DOENÇA DE KAWASAKI COMO COMPLICAÇÃO DA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2

Ana Carolina Pereira Gonçalves, Bianca Domingos da Silva, Guilherme Trucolo Peroni, Gustavo Escudeiro Elias, Tatiane Carolaine Francisco Tatiane, Marcelo de Cássio Barreto de Oliveira

RESUMO A Doença de Kawasaki constituiu em uma importante vasculite que acomete principalmente crianças. De etiologia ainda incerta, as alterações cardíacas e vasculares características da doença a tornam importante na atenção pediátrica. Durante a pandemia de COVID-19, as crianças atingidas pela infecção passaram a apresentam a Doença de Kawasaki como uma das complicações extrapulmonares da infecção pelo SARS-CoV-2. O objetivo desse estudo foi realizar um levantamento bibliográfico da Doença de Kawasaki como uma possível complicação da infecção por SARS-Cov-2 em crianças. Foi realizada uma revisão bibliográfica, com busca em nos bancos de artigos científicos Scielo, Medline, Pubmed e Lilacs. Os resultados demonstram que houve um aumento de casos suspeitos de Doença de Kawasaki após a COVID-19. Diversos relatos de casos e o aumento da epidemiologia da Doença de Kawasaki demonstram que essa deve ser uma complicação a ser considerada em pacientes pediátricos acometidos por COVID-19. A experiência prévia com a Doença de Kawasaki permite o diagnóstico e o manejo do paciente de maneira correta, melhorando potencialmente o prognóstico do paciente e diminuído as chances de morbidade.

Palavras-chave: Síndrome de Kawasaki. SARS-CoV-2. Vasculite. Pandemia. COVID-19.

ABSTRACT Kawasaki disease is an important vasculitis that affects mainly children. Of still uncertain etiology, the cardiac and vascular changes characteristic of the disease make it important in pediatric care. During the COVID-19 pandemic, children affected by the infection started to present Kawasaki Disease as one of the extrapulmonary complications of SARS-CoV-2 infection. The aim of this study was to carry out a literature review of Kawasaki Disease as a possible complication of SARS-Cov-2 infection in children. A bibliographic review was carried out, with a search in the scientific article databases Scielo, Medline, Pubmed and Lilacs. The results demonstrate that there was an increase in suspected cases of Kawasaki Disease after COVID-19. Several case reports and the increasing epidemiology of Kawasaki Disease demonstrate that this should be a complication to be considered in pediatric patients affected by COVID-19. Previous experience with Kawasaki Disease allows for

the correct diagnosis and management of the patient, potentially improving the patient's prognosis and decreasing the chances of morbidity.

Keywords: Kawasaki syndrome. SARS-CoV-2. Vasculitis. Pandemic. COVID-19.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK) foi descoberta em 1967 por Tomisaku Kawasaki que a caracterizou como uma vasculite sistêmica que atinge pequenos e médios vasos e, em principal, as artérias coronárias. O grupo mais afetado são crianças entre seis meses e quatro anos de idade com ascendência asiática, embora possa atingir crianças de todas as etnias até os 8 anos de idade
(GONÇALVES et al., 2020).

Os sinais mais comuns da doença consistem em febre de duração prolongada, conjuntivite, exantema, linfadenopatia e inflamações das mucosas em geral. Em alguns casos observa-se miocardite, aneurismas e rupturas das artérias coronárias, que consistem nas principais complicações da Doença de Kawasaki (HUANG et al., 2015; PATEL; SHULMAN, 2015; REYNA et al., 2019).

Embora o comprometimento cardíaco na forma de miocardite seja o mais comum e presente no início da síndrome, cursando ainda com pericardites, endocardites, arritmias e insuficiência cardíaca, processos inflamatórios podem ser observados em rins, trato biliar, pâncreas e vias aéreas superiores (REYNA et al., 2019; CARLOTTI et al., 2020).

Interessantemente a etiologia da DK ainda é desconhecida, o perfil dos pacientes acometidos e as características da doença sugerem fortemente em uma das vertentes uma origem infecciosa, ou ainda uma resposta imune anormal de pacientes geneticamente predisposta frente a infecções, principalmente de cunho viral. Ainda existe uma possibilidade de sua etiologia ser resultado de uma doença autoimune (L’HUILLIER et al., 2019; LINDQUIST; HICAR, 2019; YI et al., 2020).

Em 2019 a humanidade enfrentou uma pandemia de doença respiratória aguda causada por um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. Caracterizada pela sua alta transmissibilidade, sintomas respiratórios graves que podem evoluir para síndrome do desconforto respiratório agudo e morte, diversas outras complicações foram observadas em pacientes com COVID-19, entre elas coagulação intravascular

disseminada (CIVD), síndrome de Guillain-Barré, sepse, choque e falência múltipla de órgãos (DE COLL-VELA et al., 2020; YAMAMOTO et al., 2020).

Ainda no contexto de complicações e alterações decorrentes da infecção por SARS-CoV-2, é crescente o número de relatos de casos em crianças que após a infecção por COVID-19 apresentam sintomas de uma doença inflamatória sistêmica, muitas das quais com as mesmas características da Doença de Kawasaki, com sinais de comprometimento cardíaco, gastrointestinal e renal, taquicardíaca e outros sintomas (ARIAS; DE LA HOZ; SEGRERA, 2021; CHARA et al., 2021; NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2021).

2 OBJETIVO

O objetivo do estudo aqui proposto foi produzir uma revisão bibliográfica enaltecendo a presença da Doença de Kawasaki como uma importante complicação em pacientes pediátricos acometidos de infecção por SARS-CoV-2. Este trabalho se propõe a ser um agente de orientação ao diagnóstico, ferramenta para a compreensão do quadro da Doença de Kawasaki após COVID-19, discutir os principais achados clínicos e laboratoriais, além de destacar as principais condutas terapêuticas frente a identificação da complicação no público acometido.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa avaliando de forma crítica as observações e evidencias relatadas durante a pandemia do COVID-19 com objetivo de responder a relação do SARS-CoV-2 e da Doença de Kawasaki durante esses 3 anos de pandemia.

A seleção dos materiais utilizados foram através dados eletrônicos: Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) (https://www.scielo.br/) e U.S. National Library of Medicine (PubMed) (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/). Os critérios de seleção foram: combinação das palavras chaves (Doença de Kawasaki e SARS-CoV-2/ COVID-19), período de publicação de 1 de janeiro de 2015 até o final de 2022, sem restrição de idioma ou local, disponíveis *online* na íntegra e com abordagem plena ou parcial do conteúdo. Excluíram-se notícias, editoriais, comentários e cartas de apresentação.

As buscas na SCIELO (n = 63) e PubMed (n = 97) resultaram em 160 publicações. Após a leitura do título, 54 foram selecionadas para a leitura dos resumos. Depois da análise, restaram 40 artigos, dos quais 12 foram retirados por duplicidade e ano de publicação não equivalente. Com isso, 38 artigos foram para análise completa e, após a apreciação, 24 compuseram o desfecho desta revisão.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 A Doença de Kawasaki e sua fisiopatologia

A doença de Kawasaki é caracterizada pela inflamação dos vasos sanguíneos em todo o corpo, afetando principalmente crianças e bebês. Como descrito anteriormente a etiologia da doença permanece desconhecida, embora evidências de processos autoimunes desencadeados após infecções virais sejam fortes e consistentes (MORADI; RADGOODARZI, 2021).As alterações visíveis, ou seja, sintomas, são bem características, facilitando o diagnostico apenas pela avaliação física, já que não existe um exame específico para tal doença.

Os sintomas manifestam-se em três fases: fase 1, fase 2 e fase 3 ou em fase aguda, subaguda e período de recuperação. Na fase 1 ou fase aguda é observado a presença dos critérios de diagnóstico estabelecido pelo AHA (American Heart Association) que são: febre superior a 39º C por pelo menos cinco dias, conjuntivite não exsudada, erupção cutânea no tronco e/ou na área genital, lábios vermelhos, secos e rachados, língua com aspecto de morango, pele inchada e vermelha nas extremidades do corpo e nódulos linfáticos inchados no pescoço.

Já na fase subaguda é observado a descascamento da pele nas mãos e pés, principalmente nas pontas dos dedos, dor nas articulações, diarreia, vômitos e dor abdominal. Na terceira fase da doença, os sinais e sintomas desaparecerem lentamente, decorrente ao tratamento realizado com o paciente, só permanecendo caso seja desenvolvido complicações (MCCRINDLE et al., 2017; YI et al., 2020; VERDUGO et al., 2021).

4.2 COVID-19 uma doença com múltiplas complicações

O novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave foi identificado em Wuhan, na China, em 2019, que devido a sua fácil e rápida transmissão, desencadeou uma pandemia. Grande parte dos infectados apresenta quadro clínico com febre

baixa, tosse seca, fadiga e odinofagia e em casos graves evoluem para síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência cardíaca, encefalopatia hipóxico-isquêmica e sepse (CARLOTTI et al., 2020; YAMAMOTO et al., 2020).

Já em crianças os sintomas são mais leves como febre flutuante, sinais de infecção de vias aéreas superiores e pneumonia sem hipoxemia. Raramente crianças exibem quadros graves e críticos, caracterizados por sintomas gastrointestinais, dispneia, cianose central, insuficiência respiratória aguda e choque. Entretanto, foi observado que crianças infectadas com SARS-CoV-2 desenvolveram um quadro grave de síndrome inflamatória semelhante à doença de Kawasaki (DK) em um tempo de 30 a 45 dias após o diagnóstico, levando a um aumento incomum na incidência dessa patologia, incluindo suas complicações, a síndrome de ativação macrofágica e a síndrome de choque da doença de Kawasaki (MOREL AYALA et al., 2020; RIFE; GEDALIA, 2020; CHARA et al., 2021; CAVALCANTI et al., 2022).

Apesar das crianças apresentarem sintomas respiratórios leves quando infectadas pelo coronavírus, em quadros de síndromes respiratórias a resposta inflamatória pode potencializar a disfunção de células endoteliais cardíacas, levando a lesões coronarianas e acelerando o desenvolvimento da DK, já que o acúmulo de células inflamatórias no tecido endotelial é mediado pela enzima ECA-2, que é expressa em níveis altos nas células alveolares do pulmão, gerando sintomas pulmonares graves (GONÇALVES et al., 2020; MORADI; RADGOODARZI, 2021; YAGNAM R. et al., 2021).

Com a presença do COVID-19, ocorreu um aumento de comprometimentos do coração, em especial a miocardite, se desenvolvendo em de 56,3% de todos os pacientes, contribuindo para que alguns pacientes possam evoluir com instabilidade hemodinâmica e desenvolver KDSS, que apesar de rara, quando associada ao SARS-CoV-2 teve sua incidência elevada, principalmente em crianças (ARIAS; DE LA HOZ; SEGRERA, 2021; NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2021; SANTOS; SANTOS; RIBEIRO, 2021).

4.3 Epidemiologia da Doença de Kawasaki antes e após a pandemia de COVID-19

Apesar de ter números que variam de região para região, a Doença de Kawasaki é a uma das principais causas de doenças cardíacas adquiridas em criança,

principalmente em crianças com ascendência asiática e das ilhas do pacífico. Cerca de 90% dos casos acometem crianças entre 6 meses e 5 anos, sendo raro em crianças mais velhas e/ou adultos e em bebês com menos de seis meses, em contra partida, as chances de desenvolver um aneurisma coronário é maior dentro dessas faixas etárias raras (BEOM KIM, 2019).

A origem do DK ainda é desconhecida, mas é possível observar que se trata de uma patologia sazonal com um aumento de casos identificados em épocas de baixas temperatura e fortes correntes de ar, como o inverno e a primavera, sendo a 2ª enfermidade que mais acomete crianças nos EUA com mais de 4.200 casos identificados ao ano (MCCRINDLE et al., 2017; NAKAMURA, 2018).

Durante a pandemia do COVID-19 houve um aumento de quase 30% de crianças diagnosticas com DK, incluindo as complicações mais graves da doença de Kawasaki como a síndrome de ativação macrofágica (SAM) e síndrome de choque da doença de Kawasaki (KDSS), sendo que 43,8% dos casos são de crianças com descendência africana ou caribenha (SANTOS; SANTOS; RIBEIRO, 2021).

Um dos primeiros relatos de associação entre a COVID-19 e a DK foram feitas em uma criança de seis meses publicado em junho de 2020, onde a criança apresentou toda a tríade clássica de sintomas da DK, com positividade comprovada para a infecção por SARS-CoV-2 por métodos moleculares (JONES et al., 2020). Com o avanço da pandemia de COVID-19 que resultou em milhares de mortes, foram crescentes os relatos de síndromes inflamatórias com comprometimento cardíaco em crianças, sintomas aos quais remetem a DK (ARIAS; DE LA HOZ; SEGRERA, 2021; CHARA et al., 2021; NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2021; SANTOS; SANTOS; RIBEIRO, 2021; YAGNAM R. et al., 2021).

4.4 Sinais e sintomas da Doença de Kawasaki como resultado da infecção por SARS-CoV-2

Durante a infecção do COVID-19 e do DK há uma inflamação excessiva e danos locais e sistêmicos devido ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, já que ambas as doenças ativam o sistema imunológico inato. O acúmulo dessas células inflamatórias é ocasionado pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), receptor funcional para SARS-CoV-2 localizado no tecido endotelial. A ECA-2 atua nas células alveolares do pulmão, gerando sintomas pulmonares graves, podendo

potencializar a disfunção de células endoteliais cardíacas, levando a lesões coronarianas e acelerando o desenvolvimento da DK (GONÇALVES et al., 2020).

Já em complicações cardíacas, a miocardite se desenvolve precocemente em um terço dos pacientes, porém, quando associado ao COVID-19, o dano aumenta para 56,3% de acometidos, onde apresentam elevação de troponina I e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VERDUGO et al., 2021).

Com essa disfunção e a diminuição da resistência vascular periférica as chances de evoluir o quadro para uma KDSS aumentam em mais de 50% devido à instabilidade hemodinâmica, visto que, antes da pandemia a chances dessa complicação se desenvolver era apenas de 1,5 a 7% de chance. Em relação ao SAM, sua incidência aumentou para 30% durante o período do SARS-Cov-2, se apresentando de forma oculta ou subclínica, limitando seu diagnóstico (MORADI; RADGOODARZI, 2021; SANTOS; SANTOS; RIBEIRO, 2021).

4.5 Alteração laboratoriais no manejo do paciente com Doença de Kawasaki após COVID-19

Além da avaliação física é realizado alguns exames para fechar o diagnóstico de DK e para confirma se adquiriu a síndrome após uma infecção por COVID-19. É analisado se há presença de leucocitose, linfocitose, trombocitopenia e anemia, todas manifestações clínicas típicas de DK. Investigações de marcadores inflamatórios com proteína C-reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e procalcitonina (YAMAMOTO et al., 2020) .

No quadro de miocardite é observado os níveis laboratoriais de troponina I, a dosagem plasmática do fragmento terminal do peptídeo natriurético tipo B, para ponderar a função cardíaca, e os triglicerídeos, todos de forma quantificados (MOREL AYALA et al., 2020).

Para apurar lesões em outros órgãos, é dosado creatinina para função renal e biomarcadores de função hepática, como transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) ou transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e albumina plasmática. Em relação ao COVID-19 é realizado o exame de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) para confirmação de infecção viral ativa em pacientes com DK e o teste sorológico para detecção de anticorpos anti-IgG (CARLOTTI et al., 2020).

5 CONCLUSÃO

A pandemia de COVID-19 foi responsável por diversas mortes devido a síndrome respiratória aguda. Em crianças, embora os quadros de óbito tenham sido menores e a síndrome do desconforto respiratório agudo tenha sido pouco relatada, outras complicações foram relatadas com maior ou menor gravidade.

Entre essas complicações merece destaque a Doença de Kawasaki (DK). Os problemas cardíacos e vasculares característicos da doença, tornam a DK uma importante complicação da infecção por COVID-19. O número de casos descritos na literatura reforçam a necessidade do corpo clínico em considerar a DK como umas das complicações possíveis nos casos de COVID-19 em crianças, após o diagnóstico inicial é necessário a intervenção médica e o prognóstico do paciente se torna extremamente positivo.

REFERÊNCIAS

ARIAS, J. J. W. A. H.; DE LA HOZ, R. E. H.; SEGRERA, P. L. L. What do we know about Kawasaki disease and covid-19? **Andes Pediatrica**, v. 92, n. 2, p. 281–287, 1 mar. 2021.

BEOM KIM, G. Reality of Kawasaki disease epidemiology. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 62, n. 8, p. 292–296, 2019.

CARLOTTI, A. P. de C. P. et al. **Update on the diagnosis and management of COVID-19 in pediatric patientsClinics**UNIV SAOPAULO, , 1 jan. 2020.

CAVALCANTI, A. et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): a Brazilian cohort. **Advances in Rheumatology**, v. 62, n. 1, 1 dez. 2022.

CHARA, B. S. et al. Kawasaki-Like Disease, a New Phenotype in Sars-CoV-2? **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 17 jun. 2021.

DE COLL-VELA, L. E. et al. COVID-19–associated multisystem inflammatory syndrome in children: Case series at a pediatric hospital in Peru. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica**, v. 37, n. 3, p. 559–565, 1 jul. 2020.

GONÇALVES, L. F. et al. **Kawasaki and COVID-19 disease in children: A systematic reviewRevista da Associacao Medica Brasileira**Associacao Medica Brasileira, , 1 set. 2020.

HUANG, X. et al. Influenza infection and Kawasaki disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 3, p. 243–248, 27 jun. 2015.

JONES, V. G. et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. **Hospital pediatrics**, v. 10, n. 6, p. 537–540, 2020.

L'HUILLIER, A. G. et al. Identification of Viral Signatures Using High-Throughput Sequencing on Blood of Patients With Kawasaki Disease. **Frontiers in Pediatrics**, v. 7, n. December, p. 1–5, 2019.

LINDQUIST, M. E.; HICAR, M. D. B cells and antibodies in Kawasaki disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 8, p. 1–18, 2019.

MCCRINDLE, B. W. et al. **Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association**. [s.l: s.n.]v. 135

MORADI, S.; RADGOODARZI, M. Association between COVID-19 and Kawasaki-like disease in children is a topic that needs further investigation. **Evidence-Based Nursing**, v. 24, n. 2, p. 35, 2021.

MOREL AYALA, Z. et al. Extra Pulmonary Manifestations of SARS-CoV-2 Infection in Pediatrics. Review. **Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)**, v. 53, n. 2, p. 87–104, 30 ago. 2020.

NAKAMURA, Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 21, n. 1, p. 16–19, 2018.

NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C. A. et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: Urgent attention required. **Revista da Associacao Medica Brasileira**Associacao Medica Brasileira, , 2021. .

PATEL, R. M.; SHULMAN, S. T. Kawasaki disease: A comprehensive review of treatment options. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 6, p. 620–625, 2015.

REYNA, J. et al. Coronary artery dilation in children with febrile exanthematous illness without criteria for Kawasaki disease. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 6, p. 1114–1118, 2019.

RIFE, E.; GEDALIA, A. Kawasaki Disease: an Update. **Current Rheumatology Reports**, v. 22, n. 10, 2020.

SANTOS, B. S. Dos; SANTOS, F. S. Dos; RIBEIRO, E. R. **CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL RELATION BETWEEN SARS-COV-2 AND KAWASAKI DISEASE: AN INTEGRATIVE LITERATUREREvista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo**NLM (Medline), , 2021. .

VERDUGO, P. et al. Hematologic parameters and biomarkers predictors of severity in

multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2. **Andes Pediatrica**, v. 92, n. 3, p. 382–388, 2021.

YAGNAM R., F. et al. Pediatric multisystemic inflammatory syndrome temporarily associated with COVID-19: Clinical characteristics and management in a pediatric critical care unit. **Andes Pediatrica**, v. 92, n. 3, p. 395–405, 2021.

YAMAMOTO, L. et al. SARS-CoV-2 infections with emphasis on pediatric patients: A narrative review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo, , 2020.

YI, L. et al. Elevated Levels of Platelet Activating Factor and Its Acetylhydrolase Indicate High Risk of Kawasaki Disease. **Journal of Interferon and Cytokine Research**, v. 40, n. 3, p. 159–167, 2020.