

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

Amós Alves Teixeira

Ana Luisa Drumond Pereira

Karen Moraes de Oliveira Carvalho

Linda Bárbara Nunes Pires Pinto

**FEBRE PERIÓDICA, ESTOMATITE AFTOSA, FARINGITE E
ADENITE (PFAPA): RELATOS DE CASOS E REVISÃO DE
LITERATURA**

IPATINGA

2020

Amós Alves Teixeira

Ana Luisa Drumond Pereira

Karen Moraes de Oliveira Carvalho

Linda Bárbara Nunes Pires Pinto

**FEBRE PERIÓDICA, ESTOMATITE AFTOSA, FARINGITE E
ADENITE (PFAPA): RELATOS DE CASOS E REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à graduação
de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior.

Orientadora: Profa. Priscila Jordaim Schwan Bondarenko.

IPATINGA

2020

FEBRE PERIÓDICA, ESTOMATITE AFTOSA, FARINGITE E ADENITE (PFAPA): REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATOS DE CASOS.

Amós Alves Teixeira¹, Ana Luisa Drumond Pereira¹, Karen Moraes de Oliveira Carvalho¹,
Linda Bárbara Nunes Pires Pinto¹, Priscila Jordaim Schwan Bondarenko².

-
1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
 2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: A síndrome PFAPA, caracterizada por febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite, é uma doença que acomete principalmente crianças menores de seis anos de idade e está associada a negativo impacto na qualidade de vida potencialmente mitigado quando abordada adequadamente. O diagnóstico é feito quando há suspeita clínica, que se dá a partir do conhecimento da síndrome pelo profissional que assiste o paciente. **Objetivo:** Realizar um estudo descritivo com dois relatos de casos típicos de pacientes acometidos pela síndrome PFAPA com concomitante revisão bibliográfica sobre o tema. **Relatos dos casos:** Duas crianças do sexo masculino, menores de seis anos, acometidas pela síndrome PFAPA, com a presença de febre periódica e pelo menos mais um sintoma cardinal da doença. Não apresentaram comprometimento do crescimento e do desenvolvimento e no período intercrises eram assintomáticas, além disso, ambas tiveram atraso do diagnóstico, onde previamente foram tratadas com antibióticos, sem sucesso terapêutico, e a boa resposta à conduta instituída ocorreu após o diagnóstico correto. **Conclusão:** As particularidades da manifestação clínica nas diferentes faixas etárias e da abordagem desses pacientes devem ser consideradas na escolha da conduta a ser aderida. Envolver os responsáveis e quando cabível, o paciente, na escolha da conduta a ser instituída é fundamental. O diagnóstico pode ser realizado em serviços de baixa complexidade, a partir de uma história clínica e exame físico detalhados, além de poucos exames complementares de baixo custo.

Palavras-chave: Febre. Estomatite aftosa. Faringite. Adenite.

Introdução

A Síndrome PFAPA (acrônimo de “periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis”) é uma entidade caracterizada por: febre periódica, aftas orais, faringite e adenopatia cervical (CATTALINI et al., 2015). Os episódios febris ocorrem com intervalos de 3 a 8 semanas e no período de remissão, os pacientes geralmente não apresentam sintomas, além disso, possuem desenvolvimento e crescimento normais (PERKO et al.,

2015). Apesar de possuir evolução benigna, está associada a significativo impacto psicossocial (GRIMWOOD et al., 2018).

Essa patologia foi descrita pela primeira vez em 1987, por Marshall et al., que descreveram uma síndrome crônica de febre periódica, previamente desconhecida, em 12 crianças observadas em dois grandes centros de referência. Posteriormente, em 1989 foi instituído o acrônimo PFAPA para se referir a essa entidade (THOMAS et al., 1999).

PFAPA é a síndrome periódica febril mais comum entre crianças, fora das regiões com alta prevalência de Febre Familiar do Mediterrâneo (WEKELL et al., 2016). Segundo Valenzuela et al. (2013) e Vanoni et al. (2016), PFAPA é um distúrbio de resolução espontânea, não hereditário que afeta principalmente crianças de idade menor que cinco anos, mas também há relatos da doença em pacientes adultos. Além disso, é mais prevalente no gênero masculino (55-71,4%) e a idade média do início da doença é em torno de 1,7 anos.

Até o presente momento não há um estudo com amostra significativa para determinar a incidência mundial da síndrome PFAPA, entretanto, em um estudo prospectivo, realizado no sudoeste da Noruega, foi encontrada incidência de 2,3 casos para 10000 crianças menores de cinco anos (FØRSVOLL et al., 2013).

Apesar de possuir etiopatologia desconhecida, diferentes estudos indicam que uma desregulação do sistema imunológico pode estar presente, assim, uma resposta imune inata anormal pode ser o passo inicial na síndrome PFAPA, e a participação subsequente da resposta adaptativa com ativação e redistribuição de células T pode explicar a periodicidade peculiar da doença (FØRSVOLL; KRISTOFFERSEN; ØYMAR, 2013). Mesmo não possuindo embasamento genético bem estabelecido, existem casos de irmãos não gêmeos, de gêmeos monozigóticos e mães afetados pela síndrome, o que sugere a existência de um caráter genético. Ainda, Manthiram, Lapidus e Edwards (2017) avaliaram a história familiar em 80 pacientes com PFAPA e descobriram que 18 (23%) tinham pelo menos um membro da família com sintomas sugestivos de PFAPA.

Além disso, acredita-se que a presença de variantes nos genes relacionados com o inflamassoma, principalmente em NLRP3, que codifica a proteína criopirina, e MEFV, indica um possível papel desses na patogênese (CHANDRAKASAN et al., 2014; KUBOTA et al., 2014). Segundo Berkun et al. (2011) em um estudo de coorte com 124 pacientes acometidos, foi relatada uma única mutação em MEFV em 65 participantes, nos quais os episódios febris e aftas orais foram menores. No entanto, atualmente, nenhuma dessas variantes por si só parece ser relevante para a etiologia da doença, provavelmente é uma

doença complexa de herança oligogênica, poligênica ou um grupo de doenças mendelianas com um fenótipo comum (MANTHIRAM; LAPIDUS; EDWARDS, 2017).

Nesse trabalho, apresentamos estudo descritivo com dois relatos de casos de pacientes acometidos pela síndrome PFAPA com concomitante revisão bibliográfica sobre o tema.

Método

Trata-se de um estudo descritivo de relatos de casos, com duas crianças, do gênero masculino, portadores da síndrome PFAPA como amostra e concomitante revisão bibliográfica a respeito da síndrome PFAPA.

Os médicos que suspeitaram da síndrome dos pacientes, após atendimento na especialidade de otorrinolaringologia e pediatria, comunicaram aos pesquisadores e sugeriram a realização de um relato de caso. Em contato por telefone, os pesquisadores esclareceram aos pais das crianças sobre o interesse em investigar e relatar o caso e a posterior submissão do artigo à avaliação ética pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP). Os pais foram informados sobre a necessidade de obtenção de cópia de todos os exames já realizados pela criança. Todos os cuidados para proteção de identificação das crianças foram tomados e dada garantia de total sigilo das informações pessoais das crianças e dos pais.

Após explicadas todas as informações referentes ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), este documento foi assinado pelos pais e constitui o apêndice 1 deste artigo.

Foram analisados detalhadamente todos os dados obtidos a partir das anamneses, laudos médicos e exames fornecidos e redigido então o relato descritivo dos casos. Todos os dados coletados foram comparados com informações científicas de livros e artigos publicados.

A pesquisa bibliográfica realizada foi direcionada para trabalhos que apresentam como foco a Síndrome PFAPA. Os artigos utilizados na revisão de literatura foram buscados nas bases de dados PUBMED. O período de publicação foi restringido de 2015 até o período atual (2020), desse modo, foram analisados artigos de periódicos. Foram encontrados 288 artigos, os quais foram lidos e escolhidos para a revisão aqueles com mais informações pertinentes e atualizadas sobre a doença. Para pesquisa, as palavras chaves buscadas foram "PFAPA syndrome". Ainda, incluiu-se como referência para este

trabalho outros artigos referenciados pelos estudos selecionados, como periódicos clássicos ou de grande relevância apesar de publicados antes de 2015.

Relato do caso

Caso 1

Paciente, escolar, 5 anos e 7 meses de idade (outubro de 2017), leucodermo, sexo masculino, natural e residente em Belo Horizonte, Minas Gerais. Segundo filho de pais jovens, não consanguíneos; uma irmã de 9 anos saudável, sem história familiar de febre periódica. Realizado pré-natal, sem intercorrências, parto cesárea, peso ao nascer: 3,115 g, Apgar de 9/10, sem problemas perinatais. Histórico de reações inflamatórias locais intensas a picadas de insetos, caracterizadas por edema, rubor e prurido, com melhora com uso de corticoide tópico. Desenvolvimento pondero estatural e neuropsicomotor adequados para a idade.

Aos 3 anos e 6 meses, em setembro de 2015, apresentou picos febris de 40° C com intervalos de 4 horas que não respondiam bem aos antitérmicos habituais (dipirona, paracetamol e ibuprofeno). Ao exame físico apresentava linfadenopatia, estomatite aftosa e placas esbranquiçadas na orofaringe, sendo diagnosticado com amigdalite bacteriana pelo pediatra que o acompanhava, e foi submetido à antibioticoterapia com amoxicilina. Em novembro e dezembro do mesmo ano, apresentou episódios semelhantes tratados com amoxicilina, azitromicina e associação amoxicilina + clavulanato, havendo melhora somente após 5 a 7 dias de antibioticoterapia.

Em 2016, nos meses de janeiro e fevereiro, foi tratado novamente com amoxicilina + clavulanato devido reincidência dos sintomas e recebeu o diagnóstico de amigdalite recorrente. Nesta ocasião, após a análise da história clínica, marcada por pouca eficiência da antibioticoterapia, presença de febre periódica associada a estomatite aftosa, faringite e adenite foi então sugerida a hipótese diagnóstica de síndrome PFAPA. Como prova terapêutica, foi administrado no dia 16/02/2016 uma dose de prednisolona (2 mg/kg) havendo regressão da febre em poucas horas e dos demais sintomas em 48 horas.

Em março de 2016, diante dos mesmos sintomas, com intervalo de três semanas, realizou cultura e teste rápido para *Streptococcus sp.* beta hemolítico do grupo A, negativas, recebendo tratamento com Prednisolona (1 mg/kg) com resposta semelhante ao episódio anterior.

Entre outubro de 2016 e outubro de 2017 ocorrem 7 novos episódios febris. No primeiro deles (out/2016) apresentou dor abdominal intensa associada, sendo realizado ultrassom abdominal no dia 16/10/2016 no qual foi observado presença de imagens sugestivas de linfadenite mesentérica na fossa ilíaca direita sem outras anormalidades.

Também em 2017, os médicos sugeriram que o paciente fosse submetido à amigdalectomia, porém os responsáveis pela criança, previamente esclarecidos, recusaram o tratamento cirúrgico pela observação de maior intervalo entre as crises, maior facilidade de controle com a terapêutica instituída (corticoide oral em dose única) e pela previsão de redução das crises com o avançar da idade.

Caso 2

Paciente masculino, leucodermo, de 5 anos e 2 mês de idade (novembro de 2019), nascido em Coronel Fabriciano e residente em Ipatinga, Minas Gerais. Primeiro filho de pais jovens, sem consanguinidade; tem um irmão de 10 meses saudável, não havendo história familiar de febre periódica ou de demais doenças.

A mãe realizou pré-natal, não apresentou intercorrências. Parto cesárea; peso ao nascer: 3,180 g, Apgar de 8/9, sem problemas perinatais. Desenvolvimento pondero estatural e neuropsicomotor adequados para a idade.

Em julho de 2017, 4 anos e 10 meses, a criança iniciou febre acompanhada de exudato amigdaliano, recebeu tratamento com amoxicilina + clavulanato por 07 dias. Nesta ocasião apresentou dois episódios de convulsão febril. Após 4 meses, novembro de 2017, apresentou novo quadro de febre, amigdalite e linfonodomegalia cervical sendo tratado com amoxicilina e havendo melhora a partir do quinto dia de tratamento.

De março de 2018 a dezembro do mesmo ano, apresentou mensalmente episódios de febre, amigdalite e linfonodomegalia cervical, tratados com antibióticos (azitromicina e amoxicilina + ácido clavulânico), que demoravam cerca de 6 dias para entrar em remissão.

Em janeiro e fevereiro de 2019, recebeu tratamento com Cefuroxima para o mesmo quadro clínico. Em março de 2019, diante da periodicidade da recidiva dos sintomas foi levantada a suspeita da síndrome PFAPA pela pediatra assistente e, prescrito tratamento de prova com prednisolona com melhora rápida, em apenas um dia. O mesmo medicamento foi utilizado após 15 dias quando teve mais um episódio e novamente houve remissão do quadro.

Em abril de 2019, durante outro episódio de febre, amigdalite e adenomegalia cervical, o paciente foi submetido a avaliação laboratorial, quando apresentou leucocitose com predomínio de neutrófilos e aumento da velocidade de hemossedimentação. Realizou-

se também cultura de orofaringe que não apresentou crescimento de bactérias patogênicas. O paciente manteve crises febris mensais de maio a novembro de 2019 com presença de exsudato líquido nas amígdalas, febre e adenomegalia cervical, mas estes sintomas resolviam rapidamente com o uso de corticoide sistêmico. Em 11 de junho de 2019, além do quadro típico, queixou-se também de dores abdominais.

Tendo em vista que uma opção de tratamento é a amigdalectomia, esta foi proposta para os pais do paciente, pelo médico otorrinolaringologista, mas esta opção terapêutica não foi bem aceita pelos responsáveis, devido temor em relação ao pós-operatório e pela compreensão do prognóstico favorável com o crescimento.

Revisão da literatura

Apresentação clínica

Além da febre periódica, dentre os sintomas que compõem o acrômio da síndrome, o mais frequentemente encontrado é a faringite, nas formas exsudativa ou eritematosa, seguida de adenite cervical e estomatite aftosa, encontrados em 90%, 75% e 50% dos pacientes, respectivamente (CATTALINI et al., 2015). Em uma coorte internacional publicada em 2014, com 301 pacientes de quinze centros em oito países, Hofer e colaboradores estudaram as variações fenotípicas da doença e encontraram que a febre é caracterizada pelo início abrupto e duração predominante de quatro dias, podendo variar de um a dez dias, também, com intervalos médios de quatro semanas, variando de uma a doze semanas.

Ademais, Feder e Salazar (2010) identificaram que o pico febril varia de 39,2 a 42,1°C e em 62% dos pacientes pode-se identificar um pródromo precedendo a febre em 4 a 48 horas, que pode ser principalmente fadiga, cefaleia, dor abdominal ou irritabilidade. Ainda neste estudo, foi descrito que, geralmente, se presente estomatite aftosa são encontradas de 1 a 4 aftas com tamanho menor que um centímetro e pode-se observar em alguns pacientes um agrupamento de aftas muito pequenas. A adenopatia cervical é descrita como levemente dolorosa a palpação, predominantemente não ultrapassam 5cm de diâmetro e são bilaterais. Também, não são identificados rubor, flutuação e calor local importante (LONG, 1999).

Há relatos na literatura de outros sintomas relacionados à síndrome PFAPA, que não compõem o acrômio e acometem os sistemas: gastrointestinal, osteoarticular e neurológico, dentre eles têm-se como principais: dor abdominal, artralgias, mialgias e cefaleia (HOFER et al., 2014). Tal fato retrata a importância de atentar-se para a possível ocorrência de sintomas incomuns e inespecíficos, que podem estar associados à apenas um dos sintomas cardinais, dificultando o diagnóstico correto. Em alguns estudos, como Sugimoto et al. (2013), devido a característica autoinflamatória da doença, a hipótese de correlação entre PFAPA e nefropatia por IgA foi considerada, além disso, Khodaghalian, Tewary e Narchi (2013) relataram edema facial unilateral transitório em uma criança de cinco anos do sexo masculino.

A resolução da doença geralmente ocorre de forma espontânea ainda na infância sem provocar danos graves ao paciente, entretanto, ainda que mais raro, já foi descrita na literatura a permanência do quadro durante a adolescência e reativação ou início dos sintomas em idade adulta, que manifestam diferenças fenotípicas se comparados às crianças. A presença de apenas um sinal cardinal associado à febre periódica é mais frequente nos adultos, calafrios são menos relatados e sintomas incomuns nas crianças como artralgia, mialgia, vômitos, náuseas, dor abdominal leve, dentre outros são mais frequentemente relatados. Também, a duração dos episódios é maior e o período entre eles é mais longo e apresenta maior variação de tempo, logo a característica cíclica é menos marcante (CANTARINI et al., 2012; CAZZATO et al., 2013; RIGANTE et al., 2017). Quando o quadro tem início na infância e permanece até a adolescência, os sintomas gradativamente se apresentam com menor intensidade e os episódios são observados com menor duração e frequência (WURSTER et al., 2011).

Diagnóstico

O diagnóstico é feito principalmente a partir da exclusão de outras causas de febre periódica e infecções, além dos achados clínicos do paciente, uma vez que não há testes com fins diagnósticos específicos disponíveis para a doença (MANTHIRAM, et al. 2017). Vários estudos analisaram alterações laboratoriais em pacientes durante e fora da crise, no entanto, ainda não foi identificado um exame complementar diagnóstico. Logo, esse recurso é indicado para se excluir outras hipóteses diagnósticas. Durante os episódios foram relatados leucocitose moderada, monocitose, linfopenia leve, elevação da velocidade de sedimentação dos eritrócitos (VHS) e da proteína C reativa, que normalizam

no período entre crises (HOFER et al., 2014; BERKUN et al., 2011; STOJANOV et al., 2011; THOMAS et al., 1999), além disso, elevação de imunoglobulinas IgE e IgD foram descritas em uma parcela dos pacientes avaliados em dois estudos, ressaltando que os níveis de IgD não eram compatíveis com a síndrome da hiperimunoglobulinemia D (HIDS), as demais imunoglobulinas permaneciam inalteradas (PADEH et al., 1999; THOMAS et al., 1999).

Também, foi relatado que a dosagem de procalcitonina e proteína C reativa (PCR) podem contribuir para diferenciar PFAPA de infecções agudas, uma vez que, em seu estudo, nos indivíduos com PCR $>19,1$ mg / L, os acometidos pelos episódios da síndrome apresentaram valores de procalcitonina $\leq 0,65$ ng / mL, e os pacientes com infecções bacterianas procalcitonina $> 0,65$ ng / mL. (KRASZEWSKA-GLOMBA; SZYMAŃSKA-TOCZEK; SZENBORN, 2016).

Os critérios modificados de Marshall propostos em 1999 com finalidade diagnóstica, apresentam limitações, pois esse método possui boa sensibilidade, porém baixa especificidade. Além disso, os resultados de uma pesquisa recente, feita por VANONI et al. (2018), enfatizam a baixa adesão da maioria dos médicos a estes critérios em sua prática clínica.

Thomas et al. (1999) publicaram um estudo com 94 crianças acometidas pela doença, propondo critérios diagnósticos modificados, que foram utilizados em pesquisas subsequentes. Segundo os pesquisadores, o quadro clínico é caracterizado por febre recorrente de início precoce (em crianças menores de cinco anos de idade) associado a um ou mais dos sintomas cardinais - estomatite aftosa, faringite e adenite. Também, são fatores importantes para se estabelecer o diagnóstico: a presença de crescimento e desenvolvimento normais, a ausência de sintomas durante o intervalo entre os episódios, a exiguidade de infecções do trato respiratório superior e a exclusão de neutropenia cíclica, assim como a regularidade dos intervalos entre os episódios e a semelhança na sintomatologia destes, além da resolução rápida a partir do início do tratamento com corticoides (MANTHIRAM et al., 2017).

Os critérios utilizados por Marshall et al. excluem pacientes com início da doença no final da infância, adolescência ou idade adulta. Tendo isso em vista, em 2017, Cantarini et al. propuseram critérios diagnósticos para PFAPA de início tardio (≥ 16 anos de idade) desenvolvidos com base em procedimentos estatísticos. São eles: Febre recorrente, faringite e/ou linfadenopatia cervical durante as crises, ausência de sintomas entre os ataques e exclusão de infecções por esfregaço de garganta negativo e antibioticoterapia

ineficaz, além de ausência de doenças autoimunes, neoplásicas, autoinflamatórias monogênicas e poligênicas febris. Neste conjunto de critérios, o limiar de idade, a aftose oral e o crescimento e desenvolvimento normal não são mencionados e obteve-se sensibilidade de 93,4% e especificidade de 91,7% na coorte original de pacientes.

Vanoni et al. publicaram em 2018 um estudo propondo um novo conjunto de critérios de classificação de PFAPA aplicados em uma coorte de 80 crianças acometidas pela síndrome. Foram considerados: 2 a 7 dias de febre periódica por pelo menos 6 meses, a partir de 38,5 ° C (axilar) e no mínimo 5 episódios recorrentes com um intervalo máximo de 2 meses entre eles, além de um dos demais sinais cardinais (faringite, adenite cervical e aftas orais) presente em cada episódio e pelo menos 2 de 3 na maioria dos episódios, início da doença antes dos 6 anos de idade, recuperação completa entre episódios, crescimento normal, além disso, deve-se excluir neutropenia cíclica, outras causas de febre recorrente, infecções e imunodeficiência. Entretanto, tais critérios dependem de um histórico preciso que nem sempre pode ser fornecido pelos pais. Também, as características dos episódios de febre previstos nesse estudo são restritivas e excluíram uma parcela muito significativa dos pacientes.

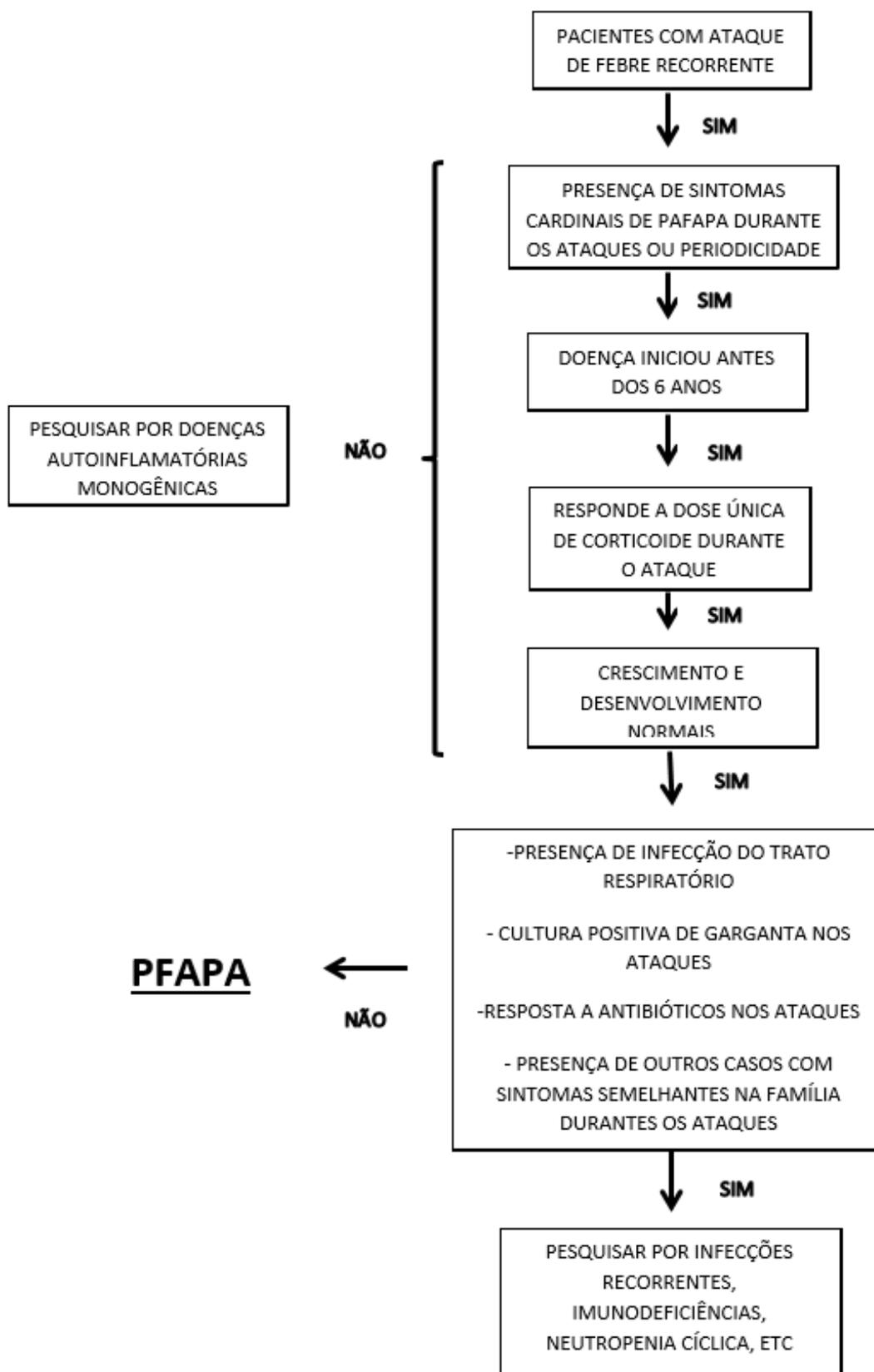
Em fevereiro de 2019, Batu publicou um algoritmo na Rheumatology International com a finalidade de simplificar e atualizar o diagnóstico clínico de PFAPA. De acordo com seu estudo, um paciente com febre recorrente, sintomas cardinais da síndrome ou periodicidade confirmada dos episódios, iniciados antes dos seis anos de idade, respondendo a dose única de corticoide no momento dos ataques, com crescimento e desenvolvimento normais, sem infecção do trato respiratório associada (confirmado por swab de garganta negativo), na ausência de resposta a antibióticos e casos semelhantes em familiares durante os ataques, além de não viver em área endêmica de doenças auto inflamatórias, pode receber o diagnóstico de PFAPA. O algoritmo é apresentado abaixo na Figura 1.

Diagnóstico diferencial

Fundamental atentar para os diagnósticos diferenciais: infecções recorrentes virais e por streptococcus, febre familiar do mediterrâneo (FFM), síndrome da hiperimunoglobulinemia D (HIDs), síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS), neutropenia cíclica e artrite idiopática juvenil. Muitas vezes, o mais importante indicador da

síndrome é a extrema regularidade dos ataques e a resposta positiva rápida a uma dose de corticosteroides (LACHMANN, 2015; ADROVIC et al., 2019).

Fig 1 - Algoritmo traduzido para português, proposto para diagnóstico da síndrome PFAPA.



Fonte: BATU. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatology International*, 2019.

Infecções recorrentes

A exclusão de infecções do trato respiratório superior (ITRS) recorrentes é necessária para o diagnóstico da PFAPA, já que são muito comuns na infância e tem etiologia viral ou bacteriana. Além disso, diferenciar um ataque da síndrome de ITRS bacteriana é fundamental para diminuir o uso equivocado de antibióticos. Existem várias características que auxiliam a diferenciação: deve-se avaliar se há contato com afetados por ITRSs frequentemente; as infecções de via área superior ocorrem com maior frequência nos meses de inverno; se não há periodicidade; se os pacientes não respondem a corticosteroides em dose única; os pacientes com ITRS bacteriana respondem bem ao tratamento com antibiótico, diferente daqueles com PFAPA; e há outros sintomas, como rinorréia e tosse durante as ITRSs. Os swabs de garganta são importantes para excluir amigdalite estreptocócica (WEKELL et al., 2016; DAS; DUNBAR; TANG, 2018).

Febre familiar do mediterrâneo

Doença autossômica recessiva, diferenciada da PFAPA, entre outras características, pela história familiar. O início acontece, habitualmente, entre os 12 e 13 anos de idade e a maioria dos pacientes tem descendência árabe, arménia, turca ou judia. Nesta patologia, os episódios febris são curtos, acompanhados por dor abdominal severa e/ou dor torácica, artrite e elevação dos marcadores de inflamação aguda. Ainda, está documentada a associação com amiloidose renal e insuficiência renal em até 60 % dos casos. O tratamento é feito com colchicina que previne o desenvolvimento de amiloidose (ADROVIC et al., 2019; SKENDROS; PAPAGORAS; MITROULIS; RITIS, 2019).

Hiperimunoglobulinemia D

Patologia resultante de uma mutação no gene MVK que codifica a cinase do mevalonato. Seu início é precoce, manifestando-se em torno dos 6 meses. Os episódios febris são autolimitados durando de 3 a 7 dias, sem um tempo de recorrência determinado. Também se apresentam associados à artrite, adenite cervical, exantema, calafrios,

cefaleias, esplenomegalia, dor abdominal, vômitos e diarreia. Nas crises pode-se encontrar elevação dos marcadores inflamatórios, leucocitose com neutrofilia, elevação de imunoglobulina IgD e IgA e elevação dos níveis de ácido mevalônico na urina. No diferencial, é importante notar que concentrações aumentadas de IgD não é um indicador específico para a HIDs, pois também são observadas em outras condições inflamatórias, incluindo doenças autoinflamatórias como febre familiar do mediterrâneo (FFM), síndrome da febre periódica associada ao fator de necrose tumoral (TRAPS) e PFAPA. Se indicado, a doença é diagnosticada pela identificação das mutações no gene MVK. O tratamento é baseado no suporte, pois os anti-inflamatórios não têm efeito (WEKELL et al., 2016; HANSMANN et al., 2020).

Artrite idiopática juvenil

Doença auto-imune com febre de início imprevisível, duração de semanas a meses, artrite, hepatoesplenomegalia, fator reumatoide positivo, rash e anemia. O tratamento principal são anti-inflamatórios, corticoides e imunossupressores (ADRIANO et al., 2017; CRAYNE; BEUKELMAN, 2018).

Neutropenia cíclica

Outro distúrbio da infância com febre verdadeiramente periódica é a neutropenia cíclica (também chamada de hematopoiese cíclica), caracterizado por contagem de neutrófilos menor que $500 / \text{mm}^3$ durante a febre e por não apresentar remissão à dose única de corticosteroide (DALE; WELTE, 2011). Geralmente manifesta-se no primeiro ano de vida e a maioria dos pacientes exibe um ciclo de 21 dias, variando de 14 a 35 dias, esta periodicidade pode ser similar ao típico ciclo de 28 dias da PFAPA, que por sua vez não cursa com neutropenia durante os episódios. Além disso, pacientes com neutropenia cíclica podem desenvolver manifestações orais mais graves, como doença gengival extensa e a PFAPA é associada a úlceras aftosas mais limitadas e intermitentes. Em alguns casos a contagem de neutrófilos pode normalizar em períodos sintomáticos, por isso, para o diagnóstico devem ser realizados hemogramas duas vezes por semana durante um período de 6 semanas ou pelo menos 2 semanas antes do início previsto dos episódios febris, também, pode ser feita análise do gene da elastase neutrofílica (ELANE).

O tratamento usualmente envolve um fator estimulante das colônias de granulócitos (WEKELL et al., 2016).

Tratamento

Ainda não há um consenso sobre o tratamento da síndrome PFAPA, sabe-se que os principais objetivos da terapia são diminuir a duração e a frequência dos ataques agudos. Em um estudo que investigou os pontos de vista dos médicos sobre a síndrome PFAPA, Manthiram et al. (2017) relataram que antipiréticos, cimetidina, amigdalectomia e corticosteroides foram as terapias mais comumente prescritas, sendo corticosteroides e amigdalectomia as mais eficazes. Em uma metanálise, Peridis et al. (2010) mostraram que a amigdalectomia foi a intervenção terapêutica mais resolutiva a longo prazo, enquanto os corticosteroides foram a opção de tratamento médico mais eficaz no episódio agudo.

Lantto et al. (2016) relataram em seu estudo que de 108 crianças que foram submetidas a amigdalectomia devido a febre periódica, 58 preenchem os critérios de Thomas, destas, 56 apresentaram resolução do quadro após a cirurgia e todas as outras 50, que não preenchem os critérios, também manifestaram resolução do quadro.

Tratamento dos ataques agudos

O tratamento da PFAPA é baseado no uso de corticoides para alívio dos sintomas, sendo recomendada uma única dose de prednisona ou prednisolona (1 a 2 mg/Kg) no início do episódio, o que resulta na interrupção rápida das manifestações de PFAPA em 85-95% dos pacientes, principalmente a diminuição da febre em poucas horas. A estomatite aftosa e a adenite cervical podem levar mais tempo para resolução. Se apenas uma dose não for eficaz, uma segunda dose pode ser administrada no dia seguinte (VANONI; THEODOROPOULOU; HOFER, 2016). Segundo Hofer et al. (2014), em um estudo de coorte randomizado, dos 301 pacientes analisados, 147 foram tratados com corticoides e obtiveram uma rápida resolução da febre.

A utilidade dos corticoides é controversa, já que o intervalo entre os ataques pode ser encurtado entre 25 a 50% dos casos, além de não prevenir futuros ataques febris. Efeitos secundários deste tratamento são raros, o mais comumente relatado por Tasher et al. (2006) é a inquietação, porém o desconhecimento desse fato por parte dos responsáveis pelo paciente pode repercutir em má adesão ao tratamento.

Durante as erupções, o tratamento sintomático com antiinflamatórios não esteroidais (AINES) e antipiréticos tem demonstrado eficácia parcial na resolução dos sintomas. Não há resposta aos antibióticos na maioria dos casos. Às vezes, os pacientes e/ou pais podem relatar a resposta aos antibióticos, uma vez que a natureza autolimitada das crises pode coincidir com o tempo de início dos antibióticos (PERIDIS et al., 2010). Outra opção é a prescrição de cimetidina que, apesar de seu efeito imunomodulador através da inibição da quimiotaxia e da ativação das células T, é menos utilizada devido à ausência de comprovação de seu benefício (FEDER, 1992; VANONI; THEODOROPOULOU; HOFER, 2016; MANTHIRAM, 2017). Além disso, a interrupção abrupta dos ataques agudos foi observada com uso dos inibidores da IL-1 (ERDOGAN et al., 2016).

Prevenção de ataques

Mahamid et al. (2013) observou uma correlação significativa entre PFAPA e deficiência de vitamina D (25OHD), possível reguladora da inflamação. Tal fato foi fortalecido por Stagi et al. (2014) que obtiveram uma redução significativa da duração dos episódios febris ($p < 0,05$) e do número deles por ano ($P < 0,005$) após suplementação de vitamina D durante o inverno, em um estudo italiano que incluiu 25 pacientes com a síndrome, 19 do sexo masculino e 6 do feminino, entre 2,4 e 5,3 anos. Neste trabalho, os dados obtidos foram comparados com os de um grupo controle de crianças saudáveis e observou-se que os acometidos por PFAPA apresentavam níveis menores de 25OHD ($p < 0,0001$), 80% deles com deficiência da vitamina D e 20% com insuficiência. Além disso, no inverno eram significativamente mais baixos que o grupo controle ($p < 0,005$), associados a episódios de febre ($p < 0,005$) e maiores níveis de proteína C reativa ($p < 0,005$). Porém, com base nesses dados não é possível confirmar que a vitamina D é eficaz no tratamento ou prevenção da síndrome PFAPA.

Também, Ayşin Nalbantoğlu e Burçin Nalbantoğlu (2019) desenvolveram um estudo prospectivo com o número mínimo de pacientes para se obter relevância estatística encontrado por análise g-power, ou seja, 100 pacientes sendo 50 crianças com PFAPA (diagnosticadas pelos critérios de Thomas) e 50 no grupo controle sem a doença ou possíveis causas para insuficiência de vitamina D, todas foram avaliadas durante um ano. A idade média nos dois grupos foi 4 ± 3 anos, sendo, 28 meninos e 22 meninas com síndrome PFAPA e 26 meninos e 24 meninas no grupo controle. O estudo determinou como critérios de exclusão: história de infecções e/ou outras causas de febre periódica,

displasia esquelética, distúrbio de má absorção, obesidade grave, hiperparatireoidismo primário, doenças renais ou endocrinológicas e tratamento prévio com vitamina D. Foram registrados dados demográficos, antropométricos, duração dos episódios de febre e outras manifestações clínicas, além de resultados de exames laboratoriais realizados cinco dias após início da febre, a saber, hemograma completo, proteína C reativa (PCR) e dosagem de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] por imunoenensaio enzimático, realizada duas vezes por ano, no verão e no inverno devido a possível variabilidade entre essas estações, e adotou-se como suficiente valor maior ou igual a 30 ng/ml, insuficientes quando entre 20 e 30 ng/ml e deficiente quando menor ou igual a 20 ng/ml. O estudo encontrou níveis de 25 (OH) D iguais a 18 ± 10 ng/ml no grupo de acometidos e 35 ± 13 ng/ml no grupo controle, observou-se diferença estatística significativa entre eles ($p < 0,001$) e odds ratio (OR): 1,9 para a ocorrência de episódios da síndrome PFAPA. Nos pacientes com PFAPA e níveis de vitamina D > 30 ng/ml, a duração da febre foi de 4 ± 1 dias e tempo entre os episódios da síndrome de 6 ± 2 semanas, nos demais 5 ± 1 dias e 5 ± 2 semanas ($p = 0,009$ e $p = 0,03$). Foi possível estabelecer forte correlação entre PFAPA e insuficiência de vitamina D, que possivelmente pode participar do processo que desencadeia os episódios da doença. Este achado apoia a hipótese da disfunção das células T na síndrome, uma vez que a vitamina D tem papel imunomodulador na resposta imune inata e adaptativa, especificamente na regulação das células T, entretanto, são necessárias pesquisas adequadas para determinar como estes mecanismos funcionam (ALI; SARTORIVALINOTTI; BRUCE, 2016; NALBANTOĞLU; NALBANTOĞLU, 2019).

Apesar de não haver consenso sobre a duração do tratamento com colchicina, é notável o crescente número de estudos relatando bons resultados com o seu uso na prevenção de episódios da síndrome PFAPA. Sabe-se que esta droga é a base do tratamento da FFM e atua bloqueando a montagem, bem como a polimerização dos microtúbulos, que compõem o citoesqueleto. Acredita-se que por meio deste mecanismo a colchicina afeta o funcionamento do inflamassoma, além disso há inibição da liberação de IL-1 β por células mononucleares. Especula-se que o seu efeito profilático na PFAPA ocorra por mecanismos similares a estes (PARK et al., 2016; OZEN; BATU; DEMIR, 2017; BALCIPEYNIRCIOGLU, 2018).

Em um ensaio controlado randomizado que avaliou o uso da colchicina na PFAPA, Butbul-Aviel et al. (2016) demonstraram que poderia haver benefício na diminuição da frequência dos ataques. O estudo foi composto por 18 crianças, diagnosticadas com PFAPA, divididas aleatoriamente em grupo I, controle, (idade média de $6,1 \pm 2$ anos) e II

($5,8 \pm 2,1$ anos) recebeu tratamento com colchicina por três meses consecutivos (0,5 mg/dia se ≤ 5 anos, 1 mg/dia se entre 5 e 10 anos e 1,5 mg/dia se > 10 anos de idade). Após os três primeiros meses do estudo, todas foram avaliadas em até 48 horas após os episódios febris por um pediatra durante o total de seis meses.

Após início da terapia com colchicina no grupo II: houve $1,6 \pm 1,2$ episódios agudos, que é significativamente menor em comparação ao período anterior à medicação: $4,9 \pm 2,3$ ($p = 0,01$). O número de ataques nos pacientes em uso de colchicina também foram menores quando comparado com o grupo controle ($2,7 \pm 1,5$) durante o mesmo período de tempo ($p < 0,06$). São necessários mais estudos randomizados, longos e maiores, para confirmar os resultados encontrados neste estudo e estabelecer a dose ideal de colchicina na profilaxia dos episódios da síndrome PFAPA. Além disso, Dusser et al. (2016) relataram que estomatite aftosa e fadiga, eram menos frequentes nos pacientes com boa resposta ao uso de colchicina, assim como mutações heterozigóticas do MEFV eram mais comuns nestes indivíduos em comparação aos que não apresentavam resultados similares, este achado é apoiado por outros dois estudos turcos (GUNES; CEKIC; KILIC, 2017; PEHLIVAN et al., 2018).

A tonsilectomia tem se mostrado eficiente para resolução do quadro na maioria das crianças com PFAPA (FØRSVOLL et al., 2015). Em uma revisão de literatura sobre o papel da amigdalectomia na PFAPA, Førsvoll et al. (2018) identificaram 28 séries de casos, incluindo 555 crianças com PFAPA tratadas com adenoamigdalectomia e a cirurgia foi curativa em 509 (92%) dessas crianças. Em um estudo prospectivo de Licameli et al. (2012) com 102 pacientes observados por mais de seis meses após a cirurgia, apenas três não apresentaram resolução completa, dentre eles um teve resolução após 6 meses, outro foi diagnosticado posteriormente com deficiência de mevalonatoquinase (MKD) e o terceiro permaneceu apresentando episódios febris.

As expressivas taxas de remissão após a tonsilectomia são questionáveis em alguns estudos ao se avaliar os métodos utilizados pelos trabalhos que as mencionam. Todavia, em um estudo randomizado com 39 pacientes acometidos por PFAPA, em que 19 foram destinados à cirurgia e 20 conduzidos com conduta expectante, a taxa de remissão encontrada foi de 63% e 5% respectivamente (GARAVELLO; ROMAGNOLI; GAINI, 2009). Vale ressaltar que Renko et al. (2007) também randomizaram 26 crianças com idade média de 4,1 anos, 14 foram operadas e 12 compuseram o grupo controle, como resultado, obteve-se remissão em todos os pacientes submetidos a amigdalectomia e em

metade dos demais, mas não foram aplicados critérios rígidos para o diagnóstico da síndrome e o tempo de avaliação utilizado foi curto (um ano).

Além disso, alguns pacientes adultos apresentaram novos episódios de PFAPA mesmo após serem submetidos à tonsilectomia na infância (CANTARINI et al., 2012). Tal fato sugere que amigdalectomia é eficaz para induzir a remissão, mas o efeito pode ser transitório. Atualmente, não há dados suficientes para afirmar se os adultos com a síndrome podem evoluir para remissão espontânea. Vale salientar que segundo uma revisão sistemática da Cochrane, é incerto se há benefício adicional da adenotonsilectomia sobre a amigdalectomia isolada (BURTON et al., 2014).

Discussão

Nos casos relatados, a hipótese de síndrome PFAPA se deu a partir da apresentação clínica de duas crianças do sexo masculino, com menos de 5 anos que se apresentavam com febre de ocorrência periódica associada a pelo menos um dos três sintomas cardinais: estomatite aftosa, faringite e adenite, sem comprometimento do crescimento e desenvolvimento, na ausência de sintomas nos intervalos entre os episódios, o que está de acordo com o previsto pelos critérios propostos por Batu em 2019. Em ambos os casos as crianças apresentaram baixa resposta aos antitérmicos e antibióticos instituídos como terapêutica a partir do diagnóstico clínico de amigdalite bacteriana (LACHMAMN, 2015; WEKELL et al., 2016; DAS; DUNBAR; TANG, 2018). Somando-se a esses dados eles apresentaram ainda dor abdominal, um sintoma atípico, porém já descrito como presente nos pacientes com a síndrome por Hofer e seus colaboradores em 2014 e por Feder e Salazar em 2010.

A instituição de prova terapêutica com prednisona a partir da suspeição clínica tem respaldo na literatura dado que exames laboratoriais específicos e definitivos para o diagnóstico da síndrome ainda não estão disponíveis na prática clínica (MANTHIRAM et al., 2017; VANONI; THEODOROPOULOU; HOFER, 2016; BATU, 2019). Nos casos relatados o corticoide oral mostrou-se bastante eficaz e foi essencial para a confirmação da suspeita clínica. Os exames laboratoriais realizados, especialmente a cultura de secreção de orofaringe, tiveram função de auxiliar no diagnóstico diferencial com a amigdalite bacteriana (WEKELL et al., 2016; DAS; DUNBAR; TANG, 2018). Como em outras doenças auto inflamatórias, na crise de PFAPA há elevação da velocidade de hemossedimentação

e leucocitose com neutrofilia, também documentado no caso 2 (HOFER et al., 2014; BERKUN et al., 2011; STOJANOV et al., 2011; THOMAS et al., 1999).

A amigdalectomia é indicada na literatura por FØRSVOLL e seus colaboradores em suas publicações de 2015 e 2018, assim como por Licameli em seu estudo de 2012, em casos refratários ao tratamento medicamentoso cujos sintomas interferem na qualidade de vida. Apesar de sugerida pelos médicos responsáveis, não foi aderida pelos pais dos pacientes após esclarecimento, devido à facilidade de tratamento com o corticoide e pela diminuição da ocorrência das crises com o avançar da idade (caso 1) e pelos temores associados à intervenção cirúrgica (caso 2).

Antes da suspeita clínica, as crianças foram expostas a vários cursos de antibióticos, algumas vezes associados à antiinflamatórios, e seus responsáveis foram submetidos a considerável estresse e preocupação com a saúde de seus filhos. (PERIDIS et al., 2010). Dessa forma, ressalta-se a importância da suspeição clínica diante dos quadros febris recorrentes em crianças pequenas, com pelo menos um dos sinais cardinais da síndrome, a fim de ofertar as melhores opções terapêuticas disponíveis (Batu, 2019).

Conclusão

A PFAPA acomete principalmente crianças menores de 5 anos e pode ser observada em outras faixas etárias, inclusive em adultos. A suspeita clínica é fundamental, e se dá a partir do conhecimento da síndrome pelo profissional que assiste o paciente, especialmente aqueles envolvidos nos cuidados de crianças. O quadro de febre periódica deve ser um alerta para suspeição desta hipótese diagnóstica, na vigência de algum dos outros sinais cardinais. O diagnóstico pode ser realizado em serviços de baixa complexidade, a partir de uma história clínica e exame físico detalhados e com auxílio de exames complementares de baixo custo. É imprescindível envolver o paciente e seus familiares na escolha do tratamento, considerando o impacto na qualidade de vida dos assistidos, como danos psicossociais, aumento de custos e estresse familiar gerados pela doença. Portanto, as particularidades das manifestações clínicas devem ser consideradas na escolha da conduta a ser proposta, visando o melhor para cada caso. Ainda, mais estudos são necessários para elucidar a etiopatogenia da doença, sua incidência e prevalência e para propor novas opções terapêuticas.

Agradecimentos/financiamento

Para a execução deste estudo foram necessários poucos recursos financeiros fornecidos pelos próprios autores. Agradecemos as crianças, seus responsáveis e seus médicos de referência pela colaboração com este trabalho.

PERIODIC FEVER, APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS, AND ADENITIS (PFAPA) SYNDROME: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW.

Abstract

Introduction: PFAPA syndrome, characterized by periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis, is a disease which mainly affects children under six years old and it's associated with a negative impact in quality of life, potentially mitigated when properly addressed. The diagnosis is made when there is clinical suspicion, which is based on the knowledge of the syndrome by the professional who assists the patient. **Objective:** To carry out a descriptive study with two reports of typical cases of patients affected by the PFAPA syndrome with a concomitant literature review on the topic. **Case reports:** Two male children under six years old affected by the PFAPA syndrome, with the presence of periodic fever and at least one more cardinal symptom of the disease. They did not show impaired growth and development and in the inter-crisis period were asymptomatic, in addition, both had delayed diagnosis, where they had previously been treated with antibiotics without therapeutic success, and the good response to the established conduct occurred after the correct diagnosis. **Conclusion:** The particularities of the clinical manifestation in different age groups and the approach to these patients must be considered when choosing the conduct to be adhered to. Involving the patient and, when necessary, their guardians in the choice of the conduct to be instituted is fundamental. The diagnosis can be made in low complexity services, based on a detailed clinical history and physical examination, in addition to a few low-cost complementary tests.

Keywords: Fever. Aphthous stomatitis. Pharyngitis. Adenitis.

Referências

- ADRIANO, L.S. et al. Medication adherence in patients with juvenile idiopathic arthritis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 1, p. 23-29, 2017.
- ADROVIC, A. et al. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. **Rheumatol Int**, v. 39, n. 1, p. 29–36, 2019.
- ALI, N.S.; SARTORI-VALINOTTI, J.C.; BRUCE, A.J. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. **Clin. Dermatol**, p. 482-486, 2016.
- BALCI-PEYNIRCIOGLU, B. et al. Potential role of pyrin, the protein mutated in familial Mediterranean fever, during inflammatory cell migration. **Clin Exp Rheumatol**, p. 116–124, 2018.
- BATU, E.D. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. **Rheumatology International**, p. 1-14, 2019.
- BERKUN, Y. et al. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. **Semin Arthritis Rheum**, v. 40, p. 467–72, 2011.
- BUTBUL-AVIEL, Y. et al. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. **Semin Arthritis Rheum**, v. 45, n. 4, p. 471–474, 2016.
- BURTON, M.J. et al. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). **Cochrane Database Syst Rev**, 2014.
- CANTARINI, L. et al. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. **Clin Exp Rheumatol**, 2012.
- CANTARINI, L. et al. Diagnostic Criteria for Adult-Onset Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. **Frontiers in Immunology**, v. 8, 2017.
- CATTALINI, M. et al. Basic Characteristics of Adults with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenopathy Syndrome in Comparison with the Typical Pediatric Expression of Disease. **Mediators Of Inflammation**, 2015.
- CAZZATO, M. et al. A case of adult periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome associated with endocapillary proliferative glomerulonephritis. **Clinical Rheumatology**. v. 32, n. 1, p. 33-36, 2013.
- CHANDRAKASAN, S. et al. Clinical and genetic profile of children with periodic fever syndromes from a single medical center in South East Michigan. **Journal Of Clinical Immunology**, v. 34, n. 1, p. 104-113, 2014.

- CRAYNE, C.B.; BEUKELMAN, T. Juvenile Idiopathic Arthritis: Oligoarthritis and Polyarthriti. *Pediatr Clin North Am.*, v. 65, n. 4, p. 657-674, 2018.
- DALE, D.C.; WELTE, K. Cyclic and chronic neutropenia. **Cancer Treat Res**, p. 97–108, 2011.
- DAS, S.; DUNBAR, S.; TANG, Y.W. Laboratory diagnosis of respiratory tract infections in children - the state of the art. **Front Microbiol**, 2018.
- DUSSER, P. et al. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? **Jt Bone Spine**, v. 4, n. 83, p. 406–411, 2016.
- ERDOGAN, F. et al., Surgery vs medical treatment in the management of PFAPA syndrome: a comparative trial. **Paediatrics and International Child Health Journal**, v. 36, n. 4, p. 270-274, 2016.
- FEDER, H. M. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. **Pediatr Infect Dis**, 1992.
- FEDER, H.M.; SALAZAR, J.C. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). **Acta Paediatr**, v. 2, n. 99, p. 178–184, 2010.
- FØRSVOLL, J. et al. Reduced Number of CD8+ Cells in Tonsillar Germinal Centres in Children with the Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome. **Scandinavian Journal Of Immunology**, v. 82, n. 1, p. 76-83, 2015.
- FØRSVOLL, J.; KRISTOFFERSEN, E.K.; ØYMAR, K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. **Acta Paediatr**, v. 92, p. 102-187, 2013.
- FØRSVOLL, J.; ØYMAR, K. The role of tonsillectomy in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a literature review. **BMC Ear Nose Throat Disord**, 2018.
- GARAVELLO, W.; ROMAGNOLI, M.; GAINI, R.M. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. **J Pediatr**, n. 155, v. 2, p. 250–253, 2009.
- GRIMWOOD, C. et al. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. **Orphanet J Rare Dis**, n. 13, v. 1, 2018.
- GUNES, M.; CEKIC, S.; KILIC, S.S. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? **Pediatr Int**, v. 6, n. 59, p. 655–660, 2017.
- HANSMANN, S. et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J.*, v. 18, n. 17, 2020.

HOFER, M. et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 53, n. 6, p. 1125-1129, 2014.

KHODAGHALIAN, B.; TEWARY, K. K.; NARCHI, H. PFAPA with facial swelling- a new association? **Indian Journal Of Pediatrics**, v. 80, n. 5, p. 425-427, 2013.

KRASZEWSKA-GLOMBA, B.; SZYMAŃSKA-TOCZEK, Z.; SZENBORN, L. Procalcitonin and C-reactive protein-based decision tree model for distinguishing PFAPA flares from acute infections. **Bosn J Basic Med Sci.**, v. 16, n. 2, p. 157-61, 2016.

KUBOTA, K. et al. Clinical and genetic characterization of Japanese sporadic cases of periodic Fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome from a single medical center in Japan. **Journal Of Clinical Immunology**, v. 34, n. 5, p. 584-593, 2014.

LACHMANN, H. J. Autoinflammatory syndromes as causes of fever of unknown origin. **Clinical Medicine (London, England)**, v. 15, n. 3, p. 295-298, 2015.

LANTTO, U. et al. Long-Term Outcome of Classic and Incomplete PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) Syndrome after Tonsillectomy. **J Pediatr**, 2016.

LICAMELI, G. et al. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 138, n. 10, p. 902–906, 2012.

LONG, S.S. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) - what it isn't. What is it? **J Pediatr**, v.1, n. 135, p. 1–5, 1999.

MAHAMID, M. et al. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 77, p. 362–364, 2013.

MANTHIRAM, K. et al. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. **Rheumatol Int**, v. 37, n. 6, p. 883-889, 2017.

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**, p. 493-499, 2017.

MARSHALL, G. S. et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. **J Pediatr**, v. 110, p. 43–46, 1987.

NALBANTOĞLU, A.; NALBANTOĞLU, B. Vitamin D deficiency as a risk factor for PFAPA syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, p. 55–57, 2019.

OZEN, S.; BATU, E.D.; DEMIR, S. Familial Mediterranean fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. **Front Immunol**, 2017.

PADEH, S. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. **J Pediatr**, 1999.

PARK, Y.H.; WOOD, G.; KASTNER, D.L.; CHAE, J.J. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. **Nat Immunol**, p. 914–921, 2016.

PEHLIVAN, E.; ADROVIC, A.; SAHIN, S.; BARUT, K.; KUL CINAR, O.; KASAPCOPUR, O. PFAPA Syndrome in a population with endemic familial Mediterranean fever. **J Pediatr**, p. 253–255, 2018.

PERIDIS, S. et al., PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 74, n.11, p.1203-1208, 2010.

PERKO, D. et al. Clinical features and genetic background of the periodic Fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. **Mediators Of Inflammation**, p. 1466-1861, 2015.

RENKO, M. et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. **J Pediatr**, v. 3, n. 151, p. 289–292, 2007.

RIGANTE, D. et al. A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. **Clin Rheumatol**, 2017.

SKENDROS, P.; PAPAGORAS, C.; MITROULIS, I.; RITIS, K. Autoinflammation: Lessons from the study of familial Mediterranean fever. **J Autoimmun.**, v. 104, 2019.

STAGI, S. et al. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 78, n. 6, p. 964–968, 2014.

STOJANOV, S. et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. **Proc Natl Acad Sci**, 2011.

SUGIMOTO, K. et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome and IgA nephropathy. **Pediatric Nephrology**, Berlin, Germany, v. 28, n. 1, p. 151-154, 2013.

TASHER, D.; SOMEKH, E.; DALAL, I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. **Arch Dis Child**, v. 91, n. 12, p. 981–984, 2006.

THOMAS, K. T., et al. Periodic fever syndrome in children. **J Pediatr**, v. 135, p.15–21, 1999.

VALENZUELA, P. M. et al. Profile of inflammatory mediators in tonsils of patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. **Clinical Rheumatology**, v. 32, n. 12, p. 1743-1749, 2013.

VANONI, F. et al. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. **Pediatr Rheumatol Online J**, 2018.

VANONI, F.; THEODOROPOULOU, K.; HOFER, M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. **Pediatric Rheumatology Online Journal**, England, v. 14, n. 1, 2016.

WEKELL, P. et al. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. **Acta paediatrica**, Oslo, 2016.

WURSTER, V.M. et al. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. **J Pediatr**, 2011.

Apêndice 1

TCLE - Relato de caso 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DESTINADO AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Título da pesquisa: Febre Periódica, Estomatite Aftosa, Faringite e Adenite cervical (PFAPA): revisão de literatura e relato de caso

Pesquisador(a) responsável: Priscila Jordaim Schwan Bondarenko

Telefone(s) de contato: (31) 988406772, (31) 999110276, (33) 988092987

Email: priscila.schwan@gmail.com

Período total de duração da pesquisa: 07/05/19 a 01/10/2020

1. Eu, Polliane Lopes Drumond, estou sendo convidado(a) a autorizar a participação do meu filho em uma pesquisa coordenada pela Dra. Priscila Jordaim Schwan Bondarenko. Estou ciente de que este projeto visa descrever a história clínica do meu filho com a síndrome Febre Periódica, Estomatite Aftosa, Faringite e Adenite cervical (PFAPA).
2. Os propósitos da pesquisa são realizar uma revisão de literatura acerca da Síndrome PFAPA e apresentar um relato de caso; estudar a patologia e relatar a história clínica de pacientes com suspeita clínica da síndrome, a fim de se compreender sua etiopatogenia, genética, manifestações clínicas e evolução, além do seu diagnóstico, tratamento e prognóstico; difundir dados a respeito da importância do diagnóstico precoce desta doença de modo a proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes com a síndrome. Ainda será possível expandir o conhecimento científico dos pesquisadores sobre a síndrome PFAPA, outras síndromes e diagnósticos que, na sua maioria, são pouco abordados na formação básica do currículo tradicional. Este projeto se justifica devido a PFAPA se manifestar por sintomas inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico e retarda o início do tratamento adequado. A pesquisa será realizada pelos acadêmicos do curso de medicina da UNIVAÇO: Amós Alves Teixeira, Ana Luisa Drumond Pereira, Karen Moraes de Oliveira Carvalho e Linda Bárbara Nunes Pires Pinto;
3. Minha participação envolverá responder às perguntas feitas pelos pesquisadores para fornecer informações acerca da história clínica da doença do meu filho, tratamentos realizados, apresentar resultados de exames prévios e permitir o acesso a todos os laudos médicos. A duração da entrevista será de aproximadamente 02 horas;
4. Os riscos ou desconfortos previstos, se concordar em participar do estudo, estão relacionadas ao desconforto à exposição da imagem que será minimizada por colocação de tarjas nas fotografias utilizadas na ilustração do trabalho e que não haverá publicação de qualquer informação que permita a identificação do paciente, assim como nome e endereço, por total sigilo de informações pessoais, abordagem humanizada e esclarecimento dos procedimentos que serão realizados. Outro risco diz respeito à expectativa de que os pesquisadores melhorem as condições de

Pesquisador Responsável: Priscila Jordaim Schwan Bondarenko
Contato: (31) 988406772, (31) 999110276, (33) 988092987

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
DESTINADO AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA**

saúde do meu filho. Porém, fui informada e esclarecida que isso não tem como ser feito.

5. Os possíveis benefícios de minha participação na pesquisa são: beneficiar a minha família com informações que possam contribuir para a melhor caracterização da doença e expandir o conhecimento científico dos pesquisadores sobre a Síndrome PFAPA, ainda desconhecida por grande parte dos profissionais, trazendo informações importantes para a área de saúde.
6. Minha participação na pesquisa não acarretará nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
7. Os resultados deste estudo podem ser publicados, mas o nome do meu filho ou identificação não será revelado;
8. Não haverá remuneração pela minha participação. Em caso de deslocamento ou outras despesas relacionadas estritamente com a pesquisa, estas poderão ser ressarcidas pelos pesquisadores e/ou instituição;
9. Quaisquer dúvidas que eu tiver em relação à pesquisa ou à minha participação, antes ou depois do consentimento, serão respondidas pelo(s) pesquisador(es) Amós Alves Teixeira, Ana Luisa Drumond Pereira, Karen Moraes de Oliveira Carvalho, Linda Bárbara Nunes Pires Pinto e Priscila Jordaim Schwan Bondarenko;
10. Concordo com a utilização de imagens feitas a partir de minha participação, desde que estas sejam apenas para fins científicos e sem identificação pessoal.
11. Qualquer dúvida quanto aos meus direitos como participante da pesquisa, ou se me sentir que fui colocado em riscos não previstos, poderei contatar o pesquisador responsável.

Li as informações acima, recebi explicações sobre a natureza, riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar este termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma cópia deste termo me foi dada.

Assinatura do participante Robriane Lopes Drumond Data 07/09/2020

Documento: MG. 7. 953. 342

Assinatura do pesquisador Priscila Jordaim S. Bondarenko Data 10/09/2020

Documento: M P357748

Pesquisador Responsável: Priscila Jordaim Schwan Bondarenko
Contato: (31) 988406772, (31) 999110276, (33) 988092987

TCLE - Relato de caso 2

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
DESTINADO AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA**

Titulo da pesquisa: Febre Periódica, Estomatite Aftosa, Faringite e Adenite cervical (PFAPA): revisão de literatura e relato de caso
 Pesquisador(a) responsável: Priscila Jordaim Schwan Bondarenko
 Telefone(s) de contato: (31) 988406772, (31) 999110276, (33) 988092987
 Email: priscila.schwan@gmail.com
 Período total de duração da pesquisa: 07/05/19 a 01/10/2020

1. Eu, Anane Xavier Felipe Bataena, estou sendo convidado(a) a autorizar a participação do meu filho em uma pesquisa coordenada pela Dra. Priscila Jordaim Schwan Bondarenko. Estou ciente de que este projeto visa descrever a história clínica do meu filho com a síndrome Febre Periódica, Estomatite Aftosa, Faringite e Adenite cervical (PFAPA).
2. Os propósitos da pesquisa são realizar uma revisão de literatura acerca da Síndrome PFAPA e apresentar um relato de caso; estudar a patologia e relatar a história clínica de pacientes com suspeita clínica da síndrome, a fim de se compreender sua etiopatogenia, genética, manifestações clínicas e evolução, além do seu diagnóstico, tratamento e prognóstico; difundir dados a respeito da importância do diagnóstico precoce desta doença de modo a proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes com a síndrome. Ainda será possível expandir o conhecimento científico dos pesquisadores sobre a síndrome PFAPA, outras síndromes e diagnósticos que, na sua maioria, são pouco abordados na formação básica do currículo tradicional. Este projeto se justifica devido a PFAPA se manifestar por sintomas inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico e retarda o início do tratamento adequado. A pesquisa será realizada pelos acadêmicos do curso de medicina da UNIVAÇO: Amós Alves Teixeira, Ana Luisa Drumond Pereira, Karen Moraes de Oliveira Carvalho e Linda Bárbara Nunes Pires Pinto;
3. Minha participação envolverá responder às perguntas feitas pelos pesquisadores para fornecer informações acerca da história clínica da doença do meu filho, tratamentos realizados, apresentar resultados de exames prévios e permitir o acesso a todos os laudos médicos. A duração da entrevista será de aproximadamente 02 horas;
4. Os riscos ou desconfortos previstos, se concordar em participar do estudo, estão relacionadas ao desconforto à exposição da imagem que será minimizada por colocação de tarjas nas fotografias utilizadas na ilustração do trabalho e que não haverá publicação de qualquer informação que permita a identificação do paciente, assim como nome e endereço, por total sigilo de informações pessoais, abordagem humanizada e esclarecimento dos procedimentos que serão realizados. Outro risco diz respeito à expectativa de que os pesquisadores melhorem as condições de

Pesquisador Responsável: Priscila Jordaim Schwan Bondarenko
 Contato: (31) 988406772, (31) 999110276, (33) 988092987

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
DESTINADO AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA**

saúde do meu filho. Porém, fui informada e esclarecida que isso não tem como ser feito.

5. Os possíveis benefícios de minha participação na pesquisa são: beneficiar a minha família com informações que possam contribuir para a melhor caracterização da doença e expandir o conhecimento científico dos pesquisadores sobre a Síndrome PFAPA, ainda desconhecida por grande parte dos profissionais, trazendo informações importantes para a área de saúde.
6. Minha participação na pesquisa não acarretará nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
7. Os resultados deste estudo podem ser publicados, mas o nome do meu filho ou identificação não será revelado;
8. Não haverá remuneração pela minha participação. Em caso de deslocamento ou outras despesas relacionadas estritamente com a pesquisa, estas poderão ser ressarcidas pelos pesquisadores e/ou instituição;
9. Quaisquer dúvidas que eu tiver em relação à pesquisa ou à minha participação, antes ou depois do consentimento, serão respondidas pelo(s) pesquisador(es) Amós Alves Teixeira, Ana Luisa Drumond Pereira, Karen Moraes de Oliveira Carvalho, Linda Bárbara Nunes Pires Pinto e Priscila Jordaim Schwan Bondarenko;
10. Concordo com a utilização de imagens feitas a partir de minha participação, desde que estas sejam apenas para fins científicos e sem identificação pessoal.
11. Qualquer dúvida quanto aos meus direitos como participante da pesquisa, ou se me sentir que fui colocado em riscos não previstos, poderei contatar o pesquisador responsável.

Li as informações acima, recebi explicações sobre a natureza, riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar este termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma cópia deste termo me foi dada.

Assinatura do participante Annie Kavrei F. Batalho Data 10/09/2020

Documento: RG: M7 387 487

Assinatura do pesquisador Priscila Jordaim S. Bondarenko Data 10/09/2020

Documento: M.P. 17742

Pesquisador Responsável: Priscila Jordaim Schwan Bondarenko
Contato: (31) 988406772, (31) 999110276, (33) 988092987

Apêndice 2

Título Da Revista	Classificação Qualis
Acta Paediatrica	B2
Archives Of Disease In Childhood	A2
Archives Of Otolaryngology, Head & Neck Surgery	B5
Bosnian Journal of Basic Medical Sciences	B1
Cancer Treatment And Research	B2
Clinical And Experimental Rheumatology	B1
Clinical Rheumatology	B1
Clinics In Dermatology	A1
Cochrane Database Of Systematic Reviews	A1
Current Opinion In Rheumatology	A1
Frontiers In Immunology	A1
Frontiers In Microbiology	A2
Indian Journal Of Pediatrics	B3
International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology	B2
Joint Bone Spine	B1
Journal Of Clinical Immunology	Medicina I B1 Medicina II A2
Journal of Autoimmunity	A1
Journal of Clinical Medicine	A2
Mediators Of Inflammatio	A2
Nature Immunology	A1
Orphanet Journal Of Rare Diseases	A2
Paediatrics And International Child Health	B2
Pediatric Clinics of North America	B1
Pediatric Nephrology (Berlin, West)	B1
Pediatric Rheumatology Online Journal	Medicina I B2 Medicina II E III B1
Pediatrics International	B3
Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America.	A1
Revista Brasileira De Reumatologia	B3
Rheumatology (Oxford)	A1
Rheumatology International	B2
Scandinavian Journal Of Immunology	B1
Seminars In Arthritis And Rheumatism	Medicina I A2 Medicina II E III A1
The Journal Of Pediatrics	A2
The Pediatric Infectious Disease Journal	B1