

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACIG

DOENÇA DE KAWASAKI NO PACIENTE PEDIÁTRICO: REVISÃO DA LITERATURA

Amanda Samora Gobbi

**Manhuaçu
2022**

AMANDA SAMORA GOBBI

DOENÇA DE KAWASAKI NO PACIENTE PEDIÁTRICO: REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso Superior de Medicina do Centro Universitário UNIFACIG, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Área de concentração: Pediatria

Orientadora: Gladma Rejane Ramos Araújo Da Silveira

**Manhuaçu
2022**

AMANDA SAMORA GOBBI



DOENÇA DE KAWASAKI NO PACIENTE PEDIÁTRICO: REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso Superior de Medicina do Centro Universitário UNIFACIG, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Área de concentração: Pediatria
Orientadora: Gladma Rejane Ramos Araújo Da Silveira

Banca Examinadora

Data de Aprovação: ____/____/____.

Dra. Gladma Rejane Ramos Araújo Da Silveira / Professora
UNIFACIG

Dr. Everton Freixo Guedes / Professor UNIFACIG

Daniele Maria Knupp Souza Sotte / Professora
UNIFACIG

Manhuaçu 2022

RESUMO

A doença de Kawasaki é uma vasculite aguda febril que atinge geralmente pacientes pediátricos, sendo mais frequente em menores de cinco anos de idade. Tem seu agente causador desconhecido, mas com quadro clínico e epidemiológico sugestivos de agente de caráter infeccioso. Pode acometer vasos de todos os calibres, sendo os de calibre médio e os vasos coronarianos os mais atingidos, além de estruturas cardíacas podendo levar a morte súbita. O diagnóstico diferencial com doenças de quadro infeccioso devido à similaridade dos quadros clínicos dificulta seu diagnóstico e o início do tratamento que deve ser feito o mais antecipado possível para um resultado satisfatório, pois sem a rapidez no diagnóstico e tratamento pode haver severas complicações. O seu tratamento consiste em administração de imunoglobulina intravenosa, salicilatos e em pacientes refratários pode ser administrado corticoide. Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo analisar o que a literatura diz acerca do tema através de uma revisão bibliográfica, abordando aspectos como a epidemiologia, patogênese e etiologia da doença, manifestações clínicas e tratamento, sendo de grande importância o conhecimento destes para diagnóstico e tratamento. Conclui-se, portanto, que o médico deve conhecer os principais sinais e sintomas que se relacionam a doença de Kawasaki, além de sua epidemiologia, com a finalidade de saber diagnosticar para realizar o tratamento quanto antes para modificar o curso natural da doença e assim evitar danos maiores ao paciente.

Palavras-chave: Febre. Vasculite. Linfadenomegalia cervical. Aneurisma coronário.

ABSTRACT

Kawasaki disease is an acute febrile vasculitis that usually affects pediatric patients, being more frequent in children under five years of age. Its causative agent is unknown, but with a clinical and epidemiological picture suggestive of an infectious agent. It can affect vessels of all calibers, with medium caliber and coronary vessels being the most affected, in addition to cardiac structures that can lead to sudden death. The differential diagnosis with infectious diseases due to the similarity of clinical conditions makes its diagnosis difficult and the start of treatment that must be done as early as possible for a satisfactory result, because without the promptness in diagnosis and treatment serious complications can occur. Its treatment consists of the administration of intravenous immunoglobulin, salicylates and corticosteroids, which can be administered in refractory patients. Therefore, this paper aims to analyze what the literature says about the subject through a literature review, addressing aspects such as epidemiology, pathogenesis and etiology of the disease, clinical manifestations and treatment, being of great importance the knowledge of these for the diagnosis and treatment. It is concluded, therefore, that the physician must know the main signs and symptoms related to Kawasaki disease, in addition to its epidemiology, in order to know how to diagnose in order to perform the treatment as soon as possible to modify the natural course of the disease and thus prevent further damage to the patient.

Key-words: Fever. Vasculitis. Cervical lymphadenopathy. Coronary aneurysm.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. METODOLOGIA.....	8
3. DESENVOLVIMENTO.....	8
3.1. DOENÇA DE KAWASAKI E EPIDEMIOLOGIA.....	8
3.2. ETIOLOGIA E PATOGÊNESE.....	10
3.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	11
3.4. DIAGNÓSTICO.....	15
3.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	16
3.6. TRATAMENTO.....	17
4. CONCLUSÃO.....	17
5. REFERÊNCIAS.....	18

1. INTRODUÇÃO

A doença de Kawasaki (DK), já foi conhecida como síndrome linfomucocutânea ou poliarterite nodosa infantil, e foi descrita pelo Dr. Tomisaku Kawasaki no Japão (NELSON, 2009). Trata de uma vasculite sistêmica comum na idade pediátrica e acomete principalmente os vasos de médio e pequeno calibre, mas pode também comprometer vasos de grande calibre em vários órgãos (SBP, Tratado de pediatria, 2017). É tida como o principal motivo de doença cardíaca adquirida na infância em países desenvolvidos (GOMES, 2019).

É uma vasculite sistêmica e aguda, caracterizada por febre, conjuntivite bilateral não exsudativa, eritema e edema de língua, lábios e mucosa da boca, alterações de extremidades, linfadenomegalia cervical, exantema polimórficos, aneurismas e estenoses de artérias coronárias também são constantes (CASTRO, 2009). Sintomas menos frequentes como artrite, meningite, vesícula hidrópica, otite média, uveíte e reativação da cicatriz BCG podem estar presentes (TOMIKAWA, 2003). Ademais também podem estar presentes sintomas que envolvem alterações do trato gastrointestinal, sintomas pulmonares e do sistema nervoso (ALMEIDA, 2018). Pode atingir todas as idades da faixa pediátrica, mas é mais frequente em crianças menores de cinco anos de idade dificilmente acometendo adultos (CASTRO, 2009).

Na história natural da DK as lesões coronarianas por ela causada podem levar a espessamento na túnica íntima e assim causar espessamento da artéria ocasionando estreitamento do lúmen. Isso pode ocorrer mesmo depois de anos do início da doença, após o decaimento dos sintomas agudos e até mesmo em artérias que estejam aparentemente normais e sem antecedente de dilatação ou de algum aneurisma que tenha regredido. Dessa maneira aumenta a importância de buscas efetivas que melhorem a conduta clínica e o acompanhamento eficaz da DK na fase aguda, subaguda, convalescente ou crônica (ALMEIDA, 2017).

Sua causa é desconhecida, mas por suas características clínicas e epidemiológicas a hipótese de ser um agente infeccioso o causador é fortalecida, mas não comprovada (LACERDA, 2017). Já na teoria imunológica é levantada a possibilidade de que a DK seja causada por uma resposta do sistema imune de maneira exacerbada em resposta a um gatilho, provavelmente infeccioso, em quem é já tem certa predisposição genética (SBP, Tratado de pediatria, 2017). Com a pandemia por SARS-COV-2 a teoria imunológica se reforçou, já que foram relatados casos de associação entre a DK e a infecção por SARS-COV-2. Foram descritos resposta imunológica exacerbada ao agente infeccioso que gerou inflamação multissistêmica com desenvolvimento da DK, sendo assim foi considerado a possibilidade de que a família coronavírus possa ser um dos gatilhos para o desenvolvimento da DK (LESSA, 2021).

Assim, a justificativa do presente trabalho estabelece-se pela importância de conhecer a doença para diagnóstico acurado e precoce, visto que grande parte das complicações cardíacas, que em sua maioria são graves podendo levar o paciente a óbito, podem ser prevenidas mediante a descoberta e tratamento antecipado da doença.

Esse artigo visa, por fim, reunir e apresentar de forma concisa e clara uma revisão geral sobre a doença de Kawasaki, incluindo suas possíveis causas, que são as teorias mais aceitas sobre sua etiologia e patogênese, além de suas manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

2. METODOLOGIA

O trabalho desenvolvido trata-se de um estudo exploratório, realizado por meio de uma pesquisa bibliográfica, sendo feita uma coleta de dados disponíveis na literatura para aprofundar o conhecimento do tema proposto. Buscaram-se por relatos clínicos, textos de sociedades, revisões bibliográficas e capítulos de livros relacionados ao assunto Doença de Kawasaki.

Foi realizada busca da literatura nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino Americana em Ciências de Saúde (LILACS) e PUBMED, além do Tratado de Pediatria da sociedade brasileira de pediatria (SBP), Tratado de pediatria Nelson e fontes secundárias produzidas pelos órgãos do Conselho Federal de Medicina.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Doença de Kawasaki e epidemiologia

A doença de Kawasaki também chamada de síndrome mucocutânea linfonodal, é uma vasculite sistêmica autolimitada, sendo a segunda mais observada em crianças de idade abaixo de 5 anos no entanto, é rara em menores de 6 meses. Crianças do sexo masculino têm 1,5 vezes mais risco de desenvolver a doença do que o sexo feminino, além disso, sua mortalidade é maior nos dois meses iniciais da doença sendo em torno de 0,2 %, sua recorrência quando ocorre, já que este é um evento singular, é vista geralmente em menores de 3 anos de idade (HAHMANN, 2021). Pode ocorrer em qualquer raça, mas é prevalente em asiáticos e sua principal complicação é o comprometimento coronariano, sua etiologia não é conhecida (LOTITO, 2009). Acomete preferencialmente vasos de pequeno e médio calibre, tendo preferência pelas artérias coronárias (HAHMANN, 2021). É considerada a causa principal de doença cardíaca adquirida na infância em países desenvolvidos e não existem ainda testes laboratoriais específicos, ou que seja patognomônico da doença de Kawasaki, sendo assim, seu diagnóstico é clínico (GOMES, 2019).

Classicamente a DK é uma doença benigna que na maior parte dos seus casos cursa com febre e manifestações de inflamação aguda (HAHMANN, 2021). A história natural da DK possui três essenciais fases de evolução, fase aguda, subaguda e crônica, em todas essas fases podem ocasionar lesões cardiovasculares agudas e sequelas de médio e longo prazo. Nas duas primeiras semanas ocorre a fase aguda em que o processo inflamatório é mais extenso, com presença de reação multissistêmica acentuada e quadro febril, tendo uma reação geralmente bem tolerada de infiltração de células inflamatórias nas estruturas do coração (endocárdio, pericárdio, miocárdio, e no sistema de condução periférica), podendo gerar uma pancardite que mais frequentemente se expressa devido ao aparecimento de dilatação ventricular e conseqüentemente diminuição da função sistólica e diastólica do coração, como também limitada pericardite, regurgitação mitral e arterite coronária podem ocorrer. A fase subaguda começa quando o processo inflamatório e a febre iniciam regressão, que ocorre em torno no 10º dia da evolução da doença, é nesse período que normalmente se desenvolvem os aneurismas coronarianos, devido a diversos processos como a produção de citocinas que destroem fibras de colágeno e elastina das paredes arteriais, levando ao enfraquecimento da parede da artéria que ocasiona ectasias. É nessa fase que o risco de morte súbita é maior. Por último, cessam os processos inflamatórios

agudos, formam-se cicatrizes e fibrose gradual nas lesões arteriais, sendo essa a fase de recuperação, esse processo pode gerar estenoses em segmentos pós-aneurismáticos e trombose do aneurisma e por sua regressão (PEREIRA, 2016).

Já na sua forma atípica ela apresenta-se com febre sem explicação por pelo menos 5 dias associada a dois ou três dos critérios clínicos de diagnóstico da DK clássica, descritas no decorrer deste presente trabalho. Em menores de 6 meses ainda lactantes a DK pode ser diagnosticada se houver febre inexplicada por sete dias ou mais, mesmo que não haja outros achados da DK clássica. E a DK incompleta é possível de ser diagnosticada com a presença de mudanças específicas no ecocardiograma como o aparecimento de redução da contratilidade do miocárdio, insuficiências valvares, ectasia ou aneurisma de coronária e existência de derrame pericárdico (HAHMANN, 2021).

A recorrência é rara, ocorrendo em 3-5% dos casos, segundo um estudo feito no Japão. No entanto é possível que até oito anos após o primeiro episódio possa ocorrer recorrência da DK, que mais frequentemente ocorre em asiáticos do que em outras populações e no sexo masculino do que no feminino, assim como sua ocorrência. Na recorrência da DK as complicações cardíacas costumam ser mais frequentes, bem como a morte por trombose ou aneurisma de coronária. Alguns estudos mostram que variáveis como sexo masculino, e que no primeiro episódio da doença tenha existido tempo prolongado de febre, elevação acentuada de proteína C reativa e transaminases, tal como baixos níveis de hemoglobina, presença de doença refrataria ao tratamento com a imunoglobulina endovenosa e alterações coronarianas estão relacionadas a maiores chances de DK recorrente (CABRERA 2021).

A primeira descrição da DK ocorreu no Japão, onde é mais alta sua incidência, e posteriormente relatada no mundo todo, tendo sua prevalência variável. Sua etiologia, como citado, é desconhecida, mas a existência de fatores como distribuição geográfica, distribuição temporal, padrão sazonal da doença, conjunto de casos compossível de surto infeccioso, dificilmente de padrão recorrente compatível com resistência a reinfecção e a baixa incidência durante o período dos primeiros meses de vida que é quando ocorre a transferência passiva de imunidade da mãe para o bebê pela amamentação sugerem agente infeccioso (ALMEIDA, 2010). Além desses, há ainda a imaturidade imunológica como fator predisponente, condição apoiada pelo fato de a doença afetar em sua maioria crianças menores de cinco anos de idade (FAIM, 2021).

Pode atingir todas as faixas etárias pediátricas, mas 85% dos casos descritos são em crianças menores de cinco anos. No Brasil o número de registros de DK está aumentando nos últimos anos, mas ainda não há um número oficial de acometidos, pois não se trata de uma patologia de notificação compulsória (CASTRO NETO, 2018). Devido ao levantamento insuficiente no Brasil e a existência de outras doenças infecciosas serem mais comuns e terem sintomatologia semelhante ao período febril inicial da DK pode haver atraso ou não diagnóstico devido a DK ser confundida com outras doenças de curso e quadro clínico semelhante, tendo então um problema, já que o diagnóstico da DK é essencial para que o tratamento adequado seja iniciado o mais rápido possível para que sejam evitadas as sequelas com a progressão da doença (ALMEIDA, 2010).

A DK quando não tratada de forma precoce e adequada pode ter um resultado não muito favorável, na qual 25% das crianças que não obtiveram tratamento terão anomalias nas artérias coronárias como aneurismas e estenose,

essas alterações das artérias podem resultar em infartos, isquemias miocárdicas e até morte da criança (CABRERA, 2021).

3.2. Etiologia e patogênese

Mesmo com suas características epidemiológicas como a sazonalidade, caráter epidêmico e as características clínicas de febre em fase aguda autolimitada que geram a hipótese de agente infeccioso ser o fator causal ou desencadeante da resposta imunológica exacerbada, essa teoria ainda não foi comprovada. A teoria imunológica põe a hipótese de que a DK é causada por uma resposta exuberante do sistema imune a um gatilho que provavelmente é o agente infeccioso, em quem é predisposto geneticamente (SBP, Tratado de pediatria, 2017). Não é uma doença hereditária embora haja suspeita de que pode haver predisposição genética para o desenvolvimento da doença, ademais dificilmente a DK estará presente em mais de um membro da família (PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY, 2016). Outra teoria é a possível estimulação imunológica por superantígenos bacterianos, como por exemplo, por toxinas de estafilococos e estreptococos que ao se ligar à célula apresentadora de antígeno desencadeia a partir dele uma ativação imunológica exacerbada, levando a produção de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina1 e 2 e outras, que terão efeito tóxico sobre o endotélio. A hipótese mais aceita é a que a DK seria causada por agente infeccioso não identificado, que provoca as alterações clínicas em indivíduos geneticamente susceptíveis (CASTRO, 2009).

A patogênese é por NELSON (2009) descrito como uma vasculite grave dos vasos sanguíneos, principalmente em artérias de médio calibre e artérias coronarianas. Em exames histopatológicos de casos fatais de fase aguda ou subaguda, foram encontrados edemas de células endoteliais e musculatura lisa com acentuado infiltrado inflamatório em parede vascular, que são substituídos por macrófagos, plasmócitos e linfócitos de maioria do tipo TCD8. Em vasos que estão mais afetados a inflamação está presente nas três camadas da parede vascular e há destruição da lamina elástica interna. Devido a esses processos o vaso não está em sua integridade estrutural normal, tornando-se fraco, que leva a dilatações e formações de aneurismas, que posteriormente em sua fase de cicatrização a lesão se tornará fibrótica, com aumento da proliferação da túnica íntima, que em longo prazo pode levar a estenose do vaso, com oclusão da artéria. Ademais, na DK há presença também de infiltrado inflamatório de plasmócitos secretores de IgA em tecidos não vasculares, sugerindo que o agente causador possa gerar resposta imune em uma variedade de tecidos, mas ainda não há evidências de sequelas significativas nesses tecidos.

A maioria dos estudos genéticos busca identificar genes responsáveis pelo desenvolvimento da DK, estes são selecionados para serem investigados a partir do conhecimento prévio de suas funções, conforme patologia da DK de doença inflamatória multissistêmica vascular, sendo assim foram investigados antígenos ligados a resposta inflamatória. Identificaram polimorfismos envolvidos na susceptibilidade para a DK e na evolução para alterações coronárias, todavia ainda existem conflitos nas questões étnicas. Um estudo feito de crianças na presença de DK com pais saudáveis identificou 10 loci de cromossomos que sugerem associação à DK na população japonesa. Já outros estudos mostraram a associação de moléculas co-estimuladoras na susceptibilidade a DK e na maior tendência a gravidade das lesões cardíacas. Foram encontradas variantes dos TNF (fator de necrose tumoral) em plaquetas e células T circulantes que aparentam auxiliar na

regulação da resposta imune na fase aguda da doença e nos efeitos trombo inflamatórios, além desses, foram encontradas polimorfismos em gene ITPKC (gene da quinase do trifosfato de inositol) que age de maneira negativa na ativação de células T tornando assim a criança mais susceptível a DK e suas modificações coronárias. O que aparenta dessa maneira que a desregulação da resposta imunológica seja a base da patogênese na DK (PEREIRA, 2016).

3.3. Manifestações clínicas

A vasculite sistêmica necrosante que a DK causa nas artérias leva a manifestações clássicas dessa doença. A manifestação mais comum é a febre persistente com duração maior que cinco dias, alterações na mucosa da orofaringe e dos lábios, irritação conjuntival bilateralmente, exantema polimorfo, linfadenopatia cervical, eritema e edema de extremidades (MCCRINDLE, 2017). Sendo a febre elevada, maior que 39°C, e que não responde a antibióticos e antipiréticos a primeira manifestação clínica (GUPTA, 2016). Na DK a febre é o sintoma geral, podendo ser considerado que o início da DK é no primeiro dia de febre (GRECO, 2015).

Na fase aguda da DK a febre pode ou não estar associada a sintomas como a injeção conjuntival, eritema e edema de extremidades (edema duro de pés e mãos), eritema de mucosa oral e orofaríngea (que incluem lábios eritematosos e secos com fissuras, língua de framboesa e eritema difuso na orofaringe), adenopatias cervicais, exantema, diarreia, irritabilidade, disfunção hepática e prostração, podendo haver ainda nessa fase infecção do miocárdio, a miocardite (SERÔDIO, 2017). O exantema da DK não é específico, sendo ele polimórfico, geralmente surge após cinco dias do início da febre e se apresenta como um rash maculopapular difuso e sem lesões vesiculobolhosas, mas pode apresentar-se também na forma de exantema escarlatiniforme, eritrodérmico ou ainda como eritema multiforme. Pode ocorrer de forma generalizada em que envolve extremidades, tronco e região do períneo. No períneo ainda pode haver além do eritema presença de descamação na primeira semana da doença. Essa fase tem duração de 10 a 14 dias (ALMEIDA, 2018).

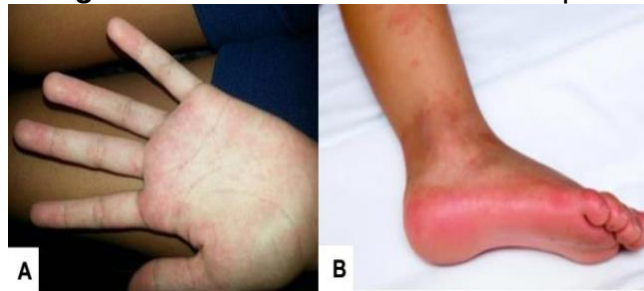
Após esse período inicia-se a fase subaguda, onde há remissão da febre, adenopatias, exantema e conjuntivite, nessa fase é comum haver aneurismas coronários, descamação periungueal (entre a 2° e 3° semana posterior ao quadro febril) e número excessivo de plaquetas no sangue (SERÔDIO, 2017).

Figura 1. Aspecto típico da DK em criança de dois anos de idade com hiperemia, ressecamento e sangramento dos lábios. Hiperemia conjuntival bilateral



Fonte: Castro, 2009.

Figura 2. Eritema em extremidades periféricas



Fonte: Almeida, 2018.

Figura 3. Exantema maculopapular difuso



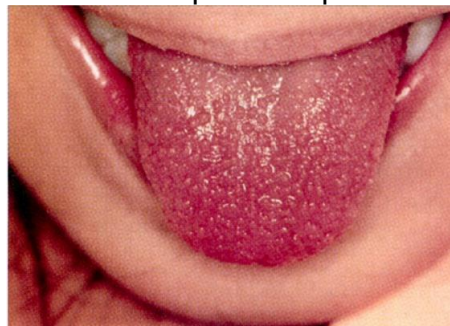
Fonte: Almeida, 2018.

Figura 4. Descamação periungueal



Fonte: Almeida, 2018

Figura 6. Língua em framboesa em paciente portador da doença de Kawasaki



Fonte: Almeida, 2018.

O quadro da DK pode apresentar também sintomas de artrite, meningite asséptica, vesícula hidrópica, otite média, pneumonite, uveíte e pode acontecer caso a vacinação BCG tiver menos de um ano de aplicação a reativação de sua cicatriz

(TOMIKAWA, 2003). Além desses, o paciente com DK ainda pode apresentar outras manifestações como diarreia, vômito e dor abdominal, pancreatite, hepatite, icterícia e hidrocele, podem ter também sintomas pulmonares como derrame pleural ou infiltrados celulares peribrônquicos e intersticiais. Pode haver presença de alterações neurológicas, como a meningite acima citada, paralisia do nervo facial periférico e durante a fase aguda podem apresentar-se com perda auditiva neurossensorial de alta frequência que raramente é persistente (ALMEIDA, 2018).

Figura 8. Eritema da cicatriz BCG



Fonte: TOMIKAWA, 2003.

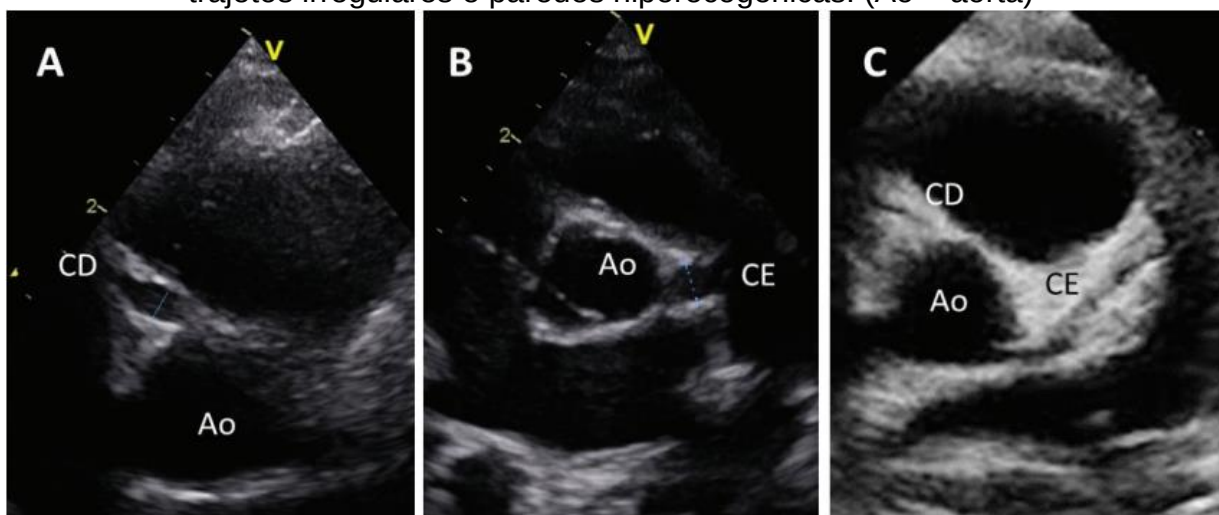
A ausência de sinais clínicos caracteriza a fase de convalescença ou de recuperação que tem início após a fase subaguda. Ainda nessa fase os padrões inflamatórios que persistem de seis a oito semanas após o princípio da doença permanecem altos. (SERÔDIO, 2017). Mesmo que essa fase seja marcada pelo desaparecimento dos sinais e sintomas, ainda podem ser observadas alterações nas unhas, as linhas de Beau e ademais os pacientes em sua maioria são assintomáticos apesar de em alguns ainda permanecer o risco da formação de aneurisma (ALMEIDA, 2018).

As manifestações mais graves são as que acometem o sistema cardíaco, pois aumentam as chances de complicações futuras. A principal afecção cardíaca da DK é a formação de aneurismas das artérias coronárias, mas a inflamação pode acometer quaisquer das camadas do coração, pode haver inflamação do pericárdio que é a pericardite, inflamação do músculo do coração caracterizando a miocardite e problemas em válvulas cardíacas (PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY, 2016).

Sendo os aneurismas coronários a principal complicação cardíaca na DK, tem-se para pacientes tratados com imunoglobulina dentro dos primeiros dez dias de febre até 5% de chance de desenvolver essa complicação, já para os pacientes não tratados entre os primeiros dez dias a quatro semanas iniciais de evolução da doença essa taxa chega a 25% de chance de desenvolver aneurismas na coronária que posteriormente relaciona-se com a principal causa de morte que é o infarto agudo do miocárdio (IAM) por trombose da coronária em áreas que foram formados os aneurismas, chegando a mortalidade a próximo de 4%. As ectasias da coronária podem ser múltiplas, complexas ou únicas e sua dimensão é variável, desde ectasias pequenas a gigantes com diâmetro intraluminal maior que 8mm. Tem evolução de meses a anos, podendo os aneurismas regredirem num período de cinco a dezoito meses após o início da DK, como acontece em 55% dos casos, ou evoluir para quadros desfavoráveis como ocorreu com próximo de 7% dos casos que evoluíram com IAM. Uma parte dos doentes em que houve persistência do aneurisma sucedeu-se a redução de suas dimensões, podendo em até 20 anos após o início da doença desenvolverem também estenose coronária, e em relação a

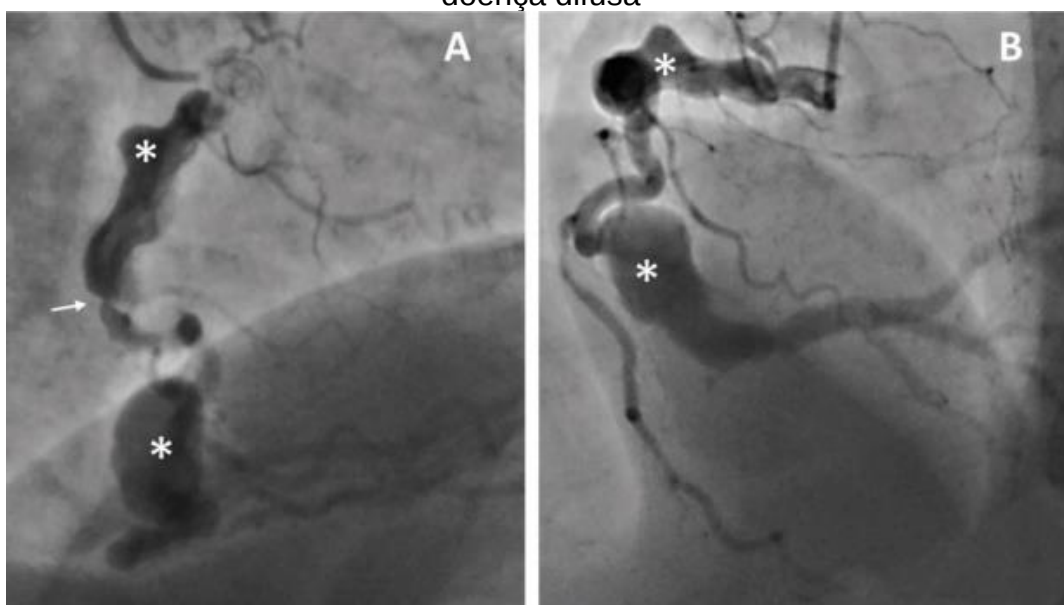
estes 39% evoluíram com IAM. No restante encontra-se somente irregularidades das paredes das artérias, não visualizadas em coronariografia ou ecocardiogramas (PEREIRA, 2016).

Figura 10. Aspectos ecocardiográficos das artérias coronárias na DK (casuística institucional): (A e B) aneurismas na porção inicial da coronária direita (CD) com 6 mm (Z score +5) e do tronco comum da coronária esquerda (CE) com 7,2 mm (Z score de +6); (C) CD e CE de dimensões normais e sem ectasias, com trajetos irregulares e paredes hiperecogênicas. (Ao – aorta)



Fonte: Pereira, 2016.

Figura 11. Aspectos angiográficos de aneurismas persistentes das artérias coronárias causados por presumível DK e detectados em doente de 42 anos de idade, com história de enfarte agudo do miocárdio (casuística institucional): (A e B) coronária direita com aneurismas gigantes (*), zonas de estenose (seta) e possível trombo e calcificação. Diferenciam-se dos aneurismas ateroscleróticos por ocorrerem nas porções proximais, com calcificação e segmentos de estenose, sem doença difusa



Fonte: Pereira, 2016.

3.4. Diagnóstico

O quadro clínico íntegro permite o diagnóstico da DK, mas nem sempre isso acontece e não há um exame laboratorial específico para esse diagnóstico devido à inespecificidade dos achados laboratoriais (TOMIKAWA, 2003). O diagnóstico clínico é dado pela presença de febre persistente por cinco ou mais dias associado com no mínimo quatro dos próximos sinais clínicos: exantema; mudanças na cavidade oral como sangramentos, fissura nos lábios, língua em framboesa, descamação e eritema; alteração das extremidades que são os edemas, eritemas, dores ou descamações; linfadenopatia cervical com aumento maior ou igual 1,5cm de mais de um linfonodo e/ou conjuntivite bilateral que não exsudativa (GONÇALVES, 2019). A DK pode ser diagnosticada também em pacientes com febre inexplicada de duração de 5 ou mais dias associada a 3 ou menos critérios clássicos se forem identificadas alterações específicas no ecocardiograma (RODRIGUES, 2018).

Tabela 1. Critérios diagnósticos da doença de Kawasaki clássica – modificado da American Heart Association

Febre com duração de 5 dias associado a pelo menos 4 dos 5 sinais clínicos:
1. Eritema e fissuras de lábios, “língua de morango” e/ ou eritema de mucosa oral e faríngea.
1. Hiperemia conjuntival bilateral não exsudativa.
1. Rash cutâneo: maculopapular, eritroderma difuso ou eritema multiforme.
1. Eritema e edema das mãos e dos pés em fase aguda e/ou descamação periungueal em fase subaguda.
1. Linfadenopatia cervical ($\geq 1,5\text{cm}$ de diâmetro), geralmente unilateral

Fonte: Gonçalves, 2019.

Existem casos no qual a febre persistente está presente, mas sem pelo menos quatro dos sinais clínicos necessários para o diagnóstico. Tendo o paciente quadro de febre por cinco ou mais dias em conjunto com dois ou três dos sinais clínicos é possível fazer o diagnóstico de DK incompleta ou atípica (GONÇALVES, 2019). As formas incompleta e atípica são mais comuns em menores de doze meses de idade. Nos menores de doze meses de idade e maiores de seis é caracterizada por febre inexplicada de duração de cinco ou mais dias associada a 2 ou 3 critérios da DK clássica. Já em lactantes de 6 ou menos meses de idade é caracterizada pela presença de febre inexplicada por sete ou mais dias mesmo que não haja nenhum critério clínico clássico. Dessa maneira, é indicado que seja feita a avaliação laboratorial e um ecocardiograma da criança para buscar evidências de inflamação sistêmica (PCR e VHS elevados), que se encontradas podem estabelecer o diagnóstico de DK incompleta mesmo antes da realização do ecocardiograma, caso 3 ou mais critérios da tabela abaixo estejam presentes (RODRIGUES, 2018):

Tabela 2. Critérios suplementares para diagnóstico de DK incompleta

Albumina $\leq 3\text{g/dL}$
Anemia (valor conforme a faixa etária)
Elevação da alanina aminotransferase
Plaquetas após os sete dias $\geq 450000/\text{mm}^3$
Leucócitos $\geq 15000/\text{mm}^3$
Urina ≥ 10 leucócitos/campo de grande ampliação

Fonte: Rodrigues, 2018

3.5. Diagnóstico diferencial

Existem outras afecções exantemáticas com manifestações clínicas semelhantes à DK, como os achados clínicos da DK não são específicos pode ser feito diagnóstico diferencial com infecções como o sarampo que tem exantema similar ao da DK sendo analisado em crianças que não receberam imunização prévia para este, enterovírus, adenovírus e vírus Epstein-Barr. Mesmo com a semelhança entre as manifestações das doenças, cada uma possui particularidades que devem ser levadas em conta durante o diagnóstico (ALMEIDA, 2018). A DK em fase inicial pode ainda fazer diagnóstico diferencial com escarlatina, linfadenite cervical, mononucleose infecciosa, abscesso retrofaringeo, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, artrite juvenil sem causa aparente ou neoplasias hematológicas (SERÔDIO, 2017).

Tabela 3. Diagnóstico diferencial de febre de origem indeterminada

Doenças infecciosas virais	Vírus Epstein-Bar, adenovirose, enterovirose, arbovirose, sarampo, citomegalovírus, vírus da imunodeficiência humana, herpes simples, hepatites.
Doenças infecciosas bacterianas	Brucelose, infecções no trato urinário, pielonefrite, mycoplasma, tuberculose, febre tifoide, abscesso, septicemia, osteomielite, meningite, endocardite, febre reumática, leptospirose, adenite bacteriana, riquetsiose, doença de Lyme, escarlatina, síndrome de choque tóxico estreptocócico ou estafilocócico.
Doenças infecciosas fúngicas	Blastomicoses, histoplasmose, paracoccidioidomicose, doença da arranhadura do gato.
Doenças infecciosas parasitárias	Leishmaniose, malária, toxoplasmose.
Doenças reumatológicas	Doença de Kawasaki, poliarterite nodosa, artrite idiopática juvenil, artrite reativa, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), doença inflamatória intestinal.
Malignidades	Linfoma, neuroblastoma, linfocitose hemofagocítica.

Fonte: Pereira, 2021.

Em razão da pandemia por SARS-COV-2 (COVID-19), foram descritos casos de infecção por este vírus com apresentação semelhante a DK incompleta. Nesse caso os relatos foram em crianças com idade superior a cinco anos de idade, que não é o habitual na DK, esses relatos associam a DK ao COVID-19, por meio de uma resposta hiper inflamatória pela infecção por COVID-19, que sugere que a família do coronavírus possa ser um dos possíveis gatilhos para o desenvolvimento da DK, já que a cepa SARS-COV-2 causa intensa resposta imune no hospedeiro

devido sua grande virulência. Complicações cardíacas como a miocardite foram encontradas em mais de 50% dos pacientes com essa associação (LESSA, 2021).

3.6. Tratamento

O tratamento é feito com imunoglobulina intravenosa (IGIV) podendo estar em conjunto com o ácido acetilsalicílico (AAS), o intuito da terapêutica é a atenuação do processo inflamatório e visa à prevenção de lesões nas artérias coronárias e trombozes (MCCRINDLE, 2017). Na década de 1980 foi observado através de ensaios clínicos que altas doses de IGIV se administradas nos dez dias iniciais da doença podem diminuir a incidência de lesões em artérias coronárias (FURUSHO 1984).

O ideal é que depois de confirmado o diagnóstico para DK seja iniciada a terapêutica com IGIV de preferência nos dez dias iniciais da doença, e o tratamento após esses dez dias com IGIV só é indicado em casos de aneurismas, elevados níveis inflamatórios e recorrência da febre. A recomendação da dose é de 2g/kg e uma única infusão, administrada por 10 a 12 horas em conjunto com o AAS. O uso da IGIV é tido como seguro, devido seus efeitos adversos que são momentâneos e leves (ALMEIDA, 2018).

O AAS é um fármaco anti-inflamatório não esteroide, o seu uso é oral, sendo utilizado para alívio de dores e em quadros febris leves, ademais inibe a agregação plaquetária dificultando a formação de trombos (CASTRO NETO, 2018). A recomendação de posologia do AAS varia entre 30 a 100mg/kg/dia dividida em 6 horas por dia, com tempo do tratamento entre 6 e 8 semanas em ausência de lesões nas artérias, pois o AAS é mantido em pacientes que possuem lesões até a melhora do dano. Deve-se atentar aos efeitos adversos que o AAS causa como hemorragias, falência hepática e renal, úlceras gastrointestinais, asma e desenvolvimento da síndrome de Reye quando em presença de infecção por influenza ou varicela (ALMEIDA, 2018).

Menor taxa de portadores da DK não irão responder a IGIV com AAS, esses são os portadores de DK refratária ou resistentes a IGIV (MCCRINDLE, 2017). Em pacientes refratários ao tratamento, que tem febre recrudescente ou persistente, não respondendo ao tratamento é necessária uma repetição da terapêutica com nova dose única de IGIV podendo em certos casos ser associada a corticosteroides (SENA, 2018).

O uso de corticosteroide continua sendo controverso, o consensual é o uso de metilprednisolona por via intravenosa (MPDN iv) na dose entre 15-30 mg/kg/dia pelo período de três dias. Nos pacientes que foram refratários ao tratamento com IGIV os níveis de citocinas inflamatórias decaem mais rapidamente com o uso da MPDN iv do que com o uso da segunda dose IGIV, porém a MPDN iv não está indicado como primeira opção (FAIM, 2021). Não há dados que façam o uso do corticoide mandatário em casos leves e moderados, seu uso fica restrito a casos refratários e/ou graves (FERREIRA, 2021).

4. CONCLUSÃO

A doença de Kawasaki é, portanto uma patologia de diagnóstico difícil, já que não havendo um agente etiológico identificado e exames específicos seu diagnóstico baseia-se majoritariamente em apresentações clínicas concomitantes a achados laboratoriais sugestivos.

Destaca-se a relevância do conhecimento do quadro clínico da doença para o diagnóstico rápido e acurado, já que pode ser confundida com outras patologias. O

diagnostico ágil da doença é essencial em seu tratamento, pois o ideal é que o início do tratamento seja feito nos 10 dias iniciais da sua progressão, mudando assim o curso natural da doença e evitando danos. Nessa revisão da literatura obtiveram-se informações sobre o quadro clínico e laboratorial que é fundamental para o reconhecimento da doença, também como ocorre a fisiopatologia, que tem caráter inflamatório, para que assim se possa compreender a terapia medicamentosa utilizada que busca minimizar os efeitos inflamatórios e danosos que essa vasculite gera.

5. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Fernanda Coutinho de. Avaliação das manifestações clínicas e achados laboratoriais em 301 pacientes com doença de Kawasaki: acompanhamento de dez anos. 2018.

ALMEIDA, Maria Aparecida Alves Leite dos et al. Avaliação da calprotectina e dos anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos como marcadores de inflamação e autoimunidade nas diferentes fases da Doença de Kawasaki. 2017.

ALMEIDA, Rozana Gasparello de et al. Perfil da doença de Kawasaki em crianças encaminhadas para dois serviços de reumatologia pediátrica do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 5, p. 529-538, 2010.

CABRERA, Camila Arfelli; DE SOUZA PINHEIRO, Nicolle Lavinia. DOENÇA DE KAWASAKI COM RECORRÊNCIA TARDIA, 2021.

CASTRO, Patrícia Aparecida de; URBANO, Lílian Mendes Ferreira; COSTA, Izelda Maria Carvalho. Doença de Kawasaki. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 4, p. 317-329, 2009.

CASTRO NETO, Ossian Maia de et al. Uso de altas doses de aspirina no tratamento da Doença de Kawasaki: revisão integrativa. 2018.

FURUSHO, Kenshi et al. Gammaglobulina intravenosa em altas doses para a doença de Kawasaki. **The Lancet** , v. 324, n. 8411, p. 1055-1058, 1984.

FAIM, Diogo, et al. Doença de Kawasaki: Preditores de resistência à imunoglobulina intravenosa e complicações cardíacas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2021.

FERREIRA, Luiza Ribeiro, et al. Achados ecocardiográficos em pacientes com doença de Kawasaki atendidas em hospital de referência entre 2010 e 2019, 2021.

GOMES, Mariana Carvalho et al. Doença de Kawasaki Recidivante. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 30, n. 01, 2019.

GONÇALVES, Rafaela Cristina Brito; SILVA, Sidnei Delailson da. Doença de Kawasaki: a importância do seu reconhecimento precoce. **Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria**, v.9, n. 3, 2019.

GRECO, Antonio et al. Doença de Kawasaki: um paradigma em evolução. **Revisões de autoimunidade** , v. 14, n. 8, p. 703-709, 2015.

GUPTA, Aman; SINGH, Surjit. Doença de Kawasaki para dermatologistas. **Revista online de dermatologia indiana** , v. 7, n. 6, p. 461, 2016.

HAHMANN, Luciana; FOLINI, Naiane Taíssa. Relato de caso: doença de Kawasaki atípica em criança de oito meses. **Brazilian Journal of Development**, 2021, 7.10: 98614-98622.

LACERDA, Karine Guimarães et al. Doença de Kawasaki em lactente: relato de caso. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 19, n. 2, p. 94-96, 2017.

LESSA, Amanda Rodrigues, et al. Associação de SARS-COV-2 com a doença de Kawasaki. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, 2021, 23: e6462-e6462.

LOTITO, Ana Paola Navarrette et al. Doença de Kawasaki. Atualização de Condutas em Pediatria , São Paulo, 22 jan. 2009. **Departamento de reumatologia**, p. 6. Disponível em: <http://www.spsp.org.br/site/asp/recomendacoes/Rec_44_Kawasaki.pdf>. Acesso em: 22 de março de 2022.

MCCRINDLE, Brian W. et al. Diagnóstico, tratamento e tratamento a longo prazo da doença de Kawasaki: uma declaração científica para profissionais de saúde da American Heart Association. **Circulação** , v. 135, n. 17, p. 927-999, 2017.

NELSON. Tratado de Pediatria. Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Robert Kliegman. 18ª Edição. Elsevier 2009. Cap. 165, p. 1036-1042.

PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY (PReS). Doença de Kawasaki. Genova. 2016. Disponível em: <<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/BR/info/7/Doen%C3%A7a-de-Kawasaki>>. Acesso em: 23 de março de 2022.

PEREIRA, Fátima Ferreira Pinto Fernandes Pereira de. A função vascular e endotelial na Doença de Kawasaki a longo prazo. Setembro de 2016.

PEREIRA, Livia Figueiredo, et al. Doença de Kawasaki incompleta com apresentação de febre de origem indeterminada, 2021.

RODRIGUES, Marlene et al. Doença de Kawasaki e Complicações Cardiovasculares em Pediatria. **Nascer e Crescer**, v. 27, n. 1, p. 54-58, 2018.

SENA, Daniela Jackson C. Ladeia; NATASHA, FG de A. Doença de Kawasaki: relato de 2 casos refratários ao tratamento convencional. **Revista Científica Hospital Santa Izabel**, v. 2, n. 2, p. 31-33, 2018.

SERÔDIO, Maria Margarida Fernandes. **Doença de Kawasaki: caso clínico de Doença de Kawasaki**. 2017. Tese de Doutorado.

TOMIKAWA, Sílvia Onoda et al. A dificuldade diagnóstica na doença de Kawasaki: relato de caso. **Pediatria**, v. 25, p. 128-33, 2003.

Tratado de Pediatria SBP. Fabio Ancona Lopez e Dioclécio Campos Jr. – Ed. Manole - 4º edição. 2017. Cap. 10, p. 1825-1835.