

Refratariedade ao tratamento da Doença de Kawasaki com imunoglobulina endovenosa: uma análise retrospectiva

Refractoriness to treatment of Kawasaki disease with intravenous immunoglobulin: a retrospective analysis

Mariana França Bandeira de Melo¹

Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães²

Mariana Carvalho Gomes¹

Nayra Costa Moreira¹

¹Acadêmicas do curso de Medicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

²Médica reumatologista pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), docente titular do curso de Medicina do UniCEUB, Brasília, Brasil

RESUMO

O objetivo do estudo consiste em analisar os fatores que influenciaram a refratariedade ao tratamento da doença de Kawasaki com imunoglobulina endovenosa no serviço de reumatologia pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar. A pesquisa é retrospectiva (caso-controle) e comparativa (refratários x responsivos). Foram avaliados dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, sendo a única variável com relevância estatística ($p= 0,006$) o maior nível de plaquetas em refratários, podendo sugerir maior risco de complicações como formação de trombos. A predição de risco a refratariedade continua um desafio, necessitando de abordagem direcionada à população brasileira.

Palavras-chave: Doença de Kawasaki; Tratamento farmacológico; Imunoglobulina

ABSTRACT

The objective of the study is to analyze the factors that influenced refractoriness in the treatment of Kawasaki disease with intravenous immunoglobulin in the pediatric rheumatology service of the Hospital of the Child of Brasília José Alencar. The research is retrospective (case-control) and comparative (refractory x responsive). Epidemiological, clinical and laboratorial data were evaluated, being the only variable with statistical relevance ($p = 0,006$) the highest level of platelets in refractory, suggesting a higher risk of complications such as thrombus formation. The prediction of risk to refractoriness remains a challenge, requiring a targeted approach to the Brazilian population.

Key-words: Kawasaki disease; Drug therapy; Immunoglobulin

INTRODUÇÃO

A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite primária sistêmica, que afeta predominantemente crianças menores que cinco anos de idade.¹ Tem maior incidência no sexo masculino (1,5:1). É uma condição de ocorrência mundial, com incidência que varia entre os diferentes continentes, com maior prevalência em países asiáticos.² Sua etiologia é desconhecida, com predileção pelas artérias coronárias.³

O diagnóstico é estabelecido por critérios clínicos. Estes consistem em presença de febre persistente durante 5 dias ou mais (item obrigatório), com pelo menos quatro dos seguintes: conjuntivite não purulenta; alterações de boca (língua em framboesa, hiperemia de orofaringe, edema/eritema/fissura labial); exantema polimórfico; linfonodomegalia cervical anterior > 1,5 cm; alterações de extremidades (eritema e/ou edema de mãos e/ou pés com descamação periungueal).¹ É considerada DK completa a presença de cinco ou mais critérios. Achados laboratoriais e ecocardiográficos podem auxiliar no estabelecimento diagnóstico da DK incompleta.^{1,2}

As metas terapêuticas na fase aguda são diminuir a inflamação, evitar lesões vasculares, prevenir complicações coronarianas e a formação de trombos.^{1,4} A imunoglobulina endovenosa (IGEV), terapêutica padrão-ouro na dose de 2g/kg (infusão única, que geralmente dura entre 10-12 horas), deve ser administrada preferivelmente entre 7 e 10 dias de evolução de febre.^{1,4}

Mesmo após tratamento com dose otimizada de IGEV (2g/kg), 10 a 20% dos pacientes são refratários a essa intervenção.^{1,5,6} A não responsividade a esse tratamento é definida como persistência ou recrudescência da febre 36 horas após o término da infusão única de IGEV. Neste caso, deve-se proceder com nova infusão de IGEV na mesma dose. Em casos refratários a essa segunda dose de IGEV, é indicado pulsoterapia em uma hora com metilprednisolona (30mg/kg/dia por três dias).¹

As bases imunobiológicas para a resistência ao tratamento são incertas. É provável que haja participação de fatores genéticos, tais como polimorfismos nos receptores Fc-gama. Essa família de receptores contém múltiplos ativadores dos receptores, e um único inibidor de receptor, o FcγRIIB; células B expressam apenas os tipos inibitórios. Presume-se que a IGEV modula o balanço entre ativação e inibição desses receptores, podendo o mecanismo da resistência estar ligado a um desequilíbrio dessa regulação.^{7,8}

Estão descritos em literatura alguns estudos sobre elaboração de escores de fatores de risco para a não resposta a IGEV. Tais escores têm validação em populações

asiáticas, apesar de não ter a mesma eficácia apresentada em estudos norte-americanos e europeus.^{5,6,9-13}

O presente estudo teve como objetivos, analisar os fatores que influenciaram a refratariedade ao tratamento da DK com IGEV nos pacientes acompanhados no ambulatório de referência para DK no serviço de reumatologia pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB).

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo longitudinal, retrospectivo, do tipo caso-controle. A amostra consistiu de pacientes diagnosticados com DK entre 2012 e 2018, que realizam acompanhamento no ambulatório de referência para a doença no serviço de reumatologia pediátrica do HCB. Foi procedida estratificação em dois grupos: refratários e não refratários ao uso de IGEV, possibilitando assim, análise comparativa.

Os critérios de exclusão foram pacientes que tiveram diagnóstico anterior ao ano de 2012 ou que não possuíam critérios para DK.

O acesso aos prontuários foi realizado por meio de arquivo físico do HCB e por sistema eletrônico (TrakCare, sistema de prontuários eletrônicos). Para coleta dos dados, foi utilizado o “Formulários Google®”.

Procedeu-se à coleta das seguintes variáveis: sexo, idade, presença de erro no diagnóstico inicial (e qual a patologia em questão), intervalo entre diagnóstico e tratamento, tempo de febre, uso de IVEG, uso de metilprednisolona (se refratário), com quanto tempo de evolução da doença fez uso de IGEV, dados laboratoriais (fase aguda: plaquetas, TGO, TGP, PCR; fase crônica: CKMB) e presença de alteração em ecocardiogramas seriados (todos realizados com doppler e com cálculo do Z-score). O uso do Z-score permite avaliação mais fidedigna do envolvimento arterial e identificação de alterações sutis. Isso se deve ao fato de que se baseia no tamanho esperado daquela artéria para as devidas dimensões corporais (considera variáveis como idade, peso e estatura).¹⁴

Foi considerado como refratário o paciente que persistiu ou teve recrudescência de febre pelo menos 36 horas após o término da infusão de IGEV na dose de 2g/kg.¹

O escore de Egami, já bem estabelecido por ser preditor de resistência à IGEV, foi aplicado tanto no grupo dos pacientes refratários quanto no dos responsivos.

Consiste em baixo (0-2 pontos) e alto risco (≥ 3 pontos) para desenvolvimento de refratariedade. Os critérios utilizados são os seguintes: TGP maior que 80 UI/L (2 pontos), 4 ou menos dias de febre (1 ponto), PCR maior ou igual a 8 mg/dL (1 ponto), idade menor que 6 meses (1 ponto) e plaquetas menores ou iguais a 300.000 (1 ponto).^{6,11}

Análise estatística

As análises foram realizadas pelo programa SPSS Statistics (versão 23). Foram utilizadas análises descritivas (para análise de frequências da amostra) e inferenciais (para inferência de relações estatisticamente significantes entre as variáveis). Procedeu-se a realização de teste inferencial de comparação de médias das variáveis entre os grupos, além dos testes T de amostras independentes e qui-quadrado. Foi considerado como significativo um valor de $p < 0,05$.

Considerações éticas

Este estudo consiste em um ramo do projeto principal "Alterações Laboratoriais na Doença de Kawasaki", aprovado pelo comitê nacional de ética em pesquisa (CONEP) sob o número do CAAE: 43307114.2.0000.5553, disponível na Plataforma Brasil (http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra da pesquisa consistiu em 154 pacientes com diagnóstico de doença de Kawasaki estabelecido entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018. A maioria do espaço amostral (57,1%; proporção de 1,3:1) era do sexo masculino, sendo a média de idade de 3,3 anos ($\pm 29,6$) ao diagnóstico.

Com relação aos pacientes refratários ao tratamento com IGEV (n=14) houve predominância do sexo masculino (64%; proporção de 1,7:1). A idade variou num espectro entre um ano e oito anos (média: 3,7 anos; $\pm 2,3$). Comparativamente, na amostra de pacientes não refratários (n=114) a maioria pertencia ao sexo masculino (55,3%; proporção de 1,2:1), com uma média de idade de 3,3 anos ($\pm 2,3$). Ressalta-se que um total de 26 pacientes não fez uso de IGEV, sendo excluídos do estudo.

Os dados encontrados no trabalho são condizentes com a literatura, na qual consta que há maior incidência da DK no sexo masculino (1,5:1) em crianças menores que cinco anos, sendo que nos Estados Unidos há um pico de ocorrência aos três anos, fato semelhante ao encontrado no trabalho.¹

Houve erro no diagnóstico inicial em 78,6% dos pacientes com refratariedade e em 59,6% dos responsivos, sendo que a predominância dos erros foi com relação à doença escarlatina (36% e 39%, respectivamente).

Essa prevalência de diagnósticos errôneos como escarlatina pode ser atribuída à sua similaridade clínica com a DK, podendo cursar com febre, *rash*, língua em framboesa, dor na garganta e descamação de mãos e pés. É considerado um diagnóstico diferencial importante.¹⁵

O escore de Egami é um modelo preditor de resistência à IGEV, desenvolvido numa população de pacientes japoneses em 2006, com N de 320 indivíduos, com sensibilidade de 78% e especificidade de 76%.¹¹ Sobre a aplicação desse escore no estudo, no grupo de pacientes refratários, apenas dois pacientes apresentaram pontuação para alto risco (pontuação ≥ 3), equivalendo a minoria da amostra ($1,14 \pm 1,231$). Não foi identificada diferença significativa na média de escores de pacientes refratários ($1,14 \pm 1,23$) e não refratários ($1,13 \pm 1,10$), $t(126) = -0,35$, $p = 0,97$. Esse modelo de previsão de risco à refratariedade, desenvolvido em população japonesa, não demonstrou ser clinicamente aplicável na população em estudo. O fato dele ter considerado fatores de risco atribuíveis à população étnica distinta pode não refletir características inerentes às crianças do estudo. Este fato é demonstrado por trabalho de Sleeper *et al.*¹¹, no qual a aplicação desse escore em população norte americana, bem como de outros, demonstrou baixa sensibilidade (<45%).

No grupo da refratariedade, os 14 indivíduos receberam duas doses de IGEV (2g/kg em cada intervenção). Apenas um deles foi refratário à segunda dose e teve que realizar pulso de metilprednisolona (30mg/kg/dia por três dias), tendo resolução do quadro.

Ao analisar com quantos dias de febre foi administrada IGEV em cada grupo, não houve diferença estatística significativa ($t[126] = 0,518$, $p = 0,606$) entre os grupos refratários ($8,8 \pm 2,4$) e não refratários ($9,4 \pm 4,2$). Desse modo, não foi possível estabelecer relação entre administração tardia da terapêutica e a ocorrência de refratariedade.

Na comparação de médias de plaquetas entre pacientes refratários e não refratários, o grupo dos refratários apresentou média de plaquetas significativamente maior (590.000 ± 262.651) do que pacientes não refratários (411.984 ± 219.638), $t(125) = -2,79$; $p = 0,006$. Isso pode sugerir que a refratariedade pode levar a maiores níveis de trombocitose, propiciando maior risco de trombose como complicação.

Ao longo dos anos de acompanhamento ambulatorial das crianças, vem sendo observado um nível elevado da enzima CKMB durante a fase crônica da doença. Sobre a dosagem de CKMB na fase crônica da doença, houve diferença significativa entre pacientes refratários ($21,4 \pm 3,6$) e não refratários ($33,1 \pm 2,4$), $t(12,436) = 2,696$; $p = 0,01$. Os níveis mais baixos dessa enzima em pacientes não responsivos poderiam ser explicados pelo fato de que a refratariedade é condição avaliada na fase aguda, conquanto que os níveis de CKMB se elevam ao longo do tempo, com o processo de remodelamento da parede vascular e sua consecutiva liberação.

O grupo de pacientes não refratários não apresentou média de proteína-C reativa (PCR) significativamente maior na fase aguda (26 ± 40) que nos refratários (13 ± 9), $t(85) = 0,997$; $p = 0,17$.

Com relação às demais variáveis laboratoriais analisadas (transaminase glutâmico-oxalacética – TGO, e transaminase glutâmico-pirúvica – TGP), não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p = 0,49$ e $p = 0,69$, respectivamente). Os dados laboratoriais estão compilados na tabela 1.

Tabela 1 – Resultados dos testes de comparação de médias

Variável	Condição	Média	Desvio-padrão	Resultado
Plaquetas	Refratário	590.000	262.651	$t(125) = -2,79$; $p = 0,006$
	Não refratário	411.984	219.638	
PCR	Refratário	13	9	$t(85) = 0,997$; $p = 0,17$
	Não refratário	26	40	
TGO	Refratário	54,5	45,4	$t(119) = -0,678$; $p = 0,49$
	Não refratário	45,6	46,1	
TGP	Refratário	49,3	63,2	$t(121) = -0,388$; $p = 0,69$
	Não refratário	42,3	64	

CKMB	Refratário	21,4	3,6	t(12,436)=2,696; p= 0,01
	Não refratário	33,1	2,4	

Quanto ao ecocardiograma seriado, foi analisado a presença de alteração (avaliada nas fases aguda, subaguda e crônica). Da amostra, 124 pacientes possuíram alguma modificação no exame. Dentre estes, 33% eram refratários, indicando que talvez essa possa ser a progressão mais comum para pacientes não responsivos. Foi aplicado o teste de Qui Quadrado, o qual demonstrou que contagens esperadas para frequências nas categorias de alteração do ecocardiograma e categoria de refratários não tinham n suficiente para satisfazer os pressupostos do teste. Logo, não foram identificadas relações significativas, $\chi^2(6)=3,34$, $p= 0,88$.

É sugerido por alguns autores, que a vasculite ativa na DK em pacientes refratários poderia levar a anormalidades coronarianas significativas.¹⁶⁻¹⁹ Entretanto, essa hipótese não foi validada no presente estudo, provavelmente pelo pequeno número de pacientes não responsivos encontrados na amostra.

A possível relação com a ocorrência de recidivas em pacientes refratários só foi demonstrada em apenas um indivíduo, o qual apresentou dois episódios de recidiva. Nos demais pacientes refratários, não houve presença de evento recidivante. Desse modo, não foi possível aplicar nenhum teste estatístico.

CONCLUSÃO

No estudo foram avaliados dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, sendo a única variável com relevância estatística ($p= 0,006$) o maior nível de plaquetas em refratários, podendo sugerir maior risco de complicações como formação de trombos. É possível que o mesmo fator que eleve os níveis plaquetários nesses pacientes seja também uma condição que determine a refratariedade, porém novas pesquisas devem ser feitas para elucidar esse fato.

O presente estudo tem algumas limitações. Pode haver viés de seleção desconhecido por ser de natureza retrospectiva. Um estudo prospectivo, controlado, randomizado e com espaço amostral maior poderia ser ideal para estabelecer melhor os fatores de risco para refratariedade. A intenção é propiciar identificação precoce de pacientes que não respondem isoladamente à intervenção, e indicar necessidade de abordagem terapêutica mais complexa, objetivando diminuir a incidência de

complicações da DK nos casos selecionados. A predição de risco a não responsividade continua um desafio, portanto, uma abordagem direcionada à população étnica em estudo se faz necessária.

REFERÊNCIAS

1. Mccrindle, BW et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association, *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484. Epub 2017 Mar 29.
2. Castro PA, Urbano LMF, Costa IMC. Doença de Kawasaki. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):317-31.
3. Burns, J. C.; Glode, M. P. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004 Aug 7-13;364(9433):533-44.
4. Sano 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 Feb;166(2):131-7. Epub 2006 Aug 1.
5. Egami K et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006 Aug;149(2):237-40.
6. Takeuchi M et al. Novel Risk Assessment Tool for Immunoglobulin-Resistance in Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Sep;36(9):821-826. doi: 10.1097/INF.0000000000001621.
7. Khor CC et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet*. 2011 Jul;48(7):467-72. doi: 10.1136/jmg.2010.086611. Epub 2011 May 13.
8. Shrestha S et al. Functional FCGR2B gene variants influence intravenous immunoglobulin response in patients with Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):677-80. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.027. Epub 2011 May 20.
9. Sánchez-Manubens J et al. Role of the Egami score to predict immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among a Western Mediterranean population. *Rheumatol Int*. 2016 Jul;36(7):905-10. doi: 10.1007/s00296-016-3499-y. Epub 2016 May 23.

10. Qian W et al. A comparison of efficacy of six prediction models for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Ital J Pediatr.* 2018 Mar 9;44(1):33. doi: 10.1186/s13052-018-0475-z.
11. Sleeper LA et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr.* 2011 May;158(5):831-835.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.031. Epub 2010 Dec 18.
12. Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A; et al. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Feb;30(2):145-7. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f386db.
13. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006 Jun 6;113(22):2606-12. Epub 2006 May 30.
14. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle B. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31: 242-249.
15. Managing scarlat fever. *BMJ.* 2018 Aug 30;362:k3005. doi: 10.1136/bmj.k3005.
16. Sittiwangkul R, Pongprot Y, Silvilairat S, Phornphutkul C. Management and outcome of intravenous gammaglobulin-resistant Kawasaki disease. *Singapore Med J.* 2006 Sep;47(9):780-4.
17. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease: US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:1144–1148.
18. Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and re- treatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2003;24:145–148. doi: 10.1007/s00246-002-0216-2.
19. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Ogino H, Schonberger LB, Yanagawa H. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:155–160.