

Artigo de Revisão Bibliográfica

DOENÇA DE KAWASAKI: DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO

Maria Adriana Paias da Silva Torres Rangel

6º Ano Profissionalizante – Mestrado Integrado em Medicina

Orientadora: Dra. Margarida Maria dos Santos Guedes Carolino

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria do CHP e Professora Convidada do ICBAS

Maio de 2011

DOENÇA DE KAWASAKI: DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO

Maria Adriana Paias da Silva Torres Rangel

6º Ano Profissionalizante – Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Centro Hospitalar do Porto

Morada: Rua das Oliveiras, nº 260, hab. 4.1, 4475-714 Maia

Correio electrónico: mariaadrianarangel@hotmail.com

Orientadora: Dra. Margarida Maria dos Santos Guedes Carolino

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria do CHP e Professora Convidada do ICBAS

Maio de 2011

Índice

RESUMO.....	3
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO	5
EPIDEMIOLOGIA – O QUE NOS DIZ DA ETIOLOGIA.....	7
DIAGNÓSTICO	8
Manifestações clínicas.....	9
Alterações laboratoriais.....	11
Doença de Kawasaki Incompleta ou Atípica	12
SEQUELAS CARDIOVASCULARES E SUA ABORDAGEM	16
Identificação e Classificação das AAC	17
TRATAMENTO.....	20
SEGUIMENTO	22
Doentes sem AAC ou com AAC transitórias (Grupos de risco I e II)	23
Doentes com AAC persistentes (Grupo de risco \geq III)	25
CONCLUSÃO	28
AGRADECIMENTOS	30
BIBLIOGRAFIA	31
ANEXO 1	44

RESUMO

Introdução: A doença de Kawasaki é uma vasculite aguda auto-limitada, de etiologia desconhecida, mais frequente em lactentes e crianças pequenas. Com predileção para o sistema arterial coronário, é a este nível que as sequelas mais temidas da doença ocorrem, nomeadamente, aneurismas das artérias coronárias. Actualmente a doença de Kawasaki é a principal causa de cardiopatia adquirida da criança nos países desenvolvidos, contribuindo para a morbidade e mortalidade cardiovasculares no adulto.

Objectivo: Revisão bibliográfica sobre Doença de Kawasaki, dando ênfase aos critérios de diagnóstico, sequelas e seguimento dos doentes.

Desenvolvimento: Inicialmente descrita em 1967, a doença de Kawasaki é desde então diagnosticada com base em critérios clínicos. Embora sejam importantes, os critérios clínicos classicamente descritos nem sempre estão presentes em número suficiente e surgem de forma sequencial, exigindo um elevado grau de suspeição. As anormalidades das artérias coronárias surgem mesmo quando os critérios clássicos não são preenchidos, sobrevivendo a necessidade de atentar a outros sinais e sintomas e de proceder a determinados exames complementares, como ecocardiograma, com o objectivo de confirmar o diagnóstico em situações suspeitas, permitindo um tratamento atempado e uma melhoria do prognóstico, nomeadamente no que se refere à diminuição de incidência de aneurismas coronários. Realizado o diagnóstico, o seguimento dos doentes é controverso, uma vez que o curto tempo decorrido até à actualidade não permite tirar conclusões definitivas quanto às sequelas a longo prazo e risco cardiovascular inerente.

Conclusão: Garantir o diagnóstico e tratamento atempados é, actualmente, a melhor forma de prevenção das sequelas cardíacas. Posteriormente, o seguimento a longo prazo de todas as crianças é aconselhado.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Kawasaki; crianças; critérios clínicos; ecocardiograma; *score-z*; seguimento; aterosclerose.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAC	– Anormalidades das artérias coronárias
AHA	– American Heart Association
CD	– Coronária Direita
CE	– Coronária Esquerda
CHP	– Centro Hospitalar do Porto
Cx	– Artéria Circunflexa
DA	– Descendente Anterior
DK	– Doença de Kawasaki
DP	– Descendente Posterior
EAM	– Enfarte Agudo do Miocárdio
Eco2D	– Ecocardiograma de duas dimensões
EUA	– Estados Unidos da América
IC	– Insuficiência Cardíaca
MS	– Morte Súbita
MSJ	– Ministério da Saúde Japonesa
SCA	– Síndromes Coronárias Agudas

ABSTRACT

Introduction: Kawasaki disease is a self-limited vasculitis, of unknown etiology, more frequent in infants and young children. With preference for the coronary arterial system, it is here that the most feared consequences of the disease occur, namely, coronary artery aneurisms. In our days, Kawasaki Disease is the leading cause of acquired heart disease in children in the developed countries, contributing to cardiovascular morbidity and mortality in adults.

Purpose: Literature review on Kawasaki disease, emphasizing the diagnostic criteria, sequels and follow-up of patients.

Development: First described in 1967, Kawasaki disease is since then diagnosed based on clinical criteria. Although important, classically described clinical criteria are not always present at a sufficient number and appear sequentially, requiring a high index of suspicion. Coronary artery abnormalities arise even when the classical criteria are not met, forcing to pay attention to other signs and symptoms and to perform certain tests, such as echocardiogram, in order to confirm the diagnosis in suspicious situations, allowing a timely treatment and a better prognosis, particularly with regard to coronary aneurysms incidence reduction. After the diagnosis is made, the follow-up is controversial, since the short period of time since its first description, does not allow drawing definitive conclusions about long-term sequela and cardiovascular risk.

Conclusion: Assure a timely diagnosis and treatment is, currently, the best way to prevent cardiac sequela. Thereafter, the long term follow-up is advice to all children.

KEY-WORDS: Kawasaki Disease; children; clinical criteria; echocardiogram; z-score; follow-up; atherosclerosis

INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite aguda e auto-limitada, de etiologia desconhecida, a qual poderá originar sequelas cardiovasculares, designadamente ao nível das coronárias, com elevada morbidade e mortalidade. ⁽¹⁾

Inicialmente descrita no Japão em 1967, por Tomisaku Kawasaki, como uma síndrome linfo-mucocutânea que em cerca de 80% dos casos atingia crianças com menos de cinco anos de idade, só mais tarde se associaram as complicações cardíacas a esta síndrome. ^(2,3) Em Portugal, a primeira publicação sobre esta patologia remonta a 1981, por Lemos e colaboradores. ⁽⁴⁾

A seguir à púrpura de *Henoch-Schonlein*, a DK constitui a vasculite mais comum da infância. ^(5,6) Actualmente é a principal causa de cardiopatia adquirida da criança nos países desenvolvidos, ^(1,7) por sua vez contribuindo para a morbidade cardiovascular do adulto.

Ao contrário de outras vasculites, os sinais e sintomas da doença são auto-limitados e muito raramente recorrem, no entanto, a inflamação vascular difusa que acompanha a doença, pode originar sequelas a longo prazo. As anormalidades das artérias coronárias (AAC) são as complicações mais temidas da DK, ocorrendo em aproximadamente 15 a 25% das crianças não tratadas, mas surgindo em apenas cerca de 4 a 8% das crianças que recebem tratamento atempado. ⁽⁶⁻⁸⁾ Os pacientes com AAC podem desenvolver trombose ou estenose associadas aos aneurismas, com risco aumentado para síndromes coronárias agudas (SCA), morte súbita (MS) e insuficiência cardíaca (IC) ⁽⁹⁾ – sendo o enfarte agudo do miocárdio (EAM) a principal causa de mortalidade nestes doentes. ⁽¹⁰⁾ A mortalidade é maior no primeiro ano após a doença – associada à vasculite e estado de hipercoagulabilidade –, mas podendo, contudo, ocorrer vários anos depois. ⁽¹¹⁾

A incidência de aneurismas coronários como sequela da DK tem vindo a diminuir, em coincidência com a evolução da terapêutica. A taxa de mortalidade das crianças com DK era superior a 1% em 1974, sendo actualmente 0,01%. ^(12,13) Em contrapartida, o número de adultos com história prévia de DK tenderá a aumentar progressivamente. Gordon e colaboradores (2009) dão-nos uma noção da importância do problema ao estimarem a existência de cerca de 24 000 jovens adultos nos EUA com história de DK,

uma subestimativa admitindo-se que haja um número significativo de casos não diagnosticados. ⁽¹⁴⁾

Pelo facto de existir um tratamento bastante eficaz na prevenção das sequelas cardiovasculares, o diagnóstico precoce e o tratamento atempado, são pontos-chave na abordagem desta patologia, tendo em vista, designadamente, a diminuição de AAC resultantes. Não obstante, dados recentes sugerem que a população com história de DK, mesmo que sem sequelas permanentes, possa constituir um grupo de risco para doença cardiovascular, incluindo SCA e progressão acelerada da aterosclerose, pelo que a abordagem destes doentes e a necessidade de seguimento a longo prazo precisa ser estabelecida.

A presente dissertação tem como objectivos rever a literatura sobre aspectos actuais da DK no que se refere fundamentalmente:

- 1) às manifestações clínicas e exames auxiliares que fundamentam o diagnóstico clínico atempado com implicações na diminuição da incidência de sequelas cardíacas e,
- 2) à abordagem das sequelas cardiovasculares e seguimento dos doentes.

EPIDEMIOLOGIA – O QUE NOS DIZ DA ETIOLOGIA

A incidência varia de 3-8 a 112 por 100 000 crianças com menos de cinco anos de idade, de acordo com a área geográfica em causa, sendo mais prevalente no Japão e em crianças com ascendência japonesa. ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Em Portugal, as casuísticas rondam os 8,2 por 100 000 crianças. ⁽¹⁸⁻²⁰⁾

É mais comum no sexo masculino (1,5-1,7:1), e 76 a 85% dos casos ocorrem em crianças com idades inferiores a cinco anos – sendo a idade média para o diagnóstico os dois anos (pico 6-8 meses) e decrescendo gradualmente. ^(15,21) É mais comum no Inverno e nos primeiros meses da Primavera, com maior pico no Inverno, ^(7,21) mas esta distribuição é variável. ⁽²²⁾

A apresentação clínica, o curso auto-limitado, a sazonalidade, epidemiologia e grupo etário em que é mais prevalente (coincidente com uma imaturidade imunológica transitória), bem como a ocorrência de surtos e aglomeração de casos, são compatíveis com uma etiologia infecciosa. Contudo, ainda nenhum agente infeccioso foi consistentemente associado à doença. ⁽²²⁻²⁴⁾

A variabilidade racial (mais prevalente nos asiáticos, intermédia nos africanos e hispânicos e menor nos caucasianos), a maior prevalência entre irmãos de crianças afectadas e famílias com história positiva (risco relativo aproximadamente dez vezes maior), sugerem uma possível susceptibilidade genética. ^(1,22,25)

Pela marcada resposta inflamatória e semelhança clínica com a síndrome do choque tóxico, uma teoria sobre superantigénio suscitou grande interesse. ⁽²⁶⁻²⁸⁾ Tais superantigénios provocam uma activação policlonal das células B, uma estimulação maciça de linfócitos T circulantes e a produção intensiva de citocinas. ⁽²⁹⁾ Contudo, nenhuma evidência consistente suportando esta hipótese foi estabelecida. ^(30,31) Posteriormente, foi sugerida uma activação imune oligoclonal (como resposta a um antigénio convencional), em vez de policlonal. ⁽³²⁾

Considerando os dados sobre epidemiologia, a fisiopatologia e o tratamento, o consenso actual é de que a DK seja causada por um agente infeccioso (ou vários), amplamente distribuído, que desperta uma resposta imunológica anormal em indivíduos geneticamente susceptíveis.

DIAGNÓSTICO

Sendo a etiologia desconhecida e não existindo nenhum teste de diagnóstico específico ou característica clínica patognomónica, o diagnóstico têm-se baseado em critérios clínicos estabelecidos por Kawasaki (tabela 1).

A síndrome caracteriza-se por febre prolongada, conjuntivite não exsudativa, alterações dos lábios e mucosa oral, alterações das extremidades, exantema e adenomegalia cervical. A dificuldade diagnóstica é aumentada pelo facto destas características clínicas evoluírem temporal e sequencialmente, exigindo um elevado índice de suspeição e, muitas vezes, uma atitude expectante. ^(5,7,33)

O diagnóstico pode ser efectuado numa criança com febre persistente há cinco dias e com pelo menos quatro critérios clássicos. Quando existem AAC no Ecocardiograma de duas dimensões (Eco2D) ou na angiografia, o diagnóstico pode ser feito na presença de febre e menos de quatro critérios. ^(1,2,34) Em algumas situações é possível realizar o diagnóstico com ≤ 4 dias de febre. ⁽³⁵⁾

Tabela 1 - Critérios Clínicos Clássicos

Febre persistente (≥ 5 dias)

Presença de pelo menos 4 das seguintes características:

- Alterações nas extremidades
 - Fase Aguda: eritema das plantas e palmas com ou sem endurecimento doloroso;
 - 2-3ª semana: descamação periungueal.
- Exantema polimórfico: erupção maculo-papular (é a forma de apresentação mais frequente), urticariforme, escarlatiniforme, eritema multiforme ou micropustular. Bolhas ou vesículas devem levantar outra hipótese de diagnóstico.
- Conjuntivite bilateral não exsudativa, subtil e progressiva. Envolve caracteristicamente a conjuntiva bulbar e não é dolorosa, podendo existir alguma fotofobia, secundária a uveíte.
- Alterações dos lábios e da mucosa oral: eritema (dos lábios e/ou mucosa orofaríngea), fissuração, descamação, língua em framboesa.
- Linfadenopatia cervical ($> 1,5$ cm de diâmetro), normalmente unilateral, dura e indolor à palpação.

Exclusão de outras patologias com achados clínicos semelhantes

Sendo o diagnóstico exclusivamente clínico, a sua afirmação obriga à exclusão de outras patologias com manifestações que podem ser sobreponíveis, nomeadamente outras doenças exantemáticas da infância, como a escarlatina, o sarampo e a síndrome do choque tóxico, ou outras doenças mucocutâneas como o Síndrome de Stevens-Johnson e doença por adenovírus. ^(19,36)

Manifestações clínicas

Por norma, a DK inicia-se abruptamente, sem fase prodrômica, ⁽³⁷⁾ no entanto, pode ser precedida (em cerca de 10 dias) por um quadro respiratório ou gastrointestinal. ⁽³⁸⁾ Os profissionais de saúde devem estar cientes desta possibilidade, evitando que este quadro leve à exclusão ou atraso no diagnóstico.

Iniciando-se, a DK apresenta uma evolução trifásica: *aguda*, *subaguda* e de *convalescença*. Na fase aguda (1 a 2 semanas) ocorre a febre e os demais critérios clássicos de diagnóstico, além de outros achados (tabela 2). Na fase subaguda (entre as 2 e as 6 semanas), a febre, o exantema e a linfadenopatia têm resolução, surgindo a descamação periungueal, a trombocitose e dando-se a formação de aneurismas, sendo esta a fase de maior risco de morte súbita. Na fase da convalescença (6 às 8 semanas), os sinais clínicos desaparecem e há uma normalização da velocidade de sedimentação (VS). Com o tratamento, esta evolução trifásica é alterada, com uma diminuição marcada da duração das duas primeiras fases, sendo a fase sub-aguda praticamente assintomática. ^(6,39)

A febre está invariavelmente presente em todas as crianças. É alta (pico $\approx 39^{\circ}\text{C}$, podendo ser superior), remitente e acompanhada de extrema irritabilidade. ^(10,39) Sem terapia apropriada, mantém-se por cerca de onze dias, raramente até às 2-3 semanas, não cedendo com anti-piréticos ou antibióticos, mas cessando habitualmente em dois dias com tratamento adequado. ^(6,16) O primeiro dia de aparecimento de febre é considerado o primeiro dia de doença – D1. ⁽¹⁾

Para além dos critérios clínicos clássicos, outras manifestações clínicas ocorrem com relativa frequência na DK (tabela 2). Se por um lado, esta possível a associação com outras manifestações clínicas muito diversas, como artrite, meningite asséptica e outras, pode dificultar o diagnóstico, atrasando a instituição da terapêutica; por outro lado, possibilita aumentar a suspeição diagnóstica em certas crianças que não completam o

número mínimo de critérios clínicos clássicos, caso os profissionais de saúde tenham conhecimento da sua possível ocorrência na DK.

Tabela 2 – Manifestações clínicas, laboratoriais e imagiológicas na DK (1, 12, 36, 45-48)

1. Cardiovascular: auscultação (sopro; ritmo de galope; sons cardíacos abafados), alterações do ECG (intervalos PR ou QT prolongados, onda Q anormal, complexos QRS de baixa voltagem, alterações do segmento ST, arritmias); Radiografia torácica (cardiomegalia); Eco2D (efusão pericárdica, aneurismas coronários) angina de peito ou EAM; aneurismas das artérias periféricas.
2. Gastrointestinal: diarreia; vômitos; dor abdominal; hidrópsia da vesícula biliar; ílio paralítico; icterícia ligeira; hepatomegalia; elevação ligeira das transaminases; abdómen agudo (raro).
3. Hematológico: Leucocitose com predomínio de neutrófilos; trombocitose; aumento da PCR e VS; hipoalbuminémia; diminuição ligeira da Hb e do Htc; alteração do perfil lipídico (diminuição do colesterol total, HDL e apolipoproteína AI, aumento da LDL e triglicerídeos).
4. Urinário: proteinúria; piúria estéril.
5. Cutâneo: vermelhidão e crosta do local de inoculação da vacina do BCG; pequenas pústulas; linhas de *Beau* nas unhas (1-2 meses após D1).
6. Respiratório: tosse; rinorreia; alterações na radiografia pulmonar (maioritariamente intersticiais).
7. Articular: artrite e/ou artralgia poliarticular com atingimento de pequenas e grandes articulações; edema.
8. Neurológico: pleiocitose do LCR; irritabilidade; convulsões; paralisia do nervo facial periférico; surdez sensorineural transitória.
9. Oftalmológico: uveíte.

* ECG (*electrocardiograma*); PCR (*Proteína C-Reactiva*); Hb (*hemoglobina*); Htc (*hematócrito*); LCR (*Líquido Cefalo-raquidiano*)

A irritabilidade é um importante sinal que nem sempre é tomado em consideração, surgindo com elevada frequência, ^(22,40,41) especialmente nos lactentes, que se apresentam caracteristicamente mais inquietos e irritáveis que outras crianças com doenças febris. ^(33,42)

Eritema e encaroçamento do local de inoculação da vacina do BCG, é um sinal relatado como pouco frequente em alguns estudos, ^(1,22,41) mas que poderá ser mais frequente em Portugal onde esta vacina faz parte do plano nacional de vacinação. ⁽¹⁸⁾

As manifestações cardiovasculares podem ser proeminentes na fase aguda da DK. ⁽¹⁾ À auscultação é comum a existência de um precórdio hiperdinâmico, taquicardia, ritmo de galope e/ou um sopro inocente. Estas alterações podem ser secundárias à febre, à anemia ou a uma depressão da contractilidade do miocárdio que ocorre na miocardite, esta muito comum na DK. ^(43,44)

Sintomas gastrointestinais, hepatomegalia e icterícia são relativamente frequentes, tal como, em aproximadamente 5-20% dos casos, hidrópsia da vesícula biliar – situações que são resolvidas com a administração de imunoglobulina não necessitando de tratamento específico. Estas manifestações atípicas, bem como abdómen agudo, irritação meníngea, pneumonia, alterações radiológicas pulmonares, podem ser a forma principal de apresentação de alguns casos de DK. ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾

Alterações laboratoriais

Apesar de inespecíficos e comuns a muitas doenças infecciosas da infância, os exames laboratoriais podem ser uma ferramenta útil, pela elevada frequência com que surgem e por serem consistentes com um estado inflamatório agudo. ⁽¹⁾

A leucocitose é típica na fase aguda ⁽¹⁾ e caracteristicamente mais acentuada em lactentes com menos de seis meses de idade. ^(49,50) A leucopenia pode ocorrer, mas é rara. ⁽¹⁾ Por volta da segunda semana, com pico na terceira, é comum o desenvolvimento de trombocitose, com o número de plaquetas rondando valores entre 500 000 a um milhão/mm³. ^(1,51) Precedendo esta elevação na contagem de plaquetas, há um aumento no nível sérico de trombopoietina, que se torna indetectável na segunda semana. ⁽⁵²⁾

A elevação dos reagentes de fase aguda, como seja a VS e a PCR, é praticamente universal na DK. ^(1,10) Estes marcadores, embora não específicos, estão aumentados num grau bastante superior ao que é habitual numa infecção de etiologia vírica. ^(51,53,54) A evidência clínica sugere que quando a contagem de plaquetas e dos reagentes de fase aguda têm valores normais após D7, o diagnóstico de DK é improvável. ^(1,55)

A nível da bioquímica hepática, pode ocorrer uma elevação das transaminases e hiperbilirrubinémia. Hipoalbuminémia é comum e está associada a uma fase aguda da doença severa e prolongada. ⁽¹⁾

Na fase sub-aguda existe, com frequência, uma alteração nos lipídeos plasmáticos, com diminuição do colesterol total, HDL e apolipoproteína AI, aumento da LDL e triglicéridos. ^(54,56)

A miocardite pode ser evidenciada pelo aumento do BNP e NT-proBNP, pelo que o doseamento destes marcadores é útil para o diagnóstico. ^(44,47)

Doença de Kawasaki Incompleta ou Atípica

Falar no diagnóstico, torna indispensável a referência aquelas crianças que não preenchem o número mínimo de critérios clássicos necessários ao diagnóstico, casos que têm sido designados Incompletos ou Atípicos. ^(1,7) A classificação de DK atípica poderá ser reservada para os que apresentam manifestações atípicas, reservando o termo incompleto para os que têm <4 critérios clássicos. ⁽⁴⁶⁾

As formas incompletas e atípicas colocam o problema de, por um lado, não existir evidência clínica suficiente para o diagnóstico e, por outro lado, uma atitude expectante demasiado longa, poder levar à ocorrência de complicações como as AAC. Por este motivo, a DK deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial de qualquer criança com febre inexplicada de duração superior a 4 dias associada a qualquer um dos critérios clássicos, não devendo os critérios clássicos ser entendidos como condições absolutas necessárias ao diagnóstico. ^(1,58)

A DK incompleta tem um diagnóstico mais tardio e mais dias de febre à apresentação, quando comparada com aquela que completa os critérios, ⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ é mais comum em lactentes e naquelas com mais de nove anos de idade, ^(49,62) grupos etários onde o risco de desenvolverem AAC é também maior. ^(24,62-65) Nas crianças mais velhas, este risco está directamente relacionado com uma dificuldade e atraso no diagnóstico, bem como uma falha na resposta à imunoglobulina, enquanto nos lactentes parece dever-se não apenas a um atraso no diagnóstico, mas também a uma imaturidade do sistema

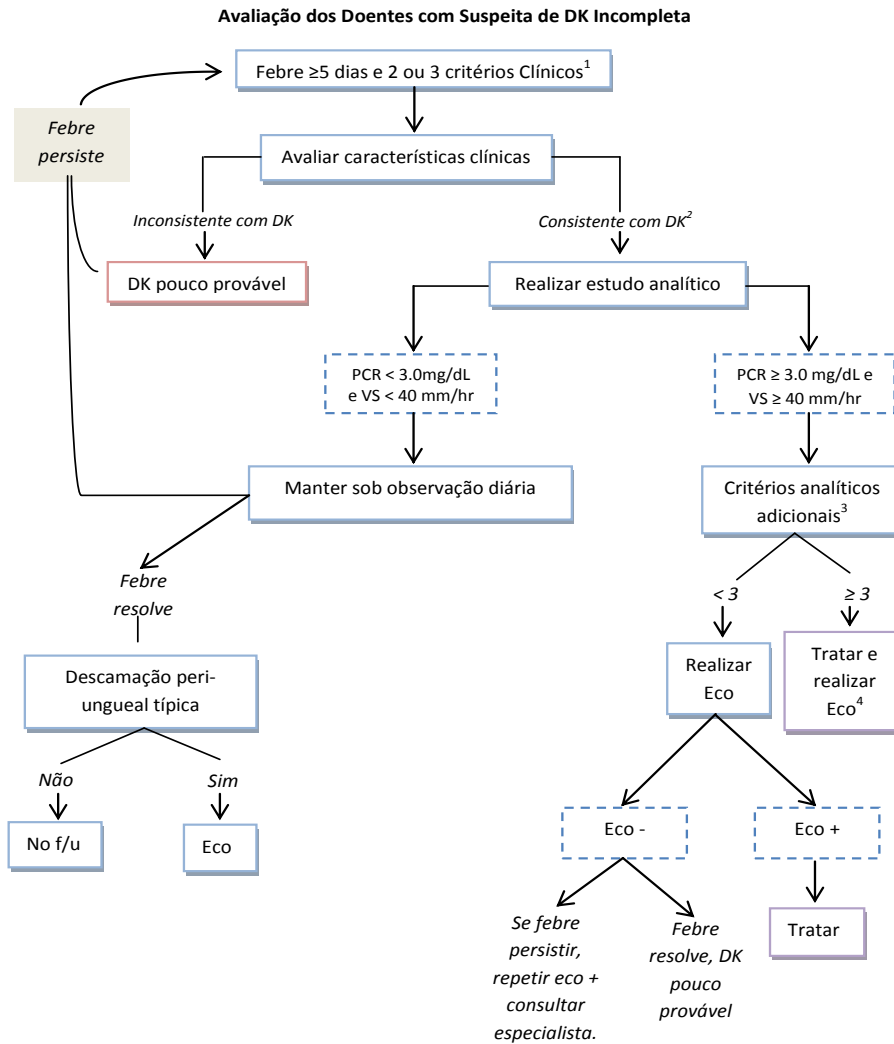
imunológico e a um perfil laboratorial adverso (diminuição da albumina e do hematócrito, níveis mais altos de trombocitose e leucocitose).^(66,67)

A importância de um diagnóstico atempado deve-se, essencialmente, aos benefícios da administração precoce de imunoglobulina na prevenção do desenvolvimento de AAC – a administração antes de D10 reduz significativamente o risco (6% vs. 27%, $p < 0,001$), sendo este um factor de risco independente para a formação de aneurismas.^(65,68-70)

Num estudo por Wilder e colaboradores (2007),⁽⁷¹⁾ quando examinados os *factores sócio-demográficos* que poderiam influenciar o desenvolvimento de AAC na DK, o único factor de risco encontrado foi o diagnóstico tardio, maioritariamente dependente do atraso no diagnóstico por parte do médico, mas não associado ao atraso na procura de auxílio pelos cuidadores das crianças. O diagnóstico tardio está também associado a múltiplas visitas a outros médicos/hospitais e um número insuficiente de critérios clínicos.^(65,71) Por este motivo, é importante que o profissional de saúde tenha conhecimento dos critérios clínicos e esteja informado da existência de casos incompletos/atípicos, potenciais fontes de AAC, evitando o atraso no diagnóstico. Apesar de não ser o único factor de risco para o desenvolvimento das AAC, a diminuição do tempo decorrido entre o início dos sintomas e a administração de imunoglobulina, é possivelmente um dos factores de risco no qual o profissional de saúde pode intervir eficazmente.

No sentido de auxiliar no diagnóstico e aumentar a detecção das formas incompletas/atípicas, a *AHA* elaborou um algoritmo de abordagem das crianças com febre de causa inexplicada que não preenchem os critérios clínicos clássicos (ilustração 1).

Nos lactentes com menos de 6 meses de idade, justifica-se uma abordagem mais agressiva, com a realização de exames laboratoriais e ecocardiograma na presença febre prolongada, mesmo não existindo critérios suficientes, uma vez que, conforme elucidado atrás, há uma maior incidência de formas incompletas e maior risco de AAC nesta faixa etária, associado a um diagnóstico muitas vezes tardio ($> D10$).^(49,58,61,62) Nas crianças mais velhas, importa aumentar o índice de suspeição, já que o diagnóstico muitas vezes nem é considerado.^(62,67)



¹Lactentes ≤ 6 meses de idade inclusive, com febre ≥ 7 dias sem outra explicação, devem realizar testes laboratoriais mesmo que não existam características clínicas clássicas da DK e, se existirem sinais de inflamação sistêmica, devem também realizar ecocardiograma;

²Características apresentadas na tabela 1 e 2;

³Critérios analíticos adicionais: Albumina $\leq 3\text{g/dL}$; anemia para a idade; elevação das transaminases; plaquetas após o D7 $\geq 450\ 000/\text{mm}^3$; Contagem de leucócitos $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$; urina com > 10 leucócitos/campo de maior ampliação;

⁴O tratamento pode ser administrado antes do ecocardiograma ser realizado.

Ilustração 1 - Avaliação dos Doentes com suspeita de DK Incompleta (adaptado de Newburger et al, 2004 ^[1])

As novas recomendações da AHA têm permitido uma melhor detecção das formas incompletas/atípicas da DK (70 vs. $\geq 97\%$), possibilitando que cada vez mais crianças recebam tratamento adequado e atempado e, por conseguinte, esperando-se que a incidência de AAC diminua, ^(60,68) conforme ocorrido nos últimos anos, ⁽¹³⁾ e a incidência da DK aumente. ^(15,17,72)

Na opinião dos peritos na área da cardiologia e cardiologia pediátrica, segundo a entrevista realizada no âmbito da presente dissertação (informação não publicada), há a

opinião de que o algoritmo permite, de facto, uma melhor detecção de casos, além de ser de fácil aplicação.

Conforme se pretendeu alertar, as formas incompletas e atípicas constituem um desafio diagnóstico, que se acentua pela inexistência de um teste específico ou sintomas e sinais patognomónicos. No entanto, o risco de desenvolver AAC mantém-se e é aumentado pelo diagnóstico, com frequência, mais tardio. A abordagem destes doentes é ainda controversa, fazendo-se uso cada vez mais frequente das características clínicas *atípicas* e achados laboratoriais para suportar o diagnóstico, no entanto, a validade e utilidade destas ainda não está comprovada. Contudo, dados como a elevação dos reagentes de fase aguda, leucocitose, trombocitose e piúria estéril, são achados bastante frequentes, podendo servir de reforço positivo.

Alguns autores sugerem que seria benéfico incorporar, nos critérios de diagnóstico, algumas das características clínicas menos comuns e achados laboratoriais como critérios *minor*, sendo os clássicos considerados critérios *major*, argumentando que tal medida aumentaria a sensibilidade do diagnóstico sem prejuízo acentuado da especificidade.^(42,46,48)

SEQUELAS CARDIOVASCULARES E SUA ABORDAGEM

As sequelas *major* da DK são cardiovasculares, mais especificamente, a nível do sistema arterial coronário, mas podendo envolver qualquer porção, desde o miocárdio, válvulas, pericárdio e endocárdio. Por este motivo, os exames imagiológicos cardíacos são uma parte importante da avaliação destes doentes, nomeadamente durante a fase aguda da doença. ⁽⁷³⁾ Pela sua inocuidade, especificidade e sensibilidade, o ecocardiograma transtorácico é o método de eleição, e a primeira escolha, para avaliação cardíaca. ^(74,75) Prontamente acessível, o ecocardiograma permite uma visualização rápida e muito sensível da porção proximal das artérias coronárias, bem como medições fiáveis e reproduzíveis do lúmen interno dos vasos. ^(76,77)

O ecocardiograma deve ser realizado logo que haja suspeita de DK, sendo essencial na confirmação dos casos incompletos. ^(1,59) Mesmo que o estudo ecocardiográfico inicial seja aparentemente normal, serve de comparação para avaliações subsequentes, permitindo realizar um seguimento longitudinal apropriado das artérias coronárias, função ventricular e valvular. ⁽¹⁾ Um ecocardiograma normal na fase aguda da doença está também associado a melhor prognóstico. ^(78,79)

A avaliação ecocardiográfica deve focar-se na artéria coronária esquerda (CE) – segmento marginal, descendente anterior (DA) e circunflexa (Cx) – e na artéria coronária direita (CD) – segmentos proximal, médio e distal e descendente posterior (DP). Vai exigir múltiplos planos e posições para uma óptima visualização. Os locais mais comuns de formação de aneurismas são os segmentos proximais, atingindo mais frequentemente a DA e o segmento proximal da CD. ^(1,14) A avaliação ecocardiográfica deve incluir uma avaliação quantitativa do diâmetro dos vasos (evitando os locais de ramificação, já que é normal serem um local de dilatação) e, ainda, uma avaliação da função ventricular e valvular, do pericárdio e da raiz da aorta, também esta fonte de dilatações e aneurismas. ⁽⁸⁰⁾

Durante a fase aguda, as lesões vasculíticas das artérias coronárias são visíveis, através do ecocardiograma, como um aumento da intensidade dos ecos na parede arterial, evidentes por volta de D5/6, embora seja um achado com baixa sensibilidade e especificidade, passível de enorme variabilidade inter-observador. ⁽⁸¹⁾ Podem também surgir ectasias e ausência de *tapering* das artérias coronárias que auxiliam no diagnóstico precoce. ⁽¹⁾ A ocorrência de dilatação ou aneurisma dá-se a partir de D10, com pico entre a 3ª e 4ª semana de doença, pelo que a detecção de AAC pelo ecocardiograma não deve

atrasar o início do tratamento quando o diagnóstico é altamente provável, nem serve como critério para a decisão de administração de imunoglobulina. ^(1,76)

Identificação e Classificação das AAC

O principal objectivo do ecocardiograma é detectar as AAC, no entanto, para que tal detecção seja sensível, específica e fiável, devem existir critérios bem estabelecidos.

Para classificação das artérias coronárias como anormais foram inicialmente usados os critérios do MSJ (tabela 3). No entanto, estes critérios não se baseiam nas dimensões corporais da criança, estando já documentado que as dimensões das artérias coronárias aumentam com o aumento da superfície corporal, envolvem elementos com grande subjectividade (como a idade) e não têm em atenção qualquer contínuo ou evolução temporal, tratando-se de uma definição dicotómica (*AAC presente vs. ausente*) que não permite avaliar diferentes graus de envolvimento coronário. ⁽⁸²⁻⁸⁴⁾

Tabela 3 - Critérios do MSJ

O lúmen arterial é considerado anormal quando:

- . > 3mm em crianças com menos de 5 anos de idade
- . > 4 mm em crianças com ≥ 5 anos
- . lúmen 1,5 vezes maior que o lúmen do segmento adjacente
- . lúmen é claramente irregular

Daquelas crianças com classificação normal segundo os critérios clássicos Japoneses, Zorzi e colaboradores identificaram que 27% tinha pelo menos um diâmetro coronário dois desvios padrões acima da média para a superfície corporal (*score-z* > 2). ⁽⁸⁵⁾ Desde então, este e vários outros estudos, demonstraram que o rastreio ecocardiográfico segundo os critérios do MSJ leva a uma importante subestimativa e subdiagnóstico das AAC quando comparado com os *scores-z*, não conseguindo identificar todas as crianças que necessitam de tratamento. ⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾

Os *scores-z* permitem uma melhor avaliação e medição do envolvimento arterial no tempo e identificar até mesmo alterações subtis. ^(82,84) Um *score z* > 2,5 num dos segmentos é expectável em apenas $\approx 0,6\%$ da população sem DK e a experiência clínica sugere que o alargamento coronário noutras doenças febris é raro. ⁽⁸³⁾ Zorzi e colaboradores (1998) demonstraram ainda que, de uma modo geral, as crianças com DK apresentam dimensões das artérias coronárias ajustadas para a idade sempre significativamente superiores às das

crianças sem DK, mesmo que dentro dos valores normais ($<2,5$ DP). Estes achados são consistentes com a vasculite difusa que ocorre na fase aguda da doença. ⁽⁸⁵⁾ A classificação segundo os *score-z* tem também em conta as variações de tamanho conforme os diferentes segmentos e ramos – a CE é normalmente maior que a CD, e portanto os “*cutt-points*” baseados nas dimensões absolutas da CE não são aplicáveis à CD. Como os *scores-z* se baseiam no tamanho esperado *daquela* artéria para *aquelas* dimensões corporais, parecem ser uma melhor e mais fidedigna forma de classificar as AAC. ⁽⁸³⁾

Deste modo, é recomendado o uso de *scores-z*, como meio mais sensível, na avaliação ecocardiográfica da DK. ⁽¹⁾ Infelizmente, os *scores z* só estão disponíveis para a artéria marginal, segmento proximal da DA e segmento proximal da CD, pelo que o critério “*1,5 vezes maior que o segmento adjacente*” continua a ter grande utilidade para o diagnóstico de aneurismas nas restantes localizações. ⁽¹⁾

Segundo Gouveia e colaboradores (2005), ⁽¹⁸⁾ os *scores-z* não são geralmente utilizados em Portugal, embora das entrevistas realizadas com peritos da cardiologia e cardiologia pediátrica (informação não publicada), a prática actual no CHP seja a classificação das AAC segundo as dimensões corporais da criança.

Após sua identificação, os aneurismas são classificados *morfologicamente* como *fusiformes* (afecta toda a circunferência de um segmento vascular, resultando numa artéria difusa e simetricamente dilatada com diâmetros axial e lateral aproximadamente iguais) ou *saculares* (envolvendo uma secção da circunferência e resultando numa formação sacular na parede do vaso). ⁽⁸⁷⁾ Quando uma artéria tem um diâmetro superior ao normal (dilatada, sem aneurisma), com um diâmetro interno 1,5 vezes superior ao segmento adjacente, considera-se que estamos perante uma *ectasia* ou *dilatação*. ⁽⁸⁸⁾

Quanto ao *tamanho*, os aneurismas têm sido classificados como pequenos, médios e gigantes (Tabela 4).

Tabela 4 - Classificação dos aneurismas das artérias coronárias ^(1,12)

Aneurisma Pequeno ou dilatação: dilatação localizada com um diâmetro interno (θ_i) ≤ 4 mm <i>Se ≥ 5 anos, considera-se $\theta_i < 1,5$ vezes que o do segmento adjacente</i>
Aneurisma Médio: aneurisma com um $\theta_i > 4$ mm e ≤ 8 mm <i>Se ≥ 5 anos, considera-se $\theta_i \geq 1,5$ e < 4 vezes que o do segmento adjacente</i>
Aneurisma Gigante: aneurisma com um $\theta_i > 8$ mm <i>Se ≥ 5 anos, considera-se $\theta_i \geq 4$ vezes que o do segmento adjacente</i>

Apesar das recomendações da AHA aconselharem o uso de *scores-z*, a classificação dos aneurismas ainda é realizada com base no diâmetro interno do vaso, revelando alguma necessidade de uniformização destes parâmetros. Segundo Manliot e colaboradores (2010), o uso das dimensões absolutas do vaso, e não dos *scores-z*, na classificação dos aneurismas pode levar a uma sub-estimativa da lesão, que é tanto mais provável quando mais nova a criança; por conseguinte, conduzindo a um subdiagnóstico de aneurismas gigantes – um aspecto problemático já que a estes se associa um maior risco de complicações.⁽⁸³⁾

TRATAMENTO

O tratamento na fase aguda consiste na administração de imunoglobulina em alta dose única (2g/kg, infundida por um período de 10 a 12h) e ácido acetilsalicílico (30 a 100mg/kg, oralmente e dividida em quatro doses diárias, até à normalização dos parâmetros inflamatórios, reduzindo depois para 3-5mg/kg até à 6-8 semana ou indefinidamente se AAC presentes), visando diminuir a inflamação na parede das artérias coronárias e prevenir o desenvolvimento das AAC e a trombose.^(88,89)

Nos pacientes que mantêm a febre ou com recrudescimento após o tratamento, *DK-IGIV resistente* (10 a 20% dos casos), o tratamento é ainda controverso, estando aconselhada a repetição da dose de imunoglobulina,^(1,90) mas podendo administrar-se corticoterapia sistémica,^(91,92) ou uma combinação das duas, parecendo esta última ser mais eficaz.⁽⁹³⁾

A associação de corticoterapia ao tratamento inicial, parece diminuir mais rapidamente os níveis dos marcadores inflamatórios, com mais rápida resolução da febre,^(94,95) mas o seu uso ainda é controverso e não é aconselhado por rotina.⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ Novas abordagens destes casos estão ainda sob estudo, por exemplo, plasmaférese, agentes imunossuppressores, como infliximab.^(1,99)

A longo prazo e naqueles que desenvolveram sequelas, a prevenção dos SCA e restantes complicações é o principal objectivo, conseguido através de um seguimento adequado e medidas como a administração de anti-agregantes plaquetários, anti-coagulantes e procedimentos de revascularização.⁽⁸⁸⁾

Dada a severidade das complicações em conjunto com a eficácia e segurança do tratamento na fase aguda, uma alta sensibilidade nos critérios de selecção para tratamento é mais importante que uma alta especificidade, devendo contudo evitar-se o uso indiscriminado da imunoglobulina.⁽¹⁾ Um diagnóstico assertivo e um tratamento precoce podem diminuir em aproximadamente 20% o risco de desenvolver AAC – esta diminuição do risco é particularmente significativa se a imunoglobulina for administrada nos primeiros 10 dias de doença.^(65,68-70)

A incidência de aneurismas coronários como sequela da DK era 16,7% em 1983, quando a aspirina era o componente primordial do tratamento, mas diminuiu para 3,8% em 2007, assim que se verificou um aumento do uso de imunoglobulina em alta dose.⁽¹³⁾

O tratamento deve ser administrado a todas as crianças com febre há pelo menos 4 dias e ≥ 4 dos critérios clínicos principais. Nos casos incompletos/atípicos, se o ecocardiograma apresentar alterações, o tratamento deve ser implementado a todas as crianças com febre há menos de 10 dias, preferencialmente antes de D7, ⁽¹⁰⁰⁾ sem exceções, e nas crianças com febre de duração superior a 10 dias caso apresentem evidências laboratoriais de inflamação activa (PCR e VS). ⁽¹⁾ O tratamento deve também ser administrado nas crianças em que, na ausência de AAC, o diagnóstico é altamente provável – características clínicas típicas, elevação dos reagentes de fase aguda e ≥ 3 critérios analíticos adicionais.

SEGUIMENTO

O infiltrado inflamatório difuso que atinge o sistema arterial coronário diminui, após o décimo dia, mas a fragmentação da lâmina elástica interna e a lesão da média culminam na formação de dilatações e aneurismas coronários, ^(101,102) pelo que as AAC apenas aparecem por volta de D10. ⁽⁷³⁾

Posteriormente, as AAC sofrem mudanças acentuadas com o tempo – podem regredir, permanecer inalteradas ou progredir para lesões estenóticas ou trombosadas, sendo esta evolução dependente também do tamanho. Enquanto as dilatações coronárias (<5mm), em cerca de dois terços dos doentes, sofrem regressão durante a fase aguda da doença (<D30) sendo designadas *dilatações transitórias*, os aneurismas, com maior probabilidade, persistem na fase de convalescença sendo, quando assim sucede, designados de *sequelas*. ^(73,103)

No que diz respeito à evolução temporal, 50 a 70% das AAC regride dentro de um ou dois anos. ^(8,104,105) Após dois anos, as AAC raramente regredem, podendo desenvolver lesões estenóticas ou trombos. ^(8,106) A oclusão trombótica ocorre sobretudo nos primeiros 24 meses após a doença, enquanto as estenoses são responsáveis pela oclusão do vaso numa fase mais tardia – em ambas as situações, é frequente o desenvolvimento de uma extensa rede de colaterais. ^(102,107) As estenoses são lesões tendencialmente progressivas e desenvolvem-se na maioria dos casos à entrada ou à saída dos aneurismas. ⁽¹⁰⁸⁾

Outros factores que influenciam positivamente a probabilidade de regressão são idade mais jovem ao diagnóstico, sexo feminino, aneurismas fusiformes e/ou distais. ⁽⁷⁴⁾

Esta evolução dinâmica que as AAC apresentam, é um dos fundamentos para o seguimento dos doentes. Outro motivo para o seguimento ser realizado é a prevenção da doença cardiovascular porque, e apesar de nos últimos anos a mortalidade pela DK e suas sequelas cardíacas estar a diminuir, ^(109,110) o perfil cardiovascular destes doentes é adverso, não apenas pela presença de AAC, mas também pelo perfil lipídico aterogénico que lhes é frequente (diminuição mantida do colesterol HDL, níveis elevados de ApoB), ^(56,111) pela tensão arterial, em média, mais elevada, ⁽¹¹²⁾ maior adiposidade, ⁽¹¹²⁾ elevações mantidas da PCR ⁽¹¹³⁻¹¹⁶⁾ e pela disfunção endotelial, que falaremos mais adiante, particularmente o aumento da rigidez arterial. ⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾

Assim, o seguimento na fase aguda e de convalescença passa pela realização de um ecocardiograma na altura do diagnóstico, às 2 semanas e entre a 6ª e a 8ª semana após o início do quadro febril. Nas crianças com maior risco (por exemplo, com febre persistente, disfunção ventricular, derrame pericárdico) poder-se-á fazer um controlo ecocardiográfico com menor intervalo, ajustado à situação em particular. ^(1,77)

Após a 8ª semana, o seguimento dos doentes vai depender do risco individual para desenvolver isquemia do miocárdio (tabela, anexo 1). Este risco depende do número de aneurismas, do seu tamanho, da reversibilidade e da existência ou não de obstrução das artérias coronárias. ^(1,12)

Doentes sem AAC ou com AAC transitórias (Grupos de risco I e II)

Apesar de ser consensual que as crianças com AAC persistentes têm uma taxa de mortalidade maior em relação à população geral e indicação indubitável para um seguimento cardiovascular frequente, o seguimento das crianças sem AAC é ainda controverso. ^(120,121) No entanto, o estabelecimento de um protocolo de acompanhamento é igualmente importante, até porque este grupo constitui a parcela maior de indivíduos com antecedentes de DK (superior a 80%). ^(8,15)

Estudos mostraram que ecocardiogramas realizados após 12 meses de seguimento têm pouca probabilidade de apresentar AAC se o eco das 8 semanas foi normal, ^(122,123) mesmo que tenham sido documentadas AAC no ecocardiograma das 2 semanas. ⁽¹²⁴⁾ Deste modo, crianças cujas artérias coronárias nunca apresentaram anormalidades (Nível I de risco) ou estão normais após 1 a 2 meses de doença (Nível II de risco), são consideradas saudáveis e não estão recomendadas novas avaliações ecocardiográficas após as 8 semanas. ⁽¹⁾ Uma vez que a mortalidade a longo prazo, neste grupo, não difere da população geral, o seguimento destes doentes não parece ter impacto sobre o risco e, deste modo, pode ser descontinuado sem prejuízo. ⁽¹²⁵⁾

No entanto, nos últimos anos, tem aumentado a preocupação quanto à possibilidade de complicações cardiovasculares tardias poderem surgir neste grupo de doentes. ⁽¹²⁶⁾ Mais ainda, um risco aumentado para aterosclerose nestes doentes tem vindo a ser sugerido em múltiplos estudos que demonstram anormalidades subclínicas na função endotelial.

Nos locais de regressão tem sido demonstrado que há um marcado espessamento da íntima, primordialmente à custa de células musculares lisas, ^(101,107) mecanismo que é responsável pela própria regressão do aneurisma ao condicionar um fortalecimento da parede do vaso e uma diminuição do lúmen. ^(104,127,128) Permanece, contudo, incerto se esta proliferação da íntima leva invariavelmente ao desenvolvimento de estenose e se a mesma beneficia o depósito de substâncias como proteínas, lípidos e cálcio, que favoreçam a progressão da aterosclerose. ^(37,73,111)

De facto, múltiplos estudos procuraram estabelecer uma associação entre a DK e a aterosclerose. A lesão e a disfunção endoteliais são dois factores chaves para o desenvolvimento da mesma e, efectivamente, a disfunção endotelial está já demonstrada, seja pela diminuição da vasodilatação endotélio-dependente ^(104,129-131) e endotélio-independente ^(128,132-134), embora mais marcadas naqueles com AAC, estas alterações ocorrem mesmo naqueles que nunca desenvolveram AAC; ou pelo aumento da rigidez arterial, ^(118,135-138) directamente relacionada com o espessamento da íntima; ⁽¹³⁹⁾ senescência vascular e expressão de moléculas de adesão e factores de crescimento ^(102,140) – alterações estas que poderiam conduzir a um aceleração do processo aterosclerótico.

Para além destas alterações endoteliais, o processo inflamatório é um importante co-factor na progressão da aterosclerose e dados recentes mostram um aumento mantido dos marcadores inflamatórios (PCR, IL-6 e amiloide-A sérica) nos doentes com AAC, mantidas ou que sofreram regressão, vários anos após o episódio agudo. ^(113,129,141,142) Este estado inflamatório persistente, que poderá estar relacionado com a disfunção endotelial e rigidez arterial, é consistente com a hipótese de que a DK sem AAC pode ser um factor de risco para a aterosclerose e eventos cardiovasculares no adulto. ^(113,114,142)

No que respeita especificamente à PCR, este é um factor de risco independente para doença cardiovascular no adulto, ^(143,144) mais ainda, um preditor independente do risco de desenvolvimento de aterosclerose carotídea precoce. ⁽¹¹⁶⁾ A sua elevação mantida anos após a fase aguda da DK, reafirma a necessidade de considerar o risco aterosclerótico e cardiovascular.

Porém, diferenças existem nas alterações vasculares observadas na DK e na aterosclerose, nomeadamente uma ausência de depósitos lipídicos e células espumosas no primeiro caso; além de existirem estudos com dados contrários aos atrás apresentados, ^(102,104,107,111) pelo que a controvérsia se mantém na actualidade, esperando-se que o

impacto da DK no risco aterosclerótico e cardiovascular venha a ser esclarecido com firmeza através da realização de estudos prospectivos, com amostras de tamanho adequado, que permitam estabelecer diferenças com significado e poder estatístico.

Apesar das controvérsias, há pontos de consenso: a disfunção endotelial e o espessamento da íntima com aumento da rigidez da parede do vaso existem, e uma remodelagem activa continua muitos anos após a doença aguda. O aumento da rigidez arterial, que não se limita ao sistema arterial coronário, mas é sistémico, pelas alterações hemodinâmicas que causa, nomeadamente o aumento do *after-load* cardíaco, é um factor de risco cardiovascular importante. ^(145,146)

Numa recente publicação da AHA, realizada por um painel de peritos, os pacientes com DK associada a aneurismas ou nos quais os mesmo regrediram, são considerados grupos de risco elevado e moderado, respectivamente, para o desenvolvimento de doença coronária na infância ou precocemente na vida adulta, ⁽¹⁴⁷⁾ enfatizando a necessidade de redução de risco e aconselhando medidas gerais que incluem modificação da dieta e estilo de vida. Esta abordagem parece ser a mais apoiada pela maioria dos autores, que considera que apesar de não estar comprovada a associação à aterosclerose, poderá justificar-se um seguimento por toda a vida pelo risco cardiovascular e de SCA (embora estes pareçam ser raros, normalmente ocorrem mais cedo que na população geral), devendo, como mínimo, ser aconselhados para a modificação de factores de risco conhecidos passíveis de serem alterados (ex. tabagismo, lipodistrofias) ^(11,102,104,120,134-136,145,147-150).

No CHP, de acordo com as entrevistas realizadas (informação não publicada), a prática actual é realizar um seguimento prolongado destes doentes, tal como em outros hospitais nacionais. ⁽¹⁵¹⁾

Doentes com AAC persistentes (Grupo de risco \geq III)

Enquanto a mortalidade nos indivíduos sem AAC e história de DK não difere da população geral, os indivíduos com AAC tem uma taxa de mortalidade 2,35 vezes superior. ^(110,121) O EAM, causado pela oclusão trombótica do aneurisma ou por estenose coronariana, é a principal causa de morte. ^(8,152)

São os aneurismas gigantes que comportam o maior risco (nível IV de risco) – cerca de um terço destas sofre oclusão, causando SCA, arritmias ou MS. ⁽⁸⁾ Os SCA são muitas vezes fatais no primeiro episódio e, numa percentagem significativa deles, não há sintomatologia precedente, ocorrendo estes de forma súbita. ^(73,109) Tal se deve à vasta rede de colaterais normalmente presente, particularmente quando existe obstrução, que mascara os sintomas e sinais de isquemia. ^(80,106) É por isso justificável o uso de exames imagiológicos e funcionais adicionais em crianças com AAC significativas e persistentes e estas devem ser adequadamente avaliadas uma vez que o risco é dependente da extensão da doença coronária associada. ⁽¹⁵³⁾ Com tratamento adequado, a incidência de complicações dos aneurismas gigantes pode diminuir em mais de 95%. ⁽⁶⁾

Neste grupo, as provas de esforço cardíaca estão indicadas para avaliar as consequências funcionais e hemodinâmicas das AAC, ajudando a decidir se a criança beneficia ou não de referência para uma avaliação invasiva ou intervenção terapêutica. ^(1,88) A prova de esforço clássica (na passadeira) tem, contudo, baixa sensibilidade, mesmo em pacientes com estenoses significativas, e é de difícil execução em crianças, ^(73,153) sendo a prova de esforço com Dobutamina um método não invasivo alternativo, que parece ser bastante adequado para a estratificação do risco, ao providenciar informações sobre a reserva de fluxo coronário. ⁽¹⁵⁴⁾ Também os testes de perfusão, particularmente o SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*), parecem adequados e mais sensíveis. ^(153,155)

A angiografia é o exame ideal e o *gold-standard* para a avaliação detalhada do sistema arterial coronário, sendo a sua realização aconselhada em crianças com aneurismas coronários persistentes, sequelas severas (ex. EAM) ou sintomas de isquemia durante as provas de esforço. É também um procedimento terapêutico, contudo, é invasiva, há exposição a radiações e um risco não desprezível de complicações, pelo que a sua realização deve ser ponderada e apenas efectuada uma vez terminado o processo inflamatório (cerca de 6-12 meses após a fase aguda da doença). ^(1,75) Em oposição às provas de esforço e de perfusão, a angiografia dá pouca informação sobre o significado fisiológico das lesões encontradas. ^(153,154)

O ecocardiograma é, sem dúvida, o método de eleição para avaliação na fase aguda e sub-aguda da doença. No entanto, no seguimento a longo prazo, convém reconhecer que a visualização das artérias coronárias torna-se progressivamente mais difícil com o

aumento da idade e do tamanho corporal^(86,108) e que a sensibilidade e especificidade para a detecção de trombos e estenoses coronárias são ainda desconhecidas mas suspeita-se que sejam reduzidas.^(12,73,78)

Embora o seguimento sugerido pela *AHA* pareça ser adequado, é necessário ter em consideração as possíveis consequências psicológicas de sujeitar uma criança saudável, assintomática, a testes de diagnóstico repetidos.^(14,106) Importa também não esquecer os riscos potenciais das radiações associadas à TAC e à angiografia, principalmente nos indivíduos de risco nível IV e V, sujeitos com uma maior frequência a estes exames.⁽¹⁴⁾

CONCLUSÃO

A DK é uma vasculite que embora as estimativas indiquem uma incidência não muito elevada em Portugal, assume importância pela possibilidade de um diagnóstico precoce e tratamento atempado poderem prevenir o desenvolvimento de sequelas cardíacas, fonte de morbidade e mortalidade cardiovasculares no adulto.

Assim, esforços têm sido efectuados no sentido de aumentar a sensibilidade para o diagnóstico, alertando os profissionais de saúde para sinais e sintomas, que embora não classicamente associados à síndrome, pela elevada frequência com que ocorrem, permitirem aumentar a suspeição diagnóstica. A sua incorporação como critérios *minor* para o diagnóstico poderá aumentar a sensibilidade para o mesmo, sem prejuízo da especificidade. Também cada vez mais se tem tentado consciencializar para a existência de formas incompletas ou atípicas, fonte de AAC, cujo diagnóstico é com frequência retardado. Neste sentido, a criação de um algoritmo pela AHA e sua divulgação, foi um avanço importante, que permitiu auxiliar no diagnóstico em casos em que a DK é altamente suspeita, embora não haja critérios clássicos suficientes.

A incidência das anormalidades coronárias estimada em Portugal parece ser superior à descrita na literatura estrangeira, o que leva a crer que esforços têm de continuar a ser feitos e revigorados para que este panorama se reverta. Assim se pretendeu, com a presente dissertação, rever aspectos actuais do diagnóstico e seguimento dos doentes, esperando que o reconhecimento desta patologia e suas implicações, aliada a um diagnóstico cada vez mais precoce, consiga diminuir a incidência das complicações.

Contudo, e apesar de a primeira descrição da doença remontar a 1967, o prognóstico ainda não está claramente definido, particularmente dos que têm artérias ecocardiograficamente normais, impedindo que haja consenso quanto à melhor forma de seguimento dos doentes. É importante analisar a disfunção endotelial ao longo do tempo, e perceber se é uma alteração evolutiva ou, pelo contrário, com tendência a melhorar e/ou desaparecer. Actualmente, a maioria dos autores defende que a disfunção persiste e é favorecedora da aterosclerose, pelo que o seguimento é necessário, não apenas naqueles com AAC persistentes, como também naqueles que nunca evidenciaram alterações. Apesar disso, convém não esquecer os efeitos *iatrogénicos* que um seguimento frequente, com a realização de meios complementares de diagnóstico múltiplos, poderá causar no desenvolvimento da criança. A pouca compreensão que se têm sobre a etiopatogénese da

doença é um entrave ao esclarecimento de muitos destas dúvidas. A descoberta da etiologia será certamente um marco que permitirá, entre outras, ajudar a definir um tratamento direccionado para a causa e também a estabelecer medidas preventivas.

Como mínimo, e até que haja uma maior compreensão, estas crianças devem ser aconselhadas à redução dos factores de risco cardiovasculares modificáveis. Deste modo, o papel de todos os profissionais de saúde responsáveis, será garantir que o tratamento correcto é administrado com a maior brevidade possível, e que o seguimento é feito as estas crianças, segundo as recomendações actuais, de acordo com o nível de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares adversos, que incluiu mesmo aqueles sem AAC.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Sílvia Alvares (Cardiologista Pediátrica do Hospital Maria Pia – CHP) e à Dra. Filomena Oliveira (Cardiologista do Hospital de Santo António – CHP) pela colaboração e realização das entrevistas no âmbito da presente tese. Ao Professor Dr. Videira Amaral (Professor Catedrático Jubilado de Pediatria da FCM/UNL e Médico Pediatra do Hospital Dona Estefânia) pelas sugestões e críticas construtivas prestadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Newburger J W, Takahashi M, Gerber M A, Gewitz M H, Tani L Y, Burns J C, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki Disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, american heart association. *Pediatrics* 2004; 114: 1708-1118.
2. Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, American Heart Association. Diagnostic guidelines for kawasaki disease. *Circulation* 2001; 103:335-336.
3. Burns J C, Kushner H I, Bastian J F, Shike H, Shimizu C; Matsubara T. Kawasaki Disease: A brief history. *Pediatrics* 2000; 106: 1-8.
4. Lemos L, Pinto L, Zamith D, Batista R, Mota C. Três casos de doença de Kawasaki ou síndrome adeno-cutâneo-mucoso agudo febril. Uma afecção que os Pediatras e Clínicos Gerais devem conhecer. *Rev Port Pediatr* 1981; 12:167-174.
5. Parmar R C, Somale A, Bavdekar S, Muranjan M. Incomplete Kawasaki disease with recurrent skin peeling: a case report with the review of literature. *J Postgrad Med* 2003; 49: 72-74.
6. Sundel R P, Petty R E. Kawasaki Disease. In: James T C, Petty R E, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*; s.l. : Elsevier Saunders; 2005. Cap. 25, p. 521-538.
7. Han R K, Sinclair B, Newman A, Silverman E D, Taylor G W. Recognition and management of Kawasaki Disease. *CMAJ* 2000; 162:807-812.
8. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94: 1379-1385.
9. Burns J, Shike H, Gordon J, Malhotra A, Shoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:253-257.
10. Kim, Dong S. Kawasaki Disease. *Yonsei Med J* 2006; 47:759-772.
11. Tsuda E, Kamiya T, Kimura K, Echigo S. Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease. *Heart* 2005; 91: 177-182.
12. JCS, Joint Working Groups Report. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J* 2010; 74:1989-2020.

13. Fukazawa R, Ogawa S. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease: at risk for future atherosclerosis? *J Nippon Med Sch* 2009; 76: 124-133.
14. Gordon J, Kahn A, Burns J. When children with kawasaki disease grow-up. Miocardial and vascular complications in adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1911-1920.
15. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanebe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki Disease: Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 2005-06. *J Epidemiol* 2008; 18: 167-172.
16. Lang B. Recognizing Kawasaki Disease. *Paediatr Child Health* 2001; 6: 638-643.
17. Heuclin T, Dubos F, Hue V, Godart F, Francart C, Vincent P, et al. Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography. *The J Pediatr* 2009; 155: 695-699.
18. Gouveia C, Brito M, Ferreira G, Ferreira M, Nunes M, Machado M. Doença de Kawasaki – Casuística do Hospital Fernando da Fonseca. *Rev Port Cardiol* 2005; 24:1097-1113.
19. Pereira A, Silva A, Álvares S. Síndrome de Kawasaki: Experiência da consulta de cardiologia pediátrica do Hospital Maria Pia. *Nascer e Crescer* 2000; 9: 96-100.
20. Lima M, Kaku SS, Agualusa A, Sampayo F. Alterações Cardiovasculares na Doença de Kawasaki. *Rev Port Pediatr* 1989; 20:419-426.
21. Roger V, Go A, Loyd-Jones D, Adams R, Berry J, Brown T, et al. Heart disease and stroke statistics 2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18-e209.
22. Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: What is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis* 2005; 9: 185-194.
23. Meissner H, Leung C, Donald Y M. Kawasaki Syndrome: where are the answers? *Pediatrics* 2003; 112: 495-501.
24. Belay E D, Maddox R A, Holman R C, Curns A T, Ballah K, Schonberger L B. Kawasaki Syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 245-249.
25. Senzaki H. Long-term outcome of Kawasaki Disease. *Circulation* 2008; 118: 2763-2772.

26. Abe J, Kotzin B, Jujo K, Melish M, Glode M, Kohsaka T, et al. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V β 2 and V β 8 in Kawasaki Disease. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 1066-1070.
27. Curtis N, Zheng R, Lamb J, Levin M. Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki Disease. *Arch Dis Child* 1995; 72: 308-311.
28. Matsubara K, Fukaya T, Miwa K, Shibayama N, Nigami H, Harigaya H, et al. Development of serum IgM antibodies against superantigens of Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: 427-434.
29. Dedeoglu F, Sundel R. Vaculitis in children. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 555-583.
30. Todome Y, Ohkuni H, Mizuse M, Ohtani N, Suzuki H, Song C, et al. Superantigenic exotoxin production by isolates of Staphylococcus aureus from the Kawasaki syndrome patients and age-matched control children. *J Med Microbiol* 1995; 42: 91-95.
31. Mancia L, Wahlstrom J, Schiller B, Chini L, Elinder G, Argenio D, et al. Characterization of the T-cell receptor V β repertoire in Kawasaki disease. *Scand J Immunol* 1998; 48: 443-449.
32. Rowley A, Shulman S, Spike B, Mask C, Baker S. Oligoclonal IgA Response in the vascular wall in acute Kawasaki Disease. *J Immunol* 2001; 166: 1334-1343.
33. Wright H, Waddington C, Geddes J, Newburger J, Burgner D. Facial nerve palsy complicating Kawasaki Disease. *Pediatrics* 2008; 122: e783-e785.
34. Pfafferott C, Wirtzfeld A, Permanetter B. Atypical Kawasaki syndrome: how many symptoms have to present? *Heart* 1997; 78: 619-621.
35. Ayasawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int* 2005; 47: 232-234.
36. Barone S, Pontrelli L, Krilov L. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease, and acute adenoviral infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 453-456.
37. Tulloh R, Wood L. Coronary artery changes in patients with Kawasaki disease. *Acta Pediatr Suppl* 2004; 446: 75-79.
38. Baker A, Lu M, Minich L, Atz A, Klein G, Korsin R, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009; 154: 592-595.
39. Castro P A, Costa I M, Urbano L M. Doença de Kawasaki. *An Bras Dermatol* 2009; 84: 317-31.

40. Thapa R, Chakrabartty S. Atypical Kawasaki disease with remarkable paucity of signs and symptoms. *Rheumatol Int* 2009; 29: 1095-1096.
41. Brogan P, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002; 86: 286-90.
42. Jofee A, Kabani A, Jadavji T. Atypical and complicated Kawasaki Disease in infants: do we need criteria? *West J Med* 1995; 162: 322-327.
43. Newburger J, Sanders S, Burns J, Parness I, Baiser A, Colan S. Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome. Effect of intravenous gamma-globulin. *Circulation* 1989; 79: 1237-1246.
44. Dahdah N, Siles A, Fournier A, Cousineau J, Delvin E, Saint-Cyr C, et al. Natriuretic peptide as an adjunctive diagnostic test in the acute phase of Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 810-817.
45. Uziel Y, Hashkes P, Kassem E, Gottesman G, Wolach B. "Unresolving pneumonia" as the main manifestation of atypical Kawasaki Disease. *Arch Dis Child* 2003; 88: 940-942.
46. Simonini G, Rose C, Vierucci A, Falcini F, Athreya B. Diagnosing Kawasaki syndrome: the need for a new clinical tool. *Rheumatology* 2005; 44: 959-61.
47. Singh R, Ward C, Walton M, Persad R. Atypical Kawasaki disease and gastrointestinal manifestations. *Paediatr Child Health* 2007; 12: 235-237.
48. Prokic D, Ristic G, Paunovic Z, Pasic S. Pancreatitis and atypical Kawasaki Disease. *Pediatric Rheumatol Online J* 2010; 8: 8.
49. Chang F, Hwang B, Chen S, Lee P, Meng C, Lu J. Characteristics of Kawasaki Disease in infants younger than six months. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 241-244.
50. Kim S, Kim K, Kim D. Clinical characteristics of Kawasaki Disease according to age at diagnosis. *Indian Pediatrics* 2009; 46: 585-590.
51. Nigrovic L, Nigrovic P, Harper M, Chiang V. Extreme thrombocytosis predicts Kawasaki Disease in infants. *Clin Pediatr* 2006; 45:446-452.
52. Miura N, Terai M, Meng Y, Sato T, Niimi H. Serum thrombopoietin levels in Kawasaki disease. *Br J Haematol* 1998; 100: 387-388.

53. Freeman F, Shulman S. Kawasaki Disease: Summary of the American Heart Association guidelines. *Am Fam Physician* 2006; 74: 1141-1148.
54. Huang M-Y, Gupta-Malhotra M, Huang J-J, Syu F, Huang T-Y. Acute-phase reactants and a supplemental diagnostic aid for Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 1209 -1213.
55. Xiu-Yu S, Jia-Yu H, Qiang H, Shu-Hui D. Platelet count and erythrocyte sedimentation rate are good predictors of Kawasaki disease: ROC analysis. *J Clin Lab Anal* 2010; 24:385-388.
56. Newburger J, Burns J, Beiser A, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation* 1991; 84: 625-631.
57. Kawamura T, Wago M. Brain natriuretic peptide can be a useful biochemical marker for myocarditis in patients with Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2002; 12: 153-158.
58. Cho M, Choi Y, Jung W. Affects of “age at diagnosis” on coronary artery lesions in patients with incomplete Kawasaki disease. *Korean Circ J* 2010; 40: 283-287.
59. Baer A, Rubin L, Shapiro C, Sood S, Rajan S, Shapir Y, et AL. Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 686-690.
60. Yellen E, Gauvreau K, Takahashi M, Burns J, Shulman S, Baker A, et al. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease. *Pediatrics* 2010; 125: 234-241.
61. Minich L, Sleeper L, Atz A, McCrindle B, Lu M, Colan S, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are risk factors? *Pediatrics* 2007; 120: e1434-e1440.
62. Manlhiot C, Yeung R, Clarizia N, Chahal N, McCrindle B. Kawasaki Disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics* 2009; 124: e410-e415.
63. Muta H, Ishii M, Sakaue T, Egami K, Furui J, Sugahara Y, et al. Older age is a risk factor for the development of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2004; 114: 751-754.
64. Ebbeson R, Riley M, Potts J, Human D, Malleson P. Kawasaki disease at British columbia hospital. *Paediatr Child Health* 2004; 9: 466-470.
65. Anderson M, Todd J, Glodé M. Delayed diagnosis of Kawasaki syndrome: an analysis of the problem. *Pediatrics* 2005; 114: e428-e433.
66. Song D, Yeo Y, Ha S, Jang G, Lee J, Lee K, et al. Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1315-1321.

67. Honkanen V, McCrindle B, Laxer R, Feldman B, Schneider R, Silverman E. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery inflammation in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 122-126.
68. Witt M, Minich L, Bohnsack J, Young P. Kawasaki Disease: more patients are being diagnosed who do not meet AHA criteria. *Pediatrics* 1999; 104: e10.
69. Kim T, Choi W, Woo C, Choi B, Lee J, Lee K, et al. Predictive risk factors for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 421-425.
70. Yanagawa H, Nakumara Y, Sakata K, Yashiro M. Use of intravenous gama-globulin for Kawasaki disease: effects on cardiac sequelae. *Pediatr Cardiol* 1997; 18:19-23.
71. Wilder M S, Palinkas L A, Kao A, Bastian J, Turner C, Burns J. Delayed diagnosis by physicians contributes to the development of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 256–260.
72. Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ* 2002; 324: 1424-5.
73. Kato, H. Cardiovascular complications in Kawasaki Disease: coroary artery lumen and long-term consequences. *Progress Pediatr Cardiol* 2004; 19:137-145.
74. Laupland K, Davies H. Epidemiology, etiology, and management of Kawasaki disease: state of art. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 177-183.
75. Mavrogeni S, Papadopoulos G, Karanasios E, Cokkinos D. How to image Kawasaki disease: a validation of different imaging techniques. *Int J Cardiol* 2008; 124: 27-31.
76. Yanagisawa M, Yano S, Shiraishi H, Nakajima Y, Fujimoto T, Itoh K. Coronary aneurysms in Kawasaki disease: Follow-up observation by two-dimentional Echocardiography. *Pediatr Cardiol* 1985; 6: 11-16.
77. Lambert, V. Les complications cardiovasculaires du syndrome de Kawasaki. *Archives de Pédiatrie* 2008; 15: 829-831.
78. Miyashita M, Karasawa K, Taniguichi K, Kanamura H, Ayusawa M, Sumitomo N, et al. Usefulness of real-time 3-dimensional echocardiography for the evaluation of coronary artery morphology in patients with Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiog* 2007; 20: 930-933.

79. Sabharwal T, Manlhiot C, Benseler S, Tyrrell P, Chahal N, Yeung R, et al. Comparison of factors associated with coronary artery dilatation only versus coronary aneurysms in patients with Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1743-1747.
80. McCrindle BW. Kawasaki Disease. A Childhood disease with important consequences into adulthood. *Circulation* 2009; 120: 6-8.
81. McCulloch M, Gutgesell H, Saulsbury F, Hellems M, Hammill W, Lim S. Limitations of echocardiographic periarterial brightness in the diagnosis of Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 768-70.
82. McCrindle B, Li J, Minich L, Colan S, Atz AM, Takahashi M, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease. Risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007; 116: 174-179.
83. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle B. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 242-249.
84. Crystal M, Manlhiot C, Yeung R, Smallhorn J, McCrindle B. Coronary artery dilation after Kawasaki disease for children within the normal range. *Int J Cardiol* 2009; 136: 27-32.
85. Zorzi A, Colan S, Gauvreau K, Baker A, Sundel R, Newburger J. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998; 133: 254-258.
86. Kothur K, Singh S, Sharma Y, Mittal B. Prospective follow-up cardiac evaluation of children with Kawasaki disease in Northern India using the Japanese echocardiography criteria. *J Cardiol* 2007; 50: 299-307.
87. Creager M, Loscalzo J. Diseases of the aorta. In Fauci A, Kasper D, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson J, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition*. The McGraw-Hill Companies; 2008. p.1553.
88. Rosa G, Pardeo M, Rigante D. Current recommendations for the pharmacologic therapy in Kawasaki syndrome and management of its cardiovascular complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11: 301-308.
89. Sato N, Sugimura T, Akagi T, Yamakawa R, Hashino K, Eto G, et al. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: Assessment of clinical aspects and cost effectiveness. *Pediatrics International* 1999; 41: 1-7.

90. Shulman S. Is there a role for corticosteroids in Kawasaki disease? *J Pediatr* 2003; 142: 601-603
91. Wallace C, French J, Kahn S, Sherry D. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; 65: e78.
92. Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001; 43: 211-217.
93. Adashi S, Sakaguichi H, Kawahara T, Uchida Y, Fukao T, Kondo N. High regression rate of coronary aneurysms developed in patients with immune globulin-resistant Kawasaki disease treated with steroid pulse therapy. *Tohoku J Exp Med* 2010; 220: 285-290.
94. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, et al. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2003; 143: 363-167.
95. Sundel R, Baker A, Fulton D, Newburger J. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003; 142: 611-616.
96. Newburger J, Sleeper L, McCrindle B, Minich L, Gersony W, Vetter V, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment in Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 663-675.
97. Wooditch A, Aronoff S. Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease: a meta-analysis of 862 children. *Pediatrics* 2005; 116: 989-995.
98. Millar K, Manlhiot C, Yueng R, Somji Z, McCrindle B. Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. *Int J Cardiol*. Em publicação 2010.
99. Osishi T, Fujieda M, Shiraishi T, Ono M, Inoe K, Takahashi A, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease. *Circ J* 2008; 72: 850-852.
100. Tse S, Silverman E, McCrindle B, Yueng R. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002; 140: 450-455.
101. Fujiwara T, Fujiwara H, Nakano H. Pathological features of coronary arteries in children with Kawasaki disease in which coronary arterial aneurysm was absent at autopsy. Quantitative analysis. *Circulation* 1988; 78: 345-350.

102. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Nakazawa M, Yutani C. Remodeling of coronary artery lesions due to Kawasaki disease: comparison of arteriographic and immunohistochemical findings. *Jpn Heart J* 2000; 41: 245-226.
103. Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, Kimura K, Kusosaki K, Echigo S. Incidence of stenotic lesions predicted by acute phase changes in coronary arterial diameter during Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 73–79.
104. Iemura M, Ishii M, Sugimuri T, Akagi T, Kato H. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. *Heart* 2000; 83: 307-311.
105. Mueller F, Knirsch W, Harpes P, Prêtre R, Buechel E, Kretschmar O. Long-term follow-up of acute changes in coronary artery diameter caused by Kawasaki disease: risk factors for development of stenotic lesions. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 501-507.
106. Fukushige J, Takahashi N, Ueda K, Hijii T, Igarashi H, Ohshima A. Long-term outcome of coronary abnormalities in patients after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 71-76.
107. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K, Nishikawa T, Sakomura Y, Horie T, et al. Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease: immunohistochemical study. *Circulation* 2000; 101: 2935-2941.
108. Gong F, Shiraishi H, Momoi M. Follow-up of coronary artery lesions caused by Kawasaki disease and the value of coronary angiography. *Chin Med J* 2002; 115: 681-684.
109. Tsuda E, Arakaki Y, Shimizu T, Sakaguchi H, Yoshimura S, Yazaki S, et al. Changes in causes of sudden deaths by decade in patients with coronary arterial lesions due to Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2005; 15: 481-488.
110. Nakumara Y, Yanagawa H, Harada K, Kato H, Kawasaki T. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease: the fifth look. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 162-165.
111. McCrindle B, McIntyre S, Lin T, Kim C, Adeli K. Are patients after Kawasaki disease at increased risk for accelerated atherosclerosis? *J Pediatr* 2007; 151: 244-248.
112. Silva A, Maeno Y, Hashimi A, Smallborn J, Silverman E, McCrindle B. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: a case-control study. *J Pediatr* 2001; 138: 400-405.
113. Chueng Y, Tam S, Yung T. Increased high sensitivity C reactive protein concentrations and increased arterial stiffness in children with a history of Kawasaki Disease. *Heart* 2004; 90: 1281–1285.

114. Yoshida T, Kaneshi T, Shimabukuro T, Sanagawa M, Ohta T. Serum C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors and adipocytokines in Japanese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 91: 2133–2137.
115. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter D, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher A. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000-1006.
116. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, et al. C-Reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001; 104: 63-67.
117. Tierney E, Newburger J. Are patients with Kawasaki disease at risk for premature atherosclerosis? *J Pediatr* 2007; 151: 225-228.
118. Cheung Y, Yung T, Tam S, Ho M, Chau A. Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease: Implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 120-124.
119. Cheung Y, Wong S, Ho M. Relationship between carotid intima-media thickness and arterial stiffness in children after Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2007; 92:43-47.
120. Zanon G, Zucchetta P, Varnier M, Vittadello F, Milanesi O, Zulian F. Do Kawasaki disease patients without coronary artery abnormalities need a long-term follow-up? A myocardial single-photon emission computed tomography pilot study. *Paediatr Child Health* 2009; 45: 419-424.
121. Nakumara Y, Aso E, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Oki I, et al. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: Mortality among males with cardiac sequelae is significantly higher than that of the general population. *Circulation* 2008; 72: 134-138.
122. Scott J, Etedgui J A, Neches W. Cost-effective use of echocardiography in children with Kawasaki disease. *Pediatrics* 1999; 104: e57.
123. Lee M H, Dai Z, Lee M S, Hsu J, Chuang M, Wu J. The recommended frequency of echocardiography in follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease. *Acta Pediatr Taiwan* 2005; 46: 346-52.
124. Tuohy A, Tani L, Cetta F, Lewin M, Eidem B, Buren P, et al. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki Disease? *Am J Cardiol* 2001; 88: 328-330.

125. Nakumara Y, Aso E, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajami M, et al. Mortality among patients with history of Kawasaki disease in Japan: Can paediatricians safely discontinue follow-up of children with a history of the disease but without cardiac sequela? *Acta Paediatr* 2005; 94: 429-434.
126. Tsuda E, Hanatani A, Kurosaki K, Naito H, Echigo S. Two young adults who had acute coronary syndrome after regression of coronary aneurysms caused by Kawasaki disease in infancy. *Pediatr Cardiol* 2006; 27:372–375.
127. Nobutaka N, Okada T, Yamasuge M, Tanigushi K, Karasawa K, Ayusawa M, et al. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. *Pediatrics* 2001; 107: 1095-1099.
128. Suzuki A, Yamagishi M, Kimura K, Sugiyama H, Arakaki Y, Kamiya T, et al. Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *JACC* 1996; 27: 291-296.
129. Noboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Yamaguchi N. Endothelial dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 189-196.
130. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, Iwado Y, Ito Y, Noryaso K, et al. Altered myocardial flow reserve and endothelial function late after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2003; 142: 149-154.
131. Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Eto G, Iemura M, et al. Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. *JACC* 1998; 31: 1074-1080.
132. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, Iwado Y, Yoshinaga K, Yto Y, et al. Assessment of coronary function in children with a history of Kawasaki disease using 15O-water positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 2878-2884.
133. Sugimura T, Kato H, Inoue O, Takagi J, Fukuda T, Sato N. Vasodilatory response of the coronary arteries after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of isosorbide dinitrate. *J Pediatr* 1992; 121:684-688.
134. Dhillon R, Clarkson P, Donald A, Powe A, Nash M, Novelli V, et al. Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. *Circulation* 1996; 94:2103-2106.
135. Lee S, Ahn H, You J, Hong Y. Carotid intima-media thickness and pulse wave velocity after recovery from Kawasaki Disease. *Korean Cric J* 2009; 39: 264-269.

136. Nobutaka N, Okada T, Karasawa K, Ayusawa M, Sumitomo N, Harada K, et al. Age-related acceleration of endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 262-268.
137. Senzaki H, Chen C, Ishido H, Masutani S, Matsunaga T, Taketazu M, et al. Arterial hemodynamics in patients after Kawasaki disease. *Circulation* 2005; 111: 2119-2125.
138. Ooyanagi R, Fuse S, Tomita H, Takamuro M, Horita N, Mori M, et al. Pulse wave velocity and ankle brachial index in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2004; 46: 398-402.
139. Chueng Y, Wong S, Su M. Relationship between carotid intima-media thickness and arterial stiffness in children after Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2007; 92: 43-47.
140. Fukazawa R, Ikegam E, Watanabe M, Hajikano M, Kamisago M, Katsube Y, et al. Coronary artery aneurysm induced by Kawasaki disease in children show features typical senescence. *Circulation* 2007; 71: 709-715.
141. Pozza R, Bechtold S, Urschel S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Subclinical atherosclerosis, but normal autonomic function after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2007; 151: 239-243.
142. Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H, Aoki K, Ohashi H, Matsumura M, et al. Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease. Association between inflammation and late coronary sequelae in Kawasaki disease. *Circulation* 2005; 111: 38-43.
143. Boekholdt S, Hack C, Sandhu M, Luben R, Bingham S, Wareham N, et al. C-reactive Protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women - the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006; 187: 415-422.
144. Ridker P, Hennekens C, Buring J, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
145. Chueng Y. Arterial stiffness in the young: assessment, determinants, and implications. *Korean Circ J* 2010; 40: 153-162.
146. Urbina E, Dolan L, McCoy C, Khoury P, Daniels S, Kimball T. Relationship between elevated arterial stiffness and increased left ventricular mass in adolescents and young Adults. *J Pediatr* 2011; 158: 715-721.

147. Kavey R, Allada V, Daniels S, Hayman L, McCrindle B, Newburger J, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on population and prevention science. *Circulation* 2006; 114: 2710-2738.
148. McCrindle, BW. Cardiovascular Complications: coronary artery structure and function. *Progress Pediatric Cardiol* 2004; 19: 147-152.
149. Tsuda E, Matsuo M, Naito H, Noguchi T, Nonogi H, Echigo S. Clinical features in adults with coronary arterial lesions caused by presumed Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2007; 17: 84-89.
150. Subramanian S, Gaum W. Acute myocardial infarction caused by transient coronary vasospasm in a child with Kawasaki disease and no coronary aneurysms. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 875-877.
151. Rocha E, Marques G, Neves H, Valente P, Borges A, Dias P. Um caso atípico de Doença de Kawasaki. *Acta Pediatr Port* 1995; 26: 265-268.
152. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11: 405-414.
153. Chiewvit S, Durongpisitkul K. Myocardial perfusion imaging in pediatric patients with Kawasaki disease. *Siriraj Med J* 2007; 59: 380-384.
154. Zilberman M, Goya G, Witt C, Glascock B, Kimball T. Dobutamine stress echocardiography in the evaluation of young patients with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 338-343.
155. Lim C, Ho K, Quek S. Exercise myocardial perfusion stress testing in children with Kawasaki Disease. *J Paediatr Child Health* 2006; 42:419-22.

ANEXO 1

Tabela – Níveis de Risco atribuíveis conforme as AAC (adaptado de Newburger et al, 2004 ^[1])

Nível de risco	Terapêutica farmacológica	Actividade física	Seguimento	Testes invasivos
Nível I - artérias coronárias normais em todos os estádios da doença	<i>Nenhuma após as primeiras 6-8 semanas</i>	<i>Sem restrições após as 6-8 semanas</i>	<i>Aconselhamento e avaliação do risco cardiovascular em intervalos de 5 anos</i>	-
Nível II - ectasia transitórias das artérias coronárias que resolve nas primeiras 6 a 8 semanas	<i>Nenhuma após as primeiras 6-8 semanas</i>	<i>Sem restrições após as 6-8 semanas</i>	<i>Aconselhamento e avaliação do risco cardiovascular em intervalos de 3-5 anos</i>	-
Nível III – aneurismas pequenos a médios únicos (3 a 6 mm; score-z 3-7)	<i>Aspirina, mini-dose (3-5mg/kg por dia), pelo menos até à regressão do aneurisma</i>	<i>Sem restrições após as 8sem e até aos 10 anos. > 10 anos, é aconselhável a realização de uma prova de esforço cardíaca para avaliar a possibilidade de prática desportiva.</i>	<i>Seguimento <u>anual</u>, com avaliação e aconselhamento, realização de Eco2D e ECG. Prova de esforço cardíaca a cada 2/3 anos se >10 anos de idade.</i>	<i>Angiografia deve ser realizada se a prova de esforço cardíaca apresentar alterações.</i>
Nível IV – aneurismas grandes (> 6mm) ou gigantes (>8 mm) e/ou artérias coronárias com múltiplos e complexos aneurismas, sem obstrução	<i>Anti-agregação plaquetária a longo prazo; é aconselhado o uso concomitante de Varfarina (INR alvo 2-2,5) ou Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) nos aneurismas gigantes.</i>	<i>Conforme os resultados da prova de esforço cardíaca/testes de perfusão. Desencorajar desportos de contacto.</i>	<i>Follow-up <u>semestral</u>, com avaliação e aconselhamento, realização de Eco2D e ECG. Provas de esforço cardíaco anualmente/testes de perfusão.</i>	<i>6-12 meses após a resolução do quadro agudo, repetir se clínica, testes não-invasivos ou achados laboratoriais sugerirem isquemia.</i>
Nível V – aneurismas coronários com obstrução documentada na angiografia	<i>Recomendações idênticas ao nível IV. Hipocoagulação a longo prazo (Varfarina ou HBPM). Bloqueador β-adrenérgico.</i>	<i>Conforme os resultados da prova de esforço cardíaca/ testes de perfusão. Desencorajar desportos de contacto.</i>	<i>Follow-up <u>semestral</u>, com avaliação e aconselhamento, realização de Eco2D e ECG. Provas de esforço cardíaco anualmente/testes de perfusão..</i>	<i>Angiografia recomendada para determinar possíveis intervenções.</i>