

Síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite em crianças: uma breve revisão de literatura

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome in children: a brief literature review

Cristina Terumy Okamoto^a , Hanne Lise Chaves^{a,*} , Mateus José Schmitz^a 

RESUMO

Objetivo: Descrever as características clínicas, diagnósticas e de tratamento da síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA).

Fontes de dados: Revisão de literatura na base de dados PubMed, feita por meio de descritores específicos para identificar todos os artigos publicados em língua inglesa nos últimos três anos. Dos 38 artigos encontrados, foram encaminhados para leitura integral 13 publicações após seleção de títulos e análise de *abstract*. Estudos relevantes encontrados nas referências dos artigos revisados também foram incluídos.

Síntese dos dados: A PFAPA é traduzida do inglês *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*. Caracterizada por etiologia ainda incerta e possivelmente multifatorial, seus sintomas são acompanhados por episódios recorrentes de febre associados a um desenvolvimento pômbero-estatural preservado. É uma doença autolimitada de curso benigno, com remissão em dois a três anos, sem interferências significativas no desenvolvimento do paciente pediátrico. O tratamento consiste em três pilares: interrupção da crise febril, aumento do intervalo entre crises e remissão.

Conclusões: Apesar de várias tentativas de estabelecer critérios atuais mais sensíveis e específicos, o diagnóstico da síndrome PFAPA ainda é clínico e de exclusão com base nos critérios de Marshall modificados. As opções farmacológicas mais utilizadas para o tratamento são a prednisolona e betametasona; colchicina pode ser utilizada como profilaxia e o tratamento cirúrgico com tonsilectomia pode ser considerado em casos selecionados.

Palavras-chave: Febre recorrente; Estomatite aftosa; Faringite; Adenite; Crianças; Doenças hereditárias autoinflamatórias.

ABSTRACT

Objective: To describe clinical, diagnostic and therapeutic characteristics of the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome.

Data source: Literature review in the PubMed database by using specific descriptors to identify all articles published in the English language in the last three years; 38 articles were found. After performing selection of titles and abstract analysis, 13 out of the 38 articles were fully read. Relevant studies found in the references of the reviewed articles were also included.

Data synthesis: The PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis) is a medical condition grouped among the periodic fever syndromes. The etiology is uncertain, but possibly multifactorial, and its symptoms are accompanied by recurrent febrile episodes although weight and height development are preserved. It is a self-limiting disease of benign course with remission of two to three years without significant interference in the patient's overall development. Treatment consists of three pillars: interruption of febrile episodes, increase in the interval between episodes, and remission.

Conclusions: Despite several attempts to establish more sensitive and specific criteria, the diagnosis of PFAPA syndrome is still clinical and reached by exclusion, based on the modified Marshall's criteria. The most common pharmacological options for treatment include prednisolone and betamethasone; colchicine may be used as prophylaxis, and surgical treatment with tonsillectomy can be considered in selected cases.

Keywords: Relapsing fever; Stomatitis, aphthous; Pharyngitis; Lymphadenitis; Child; Hereditary autoinflammatory diseases.

*Autora correspondente. E-mail: hannelisec@yahoo.com.br (H. L. Chaves).

^aUniversidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.

Recebido em 10 de março de 2021; aprovado em 06 de julho de 2021.

INTRODUÇÃO

Febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical, cujo acrônimo é PFAPA, é uma síndrome autoinflamatória descrita por Marshall et al.¹ Suas características marcantes são episódios recorrentes de febre elevada de início súbito, com duração de até oito dias e que reaparecem em duas a 12 semanas. A crise febril é acompanhada de úlceras aftosas, faringite e adenite caracterizada por linfonodos da cadeia cervical superior palpáveis, móveis e indolores, na ausência de infecção em vias aéreas superiores. Trata-se de um diagnóstico de exclusão, feito com base em critérios clínicos, e é importante observar que o desenvolvimento pâncreo-estatural dos pacientes não é afetado.²

Em crianças, a síndrome PFAPA é a mais comum das síndromes de febres periódicas.³ Sua etiopatogenia exata ainda é desconhecida, mas sugere-se que haja uma base genética, principalmente ao se considerar a ocorrência familiar.^{4,5}

O objetivo desta revisão de literatura é descrever os conceitos mais importantes em relação à etiopatogenia, ao quadro clínico, ao diagnóstico e ao tratamento da síndrome PFAPA na prática pediátrica.

FONTES DE DADOS

Foi realizada revisão de literatura com busca na base de dados eletrônica PubMed, por meio dos descritores “periodic fever AND PFAPA AND children”, para identificar todos os artigos publicados em língua inglesa nos últimos três anos. Foram encontrados no total 38 artigos. Após a seleção de títulos foram excluídas 14 publicações que não cabiam no escopo desta pesquisa, e foram encaminhadas para leitura de *abstract* 24 publicações. Excluíram-se 11 estudos, cujos objetivos estavam desalinhados com os desta pesquisa, e 13 publicações foram encaminhadas para leitura integral. Trabalhos relevantes encontrados nas referências dos artigos revisados também foram incluídos.

SÍNTESE DOS DADOS

Etiopatogenia: um panorama

A síndrome PFAPA tem sido amplamente estudada, mas os mecanismos exatos de sua fisiopatologia ainda permanecem obscuros.⁴⁻⁷ Já foi demonstrado que há participação de várias citocinas pró-inflamatórias no desenvolvimento dos episódios de PFAPA, como interferon, fator de necrose tumoral e interleucinas,^{7,8} e também há indícios de que a imunidade celular possa exercer algum papel na síndrome.⁹

Além disso, as doenças autoinflamatórias apresentam uma base genética.⁷ A revisão de Wekell cita diversos estudos que tentam demonstrar tais bases e que explicariam a síndrome, mas os resultados

são controversos e ainda não foi possível provar qual é exatamente o tipo de herança ou o gene ligado à PFAPA. Sugere-se que esta seja poligênica ou multifatorial, pelo menos na maioria dos casos.^{5,7}

Um estudo americano, caso-controle, descreveu a prevalência de história familiar e padrões herdados de pacientes com síndrome PFAPA e mostrou que pais de crianças diagnosticadas com PFAPA tinham maior probabilidade de ter faringite recorrente ou PFAPA (36 *vs.* 16%; $p < 0,001$), estomatite aftosa (46 *vs.* 28%; $p = 0,002$) ou uma combinação de faringite recorrente com estomatite aftosa (22 *vs.* 7%; $p < 0,001$) em comparação a pais de crianças saudáveis.¹⁰

Além dos elementos citados, sabe-se que as tonsilas exercem um papel bem determinado na fisiopatologia da síndrome pela remissão dos sintomas após a realização de tonsilectomia.^{5,11} Um estudo recente, multicêntrico, analisou uma série de 23 casos de crianças diagnosticadas com PFAPA e que realizaram tonsilectomia, com seguimento durante 12 meses após a cirurgia. Foi observada remissão completa dos sintomas em 21 crianças logo após o procedimento, e em duas crianças após três meses.¹² Apesar de ser bem definido que a tonsilectomia é uma opção eficaz de tratamento, a fisiopatologia exata do seu papel na doença ainda é obscura.^{5,12}

Recentemente, tem-se tentado avaliar o papel da vitamina D no curso da síndrome PFAPA.¹³ Estudos já demonstraram que ela desempenha uma importante função na regulação do sistema imunológico e, por isso, pode ter algum papel nas síndromes autoinflamatórias.^{14,15}

Um estudo recente, prospectivo, avaliou o nível sérico de vitamina D (25[OH]D) de crianças diagnosticadas com PFAPA e o comparou com o de crianças saudáveis do grupo controle; observou-se uma concentração significativamente menor nas crianças com PFAPA (18±10 *vs.* 35±13ng/mL; $p < 0,001$). Análises multivariadas de regressão logística mostraram que níveis séricos de 25(OH)D menores do que 30ng/mL se associaram à ocorrência da síndrome PFAPA (*Odds Ratio* [OR] 2,1; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,8–2,5). Não obstante, o estudo conclui que a hipovitaminose D pode ser fator de risco para a recorrência dos sintomas.¹⁶

Esses resultados confirmaram uma análise anterior que havia sido feita com 25 crianças italianas que preenchiam critérios para síndrome PFAPA. Nela, os pacientes com PFAPA tinham, em geral, nível sérico menor de 25(OH)D em comparação com o grupo controle (16,5±7,3 *vs.* 29,8±8,4ng/mL; $p < 0,000$). Após a suplementação com vitamina D (400 UI ao dia durante sete meses), observou-se modificação no padrão dos episódios febris: a duração média de cada episódio foi de 4,3 para 2,3 dias (IC95% 1,9–3,1; $p < 0,05$) e 36% dos pacientes tiveram redução do número de episódios anuais (redução de 8,9±2,0 para 2,9±2,1 dias; $p < 0,005$).¹⁷

Além da hipovitaminose D, outras hipóteses têm sido testadas para descobrir possíveis fatores de risco para a síndrome. Um estudo caso-controle recente observou que crianças com PFAPA tiveram menores taxas de aleitamento materno em comparação com crianças do grupo controle (94 vs. 99%; OR 0,1 [IC95% 0,02–0,5]; p=0,006), e que mais mães de pacientes com PFAPA eram tabagistas em relação às mães do grupo controle (23 vs. 14%; OR 2,5 [IC95% 1,3–4,6]; p=0,005). Esses dados permaneceram estatisticamente significantes após o controle das análises para a condição socioeconômica da família. Ou seja, o tabagismo e a falta de aleitamento maternos foram mais comuns nos pacientes com a síndrome do que nas crianças saudáveis do grupo controle.⁶ Essa associação apenas reforça o papel do ambiente no desenvolvimento da PFAPA, evidenciando sua natureza multifatorial.

Diagnóstico: uma incerteza

A síndrome PFAPA normalmente se apresenta com febre e sintomas inespecíficos, mas homogêneos, que são a estomatite aftosa, a faringite e a adenite cervical. As crises normalmente duram de dois a oito dias, ressurgem em intervalos de duas a 12 semanas e alternam-se com intervalos assintomáticos.^{3,18}

Para o diagnóstico, atualmente são utilizados os critérios de Marshall modificados (Quadro 1) proposto por Thomas et al.¹⁹ que, apesar de serem usados há mais de 20 anos, não foram validados por grandes ensaios clínicos e são limitados; têm boa sensibilidade, mas carecem de especificidade.

A PFAPA não é uma entidade bem definida, apresenta sobreposição com outras patologias que também se manifestam com febre periódica e que têm origem infecciosa ou genética, como a febre familiar do Mediterrâneo, cujo tratamento e prognóstico diferem muito. Esforços internacionais têm sido feitos nos últimos anos na tentativa de propor novos critérios diagnósticos que forneçam especificidade suficiente para o diagnóstico da síndrome.

Quadro 1 Critérios de Marshall modificados para diagnóstico da síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite.

I. Febres regulares recorrentes com início antes dos 5 anos de idade
II. Sintomas na ausência de infecção de via aérea superior com no mínimo um dos sinais abaixo:
- estomatite aftosa
- linfadenite cervical
- faringite
III. Exclusão de neutropenia cíclica
IV. Intervalo assintomático entre os episódios de febre
V. Desenvolvimento e crescimento normal da criança

Adaptado de Thomas.¹⁹

Notadamente, um estudo publicado por Vanoni et al. realizou uma consulta com especialistas em doenças autoinflamatórias na tentativa de propor novos critérios diagnósticos (Quadro 2). Entretanto, esses critérios não passaram por análises estatísticas multivariadas, ajustadas para possíveis fatores de confusão; traduzem-se em um conjunto de características que podem ser utilizadas em futuras pesquisas para a definição de critérios que sejam aplicados na prática clínica diária. Os autores ressaltam que esses novos critérios parecem ser difíceis de aplicar, pois requerem uma anamnese precisa e detalhada, nem sempre possível de se obter dos pais. Além disso, a caracterização da febre é provavelmente muito restritiva e excluiu quase metade dos pacientes, que, pelos critérios de Marshall, teriam sido incluídos; com isso, um número significativo de pacientes poderia não ser diagnosticado. Portanto, não são critérios úteis como diagnóstico na prática clínica.²⁰

Renko et al. realizaram uma revisão de literatura para averiguar se há evidências suficientes para propor novos critérios diagnósticos para a PFAPA. Essa revisão observou que a maioria das crianças com a síndrome tinha o primeiro episódio de febre entre os 11 meses e os dois anos; entretanto, até 20% delas têm o primeiro sintoma após os cinco anos. Em relação à febre, observou-se que cada crise febril se estende por cerca de sete dias, durante os quais a temperatura fica entre 39 e 40°C. Há elevação dos marcadores inflamatórios séricos, notadamente a proteína C-reativa, que fica entre 120 e 179mg/L durante os dias em que ocorre febre. Os pacientes ficam assintomáticos entre as crises, apesar de haver prejuízo na qualidade de vida por causa dos episódios recorrentes.

Quadro 2 Critérios classificatórios para diagnóstico da síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite de Vanoni et al.²⁰

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.²⁰

O sintoma associado mais comum é a faringite, que ocorre em cerca de 90% dos pacientes, e a adenite cervical, em até 93% das crianças. Estomatite aftosa é menos comum, atingindo cerca de 50% deles. Outros sintomas que podem estar presentes são náuseas, diarreia e artralgia. Sendo assim, os critérios diagnósticos sugeridos por esse estudo são: 1) história de pelo menos cinco episódios de febre que se repetem; 2) ausência de outra condição que possa explicar a febre; 3) avaliação de risco para neutropenia cíclica; 4) ausência de sintomas entre as crises; 5) desenvolvimento pôndero-estatural normal para a idade.

Esses critérios ainda não são validados para uso na prática clínica diária, mas podem auxiliar na caracterização da síndrome.²¹

Takeuchi et al. realizaram um estudo prospectivo cujo objetivo foi estabelecer novos critérios diagnósticos mais específicos para a PFAPA. Os autores selecionaram 257 crianças que preenchem os critérios de Marshall modificados e analisaram suas características clínicas, laboratoriais, história familiar e resposta terapêutica. Observou-se que uma frequência de crises febris de pelo menos quatro vezes ao ano tinha sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 98,0 e 80,8% para distinguir a PFAPA de um episódio infeccioso; quando o valor de corte foi de três episódios ao ano, foi difícil distinguir as duas situações.

Os critérios estabelecidos foram baseados nos resultados encontrados; a presença de quatro critérios fornece sensibilidade de 93,8% e especificidade de 94,2% em relação a doenças infecciosas e de 93,8 e 95,6%, respectivamente, em relação à febre familiar do Mediterrâneo. Quando cinco itens estão presentes, a sensibilidade em ambos os casos é de 100% e a especificidade, de 80,2% (Quadro 3). Se apenas quatro itens estiverem presentes, classifica-se como PFAPA provável. Os autores concluíram que é necessária uma coorte para avaliar a acurácia e a utilidade dos critérios. Ainda há expectativas de que a identificação de um gene responsável pela síndrome adicione mais especificidade ao seu diagnóstico.⁷

O principal diagnóstico diferencial, e o mais difícil, é feito com doenças infecciosas, principalmente de vias aéreas superiores. Outro grupo de doenças que se apresenta de modo muito similar à PFAPA é o das doenças autoinflamatórias monogênicas e imunodeficiências.^{11,22}

Manejo: do tratamento das crises à profilaxia

O manejo deve ser individualizado e levar em conta principalmente a intensidade do prejuízo à qualidade de vida da criança. Crises frequentes tendem a causar abstenção escolar e piora da qualidade de vida do paciente e de seus pais.²³ Dessa forma, os objetivos do tratamento são diminuir os sintomas na crise e interrompê-la, instituir terapia para a redução da frequência de novos episódios e induzir remissão.²²

Quadro 3 Critérios diagnósticos para a síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite de Takeuchi et al.⁷

I. Critério essencial:
- temperatura acima de 38°C que dura menos de 8 dias e se repete pelo menos 4 vezes em 1 ano
II. Critérios suportivos:
- início antes dos 5 anos de idade
- tonsilite ou faringite com placas esbranquiçadas
- pelo menos um dos seguintes ocorre concomitantemente aos outros sintomas: estomatite aftosa; linfadenite cervical; dor de garganta; vômitos; cefaleia intensa
- ausência de tosse
- história familiar de febre recorrente, tonsilite ou tonsilectomia
- exames laboratoriais indicando inflamação (proteína C-reativa elevada) durante episódio febril
- níveis séricos elevados de imunoglobulina D
- boa resposta ao uso de glicocorticoides

Adaptado de Takeuchi et al.⁷

Como tratamento sintomático, os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) têm melhor eficácia do que o uso de paracetamol no tratamento da febre, embora o uso de ibuprofeno e indometacina tenha eficácia menos significativa para crianças com PFAPA.²⁴ O principal tratamento abortivo é a administração de uma dose única de corticosteroide precocemente durante a crise febril; opta-se pela prednisona na dose de 1–2mg/kg/dose até o máximo de 60mg ou betametasona na dose 0,1–0,2mg/kg/dose.²⁴⁻²⁸

Em poucas horas a febre tende a desaparecer em mais de 90% dos pacientes, apesar de algum grau de fadiga poder continuar por mais algumas horas ou dias.²⁹ No estudo de Manthiram et al., constatou-se que muitos especialistas prescrevem corticosteroides durante a crise febril e 95% deles o descreveram como uma medida eficaz ou muito eficaz no controle de sintomas da PFAPA.³⁰

Um ensaio clínico randomizado com 41 pacientes com PFAPA testou uma dose menor de prednisona a 0,5mg/kg/dose e observou que ela levou mais tempo para cessar a febre (8 a 12 horas) em comparação à dose de 2mg/kg, que interrompeu a febre em 6 a 8 horas. Uma segunda dose pode ser usada em casa se houver rápida recorrência ou baixa eficácia; pode-se iniciar uma dose de 1mg/kg de prednisona e reduzi-la até a dose mínima que apresente eficácia.³¹ Segundo Federici et al., o uso de corticosteroides normalmente aborta a crise febril na PFAPA

e, caso isso não ocorra em algumas horas, devem-se considerar outros diagnósticos diferenciais.³² Vale ressaltar que outros sintomas relacionados à cavidade oral tendem a desaparecer mais lentamente do que a febre.³³

Redução da frequência das crises

A colchicina, que é a primeira opção de tratamento na febre familiar do Mediterrâneo, parece ser uma opção para aumentar o intervalo entre as crises febris na PFAPA. Ela foi eficaz em oito de nove pacientes com a síndrome³⁴, dado confirmado em um ensaio clínico randomizado com 18 pacientes, no qual nove foram tratados com colchicina em dose ajustada para a idade: crianças menores de cinco anos de idade recebiam 0,5mg/dia; as com idade entre cinco e dez anos recebiam 1mg/dia e as com idade maior que dez anos recebiam 1,5mg/dia. Delas, oito tiveram significativamente menos crises febris que o grupo controle ($p \leq 0,01$).³⁵

A colchicina aumentou o intervalo entre crises em 85% dos pacientes em um estudo turco, no qual foi realizado o acompanhamento por 12 meses de 400 pacientes em profilaxia com o medicamento. Houve aumento da mediana de 20 para 50 dias de intervalo, com efeito mais pronunciado em pacientes com mutação heterozigótica no gene para febre do Mediterrâneo.³⁶ São necessários mais estudos para verificar a eficácia da colchicina na prevenção da PFAPA em pacientes sem mutação para febre familiar do Mediterrâneo.²²

Indivíduos com PFAPA e níveis séricos baixos de vitamina D podem ter níveis mais elevados de proteína C-reativa e episódios febris mais frequentes.¹³ A suplementação com 400UI/dia de vitamina D reduziu a duração e a frequência de crises febris nesses pacientes.³⁷ Apesar disso, o uso de vitamina D de forma profilática ainda precisa ser melhor estudado.²²

O uso de probióticos como o *Streptococcus salivarius* K12 pode ser benéfico, pois demonstrou-se que ele reduz a frequência de faringoamigdalites e otite média aguda. No caso de pacientes com PFAPA, em um estudo, três de quatro pacientes que usaram esse probiótico por três meses relataram cessação dos sintomas e melhora da qualidade de vida. Contudo, há a necessidade de um ensaio clínico para melhor avaliar esses resultados.^{24,27}

Manejo cirúrgico e remissão dos sintomas

Como opção para reduzir a frequência das crises febris e até induzir remissão da doença, pode-se optar pela tonsilectomia. Essa sugestão foi dada inicialmente por Abramson et al., depois de perceber melhora após tonsilectomia em quatro pacientes.³⁸ Posteriormente, dois ensaios randomizados reportaram remissão dos sintomas em todos os pacientes que passaram pelo procedimento (um estudo com 14 e outro com 19 pacientes nos grupos que realizaram a cirurgia).^{39,40}

Burton et al. analisaram esses dois trabalhos e não puderam concluir se a tonsilectomia poderia ser útil no tratamento da PFAPA em razão de erros de inclusão nas publicações.^{41,42}

Um estudo retrospectivo concluiu que a taxa de remissão era significativamente maior nos pacientes que eram submetidos a tonsilectomia em comparação aos que eram tratados com metilprednisolona durante a crise.⁴³ Mas, em contrapartida, uma metanálise de 2010 não encontrou diferença significativa na efetividade dos corticosteroides e da tonsilectomia.⁴⁴

Outra pesquisa retrospectiva turca com 359 pacientes com PFAPA mostrou que a remissão clínica completa foi alcançada em 127 de 158 pacientes após o procedimento cirúrgico, e a persistência dos sintomas no grupo que realizou tonsilectomia foi menor do que no grupo que não realizou ($p < 0,05$). Esse mesmo estudo reportou que a eficácia da tonsilectomia era superior em pacientes que não eram portadores do gene da febre familiar do Mediterrâneo.⁴⁵ Porém, Lantto et al. avaliaram 108 crianças que realizaram tonsilectomia e possuíam febre recorrente. A resposta à cirurgia no grupo que não preenchia os critérios de Marshall modificados foi similar à do grupo que preenchia esses critérios, de forma que se pode concluir que a tonsilectomia pode ser uma boa opção mesmo para pacientes que apresentem apenas febre como sintoma periódico.⁴⁶ A tonsilectomia parece ser eficaz para o tratamento da PFAPA, entretanto a literatura é controversa quanto à sua superioridade ao tratamento medicamentoso.²²

Escolhendo a melhor abordagem

Na escolha das terapêuticas citadas, deve-se ponderar o risco e o benefício de cada uma e levar em conta que comumente a história natural da doença é a remissão após dois a três anos, sem consequências em longo prazo. O principal ponto que deve ser analisado é o desenvolvimento harmonioso da criança e sua relação familiar, assim como sua *performance* escolar.²²

Uma a duas doses de corticosteroides costumam ser eficazes para a maioria das crianças e de dez a 15 doses ao ano costumam ter boa segurança. A colchicina geralmente é bem tolerada e pode ser uma boa opção para crianças com crises febris a cada duas a três semanas. Seu uso é voltado para a profilaxia, na tentativa de reduzir o uso de corticosteroides, mas pode gerar resistência nos pais por ser uma medicação de administração diária, principalmente quando a terapia abortiva durante a crise funciona. Wekell et al. indicam usar colchicina em crianças com síndrome PFAPA atípica, crianças que não melhoraram após tonsilectomia e crianças nas quais predomina a estomatite aftosa.⁴⁷

O tratamento cirúrgico com tonsilectomia deve ser considerado para pacientes que não respondem ao tratamento medicamentoso e deve levar em conta fatores como a idade do paciente

(não costuma ser realizada em pacientes com menos de três anos e não é muito bem tolerada em adolescentes) e condições concomitantes como hipertrofia de tonsilas ou apneia do sono.²²

Na maioria das crianças a doença tem resolução espontânea em alguns anos, geralmente antes da puberdade, embora 20% dos casos com melhora inicial possam recidivar na idade adulta.²⁴ O prognóstico da doença é bom e não há sequelas em longo prazo ou associação com comorbidades.^{31,48}

A síndrome PFAPA é uma síndrome autoinflamatória de etiologia ainda imprecisa. Seu diagnóstico é clínico e de exclusão e atualmente ainda são utilizados os critérios de Marshall modificados. Para seu tratamento, costuma-se fazer uso de corticosteroides, notadamente prednisona ou betametasona, como abortivos da crise febril, que são efetivos na maioria dos pacientes.

Para reduzir a frequência dos episódios febris a colchicina é uma boa opção. Tratamentos cirúrgicos como a tonsilectomia, apesar de a evidência de seu uso para a indução de remissão ser controverso, também podem ser avaliados.

Deve-se sempre considerar o risco-benefício de qualquer tratamento, já que a síndrome PFAPA tem evolução benigna com bom prognóstico e costuma ter remissão espontânea em dois a três anos na maioria das crianças, sem oferecer prejuízo ao seu desenvolvimento ou risco para comorbidades futuras.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Contribuição dos autores

Desenho do estudo: Okamoto CT, Chaves HL, Schmitz MJ. *Coleta de dados:* Chaves HL, Schmitz MJ. *Análise dos dados:* Chaves HL, Schmitz MJ. *Redação do manuscrito:* Chaves HL, Schmitz MJ. *Revisão do manuscrito:* Okamoto CT, Chaves HL. *Supervisão do estudo:* Okamoto CT.

REFERÊNCIAS

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987;110:43-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80285-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80285-8)
2. Terreri MT, Bernardo WM, Len CA, Silva CA, Magalhães CM, Sacchetti SB, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016;56:52-7. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2015.09.004>
3. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: Description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1125-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket460>
4. 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. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04257-0>
5. Wekell P. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome – PFAPA syndrome. *Presse Med.* 2019;48:e77-87. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.08.016>
6. Kettunen S, Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Uhari M, Renko M. Risk factors for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: a case-control study. *Eur J Pediatr.* 2018;177:1201-6. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3175-1>
7. Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N, Nagumo H, Furumoto M, Ogasawara K, et al. Clinical features and new diagnostic criteria for the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22:1489-97. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13610>
8. Cheung MS, Theodoropoulou K, Lugin J, Martinon F, Busso N, Hofer M. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome is associated with a CARD8 variant unable to bind the NLRP3 inflammasome. *J Immunol.* 2017;198:2063-9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600760>
9. 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;29:493-9. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000418>
10. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family history in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatrics.* 2016;138:e20154572. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4572>
11. Haar NT, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:678-85. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201268>
12. Aktas O, Aytuluk HG, Caliskan SK, Erdur O, Cirik AA. Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85:78-82. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.10.012>

13. Mahamid M, Agbaria K, Mahamid A, Nseir W. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77:362-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.11.027>
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
15. Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflamm Res.* 2014;63:803-19. <https://doi.org/10.1007/s00011-014-0755-z>
16. Nalbantoğlu A, Nalbantoğlu B. Vitamin D deficiency as a risk factor for PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;121:55-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.02.047>
17. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. 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.* 2014;78:964-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.03.026>
18. Rigante D. Autoinflammatory syndromes behind the scenes of recurrent fevers in children. *Med Sci Monit.* 2009;15:RA179-87.
19. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 1999;135:15-21. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70321-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70321-5)
20. 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 aphthous stomatitis pharyngitis cervical adenitis (PFAPA). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16:27. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0246-9>
21. Renko M, Lantto U, Tapiainen T. Towards better diagnostic criteria for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2019;108:1385-92. <https://doi.org/10.1111/apa.14792>
22. Hofer M. Why and how should we treat Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome? *Pediatr Drugs.* 2020;22:243-50. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00393-4>
23. Sparud-Lundin C, Berg S, Fasth A, Karlsson A, Wekell P. From uncertainty to gradually managing and awaiting recovery of a periodic condition- a qualitative study of parents' experiences of PFAPA syndrome. *BMC Pediatr.* 2019;19:99. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1458-y>
24. Rigante D, Vitale A, Natale MF, Lopalco G, Andreozzi L, Frediani B, et al. A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol.* 2017;36:463-8. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3317-7>
25. Lopalco G, Rigante D, Vitale A, Caso F, Iannone F, Cantarini L. Canakinumab efficacy in refractory adult-onset PFAPA syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:1050-1. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12722>
26. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 2010;99:178-84. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x>
27. Gaggiano C, Rigante D, Sota J, Grosso S, Cantarini L. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. *Clin Rheumatol.* 2019;38:11-7. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4361-2>
28. Cattalini M, Soliani M, Rigante D, Lopalco G, Iannone F, Galeazzi 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 Inflamm.* 2015;2015:570418. <https://doi.org/10.1155/2015/570418>
29. Król P, Böhm M, Šula V, Dytrych P, Katra R, Nemcová D, et al. PFAPA syndrome: Clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:980-7.
30. Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, Amarilyo G, Barron K, Kim H, et al. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Rheumatol Int.* 2017;37:883-9. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3688-3>
31. Gentileschi S, Vitale A, Frediani B, Galeazzi M, Rigante D, Cantarini L. Challenges and new horizons in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2017;5:165-71. <https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1279049>
32. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:263-76. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.05.005>
33. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:577-609. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2005.01.005>
34. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97:1090-2. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00837.x>
35. Aviel YB, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45:471-4. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.07.005>
36. Gunes M, Cekic S, Kilic SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? *Pediatr Int.* 2017;59:655-60. <https://doi.org/10.1111/ped.13265>
37. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. 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.* 2014;78:964-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.03.026>
38. Abramson JS, Givner LB, Thompson JN. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8:119-20.
39. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2007;151:289-92. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.015>
40. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr.* 2009;155:250-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.038>

41. Hofer M. Cured by tonsillectomy: was it really a PFAPA syndrome? *J Pediatr*. 2008;153:298. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.04.050>
42. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12:CD008669.2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008669.pub3>
43. Erdogan F, Kulak K, Öztürk O, İpek İÖ, Ceran Ö, Seven H. Surgery vs medical treatment in the management of PFAPA syndrome: a comparative trial. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36:270-4. <https://doi.org/10.1179/2046905515Y.0000000051>
44. Peridis S, Pilgrim G, Koudounnakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: a meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:1203-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.08.014>
45. Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Cınar O, Kasapcopur O. PFAPA Syndrome in a Population with endemic familial Mediterranean fever. *J Pediatr*. 2018;192:253-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.078>
46. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Renko M. Long-Term outcome of classic and incomplete PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome after tonsillectomy. *J Pediatr*. 2016;179:172-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.097>
47. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr*. 2016;105:1140-51. <https://doi.org/10.1111/apa.13531>
48. Rigante D, Gentileschi S, Vitale A, Tarantino G, Cantarini L. Evolving frontiers in the treatment of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2017;19:444-7.