



Documento Científico

Departamento Científico de Reumatologia

Síndrome PFAPA

Departamento Científico de Reumatologia

Presidente: Sheila Knupp Feitosa de Oliveira

Secretária: Cláudia Saad Magalhães

Conselho Científico: Ana Luiza Garcia Cunha, Antônio Sérgio Macedo Fonseca, Clóvis Arthur Almeida da Silva, Cynthia Torres França da Silva, Luciana Brandão Paim Marques, Margarida de Fátima Carvalho

O que é a síndrome PFAPA?

PFAPA é o acrônimo usado para reunir as principais manifestações de uma síndrome caracterizada por febre periódica (PF), estomatite aftosa (A), faringite (P) e adenite cervical (A). É a causa mais comum de febre periódica na infância mas só foi reconhecida como afecção clínica em 1987. É diagnóstico diferencial importante com muitas infecções em crianças de idade pré-escolar e, com certeza, todo pediatra encontrará alguns casos de PFAPA durante a sua carreira. É importante que o pediatra se familiarize com o diagnóstico de PFAPA e poupe tempo e dinheiro nas investigações destes pacientes.

presença de mais de um caso em uma família sugerem origem poligênica ou herança complexa.

A maioria dos estudos sobre PFAPA apoiam a hipótese de resposta anormal da imunidade inata, com aumento de interleucina (IL)-1beta, como ocorre em muitas doenças autoinflamatórias monogênicas, mas também parece existir uma resposta imune adaptativa tipo Th1. O papel de agente infeccioso na etiologia da PFAPA é desconhecido mas é possível que fatores ambientais associados aos fatores imunológicos contribuam para a doença em um indivíduo geneticamente susceptível.

O que causa a PFAPA?

A patogenia é desconhecida. É considerada uma doença autoinflamatória mas não está associada à mutação genética, diferente das síndromes raras periódicas febris hereditárias que deram origem ao conceito de doenças autoinflamatórias em 1999. Os relatos sobre a

É uma doença comum?

Não há dados epidemiológicos no Brasil. No norte da Itália, a incidência foi de aproximadamente 0,4 casos/1000 crianças/ano, com um caso novo de PFAPA diagnosticado por pediatra a cada 1-2 anos. Não se observou predileção por grupos étnicos e houve leve predomínio do sexo masculino.

Quais são os principais sintomas?

A febre elevada (até 39-40,5°C) é o sintoma principal, dura de 3 a 7 dias (geralmente 4 ou 5) e não responde a antitérmicos e anti-inflamatórios tais como acetaminofeno e ibuprofeno. Os surtos febris ocorrem em intervalos regulares a cada 3 a 6 semanas. A faringite exsudativa e eritematosa está presente em até 90% dos pacientes, seguida por linfadenomegalia cervical em até 75% e aftas orais em até 50%. Outros sintomas bem menos frequentes são cefaleia, mal estar, calafrios, mialgia, artralgia, dor abdominal, náusea e vômitos.

Um terço dos pacientes referem mal estar, irritabilidade e fadiga como sinais prodrômicos que anunciam o próximo episódio febril.

Como fazer o diagnóstico?

O diagnóstico de PFAPA é baseado em critérios clínicos estabelecidos dois anos após a descrição da doença por Marshall (Quadro 1). Apesar da maioria dos casos ter início entre 2 e 5 anos, atualmente sabe-se que PFAPA pode começar em crianças mais velhas e, excepcionalmente em adultos.

A febre que ocorre periodicamente está associada a pelo menos um dos três sintomas principais: faringite, estomatite aftosa e adenite cervical. Os episódios febris se repetem regularmente e, nos intervalos entre as crises, a criança sente-se bem e permanece completamente assintomática. A doença não prejudica o crescimento e o desenvolvimento.

Quadro 1 - Critérios diagnósticos utilizados para PFAPA

- 1 - Febre que recorre regularmente em criança com idade de início precoce (<5 anos de idade)
- 2 - Sintomas constitucionais na ausência de infecção respiratória superior com pelo menos um dos seguintes sinais clínicos: estomatite aftosa, linfadenite cervical, faringite
- 3 - Exclusão de neutropenia cíclica
- 4 - Intervalo completamente assintomático entre os episódios
- 5 - Crescimento e desenvolvimento normais

Que outras doenças considerar no diagnóstico diferencial?

É importante considerar outras doenças febris no diagnóstico diferencial. Infecções, principalmente faringoamigdalites virais e bacterianas, devem ser excluídas pela identificação de sinais de infecção do trato respiratório superior ou culturas de orofaringe positivas.

Os critérios diagnósticos de PFAPA podem ser preenchidos por um número significativo de pacientes com síndromes hereditárias febris. Portanto, alguns pacientes devem ser selecionados e investigados clínica ou geneticamente para outras síndromes de febre periódica tais

como: febre familiar do Mediterrâneo (FMF), deficiência de mevalonatoquinase (MKD) ou síndrome de hiper-IgD (HIDS), síndrome periódica associada ao receptor de fator de necrose tumoral e as criopirinopatias (CAPS).

Outro diagnóstico a ser excluído é a neutropenia cíclica que também se manifesta por febre em intervalos regulares a cada 18 a 24 dias mas é acompanhada de redução do número de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³, infecções respiratórias recorrentes, úlceras genitais e falta de resposta aos glicocorticoides. Na dúvida, deve-se solicitar hemogramas semanais por 4 a 6 semanas para identificar a queda de neutrófilos ou realizar o teste genético a procura de mutações do gene ELANE.

Finalmente PFAPA deveria ser diferenciada da doença de Behçet pois guarda algumas semelhanças clínicas e, na idade pediátrica, os quadros são oligossintomáticos.

Que exames laboratoriais são necessários?

Não há exames laboratoriais específicos de PFAPA. Durante os surtos febris geralmente há leucocitose com predomínio de neutrófilos, monocitose e aumento da velocidade de hemossedimentação e da proteína C reativa. Imunoglobulinas estão em níveis normais ou quase normais e a IgD pode estar elevada.

Como tratá-la?

O tratamento visa a prevenção e a remissão dos episódios febris e a melhora da qualidade de vida.

Corticosteroides

Diferente dos antipiréticos e anti-inflamatórios que não controlam a febre, os glicocorticoides são altamente eficazes no controle dos episódios. Uma única dose de prednisona (1–2 mg/kg) ou de betametasona (0,1–0,2 mg/kg) logo no início da crise pode aliviar a febre em poucas horas, mas a estomatite aftosa pode levar mais tempo para resolver. Se uma dose não for eficaz, uma segunda dose pode ser administrada no dia seguinte. Entretanto, a utilidade dos esteroides é questionada visto que o intervalo entre os episódios pode ser reduzido em 25% a 50% dos casos. Além disso, a administração de corticosteroides não previne futuros surtos de febre.

A resposta ao corticoesteroide pode ser usada como critério para distinguir entre os episódios febris de PFAPA e aqueles observados em outras doenças autoinflamatórias febris que geralmente não manifestam este tipo de resposta

dramática a uma única dose de esteroides. Uma única exceção seria em casos de deficiência de mevalonatoquinase (MKD) ou Síndrome de Hiper-IgD.

Outros medicamentos

Tentativas de tratamento profilático com colchicina e cimetidina mostraram pouca eficácia, além de poderem causar efeitos adversos e a manutenção destas drogas em uso contínuo ser difícil.

Poucos pacientes demonstraram excelente melhora clínica e laboratorial com dose única de anakinra no segundo dia de febre.

Com base na observação de haver maior frequência de deficiência de vitamina D em pacientes com PFAPA quando comparados a um grupo controle, alguns autores que utilizaram a reposição de vitamina D como forma de tratamento, observaram redução importante no número de episódios febris e na duração dos mesmos. Entretanto, ainda não é possível afirmar que a vitamina D seja eficaz pois faltam estudos de grandes coortes de pacientes.

Tratamento farmacológico da Síndrome PFAPA

	Doses	Observações
Tratamento dos episódios		
Prednisona	0,5 a 2 mg/kg, VO, no 1º dia de febre	Pode repetir no 2º dia se a febre persistir
Betametasona	0,1 a 0,2 mg/Kg, VO, no 1º dia de febre	Pode repetir no 2º dia se a febre persistir
Tratamento profilático		
Colchicina	0,5 a 1mg/dia, VO	Efeitos gastrointestinais
Cimetidina	20 a 40 mg/Kg/dia	Pouco eficaz
Anakinra (anti-IL1)	1 mg/Kg, SC nos 1º e 2º dias de febre	Eficaz, caro e não disponível no Brasil

Amigdalectomia

O papel da amigdalectomia permanece controverso. Uma revisão mostrou que apenas dois estudos randomizados e controlados, realizados em pequenas coortes de pacientes, demonstraram a eficácia da tonsilectomia. Considerando a evolução favorável da PFAPA e as possíveis complicações pós-cirúrgicas, estes procedimentos só devem ser propostos para pacientes selecionados, por exemplo, quando o intervalo entre os ataques é muito curto ou quando o tratamento com corticosteroide não é apropriado.

Como a doença evolui?

A síndrome PFAPA é considerada uma doença benigna e auto-limitada que geralmente

se resolve espontaneamente após 3 a 5 anos do início dos sintomas ou na adolescência. Recidivas podem ocorrer anos mais tarde. O crescimento e desenvolvimento não são afetados e não foram descritas consequências a longo prazo.

Como os pacientes podem receber informações sobre PFAPA?

Existe um site de Reumatologia Pediátrica - www.printo.it - onde reumatologistas pediatras de vários países, inclusive do Brasil, produziram material destinado aos pacientes. Este site dispõe de um local destinado a pacientes que procuram informações sobre as doenças reumatológicas. O texto é disponível em português. O acesso é livre e a linguagem simples.

REFERÊNCIAS

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110(1):43-6.
2. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):38.
3. Kraszewska-Głomba B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L. The Pathogenesis of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome: A Review of Current Research. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:563876.
4. Cattalini M, Soliani M, Rigante D, 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.
5. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009;124(4):e721-8.
6. Wekell P, Karlsson A, Berg S, et al. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr*. 2016;105(10):1140-51.



Diretoria

Triênio 2016/2018

PRESIDENTE:

Luciana Rodrigues Silva (BA)

1º VICE-PRESIDENTE:

Clóvis Francisco Constantino (SP)

2º VICE-PRESIDENTE:

Edson Ferreira Liberal (RJ)

SECRETÁRIO GERAL:

Sidnei Ferreira (RJ)

1º SECRETÁRIO:

Cláudio Hoineff (RJ)

2º SECRETÁRIO:

Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)

3º SECRETÁRIO:

Virgínia Resende Silva Weffort (MG)

DIRETORIA FINANCEIRA:

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

2ª DIRETORIA FINANCEIRA:

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

3ª DIRETORIA FINANCEIRA:

Fátima Maria Lindoso da Silva Lima (GO)

DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL:

Fernando Antônio Castro Barreiro (BA)

Membros:

Hans Walter Ferreira Greve (BA)

Eveline Campos Monteiro de Castro (CE)

Alberto Jorge Félix Costa (MS)

Analiária Moraes Pimentel (PE)

Corina Maria Nina Viana Batista (AM)

Adelma Alves de Figueiredo (RR)

COORDENADORES REGIONAIS:

Norte:

Bruno Acatauassu Paes Barreto (PA)

Nordeste:

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

Sudeste:

Luciano Amedée Péret Filho (MG)

Sul:

Darci Vieira Silva Bonetto (PR)

Centro-oeste:

Regina Maria Santos Marques (GO)

ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA:

Assessoria para Assuntos Parlamentares:

Marun David Cury (SP)

Assessoria de Relações Institucionais:

Clóvis Francisco Constantino (SP)

Assessoria de Políticas Públicas:

Mário Roberto Hirschheimer (SP)

Rubens Feferbaum (SP)

Maria Albertina Santiago Rego (MG)

Sérgio Tadeu Martins Marba (SP)

Assessoria de Políticas Públicas – Crianças e

Adolescentes com Deficiência:

Alda Elizabeth Boehler Iglesias Azevedo (MT)

Eduardo Jorge Custódio da Silva (RJ)

Assessoria de Acompanhamento da Licença

Maternidade e Paternidade:

João Coriolano Rego Barros (SP)

Alexandre Rodrigues Miralha (AM)

Ana Luiza Velloso da Paz Matos (BA)

Assessoria para Campanhas:

Conceição Aparecida de Mattos Segre (SP)

GRUPOS DE TRABALHO:

Drogas e Violência na Adolescência:

Evelyn Eisenstein (RJ)

Doenças Raras:

Magda Maria Sales Carneiro Sampaio (SP)

Educação Física:

Coordenador: Ricardo do Rego Barros (RJ)

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Patrícia Guedes de Souza (BA)

Alex Pinheiro Gordia (BA)

Maria Teresa Quadros (BA)

Metodologia Científica:

Gisélia Alves Pontes da Silva (PE)

Cláudio Leone (SP)

Pediatria e Humanidade:

Álvaro Jorge Madeiro Leite (CE)

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Christian Muller (DF)

João de Melo Régis Filho (PE)

Transplante em Pediatria:

Themis Reverbel da Silveira (RS)

Irene Kazue Miura (SP)

Carmen Lúcia Bonnet (PR)

Adriana Seber (SP)

Paulo Cesar Koch Nogueira (SP)

Fabiana Carlese (SP)

DIRETORIA E COORDENAÇÕES:

DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL

Maria Marluce dos Santos Vilela (SP)

COORDENAÇÃO DO CEXTEP:

Hélcio Villaga Simões (RJ)

COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO

Mauro Batista de Moraes (SP)

COORDENAÇÃO DE CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL

José Hugo de Lins Pessoa (SP)

DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

REPRESENTANTE NO GPCE (Global Pediatric Education Consortium)

Ricardo do Rego Barros (RJ)

REPRESENTANTE NA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA (AAP)

Sérgio Augusto Cabral (RJ)

REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA

Francisco José Penna (MG)

DIRETORIA DE DEFESA PROFISSIONAL, BENEFÍCIOS E PREVIDÊNCIA

Marun David Cury (SP)

DIRETORIA-ADJUNTA DE DEFESA PROFISSIONAL

Sidnei Ferreira (RJ)

Cláudio Barsanti (SP)

Paulo Tadeu Falanghe (SP)

Cláudio Orestes Britto Filho (PB)

Mário Roberto Hirschheimer (SP)

João Cândido de Souza Borges (CE)

COORDENAÇÃO VIGILASUS

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

Fábio Eliseo Fernandes Álvares Leite (SP)

Jussara Melo de Cerqueira Maia (RN)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Célia Maria Stolze Silvano ((BA)

Kátia Galeão Brandt (PE)

Elizete Aparecida Lomazi (SP)

Maria Albertina Santiago Rego (MG)

Isabel Rey Madeira (RJ)

Jocileide Sales Campos (CE)

COORDENAÇÃO DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Maria Nazareth Ramos Silva (RJ)

Corina Maria Nina Viana Batista (AM)

Álvaro Machado Neto (AL)

Joana Angélica Paiva Maciel (CE)

Cecim El Achkar (SC)

Maria Helena Simões Freitas e Silva (MA)

COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE GESTÃO DE CONSULTÓRIO

Normeide Pedreira dos Santos (BA)

DIRETORIA DOS DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS E COORDENAÇÃO DE DOCUMENTOS CIENTÍFICOS

Dirceu Solé (SP)

DIRETORIA-ADJUNTA DOS DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS

Lícia Maria Oliveira Moreira (BA)

DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES

Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

COORDENAÇÃO DE CONGRESSOS E SIMPÓSIOS

Ricardo Queiroz Gurgel (SE)

Paulo César Guimarães (RJ)

Cléa Rodrigues Leone (SP)

COORDENAÇÃO GERAL DOS PROGRAMAS DE ATUALIZAÇÃO

Ricardo Queiroz Gurgel (SE)

COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL:

Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)

Ruth Guinsburg (SP)

COORDENAÇÃO PALS – REANIMAÇÃO PEDIÁTRICA

Alexandre Rodrigues Ferreira (MG)

Kátia Laureano dos Santos (PB)

COORDENAÇÃO BLS – SUPORTE BÁSICO DE VIDA

Valéria Maria Bezerra Silva (PE)

COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)

Virgínia Resende S. Weffort (MG)

CONVERSANDO COM O PEDIATRA

Victor Horácio da Costa Júnior (PR)

PORTAL SBP

Flávio Diniz Capanema (MG)

COORDENAÇÃO DO CENTRO DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA

José Maria Lopes (RJ)

PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA À DISTÂNCIA

Altacilio Aparecido Nunes (SP)

João Joaquim Freitas do Amaral (CE)

DOCUMENTOS CIENTÍFICOS

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Dirceu Solé (SP)

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

Joel Alves Lamounier (MG)

DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES

Fábio Ancona Lopez (SP)

EDITORES DA REVISTA SBP CIÊNCIA

Joel Alves Lamounier (SP)

Altacilio Aparecido Nunes (SP)

Paulo Cesar Pinho Pinheiro (MG)

Flávio Diniz Capanema (MG)

EDITOR DO JORNAL DE PEDIATRIA

Renato Procianny (RS)

EDITOR REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

Clémax Couto Sant'Anna (RJ)

EDITOR ADJUNTO REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

CONSELHO EDITORIAL EXECUTIVO

Gil Simões Batista (RJ)

Sidnei Ferreira (RJ)

Isabel Rey Madeira (RJ)

Sandra Mara Amaral (RJ)

Bianca Carareto Alves Verardino (RJ)

Maria de Fátima B. Pombo March (RJ)

Silvio Rocha Carvalho (RJ)

Rafaela Baroni Aurilio (RJ)

COORDENAÇÃO DO PRONAP

Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida (SP)

Fernanda Luisa Ceraglioli Oliveira (SP)

COORDENAÇÃO DO TRATADO DE PEDIATRIA

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Fábio Ancona Lopez (SP)

DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA

Joel Alves Lamounier (MG)

COORDENAÇÃO DE PESQUISA

Cláudio Leone (SP)

COORDENAÇÃO DE PESQUISA-ADJUNTA

Gisélia Alves Pontes da Silva (PE)

COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO

Rosana Fiorini Puccini (SP)

COORDENAÇÃO ADJUNTA DE GRADUAÇÃO

Rosana Alves (ES)

Suzy Santana Cavalcante (BA)

Angélica Maria Bicudo-Zeferino (SP)

Silvia Wanick Sarinho (PE)

COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Victor Horácio da Costa Junior (PR)

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

Fátima Maria Lindoso da Silva Lima (GO)

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Jefferson Pedro Piva (RS)

COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS EM PEDIATRIA

Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Victor Horácio da Costa Junior (PR)

Clóvis Francisco Constantino (SP)

Silvio da Rocha Carvalho (RJ)

Tânia Denise Resener (RS)

Delia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)

Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)

Jefferson Pedro Piva (RS)

Sérgio Luis Amantêa (RS)

Gil Simões Batista (RJ)

Susana Maciel Guillaume (RJ)

Aurimery Gomes Chermont (PA)

COORDENAÇÃO DE DOUTRINA PEDIÁTRICA

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Hélcio Maranhão (RN)

COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Luciano Abreu de Miranda Pinto (RJ)

COORDENAÇÃO DE INTERCÂMBIO EM RESIDÊNCIA NACIONAL

Susana Maciel Guillaume (RJ)

COORDENAÇÃO DE INTERCÂMBIO EM RESIDÊNCIA INTERNACIONAL

Herberto José Chong Neto (PR)

DIRETOR DE PATRIMÔNIO

Cláudio Barsanti (SP)

COMISSÃO DE SINDICÂNCIA

Gilberto Pascolat (PR)

Anibal Augusto Gaudêncio de Melo (PE)

Isabel Rey Madeira (RJ)

Joaquim João Caetano Menezes (SP)

Valmin Ramos da Silva (ES)

Paulo Tadeu Falanghe (SP)

Tânia Denise Resener (RS)

João Coriolano Rego Barros (SP)

Maria Sidneuma de Melo Ventura (CE)

Marisa Lopes Miranda (SP)

CONSELHO FISCAL

Titulares:

Núbia Mendonça (SE)

Nélson Grisard (SC)

Antônio Márcio Junqueira Lisboa (DF)

Suplentes:

Adelma Alves de Figueiredo (RR)

João de Melo Régis Filho (PE)

Darci Vieira da Silva Bonetto (PR)

ACADEMIA BRASILEIRA DE PEDIATRIA

Presidente:

José Martins Filho (SP)

Vice-presidente:

Álvaro de Lima Machado (ES)

Secretário Geral:

Reinaldo de Menezes Martins (RJ)