

Doença de Kawasaki: Preditores de Resistência à Imunoglobulina Intravenosa e Complicações Cardíacas

Kawasaki Disease: Predictors of Resistance to Intravenous Immunoglobulin and Cardiac Complications

Diogo Faim,¹ Cláudio Henriques,¹ Ana Brett,² Andreia Francisco,¹ Fernanda Rodrigues,² António Pires¹

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE - Cardiologia Pediátrica,¹ Coimbra - Portugal

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE - Urgência e Unidade de Infeciologia,² Coimbra - Portugal

Resumo

Fundamento: A doença de Kawasaki (DK) é a principal causa de cardiopatia adquirida em idade pediátrica nos países desenvolvidos.

Objetivos: Identificar fatores preditores de resistência à imunoglobulina intravenosa (IGIV), calcular a eficácia dos modelos preditores japoneses e caracterizar as complicações cardíacas.

Métodos: Análise retrospectiva dos casos de DK entre janeiro de 2006 e julho de 2018 em um hospital pediátrico português. Foram construídas curvas ROC para encontrar fatores preditores de resistência e utilizada regressão logística multivariada para elaborar o modelo preditor. O nível de significância utilizado foi de 5%.

Resultados: Foram incluídos 48 pacientes com mediana de idade de 36 meses. Verificou-se resistência à IGIV em 21%. Ocorreram alterações ecocardiográficas em 46%, com envolvimento coronário em 25%. Como variáveis preditoras de resistência, a proteína C-reativa (PC-R) apresentou uma AUC ROC = 0,789, ponto de corte = 15,1 mg/dL, sensibilidade (S) = 77,8% e especificidade (E) = 78,9%. A velocidade de sedimentação (VS) apresentou uma AUC ROC = 0,781, ponto de corte = 90,5 mm/h, S = 66,7% e E = 85,7%. O modelo com as duas variáveis apresentou valor p = 0,042 e AUC ROC = 0,790. O modelo Kobayashi apresentou S = 63,6% e E = 77,3%; Egami, S = 66,7% e E = 73,1%; e Sano, S = 28,6% e E = 94,1%.

Conclusão: A PC-R e a VS são variáveis independentes que mostraram tendência preditora de resistência à IGIV com pontos de corte ótimos de 15,1 mg/dL e 90,5 mm/h, respectivamente. Cerca de metade dos pacientes teve algum tipo de envolvimento cardíaco. Os modelos japoneses não têm utilidade nessa população. (Arq Bras Cardiol. 2020; [online]. ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Doença de Kawasaki/complicações; Síndrome de Linfonodos Mucocutâneos/complicações; Resistência à Medicamentos; Doenças da Artéria Coronariana; Imunoglobulina; Criança.

Abstract

Background: Kawasaki disease (KD) is the leading cause of acquired cardiac disease in children, in developed countries.

Objectives: To identify predictive factors for resistance to intravenous immunoglobulin (IVIG), calculate the effectiveness of Japanese predictive models and characterize cardiac complications.

Methods: Retrospective analysis of KD cases admitted in a Portuguese paediatric hospital between January 2006 and July 2018. ROC curves were used to determine predictive factors for resistance and the multivariate logistic regression analysis was used to develop the predictive model. A significance level of 5% was used.

Results: 48 patients with a median age of 36 months were included. The IVIG resistance was 21%. Echocardiographic anomalies were noted in 46%, with coronary involvement in 25% of the sample population. As predictive variable of resistance, the C-reactive protein (CRP) presented an AUC ROC = 0.789, optimal cut-off value 15.1 mg/dL, sensitivity (Sn) 77.8% and specificity (Sp) 78.9%. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) presented an AUC ROC = 0.781, optimal cut-off value 90.5 mm/h, Sn 66.7% and Sp 85.7%. The model with the two variables showed p = 0.042 and AUC ROC = 0.790. Predictive strength of Japanese models were: Kobayashi (Sn 63.6%, Sp 77.3%), Egami (Sn 66.7%, Sp 73.1%), Sano (Sn 28.6%, Sp 94.1%).

Correspondência: Diogo Faim •

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE - Praceta, R. Prof. Mota Pinto, 3075 Coimbra 3000-075 – Portugal

E-mail: diogofaim92@gmail.com

Artigo recebido em 30/10/2019, revisado em 04/03/2020, aceito em 04/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190758>

Conclusion: CRP and ESR are independent variables that were related to IVIG resistance, with optimal cut-off points of 15.1 mg/dL and 90.5 mm/h, respectively. About half of the patients had some form of cardiac involvement. The Japanese models appeared to be inadequate in our population. (Arq Bras Cardiol. 2020; [online].ahead print, PP.0-0)

Keywords: Kawasaki Disease/complications; Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/complications; Drug Resistance; Coronary Artery Disease; Immunoglobulin; Child.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite aguda e autolimitada que afeta os vasos de média dimensão, sendo a principal causa de cardiopatia adquirida em idade pediátrica.¹

A sua etiologia continua incerta, mas vários fatores têm sido associados à doença, nomeadamente genéticos, ambientais e inflamatórios.² Embora com distribuição mundial, a sua maior prevalência é no Japão, com incidência crescente.³ Em Portugal, um estudo epidemiológico realizado em 2017 descreveu uma incidência anual média de 6,5 por 100.000 crianças com menos de 5 anos de idade.⁴

Com base nos critérios da American Pediatric Academy de 2004,⁵ considera-se DK clássica se febre ≥ 5 dias e presença de pelo menos 4 de 5 critérios clínicos adicionais: conjuntivite bilateral não exsudativa, alterações dos lábios e da mucosa oral, exantema polimorfo, alterações das extremidades e linfadenopatia cervical não supurativa. Se febre ≥ 5 dias e apenas 2 ou 3 critérios adicionais, considera-se DK atípica e é necessário recorrer a dados laboratoriais e ecográficos para melhor sustentar o diagnóstico.²

Se não tratada atempadamente, a DK pode complicar-se com aneurismas das artérias coronárias (AAC) em até 25% dos casos.² Apesar de o envolvimento coronário ser a consequência mais temida da doença, são possíveis outras complicações cardíacas.^{2,6-8} O tratamento com imunoglobulina intravenosa (IGIV) na fase aguda continua a ser a principal terapêutica e, se administrada nos primeiros 10 dias de doença, diminui a incidência de AAC para 4%.² A resistência à IGIV ocorre em 10% a 20% dos casos, aumentando a probabilidade de envolvimento coronário.² Há diferentes abordagens possíveis quando há resistência, nomeadamente uma segunda dose de IGIV, corticosteroides e/ou anticorpos monoclonais.⁹ Não há descrição de benefício na administração inicial de corticosteroide juntamente com a IGIV a todos os pacientes, sendo atualmente tal terapêutica reservada para os casos refratários.¹⁰ Com o objetivo de identificar os casos que potencialmente poderiam ser resistentes ao tratamento com IGIV, e como tal beneficiar de outras terapêuticas na fase inicial, foram desenvolvidos modelos com base em um sistema de escores, nomeadamente os de Kobayashi,¹¹ Egami¹² e Sano,¹³ que foram validados para a população japonesa. No entanto, diversos estudos mostraram que esses modelos são fracos preditores em diversas populações ocidentais.^{10,14,15}

O objetivo desse estudo foi identificar fatores preditores clínicos e analíticos de resistência à IGIV e de envolvimento coronário e construir um modelo preditor de resistência mais adequado para essa população. Como objetivos adicionais, pretendeu-se caracterizar os casos de DK em um hospital pediátrico de nível III nos últimos anos, calcular a eficácia dos escores japoneses nessa amostra e analisar as complicações cardíacas não coronárias da DK.

Métodos

Amostra

Estudo retrospectivo dos casos diagnosticados com DK desde 1º de janeiro de 2006 a 30 de junho de 2018 no Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC). Foram incluídas todas as crianças e adolescentes com idades entre 30 dias e < 18 anos, com diagnóstico e terapêutica de fase aguda realizados no HP-CHUC. Foram excluídos todos os pacientes transferidos para o HP-CHUC já com diagnóstico e/ou terapêutica realizados em outro hospital.

Foram utilizados os critérios da *American Academy of Pediatrics* para diagnóstico de DK clássica e de DK atípica. Considerou-se D1 de febre o dia inaugural de febre, definida como temperatura axilar $\geq 38^\circ\text{C}$. Considerou-se resistência à IGIV se a febre persistiu 36 horas após a sua administração, tendo sido excluídos todos os casos em que foi administrado corticosteroide concomitantemente com a primeira dose de IGIV.

Para classificar o envolvimento coronário, foram usados os escores z (desvios padrões) de Dallaire, definindo-se dilatação se escore z entre 2 e 2,4, aneurisma pequeno se escore z entre 2,5 e 4,9, aneurisma médio se entre 5 e 9,9 e dimensão absoluta inferior a 8 mm, aneurisma gigante se escore z ≥ 10 ou dimensão absoluta ≥ 8 mm. Nos casos em que a informação foi insuficiente para se calcular o escore z, utilizaram-se os valores absolutos, sendo aneurisma pequeno se $\geq 2,5\text{mm}$ e < 4mm, médio se $\geq 4\text{mm}$ e < 8mm e gigante se ≥ 8 mm.

Nas complicações cardíacas, os achados ecocardiográficos de hiperecogenicidade e afunilamento das artérias coronárias não foram considerados.

Para calcular a eficácia dos modelos, foram excluídos todos os pacientes que não apresentavam os dados necessários para serem considerados como alto ou baixo risco de resistência para determinado modelo. A pontuação e a categorização em pacientes de alto ou baixo risco foram realizadas conforme evidenciado na Tabela 1.

Análise Estatística

Análise estatística efetuada com recurso ao programa SPSS® (IBM®, SPSS® Statistics Inc., Chicago), versão 25.0. Para testar a normalidade da amostra, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas por meio de média e desvio padrão, as variáveis contínuas sem distribuição normal foram descritas através de mediana e amplitude interquartil (AIQ). Para comparação de variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher; das variáveis numéricas paramétricas, o teste de t-student não pareado; e das variáveis numéricas não paramétricas, o teste de Mann-Whitney. Foram construídas curvas *receiver operating characteristic* (ROC)

Tabela 1 – Sistema de pontuação dos modelos avaliados

Escore	Pontos	Alto risco
Kobayashi		
AST > 100 U/L	2	≥ 4 pontos
Na ≤ 133 mmol/L	2	
IGIV com febre ≤ D4	2	
Neutrófilos/Leucócitos ≥ 80%	2	
PC-R ≥ 10 mg/dL	1	
Idade ≤ 1 ano	1	
Plaquetas ≤ 300.000/uL	1	
Egami		
ALT ≥ 80 U/L	2	≥ 3 pontos
IGIV com febre ≤ D4	1	
PC-R ≥ 8 mg/dL	1	
Idade ≤ 6 meses	1	
Plaquetas ≤ 300.000/uL	1	
Sano		
AST > 200 U/L	1	≥ 2 pontos
Bilirrubina total ≥ 0,9 mg/dL	1	
PC-R ≥ 7 mg/dL	1	

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; dL: decilitro; L: litro; mg: miligrama; IGIV: imunoglobulina intravenosa; mmol: milimole; Na: sódio plasmático; PC-R: proteína C-reativa; U: unidade internacional; uL: microlitro.

para avaliar a capacidade discriminativa individual de cada variável e identificar pontos de corte para a predição de resistência à IGIV. As variáveis foram consideradas preditoras se com uma *area under the curve* (AUC) superior a 0,75. Para a elaboração de um modelo preditor de resistência, foi utilizada a regressão logística multivariada. O nível de significância utilizado nesse estudo foi de 5%.

Resultados

Cumpriram critérios de DK 48 pacientes, sendo 32 (66,7%) do sexo masculino. A mediana de idades foi de 36 meses (AIQ 16,75-89,25), com 62,5% abaixo dos 5 anos de idade e 10,4% acima dos 9 anos. No dia de admissão, a totalidade dos pacientes apresentava-se com febre, com uma mediana de 5 dias de febre (AIQ 4-8), mínimo de 1 e máximo de 14 dias. Dos cinco critérios clínicos principais, observou-se conjuntivite não purulenta em 94%, alterações orais em 90%, exantema em 84%, alterações das extremidades em 75% e linfadenopatia cervical em 69%. Dentre as alterações orais, as mais prevalentes foram a queilite (67%) e o eritema labial (67%), seguidos de eritema da orofaringe (50%) e língua em framboesa (48%). Entre as alterações das extremidades, a mais prevalente foi eritema (52%), seguido de edema duro (31%) e descamação (25%). Os sinais inflamatórios no local de inoculação da vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) foram descritos em 23%. Foi diagnosticada DK atípica em 17% dos casos. A mediana de dias de internamento foi de 2 dias (AIQ 1-6,75).

A totalidade dos pacientes foi medicada em fase aguda com IGIV 2 g/kg com mediana do dia de administração de 6,5 dias (AIQ 5-8). Foram medicados em fase aguda 47 pacientes com ácido acetilsalicílico (AAS) em doses entre 45 a 100mg/kg/dia. Cinco pacientes foram ainda medicados com corticosteroide juntamente com a primeira dose de IGIV. Após a fase aguda, todos os pacientes foram medicados com AAS em dose de 3 a 5 mg/kg/dia, três pacientes com clopidogrel e um com enoxaparina. Verificou-se resistência à IGIV em nove casos (21%), dos quais havia um caso de DK atípica ($p = 0,543$). Dos nove pacientes resistentes à terapêutica, foi administrada uma segunda dose de IGIV 2 g/kg e a cinco destes, metilprednisolona na dose de 30 mg/kg/dia.

Entre as diferentes variáveis avaliadas como preditoras de resistência (Tabela 2), a proteína C-reativa (PC-R) apresentou uma AUC ROC de 0,78 (IC95%: 0,632-0,947) e a velocidade de sedimentação (VS) uma AUC ROC de 0,781 (IC95%: 0,585-0,977). O ponto de corte para a PC-R foi de 15,1 mg/dL com uma sensibilidade (S) de 0,778 e especificidade (E) de 0,789 [Odds ratio (OR) = 13,125 IC95%: 2,271-75,858]. O ponto de corte para a VS foi de 90,5 mm/h, verificando-se uma sensibilidade de 0,667 e especificidade de 0,857 (OR = 12,000 IC95%: 1,718-83,803). Foi ajustado um modelo logístico com as duas variáveis PC-R e VS, modelo este que apresentou um valor p de 0,042 e AUC ROC de 0,790 (IC95%: 0,589-0,992). No ponto de corte ótimo, a sensibilidade foi de 0,833 e a especificidade foi de 0,771. Apresentou ainda uma variância de 25% (Nagelkerke R² = 0,254).

Ocorreu envolvimento coronário em 12 casos (25%). Sete pacientes desenvolveram dilatação das artérias coronárias e cinco, AAC. Na Tabela 3, comparam-se os grupos sem e com envolvimento coronário. Observaram-se diferenças apenas na

Tabela 2 – Análise ROC de diversas variáveis para prever resistência à IGIV

Variável	AUC [IC 95%]
Idade	0,542 [0,377; 0,708]
Dia de administração IGIV	0,595 [0,403; 0,787]
Hemoglobina	0,611 [0,416; 0,806]
Leucócitos	0,525 [0,331; 0,719]
Neutrófilos	0,637 [0,447; 0,828]
Plaquetas	0,513 [0,295; 0,732]
VS	0,781 [0,585; 0,977]
PC-R	0,789 [0,632; 0,947]
Na	0,715 [0,475; 0,955]
AST	0,648 [0,434; 0,862]
ALT	0,693 [0,486; 0,901]
Bilirrubina total	0,500 [0,139; 0,861]
Albumina	0,693 [0,459; 0,928]

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; AUC: área abaixo da curva; IC: intervalo de confiança; IGIV: imunoglobulina intravenosa; Na: sódio plasmático; PC-R: proteína C-reativa; ROC: receiver operating curve; VS: velocidade de sedimentação.

Tabela 3 – Características dos grupos com e sem envolvimento coronário

Variáveis	Sem envolvimento coronário (n = 36)	Envolvimento coronário (n = 12)	p
Corticosteroide (n = 10) N	4	6	0,009
Resistência à IGIV (n = 9) N	5	4	0,173
Idade (meses) Média ± DP	59,7 ± 57	47,5 ± 30,1	0,35
Dia de resolução da febre Média ± DP	7,4 ± 2,8	9,4 ± 3	0,038
Dia de administração de IGIV Média ± DP	6,5 ± 2,9	7,6 ± 3,5	0,283
DK atípica n	6	2	0,686
Hemoglobina (g/dL) Média ± DP	11,5 ± 1,3	11,2 ± 1,3	0,359
Leucócitos (/uL) Média ± DP	14.174 ± 6.010	15.216 ± 6.918	0,619
Neutrófilos (/uL) Média ± DP	9.515 ± 4.770	10.994 ± 5.629	0,378
Plaquetas (/uL) Média ± DP	32.8389 ± 12.7125	36.2667 ± 28.2652	0,691
PC-R (mg/dL) Média ± DP	10,4 ± 8,8	19,6 ± 25	0,243
VS (mm/h) Média ± DP	71,6 ± 19	76,7 ± 33,4	0,672
Na (mmol/L) Média ± DP	137 ± 4	137 ± 5	0,869
AST (U/L) Média ± DP	64 ± 53	101 ± 91	0,222
ALT (U/L) Média ± DP	99 ± 116	113 ± 86	0,712
Bilirrubina total (mg/dL) Média ± DP	1,9 ± 2	2,8 ± 3	0,538
Albumina (g/L) Média ± DP	35,6 ± 4,3	34,9 ± 7,2	0,77

AIQ: amplitude interquartil; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; dL: decilitro; DK: doença de Kawasaki; DP: desvio padrão; g: grama; h: hora; IGIV: imunoglobulina intravenosa; L: litro; mg: miligrama; mmol: milimole; n: número absoluto; Na: sódio plasmático; p: valor p; PC-R: proteína C-reativa; U: unidade internacional; uL: microlitro; VS: velocidade de sedimentação.

duração da febre e na utilização de corticosteroides. O tempo total de febre foi mais elevado no grupo com envolvimento coronário ($p = 0,038$). Esse grupo recebeu mais vezes corticosteroide ($p = 0,009$). Quatro desses pacientes já tinham diagnóstico de envolvimento coronário prévio à administração desse fármaco. Dos pacientes com AAC, três cumpriram critérios para aneurismas pequenos, um para aneurismas médios e um para aneurismas gigantes. Esses pacientes estão caracterizados na Tabela 4.

Na fase aguda, para além do envolvimento coronário, observou-se derrame pericárdico em 10 casos, insuficiência valvular mitral ligeira em três e disfunção ventricular em três, um dos quais com choque cardiogênico. Um apresentou bloqueio atrioventricular (BAV) de 1º grau variável. Após a fase aguda, um paciente manteve envolvimento do sistema de condução e dilatação do ventrículo esquerdo (VE) e um ficou com hipertrofia do VE.

Os valores de S, E, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para os diferentes modelos estão apresentados na tabela 5, sendo apenas incluídos os pacientes a quem foi possível categorizar com alto ou baixo risco.

Discussão

A DK é uma vasculite que, embora não tendo uma incidência tão elevada como no Japão, é, ainda assim uma causa importante de doença em idade pediátrica na nossa população. Um diagnóstico e introdução de terapêutica precoces constituem dois fatores muito importantes para reduzir o risco de envolvimento cardíaco.

O presente estudo revelou uma percentagem de casos resistentes à IGIV coincidentes com os 10 a 20% descritos

Tabela 4 – Características dos pacientes com aneurismas das artérias coronárias

Variáveis	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Idade de diagnóstico (meses)	12	60	108	63	4
Sexo masculino	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Dias de febre	7	6	8	9	14
DK clássico	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Dia de febre na 1ª dose IGIV	7	6	4	6	14
Resistência ao tratamento IGIV	Não	Não	Sim	Sim	NA
Dia de febre na 2ª dose IGIV	NA	NA	6	8	NA
MPDN (30mg/kg/dia)	Não	Não	Não	Sim	Sim
Com 1ª dose IGIV	NA	NA	Não	Não	Sim
Com 2ª dose IGIV	NA	NA	Sim	Sim	Não
Classificação AAC	Pequenos	Pequenos	Pequenos	Médios	Gigantes
Z escore máximo	NA	4,46	3,56	6,94	13,81
Artérias atingidas	ACD; TC	ACD; ACE	ACE	ACE; ACD	ACD; CIR; DAE

AAC: aneurismas das artérias coronárias; ACD: artéria coronária direita; ACE: artéria coronária esquerda; CIR: artéria circunflexa; DAE: descendente anterior esquerda; DK: doença de Kawasaki; IGIV: imunoglobulina intravenosa; MPDN: metilprednisolona; NA: não aplicável; TC: tronco comum.

Tabela 5 – Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos dos diferentes modelos

Modelo	n	S	E	VPP	VPN
Kobayashi	34	63,6%	77,3%	53,8%	81%
Egami	39	66,7%	73,1%	50%	82,6%
Sano	25	28,6%	94,1%	66,7%	77,3%

E: especificidade; n: número de casos incluídos; S: sensibilidade; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

na literatura.² Ao longo dos anos têm sido desenvolvidos esforços no sentido de encontrar fatores clínicos e laboratoriais que possam prever esta resistência de modo a introduzir mais precocemente terapêuticas coadjuvantes. Existem diversos parâmetros descritos na literatura tais como idade, albumina, transaminases, bilirrubina total, neutrófilos, plaquetas, PC-R, VS, entre outros.^{14,16–20} Neste estudo observou-se que a PC-R e a VS apresentaram capacidade preditora estatisticamente significativa de resistência à IGIV. No caso da PC-R, o ponto de corte ótimo foi de 15,1 mg/dL, com uma sensibilidade de 0,778, especificidade de 0,789 e um OR de 13,125. Pacientes com PC-R superior a 15,1mg/dL apresentam uma probabilidade de resistência à IGIV cerca de 13 vezes superior aos que têm valores inferiores. Relativamente à VS, o ponto de corte ótimo foi de 90,5 mm/h, com uma sensibilidade de 0,667, especificidade 0,857 e OR 12,000. Pacientes com VS superior a 90,5 mm/h apresentam uma probabilidade de resistência à IGIV cerca de 12 vezes superior aos que têm valores inferiores. Combinando estas duas variáveis independentes obteve-se um modelo estatisticamente significativo ($p = 0,042$), cujo ponto de corte apresenta uma sensibilidade de 0,833 e especificidade de 0,771. No entanto, a variância explicada pelo modelo é apenas

de 25% (Nagelkerke $R^2 = 0,254$), pelo que, embora seja estatisticamente significativo, não pode ser validado, o que se deve em grande parte ao tamanho reduzido da amostra. Todavia, é importante realçar esta tendência no sentido de que as duas variáveis poderão ser importantes para prever a resistência à IGIV, antes da sua infusão. O fato destas variáveis terem sido preditoras de resistência, realça o papel da inflamação exuberante nesta doença, etiologia que é defendida como possível precipitante da resposta imunológica que culmina numa vasculite.²¹

A etiologia da DK continua incerta, no entanto vários fatores são apontados como predisponentes. Um deles é a imaturidade do sistema imunitário, condição que é apoiada pelo fato de afetar predominantemente crianças com idade inferior a cinco anos. Neste estudo 62,5% dos pacientes pertenciam a esta faixa etária, o que, embora corresponda à maioria da amostra, fica aquém dos 80% descritos na literatura.¹ Uma possível explicação para estes resultados é a contribuição genética, sendo as percentagens reportadas baseadas em estudos com variedade étnica alargada, incluindo asiáticos.

Verificou-se envolvimento coronário em 25% dos casos, com sete a cumprir critérios de dilatação e cinco de aneurismas das artérias coronárias. Os 10% de incidência de AAC, foram superiores aos 4% reportados para os

casos devidamente tratados. Comparando os grupos com e sem envolvimento coronário, verificou-se diferença estatisticamente significativa relativamente ao tempo total de febre ($p = 0,038$). Este resultado corrobora a ideia da persistência da febre ser deletéria e a necessidade da administração de IGIV preferencialmente até ao 10^o dia para evitar sequelas cardíacas.⁹ O uso de corticosteróide na DK continua a ser tema de debate e controvérsia. O mais consensual é usar metilprednisolona por via intravenosa (MPDN iv) na dose de 15 a 30mg/kg/dia durante três dias.⁹ A MPDN iv, nos pacientes com DK refratária à IGIV, suprime os níveis de citocinas inflamatórias mais rapidamente que uma 2^a dose de IGIV,⁹ no entanto não está recomendada como primeira linha. Sleeper et al.¹⁰ avaliaram o uso de corticosteróide em diferentes momentos, observando-se diferença estatisticamente significativa no aparecimento de AAC apenas nos pacientes refratários à IGIV e que levaram a administração de segunda dose.

Neste estudo também se avaliaram complicações cardíacas e achados ecográficos que não o envolvimento coronário. Das complicações cardíacas em fase aguda mais graves destacaram-se três casos de disfunção ventricular esquerda, um com choque cardiogénico e um BAV de 1^o grau, complicações essas também descritas na literatura.^{2,7} Na fase aguda, foi ainda possível observar 10 pacientes com derrame pericárdico sem compromisso hemodinâmico e três com insuficiência valvular mitral ligeira. Em Paris, Chbeir et al.²² obtiveram relação estatisticamente significativa entre resistência à IGIV, AAC e achados na ecografia cardíaca inicial, tais como derrame pericárdico, hiperecogenicidade das coronárias e dilatação coronária. Os autores desse estudo não consideraram a hiperecogenicidade e o afunilamento das coronárias como fatores relevantes, visto que são achados subjetivos, pouco reprodutíveis e podem ser encontrados tanto em doenças febris como em crianças saudáveis.²³ Na fase crônica, um paciente manteve envolvimento do sistema de condução e dilatação do VE e outro ficou com hipertrofia do VE. As repercussões cardíacas a longo prazo na DK estão ainda pouco esclarecidas. Friedman et al.⁶ mostraram maior ocorrência de efeitos adversos cardíacos a longo prazo, tais como morte, transplante cardíaco, cirurgias de *bypass* coronário e angioplastia primária em pacientes com DK que desenvolveram AAC com *scores z* superiores e que foram resistentes à IGIV. Um estudo realizado por Holve et al.⁸ revelou baixa incidência de efeitos adversos cardíacos até os 21 anos de idade, mas uma maior probabilidade de desenvolver hipertensão arterial após os 15 anos de idade.

Os modelos validados no Japão apresentaram fraca utilidade clínica no presente estudo (Tabela 4). O modelo com maior especificidade foi o de Sano, embora com sensibilidade muito baixa e apenas com um pequeno número de casos incluído. O modelo de Egami foi o mais sensível para esta amostra, mas, ainda assim, insuficiente para ser validado. Na base dessa diferença de resultados, pode estar o componente genético. Aliás esses resultados vão ao encontro de outros trabalhos realizados fora do Japão, em que nenhum deles conseguiu validar os modelos nas suas amostras.^{10,14-17,20} É necessário levar em consideração ainda que existiram algumas diferenças no desenho do estudo

relativamente aos modelos japoneses, nomeadamente aplicados apenas a pacientes com DK clássica. Um estudo japonês falhou em validar os modelos em uma amostra de pacientes apenas com DK atípica.²⁴ O modelo de Kobayashi foi validado na população japonesa com uma sensibilidade de 0,86 e especificidade de 0,67.¹¹ Ao contrário do presente estudo, a IGIV foi administrada na dose de 1 g/kg em dois dias consecutivos e foi considerada resistência se febre persistente após 24 horas de início de terapêutica, ou se recrudescência com sintomas após período apirético. O modelo de Egami foi validado com uma sensibilidade de 0,78 e especificidade de 0,76; no entanto, foi definida resistência se ausência de diminuição do valor de PC-R em mais de 50% e persistência da febre 48 horas após administração de IGIV.¹² Loomba et al.²⁵ não conseguiram validar o modelo de Egami, mesmo aplicando-o separadamente à DK clássica, atípica e por etnias. O modelo de Sano, validado com uma sensibilidade de 0,77 e especificidade de 0,86, foi o único dos três a ajustar o tamanho dos AAC à superfície corporal.¹³ No entanto, também usou administração de IGIV na dose de 1 g/kg em 2 dias consecutivos e definiu resistência se persistência de febre após 24 horas do término da terapêutica.

Este trabalho apresenta as limitações inerentes ao fato de ser um estudo retrospectivo e com uma amostra de tamanho reduzido.

Conclusão

A PC-R e a VS são variáveis independentes que mostraram tendência preditora de resistência à IGIV com pontos de corte ótimos de 15,1 mg/dL e 90,5 mm/h, respectivamente. Existe, no entanto, necessidade de um estudo com uma amostra de dimensões adequadas para validar um modelo baseado nesses dois dados analíticos. As complicações cardíacas não se resumem às artérias coronárias, devendo ser mais abrangentes o estudo e o seguimento desses pacientes. Os modelos validados para a população japonesa apresentam utilidade muito limitada na amostra deste estudo, reforçando ainda mais a necessidade e a importância de novas abordagens.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Faim D, Henriques C, Brett A, Francisco A, Rodrigues F, Pires A; Obtenção de dados: Faim D, Henriques C; Análise e interpretação dos dados: Faim D, Brett A, Francisco A; Análise estatística e Redação do manuscrito: Faim D; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Faim D, Brett A, Francisco A, Rodrigues F, Pires A.

Potencial Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1738-49.
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):927-99.
3. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K, et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. *Pediatr Int*. 2018;60(6):581-7.
4. Pinto FF, Laranjo S, Carmo MM, Brito MJ, Ferreira RC. Twelve years of Kawasaki disease in Portugal: epidemiology in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(4):364-8.
5. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young. American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114(6):1708-33.
6. Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, Tang A, Berry E, Tremoulet AH, et al. Coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: risk factors for progressive disease and adverse cardiac events in the US population. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003289.
7. Hamza HS, Rouff WA, Zaher AZ, Agha HM. Acute Kawasaki disease with emphasis on the echocardiographic profile: a single center experience. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018;2017(3):e201727.
8. Holve TJ, Patel A, Chau Q, Marks AR, Meadows A, Zaroff JG. Long-term cardiovascular outcomes in survivors of Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2014;133(2):e305-11.
9. Saneemehri S, Baker K, So T-Y. Overview of pharmacological treatment options for pediatric patients with refractory Kawasaki disease. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(3):163-77.
10. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011;158(5):831-5.
11. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113(22):2606-12.
12. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006;149(2):237-40.
13. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr*. 2007;166(2):131-7.
14. Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart CJ, Levin M, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2015;100(4):366-8.
15. Jakob A, von Kries R, Horstmann J, Hufnagel M, Stiller B, Berner R, et al. Failure to predict high-risk Kawasaki disease patients in a population-based study cohort in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(9):850-5.
16. Arane K, Mendelsohn K, Mimouni M, Mimouni F, Koren Y, Simon DB, et al. Japanese scoring systems to predict resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease were unreliable for Caucasian Israeli children. *Acta Paediatr*. 2018;107(12):2179-84.
17. Chantasiriwan N, Silvilairat S, Makonkawkeyoon K, Pongprot Y, Sittiwangkul R. Predictors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease. *Paediatr Int Child Health*. 2018;38(3):209-12.
18. Kim BY, Kim D, Kim YH, Ryoo E, Sun YH, Jeon IS, et al. Non-responders to intravenous immunoglobulin and coronary artery dilatation in Kawasaki disease: predictive parameters in Korean children. *Korean Circ J*. 2016;46(4):542-9.
19. Shin J, Lee H, Eun L. Verification of current risk scores for Kawasaki disease in Korean children. *J Korean Med Sci*. 2017;32(12):1991-6.
20. Rangel MA, Soares D, Santos H, Rodrigues L, Carriço A, Moreira D. Preditores clínico-analíticos da doença de Kawasaki refratária à Imunoglobulina endovenosa. *Acta Pediátrica Port*. 2018;49(2):152-60.
21. Galeotti C, Kaveri SV, Cimaz R, Koné-Paut I, Bayry J. Predisposing factors, pathogenesis and therapeutic intervention of Kawasaki disease. *Drug Discov Today*. 2016;21(11):1850-7.
22. Chbeir D, Gaschignard J, Bonnefoy R, Beyler C, Melki I, Faye A, et al. Kawasaki disease: abnormal initial echocardiogram is associated with resistance to IV Ig and development of coronary artery lesions. *Pediatr Rheumatol Online J. Pediatric Rheumatol*. 2018;16(1):48.
23. Rabinowitz EJ, Rubin LG, Desai K, Hayes DA, Tugertimur A, Know E, et al. Examining the utility of coronary artery lack of tapering and perivascular brightness in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(1):147-53.
24. Kanamitsu K, Kakimoto H, Shimada A, Nakata Y, Ochi H, Watanabe H, et al. Verification of risk scores to predict i.v. immunoglobulin resistance in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2016;58(2):146-51.
25. Loomba RS, Raskin A, Gudauskas TM, Kirkpatrick E. Role of the egami score in predicting intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among different ethnicities. *Am J Ther*. 2016;23(6):e1293-9.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons