



Data de Submissão: 04/02/2018

Data de Aprovação: 24/03/2018

ARTIGO ORIGINAL

Doença de Kawasaki: a importância do seu reconhecimento precoce

Kawasaki disease: the importance of early recognition

Rafaela Cristina Brito Gonçalves¹, Sidnei Delailson da Silva²

Palavras-chave:

síndrome de linfonodos
mucocutâneos,
pediatria,
vasculite,
aneurisma coronário.

Resumo

A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite autolimitada de etiologia ainda desconhecida que acomete predominantemente crianças abaixo de 5 anos de idade. Estudos evidenciam alguns fatores de risco, mas ainda sem nenhuma confirmação. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos e o prognóstico a longo prazo é determinado pelo envolvimento das artérias coronárias. **Objetivo:** Descrever os casos de pacientes internados na ala de Pediatria Geral do Grupo Santa Casa de Belo Horizonte com diagnóstico de doença de Kawasaki. **Métodos:** Foram selecionados os pacientes internados no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2017 que receberam alta com hipótese diagnóstica de doença de Kawasaki. Foi realizado estudo descritivo através da análise dos prontuários desses pacientes. **Resultados:** Foram analisados 11 casos, a idade média foi de 3,1 anos. Sete pacientes receberam o diagnóstico de doença de Kawasaki na admissão, juntamente com outras hipóteses. O tempo de febre variou de 6 a 30 dias. Oito pacientes preencheram critérios para o diagnóstico de DK, os demais enquadraram no diagnóstico de DK incompleta. Sete crianças receberam imunoglobulina, cinco ficaram afebris após o uso da medicação. Todos esses também iniciaram o uso de ácido acetil salicílico (AAS). Todos os pacientes realizaram ecocardiograma, sendo que quatro deles apresentaram alteração no exame. **Conclusão:** O diagnóstico de doença de Kawasaki ainda é dado de forma tardia e muitas vezes confundido com outras doenças mais comuns da infância, causando retardo no tratamento, o que pode favorecer ao aumento do risco das complicações cardíacas.

¹ Residente de Pediatria - Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Especialista Pediátrico - Chefe do Serviço de Pediatria e Residência em Pediatria do Grupo Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Endereço para correspondência:

Rafaela Cristina Brito Gonçalves.

Grupo Santa Casa de Belo Horizonte. Rua Campos Sales, nº 530, Apto 904, Nova Suíssa.

Belo Horizonte - Minas Gerais. Brasil. CEP: 30.411-470. E-mail: crafaelabrito@gmail.com

Keywords:

mucocutaneous lymph node syndrome, pediatrics, vasculitis, coronary aneurysm.

Abstract

Kawasaki disease (DK) is a self-limited vasculitis of unknown etiology that predominantly affects children under 5 years of age. Studies show some risk factors, but still with no confirmation. The diagnosis is based on clinical criteria and the long-term prognosis is determined by the involvement of the coronary arteries. **Objective:** To describe the cases of patients hospitalized in the General Pediatrics ward of the Grupo Santa Casa de Belo Horizonte with diagnosis of Kawasaki disease. **Methods:** Patients admitted from January 2015 to December 2017 who were discharged with a diagnostic hypothesis of Kawasaki disease were selected. A descriptive study was carried out through the analysis of the medical records of these patients. **Results:** Eleven cases were analyzed, mean age was 3.1 years. Seven patients were diagnosed with Kawasaki disease on admission, along with other hypotheses. The fever time ranged from 6 to 30 days. Eight patients met criteria for the diagnosis of KD, the others fit the diagnosis of incomplete KD. Seven children received immunoglobulin; five became afebrile after taking the medication. All of these also started using acetylsalicylic acid (ASA). All patients underwent an echocardiogram, four of which presented alterations in the examination. **Conclusion:** The diagnosis of Kawasaki disease is still delayed and often confused with other diseases of childhood, causing delay in treatment, which may favor an increased risk of cardiac complications.

INTRODUÇÃO

A doença de Kawasaki é uma vasculite autolimitada, aguda, de etiologia ainda desconhecida, que acomete lactentes e crianças jovens, predominantemente abaixo de 5 anos e do sexo masculino^{1,2}. A doença foi descrita pela primeira vez em 1967 por Tomisaku Kawasaki, no Japão. Desde então, estudos vêm sendo realizados para maior elucidação da doença, ainda sem muitas certezas. A patogênese é ainda não definida, mas acredita-se na presença de um componente genético, com a influência de diferentes genes que irão determinar a susceptibilidade para o desenvolvimento da doença, a ocorrência de complicações e até mesmo a resposta à medicação¹.

Ocorre inflamação sistêmica nas artérias de médio calibre e em múltiplos órgãos e tecidos durante a fase febril aguda. Esses danos podem atingir a artéria coronária, complicação mais temida. Três processos patológicos estão presentes na vasculopatia: arterite necrotizante, vasculite subaguda/crônica e proliferação luminal de miofibroblastos¹.

O diagnóstico clínico já é consagrado na literatura e baseia-se na presença de febre com duração de 5 ou mais dias associado a pelo menos quatro dos sinais clínicos (Tabela 1): exantema (maculopapular difuso é o mais comum); alteração de extremidades (eritema, edema, dor ou descamação); conjuntivite bilateral não exsudativa; alteração em cavidade oral (eritema, fissura, descamação, língua em framboesa, sangramento de lábios) ou linfadenopatia cervical (aumento de mais de um linfonodo maior ou igual a 1,5 cm)^{1,2}. O mais novo *guideline* da American Heart Association (AHA), já aponta para que, caso 4 ou mais sintomas estejam presentes, particularmente com a existência de eritema e edema de mãos e pés, quatro dias de febre já são suficientes para o diagnóstico¹.

Em muitos casos, a febre persistente pode estar presente, sem, contudo, serem identificados pelo menos 4 sinais clínicos. Neste caso, é possível dar o diagnóstico de DK incompleta ou atípica que engloba os casos de pacientes com cinco ou mais dias de febre associada a

2 ou 3 dos sinais clínicos apresentados. A AHA elaborou um fluxograma (Figura 1) para a identificação dos casos suspeitos^{1,2}. Nestes casos, alterações laboratoriais são levadas em consideração, como sinais indiretos: aumento da proteína C reativa (PCR), elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS), além de anemia, plaquetose, leucocitose, hipoalbuminemia, alteração de função hepática e piúria estéril. A alteração ao ecocardiograma, com a presença de dilatação das artérias coronárias associada à febre, também auxilia no diagnóstico.

O tratamento não é curativo, mas, realizado na fase aguda da doença, tenta reduzir a inflamação e o dano arterial além do risco de trombose, principalmente quando existe anormalidade na artéria coronária. Todos os estudos já apontam para a importância do uso de imunoglobulina e AAS, sendo o primeiro idealmente até o décimo dia do início da febre. Contudo, mesmo com o tratamento ideal, 20% das crianças irão desenvolver algum grau de dilatação transitória da artéria coronária¹.

Diante do risco aumentado de alterações cardíacas, o ecocardiograma é exame obrigatório em todos os pacientes que recebem diagnóstico de DK. Idealmente, o exame deve ser realizado ao diagnóstico e repetido em 1-2 semanas e após 4-6 semanas do tratamento quando se apresenta normal inicialmente ou apenas com pequena dilatação de coronária. Em pacientes que já apresentam aneurisma de artéria coronária, o seguimento deve ser mais precoce, frequente e individualizado pelo tamanho do aneurisma e sua classificação de risco. Em pacientes com diagnóstico de DK incompleta a presença de dilatação ou aneurisma de artéria coronária, regurgitação mitral, disfunção ventricular ou derrame pericárdico confirma o diagnóstico^{1,3}. Por outro lado, a ausência de alterações ao exame não exclui o diagnóstico.

Dada a importância da doença, objetivou-se a realização de um trabalho para descrever os casos de pacientes internados na ala de Pediatria Geral de um hospital quaternário de Belo Horizonte.

Tabela 1. Diagnóstico de doença de Kawasaki clássica - modificado da *American Heart Association*¹.

Febre com duração de 5 dias associado a pelo menos 4 dos 5 sinais clínicos:

1. Eritema e fissuras de lábios, "língua de morango" e/ou eritema de mucosa oral e faríngea.
1. Hiperemia conjuntival bilateral não exsudativa.
1. Rash cutâneo: maculopapular, eritroderma difuso ou eritema multiforme.
1. Eritema e edema das mãos e dos pés em fase aguda e/ou descamação periungueal em fase subaguda.
1. Linfadenopatia cervical ($\geq 1,5$ cm de diâmetro), geralmente unilateral.

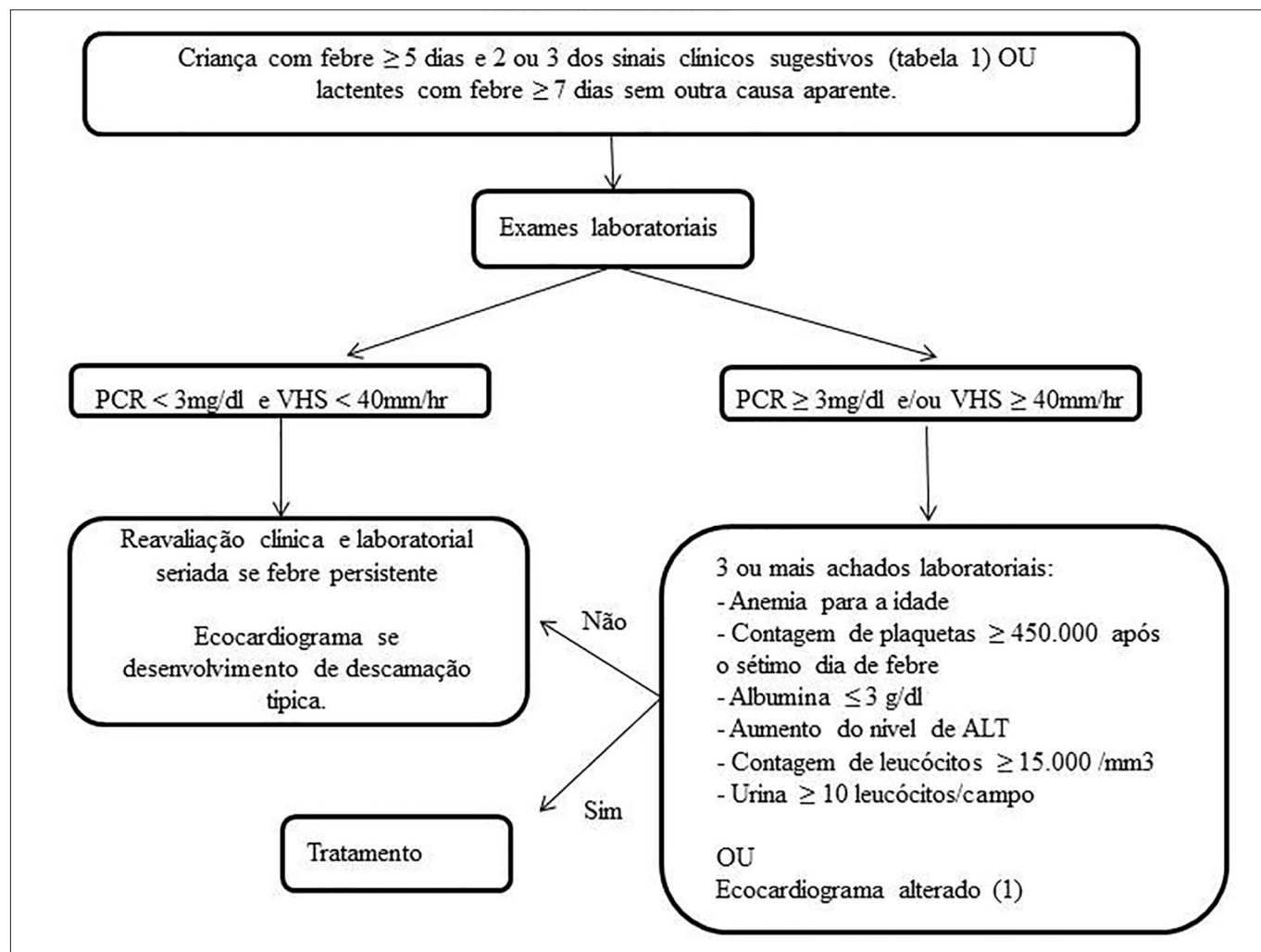


Figura 1. Avaliação dos casos suspeitos de Doença de Kawasaki incompleta - modificado da American Heart Association. 1 - Ecocardiograma alterado: dilatação ou aneurisma de coronária, disfunção ventricular, regurgitação mitral ou derrame pericárdico. PCR - proteína C reativa; VHS - Velocidade de hemossedimentação; ALT - alanina aminotransferase.

MÉTODOS

Foi realizado estudo descritivo retrospectivo por meio da análise dos prontuários de pacientes internados na ala de Pediatria Geral do Grupo Santa Casa de Belo Horizonte (Hospital São Lucas e Santa Casa de Belo Horizonte) entre janeiro de 2015 e dezembro de 2017. Buscou-se todos os pacientes que receberam alta com hipótese diagnóstica de doença de Kawasaki. Parte do Grupo Santa Casa não conta com sistema

informatizado e a seleção dos pacientes foi realizada com busca de registro manual dos pacientes que receberam alta e foram encaminhados ao ambulatório de Pediatria do serviço para acompanhamento. Os demais conseguiram ser resgatados com o auxílio da equipe de informática, que realizou a busca de pacientes com CID principal M303 (síndrome dos linfonodos mucocutâneos - Kawasaki) na alta. Foram solicitados os prontuários da internação e realizada análise posterior.

RESULTADOS

Foram encontrados 12 pacientes nos registros a que foi possível o acesso. Destes, um paciente foi excluído por não ter apresentado febre durante todo o contexto da doença. Dos 11 pacientes encontrados, sete receberam o mesmo diagnóstico na admissão, juntamente com outras hipóteses. Como já abordado, o diagnóstico é clínico (febre associada a cinco de quatro sinais clínicos). Três crianças não preencheram todos os critérios para o diagnóstico, sendo classificadas como doença de Kawasaki incompleta. A idade variou de 9 meses a 10 anos e 3 meses, com média de idade de 3,1 anos. Sete crianças eram do sexo masculino e 4 do sexo feminino (relação 1,7:1).

O tempo de febre variou de 6 a 30 dias. Além da febre, o sinal mais prevalente foi o exantema, presente em todos os pacientes, seguido por descamação periungueal (10 crianças), alteração de cavidade oral (8 crianças) e conjuntivite não purulenta (7 crianças). A linfonodomegalia foi o sinal menos observado, presente em apenas 6 pacientes. O sinal menos prevalente no início da doença foi a alteração em extremidades (edema de mãos e pés), presente apenas em três crianças. Contudo, a descamação periungueal foi sinal prevalente na evolução da doença, também considerado alteração de extremidades, mesmo com aparecimento mais tardio. Apenas uma criança que não apresentava alteração de extremidades inicialmente não evoluiu com descamação (Tabela 2).

Sete dos 11 pacientes receberam dose de imunoglobulina humana (2g/kg), bem como de AAS (dose entre 80 a 100mg/kg/dia, seguido de redução). Além disso, um paciente que não recebeu imunoglobulina, após realização de ECO iniciou uso de AAS. Todas as crianças realizaram ecocardiograma durante internação, sendo encontrada alteração em quatro delas. As alterações corresponderam a dilatação de artérias coronárias e derrame pericárdico. Os familiares foram orientados sobre a importância do acompanhamento clínico e de imagem da criança e manutenção do uso de AAS nos que haviam iniciado a medicação durante a internação.

DISCUSSÃO

Estudos observam aumento do número de casos de crianças com diagnóstico de DK entre os meses do inverno e começo da primavera no Norte da América¹, quando há maior prevalência dos vírus respiratórios, questionando se haveria uma possível relação de causa e efeito. Ao mesmo tempo em que se tem percebido um aumento do risco de desenvolver a doença se um parente (irmão, por exemplo) já tiver a adquirido, reforçando a influência genética^{1,4,5}. Neste estudo, por se tratar de pequeno número de casos, não foi possível estabelecer a sazonalidade. Nos EUA a DK já é considerada a principal causa de cardiopatia adquirida na infância⁶. No Japão a incidência geral também vem aumentando¹.

No Brasil, contudo, existem poucos estudos disponíveis e a epidemiologia é ainda precária. Talvez seja possível extrapolar para um possível aumento da incidência, semelhante à epidemiologia mundial. Estudo publicado em 2010 realizado com pacientes internados no Hospital Universitário de São Paulo (entre 2000 e 2008) apontou para uma média de 2,1 casos/ano de DK⁶, enquanto em nosso estudo foi identificada média de 3,7 casos/ano. Apesar de estudo com pequeno número de casos, será um aumento da incidência? A DK estaria se tornando no Brasil a principal causa de cardiopatia adquirida na infância, tomando o lugar da febre reumática? Ou simplesmente o diagnóstico de DK não era dado por falta de informação? É importante considerar que, com o maior número de trabalhos e o maior conhecimento da doença, o pediatra torna-se mais capaz de pensar em tal diagnóstico.

Apesar de muitos estudos na área, afirmar o diagnóstico de DK é ainda tarefa desafiadora. Os sinais clínicos presentes na doença podem existir em outras afecções, como infecções virais/doenças exantemáticas da infância (como adenovirose, enterovirose e mononucleose), estreptococcias, estafilococcias ou reações de hipersensibilidade a drogas. Todos esses diagnósticos diferenciais apontam para a importância de realização de sorologias antes mesmo da realização do tratamento específico da DK para melhor elucidação diagnóstica, sem, contudo, atrasá-lo.

Tabela 2. Sinais clínicos encontrados nos pacientes para o diagnóstico de doença de Kawasaki.

Caso	Idade	Sexo	Febre	Tempo de febre	Exantema	Linfonodomegalia	Eritema/edema de mãos/pés	Descamação periungueal	Conjuntivite não exsudativa	Alteração de cavidade oral
1	3 a 9m	F	sim	6 dias	sim	sim	sim	sim	Sim	Sim
2	1 a 5m	F	sim	10 dias	sim	sim	sim	sim	Sim	Sim
3	3 a 7m	F	sim	6 dias	sim	sim	não	sim	Não	Não
4	10 a 3m	M	sim	10 dias	sim	sim	não	sim	Sim	Não
5	5 a 8m	M	sim	12 dias	sim	sim	não	sim	Não	Sim
6	2 a 2m	M	sim	6 dias	sim	não	não	não	Sim	Sim
7	9m	F	sim	11 dias	sim	não	sim	sim	Sim	Sim
8	4 a 1m	M	sim	8 dias	sim	não	não	sim	Sim	Sim
9	2 a 8m	M	sim	30 dias	sim	não	não	sim	Não	Não
10	1 a 1m	M	sim	6 dias	sim	não	não	sim	Sim	Sim
11	3 a 6m	M	sim	8 dias	sim	sim	não	sim	Não	Sim

A: anos; M: meses; F: feminino; M: masculino

Há ainda a possibilidade da presença de outros sinais inespecíficos como vômito, dor abdominal, irritabilidade ou prostração, dificultando o diagnóstico. Além, ainda, da DK incompleta, que com a ausência de todos os sinais clássicos também pode dificultar e atrasar ainda mais o diagnóstico⁷. Dos pacientes avaliados, todos apresentaram outros sintomas além dos presentes nos critérios diagnósticos. Os sintomas gastrointestinais foram os mais presentes: vômitos em 4 crianças, dor abdominal e diarreia em 3 delas. Em apenas 1 paciente havia relato de irritabilidade no início do quadro, sem sinais de irritação meníngea (Tabela 3).

A AHA, em publicação mais recente, reforça o fato de que os sinais clínicos podem não estar presentes concomitantemente, mas que a existência dos mesmos em algum momento da evolução da doença já é suficiente para o diagnóstico^{1,8}. Dentre as crianças internadas em nosso serviço, a febre e o exantema foram os sinais mais precocemente observados na maioria deles. Anteriormente, considerava-se o diagnóstico após 5 ou mais dias de febre, contudo, ainda no mais recente *guideline* na AHA, a presença de febre por 4 dias, associada a 4 dos 5 sinais clínicos já permite afirmar sobre DK^{1,8}.

O quadro febril pode durar por até 3-4 semanas, raramente mais que isso². Dentre nossos pacientes, 6 dias foi o menor tempo de febre, com duração de 30 dias em uma das crianças, que cessou no mesmo dia da realização da imunoglobulina. Estudos apontam para outros sinais sugestivos de DK, como a descamação perineal e reativação do sítio de aplicação da vacina de BCG, mas a publicação da AHA de 2017 ainda não inclui tais sintomas como critério para o diagnóstico⁸. Neste estudo, quatro pacientes evoluíram com descamação em região de períneo, mas em nenhum foi observado alteração no local de aplicação da vacina.

Os exames laboratoriais tornaram-se um auxílio no diagnóstico da doença, mas, até o momento, nenhum foi capaz de afirmá-lo. Por se tratar de uma vasculite, a PCR e o VHS, marcadores inflamatórios laboratoriais não específicos, servem como auxílio principalmente no diagnóstico de DK incompleta. O PCR é mais utilizado para o acompanhamento, mostrando redução

progressiva e mais rápida que o VHS na resolução da inflamação.

O VHS pode, além disso, sofrer um aumento após a realização da imunoglobulina, não sendo útil para avaliar resposta ao tratamento^{1,2}. Todos os pacientes analisados realizaram hemograma, VHS e PCR em algum momento da doença. Em apenas um deles os valores dos dois marcadores inflamatórios encontravam-se dentro dos valores de referência e em outro apenas o PCR encontrava-se alterado. Em todos os outros havia alteração.

O tratamento utilizado nos pacientes que recebem diagnóstico de DK já é consagrado na literatura, com comprovada redução das complicações da doença. Idealmente, o tratamento deve ser iniciado antes do décimo dia do início da febre, com dose única de 2g/kg de imunoglobulina humana com infusão por 10 a 12 horas e AAS (80-100mg/kg na fase aguda reduzido para 3-5mg/kg/dia após 48 a 72 horas afebril ou 14 dias após início da doença).

A maioria dos pacientes responde bem ao tratamento, tornando-se afebril e com redução dos parâmetros inflamatórios (VHS e PCR). Em nosso estudo, dos sete que receberam imunoglobulina cinco tornaram-se afebris após a medicação. Uma paciente evoluiu com febre após 24 horas afebril após uso da imunoglobulina. Contudo, neste período a paciente apresentava sintomas gripais, ao qual a febre foi relacionada. O outro paciente apresentou um pico febril isolado após 4 dias do uso da imunoglobulina associado a exantema fugaz.

Dos quatro pacientes que não receberam imunoglobulina, dois já se encontravam afebris na admissão (apesar de terem apresentado mais de 5 dias de febre), um apresentou o último pico febril na admissão e um não fechava todos os critérios e somente recebeu diagnóstico de DK após realização de ECO, que mostrou dilatação de coronária e já se encontrava afebril há 4 dias. Neste paciente foi iniciado o uso de AAS em altas doses e orientado acompanhamento ambulatorial.

Cerca de 10-20% dos pacientes não responde à medicação, apresentando persistência ou recrudescência da febre, 36 a 48h após imunoglobulina. Essas crianças apresentam risco aumentado de desenvolver aneurisma de artéria coronária^{1,9}.

Tabela 3. Diagnósticos à admissão x tempo até o diagnóstico de DK x sintomas inespecíficos presentes.

Caso	Diagnóstico admissão	Tempo do início dos sintomas ao diagnóstico	Sintomas inespecíficos associados
1	Linfadenite cervical	6 dias	vômito, dor abdominal, diarreia
2	Doença de Kawasaki	9 dias	irritabilidade
3	Linfadenopatia reacional	8 dias	dor região cervical
4	Doença febril a esclarecer, pneumonia, doença de Kawasaki	22 dias	cefaleia, dor abdominal
5	Escarlatina, doença de Kawasaki, estafilococcia,	16 dias	"pele em lixa", prurido, odinofagia
6	Doença de Kawasaki	7 dias	tosse
7	Enterovirose, Exantema súbito, eritema infeccioso, Doença de Kawasaki	5 dias	vômito, diarreia, prostração
8	Doença de Kawasaki	7 dias	cefaleia, coriza
9	Gastroenterite bacteriana, Apendicite	30 dias	vômito, diarreia, dor abdominal, "pele em lixa", dor articular
10	Doença de Kawasaki	5 dias	Vômito, prostração, tosse
11	Urticária alérgica	12 dias	Prurido, pele lixa, OMA

O mecanismo é ainda desconhecido, mas sugere-se realização de nova dose de imunoglobulina, além de estudos que sugerem o uso de infliximabe como terapia adjuvante, com o objetivo de tentar reduzir parâmetros inflamatórios e o tempo de febre^{1,9,10}. Pelo fato da DK ser uma doença inflamatória, estudos avaliam ainda o uso de glicocorticoide como terapia primária ou terapia de resgate para os não respondedores à imunoglobulina ou pacientes de alto risco^{1,11,12}. Nenhum dos pacientes do estudo recebeu dose adicional ou terapia alternativa como infliximabe e corticoide.

A morbimortalidade dos pacientes está muito relacionada à alteração cardíaca e suas possíveis complicações como a dilatação/aneurisma de artéria coronária, daí a importância da realização do ecocardiograma o mais precocemente possível. O sistema baseado em Z score é atualmente o utilizado pela AHA para definição da dilatação e classificação de risco. Z score entre 2 e 2,5 caracteriza-se apenas por dilatação de aneurisma, mas já é considerado como anormalidade. Enquanto valores acima de 2,5 são considerados aneurisma de coronária, que pode ser pequeno (Z score $\geq 2,5$ a < 5), médio (Z score ≥ 5 a < 10 e dimensão absoluta < 8 mm) e grande (Z score ≥ 10 ou dimensão absoluta ≥ 8 mm)¹.

Essas alterações irão auxiliar ainda na definição do acompanhamento e propedêutica futura. Em nosso serviço todos os pacientes realizaram ecocardiograma. Em um dos pacientes, foi observada ausência de alterações no primeiro exame realizado, seguido de derrame pericárdico, após uma semana do diagnóstico, que evoluiu para dilatação de artéria coronária direita (Z 2,06). Exame posterior de seguimento evidenciou resolução da alteração. Dos demais pacientes, outros três apresentaram alteração ao exame, dois com dilatação de artérias coronárias e um com derrame pericárdico ao ECO do diagnóstico. Contudo, não foi possível o acesso aos exames de controle.

Todos estes três não preenchem todos os critérios para o diagnóstico de DK, mas após a realização do ECO, pode-se afirmá-lo. Dois desses pacientes com alteração não receberam imunoglobulina pelo fato de já estarem afebris após realização do exame. Isso nos aponta mais uma vez para a importância de conhecer e pensar na doença, sem atrasos no diagnóstico e propedêutica adequados.

Além das alterações coronárias, a doença pode trazer outras complicações, como isquemia miocárdica, estenose e trombose de artéria coronária, até mesmo a longo prazo, após a fase aguda. Não são eventos frequentes de ocorrência, mas demandaram conduta individualizada, como a tromboprofilaxia, a terapia medicamentosa, exames de imagem e, até mesmo, a restrição da prática de atividade física^{1,13}.

A estratificação de risco proposta pelos estudos, o mais recente publicado em 2017 pela AHA, diferencia cada alteração cardíaca e como deve ser esse acompanhamento a longo prazo de crianças que em determinados casos irão necessitar controle na idade adulta. Essas complicações cardíacas tornam-se mais frequentes quando há recorrência da doença¹⁴. Nos pacientes analisados, não há registro de recorrência e retorno dos mesmos ao nosso serviço.

Apesar de reduzidos dados epidemiológicos, deve-se atentar para a importância da doença e do seu diagnóstico. É fundamental que os pediatras pensem na doença de Kawasaki como diagnóstico diferencial da doença febril, principalmente nos mais jovens, em que o diagnóstico torna-se mais difícil. Pensar na doença leva a importante mudança na condução do caso, como realização de exames mais específicos e medicação como a imunoglobulina, que pode favorecer a mudança no curso da doença e de suas possíveis complicações.

REFERÊNCIAS

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al.; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-99.
2. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al.; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. 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. *Circulation*. 2004;110(17):2747-71.
3. McCrindle BW, Cifra B. The role of echocardiography in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2017;21(1):50-5.
4. Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis*. 2017;21(1):16-9.
5. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version. *Circ J*. 2014;78(10):2521-62.
6. Ferrolato AE, Ragazzi SB, Hirose M, Cardoso DM, Gilio AE. Doença de Kawasaki: experiência clínica em hospital universitário. *Rev Paul Pediatr*. 2010;28(2):148-54.
7. Teixeira AB. Doença de Kawasaki. *Rev Med Minas Gerais*. 2012;22(Supl 2):S1-173.
8. Singh S, Jindal AK, Paliani RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2017;21(1):36-44.
9. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, Levin M, Kuipers IM, Hutten BA, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):995-1009.
10. Masuda H, Kobayashi T, Hachiya A, Nakashima Y, Hiroyuki S, Nozawa T, et al.; Committee of Survey on Infliximab use for Kawasaki disease. Refractory Kawasaki Disease: A Nationwide Survey in Japan. *J Pediatr*. 2018;195:115-20.e3.
11. Miura M. Role of glucocorticoids in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):70-5.
12. Saneemehri S, Baker K, So T. Overview of Pharmacological Treatment Options for Pediatric Patients with Refractory Kawasaki Disease. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(3):163-77.
13. Japanese Circulation Society Joint Research Group. Infliximab for the Treatment of Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2005;47(6):711-32.
14. Magalhães CMR, Melo RCS. Recidiva da doença de Kawasaki. *J Pediatr*. 1999;75(3):204-6.