



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Manifestações cardiovasculares na doença de Kawasaki: Fase aguda e seguimento**

Inês José Nunes Faustino

**Orientado por:**

Dra. Mónica Rebelo

---

**Junho'2023**

## Resumo

---

A doença de Kawasaki é uma vasculite multissistémica aguda e autolimitada que afeta vasos de médio e pequeno calibre de todo o organismo, atingindo preferencialmente as artérias coronárias. Constitui a segunda vasculite mais comum da infância e é a principal causa de doença cardíaca adquirida em idade pediátrica nos países desenvolvidos.

Este trabalho teve como objetivo primário a análise da presença e evolução das alterações cardiovasculares nos doentes diagnosticados e internados na Unidade de Infeciologia Pediátrica com doença de Kawasaki no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte- Hospital de Santa Maria (CHULN-HSM), entre 2012 e 2022, assim como rever o seguimento destes doentes e comparar com as recomendações. Secundariamente, foi realizada uma avaliação epidemiológica dos casos relatados.

Realizou-se um estudo transversal com revisão do processo clínico de 48 doentes, com idades à data do diagnóstico entre cinco meses e sete anos (média=2,34 anos). Verificou-se que ocorreram alterações cardiovasculares em 26 crianças (57%). Dos doentes com seguimento ativo na consulta de cardiologia pediátrica do CHULN-HSM (n=16), 87% têm agendamentos de consulta para além do primeiro ano após doença, oito dos quais já estarão a ser seguidos há mais de cinco anos, adicionalmente obteve-se uma média de duração de tratamento com ácido acetilsalicílico após o internamento de 9,4 semanas (com 2 doentes ainda a realizar terapêutica após 3,5 anos e 4,5 anos), podendo isto ser considerado excessivo tendo em conta as recomendações atuais. Dois doentes realizaram prova de esforço e três têm esta agendada para o futuro, o que não é considerado necessário atualmente.

Concluiu-se que, devido à atualização recente das recomendações internacionais e heterogeneidade dos cardiologistas pediátricos que realizaram o seguimento destes doentes, a prática clínica no CHULN-HSM não corresponde ao que é recomendado em alguns parâmetros, pelo que é necessário um esforço conjunto e multidisciplinar para uniformizar os cuidados prestados a estes doentes e evitar a utilização excessiva dos serviços de saúde.

**Palavras-chave:** Kawasaki, Alterações cardiovasculares, Alterações coronárias, Ecocardiografia

*O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nela apresentados.*

## Abstract

---

Kawasaki disease is an acute and self-limiting multisystemic vasculitis that affects medium and small vessels throughout the body, predominantly affecting the coronary arteries. It constitutes the second most common vasculitis of childhood and is the main cause of pediatric acquired heart disease in developed countries.

The primary objective of this study was the analysis of the presence and evolution of cardiovascular alterations in patients hospitalized in the Pediatric Infectious Diseases Unit with Kawasaki disease at Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte- Hospital de Santa Maria (CHULN-HSM), between 2012 and 2022, as well as review the follow-up of these diseases and compare with the recommendations. Secondly, an epidemiological assessment of reported cases was carried out.

A cross-sectional study was carried out with a review of the clinical process of 48 patients, aged between 5 months and 7 years at diagnosis (mean=2.34 years). We found that cardiovascular alterations occurred in 26 children (57%). Among the patients with active follow-up in pediatric cardiology at CHULN-HSM (n=16), 87% have appointments scheduled beyond the first year after illness, 8 of which will be under follow-up for more than 5 years, additionally the average duration of treatment with acetylsalicylic acid after hospitalization of 9.4 weeks, with 2 patients still undergoing treatment after 3.5 years and 4.5 years, which could be considered excessive taking into account the current recommendations. Two patients underwent stress test and three have it scheduled for the future, which is not considered necessary by current recommendations.

It was concluded that, due to the recent update of international recommendations and the heterogeneity of the pediatric cardiologists who followed these patients, the clinical practice at CHULN-HSM does not correspond to what is recommended in some aspects, which is why a joint and multidisciplinary effort is necessary to standardize the care provided to these patients and avoid excessive use of health services.

**Keywords:** Kawasaki; Cardiovascular abnormalities; Coronary abnormalities; Echocardiography

*The Final Work is of the exclusive responsibility of its author, and FMUL is not responsible for the content presented here.*

## Índice

---

Resumo.....	1
Abstract .....	3
Índice.....	5
Introdução.....	8
Epidemiologia.....	8
Etiologia.....	10
História Natural .....	11
Diagnóstico.....	12
<i>DK incompleta</i> .....	13
Alterações laboratoriais .....	14
Alterações cardiovasculares.....	14
Objetivos .....	16
Métodos .....	16
Resultados .....	18
Discussão.....	25
Alterações cardiovasculares na DK .....	25
<i>Classificação das alterações das artérias coronárias</i> .....	27
Tratamento na fase aguda .....	28
<i>Corticoides</i> .....	29
Avaliação imagiológica .....	30
Seguimento .....	31
<i>Estratificação do risco</i> .....	31
<i>Terapêutica a longo prazo</i> .....	32
<i>Meios complementares de diagnóstico</i> .....	33
<i>Alta da consulta</i> .....	34
Conclusão .....	34
Limitações .....	35
Agradecimentos .....	35
Bibliografia .....	36
Anexos.....	44

## **Lista de Tabelas**

---

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico da DK, adaptado de AHA (McCrindle et al., 2017) .....	13
Tabela 2- Distribuição dos doentes hospitalizados no HSM-CHULN com DK por género e grupo etário entre 2012 e 2022 .....	18
Tabela 3- Terapêutica utilizada nos casos resistentes à IVIG .....	21
Tabela 4- Distribuição das alterações cardiovasculares na fase aguda presentes na amostra ...	22
Tabela 5- Distribuição das alterações das artérias coronárias na fase aguda (<1 mês) por grupo etário e género .....	23
Tabela 6- Altura da resolução das dilatações das artérias coronárias.....	24
Tabela 7- Posposta de classificação das alterações das artérias coronárias pela American Heart Association (McCrindle et al., 2017) .....	28
Tabela 8- Classificação do risco das alterações das artérias coronárias no follow-up (Adaptado de McCrindle et al., 2017) .....	32
Tabela A 1 - Resumo do acompanhamento dos doentes com seguimento ativo na consulta de cardiologia pediátrica do HSM.....	44
Tabela A 2- Resumo do acompanhamento dos doentes com seguimento prévio na consulta de cardiologia pediátrica do HSM .....	45
Tabela A 3- Resumo do seguimento dos doentes com DK .....	46

## **Lista de Figuras**

---

Figura 1 - Distribuição anual e por género da amostra .....	19
Figura 2- Distribuição sazonal nos 11 anos de estudo .....	20

## **Lista de Abreviaturas**

---

- AAC**- Aneurismas das artérias coronárias
- AAS**- Ácido acetilsalicílico
- AHA** – American Heart Association
- AINES**- Anti-inflamatórios não esteroides
- ALT**- Alanina aminotransferase
- Angio-TC** - Angiografia por tomografia computadorizada
- ARA** – Antagonista dos recetores da angiotensina II
- AST**- Aspartato aminotransferase
- BB** –  $\beta$ - bloqueante
- CHULN** – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte
- CID** - Coagulação intravascular disseminada
- DK** - Doença de Kawasaki
- EAM** - Enfarte agudo do miocárdio
- ECG** - Eletrocardiograma
- ETE** – Ecocardiograma transesofágico
- ETT** - Ecocardiograma transtorácico
- EUA**- Estados Unidos da América
- GGT** - Gama-glutamil transpeptidase
- HSM** – Hospital Santa Maria
- HTA** - Hipertensão arterial
- IECA** – Inibidor da enzima conversora da angiotensina
- IVIG** – Imunoglobulina endovenosa
- JCS** – Japanese Circulation Society
- KDSS**- Kawasaki disease shock syndrome
- LHH** – Linfocitose hemofagocítica
- MCDTs** – Meios complementares de diagnóstico e terapêutica
- PCR**- Proteína C reativa
- PET** - Tomografia por Emissão de Positrões
- PNI** - Poliartrite nodosa infantil
- RMC** – Ressonância magnética cardíaca
- SARS- Cov-2** - Síndrome Respiratória Aguda Grave- Coronavírus 2
- SPECT** - tomografia computadorizada por emissão de fóton único
- VE**- ventrículo esquerdo
- VS**- velocidade de sedimentação

## Introdução

---

A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite multissistêmica aguda e autolimitada que afeta vasos de médio e pequeno calibre de todo o organismo, atingindo preferencialmente as artérias coronárias. Constitui a segunda vasculite mais comum da infância e é a principal causa de doença cardíaca adquirida em idade pediátrica nos países desenvolvidos (Burns et al., 2000; Harnden et al., 2009; Schnabel & Hedrich, 2019).

Esta afeta maioritariamente crianças abaixo dos 5 anos de idade, predominantemente do género masculino, sendo a sua principal complicação o desenvolvimento de alterações das artérias coronárias (nomeadamente dilatações e aneurismas) que surgem em até 25% dos casos não tratados, podendo culminar em enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou morte (Kato et al., 1996; Newburger et al., 2004; Rowley et al., 1991; Yanagawa et al., 1998).

A DK foi relatada pela primeira vez em 1967 no Japão por Tomisaku Kawasaki. Este descreveu um quadro clínico comum a 50 crianças, observadas entre 1961 e 1966, que apresentavam sintomas distintos de qualquer entidade clínica conhecida até então, tendo-a denominado de “síndrome linfomucocutânea” (Kawasaki, 2002). Atualmente, assume-se que a poliartrite nodosa infantil (PNI), descrita em relatórios de exames anatomopatológicos em países ocidentais desde o fim do século XIX e que apresenta características patológicas semelhantes às dos casos fatais de DK, é provavelmente um *continuum* da DK (Fimbres & Shulman, 2008; Kushner & Abramowsky, 2010; Melish et al., 1976).

Em Portugal, o primeiro caso descrito sobre esta patologia remonta a 1981, por Lemos e colaboradores. Desde então vários casos clínicos e estudos retrospectivos têm sido publicados (De Fátima et al., 2016).

## Epidemiologia

A DK afeta maioritariamente crianças com menos de 5 anos ( $\approx$  80-85% dos casos), sendo rara em crianças com menos de 6 meses, contudo, existem casos descritos em recém-nascidos, adolescentes e até em adultos. (Burns et al., 2000; Camp et al., 1995; M Levin et al., 1991; Stanley & Grimwood, 2002). A sua incidência varia de acordo com

o gênero, sendo mais prevalente no gênero masculino, num rácio M:F de 1,4-1,9:1 (Marchesi et al., 2018)

Atualmente a DK já foi reportada em mais de 60 países, por todos os continentes, e em todos os grupos étnicos, no entanto, a sua incidência é superior nas crianças de ascendência asiática, sendo a população negra mais afetada que a população caucasiana, mas menos que a população asiática (Beom Kim, 2019; Holman, Belay, et al., 2010).

Estudos sobre a incidência da doença mostram diferenças consideráveis de acordo com a área geográfica, com o Japão e a Coreia a apresentarem atualmente as taxas de incidência de DK mais altas do mundo, cerca de 10-30 vezes mais elevadas do que aquelas dos países ocidentais (Ae et al., 2020). A maior suscetibilidade da população asiática também é evidenciada pelos dados epidemiológicos do Havai, onde as crianças de ascendência japonesa apresentam a maior incidência da doença, semelhante à reportada nas crianças no Japão (Holman, Christensen Mph, et al., 2010).

Vários países têm relatado um aumento da incidência da DK nas últimas décadas, no entanto ainda é incerto se este aumento é real ou devido a um maior conhecimento da doença. Na Europa, a incidência anual ronda os 10-15 casos por 100 000 crianças < 5 anos (Piram, 2021). Em Portugal existem poucos dados relativamente à epidemiologia da DK, contudo um estudo epidemiológico, de larga escala, publicado em 2016 sobre DK em Portugal, menciona uma incidência média anual de 6,5 por 100.000 crianças com menos de cinco anos (De Fátima et al., 2016).

Ao contrário de outras vasculites, os sinais e sintomas são autolimitados e raramente recorrem (cerca de 3% no Japão e 1% na América do Norte), no entanto, esta recorrência encontra-se associada a um aumento do risco de atingimento das artérias coronárias (Nakamura et al., 1998; Rowley A.H. & Shulman S.T., 1999; Yanagawa H et al., 1996).

Podemos encontrar uma história familiar positiva em 1% dos casos. No intervalo de um ano após o primeiro caso de DK na família a taxa de ocorrência num irmão é 2,1%, enquanto o risco de ocorrência em gémeos idênticos é cerca de 13% (McCrindle et al., 2017).

A taxa de mortalidade é cerca de 0,015% no Japão e 0,17% nos EUA. Virtualmente todas as mortes em doentes com DK resultam das suas sequelas cardíacas e são mais frequentes em rapazes com <1 ano. Estas alterações das artérias coronárias surgem em 25% dos casos não tratados e conduzem à morte em 2% dos casos (R.-K. R. Chang, 2002; De Fátima et al., 2016; McCrindle et al., 2017; Yeom et al., 2013).

## **Etiologia**

Apesar de uma investigação intensa nas últimas décadas, a etiologia exata da DK permanece desconhecida. Considerando os dados sobre a epidemiologia de várias populações em todo o mundo, a fisiopatologia e o tratamento, o consenso atual é de que a DK seja causada por um agente infeccioso/ambiental (ou vários), amplamente distribuído(s), que despoleta(m) uma resposta imunológica anormal em indivíduos geneticamente suscetíveis (Manlhiot et al., 2018; Rowley & Shulman, 2010).

A raridade relativa da DK nos primeiros seis meses de vida e em crianças mais velhas e adultos, assim como o curso autolimitado da doença e a baixa taxa de recorrência, são consistentes com a hipótese de que a DK é causada por um agente que a maioria das crianças encontra de forma assintomática no início da infância e contra o qual montam uma resposta imune protetora apropriada, estando as crianças nos primeiros meses de vida provavelmente protegidas pelos anticorpos maternos adquiridos passivamente (Burns et al., 2000; McCrindle et al., 2017; Rowley A.H. & Shulman S.T., 1999).

As variações sazonais, a ocorrência de picos durante pandemias, achados microbiológicos, características clínicas da doença, relação com padrões de vento troposféricos e a sobreposição de características da DK com a doença inflamatória multissistémica descrita em crianças durante a pandemia de COVID-19 apoiam a hipótese de uma porta de entrada respiratória para os agentes infecciosos responsáveis pela DK (Burns et al., 2021; Piram, 2021; Whittaker et al., 2020). Esta hipótese também é apoiada por um estudo realizado nos EUA que relatou uma redução dos casos de DK associada ao período de instituição de medidas contra a transmissão do SARS-Cov-2 e um aumento do número de casos coincidente com o levantamento do uso obrigatório de máscaras (Burney et al., 2022).

A presença de corpos de inclusão intracitoplasmáticos encontrados no epitélio ciliar brônquico contendo partículas *virus-like* em autópsias de doentes com DK sugere um agente viral como responsável pela DK (L. Y. Chang et al., 2014; Rowley et al., 2008).

As características clínicas da DK, incluindo a ausência de transmissão pessoa-a-pessoa, a ausência de resposta aos antibióticos e a dificuldade em identificar agentes patogênicos universais indicam que a DK possa ser mais semelhante a uma doença aguda imune-mediada pós-infecciosa, como a febre reumática (Rhim et al., 2022).

Para além disso, a contribuição da genética na DK é inegável, como é evidenciado pela observação de uma maior incidência em crianças japonesas e crianças com ascendência japonesa que residem noutros países, aumento da incidência entre irmãos, principalmente em gémeos, assim como a ocorrência de DK em crianças com pais que tiveram eles próprios a doença na infância (McCrinkle et al., 2017).

### **História Natural**

A DK é uma doença autolimitada, onde a maioria dos doentes afetados apresentam febre, em média, durante 10-11 dias e recuperam da doença sem complicações (Rhim et al., 2022).

A evolução da DK pode ser dividida em três fases: aguda, subaguda e crónica. A fase aguda ocorre nas duas primeiras semanas da doença, altura em que o processo inflamatório é mais extenso, e é caracterizada por febre, conjuntivite não exsudativa, edema e eritema das extremidades, alterações mucocutâneas, exantema polimorfo e adenopatias cervicais. Podem também surgir poliartralgias simétricas, com predileção pelas grandes articulações, meningite asséptica, diarreia e disfunção hepática. (Rowley & Shulman, 1998; Sève et al., 2005). A miocardite é comum neste período e pode surgir derrame pericárdico. Pode ainda existir artrite coronária, no entanto, esta não é identificável através da ecocardiografia nesta fase da evolução (Rowley A.H. & Shulman S.T., 1999).

Durante a fase subaguda, que ocorre entre o 10º e 25º dias da doença, a febre, exantema e linfadenopatia resolvem, mas a irritabilidade, anorexia e conjuntivite persistem. Podem surgir descamação periungueal e perineal, artralgias, disfunção do miocárdio e trombocitose. Os aneurismas das artérias coronárias (AAC) surgem

habitualmente nesta fase, pelo que é esta a altura em que o risco de morte súbita é mais elevado. (De Fátima et al., 2016; Leung & Schlievert, 1998; Rowley & Shulman, 1998).

A fase crónica ou de convalescença, que ocorre habitualmente entre a 4ª e 8ª semanas após o início da doença, inicia-se quando os sinais clínicos desaparecem e persiste até a velocidade de sedimentação (VS) ter normalizado (Rowley & Shulman, 1998). Corresponde ao desaparecimento da reação inflamatória aguda, verificando-se a cicatrização e fibrose progressiva das lesões nas artérias afetadas. Este processo pode culminar na formação de estenoses localizadas ao segmento pós-aneurismático, trombose dos aneurismas ou na sua regressão, havendo a possibilidade de ocorrerem eventos cardiovasculares agudos (De Fátima et al., 2016).

### **Diagnóstico**

Atualmente, ainda não existe nenhum teste diagnóstico para a DK, pelo que o diagnóstico permanece assente em critérios clínicos e alterações laboratoriais.

De acordo com o consenso Europeu (iniciativa SHARE), os critérios de diagnóstico da American Heart Association (AHA) devem ser os utilizados para a DK completa. Assim, a febre é um critério obrigatório, sendo necessário a presença de pelo menos 4 dos restantes 5 critérios diagnósticos, indicados na Tabela 1 (De Graeff et al., 2019).

No entanto, a necessidade de febre  $\geq 5$  dias pode levar a um atraso do tratamento, pelo que o diagnóstico e tratamento da DK não deve ser atrasado se 5 dos 6 critérios de DK estiverem presentes antes do 5º dia de febre ou se existirem AAC (Z-score  $\geq 2.5$ ) ou dilatação coronária (Z-score  $> 2$ , mas  $< 2.5$ ) (De Graeff et al., 2019; Eleftheriou et al., 2014). A AHA refere que, em raros casos, o diagnóstico poderá ser feito com apenas 3 dias de febre perante uma apresentação clínica clássica (McCrindle et al., 2017).

Assim, o diagnóstico de DK deve ser considerado em qualquer criança com doença febril exantemática e evidência de inflamação, particularmente se persistir por mais de 4 dias (Eleftheriou et al., 2014).

**Tabela 1 - Critérios de diagnóstico da DK, adaptado de AHA (McCrindle et al., 2017)**

<b>Critérios</b>	<b>Descrição</b>
Febre	Duração de $\geq 5$ dias
1. Conjuntivite	Bilateral, bulbar, injeção conjuntival não exsudativa
2. Linfadenopatia	Cervical, frequentemente $>1,5\text{cm}$ e unilateral
3. Exantema	Maculopapular, eritrodermia difusa ou eritema multiforme
4. Alterações dos lábios e mucosa oral	Lábios vermelhos e fissurados, língua em morango ou eritema difuso da orofaringe
5. Alterações nas extremidades	Eritema e edema das palmas e plantas na fase aguda e descamação periungueal na fase subaguda

### DK incompleta

Apesar do diagnóstico da DK ser geralmente fácil de realizar em doentes que cumprem os todos os critérios para DK (DK completa/típica), vários doentes apresentam alguns, mas não todos os critérios clínicos da DK (DK incompleta/atípica), sendo esta forma de apresentação mais frequente em crianças com  $<1$  ano (Maggio & Corsello, 2015; Yeom et al., 2013).

A AHA define DK incompleta como crianças com febre  $\geq 5$  dias e 2 ou 3 critérios clínicos presentes, ou lactentes com idade  $\leq 6$  meses com febre inexplicada  $\geq 7$  dias. Nestes casos é recomendada a realização de avaliação laboratorial e ecocardiograma para guiar o tratamento (McCrindle et al., 2017).

Um ecocardiograma que demonstre alterações das coronárias confirma o diagnóstico de DK, no entanto, um ecocardiograma negativo não exclui o diagnóstico de DK (De Graeff et al., 2019). Perante a evidência de inflamação sistémica ( $\text{PCR} \geq 3\text{mg/dL}$  e /ou  $\text{VS} \geq 40\text{mm/h}$ ), o diagnóstico de DK incompleta pode ser estabelecido na presença de três ou mais dos critérios suplementares: albumina  $\leq 3\text{g/dL}$ ; anemia; elevação da ALT; plaquetas após os sete dias  $\geq 450000/\text{mm}^3$ ; Leucócitos  $\geq 15000/\text{mm}^3$ ; urina  $\geq 10$  leucócitos/campo de grande ampliação (McCrindle et al., 2017).

### **Alterações laboratoriais**

Apesar de não existirem alterações laboratoriais patognomônicas, a presença de determinadas alterações pode levantar a suspeita de DK, auxiliar na estratificação da gravidade da doença e na orientação de decisões terapêuticas (De Graeff et al., 2019; Mason & Takahashi, 1999).

A elevação de marcadores de inflamação como a VS e PCR é quase universal, sendo o diagnóstico da DK improvável na ausência de inflamação sistêmica significativa (Eleftheriou et al., 2014). A leucocitose com neutrofilia é típica durante a fase aguda da doença. É comum existir anemia normocítica e normocromica, que desaparece com a resolução da inflamação (Marchesi et al., 2018). A trombocitose é característica da DK, mas geralmente não surge até à 2ª semana da doença, desaparecendo por volta das 4-6 semanas na maioria dos casos (Zhu & Ang, 2021). O surgimento de trombocitopenia é raro, mas pode ser um sinal de CID (coagulação intravascular disseminada) e é um fator de risco para o desenvolvimento de AAC (Arora et al., 2020; S. H. Kim et al., 2022).

A elevação leve a moderada das transaminases ou gama-glutamil transpeptidase (GGT) é frequente, podendo também surgir uma ligeira hiperbilirrubinemia (Eleftheriou et al., 2014). A hipoalbuminemia é comum e encontra-se associada a uma doença aguda mais grave e mais prolongada (D. S. Kim, 2006). Pode ser detetada piúria em até 80% dos doentes com DK (Shike et al., 2009).

### **Alterações cardiovasculares**

As manifestações e complicações cardiovasculares são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade relacionada com a DK, tanto na doença aguda como a longo prazo (McCrindle et al., 2017).

A principal complicação da DK é o desenvolvimento de AAC durante a fase subaguda (Meena et al., 2014). No entanto, a administração precoce, nos primeiros 10 dias de doença, de imunoglobulina endovenosa (IVIG) reduz o risco de AAC de 25% para cerca de 4% (McCrindle et al., 2017).

Os aneurismas podem regredir, manter-se estáveis ou progredirem para lesões estenóticas ou trombose ao longo dos anos, sendo o EAM a principal causa de morte na DK (Kato et al., 1982, 1996). Os principais fatores de risco para esta eventualidade são a

presença de aneurismas múltiplos, complexos e gigantes, idade muito jovem, o gênero masculino e a resistência à terapêutica convencional com IVIG (De Fátima et al., 2016). No geral, cerca de 50% dos aneurismas não gigantes regridem nos primeiros 2 anos, sendo esta regressão mais frequente nos aneurismas de menor calibre, mais distais, em crianças com <1 ano e do gênero feminino (Advani et al., 2018; Takahashi et al., 1987). No entanto, mesmo nos aneurismas que regridem persistem alterações da morfologia vascular e disfunção vascular, com limitação da dilatação dos segmentos afetados (Iemura et al., 2000).

Durante a fase aguda da doença pode existir pancardite, com atingimento do pericárdio, levando ao desenvolvimento de derrame pericárdico; do miocárdio, com miocardite e diminuição da contratilidade ventricular; e do endocárdio, condicionando valvulite (Duarte et al., 2010; Kato et al., 1988).

Ocorre insuficiência valvular em 1-25% dos casos, independentemente do atingimento das artérias coronárias, sendo a válvula mitral a principal afetada (Kato et al., 1996; Printz et al., 2011). Esta pode ser resultado de disfunção transitória dos músculos papilares, rotura das cordas tendineas, EAM ou valvulite (Chung & Stein, 1998; Gidding et al., 1986). Geralmente apresenta uma gravidade ligeira a moderada e não parece persistir após a doença aguda (McCrindle et al., 2017). A miocardite ocorre em 50-70% dos doentes com DK na fase aguda, no entanto, raramente é grave o suficiente para causar insuficiência cardíaca e choque cardiogénico, e a disfunção do miocárdio geralmente resolve rapidamente após a infusão de IVIG (Dionne & Dahdah, 2018; Kao et al., 1993; Printz et al., 2011). Em cerca de 25% dos casos surge pancardite com um ligeiro derrame pericárdico durante a fase aguda (Duarte et al., 2010).

A vasculite da DK também pode afetar artérias não coronárias e surgem aneurismas sistémicos, que apresentam tendência a regredir, em aproximadamente 2% dos doentes não tratados, sendo que estes também possuem normalmente aneurismas das coronárias (Duarte et al., 2010).

Parece estar provado que a disfunção endotelial a longo prazo está presente nas artérias coronárias que desenvolveram aneurismas, quer estes permaneçam ou tenham regredido e, apesar de ainda ser um tema controverso, mesmo naquelas

crianças que não desenvolveram AAC durante a fase subaguda da doença, parece haver um aumento do risco cardiovascular, com alguns estudos a demonstrar disfunção endotelial e alterações no perfil lipídico destas crianças (Cho et al., 2014; Daniels et al., 2012; De Fátima et al., 2016; Fulton & Newburger, 2000; McCrindle et al., 2017; Noto et al., 2009; Pinto et al., 2013).

## **Objetivos**

---

O principal objetivo deste trabalho consiste em avaliar a presença e evolução das alterações cardiovasculares nos doentes diagnosticados e internados na Unidade de Infeciologia Pediátrica com doença de Kawasaki no CHULN- Hospital Santa Maria, entre 2012 e 2022, assim como rever a abordagem e seguimento destes doentes e comparar com as recomendações internacionais. Secundariamente, também será realizada uma avaliação epidemiológica dos casos relatados.

## **Métodos**

---

Foi realizado um estudo transversal com revisão dos processos clínicos dos doentes diagnosticados e internados na Unidade de Infeciologia Pediátrica do CHULN – HSM com DK (completa ou incompleta), entre 2012 e 2022. Foram excluídos deste estudo doentes com DK que tenham sido internados noutros centros hospitalares ou instituições ou cujo diagnóstico mais provável à nota de alta não fosse o de DK.

Os doentes foram selecionados através da consulta das bases de dados eletrónicas, assim como da leitura dos livros de registos, do internamento da Unidade de Infeciologia Pediátrica do CHULN – HSM. Recorreu-se também à consulta das notas de alta e de entrada informatizadas da Unidade de Infeciologia Pediátrica do CHULN – HSM, e ainda à consulta dos livros de registo das consultas de Cardiologia Pediátrica no CHULN – HSM.

Os processos clínicos dos doentes selecionados foram avaliados através da consulta e leitura dos registos médicos informatizados nas plataformas *Eletronic Patient Records* (EPR®) para consultar o processo no CHULN-HSM e a *Plataforma de Dados em*

*Saúde* (PDS®), *Sclínico*® e *Alert Reports*®, quando aplicável, assim como através da consulta de notas de alta e de entrada informatizadas da Unidade de Infeciologia Pediátrica do CHULN – HSM.

Recolheu-se os dados demográficos, clínicos e imagiológicos dos registos do internamento, consultas e meios complementares de diagnóstico (MCDTs) desta amostra de doentes e colocou-se numa tabela no software Microsoft® Excel (Windows 11) os seguintes parâmetros:

- 1) Idade à data do diagnóstico
- 2) Idade à data deste estudo
- 3) Género
- 4) Data do diagnóstico
- 5) Dia da doença em que se iniciou o tratamento
- 6) Terapêutica realizada durante o internamento
- 7) Alterações cardiovasculares na fase aguda (<1mês)
- 8) Presença de doença refratária ao tratamento com IVIG
- 9) Duração do internamento
- 10) Duração do tratamento com AAS
- 11) Periodicidade na consulta de seguimento de cardiologia pediátrica
- 12) MCDTs realizados em contexto de consulta e seus resultados

Estes parâmetros permitiram a realização de uma análise descritiva com recurso ao *software* Microsoft® Excel, das idades na altura do diagnóstico e género da população estudada, da época sazonal em que surgiram mais casos, a altura em que foi iniciada a terapêutica e que tipo de terapêutica foi realizada, quais as alterações cardiovasculares mais frequentes e qual a sua evolução, qual a duração média do internamento e do tratamento profilático, como foi efetuado o acompanhamento na consulta de cardiologia pediátrica e quais os exames complementares realizados.

Posteriormente à análise descritiva, efetuou-se uma reflexão crítica sobre a abordagem da doença na fase aguda e o seguimento em consulta de cardiologia pediátrica e eventuais desvios relativamente às recomendações mais recentes, nomeadamente: *JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease* (Fukazawa et al., 2020), *Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association*(McCrindle et al., 2017) e

*European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease-the SHARE initiative* (De Graeff et al., 2019), descrita na secção discussão.

## Resultados

Neste trabalho identificaram-se 48 doentes com o diagnóstico de DK à altura da alta da Unidade de Infeciologia Pediátrica do CHULN- Hospital Santa Maria, entre 2012 e 2022.

Relativamente à idade à data do diagnóstico, os doentes estudados (n=48) apresentaram uma distribuição etária entre os 5 meses e os 7 anos, com uma média de 2,34 anos, desvio padrão (DP) de 1,54 anos, e uma mediana de 2 anos. 89% das crianças da amostra (n=43) tinham idade inferior a 5 anos e 10% (n=5) tinham idade inferior a 1 ano. 38 crianças (79% da amostra) tinham idade compreendida entre 1 e 4 anos.

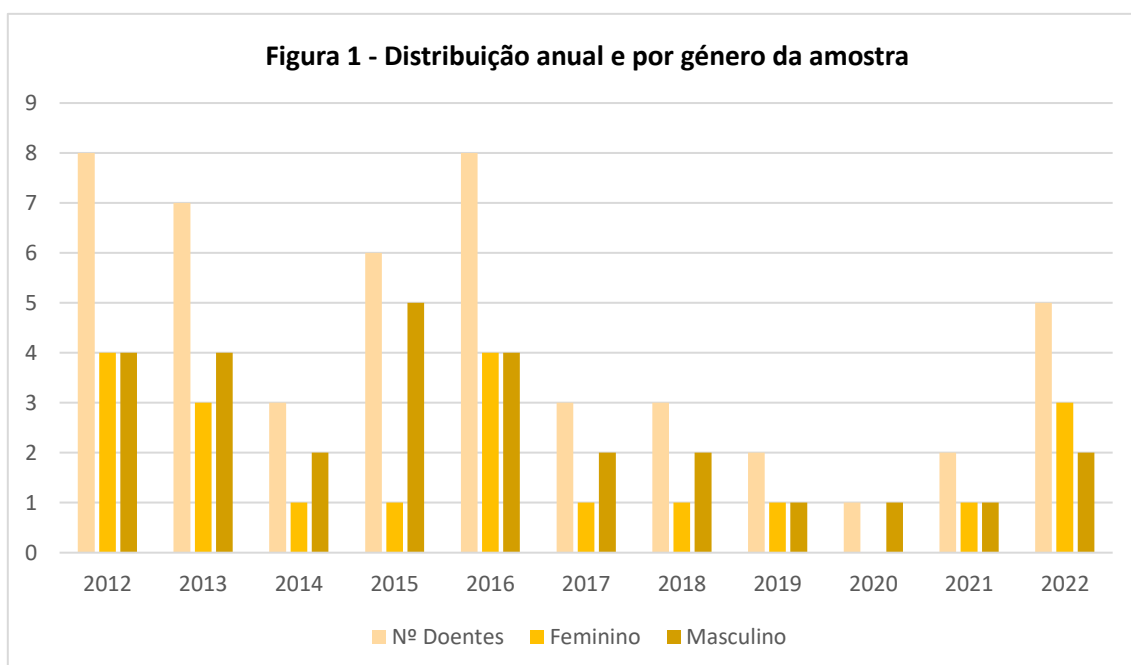
28 doentes eram do género masculino (58%) e 20 do género feminino (42%), a que corresponde um quociente entre os géneros masculino e o feminino de 1,4/1. Considerando a estratificação por grupos etários, foi no subgrupo dos 1-4 anos que este quociente foi mais elevado (1,71/1); no grupo etário com idade inferior a 5 anos (grupo com maior número de doentes) a distribuição por géneros foi quase similar à de toda a amostra. Nos subgrupos dos lactentes com <1 ano e no dos 5-7 anos houve predominância do género feminino, com um rácio M/F de 0,67/1 (Tabela 2).

**Tabela 2- Distribuição dos doentes hospitalizados no HSM-CHULN com DK por género e grupo etário entre 2012 e 2022**

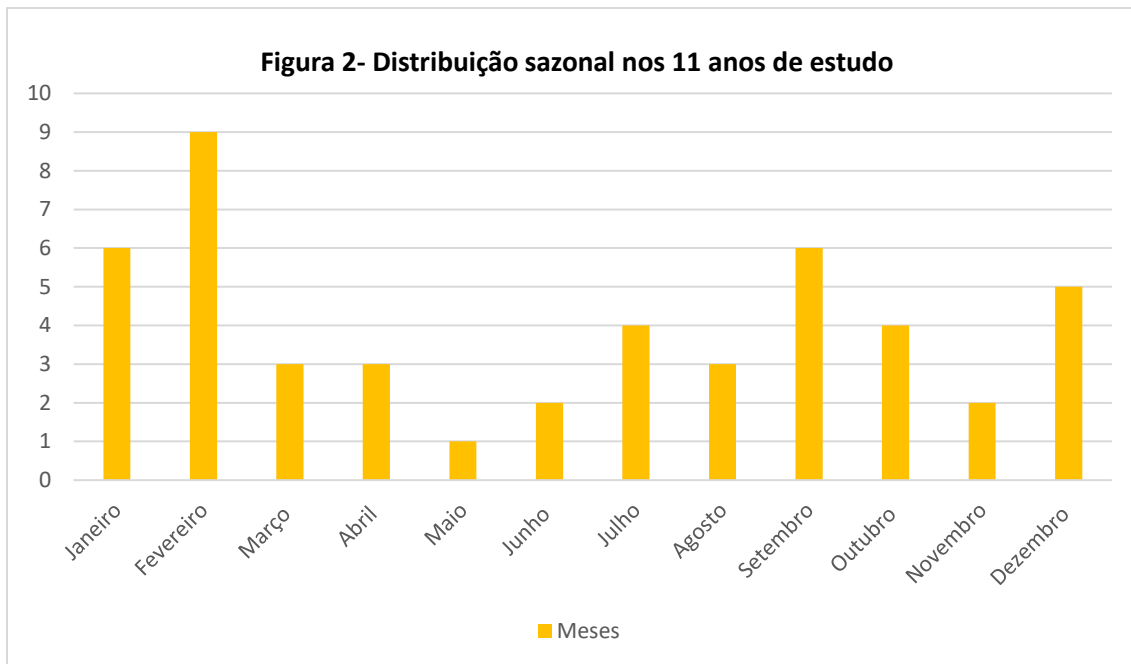
Idades	M	F	Total	M/F
<b>&lt;5 anos</b>	26	17	43	1,53
Subgrupo <1 ano	2	3	5	0,67
Subgrupo 1-4 anos	24	14	38	1,71
<b>5-7 anos</b>	2	3	5	0,67
<b>Total</b>	28	20	48	1,4

Houve um predomínio do género masculino ou igualdade entre géneros na distribuição dos doentes em todos os anos do estudo, exceto em 2022, onde o género feminino foi predominante (3 doentes do género feminino e 2 do género masculino) (Figura 1).

Os anos com maior número de internamentos por DK foram 2012 e 2016 (n=8) e o ano com menor número foi 2020 (n=1) (Figura 1). No período estudado, verificou-se uma média anual de 4 internamentos por DK no HSM-CHULN e ocorreram três picos de novas hospitalizações, respetivamente, nos anos 2012 (n = 8), 2013 (n = 7) e 2016 (n = 8). O número de hospitalizações foi mais baixo entre 2017 e 2021, englobando apenas 11 doentes (23% da amostra), com uma média de 2 casos por ano (Figura 1).



Na totalidade dos 11 anos de estudo, verificou-se um predomínio dos casos de DK nos meses de outono e inverno (73% dos casos ocorreram entre os meses de setembro e março), sendo o mês de fevereiro aquele com maior número de casos (Figura 2).



Nos 45/48 doentes em que foi possível determinar o dia da doença em que foi iniciada a terapêutica para a DK (AAS e IVIG) encontrou-se uma média de 6,9 dias e mediana de 6 dias, com um desvio-padrão de 2,69. A altura mais precoce em que se iniciou a terapêutica foi no D3 de doença e a mais tardia foi no D16 de doença. Destes (n=45), apenas 2 doentes (4%) iniciaram a terapêutica após D10 e 8 doentes (17%) apresentavam febre com duração inferior a 5 dias aquando do diagnóstico.

Relativamente à terapêutica efetuada durante o internamento, constatou-se que todos os doentes avaliados realizaram terapêutica com IVIG (2g/kg) e AAS (inicialmente em dose anti-inflamatória e, após defervescência, em dose antiagregante). Dois doentes realizaram concomitantemente corticoterapia por critérios de alto risco (choque e alterações laboratoriais, respetivamente).

Em 45/48 doentes foi possível averiguar a resistência ou não à terapêutica com IGIV. A maioria dos doentes respondeu à terapêutica inicial com IVIG (n=38, 84%), mas sete crianças foram consideradas resistentes à IVIG (15%). Dentro dessas, cinco (71%) receberam uma dose adicional de IVIG. Duas receberam segunda dose de IVIG e corticoterapia, três receberam apenas uma segunda administração de IVIG, uma recebeu apenas corticoterapia e uma não realizou terapêutica adicional, tendo a febre acabado por ceder espontaneamente (Tabela 3).

**Tabela 3- Terapêutica utilizada nos casos resistentes à IVIG**

<b>n = 7</b>	<b>n (%)</b>
2ª dose IVIG (isolada)	3 (43%)
Corticoterapia (isolada)	1 (14%)
2ª dose IVIG e corticoterapia	2 (29%)
Sem terapêutica adicional	1 (14%)

Legenda: IVIG imunoglobulina endovenosa

10/48 doentes (21%) receberam tratamento com antibióticos durante o internamento por presença de infeções concomitantes ou por suspeita inicial de doença de etiologia bacteriana.

Em 43/48 doentes casos foi possível calcular a duração do internamento, revelando uma média de 7 dias, com variação entre 3 e 34 dias.

Dentro dos 46/48 doentes em que foi possível identificar a presença ou ausência de envolvimento cardiovascular da DK na fase aguda (<1 mês), verificou-se que ocorreram alterações cardiovasculares em 26 crianças (57%). A idade média destes doentes à data de admissão foi de 2,43 anos (mediana 2 anos, DP 1,68), com variação entre os 6 meses e os 7 anos. Houve um predomínio do género masculino, com um quociente masculino/feminino: 1,2/1. Dentro das crianças com alterações cardiovasculares, 7 (27%) tinham mais que uma alteração em simultâneo.

As alterações cardiovasculares mais frequentes foram as alterações nas artérias coronárias (dilatações ou aneurismas), presentes em 13/46 doentes (28%) e derrame pericárdico, presente em 12/46 doentes (26%). Outras alterações como dilatação do ventrículo esquerdo (VE), insuficiência valvular e choque também foram identificadas num número inferior de casos (Tabela 4).

**Tabela 4- Distribuição das alterações cardiovasculares na fase aguda presentes na amostra**

n=26	n (%)	M	F	Idade (anos) *
Derrame pericárdico	12 (46%)	7	5	1,90
Dilatação do VE	1 (4%)	0	1	2,25
Insuficiência valvular	6 (23%)	3	3	3,01
Alteração das artérias coronárias	13 (50%)	8	5	2,65
Choque	3 (12%)	0	3	2,64

\* É apresentado o valor da média das idades

Nota: 7 doentes tinham mais que uma alteração

Relativamente às alterações valvulares, 5 crianças apresentaram regurgitação mitral e 1 regurgitação mitral e tricúspide (n=6, 13% dos 46 doentes). Não se identificaram casos de regurgitação aórtica.

Dentro das alterações ecocardiográficas das artérias coronárias, 12/13 doentes apresentaram dilatação das artérias coronárias, sendo que 4 destes (33%) se apresentaram inicialmente com apenas hiperecogenicidade das mesmas, e 1/13 doente desenvolveu AAC (pequeno).

A maioria dos casos alterações das artérias coronárias (dilatações e aneurismas) (85%) ocorreram em crianças com idade inferior a 5 anos (n = 11; idade média de 1,86 anos; DP 0,83) e no subgrupo das crianças entre 1 e 4 anos de idade (n = 8 doentes [61%]; idade média de 2,27 anos; DP 0,56) (Tabela 5). O atingimento cardíaco apresentou uma distribuição superior no género masculino, com um quociente entre géneros de 1,6/1. As alterações das artérias coronárias foram detetadas em média aos 10 dias de doença, variando entre 5 e 16 dias. A média de início do tratamento nestes doentes foi de 7,4 dias, com um mínimo de 5 dias e máximo de 16 dias. A duração do internamento foi em média 9,2 dias (mediana 7 dias, DP 8,13).

O único caso relatado de AAC ocorreu numa latente do género feminino e envolvia a artéria coronária esquerda. Nenhuma das 7 crianças com resistência ao tratamento com IVIG apresentou alterações nas artérias coronárias.

**Tabela 5- Distribuição das alterações das artérias coronárias na fase aguda (<1 mês) por grupo etário e género**

		<b>Dilatação</b>	<b>AAC</b>	<b>Total (n= 13)</b>
<b>&lt;1 ano</b>		<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
	Masculino	1	0	1
	Feminino	1	1	2
<b>1-4 anos</b>		<b>8</b>	<b>0</b>	<b>8</b>
	Masculino	6	0	6
	Feminino	2	0	2
<b>5-7 anos</b>		<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
	Masculino	1	0	1
	Feminino	1	0	1

Legenda: AAC aneurisma das artérias coronárias

No eletrocardiograma realizado durante a fase aguda da doença não se identificaram alterações patológicas.

20/46 crianças (43%) não apresentaram qualquer tipo de complicações e não se registaram mortes ou recidivas.

Dentro das crianças com alterações cardiovasculares na fase aguda (n=26), 6 (23%) tiveram resolução das complicações ainda durante o internamento e 15 (58%) tiveram resolução durante o seguimento na consulta de cardiologia pediátrica. 5 (19%) das crianças não possuíam dados relativamente ao seu seguimento, pelo que não foi possível apurar a altura da resolução das complicações, nomeadamente na doente com aneurisma da artéria coronária esquerda, que mantinha este aneurisma um ano após o diagnóstico, e num dos doentes com dilatação das artérias coronárias, que mantinha dilatação 1 mês após o diagnóstico.

Nos 9/12 doentes em que foi possível determinar a altura de resolução das dilatações das artérias coronárias, verificou-se uma média de resolução de 5,6 semanas, com variação entre 2 semanas e 8 semanas, tendo a maioria das dilatações das artérias coronárias regredido durante a fase crónica/convalescença (n=6, 67%) (Tabela 6).

**Tabela 6- Altura da resolução das dilatações das artérias coronárias**

n = 9	n (%)
<b>Fase aguda (&lt;1 mês)</b>	3 (33%)
<b>Fase crónica/convalescença</b>	
4 semanas	1 (11%)
6 semanas	2 (22%)
8 semanas	3 (33%)

Nota: 3 doentes foram excluídos por não haver dados sobre a altura de resolução das dilatações das artérias coronárias

A duração do tratamento com AAS após o internamento (dose antiagregante) foi calculada em 33/48 doentes, obtendo-se uma média de 9,4 semanas de tratamento, mediana de 6 semanas, com uma variação entre 4 e 52 semanas. Dois doentes ainda se encontravam a realizar terapêutica com AAS (à data da colheita dos dados com duração de 3,5 anos e 4,5 anos respetivamente).

Em 41/48 doentes foi possível confirmar o seu seguimento na consulta de cardiologia pediátrica, 39 doentes eram seguidos no Hospital Santa Maria e 2 doentes no Hospital de Santa Cruz. Os doentes que foram seguidos no Hospital de Santa Cruz não foram incluídos na análise descritiva do seguimento dos doentes da amostra.

Dentro dos doentes em que foi possível determinar o seguimento no Hospital Santa Maria (n=39), 16 (41%) apresentam ainda um seguimento ativo na consulta de cardiologia pediátrica e 23 (59%) tiveram alta da consulta.

As idades atuais dos doentes em seguimento ativo (16/39 doentes) variaram entre 1 ano e 11 anos, com uma média de 6,25 anos (mediana 6,5 anos, DP 3,25). À data da última consulta registada, a média do tempo de seguimento dos doentes desde o início da doença era de 2,9 anos, mediana 2,5, variando entre 6 semanas e 9 anos. 14 doentes (87%) têm agendamentos de consulta para além do primeiro ano após doença, apesar de nenhum manter alterações das artérias coronárias.

Dos doentes com seguimento prévio em consulta (23/39 doentes) foi possível apurar a altura da alta em 12/23 doentes. Estes tiveram alta em média às 49,3 semanas (≈11 meses) após o início da doença, com mediana de 30 semanas (≈7 meses), variando entre 6 semanas e três anos (DP = 46,8). 9 doentes (75%) tiveram alta antes do primeiro

ano após doença. A idade média à altura da alta foi de 2,92 anos (mediana 2,5 anos, DP 2,1).

Englobando a totalidade dos doentes com seguimento prévio e ativo em consulta de cardiologia pediátrica no HSM (n= 39), verificou-se que 37 (95%) tiveram pelo menos uma avaliação ecocardiográfica entre as 4-8 semanas após a doença. 2 doentes (5%) realizaram provas de esforço, ambas com resultados normais, e 3 doentes (8%) têm planejado a realização de prova de esforço no futuro. Não foram realizados outros MCDTs até à data da colheita dos dados.

Durante o seguimento na consulta de cardiologia pediátrica houve 2 doentes que apresentaram alterações de novo. Um doente desenvolveu taquicardia e hipertensão arterial (HTA) 6 anos após o diagnóstico (criança com 7 anos de idade), que ainda mantém, e outro desenvolveu alterações eletrocardiográficas, com onda T negativa em D3 e até V4, e regurgitação mitral que acabaram por resolver espontaneamente, não se encontrando com qualquer tipo de alterações 4 anos após a doença.

O resumo do seguimento dos doentes na consulta de cardiologia pediátrica encontra-se descrito na tabela A1 (doentes com seguimento ativo) e tabela A2 (doentes com seguimento prévio).

## **Discussão**

---

### **Alterações cardiovasculares na DK**

A DK pode apresentar alterações cardiovasculares na fase aguda e subaguda. No nosso estudo as complicações mais frequentes foram as alterações das artérias coronárias (28%), derrame pericárdio (26%) e insuficiência valvular (15%).

A insuficiência valvular ocorre em 1-25% dos casos, sendo a válvula mitral a principal afetada (Kato et al., 1996; Printz et al., 2011). No nosso estudo 15% dos doentes (n=7) apresentaram insuficiência valvular (incluindo todas as fases da doença), tendo sido universal o envolvimento da válvula mitral nestes doentes. Tal como descrito na literatura, os casos foram todos de gravidade ligeira e apresentaram resolução ainda durante o internamento ou posteriormente, no seguimento em consulta (McCrinkle et al., 2017).

No nosso estudo 26% dos doentes apresentaram derrame pericárdico ligeiro, o que é congruente com a literatura que descreve que em cerca de 25% dos casos surge pericardite com um ligeiro derrame pericárdico durante a fase aguda (Duarte et al., 2010).

A miocardite é descrita como universal nos doentes com DK na fase aguda da doença, sendo que a disfunção transitória do VE pode ocorrer em >50% dos doentes (Pilania et al., 2020). No nosso estudo apenas um doente (2%) apresentou características imagiológicas de miocardite na fase aguda (dilatação do VE) e não foram reportados casos de disfunção do VE. No entanto, a miocardite na DK pode ser muitas vezes assintomática e a avaliação com ecocardiograma transtorácico (ETT) apresenta várias limitações nestes casos, pelo que o seu diagnóstico pode muitas vezes passar despercebido (Lampejo et al., 2021; Pilania et al., 2020). A ressonância magnética cardíaca (RMC) é o método não invasivo mais indicado para o diagnóstico de miocardite, mas o seu diagnóstico definitivo só é possível através de biópsia (Lampejo et al., 2021).

A Kawasaki Disease Shock Syndrome (KDSS) foi descrita pela primeira vez em 2009 como a presença de características de DK e um dos seguintes: hipotensão sistólica e diminuição >20% da pressão arterial basal ou sinais de má perfusão (Kanegaye et al., 2009). Esta é considerada uma doença multissistémica, com envolvimento cardíaco, gastrointestinal, respiratório, renal e por vezes neurológico. Apesar da sua etiologia ainda não estar bem estabelecida, acredita-se que vasculite grave com aumento da permeabilidade vascular, disfunção miocárdica e desregulação generalizada de citocinas possa conduzir ao desenvolvimento de choque cardiogénico e/ou distributivo (Penteado et al., 2021). Esta é uma entidade subdiagnosticada que ocorre em cerca de 5-7% dos doentes com DK, a sua prevalência é maior no género feminino e em crianças com idade >5 anos (Penteado et al., 2021). No nosso estudo 3 crianças (6%) apresentaram-se com choque, sendo todas elas do género feminino, no entanto a sua idade de apresentação foi mais baixa que a descrita, com uma média de 2,64 anos, sendo que apenas uma criança tinha idade  $\geq 5$  anos.

Como referido na Introdução, a principal alteração cardiovascular da DK é o desenvolvimento de AAC, durante a fase subaguda (Meena et al., 2014). Contudo, apesar da terapêutica com IVIG reduzir de forma significativa o desenvolvimento de alterações

das artérias coronárias, mesmo quando tratados com regimes de alta dose de IVIG dentro dos primeiros 10 dias da doença, 30% dos doentes vão apresentar dilatação das artérias coronárias, 5% AAC e 1% aneurismas gigantes (McCrindle et al., 2017).

No nosso estudo 26% dos doentes apresentaram dilatação das artérias coronárias e apenas 2% apresentaram AAC, apesar do tratamento adequado com IVIG. No entanto, num estudo realizado em Portugal, em que foram identificados 470 doentes com diagnóstico de DK entre 2000 e 2011, foi descrita uma taxa de AAC de 8,5% (De Fátima et al., 2016). Assim, os valores obtidos no nosso estudo podem estar a subestimar a incidência de AAC uma vez que se encontra limitado a uma pequena amostra (n=46) e reflete apenas a população internada no HSM- CHULN.

#### Classificação das alterações das artérias coronárias

Os critérios para a classificação das alterações das artérias coronárias relacionadas com a DK foram propostos pelo Ministério Japonês da Saúde em 1988, baseando-se em valores absolutos do tamanho das artérias coronárias, entre doentes de diferentes faixas etárias (Research Committee on Kawasaki Disease, 1984). Uma vez que estes critérios podem subestimar a incidência de ectasia coronária, Zorzi e colaboradores sugeriram que as medições dos vasos coronários fossem ajustadas para a superfície corporal e comparados com a população sem a doença (Z-scores) (de Zorzi et al., 1998).

Atualmente existem várias fórmulas para o cálculo do valor do Z-score. Os sistemas mais rigorosos para o cálculo do Z-score, baseados em populações maiores e com um melhor modelo estatístico, são aqueles descritos por Kobayashi, et al para a população japonesa e por Dallaire para a população canadiana, que mostraram um desempenho equiparável quando usados tanto na população japonesa como na americana (Dallaire & Dahdah, 2011; Kobayashi et al., 2016; McCrindle et al., 2017).

Assim, as recomendações mais recentes da AHA (2017) propõem uma classificação das alterações das artérias coronárias maioritariamente baseadas em Z-scores (Tabela 7).

**Tabela 7- Posposta de classificação das alterações das artérias coronárias pela American Heart Association (McCrindle et al., 2017)**

<b>Alterações</b>	<b>Z-score</b>
Sem envolvimento	Sempre <2
Apenas dilatação	≥ 2 e <2.5; ou se inicialmente <2, mas houver uma diminuição do Z-score ≥1 durante o seguimento
Aneurisma pequeno	≥2.5 e <5
Aneurisma médio	≥5 e <10, e dimensão absoluta < 8mm
Aneurisma grande ou gigante	≥10, ou dimensão absoluta ≥8 mm

No nosso estudo identificaram-se 13/46 crianças (28%) com alterações das artérias coronárias. Apenas uma destas (2%) apresentava aneurisma pequeno da coronária esquerda, tendo as restantes sido classificadas como dilatações.

#### **Tratamento na fase aguda**

Atualmente, a primeira linha no tratamento da DK, completa ou incompleta, é a administração de IVIG juntamente com AAS, tendo diversos estudos demonstrado que a administração precoce desta terapêutica leva a uma redução importante do desenvolvimento de AAC (McCrindle et al., 2017; Mori et al., 2004; Newburger JW et al., 1991).

A dose recomendada de IVIG é de 2 g/kg em infusão única, geralmente administrada num período de 10-12h, a ser iniciada nos primeiros 10 dias da doença (Oates-Whitehead et al., 2003). Inicialmente a dose de AAS a administrar deve ser 30-50 mg/kg/dia (dose anti-inflamatória), dividida em 4 doses (De Graeff et al., 2019). Posteriormente, quando a duração da apirexia for >48h, houver melhoria do quadro clínico e os valores de PCR estiverem a diminuir, a dose de AAS deve ser reduzida para 3-5 mg/kg/dia (dose antiagregante), podendo ser suspensa após 4-8 semanas, se não houver alterações das artérias coronárias detetáveis no ecocardiograma (Eleftheriou et al., 2014; McCrindle et al., 2017).

É possível que recomendações futuras venham a sugerir a administração de baixa dose de AAS (3-5 mg/kg/dia) em todas as fases da DK, como sugerido em alguns estudos recentes (Amarilyo et al., 2017; Chiang et al., 2021; Ho & Curtis, 2017).

Nestes doentes com toma prolongada de AAS em baixa dose, é importante ressaltar que o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), tais como o ibuprofeno, devem ser evitados uma vez que podem antagonizar o efeito da antiagregação plaquetária provocado pela AAS (Catella-Lawson et al., 2001). O uso de baixa dose de AAS não se encontra associado a casos documentados de síndrome de Reye, pelo que a sua toma deve ser continuada mesmo na presença de uma intercorrência infecciosa (McCrinkle et al., 2017).

No nosso estudo todos os doentes foram medicados com a combinação de IVIG e AAS ao diagnóstico, sendo que apenas 2 doentes (4%) iniciaram a terapêutica após o 10º dia de doença.

### Corticoides

Cerca de 20-40% dos doentes apresentam resistência à terapêutica com IVIG, tendo estes um maior risco de desenvolverem AAC (De Graeff et al., 2019; Wardle et al., 2017). Adicionalmente, apesar do descrito em ensaios clínicos ser o desenvolvimento de AAC em 4-5% dos casos de DK apesar da terapêutica adequada, vários países têm descrito taxas de complicações superiores, sugerindo que a resposta à IVIG possa variar entre populações (De Graeff et al., 2019; Dhillon et al., 1993; Fukazawa et al., 2020).

Apesar do uso concomitante de corticoides com AAS e IVIG como primeira linha terapêutica nas crianças com DK ainda ser controverso, existe uma evidência crescente a apoiar esta abordagem, especialmente em casos de alto risco (Brogan & Levin, 2013; Chen et al., 2013, 2016; Inoue et al., 2006; Kobayashi et al., 2012; Okada et al., 2009). Recentemente, uma revisão sistemática que incluiu ensaios clínicos randomizados, envolvendo crianças com todos os tipos de gravidade de DK que foram tratadas com corticoides, demonstrou que o tratamento com corticoides na fase aguda está associado a uma redução significativa da ocorrência de alterações das artérias coronárias, diminuição dos parâmetros inflamatórios e diminuição da duração do internamento, em

comparação com os doentes não tratados com corticoides, sem se verificar um aumento dos efeitos adversos ou mortalidade (Green et al., 2022).

O consenso Europeu (iniciativa SHARE) recomenda o uso de corticoides como tratamento primário adjuvante em doentes: 1) resistentes à IVIG (febre e/ou inflamação persistente ou sinais clínicos  $\geq 48$  após a administração de IVIG); 2) com Score de Kobayashi  $\geq 5$ ; 3) com evidência de linfocitose hemofagocítica (LHH); 4) com sinais de choque; 5) que tenham idade inferior a 1 ano; 6) que se apresentem com aneurismas coronários e/ou periféricos (De Graeff et al., 2019).

No nosso estudo apenas 2 doentes realizaram terapêutica com corticoides por fatores de alto risco (choque e alterações laboratoriais) e 3 por resistência à terapêutica com IVIG (n=5; 10%). No entanto, de acordo com o consenso Europeu (iniciativa SHARE), pelo menos 16 doentes (33%) deveriam ter realizado terapêutica com corticoides.

### **Avaliação imagiológica**

A ecocardiografia é o exame de imagem de primeira linha para a avaliação cardíaca dos doentes com DK, uma vez que é não invasivo e possui uma elevada sensibilidade e especificidade para a deteção de alterações nos segmentos proximais das artérias coronárias (Capannari et al., 1986). Assim que houver suspeita de DK, deve ser realizado um ecocardiograma, não devendo o início da terapêutica ser atrasado enquanto se aguarda a realização do mesmo (De Graeff et al., 2019). Apesar de ser típico o ecocardiograma realizado na primeira semana de doença não ter alterações, não excluindo o diagnóstico de DK, esta avaliação inicial serve como base para a monitorização futura das possíveis complicações da doença (McCrindle et al., 2017).

Naqueles doentes em que o ecocardiograma inicial não mostrou alterações ou em que a atividade da doença já cessou deve ser realizada uma reavaliação ecocardiográfica 1-2 semanas após a administração de IVIG para avaliar a eventual progressão da doença (De Graeff et al., 2019; McCrindle et al., 2017). Por outro lado, naqueles doentes em que se detetaram alterações nas artérias coronárias no primeiro ecocardiograma, deve ser feita uma avaliação mais regular, com realização de ecocardiograma pelo menos duas vezes por semana para monitorizar a progressão da doença, até haver estabilização clínica (De Graeff et al., 2019; McCrindle et al., 2017). Se

houver inflamação ativa a decorrer (aumento ou persistência dos valores de PCR e/ou persistência dos sinais e sintomas), deve ser realizada pelo menos semanalmente uma avaliação com recurso a ECG e ecocardiograma para monitorizar o possível desenvolvimento de sequelas cardíacas (De Graeff et al., 2019).

O ecocardiograma transesofágico (ETE), angiografia, RMC e angio-TC podem ser úteis na avaliação de doentes selecionados, mas não estão indicados de forma rotineira para o diagnóstico e avaliação da doença aguda (Carbone et al., 2011; Tacke et al., 2013).

Ao diagnóstico, todos os doentes do nosso estudo tiveram uma avaliação inicial ecográfica, através do ecocardiograma transtorácico (ETT), não tendo sido realizadas outras técnicas imagiológicas nesta fase, em conformidade com as *guidelines*.

### **Seguimento**

A gestão a longo prazo dos doentes com DK inicia-se no final da doença aguda, 4-6 semanas após o início da febre. O objetivo do seguimento a longo prazo é prevenir a trombose e isquémia miocárdica enquanto se mantém um controlo ótimo dos fatores de risco cardiovasculares (McCrindle et al., 2017).

#### *Estratificação do risco*

Atualmente, é razoável estratificar os doentes de acordo com o seu risco relativo de isquémia miocárdica, quer seja relacionada com trombose ou com estenose/oclusões (Tabela 8). Esta estratificação permite que a gestão do doente a longo prazo, incluindo a frequência do *follow-up*, realização de testes diagnósticos, avaliação e tratamento de fatores de risco cardiovasculares, terapêutica médica, profilaxia antiagregante, atividade física e planeamento familiar, sejam individualizadas para cada nível de risco (McCrindle et al., 2017). Este algoritmo de gestão a longo prazo é aplicado após a fase aguda da doença ter terminado (após 1 mês), geralmente quando as dimensões lúminais das artérias coronárias estabilizaram e já não estão em crescimento (Fukazawa et al., 2020; McCrindle et al., 2017).

As recomendações da *American Heart Association (AHA)* e *Japanese Circulation Society (JCS)* relativas ao seguimento dos doentes com DK consoante a estratificação do seu risco encontram-se sumarizadas na tabela A3.

**Tabela 8- Classificação do risco das alterações das artérias coronárias no follow-up (Adaptado de McCrindle et al., 2017)**

Classificação	Descrição
<b>1</b>	<b>Sem envolvimento em qualquer altura</b> (Z score sempre <2)
<b>2</b>	<b>Apenas dilatação</b> (Z score 2 a <2.5)
<b>3</b>	<b>Aneurisma pequeno</b> (Z score $\geq 2.5$ e <5)
3.1	Persistente
3.2	Regressão para dilatação ou normalização das dimensões
<b>4</b>	<b>Aneurisma médio</b> (Z score $\geq 5$ e <10, e dimensão absoluta <8 mm)
4.1	Persistente
4.2	Regressão para pequeno aneurisma
4.3	Regressão para dilatação ou normalização das dimensões
<b>5</b>	<b>Aneurisma gigante</b> (Z score $\geq 10$ , ou dimensão absoluta $\geq 8$ mm)
5.1	Persistente
5.2	Regressão para aneurisma médio
5.3	Regressão para pequeno aneurisma
5.4	Regressão para dilatação ou normalização das dimensões

### Terapêutica a longo prazo

Relativamente à terapêutica com AAS, se os AAC persistirem na fase convalescente da doença a continuação da baixa dose de aspirina (3-5 mg/kg/dia) está recomendada até haver resolução dos AAC. Mesmo em doentes cujos ACC regrediram, a toma de aspirina (3-5 mg/kg/dia) deve ser considerada, tendo em conta o balanço entre risco-benefício para cada doente (Eleftheriou et al., 2014; McCrindle et al., 2017). É cada vez mais reconhecido que os doentes com regressão de AAC podem apresentar disfunção endotelial comparável àquela dos doentes com persistência dos AAC (Shah et al., 2015a).

Naqueles doentes que não tiveram alterações das artérias coronárias a terapêutica com AAS não é necessária após a fase aguda (4-6 semanas) e naqueles com dilatação apenas está indicada até à resolução da mesma (Fukazawa et al., 2020; McCrindle et al., 2017). No nosso estudo a duração do tratamento com AAS após o internamento (dose antiagregante) foi em média de 9,4 semanas, sendo que nenhum dos doentes que entrou para o cálculo desta média apresentava aneurismas e aqueles que apresentavam dilatações tiveram resolução destas no máximo às 8 semanas. 2

doentes ainda se encontravam a realizar terapêutica com AAS (à data da colheita dos dados com duração de 3,5 anos e 4,5 anos respetivamente), ambos os doentes tiveram dilatação das artérias coronárias na fase aguda da doença, que regrediram até às 8 semanas. Assim, podemos verificar que o tratamento com AAS no seguimento dos doentes com DK no HSM em determinados casos está a ser largamente superior às recomendações atuais.

Outros fármacos, como anticoagulantes,  $\beta$ - bloqueantes (BB), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA) podem estar recomendados nalguns casos (tabela A3).

#### Meios complementares de diagnóstico

Todos doentes devem ser submetidos a uma avaliação ecocardiográfica entre as 4-8 semanas desde o início da doença, no final da fase aguda da doença, estando o seguimento posterior dependente das alterações encontradas (De Graeff et al., 2019; McCrindle et al., 2017). Verificou-se que 95% dos doentes analisados no nosso estudo tiveram pelo menos uma avaliação ecocardiográfica entre as 4-8 semanas após a doença.

Relativamente aos testes de stress que podem estar indicados no seguimento de alguns doentes com DK, estes incluem eletrocardiograma de esforço, ecocardiografia de esforço, RM de esforço e cintigrafia (PET, SPECT), e a sua escolha deve ser baseada na experiência da instituição, dando preferência ao esforço fisiológico em detrimento do farmacológico, e minimizando a exposição cumulativa de radiação e riscos para o doente (McCrindle et al., 2017). Nas crianças sem alterações na fase aguda ou apenas dilatação transitória estes exames não são considerados necessários (Fukazawa et al., 2020; McCrindle et al., 2017). Contudo, no nosso estudo 2 doentes (5%) realizaram provas de esforço, ambas com resultados normais, e 3 doentes (8%) têm planeado a realização de prova de esforço no futuro.

Outros exames como TC, RM ou angiografia podem ser realizados em casos particulares, mas não estão indicados em crianças sem alterações na fase aguda ou apenas dilatação transitória (McCrindle et al., 2017). No nosso estudo nenhum doente realizou algum destes exames completos até à data da colheita dos dados.

### Alta da consulta

Relativamente à altura da alta da consulta de cardiologia pediátrica as recomendações da AHA e JCS são distintas. Segundo a AHA se a criança não tiver apresentado alterações das artérias coronárias ou se tiver apresentado apenas dilatação que já tenha regredido para o normal a alta pode ser dada entre as 4 semanas e 12 meses e se a dilatação persistir deve reavaliar-se a cada 2-5 anos. Já as recomendações da JCS recomendam avaliar estas crianças aos 1, 2, 6, 12 meses e 5 anos (ou anualmente) até aos 5 anos.

No nosso estudo verificamos que, dentro dos doentes com seguimento ativo na consulta, 14/16 (87%) têm agendamentos de consulta para além do primeiro ano após doença, 8 dos quais já estarão a ser seguidos há mais de 5 anos após a doença. Visto que nenhum apresenta alterações das artérias coronárias este seguimento poderá ser considerado excessivo tendo em conta as recomendações da AHA ou JCS, no entanto é de realçar que, apesar de ainda ser controverso, existem estudos que sugerem que crianças com DK, com ou sem anomalias das artérias coronárias, têm um perfil cardiovascular mais adverso, o que pode legitimar a proposta de seguimento destes doentes a longo prazo (Cho et al., 2014; De Fátima et al., 2016; Shah et al., 2015).

### **Conclusão**

---

Este trabalho incidiu sobre as alterações cardiovasculares que os doentes com DK podem desenvolver, como é que foi feita a sua abordagem na fase aguda da doença e como é que foi a sua evolução ao longo do seguimento na consulta de cardiologia pediátrica. Apesar do nível de evidência ainda se encontrar longe do desejado, existem recomendações de consensos internacionais que pretendem auxiliar a gestão destes doentes. Com este trabalho conseguimos perceber que a realidade no CHULN- HSM ainda não corresponde ao que é recomendado nos consensos internacionais atuais nalguns aspetos, nomeadamente na utilização dos corticoides na fase aguda, duração da terapêutica antiagregante profilática, gestão dos meios complementares de diagnóstico adicionais e altura da alta da consulta de cardiologia pediátrica, provavelmente motivado pela atualização recente das recomendações internacionais e heterogeneidade dos

cardiologistas pediátricos que realizaram o seguimento destes doentes. Assim, é necessário um esforço conjunto e multidisciplinar para uniformizar os cuidados prestados a estes doentes e evitar a utilização excessiva dos serviços de saúde.

No entanto, a maioria das recomendações relativas ao tratamento e seguimento a longo prazo da DK ainda apresentam uma baixa evidência, sendo fundamental maior investigação no futuro próximo no que concerne a esta doença (Fukazawa et al., 2020; McCrindle et al., 2017).

### **Limitações**

---

Este estudo e os seus resultados devem ser interpretados tendo em conta as suas limitações, nomeadamente amostra de doentes reduzida (48 doentes no total), registos eletrónicos incompletos, que conduziram a uma amostra ainda mais reduzida consoante o parâmetro a ser analisado, e o facto da avaliação efetuada pela cardiologia pediátrica no HSM ter sido realizada por múltiplos cardiologistas ao longo dos anos de estudo, o que culmina numa falta de uniformização da abordagem destes doentes e dos seus registos. Para além destas limitações, este estudo apenas reflete a realidade do CHULN-HSM, podendo não refletir a realidade de outros hospitais. Por último, há que ressaltar que os dados foram colhidos manualmente através da leitura dos processos clínicos, não estando desprovidos de erro humano, de registo, leitura ou interpretação.

### **Agradecimentos**

---

Em primeira instância, gostaria de agradecer à minha orientadora, Doutora Mónica Rebelo, por toda a dedicação, apoio e disponibilidade demonstrados ao longo deste trabalho.

Gostaria de igualmente agradecer à Doutora Filipa Prata, pela sua constante disponibilidade, paciência e auxílio na colheita dos dados.

Dirijo, ainda, um agradecimento especial aos meus pais, família e amigos pelo apoio incondicional e por me acompanharem não só ao longo deste processo, mas de todo o meu percurso académico.

## Bibliografia

---

- Advani, N., Sastroasmoro, S., Ontoseno, T., & Uiterwaal, C. (2018). Long-Term outcome of coronary artery dilatation in Kawasaki disease. *Annals of Pediatric Cardiology*, *11*(2), 125–129. [https://doi.org/10.4103/apc.APC\\_172\\_16](https://doi.org/10.4103/apc.APC_172_16)
- Ae, R., Makino, N., Kosami, K., Kuwabara, M., Matsubara, Y., & Nakamura, Y. (2020). Epidemiology, Treatments, and Cardiac Complications in Patients with Kawasaki Disease: The Nationwide Survey in Japan, 2017-2018. *Journal of Pediatrics*, *225*, 23-29.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.034>
- Amarilyo, G., Koren, Y., Brik Simon, D., Bar-Meir, M., Bahat, H., Helou, M. H., Mendelson, A., Hezkelo, N., Chodick, G., Berkun, Y., Eisenstein, E., Butbul Aviel, Y., Barkai, G., Bolkier, Y., Padeh, S., Brik, R., Hashkes, P. J., Harel, L., & Uziel, Y. (2017). High-dose aspirin for Kawasaki disease: outdated myth or effective aid? *Clinical and Experimental Rheumatology*, *35 Suppl 103*(1), 209–212.
- Arora, K., Guleria, S., Jindal, A. K., Rawat, A., & Singh, S. (2020). Platelets in Kawasaki disease: Is this only a numbers game or something beyond? In *Genes and Diseases* (Vol. 7, Issue 1, pp. 62–66). Chongqing University. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.09.003>
- Beom Kim, G. (2019). Reality of kawasaki disease epidemiology. In *Korean Journal of Pediatrics* (Vol. 62, Issue 8, pp. 292–296). Korean Pediatric Society. <https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00157>
- Brogan, P., & Levin, M. (2013). Intravenous immunoglobulin plus corticosteroids prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. In *Evidence-Based Medicine* (Vol. 18, Issue 6, pp. 217–218). <https://doi.org/10.1136/eb-2013-101264>
- Burney, J. A., Roberts, S. C., DeHaan, L. L., Shimizu, C., Bainto, E. V., Newburger, J. W., Dominguez, S., Jone, P.-N., Jaggi, P., Szmuszkovicz, J. R., Rowley, A. H., Samuy, N., Scalici, P., Tremoulet, A. H., Cayan, D. R., Burns, J. C., Arditi, M., Szmuszkovicz, J., Ashouri, N., ... Halasa, N. (2022). Epidemiological and Clinical Features of Kawasaki Disease During the COVID-19 Pandemic in the United States. *JAMA Network Open*, *5*(6), e2217436. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.17436>
- Burns, J. C., DeHaan, L. L., Shimizu, C., Bainto, E. V., Tremoulet, A. H., Cayan, D. R., & Burney, J. A. (2021). Temporal Clusters of Kawasaki Disease Cases Share Distinct Phenotypes That Suggest Response to Diverse Triggers. *Journal of Pediatrics*, *229*, 48-53.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.09.043>
- Burns, J. C., Kushner, H. I., Bastian, J. F., Shike, H., Shimizu, C., Matsubara, T., & Turner, C. L. (2000). Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics*, *106*(2). <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/http://pediatrics.aappublications.org/>  
Downloaded from
- Camp, G. Van, Deschamps, P., Mestrez, F., Levy, J., Van Laethem, Y., De, M., & Vandebossche, J. L. (1995). Adult onset Kawasaki disease diagnosed by the echocardiographic demonstration of coronary aneurysms. In *European Heart Journal* (Vol. 16).
- Capannari, T. E., Daniels, S. R., Meyer, R. A., Schwartz, D. C., & Kaplan, S. (1986). Sensitivity, specificity and predictive value of two-dimensional echocardiography in detecting

- coronary artery aneurysms in patients with kawasaki disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 7(2), 355–360. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80505-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80505-8)
- Carbone, I., Cannata, D., Algeri, E., Galea, N., Napoli, A., De Zorzi, A., Bosco, G., D'Agostino, R., Menezes, L., Catalano, C., Passariello, R., & Francone, M. (2011). Adolescent Kawasaki disease: Usefulness of 64-slice CT coronary angiography for follow-up investigation. *Pediatric Radiology*, 41(9), 1165–1173. <https://doi.org/10.1007/s00247-011-2141-0>
- Catella-Lawson, F., Reilly, M. P., Kapoor, S. C., Cucchiara, A. J., DeMarco, S., Tournier, B., Vyas, S. N., & Fitzgerald, G. A. (2001). Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *The New England Journal of Medicine*, 345(25), 1809–1817. [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- Chang, L. Y., Lu, C. Y., Shao, P. L., Lee, P. I., Lin, M. T., Fan, T. Y., Cheng, A. L., Lee, W. L., Hu, J. J., Yeh, S. J., Chang, C. C., Chiang, B. L., Wu, M. H., & Huang, L. M. (2014). Viral infections associated with Kawasaki disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, 113(3), 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.12.008>
- Chang, R.-K. R. (2002). *Hospitalizations for Kawasaki Disease Among Children in the United States, 1988-1997*. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/>
- Chen, S., Dong, Y., Kiuchi, M. G., Wang, J., Li, R., Ling, Z., Zhou, T., Wang, Z., Martinek, M., Pürerfellner, H., Liu, S., & Krucoff, M. W. (2016). Coronary artery complication in kawasaki disease and the importance of early intervention a systematic review and meta-analysis. In *JAMA Pediatrics* (Vol. 170, Issue 12, pp. 1156–1163). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2055>
- Chen, S., Dong, Y., Yin, Y., & Krucoff, M. W. (2013). Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. In *Heart* (Vol. 99, pp. 76–82). <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302407>
- Chiang, M. H., Liu, H. E., & Wang, J. L. (2021). Low-dose or no aspirin administration in acute-phase Kawasaki disease: A meta-analysis and systematic review. In *Archives of Disease in Childhood* (Vol. 106, Issue 7, pp. 662–668). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318245>
- Cho, H. J., Yang, S. I., Kim, K. H., Kim, J. N., & Kil, H. R. (2014). Cardiovascular risk factors of early atherosclerosis in school-aged children after Kawasaki disease. *Korean Journal of Pediatrics*, 57(5), 217–221. <https://doi.org/10.3345/kjp.2014.57.5.217>
- Chung, C. J., & Stein, L. (1998). Kawasaki Disease: A Review. *Radiology*, 208(1), 25–33.
- Dallaire, F., & Dahdah, N. (2011). New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 24(1), 60–74. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.10.004>
- Daniels, L. B., Gordon, J. B., & Burns, J. C. (2012). Kawasaki disease: Late cardiovascular sequelae. In *Current Opinion in Cardiology* (Vol. 27, Issue 6, pp. 572–577). <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283588f06>
- De Fátima, M., Pinto, F., & Pereira, F. (2016). *A FUNÇÃO VASCULAR E ENDOTELIAL NA DOENÇA DE KAWASAKI A LONGO PRAZO*.
- De Graeff, N., Groot, N., Ozen, S., Eleftheriou, D., Avcin, T., Bader-Meunier, B., Dolezalova, P., Feldman, B. M., Kone-Paut, I., Lahdenne, P., McCann, L., Pilkington, C., Ravelli, A., Van

- Royen-Kerkhof, A., Uziel, Y., Vastert, B., Wulffraat, N., Kamphuis, S., Brogan, P., & Beresford, M. W. (2019). European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease-the SHARE initiative. *Rheumatology (United Kingdom)*, *58*(4), 672–682. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key344>
- de Zorzi, A., Colan, S. D., Gauvreau, K., Baker, A. L., Sundel, R. P., & Newburger, J. W. (1998). Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *The Journal of Pediatrics*, *133*(2), 254–258.
- Dhillon, R., Newton, L., Rudd, T., & Hall, S. M. (1993). Management of Kawasaki disease in the British Isles. In *Archives of Disease in Childhood* (Vol. 69).
- Dionne, A., & Dahdah, N. (2018). Myocarditis and Kawasaki disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*, *21*(1), 45–49. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13219>
- Duarte, R., Cisneros, S., Fernandez, G., Castellon, D., Cattani, C., A Melo, C., & Apocada, A. (2010). Kawasaki disease: a review with emphasis on cardiovascular complications. *Insights into Imaging*, *1*(4), 223–231. <https://doi.org/10.1007/s13244-010-0035-6>
- Eleftheriou, D., Levin, M., Shingadia, D., Tulloh, R., Klein, N. J., & Brogan, P. A. (2014). Management of Kawasaki disease. In *Archives of Disease in Childhood* (Vol. 99, Issue 1, pp. 74–83). <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302841>
- Fimbres, A. M., & Shulman, S. T. (2008). Kawasaki Disease. *Pediatrics in Review*, *29*(9), 308–316. <http://pedsinreview.aappublications.org/>
- Fukazawa, R., Kobayashi, J., Ayusawa, M., Hamada, H., Miura, M., Mitani, Y., Tsuda, E., Nakaji, H., Matsuura, H., Ikeda, K., Nishigaki, K., Suzuki, H., Takahashi, K., Suda, K., Kamiyama, H., Onouchi, Y., Kobayashi, T., Yokoi, H., Sakamoto, K., ... Japanese Circulation Society Joint Working Group. (2020). JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circulation Journal*, *84*(8), 1348–1407. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-1094>
- Fulton, D. R., & Newburger, J. W. (2000). Long-term Cardiac Sequelae of Kawasaki Disease. *Current Rheumatology Reports*, *2*, 324–329.
- Gidding, S. S., Shulman, S. T., Ilbawi, M., Crussi, F., & Duffy, C. E. (1986). Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease): Delayed aortic and mitral insufficiency secondary to active valvulitis. *Journal of the American College of Cardiology*, *7*(4), 894–897. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80354-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80354-0)
- Green, J., Wardle, A. J., & Tulloh, R. M. R. (2022). Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2022, Issue 5). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011188.pub3>
- Harnden, A., Takahashi, M., & Burgner, D. (2009). Kawasaki disease. In *BMJ (Online)* (Vol. 338, Issue 7703, pp. 1133–1138). <https://doi.org/10.1136/bmj.b1514>
- Ho, L. G. Y., & Curtis, N. (2017). What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? In *Archives of Disease in Childhood* (Vol. 102, Issue 12, pp. 1180–1182). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313538>
- Holman, R. C., Belay, E. D., Christensen, K. Y., Folkema, A. M., Steiner, C. A., & Schonberger, L. B. (2010). Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States,

- 1997-2007. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 29(6), 483–488.  
<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181cf8705>
- Holman, R. C., Christensen Mph, K. Y., Belay, E. D., Steiner, C. A., Efl, P. V, Miyamura, J., Susan, ;, Drph, F., Schonberger, L. B., & Melish, M. (2010). Racial/Ethnic Differences in the Incidence of Kawasaki Syndrome among Children in Hawai'i. In *MEDICAL JOURNAL* (Vol. 69).
- Iemura, M., Ishii, M., Sugimura, T., Akagi, T., & Kato, H. (2000). Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. *Heart*, 83, 307–311.
- Inoue, Y., Okada, Y., Shinohara, M., Kobayashi, T., Kobayashi, T., Tomomasa, T., Takeuchi, K., & Morikawa, A. (2006). A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: Clinical course and coronary artery outcome. *Journal of Pediatrics*, 149(3). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.05.025>
- Kanegaye, J. T., Wilder, M. S., Molkara, D., Frazer, J. R., Pancheri, J., Tremoulet, A. H., Watson, V. E., Best, B. M., & Burns, J. C. (2009). Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*, 123(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1871>
- Kao, C. H., Hsieh, K. S., Wang, Y. L., Wang, S. J., & Yeh, S. H. (1993). The detection of ventricular dysfunction and carditis in children with Kawasaki disease using equilibrium multigated blood pooling ventriculography and 99Tcm-HMPAO-labelled WBC heart scans. *Nuclear Medicine Communications*, 14, 539–543.
- Kato, H., Ichinose, E., Yoshioka, F., Takechi, T., Matsunaga, S., Suzuki, K., & RIKITAKE Kurume, N. (1982). Fate of Coronary Aneurysms in Kawasaki Disease: Serial Coronary Angiography and Long-Term Follow-Up Study. *The American Journal of CARDIOLOGY*, 49, 1758–1766.
- Kato, H., Inoue, O., & Akagi, T. (1988). Kawasaki Disease: Cradiac Problems and Management. *Pediatrics in Review*, 9(7), 209–217.
- Kato, H., Sugimura, T., Akagi, T., Sato, N., Hashino, K., Maeno, Y., Kazue, T., Eto, G., & Yamakawa, R. (1996). Long-term consequences of Kawasaki disease: A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*, 94(6), 1379–1385. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.6.1379>
- Kawasaki, T. (2002). Pediatric acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with characteristic desquamation of fingers and toes: my clinical observation of fifty cases\*. *Pediatr Infect Dis J*, 21(11), 1–38. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000036240.32164.51>
- Kim, D. S. (2006). Kawasaki Disease. *Yonsei Medical Journal*, 47(6), 759–772.
- Kim, S. H., Hwang, I. J., & Cho, Y. K. (2022). Platelet Indices as Diagnostic Marker for Kawasaki Disease. *Chonnam Medical Journal*, 58(3), 110.  
<https://doi.org/10.4068/cmj.2022.58.3.110>
- Kobayashi, T., Fuse, S., Sakamoto, N., Mikami, M., Ogawa, S., Hamaoka, K., Arakaki, Y., Nakamura, T., Nagasawa, H., Kato, T., Jibiki, T., Iwashima, S., Yamakawa, M., Ohkubo, T., Shimoyama, S., Aso, K., Sato, S., Saji, T., Saji, T., ... Kobayashi, T. (2016). A New Z Score Curve of the Coronary Arterial Internal Diameter Using the Lambda-Mu-Sigma Method in a Pediatric Population. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(8), 794-801.e29. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.03.017>

- Kobayashi, T., Saji, T., Otani, T., Takeuchi, K., Nakamura, T., Arakawa, H., Kato, T., Hara, T., Hamaoka, K., Ogawa, S., Miura, M., & Nomura, Y. (2012). Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Www.TheLancet.Com*, 379, 1613. <https://doi.org/10.1016/S0140>
- Kushner, H. I., & Abramowsky, C. R. (2010). An old autopsy report sheds light on a “new” disease: Infantile polyarteritis nodosa and Kawasaki disease. *Pediatric Cardiology*, 31(4), 490–496. <https://doi.org/10.1007/s00246-009-9625-9>
- Lampejo, T., Durkin, S. M., Bhatt, N., & Guttman, O. (2021). Acute myocarditis: Aetiology, diagnosis and management. In *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London* (Vol. 21, Issue 5, pp. E505–E510). Royal College of Physicians. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0121>
- Leung, D. Y. M., & Schlievert, P. M. (1998). THE IMMUNOPATHOGENESIS AND MANAGEMENT OF KAWASAKI SYNDROME. In *ARTHRITIS & RHEUMATISM* (Vol. 41, Issue 9).
- M Levin, E J Tizard, & M J Dillon. (1991). Kawasaki disease: recent advances. *The Journal of the British Paediatric Association*, 66(12), 1369–1372. <http://adc.bmj.com/>
- Maggio, M. C., & Corsello, G. (2015). Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Italian Journal of Pediatrics*, 41(Suppl 2). <https://doi.org/10.1186/1824-7288-41-s2-a45>
- Manlhiot, C., Mueller, B., O’Shea, S., Majeed, H., Bernknopf, B., Labelle, M., Westcott, K. V., Bai, H., Chahal, N., Birken, C. S., Yeung, R. S. M., & McCrindle, B. W. (2018). Environmental epidemiology of Kawasaki disease: Linking disease etiology, pathogenesis and global distribution. *PLoS ONE*, 13(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191087>
- Marchesi, A., Tarissi De Jacobis, I., Rigante, D., Rimini, A., Malorni, W., Corsello, G., Bossi, G., Buonomo, S., Cardinale, F., Cortis, E., De Benedetti, F., De Zorzi, A., Duse, M., Del Principe, D., Dellepiane, R. M., D’Isanto, L., El Hachem, M., Esposito, S., Falcini, F., ... Villani, A. (2018). Kawasaki disease: Guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part i - Definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. In *Italian Journal of Pediatrics* (Vol. 44, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0536-3>
- Mason, W. H., & Takahashi, M. (1999). Kawasaki Syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 28(2), 169–185.
- McCrindle, B. W., Rowley, A. H., Newburger, J. W., Burns, J. C., Bolger, A. F., Gewitz, M., Baker, A. L., Jackson, M. A., Takahashi, M., Shah, P. B., Kobayashi, T., Wu, M. H., Saji, T. T., & Pahl, E. (2017). Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 135(17), e927–e999. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>
- Meena, R. S., Rohit, M., Gupta, A., & Singh, S. (2014). Carotid intima-media thickness in children with Kawasaki disease. *Rheumatology International*, 34(8), 1117–1121. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2820-2>
- Melish, M. E., Hicks, R. M., & Larson, E. J. (1976). Mucocutaneous Lymph Node Syndrome in the United States. In *Am J Dis Child* (Vol. 130, pp. 599–607). <http://archpedi.jamanetwork.com/>

- Mori, M., Miyamae, T., Imagawa, T., Katakura, S., Kimura, K., & Yokota, S. (2004). Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Modern Rheumatology*, *14*(5), 361–366. <https://doi.org/10.1007/s10165-004-0324-3>
- Nakamura, Y., Oki, I., Tanihara, S., Ojima, T., & Yanagawa, H. (1998). Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki disease: a comparison between the initial episode of the disease and a recurrence in the same patients. *Pediatrics*, *102*(6). <https://doi.org/10.1542/peds.102.6.e66>
- Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, & Glode MP. (1991). A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *The New England Journal of Medicine*, *324*(23), 1633–1639.
- Newburger, J. W., Takahashi, M., Gerber, M. A., Gewitz, M. H., Tani, L. Y., Burns, J. C., Shulman, S. T., Bolger, A. F., Ferrieri, P., Baltimore, R. S., Wilson, W. R., Baddour, L. M., Levison, M. E., Pallasch, T. J., Falace, D. A., & Taubert, K. A. (2004). 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. In *Circulation* (Vol. 110, Issue 17, pp. 2747–2771). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78>
- Noto, N., Okada, T., Karasawa, K., Ayusawa, M., Sumitomo, N., Harada, K., & Mugishima, H. (2009). Age-related acceleration of endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease. *Pediatric Cardiology*, *30*(3), 262–268. <https://doi.org/10.1007/s00246-008-9329-6>
- Oates-Whitehead, R. M., Baumer, J. H., Haines, L., Love, S., Maconochie, I. K., Gupta, A., Roman, K., Dua, J. S., & Flynn, I. (2003). Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2021, Issue 12). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004000>
- Okada, K., Hara, J., Maki, I., Miki, K., Matsuzaki, K., Matsuoka, T., Yamamoto, T., Nishigaki, T., Kurotobi, S., & Sano, T. (2009). Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *European Journal of Pediatrics*, *168*(2), 181–185. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0727-9>
- Penteado, R., Simoes, A. S., Palma, A., Andrade, J., & Dionisio, T. (2021). Kawasaki Disease Shock Syndrome: A Challenging Diagnosis. *International Journal of Clinical Pediatrics*, *10*(1), 10–17. <https://doi.org/10.14740/ijcp425>
- Pilania, R. K., Jindal, A. K., Bhattarai, D., Naganur, S. H., & Singh, S. (2020). Cardiovascular Involvement in Kawasaki Disease Is Much More Than Mere Coronary Arteritis. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.526969>
- Pinto, F. F., Laranjo, S., Paramés, F., Freitas, I., & Mota-Carmo, M. (2013). Long-term evaluation of endothelial function in Kawasaki disease patients. *Cardiology in the Young*, *23*(4), 517–522. <https://doi.org/10.1017/S1047951112001357>

- Piram, M. (2021). Epidemiology of Kawasaki Disease in Europe. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.673554>
- Printz, B. F., Sleeper, L. A., Newburger, J. W., Minich, L. L., Bradley, T., Cohen, M. S., Frank, D., Li, J. S., Margossian, R., Shirali, G., Takahashi, M., & Colan, S. D. (2011). Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute kawasaki disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(1), 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.08.619>
- Research Committee on Kawasaki Disease. (1984). *Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease*.
- Rhim, J. W., Kang, J. H., & Lee, K. Y. (2022). Etiological and pathophysiological enigmas of severe coronavirus disease 2019, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease. *Clinical and Experimental Pediatrics*, *65*(4), 153–166. <https://doi.org/10.3345/cep.2021.01270>
- Rowley, A. H., Baker, S. C., Orenstein, J. M., & Shulman, T. S. (2008). Searching for the cause of Kawasaki disease — cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. *Nature Reviews Microbiology*, *6*(5), 394–401.
- Rowley, A. H., Gonzalez-Crussi, F., & Shulman, S. T. (1991). Kawasaki Syndrome. In *Current Problems in Pediatrics* (pp. 387–405).
- Rowley, A. H., & Shulman, S. T. (1998). Kawasaki Syndrome. In *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS* (Vol. 11, Issue 3). <https://journals.asm.org/journal/cmrv>
- Rowley, A. H., & Shulman, S. T. (2010). Pathogenesis and management of Kawasaki disease. In *Expert Review of Anti-Infective Therapy* (Vol. 8, Issue 2, pp. 197–203). <https://doi.org/10.1586/eri.09.109>
- Rowley A.H., & Shulman S.T. (1999). KAWASAKI SYNDROME. *Pediatric Clinics of North America*, *46*(2), 313–329.
- Schnabel, A., & Hedrich, C. M. (2019). Childhood vasculitis. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 6, Issue JAN). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00421>
- Sève, P., Stankovic, K., Smail, A., Durand, D. V., Marchand, G., & Broussolle, C. (2005). Adult Kawasaki Disease: Report of two cases and literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *34*(6), 785–792. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.01.012>
- Shah, V., Christov, G., Mukasa, T., Brogan, K. S., Wade, A., Eleftheriou, D., Levin, M., Tulloh, R. M., Almeida, B., Dillon, M. J., Marek, J., Klein, N., & Brogan, P. A. (2015a). Cardiovascular status after Kawasaki disease in the UK. *Heart*, *101*(20), 1646–1655. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307734>
- Shah, V., Christov, G., Mukasa, T., Brogan, K. S., Wade, A., Eleftheriou, D., Levin, M., Tulloh, R. M., Almeida, B., Dillon, M. J., Marek, J., Klein, N., & Brogan, P. A. (2015b). Cardiovascular status after Kawasaki disease in the UK. *Heart*, *101*(20), 1646–1655. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307734>
- Shike, H., Kanegaye, J. T., Best, B. M., Pancheri, J., & Burns, J. C. (2009). Pyuria associated with acute kawasaki disease and fever from other causes. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *28*(5), 440–443. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318193ec8e>

- Stanley, T. V., & Grimwood, K. (2002). Classical Kawasaki disease in a neonate. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 86(2).  
<https://doi.org/10.1136/fn.86.2.f135>
- Tacke, C. E., Romeih, S., Kuipers, I. M., Spijkerboer, A. M., Groenink, M., & Kuijpers, T. W. (2013). Evaluation of cardiac function by magnetic resonance imaging during the follow-up of patients with Kawasaki disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 6(1), 67–73.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.976969>
- Takahashi, M., Mason, W., & Lewis, A. B. (1987). Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. *PATHOPHYSIOLOGY AND NATURAL HISTORY CORONARY ARTERY DISEASE*, 75(2), 387–394. <http://ahajournals.org>
- Wardle, A. J., Connolly, G. M., Seager, M. J., & Tulloh, R. M. R. (2017). Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2017, Issue 1). John Wiley and Sons Ltd.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011188.pub2>
- Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C. E., Shah, P., Ramnarayan, P., Fraise, A., Miller, O., Davies, P., Kucera, F., Brierley, J., McDougall, M., Carter, M., Tremoulet, A., Shimizu, C., Herberg, J., Burns, J. C., Lyall, H., & Levin, M. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(3), 259–269.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Koyanagi H, & Kawasaki T. (1996). Update of the epidemiology of Kawasaki disease in Japan: From the results of the 1993-1994 nationwide survey. *Journal of Epidemiology*, 6(3), 148–157.
- Yanagawa, H., Nakamura, Y., Yashiro, M., Ojima, T., Tanihara, S., Oki, I., & Zhang, T. (1998). *Results of the Nationwide Epidemiologic Survey of Kawasaki Disease in 1995 and 1996 in Japan*. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/>
- Yeom, J. S., Ok Woo, H., Park, J. S., Park, E. S., Seo, J. H., & Youn, H. S. (2013). Kawasaki disease in infants. *Korean Journal of Pediatrics*, 56(9), 377–382.  
<https://doi.org/10.3345/kjp.2013.56.9.377>
- Zhu, F., & Ang, J. Y. (2021). 2021 Update on the Clinical Management and Diagnosis of Kawasaki Disease. In *Current Infectious Disease Reports* (Vol. 23, Issue 3). Springer.  
<https://doi.org/10.1007/s11908-021-00746-1>

Tabela A 1 - Resumo do acompanhamento dos doentes com seguimento ativo na consulta de cardiologia pediátrica do HSM

n	Alterações na fase aguda	Alterações CV durante o seguimento	Consultas	Agendamento	MCDTs
1	Derrame pericárdico	Resolução do derrame pericárdico em 1M	1 M, 4 M	1 A e 4 M	
2	Derrame pericárdico	Resolução do derrame pericárdico às 6S	6 S, 7M	1A e 7 M	
3	Derrame pericárdico	Resolução do derrame pericárdico às 6S	6S	10 M	
4	Derrame pericárdico	Resolução do derrame pericárdico às 6S	6 S	10 M	
5	Regurgitação mitral e tricúspide, VE dilatado	(Resolução das complicações durante o internamento)	1M, 4M, 10M	1A e 10M	
6	Derrame pericárdico e regurgitação mitral	Resolução da IM aos 7M	1M, 7M	1A e 7M	
7	Dilatação das artérias coronárias	Resolução da dilatação aos 2M	1S, 2M, 8M, 1A + 8M, 2A +8M	3A e 8M	PE (2A e 8M, normal)
8	Sem alterações	Sem alterações	1S, 4S, 7M, 2A e 9M	8/9A	
9	Sem alterações	Sem alterações	1S, 2S, 6S, 1A e 6M, 4A e 6M	7/8A	
10	Dilatação das artérias coronárias e derrame pericárdico	Resolução da dilatação às 6S	2S, 1M e 2S, 4M e 2S, 1A e 4M, 3A e 4M	5A	Vai fazer PE (consulta aos 5A)
11	Regurgitação mitral e choque	(Resolução das complicações durante o internamento)	6 S, 9 M, 2 A e 9M, 4A e 9M	6A e 9M	
12	Dilatação das artérias coronárias	Resolução da dilatação às 6S; HTA e taquicardia 6A após doença	4S, 6S; 5A, 6A	7A	PE (6A, normal)
13	Dilatação das artérias coronárias	Resolução da dilatação às 3S	3S, 6S, 4A	6A	
14	Dilatação das artérias coronárias	(Resolução das complicações durante o internamento)	3S, 2M, 8M, 1A e 8M, 2A e 8M, 4A e 8M	6A e 8M	Vai fazer PE (consulta aos 6A)
15	Sem alterações	Onda T negativa em D3 e até V4 (1A-2A); IM ligeira (6S- 4A)	6S, 1A, 2A, 4A, 6A	9A	
16	Choque	Sem alterações	6S, 4M, 1A, 4A, 5A; 7A, 9A	10A	Vai fazer PE (consulta aos 10A)

Legenda: S semanas; M meses; A anos; IM insuficiência mitral; HTA hipertensão arterial; PE prova de esforço; VE ventrículo esquerdo; MCDTs meios complementares de diagnóstico e terapêutica

Nota: Os marcos temporais correspondem às semanas/meses/anos após o início da doença

**Tabela A 2- Resumo do acompanhamento dos doentes com seguimento prévio na consulta de cardiologia pediátrica do HSM**

	<b>Alterações na fase aguda</b>	<b>Evolução durante o seguimento</b>	<b>Nº de consultas</b>	<b>Alta</b>
17	Derrame pericárdico	(Resolução das complicações no internamento)	4 (1M, 7M, 1A e 7M, 2A e 7M)	Alta aos 2A e 7M
18	Sem alterações	Sem alterações	2 (1M, 5M)	Indeterminada
19	Sem alterações	Sem alterações	3 (2 S, 2M e 2S, 11M e 2S)	Alta aos 11M e 2S
20	Derrame pericárdico	Resolução do derrame pericárdico às 2S	4 (2S, 6S, 6M e 6S, 1A e 6M)	Alta aos 1A e 6M
21	Padrão rSR <sup>1</sup>	Padrão considerado fisiológico	3 (1M, 3M, 1A e 3M)	Indeterminada
22	Sem alterações	Sem alterações	2 (6S, 3M)	Indeterminada
23	Sem alterações	Sem alterações	3 (3M, 2A, 3A)	Alta aos 3 A
24	IM, derrame pericárdico e pleural, choque	(Resolução das complicações no internamento)	3 (6S, 2M, 6M)	Alta aos 6M
25	Sem alterações	Sem alterações	1 (6M)	Alta aos 6M
26	Sem alterações	Sem alterações	1 (6S)	Alta às 6S
27	Sem alterações	Sem alterações	1 (8S)	Alta às 8S
28	Sem alterações	Sem alterações	1 (8S)	Alta às 8S
29	Sem alterações	Sem alterações	2 (6S, 6M)	Indeterminada
30	Derrame pericárdico	Resolução do derrame pericárdico às 6S	2 (6S, 9M)	Alta aos 9M
31	Sem informação	Sem alterações	3 (2S, 9S, 6M)	Alta aos 6M
32	Dilatação das artérias coronárias	Resolução da dilatação às 8S	2 (8S, 6M)	Indeterminada
33	Sem alterações	Sem alterações	3 (2S, 2M, 1A)	Alta ao 1A
34	Sem alterações	Sem alterações	2 (2S, 6S)	Indeterminada
35	Dilatação das artérias coronárias	Resolução da dilatação às 4S	4 (2S, 4S, 3M, 1A)	Indeterminada
36	Aneurisma das artérias coronárias, derrame pericárdico	Mantinha aneurisma após 1A	1 (1A)	Indeterminada
37	Dilatação das artérias coronárias	Resolução da dilatação após 2M	1 (2M)	Indeterminada
38	Sem alterações	Sem alterações	2 (2S, 1M e 2S)	Indeterminada
39	Dilatação das artérias coronárias	Mantinha dilatação após 1M	1 (1M)	Indeterminada

Legenda: S semanas; M meses; A anos

Nota: Os marcos temporais correspondem às semanas/meses/anos após o início da doença

Tabela A 3- Resumo do seguimento dos doentes com DK (adaptado de Fukazawa et al., 2020; McCrindle et al., 2017)

Classificação da gravidade das alterações das artérias coronárias		ECG e ecocardiograma (AHA/JCS)	Testes de esforço (AHA/JCS)	Outros exames imagiológicos (TC, RM, angiografia coronária) (AHA/JCS)	Terapêutica farmacológica (AHA/JCS)	Aconselhamento relativo à atividade física (AHA/JCS)	Avaliação e alteração do risco cardiovascular (AHA)
1	Sem dilatação	Podem ter alta entre as 4S e 12 M / Avaliar aos 1, 2, 6, 12 M e 5 A (ou anualmente) até aos 5 A	Não necessário	Não necessário	Descontinuar ao fim de 4-6 S	Promover aconselhamento a cada visita; sem restrições/ Sem limitações na vida diária ou exercício (podem fazer exercício alta-intensidade)	Avaliar a 1A
2	Dilatação transitória	Se regressão para o normal, dar alta entre 4S e 12M; se a dilatação persistir reavaliar a cada 2-5 A/ Avaliar aos 1, 2, 6, 12 M e 5 A (ou anualmente) até aos 5 A			Indicado até a regressão à normalidade		
3	Aneurisma pequeno 3.1 Persistente	Avaliar aos 6M, depois anual/ Avaliação anual	Avaliar a cada 2-3 A/Considerar a cada 3-5 A	Pode ser considerado a cada 3-5 A/ Considerar na fase convalescente, 1A, depois a cada 3-5 A	AAS indicada, estatina pode ser considerada/AAS indicada, outros agentes antiagregantes e varfarina podem ser considerados, considerar IECA, ARA e estatina	Promover aconselhamento a cada visita; sem restrições, evitar desportos de contacto se anticoagulação ou antiagregação dupla/Sem limitações na vida diária ou exercício (podem fazer exercício alta-intensidade)	

		3.2 Regressão para dilatação ou normalização das dimensões	Avaliar a cada 1-3A (pode dispensar o ecocardiograma) / Anual	Avaliar a cada 3-5A / Não necessário	Pode ser considerado se houver isquemia induzida nos testes de stress ou disfunção ventricular/ Considerar na fase convalescente, 1 A ou na altura em que aneurisma regride. Recomendado quando terminam o ensino secundário	AAS e estatina podem ser consideradas/ Descontinuação da AAS pode ser considerada, considerar AAS ou estatina quando necessário	Promover aconselhamento a cada visita; sem restrições / Sem limitações na vida diária ou exercício (podem fazer exercício alta-intensidade)	Avaliar a 1A, depois a cada 2 A
4	Aneurisma médio	4.1 Persistente	Avaliar aos 3,6 e 12M, depois a cada 6-12M/ Avaliar a cada 6-12M	Avaliar a cada 1-3 A/ Considerar a cada 2-5A	Pode ser considerado a cada 2-5 A/ Considerar na fase convalescente, 1A, depois a cada 2-5 A	AAS indicada, estatina e ASA+Clopidogrel podem ser considerados/ AAS indicada, outros agentes antiagregantes e varfarina podem ser considerados, considerar IECA, ARA e estatinas	Promover aconselhamento a cada visita, exercício consoante a tolerância, evitar desportos de contacto se anticoagulação ou antiagregação dupla/ Sem limitações na vida diária ou exercício (podem fazer exercício alta-intensidade)	Avaliar a 1A
		4.2 Regressão para pequeno aneurisma	Avaliação anual	Avaliar a cada 2-3 A/ Considerar a cada 3-5 A	Pode ser considerado a cada 3-5A/ Considerar na fase convalescente, 1A, depois a cada 3-5 A			Avaliar anualmente
		4.3 Regressão para dilatação ou normalização das dimensões	Avaliar a cada 1-2 A (pode dispensar o ecocardiograma) / Avaliar a cada 6-12M	Avaliar a cada 2-5 A/ Considerar a cada 3-5 A	Pode ser considerado se houver isquemia induzida nos testes de stress ou disfunção ventricular/ Considerar na fase convalescente, 1A, depois a cada 3-5 A			AAS razoavelmente indicada, estatina pode ser considerada, AAS+Clopidogrel não recomendados exceto na presença de isquemia miocárdica induzida/ Descontinuação da AAS pode ser considerada, considerar aspirina ou estatina quando necessário

5	Aneurisma gigante	5.1 Persistente	Avaliar aos 3, 6, 9, e 12 M, depois a cada 3–6M/ Avaliar a cada 6-12M	Avaliar a cada 6-12M/ Considerar a cada 1–5 A	1A, pode ser considerado a cada 1–5 A/ Considerar na fase convalescente, 1A, depois a cada 1–5 A	AAS indicada, varfarina razoavelmente indicada. BB, estatina, ASA+Clopidogrel podem ser considerados/ AAS indicada, outros agentes antiagregantes e varfarina podem ser considerados, considerar IECA, ARA e estatinas	Promover aconselhamento a cada visita, exercício consoante a tolerância, evitar desportos de contacto se anticoagulação ou antiagregação dupla/ Exercício intensidade moderada. Exercício alta-intensidade pode ser proibido se não houver mudanças por >1A	Avaliar a cada 6-12M	
		5.2 Regressão para aneurisma médio	Avaliar a cada 6-12M	Avaliar anualmente/ Considerar a cada 2–5A	Pode ser considerado a cada 2–5 A/ Considerar na fase convalescente, 1 A, depois a cada 2–5 A	AAS indicada, ASA+Clopidogrel razoavelmente indicados. BB, estatina podem ser considerados/ AAS indicada, outros agentes antiagregantes e varfarina podem ser considerados, considerar IECA, ARA e estatinas	Promover aconselhamento a cada visita, exercício consoante a tolerância, evitar desportos de contacto se anticoagulação ou antiagregação dupla/ Sem limitações na vida diária ou exercício (podem fazer exercício alta-intensidade)	Avaliar anualmente	
		5.3 Regressão para pequeno aneurisma	Avaliação anual/ Avaliar a cada 6–12M	Avaliar a cada 1–2 A/ Considerar a cada 3-5 A	Pode ser considerado a cada 2–5 A/ Considerar na fase convalescente, 1 A, depois a cada 3–5 A	AAS indicada, BB e estatina podem ser considerados/ AAS indicada, outros agentes antiagregantes e varfarina podem ser considerados., considerar IECA, ARA e estatinas	AAS razoavelmente indicada, estatina pode ser considerada/ Descontinuação da AAS pode ser considerada, considerar aspirina ou estatina quando necessário		Avaliar a cada 2A
		5.4 Regressão para dilatação ou normalização das dimensões	Avaliar a cada 1–2 A (pode dispensar o ecocardiograma) / Avaliar a cada 6-12M	Avaliar a cada 2–5 A/ Considerar a cada 3-5 A					

Legenda: AHA American Heart Association; JCS Japanese Circulation Society, AAS ácido acetilsalicílico; BB β-bloqueante; IECA inibidor da enzima conversora da angiotensina; ARA antagonista dos recetores da angiotensina; TC tomografia computadorizada, RM ressonância magnética, ECG eletrocardiograma