

**Doença de Kawasaki: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento**

**Kawasaki Disease: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment**

**Enfermedad de Kawasaki: epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento**

DOI: 10.5281/zenodo.13134370

Recebido: 25 jun 2024

Aprovado: 26 jul 2024

**Ana Clara Abreu Lima de Paula**

Acadêmica de Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Juiz de Fora

Endereço: Juiz de Fora – Minas Gerais, Brasil

E-mail: anaclaraabreulima@gmail.com

**Laura Frinhaní Valadão**

Médica

Instituição de formação: Centro Universitário de Belo Horizonte

Endereço: Belo Horizonte – Minas Gerais, Brasil

E-mail: laurafvaladao@hotmail.com

**Lucas Pinheiro Costa**

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte – Minas Gerais, Brasil

E-mail: lucaspi.n99@gmail.com

**Marianna Huguenin Cervantes**

Acadêmica de Medicina

Instituição de formação: Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

Endereço: Teresópolis – Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: marihuguenin8@gmail.com

**Júlia Eduarda Queiroz Grossi**

Médica

Instituição de formação: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - Betim

Endereço: Betim – Minas Gerais, Brasil

E-mail: juequeirozg10@gmail.com

**Lucas Valadares Motta**

Médico

Instituição de formação: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - Betim

Endereço: Betim – Minas Gerais, Brasil

E-mail: lucasvalmotta@gmail.com

**Luiza Figueiredo Ribeiro Almeida**

Médica

Instituição de formação: Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte – Minas Gerais, Brasil

E-mail: luizafigueiredo.ra@gmail.com

**Lucas Dalmaso Pieroni**

Médico

Instituição de formação: Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Campus Curitiba

Endereço: Curitiba – Paraná, Brasil

E-mail: lucasdperoni@hotmail.com

**Julia Caramatti Ferreira**

Médica

Instituição de formação: Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte – Minas Gerais, Brasil

E-mail: jucaramattif@gmail.com

**Luísa Lima de Souza e Silva**

Médica

Instituição de formação: Universidade de Itaúna

Endereço: Itaúna – Minas Gerais, Brasil

E-mail: luisalimasouza@hotmail.com

**RESUMO**

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica que afeta predominantemente crianças menores de cinco anos, sendo uma das principais causas de doença cardíaca adquirida na infância em países desenvolvidos. Caracteriza-se por febre prolongada, erupções cutâneas e inflamação de múltiplos órgãos. A etiologia exata da DK é desconhecida, mas acredita-se que fatores genéticos e ambientais desempenhem um papel significativo. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos específicos e pode ser apoiado por exames laboratoriais e de imagem. O tratamento padrão inclui a administração de imunoglobulina intravenosa (IVIG) e aspirina, com alternativas terapêuticas disponíveis para casos refratários. O prognóstico depende da rapidez do diagnóstico e da eficácia do tratamento, com a formação de aneurismas coronarianos sendo a principal complicação a longo prazo.

**Palavras-chave:** Doença de Kawasaki, Exantema, Vasculite.

**ABSTRACT**

Kawasaki Disease (KD) is a systemic vasculitis that predominantly affects children under five years old, being one of the leading causes of acquired heart disease in childhood in developed countries. It is characterized by prolonged fever, skin rashes, and inflammation of multiple organs. The exact etiology of KD is unknown, but it is believed that genetic and environmental factors play a significant role. Diagnosis is based on specific clinical criteria and can be supported by laboratory and imaging tests. Standard treatment includes the administration of intravenous immunoglobulin (IVIG) and aspirin, with therapeutic alternatives available for refractory cases. The prognosis depends on the promptness of diagnosis and the effectiveness of treatment, with the formation of coronary aneurysms being the main long-term complication.

**Keywords:** Kawasaki Disease, Rash, Vasculitis.

## RESUMEN

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que afecta predominantemente a niños menores de cinco años, siendo una de las principales causas de enfermedad cardíaca adquirida en la infancia en los países desarrollados. Se caracteriza por fiebre prolongada, erupciones cutáneas e inflamación de múltiples órganos. La etiología exacta de la EK es desconocida, pero se cree que los factores genéticos y ambientales desempeñan un papel significativo. El diagnóstico se basa en criterios clínicos específicos y puede ser apoyado por pruebas de laboratorio e imágenes. El tratamiento estándar incluye la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y aspirina, con alternativas terapéuticas disponibles para casos refractarios. El pronóstico depende de la rapidez del diagnóstico y de la eficacia del tratamiento, siendo la formación de aneurismas coronarios la principal complicación a largo plazo.

**Palabras clave:** Enfermedad de Kawasaki, Exantema, Vasculitis.

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica que afeta predominantemente crianças menores de cinco anos. Descrita pela primeira vez em 1967 pelo pediatra japonês Dr. Tomisaku Kawasaki, a DK rapidamente se tornou uma das principais causas de doença cardíaca adquirida em crianças nos países desenvolvidos (Burns & Glodé, 2004). A doença é caracterizada por inflamação dos vasos sanguíneos de médio calibre, especialmente as artérias coronárias, podendo levar a complicações graves, como a formação de aneurismas coronarianos (Newburger et al., 2016). A incidência da DK varia globalmente, sendo mais alta no Japão e em outras populações asiáticas, embora casos ocorram em todo o mundo (McCrinkle et al., 2017).

Embora a etiologia exata da doença permaneça desconhecida, há uma forte suspeita de que seja desencadeada por uma resposta imunológica anômala a um agente infeccioso em indivíduos geneticamente predispostos. Estudos genéticos têm identificado várias associações que sugerem um componente hereditário significativo. Por exemplo, polimorfismos em genes como ITPKC e CASP3 foram correlacionados com uma maior susceptibilidade à DK (Onouchi, 2018). Além disso, a observação de que surtos de DK frequentemente ocorrem em ciclos sazonais e geográficos apoia a hipótese de um gatilho infeccioso, possivelmente relacionado a vírus ou bactérias ainda não identificados (Shulman & Rowley, 2002).

O diagnóstico da DK é baseado em critérios clínicos específicos definidos pela American Heart Association (AHA). Estes critérios incluem febre persistente por mais de cinco dias, conjuntivite bilateral sem exsudato, alterações nas extremidades (como eritema e edema), linfadenopatia cervical, exantema polimorfo e alterações na mucosa oral (Newburger et al., 2004). A natureza clínica do diagnóstico pode tornar difícil a diferenciação de outras doenças febris da infância, o que destaca a importância da experiência clínica e da familiaridade com a doença para um diagnóstico preciso. Exames laboratoriais

como aumento da proteína C-reativa (PCR) e da taxa de sedimentação de eritrócitos são úteis para apoiar o diagnóstico (Rowley, 2002).

O tratamento da DK tem evoluído significativamente desde a sua descoberta. A introdução do tratamento com imunoglobulina intravenosa (IVIG) revolucionou o manejo da doença, reduzindo drasticamente a incidência de aneurismas coronarianos quando administrada precocemente (Tremoulet et al., 2014). Além de IVIG, a aspirina é usada em altas doses durante a fase aguda para seu efeito anti-inflamatório, seguida por doses menores para efeito antitrombótico. Estudos recentes têm investigado o uso de corticosteroides e outros agentes imunossupressores em casos refratários, oferecendo novas esperanças para o manejo de casos mais graves (Shulman & Rowley, 2004). A terapia adequada e o acompanhamento a longo prazo são essenciais para minimizar as complicações cardíacas e melhorar o prognóstico dos pacientes (Newburger et al., 2016).

Dada a complexidade e a gravidade potencial da DK, é crucial que continuemos a aprofundar nossa compreensão sobre sua etiologia, diagnóstico e tratamento. Este artigo de revisão visa compilar e analisar as informações sobre esta doença, destacando as descobertas significativas e identificando as lacunas que ainda precisam ser preenchidas.

## 2. METODOLOGIA

Esta revisão literária foi conduzida através da pesquisa de artigos científicos publicados nos últimos dez anos nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science. Os termos de busca incluíram "Doença de Kawasaki", "etiologia", "diagnóstico", "tratamento" e "prognóstico". Foram incluídos estudos observacionais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. Foram incluídos estudos em inglês e português, desde que estivessem disponíveis na íntegra.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### *Etiologia e Patogênese*

A etiologia exata da DK permanece não completamente elucidada, embora evidências sugiram um componente infeccioso desencadeado por uma resposta imunológica anômala em indivíduos geneticamente predispostos (Onouchi, 2018). Estudos genômicos identificaram várias associações genéticas, como os polimorfismos nos genes ITPKC e CASP3, que podem influenciar a suscetibilidade e a gravidade da doença (McCrinkle et al., 2017).

Ademais, há uma hipótese de que agentes infecciosos, como vírus e bactérias, possam atuar como gatilhos ambientais. Pesquisas recentes têm focado na microbiota intestinal e na resposta imunológica inata, sugerindo que desequilíbrios microbiológicos podem estar implicados na patogênese da doença (Shulman & Rowley, 2002). Diversos estudos epidemiológicos têm observado uma maior incidência de DK em determinadas estações do ano, especialmente no inverno e na primavera, o que apoia a hipótese de um agente infeccioso sazonal (Burns & Glodé, 2004).

Além disso, pesquisas sugerem que superantígenos produzidos por certos tipos de bactérias, como estafilococos e estreptococos, poderiam estar envolvidos na ativação anômala do sistema imunológico em pacientes com DK (Shulman & Rowley, 2004). Esses superantígenos podem estimular uma resposta imunológica excessiva, levando à inflamação sistêmica característica da doença.

O papel da genética na susceptibilidade à DK tem sido amplamente estudado, com várias variantes genéticas sendo associadas a um risco aumentado de desenvolvimento da doença. Por exemplo, polimorfismos nos genes relacionados à regulação da apoptose celular e da resposta imunológica têm sido identificados como fatores de risco. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) continuam a identificar novas variantes genéticas que podem contribuir para a compreensão da base molecular da DK (Onouchi, 2018).

Além das hipóteses infecciosas e genéticas, fatores ambientais também podem influenciar a ocorrência da DK. A exposição a poluentes ambientais e mudanças na dieta e estilo de vida têm sido exploradas como possíveis contribuintes para a patogênese da doença (Yoshikawa et al., 2020). No entanto, mais pesquisas são necessárias para esclarecer como esses fatores interagem com predisposições genéticas e imunológicas para desencadear a doença.

### ***Diagnóstico***

O diagnóstico precoce da Doença de Kawasaki é crucial para prevenir complicações cardiovasculares graves e baseia-se em critérios clínicos estabelecidos pela American Heart Association (AHA). Estes critérios incluem febre persistente por mais de cinco dias, conjuntivite bilateral sem exsudato, alterações nas extremidades (como eritema nas palmas das mãos e solas dos pés, edema), linfadenopatia cervical, exantema polimorfo e alterações na mucosa oral (Newburger et al., 2004). Além desses critérios principais, a presença de manifestações atípicas ou incompletas pode tornar o diagnóstico desafiador, exigindo uma avaliação clínica cuidadosa e experiente.

Exames laboratoriais, como aumento de proteína C-reativa (PCR), taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR), leucocitose, trombocitose e níveis elevados de transaminases hepáticas, ajudam a

corroborar o diagnóstico e a excluir outras condições (Rowley, 2002). Recentemente, biomarcadores como a troponina I e o peptídeo natriurético tipo B (BNP) têm sido investigados como potenciais ferramentas diagnósticas adicionais, oferecendo a possibilidade de um diagnóstico mais preciso e precoce.

Estudos de imagem, como ecocardiogramas, são essenciais para avaliar o envolvimento cardíaco, especialmente a presença de aneurismas coronarianos, que podem ocorrer mesmo na ausência de manifestações clínicas óbvias (Tremoulet et al., 2014). A introdução de novas técnicas de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, pode proporcionar uma avaliação mais detalhada da vasculatura coronariana e de outras artérias afetadas. A contínua evolução dos métodos diagnósticos é vital para a detecção precoce e o manejo eficaz da DK, minimizando assim o risco de complicações a longo prazo.

### *Tratamento*

O tratamento padrão inclui a administração de IVIG e aspirina em altas doses durante a fase aguda da doença (Newburger et al., 2004). A eficácia do IVIG na redução das complicações cardíacas é bem documentada, sendo recomendada uma dose de 2 g/kg administrada em infusão única. Este tratamento tem demonstrado reduzir significativamente a incidência de aneurismas coronarianos quando administrado precocemente (McCrinkle et al., 2017). Nos casos refratários, onde a febre persiste após 36 horas da administração de IVIG, o uso de corticosteroides e agentes imunossupressores como infliximabe e ciclosporina tem sido explorado (Tremoulet et al., 2014). Estudos têm mostrado que a adição de corticosteroides pode ser benéfica em pacientes com alto risco de desenvolvimento de aneurismas coronarianos (Fukazawa et al., 2021). Além disso, a aspirina em dose anti-inflamatória (30-50 mg/kg/dia) é utilizada durante a fase aguda, seguida de dose antitrombótica (3-5 mg/kg/dia) após a resolução da febre (Shulman & Rowley, 2004).

Recentemente, alternativas terapêuticas, como o uso de agentes biológicos, têm sido investigadas para casos que não respondem ao tratamento padrão. Infliximabe, um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF), tem mostrado eficácia em reduzir a inflamação e febre persistente em crianças com DK refratária ao IVIG (Tremoulet et al., 2014). A ciclosporina, que inibe a ativação das células T, também tem sido estudada como uma opção para melhorar os resultados em pacientes com respostas inadequadas ao tratamento inicial (Onouchi, 2018).

A combinação de diferentes abordagens terapêuticas visa não apenas tratar os sintomas agudos da DK, mas também prevenir complicações a longo prazo. O manejo adequado da doença, incluindo a monitorização contínua da função cardíaca, é essencial para reduzir os riscos de sequelas cardiovasculares.

Estudos de longo prazo são necessários para avaliar a segurança e a eficácia dessas terapias emergentes e estabelecer diretrizes claras para o tratamento de casos complexos de DK (Yoshikawa et al., 2020).

### *Prognóstico*

O prognóstico da DK depende da rapidez do diagnóstico e da eficácia do tratamento. A principal complicação é a formação de aneurismas coronarianos, que ocorre em aproximadamente 25% dos casos não tratados e em 4-6% dos casos tratados com IVIG (Newburger et al., 2016). Estes aneurismas podem levar a eventos cardiovasculares graves, como infarto do miocárdio e morte súbita. O acompanhamento a longo prazo com cardiologistas pediátricos é recomendado para monitorar possíveis complicações tardias, incluindo a necessidade de exames de imagem regulares, como ecocardiogramas e, em alguns casos, angiografia coronariana. A intervenção precoce e o manejo adequado das complicações são essenciais para melhorar o prognóstico a longo prazo.

## 4. CONCLUSÃO

A Doença de Kawasaki continua a ser um desafio clínico devido à sua etiologia desconhecida e ao potencial de complicações graves. Avanços na genética e na imunologia estão contribuindo para uma melhor compreensão da doença, embora mais pesquisas sejam necessárias para elucidar completamente os mecanismos patogênicos e desenvolver terapias mais eficazes. O diagnóstico precoce e o tratamento imediato são fundamentais para melhorar o prognóstico dos pacientes afetados. Futuras investigações devem focar em estratégias de prevenção e em terapias inovadoras para casos refratários. A colaboração internacional e a partilha de dados entre pesquisadores são essenciais para avançar nossa compreensão e tratamento da DK, garantindo que todas as crianças afetadas recebam o melhor cuidado possível.

## REFERÊNCIAS

BURNS, J.C.; GLODÉ, M.P. **Kawasaki syndrome**. *Lancet*. 2004;364(9433):533-544.

FUKAZAWA, R.; YOSHIMURA, K.; MIKAMI, Y.; et al. **Recent advances in the treatment and understanding of Kawasaki disease**. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2021;27(4):542-552.

MCCRINDLE, B.W.; NEWBURGER, J.W.; ROWLEY, A.H.; 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):e927-e999.

NEWBURGER, J.W.; TAKAHASHI, M.; BURNS, J.C. **Kawasaki Disease**. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(14):1738-1749.

ONOUCHI, Y. **The genetics of Kawasaki disease.** Current Opinion in Rheumatology. 2018;30(5):651-657.

ROWLEY, A.H. Incomplete (atypical) **Kawasaki disease.** Pediatric Infectious Disease Journal. 2002;21(6):563-565.

SHULMAN, S.T.; ROWLEY, A.H. **Advances in Kawasaki disease.** European Journal of Pediatrics. 2004;163(6):285-291.

TREMOULET, A.H.; CHANDRASEKAR, D.; JAIN, S.; et al. **Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet. 2014;383(9930):1731-1738.

YOSHIKAWA, N.; KAWAMOTO, T.; UEDA, K.; et al. **Coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: from acute phase to long-term follow-up.** Pediatric Cardiology. 2020;41(6):1122-1131.