isquemia miocárdica ou infarto do miocárdio.[1] Deve ser evitado o esporte de contato ou de alto impacto para reduzir o risco de sangramento. O acompanhamento cardiológico com ECG e ecocardiografia e o teste de esforço com cintilografia de perfusão miocárdica realizados duas vezes por ano são altamente recomendados, e devem ser acompanhados de uma angiografia caso haja presença de isquemia.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma menina de 1 ano previamente saudável foi internada no hospital infantil com uma história de 7 dias de picos de febre de até 39.5 °C (103 °F). Três dias após o início da febre, ela desenvolveu edema no lado esquerdo do pescoço e dermatite da área das fraldas, e tornou-se progressivamente agitada e irritada. Ela foi observada em um pronto-socorro, com diagnóstico de adenite cervical, e enviada para casa com antibióticos orais. A mãe notou irritabilidade contínua, febre alta e diminuição da ingestão oral. Na internação subsequente, ela estava extremamente irritada, com temperatura de 38.9 °C (102 °F), frequência cardíaca de 140 batimentos por minuto, frequência respiratória de 40 respirações por minuto e pressão arterial de 110/54 mmHg. Não houve sinais de rigidez da nuca. As conjuntivas palpebral e bulbar estavam profundamente vermelhas e injetadas, os lábios estavam secos e com crosta, a orofaringe hiperêmica com algumas áreas da mucosa ulcerada, e as papilas da língua estavam aumentadas e vermelhas (aparência de morango). O exame do pescoço revelou uma massa unilateral à esquerda levemente macia, medindo 4 cm. A pele apresentou uma erupção cutânea generalizada polimorfa, eritematosa, macular e esbranquiçada, em associação com a região perineal severamente vermelha e descamada. Os seus membros, especialmente as palmas das mãos e solas dos pés, estavam edemaciados, vermelhos e levemente sensíveis.

Outras apresentações

Alguns casos não atendem aos critérios bem aceitos e são chamados de doença de Kawasaki (DK) incompleta/atípica. Esta apresentação é mais comum entre crianças <1 ano com maior risco para o desenvolvimento de aneurismas de artéria coronária se não forem tratadas. Nesses casos de critérios clínicos insuficientes, a presença de anormalidades coronárias ou aneurismas da artéria coronária devem ser mostradas no ecocardiograma. Um paciente pode manifestar febre prolongada (>5 dias) e 2 ou 3 dos critérios clássicos, como erupção cutânea generalizada polimorfa e olhos injetados vermelhos. Periarterite nodosa infantil faz parte do espectro da DK. As lesões do aneurisma de artéria coronária são clínica e patologicamente indistinguíveis daquelas observadas na DK. A síndrome febril aguda de linfonodos mucocutâneos foi inicialmente descrita antes da DK ter sido reconhecida. Agora ela faz parte do espectro da DK.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico é baseado em sinais e sintomas clínicos. Não há testes diagnósticos laboratoriais exclusivos para a doença. Os principais sinais foram reconhecidos e relatados em 1974, e esses critérios foram atualizados pela American Heart Association e aprovados pela American Academy of Pediatrics.^{[1] [24]}

Estágio agudo

O estágio agudo dura geralmente de 7 a 11 dias. Os pacientes com doença de Kawasaki clássica devem ter 5 dias de febre refratária à antibioticoterapia. A febre deve ser alta, geralmente maior que 39 °C (102 °F), mas muitas vezes é acima de 39.9 °C (104 °F). Os pacientes estão frequentemente irritados além do esperado para a extensão da febre. Além disso, os pacientes devem ter mais 4 dos 5 sinais e sintomas seguintes:

- Rash eritematoso polimorfo
- Hiperemia conjuntival bilateral não purulenta (ocorre em 90%)
- Alterações orofaríngeas, incluindo hiperemia difusa, língua em morango e alterações no lábio (por exemplo, edema, fissura, eritema e sangramento)
- Alterações nos membros periféricos, incluindo eritema, edema, endurecimento e descamação, que podem causar dificuldade para andar
- Linfadenopatia cervical não purulenta. Isto ocorre em 40% dos casos (embora em outros relatórios sejam de 50% a 75%) e é geralmente um único nódulo cervical, aumentado, não supurativo medindo cerca de 1.5 cm ou mais.

Esses critérios são apenas diretrizes a fim de evitar erros de diagnóstico ou diagnóstico exagerado. De acordo com essas diretrizes, o diagnóstico poderá ser feito no dia 4 da febre se forem atendidos quatro critérios principais, especialmente quando houver vermelhidão e edema nas mãos e nos pés. Médicos experientes que já trataram muitos pacientes com DK, em raras instâncias, poderão estabelecer o diagnóstico no dia 3 da febre se houver um quadro clínico clássico.[1]

No entanto, os médicos devem estar cientes de que há casos de DK com sinais e sintomas incompletos que não atendem a esses critérios; isso refere-se à DK incompleta (atípica). Nesses casos de critérios clínicos insuficientes, a evidência da presença de anormalidades na artéria coronária ou de aneurismas deve ser mostrada no ecocardiograma. A DK incompleta ocorre mais comumente em lactentes que apresentam risco de desenvolver anormalidades na artéria coronária e que podem ter febre prolongada como o único achado clínico. Nesses pacientes, uma ecocardiografia positiva para anomalias coronarianas tem uma especificidade muito alta para o diagnóstico. Além disso, a presença de 3 ou mais das seguintes características laboratoriais pode aumentar o índice de suspeita para DK: 1) anemia; 2) contagem plaquetária >450,000 após o dia 7 de febre; 3) albumina <3.0 g/dL; 4) alanina aminotransferase (ALT) elevada; 5) contagem leucocitária >15,000; 6) urina com >10 leucócitos/campo de grande aumento.[1]

Na ausência de um teste diagnóstico, esses critérios acima se tornam cruciais para diagnosticar um paciente com DK. Alguns exames laboratoriais podem ser de suporte, como reagentes da fase aguda, incluindo velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa. Eles apresentam taxas significativamente elevadas (em um grau maior do que aquele encontrado em infecções virais comuns).[25]

Achados incomuns no exame físico no estágio agudo

Achados menos comuns podem incluir: rigidez cervical secundária à meningite asséptica, paralisia facial, uveíte anterior (70%), derrame pleural, infiltrado pulmonar, derrame pericárdico com ou sem miocardite e insuficiência cardíaca congestiva.

Outros incluem: dor abdominal, diarreia, hepatite, icterícia obstrutiva, distensão da vesícula biliar ou hidropisia da vesícula biliar, pancreatite, envolvimento das articulações (artralgia ou artrite), meatite, vulvite, uretrite com piúria estéril, proteinúria, nefrite e insuficiência renal aguda. Além disso, podem ser encontrados gangrena nos membros periféricos, pústulas, lesões do tipo eritema multiforme, eritema perianal (50% a 70%), máculas, pápulas, erupção cutânea do tipo sarampo e eritema do tipo escarlatina.

Estágio subagudo

Este estágio dura entre 2 a 3 semanas, em que os sinais e sintomas apresentados estão em processo de resolução, incluindo irritabilidade persistente, anorexia e outros sinais e sintomas agudos. Pode ainda ser possível observar hiperemia conjuntival e algum grau de lábios com fissuras.

No entanto, são típicos dessa fase: diminuição da febre, descamação acral, formação de aneurisma coronariano, declínio dos marcadores de fase aguda e desenvolvimento de trombocitose.

Estágio crônico/de convalescência

Este estágio dura entre 4 e 6 semanas. Esta é a fase de recuperação quando todos os sinais da doença desapareceram, e continua até que os níveis dos reagentes da fase aguda (VHS e proteína C-reativa) voltem ao normal em todos os pacientes com DK que consequentemente desenvolvem recuperação completa.

No entanto, para aqueles pacientes que desenvolvem sequelas cardíacas, o achado clínico mais significativo que persiste por essa fase é a presença de aneurismas da artéria coronária. Muitos vão melhorar e poucos piorarão. Há uma tendência para que aneurismas menores se resolvam por conta própria (60% dos casos), mas em alguns pacientes os aneurismas vão se expandir para tamanho grande ou gigante, e complicações como trombose ou infarto do miocárdio podem se desenvolver.

Investigações iniciais

Os pacientes que se apresentam com as manifestações clássicas da DK, com o cumprimento dos critérios aceitos (ou seja, febre com duração de 5 ou mais dias e 4 dos 5 critérios mencionados), devem ter algumas investigações básicas que incluirão hemograma completo e marcadores de fase aguda (VHS e proteína C-reativa). Se esses testes mostrarem achados consistentes com DK, o diagnóstico será estabelecido. Os achados mais úteis são VHS e proteína C-reativa elevadas e, em menor grau, anemia, contagem elevada de leucócitos e trombocitose.

Durante o estágio agudo, vários marcadores de reagentes da fase aguda, como VHS, proteína C-reativa, ferritina sérica e alfa 1-antitripsina ficam elevados de forma significativa. Esses exames tendem a voltar aos níveis normais no final da fase subaguda até à fase de convalescença, com a proteína C-reativa retornando aos valores normais mais rápido do que a VHS. Se VHS e proteína C-reativa estivessem normais ou muito levemente aumentadas (VHS <40 mm/hora e/ou proteína C-reativa <190 nanomoles/L [<20 mg/L ou <2 mg/dL]) no início do estágio agudo, então o diagnóstico de DK estaria em questão. Nesse ponto, a avaliação de uma doença infecciosa é necessária para descartar infecções por estreptococos (especialmente a escarlatina) e doenças virais. Observa-se anemia normocrômica leve a moderada no estágio agudo, juntamente com a elevação moderada a alarmante do nível de contagem de leucócitos com um desvio à esquerda. Durante o estágio subagudo, a elevação da contagem plaquetária é um marcador excelente. As plaquetas começam a aumentar na segunda semana e continuam elevadas durante a terceira semana, geralmente com níveis de até $1000 \times 10^9/L$ (1 milhão/microlitro), mas contagens tão altas quanto $2000 \times 10^9/L$ (2 milhões/microlitro) são ocasionalmente observadas.

Outras investigações

Em razão dos aneurismas de artéria coronária serem uma característica da DK, a ecocardiografia deve ser realizada no momento do diagnóstico e repetida na segunda ou terceira semana da doença e 8 semanas após o início da doença. Se os achados da ecocardiografia forem anormais em qualquer

estágio na evolução da doença, o paciente deverá ser encaminhado a um cardiologista pediátrico para uma investigação cardíaca completa e cuidados de acompanhamento.

Os exames adicionais são realizados para excluir ou identificar o envolvimento de outros sistemas de órgãos:

- Testes da função hepática: devem ser feitos rotineiramente em todos os pacientes com suspeita de DK para avaliação de hepatite. O paciente pode ter dor abdominal, icterícia, náuseas e/ou vômitos em associação com febre alta.
- Urinálise: deve ser feita rotineiramente em todos os pacientes com suspeita de DK; mostrará piúria estéril leve a moderada de origem uretral em 50% dos pacientes. Se a urinálise estiver anormal, deverá ser realizada uma cultura para excluir a infecção do trato urinário.
- Radiografia torácica: realizada se houver suspeita de pericardite ou pneumonite.
- Eletrocardiograma: para descartar anormalidades de condução.
- Ultrassonografia da vesícula biliar: para descartar hidropisia da vesícula biliar (se houver suspeita).
- Ultrassonografia dos testículos: para descartar epididimite (se houver suspeita).
- Punção lombar: realizada se os pacientes manifestarem rigidez da nuca e febre alta. Esse exame é necessário para excluir meningite.

Novos exames

A angiografia por ressonância magnética e o cateterismo cardíaco com angiografia são novos modos de investigação, os quais são superiores à ecocardiografia na identificação de aneurismas coronarianos e quaisquer outras anormalidades. Esses exames são de responsabilidade do cardiologista e seriam solicitados quando os achados do ecocardiograma não são claros ou quando o ecocardiograma mostra aneurismas gigantes.

Fatores de risco

Fortes

ascendência asiática

- A doença de Kawasaki (DK) é mais comum em crianças asiáticas, especialmente as de descendência japonesa.
- Alguns casos da DK mostram suscetibilidade familiar. As crianças no Japão que têm pais com DK parecem ter uma forma mais grave da doença e são mais suscetíveis à recorrência.
- A DK provavelmente tem suscetibilidade genética. A análise de ligação multiponto em todo o genoma de duplas de irmãos afetados no Japão identificou evidências de ligação no cromossomo 12q24.[\[22\]](#)
[2\[B\]Evidence](#)

3 meses a 4 anos de idade

- A maioria dos pacientes (80%) é afetada com <5 anos de idade.[\[1\]](#) [\[3\]](#) No entanto, a DK é rara em crianças menores de 3 meses, e raramente tem sido descrita em adolescentes e adultos.
- Nos EUA, a idade de pico do início é entre 13 a 24 meses. No Japão, a idade de pico do início é entre 6 a 11 meses.[\[8\]](#)

Fracos

sexo masculino

- A doença ocorre com mais frequência nos homens que nas mulheres (1.5:1).^[3] ^[23]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem ascendência asiática, idade de 3 meses a 4 anos e sexo masculino.

erupção cutânea polimorfa (comum)

- Erupção cutânea polimórfica inespecífica. Essa é geralmente um rash eritematoso maculopapular difuso. Ocasionalmente escarlatiniforme ou erupção cutânea do tipo eritema multiforme com lesões em alvo no braço e tronco.
- Pode ocorrer eritema na virilha ou descamação e pústulas finas sobre superfícies extensoras dos membros.

hiperemia conjuntival (comum)

- O paciente tem uma história ou manifesta hiperemia conjuntival bilateral não purulenta e não exsudativa (em 90% dos casos).
- Menos comuns são a episclerite ou uveíte (anterior e/ou posterior).

mucosite (comum)

- História ou achados físicos de lábios secos, eritematosos e com fissuras que sangram facilmente, eritema da mucosa oral e da faringe e língua em morango com papilas proeminentes e eritema (sozinha ou em combinação em 90% dos casos). Sem exsudatos orais, ulcerações ou manchas de Koplik. A língua em morango pode estar presente, mas alterações orofaríngeas/da mucosa podem ser variáveis. As lesões orais distintas podem ser sugestivas de uma doença diferente.

alterações cutâneas nos membros periféricos (comum)

- Recusa para deambular em decorrência da induração sensível das palmas das mãos e solas dos pés, muitas vezes com eritema e edema. Geralmente a pele dos punhos e tornozelos não é afetada. As alterações nas periferias pode ser aguda (edema e eritema), bem como subaguda (descamação).
- Pode ser observada a descamação periungueal dos dedos das mãos e dos pés por cerca de 2 semanas após o início, como pode haver sulcos transversais por toda a unha (linhas de Beau) 1 a 2 meses após o início.

linfonodos cervicais aumentados (comum)

- A linfadenopatia unilateral é observada em aproximadamente 40% dos pacientes, com diâmetro do nódulo acima de 1.5 cm.
- Às vezes, o nódulo é eritematoso, mas não é flutuante ou purulento e não responde a antibióticos.

aneurismas da artéria coronária (comum)

- Anormalidades da artéria coronária (principalmente aneurismas) se desenvolvem em aproximadamente 20% a 25% dos pacientes não tratados.

- A presença não é a característica principal na apresentação clássica da doença de Kawasaki. Entretanto, é uma característica fundamental na apresentação incompleta/atípica.

febre e irritabilidade extrema (comum)

- Febre geralmente acima de 39 °C (102 °F). A maioria dos pacientes apresenta em decorrência da febre prolongada de pelo menos 5 dias com início frequentemente abrupto. A febre não responde aos antibióticos, se administrados.
- Há uma significativa irritabilidade associada, que é muito maior do que seria esperado para a magnitude da febre. Durante essa fase aguda, muitos pacientes desenvolverão pouca ingestão de alimentos, dor abdominal, náuseas e diarreia.
- Além da febre, os pacientes devem apresentar mais 4 dos 5 sinais e sintomas para o diagnóstico: rash eritematoso polimorfo, hiperemia conjuntival bilateral não purulenta, alterações orofaríngeas (incluindo hiperemia difusa, língua em morango e alterações nos lábios, alterações nos membros periféricos [incluindo eritema, edema, induração e descamação]), linfadenopatia cervical não purulenta.

Outros fatores de diagnóstico

pericardite com efusão (incomum)

- Não faz parte dos critérios de diagnóstico.

insuficiência cardíaca congestiva (incomum)

- Não faz parte dos critérios de diagnóstico.

dor na articulação ou edema (incomum)

- Artralgia e artrite envolvendo múltiplas articulações (por exemplo, incluindo mãos, joelhos, tornozelos e quadris) são mais comuns quando o tratamento com imunoglobulina intravenosa está atrasado.

manifestações neurológicas (incomum)

- Cefaleias e rigidez cervical (secundária à meningite asséptica), paralisia facial e infarto cerebral são raros, mas podem ocorrer.

manifestações gastrointestinais (incomum)

- Dor abdominal, diarreia, hepatite, icterícia obstrutiva, distensão da vesícula biliar ou hidropisia da vesícula biliar, pancreatite são achados clínicos raros.

manifestações urológicas (incomum)

- A piúria estéril é a mais comum, mas podem ocorrer meatite, uretrite e vulvite (nas mulheres), proteinúria, nefrite e insuficiência renal aguda.

outras manifestações dermatológicas (incomum)

- Gangrena nos membros periféricos, pústulas, lesões do tipo eritema multiforme, descamação perianal, máculas, pápulas, erupção cutânea do tipo sarampo e eritema do tipo escarlatina são achados clínicos raros.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> No estágio agudo, observa-se anemia normocrômica leve a moderada, juntamente com elevação moderada a alarmante de contagem leucocitária com um desvio à esquerda. Durante o estágio subagudo, a elevação da contagem plaquetária é um marcador excelente. As plaquetas começam a aumentar na segunda semana e continuam elevadas durante a terceira semana, geralmente com níveis de até $1000 \times 10^9/L$ (1 milhão/microlitro), mas contagens tão altas quanto $2000 \times 10^9/L$ (2 milhões/microlitro) são ocasionalmente observadas. 	anemia, leucocitose e trombocitose
velocidade de hemossedimentação (VHS) sérica <ul style="list-style-type: none"> Durante o estágio agudo, vários marcadores de reagentes da fase aguda, como VHS, proteína C-reativa, ferritina sérica e alfa 1-antitripsina estão elevados de forma significativa. A VHS tende a retornar aos níveis normais no final da fase subaguda, até à fase de convalescença. 	elevada, mas não deve ser usada para determinar a resposta; ficou demonstrado que a imunoglobulina intravenosa IGIV eleva artificialmente os níveis de VHS. 22318812 Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Kawasaki disease: laboratory findings and an immunopathogenesis on the premise of a "protein homeostasis system". Yonsei Med J. 2012 Mar;53(2):262-75. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3282974/
proteína C-reativa sérica <ul style="list-style-type: none"> Durante o estágio agudo, vários marcadores de reagentes da fase aguda, como velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa, ferritina sérica e alfa 1-antitripsina, ficam elevados de forma significativa. A proteína C-reativa retorna aos níveis normais mais rápido; portanto, é um bom marcador da inflamação aguda. 	elevada
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> A ecocardiografia é o estudo de escolha para avaliar aneurismas da artéria coronária. Durante o estágio agudo, o ecocardiograma de linha basal é importante para excluir isso e procurar evidências de miocardite, valvulite ou derrame pericárdico. Dilatação difusa do lúmen coronário pode ser observada em 50% dos pacientes não tratados até ao décimo dia da doença. A ecocardiografia deve ser realizada no momento do diagnóstico e repetida na segunda ou terceira semana da doença e 2 meses após o início da doença. Se os achados forem anormais em qualquer momento da doença, o paciente deverá ser encaminhado a um cardiologista pediátrico para uma investigação cardíaca completa e cuidados de acompanhamento.[1] 	dilatações ou aneurismas da artéria coronária

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
testes séricos da função hepática <ul style="list-style-type: none"> Hepatite icterica e anictérica podem se desenvolver, com elevações leves nos valores de aminotransferase observadas em 40% dos pacientes. Níveis elevados de alanina aminotransferase podem indicar uma evolução mais grave. Os níveis de bilirrubina ficam elevados em 10% dos pacientes. 	enzimas hepáticas elevadas; baixo nível de albumina
urinálise <ul style="list-style-type: none"> Mostrará piúria estéril leve a moderada de origem uretral em 50% dos pacientes. Se a urinálise estiver anormal, deverá ser realizada uma cultura para descartar infecção do trato urinário. 	piúria estéril
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Procura por cardiomegalia no caso de pericardite, miocardite ou pneumonite subclínica. Deve ser realizada para avaliar os achados da linha basal e confirmar qualquer suspeita clínica de insuficiência cardíaca congestiva. 	cardiomegalia ou, mais raramente, pneumonite
Eletrocardiograma <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizado para avaliar diversas anormalidades de condução. As crianças com doença de Kawasaki podem também ter infarto agudo. Taquicardia, um intervalo PR prolongado, alterações na onda ST-T e uma diminuição da tensão de ondas R podem indicar miocardite. Alterações na onda Q ou na ST-T podem indicar infarto do miocárdio. 	anormalidades de condução e/ou infarto do miocárdio
ultrassonografia da vesícula biliar <ul style="list-style-type: none"> Pode ser necessária se houver suspeita de disfunção da vesícula biliar ou do fígado. 	hidropisia da vesícula biliar em alguns pacientes
ultrassonografia dos testículos <ul style="list-style-type: none"> No caso de envolvimento testicular, deve ser realizada uma ultrassonografia escrotal para avaliação de epididimite. A epididimite é um processo inflamatório que pode ocorrer em diversas vasculites e afeta meninos de 9 a 14 anos. Ela pode ser observada em meninos mais jovens com púrpura de Henoch-Schönlein e doença de Kawasaki (DK). 	epididimite nos homens com envolvimento testicular
punção lombar <ul style="list-style-type: none"> Pode ser necessária em pacientes que apresentem febre alta e rigidez da nuca. Alguns pacientes com DK podem ter meningite asséptica. A meningite asséptica pode ser um dos efeitos adversos do tratamento com imunoglobulina intravenosa. 	meningite asséptica em alguns pacientes

Novos exames

Exame	Resultado
angiografia por ressonância magnética <ul style="list-style-type: none"> A angiografia coronária por ressonância magnética tridimensional livre da respiração pode definir com precisão aneurismas da artéria coronária em pacientes com DK. Essa técnica é solicitada pelo cardiologista especialista e oferece uma alternativa não invasiva quando a qualidade de imagem da ecocardiografia é insuficiente. Isso pode reduzir a necessidade de angiografia coronária radiográfica em série nesse grupo de pacientes. 	dilatações ou aneurismas da artéria coronária
cateterismo cardíaco e angiografia <ul style="list-style-type: none"> Um subgrupo de pacientes com DK, especialmente aqueles com achados de aneurismas da artéria coronária grandes ou gigantes (>8 mm de diâmetro), pode necessitar de cateterismo cardíaco e angiografia para detalhar melhor essas anormalidades. 	aneurismas da artéria coronária

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção por estafilococos ou estreptococos	<ul style="list-style-type: none"> Resposta positiva a antibióticos; lesões visíveis na pele; amígdalas purulentas, queimaduras e sinais de pneumonia ou artrite séptica. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemocultura positiva, swab da garganta e swab da pele. A ultrassonografia de um único linfonodo mostra que a linfadenite bacteriana está associada mais comumente a um único nódulo com um núcleo hipoeoico.^[1]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Artrite idiopática juvenil sistêmica	<ul style="list-style-type: none"> • Uma síndrome com febre, erupção cutânea, linfadenopatia e artrite. Esses pacientes muitas vezes apresentam febre de origem desconhecida e, ocasionalmente, têm organomegalias e serosite (pericardite, pleurite). • Irite e nódulos subcutâneos são raros. • A erupção cutânea é fina, passageira e cor rosa-salmão que geralmente aparece no tronco, nos membros proximais e, menos comumente, na face. A erupção cutânea acompanha os picos de febre e tende a desaparecer quando a febre baixar. • Esses pacientes não desenvolvem aneurismas da artéria coronária. • Ao contrário de outras formas de artrite idiopática juvenil, os pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica geralmente são anêmicos e têm marcadores extremamente elevados na fase aguda (velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa), como na doença de Kawasaki. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de um exame positivo de fator reumatoide ou fator antinuclear é uma ocorrência rara.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Escarlatina	<ul style="list-style-type: none"> • Uma doença febril aguda causada por estreptococo do grupo A. • Os pacientes geralmente têm evidência de infecção do trato respiratório superior, a maior parte faringite, acompanhada por um rash eritematoso papular, fino e difuso, que aparece no tronco, nos membros e na face, mas com palidez da região perioral. • A resolução da erupção cutânea está associada à descamação que se inicia na face e evolui para baixo. • Ao contrário da doença de Kawasaki, na escarlatina os lábios são poupados e não há conjuntivite ou hiperemia conjuntival. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cultura faríngea positiva, ou teste sorológico positivo para estreptococo do grupo A (estreptozima e/ou antiestreptolisina O), confirmarão o diagnóstico.
Febre reumática aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Uma doença aguda que ocorre de 3 a 4 semanas após o início de faringite estreptocócica do grupo A. • Esses pacientes desenvolvem poliartrite migratória e mais de 50% desenvolvem cardite.^[27] • Menos comumente, a evolução pode estar associada à coreia, nódulos subcutâneos e eritema marginado. • Não há desenvolvimento de aneurismas da artéria coronária, mas os pacientes não tratados acabarão desenvolvendo valvopatia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cultura faríngea positiva, ou teste sorológico positivo para estreptococo do grupo A (estreptozima e/ou antiestreptolisina O), confirmarão o diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome do choque tóxico	<ul style="list-style-type: none"> • Uma doença febril aguda associada com vômitos, diarreia, mialgia, língua em morango e rash eritematoso com descamação subsequente. • Muitos desenvolvem dificuldade respiratória aguda, hipotensão e choque. • A doença é causada por infecções por estreptococos do grupo A ou estafilococos. • A síndrome do choque tóxico pode ocorrer após queimaduras, abrasões leves ou cirurgia; ou pode não ter um foco óbvio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não há um teste diagnóstico para a síndrome do choque tóxico. O diagnóstico é baseado em exame clínico. • O isolamento de sorotipos de estafilococos ou estreptococos do grupo A que produzem a toxina TSS-1 dá suporte ao diagnóstico.
Síndrome da pele escaldada estafilocócica	<ul style="list-style-type: none"> • Causada pelas toxinas epidermolíticas estafilocócicas A e B. • Há um eritema cutâneo generalizado, com o desenvolvimento de difusas, bolhas e erosões estereis e difusas; eritema na região perioral proeminente; e crostas radiais e fissuras ao redor dos olhos, boca e nariz. • Além disso, as áreas de epiderme podem separar em resposta a uma força suave (sinal de Nikolsky). Essas alterações podem levar à infecção secundária, sepse e desequilíbrio eletrolítico. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é feito por meios clínicos. • Identificações de cepas 55 e/ou 71 de estafilococos nas culturas.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Stevens-Johnson	<ul style="list-style-type: none"> • Uma forma bolhosa grave de eritema multiforme, também conhecida como eritema multiforme maior. • É caracterizada por febre alta, sintomas constitucionais pronunciados, erupção cutânea que se manifesta por bolhas difusas e o envolvimento das membranas mucosas. • As erosões mucosas explosivas graves e a lesão cutânea bolhosa disseminada podem diferenciar essa doença da doença de Kawasaki. • Não há desenvolvimento de aneurismas da artéria coronária, embora esses pacientes possam se beneficiar de altas doses de imunoglobulina intravenosa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não há um teste diagnóstico para a síndrome de Stevens-Johnson. O diagnóstico é sobre o exame clínico.
Reação ao medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Histórico de exposição ao medicamento, presença de lesões orais ou úlceras, edema periorbital e baixos níveis de marcadores na fase aguda podem ajudar a diferenciá-la da doença de Kawasaki. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é feito baseado em exame clínico, embora os níveis de marcadores da fase aguda (como velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa) na DK sejam significativamente maiores que na reação aguda a medicamento.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	<ul style="list-style-type: none"> • Uma doença febril causada pela infecção por rickettsias (<i>Rickettsia rickettsii</i>). A doença é transmitida por uma picada de carrapato e caracteriza-se por febre, cefaleia, dor abdominal, vômitos e diarreia, seguidos por mialgias intensas. • A característica da doença é a erupção cutânea macular de cor rosa avermelhada esbranquiçada, que aparece primeiro nos membros, mas depois se dissemina para envolver o corpo inteiro, incluindo as palmas das mãos e solas dos pés. • Depois de vários dias a erupção cutânea se torna na forma de petéquias ou hemorrágica, com a evidência de uma púrpura palpável. • Em casos fulminantes, uma insuficiência de múltiplos órgãos pode se desenvolver, incluindo miocardite e insuficiência hepática ou renal. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é realizado com base no exame clínico, embora a confirmação seja obtida com a técnica do anticorpo fluorescente indireto para <i>R. rickettsii</i>.
Sarampo	<ul style="list-style-type: none"> • Ao contrário dos pacientes com doença de Kawasaki (DK), as manifestações do sarampo incluem conjuntivite exsudativa, manchas de Koplik na boca, erupção cutânea que normalmente começa atrás das orelhas; os pacientes geralmente também parecem mais indispostos. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é feito baseado no exame clínico, embora os níveis de marcadores da fase aguda (como velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa) na DK sejam significativamente maiores e a confirmação da doença viral poderia ser feita usando títulos de anticorpos. • O sarampo pode ser confirmado por reação em cadeia da polimerase.

Critérios de diagnóstico

Critérios de diagnóstico da American Heart Association (AHA)[1]

O diagnóstico é baseado em sinais e sintomas clínicos. Não há testes diagnósticos laboratoriais exclusivos para a doença. Os principais sinais foram reconhecidos e relatados em 1974, e esses critérios foram atualizados pela AHA (Comitê de Febre Reumática, Endocardite e Doença de Kawasaki; o Conselho sobre

a Doença Cardiovascular no Jovem) e aprovados pela American Academy of Pediatrics.[1] [24] No entanto, os médicos devem estar cientes de que há casos da doença de Kawasaki (DK) com sinais e sintomas incompletos que não atendem a esses critérios; isso refere-se à DK incompleta (atípica). Nesses casos de critérios clínicos insuficientes, a evidência de presença de anormalidades coronárias ou aneurismas da artéria coronária deve ser mostrada no ecocardiograma.

Os pacientes com DK clássica devem ter 5 dias de febre refratária à antibioticoterapia (se administrada) e 4 dos 5 sinais e sintomas:

- Hiperemia conjuntival bilateral
- Erupção cutânea polimorfa
- Pelo menos uma das seguintes alterações da membrana mucosa:
 - Lábios injetados (e/ou secura, fissura, descamação, rachaduras e sangramento dos lábios)
 - Faringe injetada
 - Língua em morango (com eritema e papilas fungiformes proeminentes).
- Pelo menos uma das seguintes alterações nos membros:
 - Eritema das palmas das mãos e solas dos pés (induração dolorosa é comum)
 - Descamação periungueal dos dedos das mãos e dos pés (2-3 semanas após o início da febre).
- Linfadenopatia cervical (pelo menos um linfonodo >1.5 cm de diâmetro), geralmente unilateral.
- Também foi proposta a estratificação de riscos para risco relativo de futura isquemia miocárdica:[1]
 - Nível de baixo risco: pacientes sem aneurismas de artéria coronária detectáveis
 - Nível de risco baixo a moderado: pacientes com aneurismas de artéria coronária regredidos
 - Nível de alto risco: pacientes com evidência angiográfica de aneurismas grandes ou gigantes, ou obstrução coronariana.

Abordagem passo a passo do tratamento

A meta principal do tratamento é evitar as complicações cardíacas, especialmente os aneurismas da artéria coronária. Outras metas são reduzir a frequência e a intensidade das outras manifestações o mais cedo possível. Isso pode levar à redução da internação hospitalar e recuperação mais rápida.

Os fatores de risco para complicações (aneurismas coronarianos) incluem febre persistente ou velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C-reativa elevadas.

Início dos sintomas ≤10 dias a partir do início ou apresentação >10 dias do início com fatores de risco para complicações

O tratamento padrão inclui a administração de uma única infusão de imunoglobulina intravenosa (IGIV), administrada em até 10 dias antes do início da evolução da doença.[28] A IGIV também é indicada em pacientes que apresentam, após 10 dias, fatores de risco para complicações, como febre ou marcadores elevados na fase aguda (VHS e/ou proteína C-reativa). Esse é o esquema de tratamento considerado o mais atual e tem sido bem-sucedido na redução da duração da febre e prevalência de aneurismas da artéria coronária na doença de Kawasaki (DK).[29] 3[A]Evidence

A aspirina deve ser usada com a terapia com IGIV e considera-se ter um efeito anti-inflamatório adicional na DK. Há variação entre os centros médicos em relação a quando a dose de aspirina deve ser reduzida: 48 a 72 horas após a defervescência, ou 14 dias após o início dos sintomas e quando o paciente ficar afebril por pelo menos 48 a 72 horas.[25]

Dois terços dos pacientes ficarão sem febre e melhorarão dentro de 24 horas após o término da infusão da IGIV, e 90% ficará afebril em até 48 horas. Este esquema de terapia é eficaz na redução da prevalência de anormalidades das artérias coronárias de 20% a 25% para 2% a 4%.[29]

Alguns pacientes podem apresentar febre persistente ou recrudescente 48 horas após uma dose única de infusão de IGIV. Estes pacientes apresentam um aumento do risco de desenvolver anomalias das artérias coronárias e podem beneficiar de uma segunda infusão de IGIV.

Pacientes refratários à imunoglobulina intravenosa (IGIV)

A resistência à IGIV ocorre em 10% a 20% dos casos.[30] Fora do Japão, os escores clínicos para prever a resistência à IGIV estão abaixo do ideal.[31] Um gene de suscetibilidade foi identificado no cromossomo 19. Esse gene codifica o inositol 1,4,5-trifosfato 3-quinase C (ITPKC). Ficou comprovado que o gene ITPKC é significativamente mais predominante em pacientes com DK resistentes à IGIV e naqueles com lesões na artéria coronária,[14] mas é provável que muitos outros fatores genéticos ainda não tenham sido identificados.

Corticosteroides

- Ficou comprovado que os corticosteroides são benéficos na DK refratária. A literatura sobre o uso de corticoterapia por pulso oral e intravenosa na doença de Kawasaki (DK) apresentou resultados conflitantes devido à heterogeneidade das doses, esquemas e populações de pacientes usados nos estudos.[32] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39] Até que mais dados estejam disponíveis, deve ser dada a opção da corticoterapia ao subgrupo de pacientes com DK resistentes à IGIV e/ou com complicações de risco de vida.[40] [41] Outros ensaios clínicos randomizados e

controlados, multicêntricos e prospectivos são necessários para determinar a eficácia de doses de corticosteroides por pulso orais ou intravenosas no tratamento da DK resistente à IGIV.

Infliximabe

- A descoberta de que as citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, desempenham um papel importante na patogênese de artrite reumatoide, espondiloartropatias e outras afecções inflamatórias, incluindo vasculite, levou ao aumento da terapia biológica anticitocina usada nessas afecções.[42] Isso abriu um leque de oportunidades para usar esses agentes biológicos no manejo da DK.
- O infliximabe, antagonista do TNF (fator de necrose tumoral)-alfa, tem sido usado em pacientes refratários a IGIV e metilprednisolona.[43] Muitos médicos utilizam infliximabe como opção de segunda linha antes de um corticosteroide em pacientes com resistência à IGIV. No entanto, as diretrizes apresentam mais evidências para apoiar o uso de um corticosteroide, comparado ao uso de infliximabe.[1]
- Um ensaio prospectivo, randomizado e multicêntrico de infliximabe comparado a uma segunda infusão de IGIV em 24 crianças com DK aguda e resistência à IGIV mostrou que ambos os tratamentos são seguros e bem tolerados. O estudo concluiu que o tratamento ideal de pacientes resistentes à IGIV ainda não foi determinado.[44]
- Um ensaio clínico controlado por placebo, duplo-cego e randomizado para avaliar o benefício de adicionar o infliximabe à terapia padrão primária de DK demonstrou que adicionar uma dose de infliximabe antes do tratamento com IGIV não reduz a resistência do tratamento com IGIV segundo medidas do z-scores da artéria coronariana em 5 semanas, embora a redução da febre e marcadores inflamatórios sejam significativamente mais pronunciados no grupo com infliximabe.[45]

Outros medicamentos imunomoduladores ou plasmaférese

- Pacientes com DK refratária nos quais uma segunda dose de IGIV, corticosteroides e infliximabe não foi bem-sucedida podem receber um medicamento imunomodulador alternativo. Não há consenso ou evidência sobre o uso de ciclosporina, anakinra ou ciclofosfamida após outros tratamentos malsucedidos. Em casos sem resposta clínica, há várias opções disponíveis, e o caso deve ser discutido com centros especializados que tratam um grande número de casos.
- Muito raramente, a plasmaférese pode ser levada em consideração para pacientes com DK refratária que não apresentaram resposta a todos os esquemas acima.[1] Um estudo retrospectivo realizado no Japão avaliou o benefício de adicionar o resgate da plasmaférese (RTP) aos pacientes com DK que não responderam ao tratamento com infliximabe e IGIV. O estudo demonstrou que a adição do RTP resultou em melhora da febre, de outros sintomas graves, dados laboratoriais e desfechos coronarianos. Esses resultados continuam incertos, com ensaios randomizados pendentes.[46]

Início dos sintomas >10 dias sem fatores de risco para complicações

Os pacientes com DK que se apresentarem, após 10 dias do início da doença, sem febre persistente e com os marcadores de fase aguda (VHS e/ou proteína C-reativa) normais serão considerados como pacientes sem risco de evoluir para aneurismas coronarianos.

Se os ecocardiogramas iniciais e subsequentes estiverem normais, eles deverão ser tratados com aspirina em baixas doses até 8 semanas a partir do início dos sintomas. Se o ecocardiograma na semana 8 estiver normal, a aspirina em baixas doses poderá ser descontinuada.

No entanto, caso o diagnóstico ocorra após o dia 10, com evidência de VHS ou proteína C-reativa elevada e/ou anormalidades coronárias na ecocardiografia, os pacientes com fatores de risco para complicações devem ser tratados conforme detalhado acima.

Manejo em longo prazo

Nas diretrizes publicadas pela American Heart Association, foi proposto um sistema de estratificação para categorizar pacientes por seu nível de risco para desenvolver isquemia miocárdica.[1]

- Nível de baixo risco: pacientes sem aneurisma da artéria coronária (AAC) detectável. Os dados de acompanhamento em longo prazo (10 a 20 anos após o início) têm demonstrado que a morbidade e mortalidade são semelhantes àqueles na população pediátrica em geral. A angiografia não é necessária nesses pacientes, e eles não precisam de terapia antiagregante plaquetária (aspirina em baixas doses) além das 8 semanas recomendadas após o início dos sintomas. Uma avaliação cuidadosa com aconselhamento a cada 5 anos é recomendada para determinar o futuro risco de cardiopatia isquêmica. Não é necessária restrição da atividade física além das 8 semanas.
- Nível de risco moderado: pacientes com aneurismas de artéria coronária (AACs) regredidos. Neste grupo de pacientes com DK, os indivíduos têm 50% de regressão de aneurismas de artéria coronária no nível do diâmetro normal do lúmen, como mostrado pela angiografia. A taxa de resolução de aneurisma de artéria coronária está inversamente relacionada ao seu tamanho. Estudos revelaram que, apesar de ter ocorrido regressão, foi por meio do espessamento da camada íntima e da disfunção endotelial. Esses pacientes precisam ser tratados com aspirina em baixas doses, pelo menos até a regressão do aneurisma ser demonstrada. O acompanhamento cardiológico deve ser realizado anualmente, com eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma. Teste de esforço e estudos de perfusão do miocárdio duas vezes por ano são altamente recomendados. A angiografia é necessária se há evidência de isquemia. A atividade física de alto impacto deve ser limitada e orientada. Se a regressão de aneurismas tiver ocorrido até a semana 8 após o início dos sintomas, não são necessárias restrições além das primeiras 8 semanas. Uma avaliação cuidadosa com aconselhamento a cada 3 a 5 anos é recomendada para determinar o risco futuro de cardiopatia isquêmica.
- Nível de alto risco: pacientes com evidência angiográfica de aneurismas grandes ou gigantes, ou obstrução coronariana. Esses pacientes com DK precisam de terapia antiagregante plaquetária e varfarina em longo prazo (para manter a razão normalizada internacional [INR] entre 2 e 3), ou heparina de baixo peso molecular (para manter o nível de fator anti-Xa em 0.5 a 1.0 unidade/mL). A heparina de baixo peso molecular é a alternativa de preferência à varfarina para crianças nas quais a coleta de sangue para exame de INR é difícil. Os betabloqueadores podem ser considerados para pacientes com aneurismas grandes ou gigantes ou isquemia miocárdica.[1] Deve ser evitado o esporte de contato ou de alto impacto para reduzir o risco de sangramento. O acompanhamento cardiológico com eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma e o teste de esforço com cintilografia de perfusão miocárdica realizados duas vezes por ano são altamente recomendados, e devem ser acompanhados por angiografia se houver isquemia presente.
- Dipiramidol não é mais usado para trombopprofilaxia de longo prazo. É uma alternativa para a aspirina em pacientes que:[1]

- tomam ibuprofeno
- são resistentes ou alérgicos à aspirina
- têm risco de síndrome de Reye.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
Início dos sintomas ≤10 dias a partir do início ou apresentação >10 dias do início com fatores de risco para complicações		
	1a	IGIV
	mais	aspirina em altas doses
	2a	corticosteroides
	mais	aspirina em altas doses
	2a	infliximabe
	mais	aspirina em altas doses
	3a	Outros medicamentos imunomoduladores ou plasmaférese
	mais	aspirina em altas doses
início dos sintomas >10 dias sem fatores de risco para complicações		
	1a	aspirina em baixas doses

Em curso		(resumo)
risco de isquemia miocárdica		
■ baixa	1a	avaliação de risco cardiovascular
■ moderado	1a	aspirina em baixas doses + acompanhamento cardiológico
■ alta	1a	aspirina + acompanhamento cardiológico
	mais	varfarina ou heparina de baixo peso molecular
	adjunto	clopidogrel
	adjunto	betabloqueador

Opções de tratamento

Agudo

Início dos sintomas ≤10 dias a partir do início ou apresentação >10 dias do início com fatores de risco para complicações

1a IGIV

Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: 2 g/kg por via intravenosa em dose única, pode-se repetir a dose 36-48 horas mais tarde se o paciente não conseguir defervescer

» O principal objetivo do tratamento é evitar a doença arterial coronariana e reduzir os sintomas controlando o processo inflamatório. Isso é monitorado pela defervescência e resolução de todos os sintomas agudos.

» A IGIV como infusão única é o tratamento padrão e abrange o essencial da terapia, e tem sido bem-sucedida em reduzir a duração da febre e a prevalência de aneurismas da artéria coronária na doença de Kawasaki.[29] 3[A]Evidence

» Os melhores resultados foram alcançados quando o tratamento é realizado em até 10 dias ou 7 dias.

» Ela também é indicada em pacientes que apresentam, após 10 dias, fatores de risco para complicações, como febre ou marcadores elevados na fase aguda (velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C-reativa).

» Alguns pacientes não conseguem defervescer em 36 a 48 horas. Estes pacientes apresentam um aumento do risco de evoluir para anomalias das artérias coronárias e deve ser administrada uma segunda dose de IGIV.

mais aspirina em altas doses

Opções primárias

» **aspirina**: 80-100 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas por 24-72 horas após a cessação da febre (até 14 dias), seguidos por 3-5 mg/kg uma vez ao dia por 8 semanas
Doses iniciais de 30-50 mg/kg/dia podem ser recomendadas em alguns países, incluindo Japão e Europa Ocidental.

Agudo

» A aspirina em altas doses faz parte do tratamento tradicional da doença de Kawasaki há muitos anos. Ela deve ser administrada juntamente com a imunoglobulina intravenosa.

» A aspirina parece não ter efeito sobre a incidência ou o desenvolvimento de aneurismas da artéria coronária, apesar do tratamento antes ou depois de 5 dias de terapia.

» Alguns médicos reduzirão a dose de aspirina para uma dose baixa 48 a 72 horas após a febre cessar. Outros continuarão com a dose elevada por 14 dias ou até quando a velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa normalizarem.

» A aspirina em baixas doses tem efeitos antiplaquetários e é mantida até 8 semanas após o início da doença. A continuação de aspirina após 8 semanas depende do risco de isquemia miocárdica a longo termo: risco baixo, moderado ou alto.

2a

corticosteroides

Opções primárias

» **metilprednisolona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **prednisolona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Quando 2 infusões de imunoglobulina intravenosa (IGIV) foram administradas sem efeito sobre a febre e/ou os marcadores de inflamação aguda, poderá ser dada uma dose de pulso de metilprednisolona intravenosa ou uma dose baixa de prednisolona oral.

» A resistência à IGIV ocorre em 10% a 20% dos casos.^[30]

» A literatura sobre o uso de corticoterapia oral e intravenosa na doença de Kawasaki (DK) apresentou resultados conflitantes devido à heterogeneidade das doses, esquemas e populações de pacientes usados nos estudos.^{[32] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39]} Vários relatos e séries de casos indicam que um pulso de metilprednisolona intravenosa pode ser benéfico para pacientes com doença de Kawasaki (DK) resistentes à IGIV.^{4[B]Evidence 5[B]Evidence 6[A]Evidence} Até que haja mais dados disponíveis, deve ser dada a opção da corticoterapia ao subgrupo de pacientes com DK

Agudo

resistentes à IGIV e/ou com complicações de risco de vida.[40] [41]

» As doses variam entre os estudos, e um especialista deve ser consultado para determinar a dose adequada.

mais aspirina em altas doses

Opções primárias

» **aspirina**: 80-100 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas por 24-72 horas após a cessação da febre (até 14 dias), seguidos por 3-5 mg/kg uma vez ao dia por 8 semanas

Doses iniciais de 30-50 mg/kg/dia podem ser recomendadas em alguns países, incluindo Japão e Europa Ocidental.

» A aspirina em altas doses faz parte do tratamento tradicional da doença de Kawasaki há muitos anos. Ela deve ser administrada juntamente com a imunoglobulina intravenosa.

» A aspirina parece não ter efeito sobre a incidência ou o desenvolvimento de aneurismas da artéria coronária, apesar do tratamento antes ou depois de 5 dias de terapia.

» Alguns médicos reduzirão a dose de aspirina para uma dose baixa 48 a 72 horas após a febre cessar. Outros continuarão com a dose elevada por 14 dias ou até quando a velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa normalizarem.

» A aspirina em baixas doses tem efeitos antiplaquetários e é mantida até 8 semanas após o início da doença. A continuação de aspirina após 8 semanas depende do risco de isquemia miocárdica a longo termo: risco baixo, moderado ou alto.

2a infliximabe

Opções primárias

» **infliximabe**: 5 mg/kg por via intravenosa em dose única

» Um anticorpo monoclonal quimérico para o fator de necrose tumoral (TNF-alfa). Sua eficácia em outras afecções inflamatórias, incluindo vasculite, suporta o seu uso na doença de Kawasaki.

» Ele já foi usado em pacientes refratários à imunoglobulina intravenosa (IGIV) e metilprednisolona.[43] Esses pacientes

Agudo

constituem um grupo extremamente pequeno, de menos de 1% dos pacientes com DK.

» Muitos médicos utilizam infliximabe como opção de segunda linha antes de um corticosteroide em pacientes com resistência à IGIV. No entanto, as diretrizes apresentam mais evidências para apoiar o uso de um corticosteroide, comparado ao uso de infliximabe.[1]

» Um ensaio prospectivo, randomizado e multicêntrico de infliximabe comparado a uma segunda infusão de IGIV em 24 crianças com DK aguda e resistência à IGIV mostrou que ambos os tratamentos são seguros e bem tolerados. O estudo concluiu que o tratamento ideal de pacientes resistentes à IGIV ainda não foi determinado.[44]

mais aspirina em altas doses

Opções primárias

» **aspirina:** 80-100 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas por 24-72 horas após a cessação da febre (até 14 dias), seguidos por 3-5 mg/kg uma vez ao dia por 8 semanas

Doses iniciais de 30-50 mg/kg/dia podem ser recomendadas em alguns países, incluindo Japão e Europa Ocidental.

» A aspirina em altas doses faz parte do tratamento tradicional da doença de Kawasaki há muitos anos. Ela deve ser administrada juntamente com a imunoglobulina intravenosa.

» A aspirina parece não ter efeito sobre a incidência ou o desenvolvimento de aneurismas da artéria coronária, apesar do tratamento antes ou depois de 5 dias de terapia.

» Alguns médicos reduzirão a dose de aspirina para uma dose baixa 48 a 72 horas após a febre cessar. Outros continuarão com a dose elevada por 14 dias ou até quando a velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa normalizarem.

» A aspirina em baixas doses tem efeitos antiplaquetários e é mantida até 8 semanas após o início da doença. A continuação de aspirina após 8 semanas depende do risco de isquemia miocárdica a longo termo: risco baixo, moderado ou alto.

3a Outros medicamentos imunomoduladores ou plasmaférese

Agudo

Opções primárias

» **ciclosporina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **anakinra**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ciclofosfamida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Não há consenso ou evidência sobre o uso de ciclosporina, anakinra ou ciclofosfamida após outros tratamentos malsucedidos. Em casos sem resposta clínica, há várias opções disponíveis, e os casos devem ser discutidos com centros especializados que tratam um grande número de casos.

» Muito raramente, pode-se levar em consideração a plasmaférese.[1]

mais

aspirina em altas doses

Opções primárias

» **aspirina**: 80-100 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas por 24-72 horas após a cessação da febre (até 14 dias), seguidos por 3-5 mg/kg uma vez ao dia por 8 semanas
Doses iniciais de 30-50 mg/kg/dia podem ser recomendadas em alguns países, incluindo Japão e Europa Ocidental.

» A aspirina em altas doses faz parte do tratamento tradicional da doença de Kawasaki há muitos anos. Ela deve ser administrada juntamente com a imunoglobulina intravenosa.

» A aspirina parece não ter efeito sobre a incidência ou o desenvolvimento de aneurismas da artéria coronária, apesar do tratamento antes ou depois de 5 dias de terapia.

» Alguns médicos reduzirão a dose de aspirina para uma dose baixa 48 a 72 horas após a febre cessar. Outros continuarão com a dose elevada por 14 dias ou até quando a velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa normalizarem.

» A aspirina em baixas doses tem efeitos antiplaquetários e é mantida até 8 semanas

Agudo

após o início da doença. A continuação de aspirina após 8 semanas depende do risco de isquemia miocárdica a longo termo: risco baixo, moderado ou alto.

início dos sintomas >10 dias sem fatores de risco para complicações

1a aspirina em baixas doses

Opções primárias

» **aspirina**: 3-5 mg/kg/dia por via oral por 8 semanas

» Os pacientes com doença de Kawasaki que se apresentarem, após 10 dias do início da doença, sem febre persistente, com os marcadores na fase aguda (velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C-reativa) normais e ecocardiograma inicial normal serão considerados pacientes sem risco de evoluir para aneurismas coronarianos.

» Nesse grupo, não é necessário tratar com imunoglobulina intravenosa, mas eles devem continuar com aspirina em baixas doses durante 8 semanas. A continuação de aspirina após 8 semanas depende o risco de isquemia miocárdica em longo termo: risco baixo, moderado ou alto.

Em curso

risco de isquemia miocárdica

■ baixa

1a avaliação de risco cardiovascular

» Os pacientes sem aneurisma de artéria coronária detectável têm baixo risco de desenvolver isquemia miocárdica. Os dados de acompanhamento a longo prazo (10 a 20 anos após o início) têm demonstrado que a morbidade e mortalidade são semelhantes àqueles na população pediátrica em geral. A angiografia não é necessária nesses pacientes, e eles não precisam de terapia antiagregante plaquetária (aspirina em baixas doses) além das 8 semanas recomendadas após o início dos sintomas. Uma avaliação cuidadosa com aconselhamento a cada 5 anos é recomendada para determinar o risco futuro de cardiopatia isquêmica. Não é necessária restrição da atividade física além das 8 semanas.^[1]

■ moderado

1a aspirina em baixas doses + acompanhamento cardiológico

Em curso

Opções primárias

» **aspirina:** 3-5 mg/kg/dia por via oral
O tratamento deve continuar pelo menos até a regressão do aneurisma ser demonstrada.

» Pacientes com aneurismas de artéria coronária (AACs) regredidos apresentam risco baixo a moderado de desenvolver isquemia miocárdica. Neste grupo de pacientes com doença de Kawasaki, os indivíduos têm 50% de regressão de aneurismas de artéria coronária (AACs) no nível do diâmetro normal do lúmen, conforme mostrado na angiografia. A taxa de resolução de aneurisma de artéria coronária está inversamente relacionada ao seu tamanho. Estudos revelaram que, apesar de ter ocorrido regressão, foi por meio do espessamento da camada íntima e da disfunção endotelial.[1]

» Esses pacientes precisam ser tratados com aspirina em baixas doses, pelo menos até a regressão do aneurisma ser demonstrada. O acompanhamento cardiológico deve ser realizado anualmente, com eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma. Teste de esforço e estudos de perfusão do miocárdio duas vezes por ano são altamente recomendados. A angiografia é necessária se há evidência de isquemia.

» A atividade física de alto impacto deve ser limitada e orientada. Se a regressão de aneurismas tiver ocorrido até a semana 8 após o início dos sintomas, não são necessárias restrições além das primeiras 8 semanas.[1]

» Uma avaliação cuidadosa com aconselhamento a cada 3 a 5 anos é recomendada para determinar o futuro risco de cardiopatia isquêmica.[1]

■ alta

1a

aspirina + acompanhamento cardiológico

Opções primárias

» **aspirina:** 3-5 mg/kg/dia por via oral

» Os pacientes com evidência de aneurismas grandes ou gigantes ou obstrução coronariana apresentam alto risco de desenvolver isquemia miocárdica. Esses pacientes com doença de Kawasaki precisam de aspirina a longo prazo.[1]

» O acompanhamento cardiológico com ECG e ecocardiografia e o teste de esforço com cintilografia de perfusão miocárdica realizados duas vezes por ano são altamente

Em curso

recomendados, e devem ser acompanhados de uma angiografia caso haja presença de isquemia. Deve ser evitado o esporte de contato ou de alto impacto para reduzir o risco de sangramento.[1]

mais

varfarina ou heparina de baixo peso molecular

Opções primárias

» **varfarina**: 0.2 mg/kg por via oral como dose de ataque, seguido por 0.1 mg/kg/dia, ajustar a dose para atingir uma INR de 2-3

OU

» **enoxaparina**: 1 a 1.5 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas

» Esses pacientes com DK precisam de varfarina em longo prazo (para manter a razão normalizada internacional (INR) entre 2 e 3) ou heparina de baixo peso molecular, como enoxaparina, (para manter o nível de fator anti-Xa em 0.5 a 1.0 unidade/mL) em associação com a terapia com aspirina.

» A heparina de baixo peso molecular é a alternativa de preferência à varfarina para crianças nas quais a coleta de sangue para exame de INR é difícil.[1]

adjunto

clopidogrel

Opções primárias

» **clopidogrel**: 0.2 a 1 mg/kg/dia por via oral

» Pode ser adicionado clopidogrel à terapia com anticoagulante e aspirina.

adjunto

betabloqueador

» Os betabloqueadores não fazem parte do tratamento padrão da doença de Kawasaki. Eles podem ser considerados individualmente para pacientes de alto risco com aneurismas grandes ou gigantes ou para pacientes que desenvolverem isquemia miocárdica.[1]

» Deve-se consultar um cardiologista.

Novidades

Imunoglobulina intravenosa (IGIV) associada a corticosteroide

Duas metanálises sugerem que a adição de corticosteroides para o esquema convencional de IGIV como uma estratégia de tratamento inicial poderia reduzir o risco de anomalias coronarianas.[51] [52] Em um estudo randomizado, aberto, com parâmetros cegos, os autores concluíram que a adição de prednisona para o esquema padrão de IGIV em pacientes japoneses com doença de Kawasaki (DK) grave poderia melhorar os desfechos da artéria coronária.[35] Além disso, febre e inflamação (com base na medição da proteína C-reativa) remitiram mais rapidamente com imunoglobulina associada a prednisona que apenas com IGIV.[35] Os escores de risco da DK para prever a falha (ou resistência) da IGIV nesses estudos foram desenvolvidos no Japão e em outras partes da Ásia e não parecem se aplicar a outras populações.[53] [54] Um ensaio clínico randomizado baseado em evidências conduzido nos EUA avaliou o uso de uma única dose de metilprednisolona por via intravenosa imediatamente anterior ao tratamento com IGIV como tratamento primário para a DK. O estudo não demonstrou benefícios em relação aos desfechos coronarianos quando comparado ao tratamento com IGIV isolada.[50] Portanto, os especialistas sugerem que até que esses escores de alto risco sejam definidos e testados em todo o mundo, a IGIV isolada (sem adição de corticosteroides) continuará a ser o tratamento inicial padrão ouro da DK fora do Japão.[53] [54]

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes receberão alta com aspirina em altas doses se ficarem sem febre por 24 horas. A proteína C-reativa deve ser repetida em 1 semana e, se estiver normal, a dosagem de aspirina será mudada para esquema de baixa dose. Os pacientes com aneurismas gigantes conhecidos durante a fase aguda da doença de Kawasaki (DK) estão propensos a ter comorbidades cardiovasculares quando forem adultos jovens. Esses pacientes devem ser acompanhados por um cardiologista. Entretanto, o número de pacientes com complicações vasculares e do miocárdio na vida adulta diminuiu desde a introdução do tratamento com imunoglobulina intravenosa (IGIV).^[60]

Além disso:

- Os pacientes que apresentam manifestações clássicas da DK e que tinham uma evolução da doença sem complicações podem ser acompanhados com ecocardiograma em 8 semanas. Se estiver normal, a aspirina em baixas doses poderá ser descontinuada. Os pacientes com aneurismas de artéria coronária devem ser encaminhados para cardiologia.
- Os pacientes que apresentam manifestações clássicas da DK, mas com uma evolução de febre mais prolongada, devem ser acompanhados com ecocardiograma em 2 semanas. Se estiver normal, o acompanhamento deve ser remarcado para 6 a 8 semanas após o início da doença e, se o ecocardiograma estiver normal, a aspirina em baixas doses poderá ser descontinuada e não será mais necessário nenhum acompanhamento. Se forem detectados aneurismas de artéria coronária em qualquer estágio, encaminhe a um cardiologista.

Instruções ao paciente

As crianças com aneurismas de artéria coronária devem ser informadas sobre a necessidade de exames médicos contínuos, medicamentos de longo prazo e, às vezes, precauções relativas à atividade física (caso estejam em tratamento com anticoagulantes ou tenham isquemia miocárdica ou arritmias). Os pacientes e seus familiares podem se beneficiar com apoio psicológico.

Deve-se avisar aos pais que as crianças com aneurismas grandes ou gigantes ou com isquemia miocárdica precisarão de acompanhamento de longo prazo na clínica de cardiologia pediátrica.

Deve ocorrer uma transição adequada da clínica de cardiologia pediátrica para uma clínica de cardiologia para adultos com doença de Kawasaki, pois os problemas decorrentes podem ser diferentes da cardiopatia isquêmica de adultos.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
miocardite	curto prazo	alta
É comum, mas raramente causa insuficiência cardíaca congestiva.		
Responde prontamente à imunoglobulina intravenosa.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pericardite com pequenos derrames pericárdicos	curto prazo	média
<p>Resolução completa com imunoglobulina intravenosa.</p> <p>Ocorre em 25% dos pacientes que estão agudamente doentes antes do tratamento com imunoglobulina intravenosa.</p>		
aneurismas coronarianos	curto prazo	baixa
<p>Há ectasia difusa da artéria coronária, [Fig-1]</p> <p>pequenos aneurismas (diâmetro do lúmen interno <5 mm) e aneurismas gigantes (≥8 mm). Pequenos aneurismas podem ser resolvidos em até 2 anos. Aneurismas da artéria coronária gigantes estão associadas à morbidade e mortalidade. Se os achados do ecocardiograma forem anormais em qualquer estágio na evolução da doença, o paciente deverá ser encaminhado a um cardiologista pediátrico para uma investigação cardíaca completa e cuidados de acompanhamento. O risco de aneurismas de artéria coronária (AACs) é maior em: crianças com doença de Kawasaki (DK) que perderam a oportunidade de receber imunoglobulina intravenosa (IGIV) no período recomendado desde o início da febre (<10 dias); pacientes com febre persistente apesar do tratamento com IGIV; pacientes com achados laboratoriais que sugerem inflamação persistente (aumento da velocidade de hemossedimentação [VHS], da proteína C-reativa, ou ambas); crianças pequenas (<6 meses) ou crianças maiores (com >8 anos), também homens apresentam maior risco.</p> <p>Em pacientes tratados com IGIV, os seguintes fatores também estão associados a maior risco: contagens mais altas de neutrófilos, bastonetes e plaquetas; anemia; e falta de defervescência no primeiro dia do tratamento com IGIV.[55] [56]</p> <p>Outros indicadores de falha do tratamento após a IGIV incluem: aumento dos níveis de proteína C-reativa, lactato desidrogenase e bilirrubina.[56] [57] Alguns dados sugerem que níveis de sódio inferiores a 135 mmol/L (135 mEq/L) no início do aparecimento dos sintomas pode predizer o desenvolvimento de aneurisma de artéria coronária gigante.[58]</p> <p>O histórico de etnia negra pode desempenhar um papel protetor contra o desenvolvimento de anomalias coronarianas.[59]</p> <p>Se aneurismas de artéria coronária estiverem de fato confirmadas, um agente antiplaquetário adicional, por exemplo, dipiridamol, deverá ser adicionado e o paciente deverá continuar a ser monitorado quanto à cardiologia.</p> <p>Os pacientes com aneurismas gigantes conhecidos durante a fase aguda da doença de Kawasaki (DK) estão propensos a ter comorbidades cardiovasculares quando adultos jovens. Esses pacientes devem ser acompanhados por um cardiologista. Entretanto, o número de pacientes com complicações vasculares e do miocárdio na idade adulta tem diminuído desde a introdução do tratamento com IGIV.[60]</p> <p>Um estudo de pacientes entre 1979 e 2014 nos EUA revelou que a taxa de regressão do aneurisma de artéria coronária foi aproximadamente 75%, com uma baixa taxa de regressão de 16% em pacientes com aneurisma de artéria coronária grande/gigante e uma alta taxa de regressão de 85% naqueles com aneurisma de artéria coronária pequeno no diagnóstico. Notavelmente, a taxa de regressão geral foi maior no período de 5 anos mais recente (90%). Essas taxas são superiores às aquelas anteriormente relatadas e podem estar relacionadas a um melhor reconhecimento da DK.[61]</p>		
valvulite	curto prazo	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Raramente precisa de substituição de valva. Geralmente mitral, ocorre em somente 1% dos pacientes.		
artrite	curto prazo	baixa
Responde prontamente à imunoglobulina intravenosa e aspirina em baixas doses.		
disfunção hepática leve, raramente icterícia	curto prazo	baixa
Na fase aguda. Ocorre em 10% a 30% dos pacientes; responde prontamente à imunoglobulina intravenosa.		
doença da vesícula biliar	curto prazo	baixa
Hidropisia (diagnosticado através de ultrassonografia) ocorre em menos de 10% dos pacientes. Geralmente é resolvida sem intervenção cirúrgica.		
pneumonite	curto prazo	baixa
Responde prontamente à imunoglobulina intravenosa.		
meningite asséptica	curto prazo	baixa
Rara, mas pode ocorrer como uma manifestação da doença de Kawasaki ou como uma consequência do tratamento com imunoglobulina intravenosa. Resolução espontânea completa.		
trombose coronária	longo prazo	baixa
Intervenções médicas ou cirúrgicas quando recomendadas pelo cardiologista. O tratamento da oclusão coronariana trombótica é baseado em recomendações para o tratamento de adultos com síndromes coronarianas agudas. A terapia trombolítica consiste no uso de estreptoquinase, uroquinase ou a alteplase (ativador de plasminogênio tecidual) em combinação com aspirina e heparina (peso molecular não fracionado ou baixo).		
síndromes coronarianas agudas	longo prazo	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Intervenções médicas ou cirúrgicas quando recomendadas pelo cardiologista.</p> <p>O risco de infarto do miocárdio ou isquemia miocárdica é mais alto nos primeiros 2 anos após o diagnóstico; 60% acima de 30 anos.</p> <p>O diagnóstico é difícil em crianças, pois a troponina e o eletrocardiograma podem estar normais. Os exames de imagem são a única forma de descartar a trombose em aneurismas em crianças com dor torácica ou que não se sentem bem.</p> <p>Todos os pacientes devem ter um plano de tratamento claro para a trombose, com um ativador de plasminogênio tecidual ou estreptoquinase.</p>		
ruptura de aneurismas gigantes da artéria coronária	longo prazo	baixa
<p>Extremamente rara e pode estar associada ao hemopericárdio. A maioria das complicações estão relacionadas à cura com estenose ou persistência dos aneurismas gigantes da artéria coronária.</p> <p>Intervenções médicas ou cirúrgicas quando recomendadas pelo cardiologista.</p>		
aneurismas de artérias sistêmicas	longo prazo	baixa
<p>Raros, mas podem ocorrer nas seguintes artérias: femoral, subclávia, ilíaca, braquial, axilar e outras. Pode ser necessária intervenção cirúrgica.</p>		
gangrena do membro periférico	longo prazo	baixa
<p>É necessário consultar um cirurgião vascular.</p>		
isquemia intestinal e necrose	longo prazo	baixa
<p>É necessário consultar um cirurgião geral pediátrico.</p>		

Prognóstico

A doença de Kawasaki (DK) é uma doença aguda e autolimitada. O desfecho imediato melhorou drasticamente, com uma diminuição na frequência de aneurismas da artéria coronária para menos de 3% após a introdução da terapia com imunoglobulina intravenosa (IGIV). Em geral, a taxa de mortalidade é inferior a 0.5%.

Entretanto, nos pacientes não tratados ela está associada a uma taxa significativa de morbidade e mortalidade. O diagnóstico tardio, particularmente de doença de Kawasaki incompleta e em crianças muito pequenas, representa um desafio, pois esses pacientes apresentam alto risco de aneurismas. O prognóstico de longo prazo de crianças com aneurismas gigantes representa uma preocupação devido ao risco associado de isquemia ou trombose. O tratamento desses pacientes inclui tromboprolifaxia e a

identificação cuidadosa de estenoses em evolução. Alguns pacientes podem precisar de procedimentos invasivos de revascularização.

Portanto, os médicos devem se concentrar no diagnóstico precoce e na rápida evolução do tratamento quando não há resposta imediata à IGIV. Ainda não foi observado se outros agentes anti-inflamatórios, como novas terapias imunossupressoras ou novos agentes biológicos anticitocinas, melhoram ainda mais o manejo e o desfecho da DK.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Fever in under 5s: assessment and initial management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

América do Norte

Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease

Publicado por: American Heart Association

Última publicação em:
2017

Diretrizes de tratamento

América do Norte

Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease

Publicado por: American Heart Association

Última publicação em:
2017

Nível de evidência

1. Etiologia: há evidências de qualidade moderada em um estudo de caso-controle de que não há relação entre doença de Kawasaki (DK) e coronavírus NL63.[9]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Etiologia: há evidências de qualidade moderada em um estudo observacional genético (coorte) de que a doença de Kawasaki (DK) está ligada ao gene de suscetibilidade presente em um locus no cromossomo 12q24.[22]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Resolução de febre e inflamação: há evidências de alta qualidade em um grande ensaio clínico randomizado e controlado, nos EUA, de que uma dose única de imunoglobulina intravenosa (2 g/kg) é superior a doses menores sequenciais para redução de febre, marcadores inflamatórios agudos e prevalência de anomalias das artérias coronarianas na doença de Kawasaki (DK).[29]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
4. Desfecho clínico: há evidências de qualidade moderada de que pacientes refratários ao tratamento com imunoglobulina intravenosa beneficiem com o tratamento de corticoterapia por pulso.[47] [48]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
5. Evolução clínica e desfecho da artéria coronária: há evidências de qualidade moderada em um ensaio clínico randomizado e controlado de que a combinação de corticosteroides e imunoglobulina intravenosa melhora a evolução clínica e o resultado da artéria coronária em comparação com a administração de apenas imunoglobulina intravenosa.[49]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
6. Desfecho clínico: há evidências de alta qualidade em um grande estudo clínico multicêntrico, nos EUA, de que o uso rotineiro de metilprednisolona por pulso, como adjuvante da terapia com imunoglobulina intravenosa, não melhora o desfecho clínico na doença de Kawasaki (DK).[50]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

Artigos principais

- McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-99. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Kawasaki T, Kosaki T, Okawa S, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974 Sep;54(3):271-6. [Resumo](#)
- Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, 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 Jun 6;324(23):1633-9. [Resumo](#)
- Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr*. 2005 May;146(5):662-7. [Resumo](#)
- Newberger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 15;356(7):663-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-99. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children [in Japanese]. *Arerugi*. 1967 Mar;16(3):178-222. [Resumo](#)
3. Mason WH, Takahashi M. Kawasaki syndrome. *Clin Infect Dis*. 1999 Feb;28(2):169-85. [Resumo](#)
4. Callinan LS, Holman RC, Vugia DJ, et al. Kawasaki disease hospitalization rate among children younger than 5 years of age in California, 2003-2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jul;33(7):781-3. [Resumo](#)
5. Holman RC, Curns AT, Belay ED, et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003 Sep;112(3 Pt 1):495-501. [Resumo](#)
6. Holman RC, Belay ED, Clarke MJ, et al. Kawasaki syndrome among American Indian and Alaska native children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 May;18(5):451-5. [Resumo](#)
7. Yanagawa H, Nakamura Y, Ojima T, et al. Changes in epidemic patterns of Kawasaki disease in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Jan;18(1):64-6. [Resumo](#)

8. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, et al. Nationwide surveillance of Kawasaki disease in Japan, 1984 to 1993. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Jan;14(1):69-71. [Resumo](#)
9. Dominguez SR, Anderson MS, Glode MP, et al. Blinded case-control study of the relationship between human coronavirus NL63 and Kawasaki syndrome. *J Infect Dis*. 2006 Dec 15;194(12):1697-1701. [Resumo](#)
10. Abinun M, Cant AJ. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet*. 1994;343:300. [Resumo](#)
11. Meissner HC, Leung DY. Superantigens, conventional antigens and etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Feb;19(2):91-4. [Resumo](#)
12. Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet*. 1993 Dec 4;342(8884):1385-8. [Resumo](#)
13. Rowley AH. Kawasaki disease: novel insights into etiology and genetic susceptibility. *Annu Rev Med*. 2011 Feb 18;62:69-77. [Resumo](#)
14. Hata A, Onouchi Y. Susceptibility genes for Kawasaki disease: toward implementation of personalized medicine. *J Hum Genet*. 2009 Feb;54(2):67-73. [Resumo](#)
15. Khor CC, Davila S, Breunis WB, et al. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet*. 2011 Nov 13;43(12):1241-6. [Resumo](#)
16. Rowley AH, Shulman ST. New developments in the search for etiologic agent of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr*. 2007 Feb;19(1):71-4. [Resumo](#)
17. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation*. 1993 May;87(5):1776-80. [Resumo](#)
18. Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S, et al. Neutrophilic involvement in the damage to coronary arteries in acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2005 Jun;47(3):305-10. [Resumo](#)
19. Senzaki H. The pathophysiology of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: role of matrix metalloproteinases. *Arch Dis Child*. 2006 Oct;91(10):847-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Intravenous immunoglobulin therapy for autoimmune diseases. *Autoimmunity*. 2009 Sep;42(6):553-60. [Resumo](#)
21. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K, et al. Immunohistochemical study of apparently intact coronary artery in a child after Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2004 Oct;46(5):590-6. [Resumo](#)
22. Onouchi Y, Tamari M, Takahashi A, et al. A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet*. 2007;52:179-190. [Resumo](#)
23. Satou GM, Giamelli J, Gewitz MH. Kawasaki disease: diagnosis, management, and long-term implications. *Cardiol Rev*. 2007;15:163-169. [Resumo](#)

24. Kawasaki T, Kosaki T, Okawa S, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974 Sep;54(3):271-6. [Resumo](#)
25. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of Kawasaki disease. *Am Fam Physician*. 2015 Mar 15;91(6):365-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Kawasaki disease: laboratory findings and an immunopathogenesis on the premise of a "protein homeostasis system". *Yonsei Med J*. 2012 Mar;53(2):262-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Smith MT, Lester-Smith D, Zurynski Y, et al. Persistence of acute rheumatic fever in a tertiary children's hospital. *J Paediatr Child Health*. 2011 Apr;47(4):198-203. [Resumo](#)
28. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004000. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, 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 Jun 6;324(23):1633-9. [Resumo](#)
30. Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008 Jul;153(1):117-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, et al; Pediatric Heart Network Investigators. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011 May;158(5):831-35.e3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014 Jan;99(1):74-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW; Pediatric Heart Network Investigators. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 15;356(7):663-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr*. 2006 Sep;149(3):336-41. [Resumo](#)
35. Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012 Apr 28;379(9826):1613-20. [Resumo](#)
36. Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2008 Feb;93(2):142-6. [Resumo](#)
37. Okada K, Hara J, Maki I, et al. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2009 Feb;168(2):181-5. [Resumo](#)

38. Sundel RP, Baker AL, Fulton DRJ, et al. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *Pediatr*. 2003 Jun;142(6):611-6. [Resumo](#)
39. Chen S, Dong Y, Yin Y, et al. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart*. 2013 Jan;99(2):76-82. [Resumo](#)
40. Newburger JW. Kawasaki disease: medical therapies. *Congenit Heart Dis*. 2017 Sep;12(5):641-43. [Resumo](#)
41. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(1):CD011188. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Petty RE, Cassidy JT. Kawasaki disease. In: Cassidy JT, Petty RE, eds. *Textbook of pediatric rheumatology*. 4th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2001:580-94.
43. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr*. 2005 May;146(5):662-7. [Resumo](#)
44. Burns JC, Best BM, Mejias AJ, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Pediatr*. 2008 Dec;153(6):833-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 May 17;383(9930):1731-8. [Resumo](#)
46. Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, et al. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2014 May;164(5):1128-32.e1. [Resumo](#)
47. Wright DA, Newburger JW, Baker A, et al. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr*. 1996 Jan;128(1):146-9. [Resumo](#)
48. Kijima Y, Kamiya T, Suzuki A, et al. A trial procedure to prevent aneurysm formation of the coronary artery by steroid pulse therapy in Kawasaki disease. *Jpn Circ J*. 1982 Nov;46(11):1239-42. [Resumo](#)
49. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. Multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr*. 2006 Sep;149(3):336-41. [Resumo](#)
50. Newberger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 15;356(7):663-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Chen S, Dong Y, Yin Y, et al. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart*. 2013 Jan;99(2):76-82. [Resumo](#)
52. Zhu BH, Lv HT, Sun L, et al. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2012 Mar;171(3):571-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

53. Son MB, Newburger JW. Management of Kawasaki disease: corticosteroids revisited. *Lancet*. 2012 Apr 28;379(9826):1571-2. [Resumo](#)
54. Curtis N. Prednisolone added to intravenous immunoglobulin treatment improves outcome in children with severe Kawasaki disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013 Apr;98(2):77-8. [Resumo](#)
55. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, et al. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am J Cardiol*. 1998 May 1;81(9):1116-20. [Resumo](#)
56. Mori M, Imagawa T, Yasui K, et al. Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr. J Pediatr*. 2000 Aug;137(2):177-80. [Resumo](#)
57. Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gamma-globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr*. 2000 Aug;137(2):172-6. [Resumo](#)
58. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2004 Feb;46(1):33-8. [Resumo](#)
59. Marquez J, Gedalia O, Candia L, et al. Kawasaki disease: clinical spectrum of 88 patients in a high-prevalence African-American population. *J Natl Med Assoc*. 2008 Jan;100(1):28-32. [Resumo](#)
60. Gersony WM. The adult after Kawasaki disease: the risks for late coronary events. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 17;54(21):1921-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, et al. Coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: risk factors for progressive disease and adverse cardiac events in US population. *J Am Heart Assoc*. 2016 Sep 15;5(9). pii: e003289. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Ectasia da artéria coronária

BMJ Case Reports 2009; doi:10.1136/bcr.10.2008.1113

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 21, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Abraham Gedalia, MD

Professor of Pediatrics and Chief

Division of Pediatric Rheumatology, LSU Health Sciences Center and Children's Hospital, New Orleans, LA

DIVULGAÇÕES: AG declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Michael Levin,

Professor of International Child Health

Imperial College London, London

DIVULGAÇÕES: ML declares that he has no competing interests

Russell W. Steele, MD

Editor in Chief

Journal of Clinical Pediatrics, Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Ochsner Children's Health Center, New Orleans, LA

DIVULGAÇÕES: RWS declares that he has no competing interests.

John L. Ey, MD

Clinical Professor of Pediatrics

Department of Pediatrics, Oregon Health Science University, Portland, OR

DIVULGAÇÕES: JLE declares that he has no competing interests.

David Burgner, BSc(Hons), MBChB, MRCP, MRCPCH, FRACP, DTMH, PhD

Principal Research Fellow

Murdoch Childrens Research Institute, The Royal Children's Hospital, Victoria, Australia

DIVULGAÇÕES: DB has received competitive research funding from the National Heart Foundation

Australia and from the Agency for Science, Technology and Research of the Singapore Government. He is co-inventor on a patent related to diagnostics submitted through the Genome Institute of Singapore.