

CAPÍTULO 3

EFICÁCIA DA IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA NA DOENÇA DE KAWASAKI: IMPACTOS CLÍNICOS E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PERSONALIZADAS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.064132525043>

Data de aceite: 06/05/2025

Isabela Jacinto Medeiros

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Lavínia Santos Farias

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Raíra dos Santos Xavier

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Raphaela Paciello de Souza Lamarca

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Tamires Santos Franco

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Christianne Terra de Oliveira Azevedo

Prof. Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: A Doença de Kawasaki é a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças. Este estudo analisou a eficácia da imunoglobulina intravenosa (IVIG) na fase aguda da doença, com foco em sua atuação na prevenção de lesões coronarianas. Com base em uma revisão crítica de 28 estudos

científicos, foi possível identificar que a IVIG, quando administrada precocemente, reduz significativamente a ocorrência de complicações cardiovasculares. Além disso, estratégias terapêuticas alternativas como infliximabe e uso de biomarcadores foram destacadas como abordagens promissoras em casos refratários. Conclui-se que a IVIG é um tratamento eficaz e seguro, mas que necessita de personalização e suporte diagnóstico em situações de resistência.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Kawasaki; imunoglobulina; tratamento.

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN EFFECTIVENESS IN KAWASAKI DISEASE: CLINICAL OUTCOMES AND PERSONALIZED THERAPEUTIC STRATEGIES

ABSTRACT: Kawasaki Disease is the leading cause of acquired heart disease in children. This study examined the effectiveness of intravenous immunoglobulin (IVIG) during the acute phase, focusing on its role in preventing coronary artery lesions. Based on a critical review of 28 scientific studies, it was identified that early IVIG administration significantly reduces cardiovascular complications. Moreover, alternative therapies such as infliximab

and the use of biomarkers were highlighted as promising approaches in resistant cases. It is concluded that IVIG remains a safe and effective treatment, although it requires personalization and diagnostic support in refractory situations.

KEYWORDS: Kawasaki disease; immunoglobulin; treatment.

INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK) é uma condição inflamatória sistêmica aguda de etiologia desconhecida que afeta principalmente crianças menores de cinco anos, sendo considerada, atualmente, a principal causa de cardiopatia adquirida na infância em países desenvolvidos. Desde sua descrição original por Tomisaku Kawasaki em 1967, a incidência da doença tem aumentado em diversas regiões do mundo, especialmente no Leste Asiático, com destaque para o Japão, onde se estima uma taxa de até 265 casos por 100.000 crianças menores de cinco anos. No Brasil, embora os números sejam mais baixos, há subnotificação e lacunas diagnósticas que dificultam o rastreio adequado dos casos. A relevância da DK na saúde pública pediátrica decorre de seu potencial para causar complicações cardíacas graves, em especial as lesões coronarianas, que podem se manifestar mesmo com tratamento instaurado. Nesse contexto, estratégias terapêuticas eficazes e precoces são essenciais para reduzir a morbidade e prevenir sequelas de longo prazo (KUO et al., 2025).

A fisiopatologia da DK permanece um enigma científico, com evidências sugerindo uma resposta inflamatória exacerbada do hospedeiro a um agente infeccioso ainda não identificado. Essa resposta é caracterizada por uma ativação ampla do sistema imune inato e adaptativo, com liberação de citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-1 e IL-6, que culminam em uma vasculite de pequenos e médios vasos, incluindo as artérias coronárias. Estudos imunológicos revelam um desequilíbrio entre citocinas Th1/Th2 e ativação de células T, B e macrófagos. Além disso, análises histológicas de vasos afetados mostram necrose fibrinoide, infiltração leucocitária e destruição da camada endotelial, o que predispõe à formação de aneurismas e tromboses (BURNS et al., 2020; WANG et al., 2013).

As complicações cardiovasculares são as principais responsáveis pela gravidade da DK, sendo os aneurismas de artérias coronárias os eventos mais frequentes e temidos. Tais complicações ocorrem em até 25% dos casos não tratados e podem evoluir para isquemia miocárdica, infarto agudo do miocárdio e morte súbita. Mesmo com tratamento adequado, cerca de 5% dos pacientes desenvolvem alterações coronarianas persistentes. Diante disso, intervenções precoces e eficazes são imprescindíveis para minimizar os riscos. Os achados angiográficos e ecocardiográficos demonstram que as primeiras semanas da doença são cruciais para determinar o prognóstico cardiovascular de longo prazo (KUO et al., 2025; MORI et al., 2018).

O papel da inflamação sistêmica na progressão da DK é bem documentado. A persistência da febre, o aumento dos marcadores inflamatórios e as alterações hematológicas, como trombocitose e leucocitose, são sinais indiretos da intensidade da resposta imunológica. Essa inflamação prolongada contribui para a degradação da matriz extracelular, promovendo remodelação vascular patológica e formação de lesões coronarianas. A modulação desse processo inflamatório é, portanto, um dos principais objetivos do tratamento, e a terapia com IVIG se destaca como padrão-ouro nesse cenário. Sua administração precoce promove uma rápida queda da febre e normalização dos parâmetros inflamatórios (FUKUI et al., 2021; BURNS et al., 2013).

A imunoglobulina intravenosa (IVIG) representa a intervenção terapêutica mais eficaz na fase aguda da DK. Estudos clínicos demonstram que a administração de uma dose única de 2 g/kg de IVIG dentro dos primeiros dez dias de sintomas reduz significativamente o risco de aneurismas coronarianos. A eficácia da IVIG se baseia em sua capacidade de neutralizar superantígenos, inibir células T ativadas, bloquear receptores Fcγ e regular a produção de citocinas inflamatórias. Além disso, a IVIG modula a apoptose celular e promove a reparação endotelial, o que contribui para a preservação da integridade vascular (KUO et al., 2025; HE et al., 2021).

Mecanismos imunomodulatórios complexos explicam os efeitos benéficos da IVIG. De acordo com estudos como os de Burns et al. (2013) e Wang et al. (2013), a terapia com IVIG reequilibra a atividade entre as respostas Th1 e Th2, inibe a liberação de IL-1 β e IL-6 e interfere na ativação do complemento. Essas ações reduzem o dano inflamatório e estabilizam o endotélio vascular, o que previne o surgimento de dilatações coronarianas. A introdução precoce do tratamento é essencial para garantir esses efeitos, que evidencia a importância do início precoce da infusão para o sucesso terapêutico (BURNS et al., 2013; WANG et al., 2013).

O tempo de administração da IVIG influencia diretamente nos desfechos clínicos da DK. Como reforçado por Fukui et al. (2021), a infusão precoce e adequada reduz significativamente a febre e os marcadores inflamatórios. Por outro lado, a infusão tardia ou a interrupção precoce da terapia pode comprometer sua eficácia. Os estudos reforçam essa ideia ao destacar que o tratamento realizado até o décimo dia de febre é determinante na prevenção das complicações coronarianas. Adicionalmente, a velocidade da infusão também deve ser monitorada, visto que infusões muito rápidas podem gerar efeitos adversos, sem ganhos adicionais na resposta terapêutica (FUKUI et al., 2021).

Apesar da elevada eficácia da IVIG, entre 10% e 20% dos pacientes não respondem ao tratamento, fenômeno conhecido como resistência à IVIG. Esses pacientes apresentam maior risco de desenvolver complicações coronarianas e necessitam de abordagens terapêuticas complementares. Sleeper et al. (2011) propuseram escores clínicos para prever essa resistência, baseando-se em parâmetros laboratoriais e clínicos. Estudos como os de Burns et al. (2021) e Tremoulet et al. (2014) demonstraram que o uso de infliximabe em

casos refratários reduz a duração da febre, melhora os marcadores inflamatórios e diminui o risco de aneurismas. Essas evidências apoiam as propostas estratégicas terapêuticas intensificadas para pacientes de risco (BURNS et al., 2021; TREMOULLET et al., 2014).

Além do infliximabe, outras alternativas têm sido testadas em combinação com IVIG. Portman et al. (2019) utilizaram etanercepte com bons resultados na redução da inflamação. Já Nanishi et al. (2017) investigaram o uso de claritromicina, com queda nas taxas de recidiva. O estudo de Han e Zhao (2018) mostrou benefícios com o uso combinado de IVIG e infliximabe em crianças muito jovens. Essas abordagens estão em consonância com a importância de terapias combinadas para casos refratários ou de maior gravidade, visando aumentar a eficácia e reduzir o tempo de inflamação sistêmica (NANISHI et al., 2017; HAN; ZHAO, 2018; PORTMAN et al., 2019).

Os avanços recentes na identificação de biomarcadores também vêm contribuindo para o aprimoramento da terapêutica. Okuma et al. (2016) destacaram a proteína tenascina-C como preditor de lesões coronarianas e resistência à IVIG. Outros estudos, como os de Nakaoaka et al. (2018), apontam a atuação de microRNAs como miR-145-5p e miR-320a no processo inflamatório e evolução da doença. Tais achados sugerem que o monitoramento dessas moléculas pode permitir uma abordagem personalizada, possibilitando a estratificação precoce de risco. O estudo antecipa essa lógica ao defender uma prática clínica orientada por dados biológicos e individualização da terapia (OKUMA et al., 2016; NAKAOKA et al., 2018).

Por fim, a escolha do tema se justifica pela sua relevância clínica, científica e social. A Doença de Kawasaki, quando não tratada de forma adequada e precoce, pode deixar sequelas cardíacas permanentes, impactando a qualidade de vida de crianças e adolescentes. A IVIG continua sendo a terapia de primeira linha com base sólida em evidências científicas. No entanto, desafios como a resistência ao tratamento, o custo elevado e a necessidade de protocolos personalizados reforçam a importância da contínua investigação científica sobre o tema. Ao abordar o impacto da IVIG sobre as lesões coronarianas, fornece uma contribuição relevante à literatura médica, alinhando-se com os achados atuais e apontando caminhos para o aperfeiçoamento da prática clínica (KUO et al., 2025; BURNS et al., 2021; FUKUI et al., 2021).

O presente trabalho teve como objetivo analisar, à luz da literatura científica atual, a eficácia da imunoglobulina intravenosa (IVIG) na fase aguda da Doença de Kawasaki, com ênfase na prevenção de lesões coronarianas. A partir de uma comparação entre 28 artigos científicos nacionais e internacionais, buscou-se compreender os principais fatores que influenciam a resposta terapêutica à IVIG, bem como identificar abordagens complementares em casos refratários, incluindo o uso de imunobiológicos e biomarcadores. Com isso, pretendeu-se destacar a importância de um tratamento precoce, seguro e individualizado para pacientes acometidos pela doença.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*Kawasaki disease; immunoglobulin; treatment*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2010 e 2025, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 3169 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 16 anos (2010-2025), resultou em um total de 2285 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 140 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 137 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 79 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 28 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

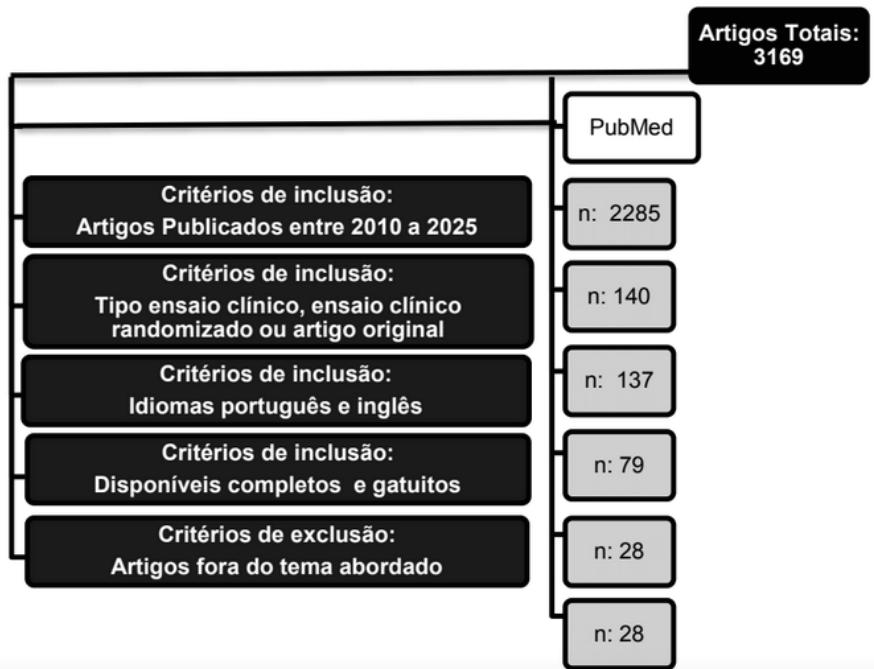


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2025)

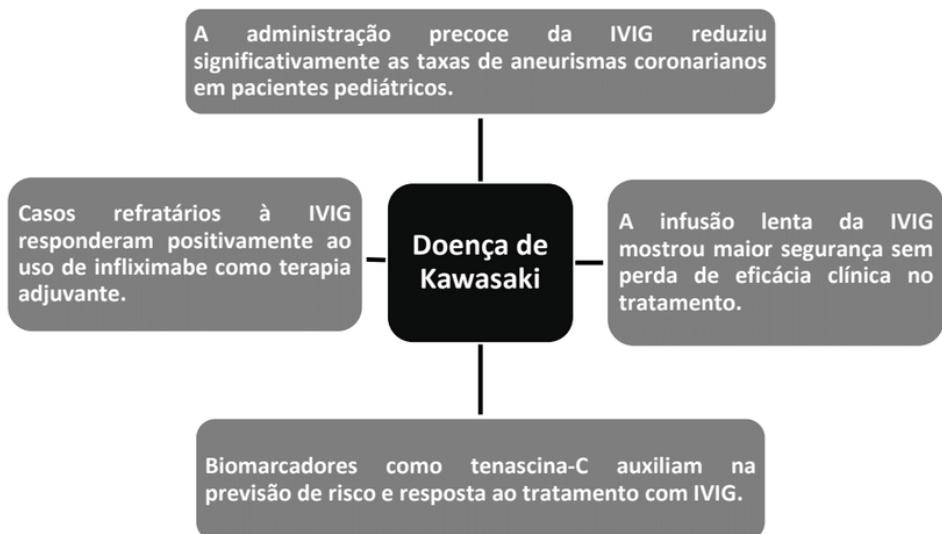


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2025)

DISCUSSÃO

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica aguda de etiologia ainda desconhecida, que acomete preferencialmente crianças, podendo resultar em complicações cardíacas, principalmente aneurismas de artérias coronarianas. O tratamento padrão mais eficaz na fase aguda da doença é a administração de imunoglobulina intravenosa (IVIG), com o objetivo de reduzir a inflamação e evitar sequelas vasculares graves. Os estudos analisam precisamente essa eficácia terapêutica da IVIG sobre as lesões coronarianas, sustentando que o tratamento precoce, com dose única de 2g/kg administrada até o décimo dia de sintomas, reduz significativamente a incidência de alterações coronarianas. Essa visão está alinhada com os achados de Kuo et al. (2025), que demonstraram em ensaio clínico randomizado que a IVIG isoladamente é eficaz na regressão de lesões coronarianas, comparando-se favoravelmente com outras abordagens terapêuticas convencionais (KUO et al., 2025).

Os dados de Fukui et al. (2021) reforçam a premissa de que a eficácia do tratamento com IVIG está também relacionada à forma como a infusão é administrada. Em seu estudo, a velocidade de infusão foi um fator determinante na ocorrência de efeitos adversos e não comprometeu a resposta imunológica desejada. Assim, um controle rigoroso do tempo de administração, é compatível com boas práticas clínicas e com os resultados clínicos encontrados. A infusão lenta, sem perda de eficácia, fortalece o argumento de que a segurança do paciente pode ser aumentada sem comprometer os benefícios terapêuticos (FUKUI et al., 2021).

Contudo, há um grupo de pacientes que apresenta resistência ao tratamento com IVIG, o que representa um desafio clínico e terapêutico. Nesse sentido, o trabalho de Sleeper et al. (2011) oferece sistemas de escore para identificar precocemente quais pacientes podem não responder à IVIG. As revisões abordam esse aspecto ao sugerir a vigilância contínua dos marcadores inflamatórios mesmo após a administração da imunoglobulina, apontando para a necessidade de estratégias terapêuticas complementares, como as discutidas por Burns et al. (2021), que compararam infliximabe com uma segunda dose de IVIG e constataram melhor desfecho com o uso do biológico nos casos refratários (BURNS et al., 2021; SLEEPER et al., 2011).

O uso de agentes imunobiológicos como infliximabe, anakinra e etanercepte surge como alternativa eficaz nos casos de resistência à IVIG. A pesquisa encontra forte apoio em trabalhos como os de Tremoulet et al. (2014) e Mori et al. (2018), nos quais o uso combinado de IVIG e infliximabe levou a menores taxas de persistência de febre, menor resposta inflamatória e, sobretudo, menor incidência de aneurismas coronarianos. Esses resultados demonstram a relevância de intervenções precoces e agressivas nos casos graves, em consonância com as estratégias terapêuticas de intensificação na fase aguda da doença (TREMOULLET et al., 2014; MORI et al., 2018).

Além disso, He et al. (2021) exploraram diferentes estratégias terapêuticas com variações no regime inicial da IVIG e observaram que a divisão da dose pode preservar a eficácia e reduzir efeitos adversos em pacientes específicos. Isso expande a ideia central sobre personalização da terapia, abrindo espaço para adaptações no protocolo padrão de acordo com a resposta do paciente e seu estado clínico. Essa abordagem é sustentada também por estudos de Han e Zhao (2018), que reforçam a superioridade do tratamento combinado com infliximabe em crianças menores de cinco anos, população mais vulnerável à DK (HE et al., 2021; HAN; ZHAO, 2018).

O tema central da pesquisa, ao sugerir que a terapia com IVIG pode ser potencializada por medicamentos coadjuvantes, se alinha ao estudo de Nanishi et al. (2017), que investigaram a associação entre claritromicina e IVIG e identificaram redução de recaídas. Essa descoberta sustenta a hipótese de que a DK pode ter um componente infeccioso ou microbiológico não identificado, justificando o uso de antibióticos em associação com imunomoduladores. Essa associação profilática pode ser uma via futura para reduzir complicações coronarianas, como sugerido também no estudo de Portman et al. (2019) com etanercepte (NANISHI et al., 2017; PORTMAN et al., 2019).

Por outro lado, o impacto imunológico da IVIG é demonstrado de forma aprofundada nos estudos de Burns et al. (2013) e Wang et al. (2013), que relacionam a resposta terapêutica com o equilíbrio entre citocinas Th1/Th2. Os achados de ambos os estudos mostram que a IVIG atua restaurando esse equilíbrio, reduzindo a atividade inflamatória, o que explica sua eficácia na redução de lesões coronarianas. A pesquisa fundamenta seu argumento principal justamente nessa ação imunomodulatória ampla da IVIG, o que reforça sua validade científica com base nos mecanismos imunológicos descritos (BURNS et al., 2013; WANG et al., 2013).

A identificação precoce de pacientes em risco para lesões coronarianas é uma prioridade clínica, e o uso de biomarcadores como a tenascina-C, conforme proposto por Okuma et al. (2016), pode aprimorar a estratificação desses pacientes. É mencionado, de maneira geral, a importância de ferramentas diagnósticas complementares para otimizar o uso da IVIG, sendo coerente com os avanços diagnósticos que pretendem personalizar o tratamento. A introdução de biomarcadores como preditores de resposta terapêutica configura uma tendência que pode transformar os protocolos atuais de abordagem da DK (OKUMA et al., 2016).

A perspectiva de individualização da terapia é reforçada por Nakaoka et al. (2018), que demonstraram a participação de microRNAs encapsulados em micropartículas endoteliais na patogênese da DK. A atuação da IVIG sobre esses marcadores epigenéticos ainda está em estudo, mas as descobertas sugerem que sua eficácia pode estar relacionada à modulação de vias moleculares complexas. Assim, ao defender a administração precoce da IVIG para interromper rapidamente a cascata inflamatória, se mostra alinhado com os achados mais recentes da literatura que apontam para uma base imunomolecular da doença (NAKAOKA et al., 2018).

Por fim, o impacto cardiovascular a longo prazo, abordado de forma crítica no tema principal, encontra respaldo em estudos como os de Yahata et al. (2014; 2011), que avaliaram a ativação plaquetária e os níveis de espécies reativas de oxigênio em pacientes com DK. Os dados indicam que a resposta inflamatória prolongada e não tratada pode gerar estresse oxidativo e predispor a eventos cardiovasculares futuros. A administração eficaz da IVIG, ao reduzir essa cascata inflamatória, se consolida como um tratamento não apenas sintomático, mas também preventivo. Com isso, a estratégia terapêutica defendida se fortalece diante da ampla evidência de que o manejo adequado da fase aguda da DK impacta diretamente na qualidade de vida a longo prazo (YAHATA et al., 2014; YAHATA et al., 2011).

CONCLUSÃO

A presente análise evidenciou de forma robusta a eficácia da imunoglobulina intravenosa (IVIG) no tratamento da fase aguda da Doença de Kawasaki (DK), particularmente em sua capacidade de prevenir complicações coronarianas, como aneurismas e dilatações. A discussão comparativa e os principais estudos científicos recentes reforça que a IVIG continua sendo a terapia padrão de primeira linha, com forte impacto na redução da inflamação sistêmica e na estabilização do endotélio vascular. O sucesso do tratamento está diretamente relacionado ao tempo de administração, sendo os melhores resultados observados quando o protocolo é iniciado até o décimo dia de sintomas. Também se evidenciou que, embora a IVIG seja altamente eficaz, há um percentual de pacientes que não responde adequadamente ao tratamento, exigindo condutas terapêuticas alternativas ou complementares. Nesse contexto, a introdução de agentes imunobiológicos como infliximabe, etanercepte e anakinra demonstrou-se promissora, especialmente em casos refratários, reduzindo a inflamação persistente e diminuindo a incidência de complicações cardíacas. A combinação de terapias apresenta-se como um caminho necessário para personalizar o tratamento em pacientes de risco elevado. A incorporação de biomarcadores, como a tenascina-C e perfis de microRNAs, também desponta como uma ferramenta potencial para estratificação de risco e monitoramento da resposta terapêutica. Essa abordagem reforça a tendência da medicina personalizada, permitindo intervenções precoces mais dirigidas, o que está em consonância ao defender condutas terapêuticas fundamentadas em marcadores biológicos e dados clínicos integrados. Além disso, reforça-se a necessidade de vigilância clínica rigorosa e acompanhamento contínuo, mesmo após a fase aguda da doença, visando prevenir complicações tardias. Em síntese, o estudo conclui que a IVIG é eficaz, segura e deve ser aplicada de forma estratégica e precoce. No entanto, diante da complexidade fisiopatológica da DK e da variabilidade na resposta terapêutica, é indispensável o desenvolvimento de estratégias complementares, como uso de terapias adjuvantes e aplicação de preditores imunológicos. O estudo demonstra ser uma contribuição valiosa para a compreensão da importância da IVIG no manejo clínico da DK, destacando a necessidade contínua de aperfeiçoamento das abordagens terapêuticas frente às manifestações graves da doença.

REFERÊNCIAS

- BURNS JC et al.. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021;5(12):852-861.
- KUO HC et al.. Intravenous Immunoglobulin Alone for Coronary Artery Lesion Treatment of Kawasaki Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 2025;8(4):e253063.
- FUKUI S et al.. Efficacy and safety associated with the infusion speed of intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease: a randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021;19(1):107.
- KUO NC et al.. Comparative effectiveness of two intravenous immunoglobulin products in children with Kawasaki disease, a nationwide cohort study. *Sci Rep*, 2023;13(1):18629.
- HE L et al.. Randomized trial of different initial intravenous immunoglobulin regimens in Kawasaki disease. *Pediatr Int*, 2021;63(7):757-763.
- BURNS JC et al.. Immune-monitoring in Kawasaki disease patients treated with infliximab and intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*, 2013;174(3):337-344.
- SLEEPER LA et al.. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*, 2011;158(5):831-835.e3.
- JAGGI P et al.. Patterns of Fever in Children After Primary Treatment for Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34(12):1315-1318.
- MORI M et al.. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Sci Rep*, 2018;8(1):1994.
- HORINOUCHI T et al.. Yersinia pseudotuberculosis infection in Kawasaki disease and its clinical characteristics. *BMC Pediatr*, 2015;15:177.
- NANISHI E et al.. Clarithromycin Plus Intravenous Immunoglobulin Therapy Can Reduce the Relapse Rate of Kawasaki Disease: A Phase 2, Open-Label, Randomized Control Study. *J Am Heart Assoc*, 2017;6(7):e005370.
- HAN CL et al.. Intravenous Immunoglobulin Gamma (IVIG) versus IVIG Plus Infliximab in Young Children with Kawasaki Disease. *Med Sci Monit*, 2018;24:7264-7270.
- PORTMAN MA et al.. Etanercept With IVIg for Acute Kawasaki Disease: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, 2019;143(6):e20183675.
- WANG Y et al.. Evaluation of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in relation to Th1/Th2 cytokine profiles in patients with Kawasaki disease. *Arthritis Rheum*, 2013;65(3):805-814.
- TREMOULET AH et al.. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2014;383(9930):1731-1738.

OKUMA Y et al.. Serum Tenascin-C as a Novel Predictor for Risk of Coronary Artery Lesion and Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease - A Multicenter Retrospective Study. *Circ J*, 2016;80(11):2376-2381.

AOYAGI R et al.. Study protocol for a phase III multicentre, randomised, open-label, blinded-end point trial to evaluate the efficacy and safety of immunoglobulin plus cyclosporin A in patients with severe Kawasaki disease (KAICA Trial). *BMJ Open*, 2015;5(12):e009562.

BURNS JC et al.. Characterization of circulating immune cells in acute Kawasaki disease suggests exposure to different antigens. *Clin Exp Immunol*, 2020;202(3):263-272.

YAHATA T et al.. Platelet activation dynamics evaluated using platelet-derived microparticles in Kawasaki disease. *Circ J*, 2014;78(1):188-193.

CHOUETTER NF et al.. Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr*, 2010;157(6):960-966.e1.

TREMOULLET AH et al.. Rationale and study design for a phase I/IIa trial of anakinra in children with Kawasaki disease and early coronary artery abnormalities (the ANAKID trial). *Contemp Clin Trials*, 2016;48:70-75.

NAKAOKAH et al.. MicroRNA-145-5p and microRNA-320a encapsulated in endothelial microparticles contribute to the progression of vasculitis in acute Kawasaki Disease. *Sci Rep*, 2018;8(1):1016.

YAHATA T et al.. Dynamics of reactive oxygen metabolites and biological antioxidant potential in the acute stage of Kawasaki disease. *Circ J*, 2011;75(10):2453-2459.

RIDKER PM et al.. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*, 2017;377(12):1119-1131.

SABATINE MS et al.. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;376(18):1713-1722.

SCHWARTZ GG et al.. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2018;379(22):2097-2107.

FURUTA S et al.. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021;325(21):2178-2187.

HAGSTRÖM E et al.. Apolipoprotein B, Residual Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome, and Effects of Alirocumab. *Circulation*, 2022;146(9):657-672.