

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

Kawasaki Disease: Predictors of Intravenous Immunoglobulin Resistance and Cardiac Complications: New Perspectives?

Isabel Cristina Britto Guimarães¹ 

Universidade Federal da Bahia - Faculdade de Medicina da Bahia,¹ Salvador, BA – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Doença de Kawasaki: Preditores de Resistência à Imunoglobulina Intravenosa e Complicações Cardíacas

A doença de Kawasaki (DK) é uma doença inflamatória aguda de origem desconhecida, associada à vasculite que afeta vasos de médio calibre. As anormalidades da artéria coronária (AAC) – aneurismas ou dilatações – representam as principais complicações da DK, sendo, na atualidade, a causa mais comum de doença cardíaca adquirida em crianças em países desenvolvidos. Durante a fase aguda, o tratamento padrão inicial recomendado é o uso de imunoglobulina intravenosa (IGIV) e ácido acetilsalicílico, no intuito de reduzir o risco de danos às artérias coronárias.¹ Contudo, cerca de 10% a 20% das crianças com DK não respondem ao tratamento padrão inicial, apresentando febre recorrente dentro de 36 a 48 horas após infusão da IGIV. Estudos demonstram que a probabilidade de pacientes com DK resistentes à IGIV terem lesões nas artérias coronárias é nove vezes maior do que nos casos sensíveis à IGIV. Sugere-se existir uma janela crítica para bloquear o processo inflamatório e prevenir AAC a longo prazo.²

O estudo de Faim et al.,³ teve como objetivo identificar fatores preditores de resistência à IGIV, calcular a eficácia dos modelos preditores japoneses e caracterizar as complicações cardíacas dos pacientes acompanhados em uma única instituição.³

Dos 48 pacientes com DK incluídos no estudo entre 2006 a 2018, 17% tiveram diagnóstico de DK atípica. A totalidade apresentava febre no dia da admissão, com média de 5 dias, e todos fizeram tratamento na fase aguda com IGIV e ácido acetilsalicílico, com média de 6,5 dias. Resistência à IGIV foi descrita em 9 casos (21%), dos quais um de DK atípica. São achados compatíveis com dados de literatura.⁴

No intuito de identificar precocemente os casos resistentes ao tratamento com IGIV e, dessa forma, possibilitar a introdução precoce de outras estratégias de tratamento, estudos têm sido realizados tentando estabelecer critérios

clínicos e laboratoriais preditores de resistência à IGIV, como idade, dosagem de albumina, transaminases, hemoglobina, proteína C-reativa (PC-R), velocidade de hemossedimentação (VHS), plaquetas, bilirrubinas, sódio, entre outras.⁴ No presente estudo, os autores construíram curvas ROC para encontrar fatores preditores de resistência e elaboraram modelo preditor utilizando regressão logística multivariada. Analisando as variáveis preditoras de resistência, a PC-R apresentou AUC ROC = 0,789; ponto de corte = 15,1 mg/dL; sensibilidade (S) = 77,8%; e especificidade (E) = 78,9%. A VHS apresentou AUC ROC = 0,781; ponto de corte = 90,5 mm/h; S = 66,7%; e E = 85,7%. O modelo preditor com as duas variáveis apresentou valor p = 0,042 e AUC ROC = 0,790.

Os dados da literatura são controversos, quanto ao uso da VHS como variável preditora de resistência à IGIV. Em metanálise, Baeck et al.,⁵ tendo como objetivo identificar fatores laboratoriais preditivos de resistência à IGIV, incluíram 12 estudos publicados entre 2006 e 2014, analisando 2.745 pacientes. Destes, sete estudos calcularam o tamanho do efeito da VHS como fator preditivo de DK resistente à IGIV. A heterogeneidade entre esses estudos foi baixa (Q (6) = 11,001, P > 0,001, I² = 45,459) e a metanálise demonstrou que o tamanho do efeito foi pequeno para VHS (efeitos aleatórios, 0,150).⁵

Em metanálise realizada por Xuan Li et al., avaliando 28 estudos envolvendo 26.260 pacientes, cerca de 4.442 pacientes tinham diagnóstico de DK resistente à IGIV e 21.818 pacientes DK sensíveis à IGIV. A metanálise mostrou que a VHS no grupo resistente à IGIV foi significativamente maior do que no grupo sensível à IGIV. Contudo, a forte associação entre VHS e DK foi demonstrada somente em dois estudos em população chinesa, não sendo evidenciados os mesmos resultados em coreanos, japoneses e não asiáticos. Os demais estudos mostraram fraca associação entre valores de VHS e resistência à IGIV.⁶

Na diretriz sobre doença de Kawasaki publicada em 2017 pela American Heart Association,¹ destaca-se que o valor do VHS aumenta com IGIV, não devendo ser utilizada para avaliar resposta terapêutica, e que a VHS persistentemente elevada isoladamente não deve ser interpretada como sinal de resistência à terapia com IGIV (Classe III, NE: C).

Desse modo, devemos analisar com cautela o uso dos valores da VHS como preditor de risco independente para resistência à IGIV na população não asiática.

Quanto aos três modelos de escores de risco desenvolvidos – Kobaysahi et al.,⁷ Sano et al.,⁸ e Egami et al.,⁹ validados para

Palavras-chave

Síndrome do Linfonodo Mucocutâneo/tendências Doença de Kawasaki; Artéria Coronária/anormalidade; Vasculite; Crianças; Imunoglobulinas, Intravenosas; Resistência a Drogas.

Correspondência: Isabel Cristina Britto Guimarães •

Universidade Federal da Bahia - Faculdade de Medicina da Bahia - Praça Ramos de Queiros, s/n, CEP 40026-010, Largo do Terreiro de Jesus, Salvador, BA – Brasil
E-mail: isabelcbguitaraes@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201353>

a população japonesa⁷⁻⁹ –, eles não apresentam desempenho adequado em populações ocidentais, etnicamente mistas e chinesas.¹⁰⁻¹⁴ Situação semelhante foi observada por Faim et al.,³ em que os respectivos modelos validados no Japão também não apresentaram desempenho adequado.³

Vale destacar no estudo de Faim et al.,³ que cerca de 25% dos pacientes apresentaram envolvimento coronário, 40% destes com formação de aneurismas, além de outras complicações cardiovasculares. AAC e

outras complicações cardiovasculares na fase aguda, como miocardite, choque cardiogênico e derrame pericárdico, são descritas na literatura.^{1,2,4}

Independentemente do tamanho da amostra analisada e de ser estudo retrospectivo, os resultados são comparáveis aos dados da literatura, demonstrando a complexidade da doença e da necessidade de novas pesquisas, tendo como objetivo definir o melhor modelo preditor de resistência à IGIV e potencialmente reduzir a principal complicação da DK.

Referências

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17): 927-99.
2. Campbell AJ, Burns JC. Adjunctive therapies for Kawasaki disease. *J Inf Secur*. 2016; 72(Suppl):S1-S5.
3. Faim D, Henriques c, Brett A, Francisco A, Rodrigues F, Pires A. et al. Doença de Kawasaki: Preditores de resistência à imunoglobulina intravenosa e complicações cardíacas. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(3):485-491.
4. Dietz SM, Stijn Dv, Burgner D, Levin M, Kuipers M, Hutten BA, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr*. 2017; 176(8):995-1009. DOI 10.1007/s00431-017-2937-5.
5. Baek JY, Song MS. Meta-analysis of predictive factors of IVIG resistance in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2016; 59(2):80-90.
6. Xuan Li, Ye Chen, Yunjia Tang, yueyue D, Ougin X, Oian W, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4.442 cases. *Eur J Pediatr*. 2018;177:279-92.
7. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113:2606-12.
8. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr*. 2007; 166(2):131-7.
9. Egami K, Muta H, Ishii M, Sud k, sUGhR Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006;149:237-40.
10. Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart C, Levin M, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2015; 100(2):366-8.
11. Loomba RS, Raskin A, Gudausky TM, Kirkpatrick E. Role of the Egami score in predicting intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among different ethnicities. *Am J Ther*. 2016; 23(6):e1293-e1299.
12. Sanchez-Manubens J, Anton J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernandez J, Borlan S, et al. Kawasaki Disease in Catalonia Working G. Role of the Egami score to predict immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among a Western Mediterranean population. *Rheumatol Int*. 2016; 36(7):905-10.
13. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Pediatric Heart Network I. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011; 158(5):831-35 e833.
14. Song R, Yao W, Li X. Efficacy of four scoring systems in predicting intravenous immunoglobulin resistance in children with Kawasaki disease in a children's hospital in Beijing, North China. *J Pediatr*. 2016; 184:120-4.

