Síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite e linfadenite em crianças (PFAPA): uma revisão da literatura

Rogério Teixeira Fernandes[1]

Resumo: Introdução: A síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite e linfadenite é uma das causas mais comuns de doenças autoinflamatórias na infância, sendo caracterizada por episódios de febre associados a pelo menos um dos três principais sintomas: estomatite aftosa, adenite cervical e faringite. **Objetivo:** Revisar o conhecimento atual sobre a síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite, bem como aspectos diagnósticos e estratégias de tratamento. **Fonte de dados:** Foram buscados os estudos indexados nas bases de dados PubMed e Scielo dos últimos 10 anos, utilizando os descritores PFAPA, febre periódica, autoinflamação. **Síntese dos dados:** A síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite é uma síndrome autoinflamatória com etiologia incerta. Seu diagnóstico é clínico e de exclusão; atualmente, os critérios de Marshall modificados ainda são usados. Para seu tratamento, geralmente são administrados corticosteroides, principalmente prednisona ou betametasona, como tratamentos para os episódios febris, que são eficazes na maioria dos pacientes. **Conclusões:** A relação risco-benefício de qualquer tratamento deve ser sempre considerada, pois a síndrome PFAPA apresenta evolução benigna e um bom prognóstico, geralmente apresentando remissão espontânea dentro de dois a três anos na maioria das crianças, sem prejudicar seu desenvolvimento ou correr risco de comorbidades futuras. Devido à importância do diagnóstico e tratamento precisos, estudos futuros devem buscar critérios de classificação validados, com opções de tratamento avaliadas.

Palavras-chave: Febre periódica; Doenças Hereditárias Autoinflamatórias; Estomatite Aftosa; Faringite; Linfadenite.

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome in children (PFAPA): a literature review

Abstract: Introduction: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome is one of the most common causes of autoinflammatory diseases in childhood, characterized by episodes of fever associated with at least one of the three main symptoms: aphthous stomatitis, cervical adenitis and pharyngitis. **Objective:** To review current knowledge about periodic fever syndrome, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis, as well as diagnostic aspects and treatment strategies. **Data source:** Studies indexed in PubMed and Scielo databases for the last 10 years were searched, using the descriptors PFAPA, periodic fever, autoinflammation. **Data synthesis:** Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome is an autoinflammatory syndrome of uncertain etiology. Its diagnosis is clinical and exclusion; today, the modified Marshall criteria are still used. For its treatment, corticosteroids, mainly prednisone or betamethasone, are usually given as treatments for febrile episodes, which are effective in most patients. **Conclusions:** The risk-benefit ratio of any treatment should always be considered, as PFAPA syndrome has a benign course and a good prognosis, generally presenting spontaneous remission within two to three years in most

[1] Médico, Pós-graduado em Pediatria pelo Instituto de Pós-graduação Kandler Coutinho - IKAT. E mail: rgo500@gmail.com

children, without impairing their development or running the risk of future comorbidities. Due to the importance of accurate diagnosis and treatment, future studies should seek validated classification criteria, with evaluated treatment options.

Keywords: Fever; Hereditary Autoinflammatory Diseases; Stomatitis Aphthous; Pharyngitis; Lymphadenitis.

Introdução

Distúrbios auto inflamatórios que ocorrem na infância são cada vez mais reconhecidos, devido a uma maior conscientização do médico sobre essas doenças raras, além dos avanços e disponibilidade em tecnologias de sequenciamento. No entanto, um aumento concomitante no número de pacientes com febre indefinida também se tornou aparente, com estimativas de 60-80% com febre recorrente sem diagnóstico, dentre as quais a mais comum, na pediatria, é a Síndrome da Febre Periódica, Estomatite Aftosa, Faringite e Linfadenite (PFAPA) (Vanoni et al., 2018).

Desde sua descrição inicial, por Marshall e colaboradores (1987), como uma síndrome de febre periódica desconhecida, mais tarde denominada PFAPA - síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite, linfadenite, essa condição tornou-se mais bem compreendida. É caracterizada por episódios de febre alta, com duração de três a sete dias, que se repetem a cada duas a oito semanas, juntamente com as características associadas de estomatite aftosa, faringite e/ou linfadenite cervical.

A doença apresenta episódios regulares, resposta aos corticosteróides excepcionalmente boa e número reduzido de infecções respiratórias superiores. Os pacientes apresentam resolução entre os episódios, com crescimento e desenvolvimento normais e, embora essa condição tenha uma evolução favorável e geralmente se resolva com a idade, pode ter um impacto significativo na qualidade de vida da criança, bem como de seus cuidadores (Luu et al., 2021; Okamoto et al., 2022).

A PFAPA não é uma doença bem definida e apresenta uma sobreposição clínica com as febres periódicas hereditárias, como a Febre Familiar do Mediterrâneo, a síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral e a deficiência de mevalonato quinase, para as quais um gene causador está bem estabelecido. Estas doenças muitas vezes requerem uma abordagem terapêutica mais intensiva e têm um curso mais grave e prognóstico a longo prazo. Além disso, a PFAPA apresenta uma sobreposição clínica com outras doenças infecciosas, e

critérios mais específicos podem ajudar a evitar prescrições de antibioticoterapias desnecessárias (Vanoni et al., 2018; Batu, 2019).

Desta forma, o reconhecimento da PFAPA pelos médicos é baseado em características clínicas, pois atualmente não há testes laboratoriais ou genéticos específicos de confirmação[6]. No entanto, foram desenvolvidos planos de tratamento de consenso, que ajudam no desenvolvimento de diretrizes terapêuticas baseadas em evidências e no estabelecimento de um padrão de atendimento (Mendonça et al., 2019; Manthiram et al., 2017).

Nesse contexto, este estudo tem por objetivo revisar o conhecimento atual sobre a PFAPA, bem como aspectos diagnósticos e estratégias de tratamento.

Metodologia

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica narrativa, que consiste na revisão do material bibliográfico existente sobre o assunto a ser estudado, resumindo o que foi publicado anteriormente, evitando duplicidades e buscando novos estudos.

Foram buscados os estudos indexados nas bases de dados PubMed e Scielo dos últimos 10 anos, utilizando os descritores PFAPA, febre periódica, autoinflamação. Depois da pesquisa concluída, as duplicatas foram descartadas e os resumos foram revisados, para garantir que abordassem o tema da revisão. por fim, foram resumidas e sintetizadas as descobertas dos artigos, integrando-os na redação, conforme apropriado.

A PFAPA - Síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite e linfadenite

O termo auto inflamação foi utilizado pela primeira vez em 1999, em uma descrição de inflamação localizada em síndromes de febre periódica. À medida que os mecanismos desse tipo de inflamação foram elucidados, ficou claro que essa hiperativação do sistema imunológico, independente de antígeno, desempenha um papel central em uma ampla variedade de doenças nas quais a inflamação contribui para a lesão tecidual (Thomas et al., 1999).

A auto inflamação é definida como episódios intermitentes de inflamação sistêmica e febre sem evidência de infecção e nenhum papel para células T autorreativas, células B ou autoanticorpos. As doenças auto inflamatórias clássicas são caracterizadas por episódios

recorrentes de inflamação sistêmica com febre, inflamação serosa, erupção cutânea, linfadenopatia e artrite e níveis séricos elevados de reagentes de fase aguda. Esses distúrbios são, em grande parte, causados por erros inatos do sistema imunológico, incluindo hiperativação de inflamassomas, levando a sinalização desregulada de interleucina-1 beta (IL-1β) ou interleucina 18 (IL-18), anormalidades na produção de interferon tipo I (IFN tipo I) sinalização errônea do fator nuclear kappa B, devido à ubiquitinação prejudicada, e erros no enovelamento de proteínas (Efthimiou et al., 2022).

Embora fundamental para estabelecer o campo da auto inflamação, o surgimento do sequenciamento genético clínico e os avanços nas técnicas biomoleculares levaram a uma maior caracterização das síndromes auto inflamatórias, que podem incluir elementos de autoimunidade ou imunodeficiência, tornando-as distúrbios de desregulação imunológica. Essas doenças podem ser classificadas em monogênicas hereditárias e desordens poligênicas multifatoriais, que englobam muitas condições, como a síndrome PFAPA, que é a causa de febres recorrentes idiopáticas na infância (Efthimiou et al., 2022).

A síndrome PFAPA é uma das causas mais comuns de doenças auto inflamatórias na infância, sendo caracterizada por episódios de febre associados a pelo menos um dos três principais sintomas: estomatite aftosa, adenite cervical e faringite. O início da doença geralmente ocorre antes dos cinco anos de idade e, na maioria dos casos, se resolve na adolescência. Os pacientes são assintomáticos entre os episódios e apresentam crescimento normal (Vanoni et al., 2018; Luu et al., 2021; Rigante et al., 2017; Wang et al., 2021).

A síndrome PFAPA apresenta-se em crianças <5 anos, com predisposição ao sexo masculino. As crises sintomáticas duram entre três a sete dias e demonstram periodicidade mecânica, ou seja, se repetem a cada duas a oito semanas (Silber et al., 2017; Lazea et al., 2022). Curiosamente, os pacientes com PFAPA apresentam um bom estado geral, apesar da febre alta. A apresentação clínica está associada ao início abrupto da febre, que desaparece subitamente, podendo chegar a 39-40ºC e é imune ao tratamento com antipiréticos ou antibióticos, mas responde aos esteróides (Renko et al., 2019).

A estomatite aftosa, que geralmente é complicada por candidíase oral e gengivoestomatite infecciosa, também pode estar presente. Amigdalite, com cultura estreptocócica negativa, é característica. Linfadenopatia, cefaleia, mal-estar geral e dor óssea também são sintomas comumente associados e, apesar de menos comuns, dor abdominal, aftas e artralgias também podem estar presentes (Yıldız et al., 2022).

Geralmente é uma doença autolimitada e muitos pacientes apresentam resolução espontânea dentro de três a seis anos após o início e antes da adolescência. No entanto, casos persistentes continuam até a adolescência ou idade adulta (Wang et al., 2021).

Etiologia

A síndrome PFAPA tem sido classificada como uma doença imunoinflamatória, devido aos episódios febris aparentemente não provocados com inflamação grave, falta de autoanticorpos e células T auto reativas e regulação positiva do sistema imunológico inato. Clinicamente, esse quadro se correlaciona com a ausência de agentes infecciosos e sinais de autoimunidade, falta de resposta à antibioticoterapia e efeito positivo do tratamento com cortisona (Hofer, 2020).

Apesar de extensivamente estudada, os mecanismos exatos de sua fisiopatologia permanecem obscuros. Tem sido demonstrado que várias citocinas pró-inflamatórias participam do desenvolvimento dos episódios, como interferon, fator de necrose tumoral e interleucinas, havendo também evidências de que a imunidade celular pode desempenhar um papel na síndrome (Efthimiou et al., 2022; Yıldız et al., 2022; Ibanez Alcalde et al., 2019).

No que diz respeito ao agrupamento familiar com herança predominantemente não mendeliana, a PFAPA é melhor considerada como uma doença poligênica, embora um fator ambiental seja difícil de descartar completamente, levando em consideração o resultado muitas vezes favorável da tonsilectomia (Manthiram et al., 2017).

Ainda não foi possível comprovar qual é exatamente o tipo de herança ou o gene ligado à síndrome PFAPA, sugerindo que seja poligênica ou multifatorial, pelo menos na maioria dos casos. Os contribuintes propostos para a patogênese incluem infecção, respostas imunes anormais do hospedeiro ou uma combinação de ambos (Renko et al., 2019). A síndrome PFAPA é caracterizada por uma disfunção de citocinas e a presença de variantes em genes relacionados ao inflamassoma, principalmente em inflamassoma NLRP3 e MEFV, sugere um possível papel na sua patogênese, no entanto, nenhuma dessas variantes isoladamente parece ser relevante para a etiologia da doença, sugerindo um background oligogênico ou poligênico (Vanoni et al., 2018; Renko et al., 2019).

Além dos aspectos citados, sabe-se que as tonsilas desempenham um papel bem definido na fisiopatologia da síndrome, devido à remissão dos sintomas após a tonsilectomia

(Burton et al., 2019; Welzel et al., 2021). Assim, ainda não há uma resposta definitiva sobre a fisiopatologia da PFAPA, havendo uma desregulação de vários componentes do sistema imune inato e uma ativação secundária e diferenciação células-T helper 1 (Th1) do sistema imune adaptativo. A doença já foi considerada esporádica, mas tornou-se cada vez mais claro que há um acúmulo familiar e uma possível predisposição genética para desenvolver a doença (Semianchuk, 2017).

Quadro clínico

Durante os episódios, a criança apresenta febre (geralmente acima de 39°C), mal-estar e inflamação sistêmica, com marcadores inflamatórios elevados. Dos sintomas associados, a faringite é o mais comum e se manifesta como uma discreta vermelhidão, especialmente no início do episódio febril, até uma amigdalite exsudativa acentuada, que geralmente é observada mais tarde, no curso da febre. A faringite ocorre durante episódios febris em cerca de 90% dos pacientes, enquanto a adenite ocorre em aproximadamente 70% e aftas em cerca de 50% (Okamoto et al., 2022; Thomas et al., 1999; Steiner et al., 2018).

Além desses três sintomas principais, dores abdominais mais leves, vômitos ocasionais, dor de cabeça e dores nas articulações e/ou músculos também são comuns durante os episódios de febre. Os episódios febris na PFAPA geralmente não excedem uma semana e se repetem em intervalos de poucas semanas (Vanoni et al., 2018; Renko et al., 2019; Pehlivan et al., 2018).

A característica da doença é que os episódios de febre retornam regularmente na maioria dos pacientes em algum momento durante o seu curso, muitas vezes durante o primeiro período. Entre os episódios febris, a criança não apresenta sintomas e os marcadores inflamatórios se normalizam. No entanto, crianças com episódios febris muito frequentes não têm tempo para se recuperar totalmente entre os mesmos (Mendonça et al., 2019; Efthimiou et al., 2022; Manthiram et al., 2017).

Diagnóstico

O diagnóstico da PFAPA constitui-se em um desafio. Thomas e colaboradores (1999) propuseram os primeiros critérios diagnósticos e, ao longo das últimas décadas, mais estudos e

avaliações foram realizados para que estes fossem melhorados. Em 1999, um critério de Marshall modificado foi estabelecido, mas apresentava alguns inconvenientes e Vanoni e colaboradores (2018) definiram mais sintomas em seus critérios, que foram utilizados em conjunto com os critérios de Marshall.

Quadro 1. Critérios de Vanoni et al (Quintana-Ortega et al., 2020).

I. Febre periódica por, pelo menos, seis meses: a. febre diária de pelo menos 38,5°C (axilar) por 2 a 7 dias b. pelo menos cinco episódios de febre recorrente com o máximo de 2 meses de intervalo
II. Pelo menos 1 dos sintomas abaixo em cada episódio e pelo menos 2 dos 3 na maioria dos episódios: - estomatite aftosa oral - linfadenite cervical - faringite
III. Exclusão clínica ou laboratorial de outras causas de febre recorrente
IV. Exclusão de infecções, imunodeficiência e neutropenia cíclica
V. Início da doença antes dos 6 anos de idade
VI. Recuperação plena entre os episódios

Adaptado de Vanoni et al. (Quintana-Ortega et al., 2020).

Os critérios clássicos para diagnosticar a síndrome PFAPA envolvem as seguintes características: a idade de apresentação é <5 anos; os sintomas associados incluem estomatite aftosa, adenite ou faringite com ausência de infecção do trato respiratório superior; outras síndromes de febre periódica foram excluídas; a criança apresenta crescimento e desenvolvimento normais; e não apresenta sintomas entre as crises de febre (Batu, 2019; Mendonça et al., 2019; Amarilyo et al., 2020).

Assim, o diagnóstico de PFAPA ainda é amplamente baseado no reconhecimento das características clínicas e esses critérios não são totalmente exclusivos de outras condições, incluindo febres periódicas hereditárias e precisam ser refinados para melhorar a especificidade em particular, mas também a sensibilidade. Até que um padrão ouro seja definido, em termos de predisposição genética ou mecanismo de doença, é difícil analisar como a validade de diferentes conjuntos de critérios clínicos pode ser avaliada com precisão (Oliveira et al., 2020; Yparraguirre et al., 2019).

O diagnóstico da PFAPA baseia-se no quadro clínico típico, apoiado em critérios diagnósticos e de classificação e na exclusão de outras doenças. Um diário de febre é uma ferramenta valiosa para mapear os episódios estereotipados da doença e a ocorrência de

regularidade. A investigação deve incluir o estado clínico e a amostragem durante e entre os episódios de febre. Durante os episódios, por definição, pelo menos um dos sintomas de aftas, faringite ou adenite deve estar presente. Por vezes, as aftas também podem ocorrer entre os episódios (Lazea et al., 2022; Renko et al., 2019; Oliveira et al., 2020).

A presença de outros sintomas durante ou entre os episódios de febre também deve ser mapeada. Marcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR) e amilóide A sérica (SAA) se apresentam acentuadamente elevados durante os episódios febris e normalizam entre os episódios em crianças com PFAPA. A SAA é uma proteína de fase aguda sensível, mas não específica, que, de maneira semelhante à PCR, aumenta com acréscimos sistêmicos de citocinas pró-inflamatórias. Se a PCR estiver claramente elevada, a SAA não fornece nenhuma informação adicional (Amarilyo et al., 2020).

Diagnóstico diferencial

A consideração de diagnóstico diferencial mais comum para PFAPA são infecções recorrentes. Distinguir um único episódio de PFAPA de uma infecção bacteriana ou viral da garganta pode ser difícil, pois as infecções respiratórias superiores são muito comuns em crianças pequenas saudáveis e, durante os primeiros cinco anos de vida, até oito infecções respiratórias virais por ano são consideradas normais (Vanoni et al., 2018; Steiner et al., 2018). A amigdalite estreptocócica recorrente pode ser muito semelhante aos episódios de PFAPA, tanto clinicamente quanto em termos de marcadores inflamatórios. Teste rápido para estreptococos do grupo A e/ou cultura da garganta podem ser úteis, entretanto, amigdalite estreptocócica é incomum em crianças menores de três anos e a possibilidade de um achado positivo refletir colonização não patogênica deve ser considerada (Silber et al., 2017; Hofer, 2020; Gaggiano et al., 2019).

A presença de úlceras aftosas pode ser útil para distinguir amigdalite recorrente de PFAPA, pois isso geralmente não é observada em infecções estreptocócicas. O diário de febre fornece uma boa orientação ao longo do tempo, pois as infecções recorrentes, ao contrário do PFAPA, ocorrem de forma irregular e as infecções virais comuns geralmente produzem diferentes tipos de sintomas associados e graus variados de febre e duração da doença (Amarilyo et al., 2020; Yparraguirre et al., 2019).

Na investigação de crianças com episódios febris pouco claros, uma urocultura deve ser incluída para descartar uma infecção do trato urinário. Outras culturas, sorologias e PCR também podem ter seu lugar na investigação, dependendo do quadro clínico. No entanto, pode ser difícil interpretar os resultados dos testes microbiológicos, pois as respostas positivas podem ser devido à colonização. Se a investigação mostrar que a criança sofre de infecções bacterianas repetidas e/ou se outros sinais de imunodeficiência estiverem presentes, deve ser investigada a imunodeficiência (Amarilyo et al., 2020; Espin Diaz et al., 2022).

Ao investigar suspeita de PFAPA, o estado do sangue com contagem diferencial deve ser incluído para descartar doença hematológica, incluindo neutropenia[1].Os critérios diagnósticos clássicos para PFAPA incluem a exclusão de neutropenia cíclica, uma doença hereditária muito rara, que se repete em intervalos de aproximadamente 21 dias (Luu et al., 2021; Manthiram et al., 2017). Os episódios de neutropenia são acompanhados por febre, mal-estar, úlceras na boca e (às vezes graves) infecções bacterianas. Implica, como no PFAPA, um diário de febre com um padrão de episódios regularmente recorrentes (Steiner et al., 2018). A neutropenia cíclica pode muitas vezes ser descartada com razoável certeza em termos clínicos, mas o diagnóstico pode ser difícil, pois a contagem de neutrófilos pode ser mais baixa antes do início de um episódio febril. Se houver suspeita de neutropenia cíclica, é recomendada a amostragem repetida de neutrófilos três vezes por semana, ao longo de seis semanas (Semianchuk, 2017).

Para o diagnóstico, deve-se também ser capaz de distinguir a PFAPA de outras doenças auto inflamatórias, que podem ser divididas, com base nos padrões de hereditariedade, em doenças monogênicas e multifatoriais/poligênicas, onde a PFAPA pertence a esta última (Silber et al., 2017). As doenças hereditárias monogênicas são incomuns, com exceção da febre familiar do Mediterrâneo em pacientes de etnia mediterrânea oriental. A doença auto inflamatória monogênica deve ser considerada em crianças com episódios febris recorrentes se as infecções forem descartadas e o quadro clínico não for consistente com PFAPA, os marcadores inflamatórios não normalizarem entre os episódios ou se houver uma hereditariedade dessa doença (Vanoni et al., 2018; Oliveira et al., 2020).

Tratamento

Apesar da doença ter evolução geralmente favorável, com remissão espontânea após alguns anos, tem grande impacto na qualidade de vida da criança e da família. Além das medicações sintomáticas durante as crises de febre, o tratamento mais utilizado consiste em uma dose única de corticosteroides, no início das crises, para interromper a crise (Gaggiano et al., 2019). A febre desaparece geralmente dentro de algumas horas, mas muitas vezes com um intervalo mais curto entre os ataques. Para esses pacientes, a colchicina demonstrou diminuir a frequência das crises. Outros medicamentos incluem o bloqueador de interleucina-1 anakinra para tratar crises, cimetidina e outras drogas com uso anedótico (Grimwood et al., 2018).

O tratamento deve ser individualizado e, principalmente, levar em conta a intensidade dos danos à qualidade de vida da criança. Episódios frequentes tendem a causar absenteísmo escolar e piorar a qualidade de vida dos pacientes e de seus pais. Assim, os objetivos do tratamento são reduzir os sintomas do episódio e interrompê-lo; prescrever um tratamento para reduzir a frequência de novos episódios; e induzir a remissão (Grimwood et al., 2018).

O tratamento no período sintomático pode ser realizado com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que apresentam uma melhor eficácia do que o paracetamol nas crises febris (Vanoni et al., 2018; Renko et al., 2019; Yparraguirre et al., 2019). O principal tratamento é a administração precoce de uma dose única de corticosteroide durante o episódio febril; a prednisona é escolhida na dose de 1–2mg/kg/dose, até um máximo de 60mg, ou betametasona, na dose de 0,1–0,2mg/kg/dose (Vanoni et al., 2018).

Em algumas horas, a febre tende a desaparecer em mais de 90% dos pacientes, embora algum nível de fadiga possa continuar por mais algumas horas ou dias. O uso de corticoide geralmente interrompe o episódio febril na PFAPA e, caso isso não ocorra em poucas horas, outros diagnósticos diferenciais devem ser considerados. Ressalta-se que outros sintomas relacionados à cavidade oral tendem a desaparecer mais lentamente do que a febre (Vanoni et al., 2018; Efthimiou et al., 2022; Wang et al., 2021; Renko et al., 2019).

A colchicina, que é a primeira opção de tratamento para a Febre Familiar do Mediterrâneo, pode ser uma opção para aumentar o intervalo entre os episódios febris na PFAPA, com dose ajustada à idade, onde crianças menores de cinco anos podem receber 0,5mg/dia; aqueles com idade entre cinco e dez anos 1mg/dia; e os maiores de dez anos 1,5mg/dia (Forsvoll & Oymar, 2018).

Indivíduos com PFAPA e baixos níveis séricos de vitamina D podem apresentar níveis mais elevados de proteína C reativa e episódios febris mais frequentes. A suplementação com 400UI/dia de vitamina D reduz a duração e a frequência dos episódios febris nesses pacientes, no entanto, o uso profilático da vitamina D ainda precisa ser mais estudado (Batu, 2019; Efthimiou et al., 2022).

O uso de probióticos, como Streptococcus salivarius K12, pode ser benéfico, pois demonstrou reduzir a frequência de faringoamigdalite e otite média aguda. No entanto, há necessidade de um ensaio clínico para melhor avaliar esses resultados (Ibanez Alcalde et al., 2019; Yparraguirre et al., 2019)

Como opção para reduzir a frequência dos episódios febris e até mesmo induzir a remissão da doença, pode-se optar pela tonsilectomia. A taxa de remissão tem sido significativamente maior nos pacientes submetidos à tonsilectomia, em comparação com aqueles que são tratados com corticoides durante os episódios (Gaggiano et al., 2019; Forsvoll & Oymar, 2018; Aktas et al., 2019). A tonsilectomia pode ser uma boa opção mesmo para pacientes que apresentam apenas febre como sintoma recorrente da PFAPA, no entanto, a literatura é controversa quanto à sua superioridade sobre a terapia medicamentosa.

Para a escolha de uma terapia, o médico deve avaliar os riscos e os benefícios de cada uma, além de levar em consideração que, geralmente, a doença apresenta remissão após alguns anos, não apresentando consequências a longo prazo. O principal aspecto a ser avaliado na escolha da terapia é o desenvolvimento da criança, as relações familiares com a doença, bem como seu desempenho escolar (Gaggiano et al., 2019; Grimwood et al., 2018).

Uma a duas doses de corticosteroides geralmente são eficazes para grande parte dos casos e 10 a 15 doses por ano são geralmente seguras (Silber et al., 2017). A colchicina geralmente apresenta boa tolerância, podendo ser uma opção a ser escolhida para crianças com episódios febris a cada duas ou três semanas. Sua utilização também serve para a profilaxia, buscando diminuir o uso de corticoide, entretanto, pode ocorrer resistência por parte dos pais, pelo fato de ser uma medicação diária, principalmente quando o tratamento durante o episódio é eficaz. Assim, tem sido indicada colchicina em crianças com síndrome PFAPA atípica, que não melhoram após amigdalectomia e aquelas cuja estomatite aftosa predomina (Quintana-Ortega et al., 2020).

O tratamento cirúrgico, por meio da tonsilectomia, pode ser a opção de escolha quando a criança não responde à terapia medicamentosa e deve levar em consideração fatores como a idade do paciente (geralmente não realizada em pacientes menores de três anos, além de não

ser muito bem tolerada em adolescentes) e condições concomitantes, como hipertrofia tonsilar ou apneia do sono (Forsvoll & Oymar, 2018; Aktas et al., 2019).

Na maioria das crianças, a resolução da doença ocorre espontaneamente em poucos anos, embora possa haver recorrência na idade adulta em alguns dos casos que apresentam melhora inicial (Vanoni et al., 2018; Amarilyo et al., 2020; Yparraguirre et al., 2019).

Considerações finais

A síndrome PFAPA é uma condição relativamente comum na infância, mas também pode persistir na idade adulta. A doença geralmente tem um curso benigno e autolimitado e o tratamento com doses únicas de corticoides é eficaz no controle dos episódios de febre.

A relação risco-benefício de qualquer tratamento deve ser sempre considerada, pois a síndrome PFAPA apresenta evolução benigna e um bom prognóstico, geralmente apresentando remissão espontânea dentro de dois a três anos na maioria das crianças, sem prejudicar seu desenvolvimento ou correr risco de comorbidades futuras.

Devido à importância do diagnóstico e tratamento precisos, estudos futuros devem buscar critérios de classificação validados, com opções de tratamento avaliadas.

Referências

Aktas O, Aytuluk HG, Caliskan SK et al. Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85(1):78-82.

Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K et al. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. Pediatr Rheumatol Online J. 2020;18(1):31-67.

Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. Rheumatol Int. 2019;39:957-70.

Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD et al. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). Cochrane Database Syst Rev. 2019;12(12):69-88.

Efthimiou P, Petryna O, Nakasato P, Kontzias A. New insights on multigenic autoinflammatory diseases. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022;14:1759-1788.

Espin Diaz PC, Singh K, Kher P et al. Periodic Fever in Children: Etiology and Diagnostic Challenges. Cureus. 2022;14(7):27-39.

Forsvoll J, Oymar K. The role of tonsillectomy in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a review of the literature. BMC Ear Nose Throat Disord. 2018;18:3-17.

Gaggiano C, Rigante D, Sota J et al. Treatments options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome in children and adults: a narrative view. Clin Rheumatol. 2019;38:11-17.

Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M et al. Health-related quality of life in children with PFAPA. Orphanet J Rare Dis. 2018;13:132-146.

Hofer, M. Why and How Should We Treat Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome? Pediatr Drugs. 2020;22:243-250.

Ibanez Alcalde MLM, Caldevilla Asenjo L, Calvo Rey C et al. Characteristics and disease course in a cohort of children with PFAPA syndrome in the community of Madrid, Spain. Reumatol Clin. 2019;15:355-359.

Lazea C, Damian L, Vulturar R, Lazar C. PFAPA Syndrome: Clinical, Laboratory and Therapeutic Features in a Single-Centre Cohort. Int J Gen Med. 2022;15:6871-6880.

Luu I, Nation J, Page N et al. Undifferentiated recurrent fevers in pediatrics are clinically distinct from PFAPA syndrome but retain an IL-1 signature. Clinical Immunology. 2021;226(1):1-7.

Manthiram K, Lapidus S, Edwards K. Unraveling the pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis through genetic, immunologic, and microbiologic discoveries: an update. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(5):493-499.

Manthiram K, Li SC, Hausmann JS et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) PFAPA Subcommittee. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Rheumatol Int. 2017;37(6):883-889.

Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr. 1987;110:43-46.

Mendonça LO, Dias GMFS, Sousa NC, Francesco R, Castro FFM, Barros MT. Síndrome PFAPA (febre periódica, aftas orais, faringite e adenite cervical) em crianças e adultos. Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(1):29-36

Okamoto CT, Chaves HL, Schmitz MJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome in children: a brief literature review. Rev Paul Pediatr. 2022;40:1-8.

Oliveira RDA, Espósito MP, Placheski ACG et al. Syndrome Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. 2020;13(10):121-129.

Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S et al. PFAPA syndrome in a population with endemic familial Mediterranean fever. J Pediatr. 2018;192:253-255.

Quintana-Ortega C, Seoane-Reula E, Fernández L et al. Colchicine treatment in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A multicenter study in Spain. Eur J Rheumatol. 2020;8(2):73-78.

Renko M, Lantto U, Tapiainen T. Towards better diagnostic criteria for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. Acta Paediatr. 2019;108(8):1385-1392.

Renko M, Lantto U, Tapiainen T. Towards better diagnostic criteria for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. Acta Paediatr. 2019;108(8):1385-1392.

Rigante D, Vitale A, Natale MF et al. A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. Clin Rheumatol. 2017; 36:463-468.

Semianchuk VB. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children. Wiad Lek. 2017;70(1):144-147.

Silber FW, Silber M, Espírito Santo DA. Síndrome PFAPA e as febres periódicas da infância: relato de caso. Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba. 2017;19(4):227-231.

Steiner A, Harapas CR, Masters SL, Davidson S. An Update on Autoinflammatory Diseases: Relopathies. Curr Rheumatol Rep. 2018;20(39):1-18.

Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. J Pediatr. 1999;135(1):15-21.

Vanoni F, Caorsi R, Aeby S, et al. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. Pediatr Rheumatol Online J. 2018;16:60-64.

Vanoni F, Federici S, Antón J, Barron KS, Brogan P, De Benedetti F, et al. An international delphi survey for the definition of the variables for the development of new classification criteria for periodic fever aphtous stomatitis pharingitis cervical adenitis (PFAPA). Pediatr Rheumatol Online J. 2018;16:27. https://doi.org/10.1186/s12969-018-0246-9

Wang A, Manthiram K, Dedeoglu F, Licameli GR. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: A review. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2021;7(3):166-173.

Welzel T, Ellinghaus M, Wildermuth AL et al. Colchicine Effectiveness and Safety in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis. Front Pediatr. 2021;25(9):1-10.

Yıldız M, Haslak F, Adrovic A, Ülkersoy İ et al. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: A Single-Center Experience. Turk Arch Pediatr. 2022;57(1):46-52.

Yparraguirre ITR, Aires RT, Rondon AV et al. Síndrome PFAPA: Relato de caso e revisão da literatura. Residência Pediátrica. 2019;9(3):302-304.