

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Luana de Souza Muniz dos Anjos

Natália da Costa Chiote Pinheiro

Thais Baylão Trevisan

**SÍNDROME PFAPA: UM RELATO DE CASO, SEUS DIAGNÓSTICOS
DIFERENCIAIS E IMPACTO PSICOSSOCIAL**

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Luana de Souza Muniz dos Anjos

Natália da Costa Chiote Pinheiro

Thais Baylão Trevisan

**SÍNDROME PFAPA: UM RELATO DE CASO, SEUS DIAGNÓSTICOS
DIFERENCIAIS E IMPACTO PSICOSSOCIAL**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professor Flávio Roberto Sztajnbock

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Luana de Souza Muniz dos Anjos

Natália da Costa Chiote Pinheiro

Thais Baylão Trevisan

**SÍNDROME PFAPA: UM RELATO DE CASO, SEUS DIAGNÓSTICOS
DIFERENCIAIS E IMPACTO PSICOSSOCIAL**

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

Duque de Caxias

2021

Dedicamos este trabalho a todos os familiares e amigos presentes nessa jornada. Obrigada por acreditarem no nosso potencial e compreenderem nossos momentos de ausência. Ao nosso orientador, Dr. Flávio Sztajnbok por todo o apoio e aprendizado durante esses anos. E a todos os professores e pacientes que passaram por nós durante essa caminhada, obrigada por nos ensinarem tanto.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, Geneci e Gilson, por terem acreditado em mim desde o início, abdicando de qualquer coisa para que eu pudesse alcançar esse sonho. Às minhas irmãs, Mariana e Juliana, por serem a base de tudo, além de serem as minhas maiores incentivadoras e minhas maiores saudades nos meus momentos de ausência. Aos meus outros familiares, em especial ao meu avô Sinval, por tornar esse sonho possível e à minha avó e tia, Carmen e Maria Andreia, por estarem sempre transmitindo pra mim os melhores sentimentos como amor e confiança. Aos meus amigos, que tornaram o caminho muito mais fácil, em especial, ao meu trio amado Natália e Thaís, minhas maiores companheiras nesses 6 anos, sendo minhas parceiras de estudos/trabalhos, de muitas risadas e histórias. Não poderia ter sido diferente nesse TCC, nosso último trabalho juntas. Que orgulho da nossa trajetória. Aos meus professores incríveis por todo conhecimento compartilhado e aos pacientes pela disponibilidade e paciência para que eu pudesse aprender. Muito obrigada! Que eu consiga retribuir e ajudar sempre a todos com todo o meu amor e desejo de fazer o bem através da medicina.

Luana

Aos meus pais, Catia e Edson, por mesmo com a distância, permanecerem sempre ao meu lado, acreditando no melhor de mim, sem medir esforços para minha felicidade. Vocês são a minha maior inspiração, eu devo tudo a vocês! À minha irmã, Carol, por confiar em mim e me trazer calma e boas risadas em meio à rotina caótica. À todos os meus familiares, obrigada pelo incentivo, vocês são o meu porto seguro. Ao meu avô, Binho, minha maior saudade e exemplo de amor, bondade e humildade. Sei que aonde estiver, estará sempre olhando por mim. À todos os amigos que fizeram dos últimos 6 anos, os melhores da minha vida. Obrigada por dividirem as lágrimas e também as inúmeras risadas que demos juntos, vou levar cada um de vocês no meu coração. Não poderia deixar de agradecer, em especial, às minhas maiores companheiras nessa trajetória, Luana e Thais, vocês são a família que ganhei nessa faculdade. Agradeço a todos os professores que me inspiraram a ser o melhor de mim, por me deixarem apaixonada pela medicina e com a sede de deixar o mundo um pouquinho melhor. E por último, mas não menos importante, obrigada à todos os pacientes que passaram por mim, por toda a paciência e aprendizado. Vocês ajudaram a construir a minha história, jamais esquecerei de cada um de vocês. Esse é apenas o início de uma jornada incrível. Obrigada.

Natália

Agradeço à minha família em primeiro lugar. Aos meus pais, Albanéia e Nilton, por sempre acreditarem no meu potencial e nunca duvidarem da minha capacidade e do meu sonho. À minha irmã, Talitha, por ser meu ombro amigo e junto do meu cunhado, Bruno, me presentear com meu sobrinho, afilhado e melhor amigo, Rafael. Vocês fizeram esse trajeto ser sereno e cheio de amor. Aos meus amigos de dentro e fora da faculdade, por tolerarem toda minha ausência e permanecerem com todo companheirismo e incentivo ao longo da jornada. Vocês me dão a força necessária para continuar. Em especial, agradeço à Eduarda, companhia do Ensino Médio que se tornou minha melhor amiga e minha maior certeza. Agradeço também à Luana e Natália, minhas amigas de risadas, choros, de longos 6 anos que se passaram voando ao lado delas, obrigada pela vida e por esse TCC, vocês se tornaram família e conforto quando eu mais precisava. Aos meus mestres e pacientes, todos vocês fazem parte desta conquista e sem vocês nada seria possível!

Thaís

“Neste trabalho contra a doença, começamos não com interações genéticas ou celulares, mas com seres humanos. São eles que tornam a medicina tão complexa e fascinante”

Atul Gawande

RESUMO

Introdução: A síndrome PFAPA, acrônimo para febre periódica (PF), estomatite aftosa (A), faringite (P) e adenite cervical (A), pode ser classificada entre os vários diagnósticos diferenciais que fazem parte da síndrome febril na infância. Contudo, é ainda pouco esclarecida e pesquisada, dificultando seu diagnóstico precoce e gerando ansiedade à família. **Objetivos:** A partir de um relato de caso, descrever a doença e suas principais características, incluindo seu impacto psicossocial na prática médica. **Métodos:** Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura com artigos em inglês e português, no período entre 2006 à 2020, através de pesquisas em bibliotecas virtuais online, comparando as descrições com o nosso caso. **Conclusões:** Apesar de cada vez mais existirem pesquisas sobre o tema, por ser uma doença com diagnóstico de exclusão, ainda é de extrema complexidade o reconhecimento da síndrome, fazendo com que seja tratada erroneamente por anos, gerando efeitos e sequelas psicossociais a longo prazo.

Palavras-chave: “síndrome PFAPA”, “impacto psicossocial”, “diagnósticos diferenciais” e “doença auto-inflamatória”.

ABSTRACT

Background: The PFAPA syndrome, acronym for periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis, can be classified among the several differential diagnoses that are part of childhood febrile syndrome. However, it is still poorly understood and researched, making it difficult to early diagnose and generating anxiety for the family. **Objective:** From a case report, describe the disease and its main characteristics, including its psychosocial impact on medical practice. **Method:** It was accomplished a non-systematic review of the literature in English and Portuguese, in the period between 2006 to 2020, through research on online virtual libraries, comparing the results with our case. **Conclusions:** Although there is more and more research on the subject, as it is a disease with a diagnosis of exclusion, the recognition of the syndrome is still extremely complex, causing de wrong treatment for years, generating long-term psychosocial effects and sequels.

Keywords: “PFAPA syndrome”, “psychosocial impact”, “differential diagnoses” and “autoinflammatory disease”.

LISTA DE ABREVIATURAS

CAPS Febre periódica associada à Criopirina	
FAN Fator anti-nuclear	
FFM Febre familiar do Mediterrâneo	
FR Fator reumatóide	
IFN Interferon	
IgD Imunoglobulina D	
IgE Imunoglobulina E	
IgG Imunoglobulina G	
IgM Imunoglobulina M	
IL Interleucinas	
Kg Quilogramas	
Mg miligramas	
PCR Proteína C reativa	
PubMed Public/Publisher MEDLINE	
SciELO Scientific Eletronic Library Online	
SHID Síndrome da hiperglobulinemia D	
STAT4 Transdutor de sinal e do ativador de transcrição 4	
Th1 T helper 1	
TNF Marcador de necrose tumoral	
TRAPS Síndrome periódica associada ao receptor 1 do fator de necrose tumoral	
VHS Velocidade de hemossedimentação	

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
3. OBJETIVOS	23
3.1 GERAL	
3.2 ESPECÍFICOS	
4. MATERIAIS E MÉTODOS	24
5. RELATO DE CASO	25
6. DISCUSSÃO	29
7. CONCLUSÃO.....	33
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

1. INTRODUÇÃO

A síndrome PFAPA é caracterizada por febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical (acrônimos em inglês de “periodic fever - PF, aphtous stomatitis - A, pharyngitis - P e cervical adenitis – A”), que ocorre principalmente em crianças menores que cinco anos. (FILIPA *et al*, 2012)

A patologia foi descrita pela primeira vez em 1987 por Marshall e colegas sendo inicialmente nomeada de síndrome de Marshall. Em 1989, houve a mudança de nome para síndrome FAPA e, mais posteriormente, PFAPA, enfatizando a febre periódica, já que esta é sua principal característica. (LANIEL *et al*, 2019)

Ainda hoje, a patogenia da síndrome é desconhecida. A PFAPA é uma entidade clínica benigna pertencente ao grupo de doenças auto-inflamatórias, mas que não está relacionada à mutações genéticas. Muitos estudos apontam a doença como uma resposta inata anormal com aumento de interleucina (IL) 1 beta, além de uma provável resposta imune adaptativa tipo Th1. Ainda existe uma possível teoria etiopatogênica de que seria uma doença infecciosa, porém é menos provável já que não há sazonalidade ou adoecimento de contactantes, além de permanecer por anos, o que contribui para que essa teoria seja derrubada. (BARBARA *et al*, 2015; LANIEL *et al*, 2019)

Os estudos de prevalência da doença se mostraram variáveis por todo o mundo. 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 foi observada nenhuma predileção por grupos étnicos específicos e percebeu-se leve predomínio do sexo masculino. Em outro estudo, este na população norueguesa, há 2,3 casos a cada 10.000 crianças de até 5 anos. Não há dados epidemiológicos no Brasil, assim como não há dados epidemiológicos sobre a população adulta com a doença. (MARCO *et al*, 2015; LEONARDO *et al*, 2019)

O diagnóstico da PFAPA é baseado em critérios clínicos estabelecidos dois anos após a descrição da doença por Marshall e sua suspeita deve ser considerada em indivíduos, principalmente crianças, que apresentam quadros de febre sem origem determinada recorrentes e periódicos ou amidalites de repetição, intercalados com períodos assintomáticos, sobretudo em crianças em bom estado geral e com desenvolvimento pondero-estatural mantido. Os achados laboratoriais são inespecíficos e não existem alterações patognomônicas nos exames

complementares, porém são importantes para exclusão de outras possíveis causas de febre periódica. (TERRERI *et al*, 2016)

Os critérios para diagnóstico, apesar de importantes para suspeita, são pouco específicos, visto que outras doenças podem preenchê-los. Portanto, é de extrema importância a exclusão de outras patologias que possam gerar um quadro semelhante à PFAPA, como processos infecciosos, desordens hematológicas, imunodeficiências primárias, síndromes imunodesregulatórias, outras síndromes febris periódicas, principalmente as doenças monogênicas auto-inflamatórias, como Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM), Síndrome da hiperglobulinemia D (SHID), Síndrome Periódica Associada ao Receptor 1 do TNF (TRAPS) e doença de Behçet (TERRERI *et al*, 2016).

Tabela 1: critérios diagnósticos para PFAPA na idade pediátrica ou idade adulta

Idade pediátrica
I. Febre regular recorrente de início antes dos 5 anos de idade
II. Pelo menos 1 dos sintomas abaixo, na ausência de infecção do trato respiratório superior
a) Estomatite aftosa
b) Faringite
c) Linfadenite cervical
III. Exclusão de neutropenia cíclica
IV. Ausência de sintomas no intervalo entre as crises
V. Crescimento e desenvolvimento normais
Idade adulta
I. Febre regular recorrente a partir dos 16 anos de idade
II. Presença de pelo menos 1 dos sintomas abaixo (a e/ou b)
a) Faringite eritematosa
b) Adenite cervical
III. Provas Inflamatórias elevadas nas crises e normais entre elas (PCR, VHS e SAA)
IV. Ausência de sintomas no intervalo entre as crises

PFAPA = Síndrome PFAPA (febre periódica, aftas orais, faringite e adenite cervical).

Fonte: MENDONÇA *et al*, 2019.

O tratamento visa a prevenção e a remissão dos episódios febris além da melhora da qualidade de vida, podendo contar com corticosteroides para o tratamento dos episódios e Colchicina, Cimetidina e anti-IL1 para tratamento profilático. O papel da amigdalectomia permanece controverso, sendo mais indicado para pacientes refratários ao tratamento medicamentoso. A síndrome é benigna, auto-limitada e geralmente se resolve espontaneamente

após 3 a 5 anos do início dos sintomas ou na adolescência, podendo ocorrer recidivas anos mais tarde (VANONI *et al*, 2016)

Tabela 2: medicações para PFAPA e suas posologias

Medicação	Posologias - Crianças	Posologias - Adultos
Prednisona	1 a 2 mg/kg/dia, por 3 a 5 dias	20 mg/dia, por 3 a 5 dias
Cimetidina	20 a 40 mg/dia, 1 a 2 vezes ao dia, por 6 a 8 meses	200 mg/dia, 1 a 2 vezes ao dia, por 6 a 8 meses
Colchicina	0,5 a 1,0 mg/dia	0,5 a 1,0 mg/dia

Fonte: BUENO *et al*, 2019.

Apesar de ser uma doença que gera um impacto significativo na vida do paciente e seus familiares, percebe-se que ainda é pouco pesquisada, discutida e, de difícil diagnóstico, o que leva ao atraso no controle dos sintomas, uso indiscriminado de antibióticos e maior ansiedade para a família. (MENDONÇA *et al*, 2019)

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A síndrome PFAPA, primeiramente nomeada por Marshall em 1987 como Síndrome de Marshall, foi alterada em 1989 por Síndrome FAPA devido à falta de conhecimento sobre a associação clínica da febre recorrente. Foi titulada novamente após observarem que esses episódios de febre periódica e recorrente se apresentavam como o sinal mais característico da patogenia. Assim, foi analisada e incluída no grupo de síndromes febris recorrentes mais comuns na infância, se encaixando no grupo de síndromes auto inflamatórias devido à ausência de significativa quantidade de autoanticorpos ou de células T auto reativas no corpo, podendo excluir a possibilidade de uma origem autoimune. (FEDER et al, 2010; SALAZAR et al, 2010).

A síndrome é constituída de forma autolimitada, possuindo uma clínica característica, se manifestando mais comumente em crianças menores de 5 anos e cessando entre 10 à 12 anos de idade na maioria dos casos, não apresentando predileção por grupos étnicos e raciais. Apesar de ser uma condição rara entre os adultos, a doença pode apresentar recidivas em faixas etárias diferentes da esperada (PADEH et al, 2008).

Apesar da fisiopatologia não totalmente esclarecida, observaram-se elevadas expressões de IL 1-beta, IL 12 e transdutor de sinal e do ativador de transcrição 4 (STAT4), além da redução de IL 10 e receptor de quimiocina CCR1. Essas variantes implicam na intensificação de células apresentadoras de antígenos e ativação de células T CD4+. Reforçando tal informação, notaram-se que durante a crise, há aumento de citocinas inflamatórias como interferon (IFN) gama, marcador de necrose tumoral (TNF) alfa e IL 6 e 18, além de proteínas induzidas por IFN gama como a proteína 10 e monocina. Além disso, nota-se a presença de história familiar positiva para doenças febris em alguns casos relatados, não tendo sido identificado em estudos presença de mutações, o que torna a condição genética questionável na origem da patogenia. (STOJANOV et al, 2011).

A clínica se apresenta por episódios súbitos e recorrentes de febre elevada (temperatura axilar entre 38,5 e 41°C) acompanhada de calafrios com duração de 2 a 7 dias e com queda abrupta, apresentando um intervalo assintomático e repetindo o quadro a cada 2 a 8 semanas, sendo 4 semanas o intervalo mais relatado entre os estudos de coorte. Há uma regularidade evidenciada dos episódios, o que difere de diagnósticos alternativos, corroborando para confirmação diagnóstica.

Associada à febre, úlceras aftosas também estão presentes em 40-80% dos casos, geralmente localizadas nos lábios internos ou na mucosa bucal, podendo ser vistas também na faringe posterior. Essas aftas não costumam ser grandes ou dolorosas, diferente do que ocorre na Síndrome de Behçet, e, além disso, não apresentam cicatrização, sendo uma característica importante a ser identificada no exame físico e que, muitas vezes, acaba passando despercebido pelo examinador.

Outro achado característico é a faringite, que ocorre em 65-100% dos casos, comumente exsudativa, podendo ser unilateral ou não, acompanhadas por adenite cervical e, por vezes, associada às úlceras nas tonsilas palatinas. A adenite acompanha a febre e é comumente manifestada em cadeia cervical superior com linfonodo de aspecto móvel e indolor na ausência de infecção respiratória alta. Além disso, pacientes relatam que sintomas como mal-estar, irritabilidade e mudanças de humor antecedem o início da crise horas antes, sendo um dado interessante para fins diagnósticos (STOJANOV et al, 2011).

Outros sintomas não pertencentes à nomenclatura da síndrome também podem estar associados como, por exemplo, artralgia (11-42%), dor abdominal de baixa-média intensidade (40-65%), cefaleia (18-65%), náuseas e vômitos (18-41%), não possuindo muito valor para elucidação diagnóstica por se tratar de manifestações muito inespecíficas, abrindo mais espaço para diagnósticos diferenciais, confundindo o quadro. Sintomas originadas em outros sítios como diarreia, erupções cutâneas, tosse e coriza são relatadas com pouca frequência em crianças, sendo importante considerar outras síndromes febris. Por outro lado, em um relatório publicado envolvendo 30 adultos e 85 crianças com diagnóstico sugestivo de PFAPA, foi analisado que adultos estão menos propensos à faringite e à regularidade clássica dos episódios de febre, entretanto mais propensos à artralgia, mialgia, dor torácica, cefaleia e alterações oculares e cutâneas.

Não há achado laboratorial que confirme diagnóstico, a identificação da síndrome é pela história clínica de periodicidade, detalhando sobre os sinais e sintomas, buscando relatos, não só de amigdalite infecciosa recorrente, mas também amigdalectomia e úlceras aftosas, além de um minucioso exame físico. Apesar de não ter achado laboratorial que confirme, alterações são encontradas durante as crises que ajudam a corroborar com o diagnóstico como o aumento de proteína C reativa (PCR) e da velocidade de hemossedimentação (VHS), além da presença de leucocitose moderada com neutrofilia, monocitose e linfopenia leves que tendem a ser

normalizadas durante as crises. Outras alterações que podem estar presentes são o aumento não tão significativo da imunoglobulina D, o que difere da SHID, fator antinuclear presente e níveis de procalcitonina apenas tocados, o que difere de infecções bacterianas agudas (LANIEL *et al*, 2019).

É importante ressaltar que se trata de um diagnóstico de exclusão, se iniciando na primeira infância, na maioria dos casos, e que respeita a regularidade da recorrência febril com a presença de estomatite aftosa, faringite e/ou adenite cervical. Importante também excluir outras causas de febre periódica como infecções, doença inflamatória intestinal fulminante, febre de Pel-Epstein no linfoma e neutropenia cíclica, além de infecções do sistema respiratório superior e imunodeficiências. Além disso, é essencial identificar os períodos assintomáticos entre as crises e se certificar de que a criança apresenta um desenvolvimento psicomotor inalterado (HOFER *et al*, 2006).

O fechamento do diagnóstico contribui para um alívio da ansiedade entre os responsáveis por se tratar de uma patologia que interfere muito na qualidade de vida do paciente e dos familiares que o acompanham. Somado a isso, é de extrema importância evitar a realização de exames caros e desnecessários ou tratamentos ineficazes e que podem ser prejudiciais à evolução do paciente. Estudos recomendam a administração de uma dose oral única de 1-2 mg/kg de Prednisolona ou Prednisona no momento da crise febril. O diagnóstico deve ser reconsiderado caso a febre retorne após a administração de 2 mg/kg de glicocorticoide por episódio, respeitando a dose máxima de 60 mg (SILBER *et al*, 2017).

A síndrome de PFAPA, por não possuir uma etiofisiopatologia bem estabelecida, além de suas variadas manifestações clínicas apresenta uma gama de diagnósticos diferenciais a serem considerados, ressaltando a importância do detalhe clínico para realizar um afunilamento até o diagnóstico. Como se trata de uma doença cuja principal característica é a regularidade da sua febre recorrente, é importante diferenciá-la dos principais distúrbios infantis que também cursam com tal característica. Sendo elas, a neutropenia cíclica e as síndromes de febre periódica monogênica que consiste na SHID, TRAPS, FFM e Febre Periódica associada à Criopirina (CAPS).

A Neutropenia Cíclica é uma patologia infantil com febre periódica que cursa com um ciclo clínico de aproximadamente 21 dias, diferente da PFAPA cujo ciclo é de aproximadamente 28 dias. Outro achado clínico que pode auxiliar na escolha do diagnóstico é

a presença de uma doença gengival extensa oriunda da Neutropenia cíclica, o que difere das úlceras aftosas limitadas e intermitentes vistas na Síndrome PFAPA.

Já na SHID, há relatos frequentes de diarreia e vômitos desencadeados por episódios de estresse ou redução da imunidade, além de linfadenopatia localizada em áreas diferentes da cadeia cervical, quadro não condizente com o da Síndrome PFAPA.

Na FFM, costuma-se ver um quadro de episódios febris com uma ocorrência aleatória, não respeitando a regularidade das crises como encontrado na PFAPA. Além disso, na Febre Familiar do Mediterrâneo, as crises são mais curtas, não acompanhadas de amigdalites e que não respondem à dose única de corticoide, além de haver relatos de abdomes agudos e/ou artrite.

Na TRAPS, as crises normalmente persistem por mais de 1 semana e podem estar presentes manifestações periorbitárias, erupções cutâneas migratórias e mialgias, quadros não sugestivos de PFAPA.

Por último, na CAPS, encontra-se uma extensa forma de manifestação da doença, variando desde formas brandas, se apresentando como febre, artralgia e alterações cutâneas, até formas graves ou até mesmo fatais, como perdas auditivas, meningite e alterações ósseas.

Tabela 3: características clínicas e terapia de escolha das principais síndromes de febre periódica

	FFM	SHID	TRAPS	NOMID	FCAS
Herança	Recessiva	Recessiva	Dominante	Dominante	Dominante
Gene	MEFV	MVK	TNFRSF1A	CIAS1	CIAS1
Episódios de febre	1 a 3 dias	3 a 7 dias	>1 semana	Curso contínuo com exacerbações pouco frequentes	<24 h
Manifestações cutâneas	Eritema erisipeloide	Eritema maculopapular, petequial ou purpúrico	Eritema erisipeloide	Rash urticariforme	Rash urticariforme
Manifestações oculares	Incomum	Incomum	Conjuntivite ou edema periorbitário	Conjuntivite, uveíte, papiledema, amaurose progressiva	Conjuntivite
Manifestações musculoesqueléticas	Monoartrite episódica, sarcoidose	Artralgia, poliartrite não erosiva	Mialgia migratória, artralgia, monoartrite não erosiva	Alargamento epifisário/patelar, elevação periosseal, artrite crônica	Mialgias, artralgias
Manifestações abdominais	Peritonite asséptica – 85%	Dor abdominal, vômitos e diarreia	Dor abdominal, peritonite, diarreia, obstipação	Hepatoesplenomegalia nas exacerbações	Náuseas
Peculiaridades clínicas	Pleurite, pericardite assintomática, dor escrotal	Adenopatia cervical, elevação de IgD, elevação de mevalonato urinário	Pleurite	Retardo mental, meningite asséptica crônica, cefaleia, surdez neurosensorial	Cefaleia
Amiloidose	Comum, risco varia com o genótipo, gênero e fatores ambientais	Muito raro	Descrita em 10% dos casos	Descrita na minoria dos pacientes que alcançam a vida adulta	Incomum
Tratamento	Colchicina, esteroides para mialgia	AINES, esteroides, etanercepte, estatinas	AINES, esteroides, etanercepte refratária	Anakinra	Proteção do frio, anakinra, AINES

FFM: febre familiar do Mediterrâneo; SHID: síndrome hiper-IgD; TRAPS: síndrome periódica associada ao receptor de TNF; NOMID: doença inflamatória multissistêmica de início neonatal; FCAS: síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio.

Fonte: adaptado de Jesus e Oliveira.¹³

Fonte: SILBER et al, 2017

O tratamento da síndrome PFAPA é variável e, muitas vezes, opcional por se tratar de um quadro geralmente autolimitado, dependendo de questões como o grau do impacto familiar que a patologia causa, qual a preferência e a disponibilidade dos responsáveis, além de se certificar dos possíveis efeitos colaterais das terapias propostas. (SILBER et al, 2017)

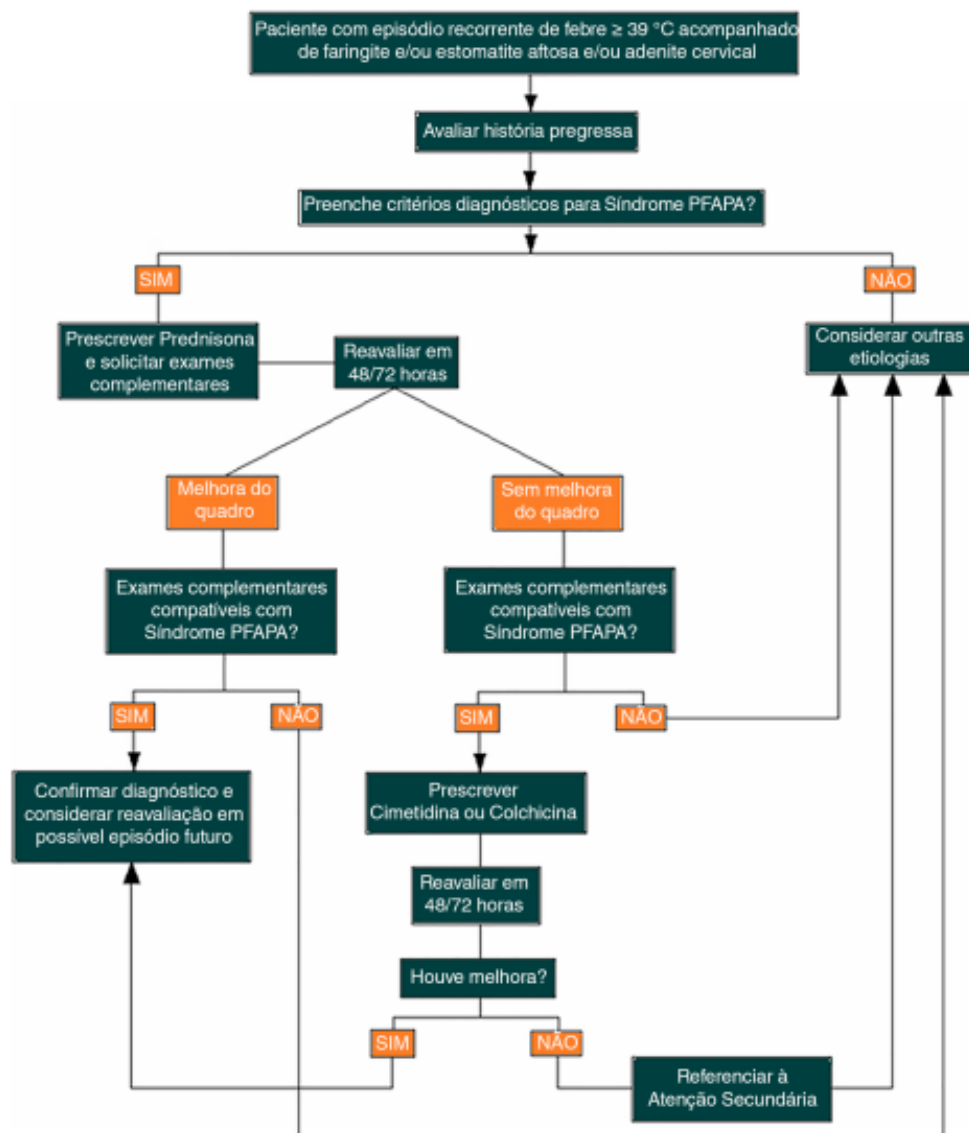
O objetivo principal da terapia é reduzir os episódios febris, colaborando para redução dos outros sintomas característicos. Caso o profissional, junto com a família, estabeleça iniciar o tratamento, a primeira linha é a terapia com glicocorticoide, optando por Prednisona 1-2 mg/kg por via oral no momento de início da crise febril se inicia. Com essa medida, espera-se a redução da febre em poucas horas e o desaparecimento dos outros sintomas como a estomatite aftosa e adenite cervical em poucos dias. Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam retorno da febre, necessitando de uma nova dose de corticoide após 12 a 24 horas (respeitando a dose máxima de 60 mg) e outra porcentagem pode apresentar um aumento da frequência dos

episódios com o medicamento, podendo ser testada a administração de Cimetidina ou Colchicina como terapia profilática para as crises ou a tonsilectomia como tentativa de terapia curativa. Os efeitos colaterais ao corticoide mais comumente referidos são inquietação e perturbações do sono e caso o paciente necessite de mais de 2 mg/kg por episódio, outra síndrome de febre periódica deve ser considerada (BUTBUL et al., 2016).

Sobre a terapia profilática, não há estudos quantitativamente satisfatórios sobre seus benefícios, porém alguns estudos de coorte mostraram que aproximadamente 25% dos pacientes tiveram resolução total dos episódios febris com o uso da Cimetidina e 24 a 32% referiram melhora parcial da frequência e da gravidade do quadro. A dose da Cimetidina é de 20 a 40 mg/kg/dia divididos a cada 12 horas, respeitando uma dose máxima de 1,2 g/dia, sendo de uso contínuo por pelo menos 6 a 12 meses. Já a Colchicina tem a dose recomendada de 0,6 a 1,2 mg/dia para crianças de 4 a 6 anos e 1,2 a 1,8 mg/dia para crianças acima de 6 anos, sendo eficaz para a redução do número de episódios de PFAPA em alguns estudos. Os pacientes submetidos à amigdalectomia são aqueles refratários às terapias medicamentosas e que ainda possuam muitas crises, se tornando algo incapacitante (BUTBUL et al., 2016).

Por fim, estudos mais recentes mostraram uma correlação entre a interleucina 1 beta e as crises de PFAPA, testando o uso de antagonistas de IL-1 e observando seus efeitos em um grupo bem reduzido de pacientes. Foi administrado Anakinra, um antagonista de IL-1 recombinante em uma baixa dose de, aproximadamente 0,5 mg/kg e foi observado melhora clínica e laboratorial em todos os pacientes do estudo (YAZGAN et al, 2012).

Figura 1: Proposta de fluxograma para diagnóstico e conduta da síndrome PFAPA na Atenção Primária à Saúde



Fonte: BUENO *et al*, 2019

3. OBJETIVO

3.1 GERAL

Descrever um relato de caso sugestivo de PFAPA, atendido no Hospital Universitário Pedro Ernesto em setembro de 2020, abordar seus diagnósticos diferenciais, analisando seu impacto na esfera familiar e psicossocial.

3.2 ESPECÍFICOS

- 3.2.1 Apresentar um relato de caso sugestivo de PFAPA;
- 3.2.2 Identificar os principais diagnósticos diferenciais;
- 3.2.3 Descrever as dificuldades no diagnóstico da doença;
- 3.2.4 Descrever o tratamento de forma geral;
- 3.2.5 Discutir o impacto psicossocial gerado pela doença no paciente e familiares.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A partir do relato de caso sobre a síndrome de PFAPA, será realizada uma revisão não sistemática da literatura sobre o tema, através de pesquisas em bibliotecas virtuais online como SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e PubMed (Public/Publisher MEDLINE), utilizando os seguintes descritores: “Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis”, “PFAPA”, “Síndrome de Febre Periódica, Estomatite Aftosa, Faringite e Adenite cervical”, “Autoinflammatory syndromes”. Apenas foram selecionados artigos dentro do período de 2006 a 2020 e nos idiomas português e inglês. Foram encontrados 28 artigos, mas apenas 17 foram incluídos no trabalho, pois colaboravam, de forma mais direta, com as questões discutidas sobre o relato de caso.

A metodologia se apresenta como um relato de caso cuja história clínica foi desenvolvida e acompanhada por consultas ambulatoriais reumatológicas da equipe médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto, no ano de 2020.

As informações foram obtidas através de um acompanhamento por meio de consultas com anamnese e exames físicos descritos de forma minuciosa com o paciente e sua responsável, além de revisão de prontuário, análise dos exames complementares aos quais o paciente foi submetido, e revisão da literatura sobre o tema.

5. RELATO DE CASO

Paciente J.P.B.C.V.T., sexo masculino, branco, 10 anos de idade no momento da consulta, morador do Rio de Janeiro, estudante, deu entrada no Hospital Universitário Pedro Ernesto acompanhado de sua mãe para consulta de retorno no dia 11/09/2020, com a queixa principal de “febre, vômito e dor de garganta”.

Sua responsável relatou que, com apenas um ano de idade, o paciente iniciou quadros de febre alta, vômitos, odinofagia com grande hiperemia amigdaliana e mialgia com duração que variava entre 3 à 4 dias, duas vezes por mês (15 em 15 dias), acompanhados de dor abdominal apenas nos momentos de febre. Mãe refere também halitose e epigastralgia durante madrugada e nega emagrecimento. Sua última crise, no momento da consulta, havia ocorrido há, em média, um mês.

Durante as crises, o paciente se dirigia à emergência, onde recebeu muitas vezes o diagnóstico de amigdalite bacteriana, sendo receitados antibióticos como Penicilina Benzatina, Amoxicilina e Amoxicilina Clavulanato, além de analgésicos/antipiréticos (dipirona e paracetamol), anti-inflamatórios (nimesulida) e antieméticos (bromoprida). No decorrer desses episódios e também fora das crises, múltiplos Swabs de orofaringe foram realizados, todos com resultado negativo.

Com 7 anos, o paciente iniciou o uso de corticoide de forma contínua, o que diminuiu a duração das crises e alongou os intervalos intercríticos, porém relatou agitação psicomotora como efeito adverso. Com isso, a medicação foi trocada para Cimetidina, no entanto, o paciente apresentou diarreia, náuseas e vômitos, tendo seu uso interrompido também.

Foi realizada amidalectomia associada a adenectomia em 2019, aos 9 anos, indicada para melhora das “amigdalites de repetição” que ainda não possuíam diagnóstico fechado. Após a cirurgia, o quadro evoluiu com a formação de úlceras e aftas dolorosas e hiperemiadas em mucosa oral, de forma recidivante durante as crises, como mostrado na imagem a seguir.

Imagem 2: estomatite aftosa



Fonte: SILBER et al, 2017

O paciente possui histórico de imunizações atualizado e sua única outra comorbidade até o momento é uma rinite alérgica. Sua história fisiológica, alimentar e familiar não têm alterações.

Já possuía, no momento da consulta, exames laboratoriais que buscavam excluir outros diagnósticos diferenciais, tanto no momento fora da crise, como em crise, demonstrada a seguir em tabela:

Tabela 4: resultado dos exames fora da crise e em crise

	Fora da crise (01/06/2019)	Em crise (17/08/2020)
Hemograma completo	Sem alterações	Aumento de neutrófilos e de monócitos
Fator reumatóide	Inferior a 11,3 UI/ml	Inferior a 11,3 UI/ml
Anti-DNA nativo	Não reagente	Não reagente
FAN	Não reagente	Não reagente
PCR ultra-sensível	0,064 mg/dl	15,53 mg/dl
VHS na 1ª hora	10 mm	37 mm
Epstein Baar vírus IgG/ IgM	-	Não reagentes
Citomegalovírus IgG	-	Reagente
Citomegalovírus IgM	-	Não reagente
Herpes Simplex 1 e 2 IgG	-	Reagente
Herpes Simplex 1 e 2 IgM	-	Não reagente
Cultura de orofaringe	-	Negativa para <i>Streptococcus beta hemolítico do grupo A.</i>
Antitreptolisina O	Inferior a 53 Ui/ml	-
IgG total	1316 mg/dl	-
IgD total	38,3 mg/dl	-
IgM total	66,4 mg/dl	-
IgE total	294 kU/L	-
Anti transglutaminase IgG	Inferior a 0,6 Uml	-
Anti endomísio IgG	Não reagente	-
Anti gliadina IgG	Não reagente	-
Imunofenotipagem leucocitária	População linfocitária predominante, com discreto aumento da população T duplo negativa, mas expressão fenotípica habitual	-
Eletroforese de proteínas	Leve aumento de Beta1 globulina	-

Fonte: tabela de propriedade dos próprios autores

Além destes exames, possuía lipidograma, função renal, hepática e tireoidiana sem alterações de anos anteriores.

Ao exame físico, a criança pesava 45,100 kg, com estatura de 1,49 m, IMC 20,3 kg/m², pressão arterial de 98 x 59 mmHg e taxometria de 36,1 °C. Em consulta, paciente se encontrava fora do momento de crise, em bom estado geral, localizado em tempo e espaço e sem nenhuma alteração na revisão de órgãos.

Na consulta, foi solicitado, então, para maior compreensão e diagnóstico de sua doença, painel genético para doenças auto-inflamatórias e dosagem da proteína C amilóide. Além disso, foi prescrito Colchicina 0,5 mg (01 comprimido pela manhã) de forma contínua como tentativa de diminuição de quantidade das crises, Omeprazol 20 mg (01 comprimido pela manhã em jejum) para sua epigastralgia, Albendazol 400 mg (01 comprimido por dia durante 05 dias) por quadro de náuseas, vômitos e diarreia, tratando uma possível infecção parasitológica e Prednisona 40 mg (01 comprimido por 05 dias durante as crises).

Ficou muito evidente durante a consulta o enorme efeito psicossocial gerado pela doença, tanto no paciente, quanto em sua família, principalmente em sua mãe, presente no momento da consulta. Em diversos momentos, foi descrito que o paciente estava ausente da rotina habitual para escolares de sua idade, tanto em relação às atividades escolares como sociais.

Além disso, o excesso de preocupação da família com a criança trazia inúmeros conflitos familiares, gerando um prejuízo psicológico e social ainda mais evidente na mesma. O excesso de gastos financeiros também foi um ponto abordado inúmeras vezes, diante do excesso de exames e medicações realizadas. Antes da suspeita diagnóstica de síndrome PFAPA, o paciente chegou a receber Penicilina Benzatina 14 vezes em apenas um ano, resultando em medo da doença e mais sequelas psicológicas, mais uma vez demonstrando que a falta de estudos e de conhecimento da síndrome gera um impacto psicossocial muitas vezes de maior tamanho que a própria doença.

6. DISCUSSÃO

O caso clínico descrito traz a PFAPA como uma das principais hipóteses diagnósticas ao se tratar de um quadro de episódios febris recorrentes com início antes dos cinco anos, tendo como principal característica o caráter periódico e associação com odinofagia. As úlceras aftosas em mucosa oral são compatíveis com a estomatite aftosa que ocorre na síndrome e a dor abdominal também pode estar presente. Nos períodos intercríticos, o paciente se mantinha sem queixas exceto pela ansiedade do mesmo e da família ao aguardar novas crises, sem um diagnóstico definitivo.

Diante do quadro e da falta de diagnóstico, o paciente recebeu inúmeros antimicrobianos, porém, apesar dos exames laboratoriais mostrarem leucocitose e aumento dos marcadores inflamatórios (PCR e VHS), o swab de orofaringe, que chegou a ser realizado múltiplas vezes, não mostrou evidências de infecções bacterianas.

Além disso, o quadro de febre e dor intensa levou ao uso indiscriminado de anti-inflamatórios e analgésicos o que pode levar a efeitos colaterais como gastrite, o que poderia justificar a epigastria referida pelo paciente durante as crises.

Não há um exame laboratorial específico para o diagnóstico de PFAPA porém, em toda suspeita da síndrome, devem ser realizados exames laboratoriais para a exclusão de outras doenças com quadros clínicos semelhantes como a Amigdalite Recidivante, a Neutropenia Familiar Cíclica, a Febre Familiar do Mediterrâneo, e a Síndrome de Hiperglobulinemia D e a Doença de Behçet.

A ineficácia do tratamento com antimicrobianos associada às culturas negativas em orofaringe afastam o diagnóstico de amigdalite infecciosa. Os exames laboratoriais trazidos no dia da consulta são inespecíficos, mostrando apenas uma piora do padrão inflamatório nos períodos de crise.

A neutropenia cíclica é um dos principais diagnósticos diferenciais devido à semelhança no quadro clínico. Seu diagnóstico é dado pela mensuração seriada de hemograma, uma vez ao dia, três vezes por semana ao longo de três semanas com demonstração da ciclicidade nos níveis dos neutrófilos. No caso do paciente descrito, o hemograma evidenciava um aumento discreto de neutrófilos durante as crises, o que não é característico desta patologia. Outro exame, menos

utilizado, é o sequenciamento dos genes envolvidos na neutropenia cíclica. (MENDONÇA *et al*, 2019)

A análise genética não é indicada rotineiramente para todos os casos suspeitos devido ao seu alto custo e ao caráter benigno e autolimitado da doença. Entretanto, nos casos refratários, em que há dúvida no diagnóstico, ela pode ser benéfica ao sugerir outras doenças auto-inflamatórias. Como o caso apresentado obteve refratariedade à múltiplos tratamentos sem melhora ao longo dos anos, foi solicitado o teste genético.

A proteína amiloide A sérica, também solicitada na consulta, é uma proteína de fase aguda, sintetizada e secretada pelo fígado após estimulação por citocinas pro inflamatórias como a IL-1, a IL-6 e o TNF- α . Estudos mostraram que a mesma pode apresentar-se elevada durante as crises de PFAPA.

Outros importantes diagnósticos diferenciais são a Febre Familiar do Mediterrâneo que, apesar de cursar com febre periódica, não costuma estar associada à faringite e aftas orais e as imunodeficiências primárias, que ao contrário da PFAPA e das outras doenças auto inflamatórias, cursam com infecções confirmadas, principalmente por germes capsulados e vírus. Na suspeita, foi realizada dosagem de imunoglobulinas para Citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e Herpes Simplex 1 e 2 além de imunofenotipagem sérica, todos sem alterações agudas. (MENDONÇA *et al*, 2019)

A síndrome de Hiperimunoglobulinemia D, apesar de apresentar um quadro clínico que se assemelha ao descrito, é caracterizada pela elevação da concentração sérica de IgD (>100 IU /ml), que não está presente. E por fim, não há manifestações clínicas suficientes que sugiram doença de Behçet.

O tratamento da síndrome PFAPA é controverso e motivo de grande debate científico. Geralmente, visa a prevenção e a remissão dos episódios febris e a melhora da qualidade de vida. Os corticosteroides têm um efeito significativo sobre os sintomas, apenas uma única dose de prednisona ou Prednisolona (1-2mg/Kg) pode conduzir em poucas horas à resolução dos episódios febris. Esta é a terapêutica médica mais eficaz, no entanto não previne futuras recorrências e alguns estudos levantam a hipótese de poder encurtar os intervalos das crises. (SILBER *et al*, 2017)

Nas crianças que não respondem ao corticoide, a segunda opção é a Cimetidina, que age como um regulador imunológico que aumenta a produção de interferon e modula a liberação de citocinas e do fator quimiotático dos neutrófilos. Apesar da tentativa, o paciente não tolerou seu uso devido aos efeitos colaterais.

O papel da tonsilectomia permanece controverso sendo uma alternativa para pacientes não responsivos à farmacoterapia e com hipertrofia de tonsilas. Muitos estudos relatam redução do número de episódios ou até resolução completa da síndrome PFAPA com essa abordagem.

Como o paciente não tolerou o tratamento com corticosteroides ou Cimetidina e não obteve melhora com a tonsilectomia, foi proposta uma nova terapia com uso de Colchicina, um anti-inflamatório, bloqueador da migração e adesão neutrofílica, mas cujo correto mecanismo de ação ainda é desconhecido. A Colchicina é a droga de escolha no tratamento da FFM e Doença de Behçet, e alguns pacientes com Hiper IgD também podem apresentar resposta parcial à Colchicina. Na PFAPA, ela é eficaz em reduzir o número de crises, principalmente naqueles portadores de variantes genética no gene MEFV.

Nos casos refratários ao tratamento clínico e à amidalectomia, pode-se recorrer ao uso de imunobiológicos que bloqueiam a produção excessiva de interleucina 1. Dos disponíveis no mercado, há descrição na literatura apenas do uso de Anakinra e Canakinumabe no tratamento de PFAPA em crianças e adultos.

É importante ressaltar o impacto que a síndrome teve na rotina do paciente como, por exemplo, nas atividades escolares, em sua vida social, familiar e nas horas de lazer, prejudicando então seu desempenho e contato com outros indivíduos da mesma faixa etária dentro do ambiente escolar cujo papel é essencial para o desenvolvimento psicossocial.

Além disso, foi bem evidenciado que o excesso de preocupação dos familiares com o paciente e a ansiedade com as crises e a falta de diagnóstico estavam gerando conflitos familiares, reforçando ainda mais o impacto da doença não apenas no âmbito físico, mas também em uma esfera psicossocial e financeira, considerando os gastos excessivos em exames diagnósticos e tratamentos.

O diagnóstico continua sendo o maior desafio, tornando-se notória a necessidade de ampliar as informações acerca da síndrome, permitindo uma maior compreensão da mesma

pelos profissionais da saúde e, portanto, um diagnóstico mais precoce ao encontrarem casos sugestivos.

Uma vez diagnosticada é fundamental explicar aos pais esta condição, para os tranquilizar, orientar e evitar tratamentos ineficazes, hospitalizações e investigações desnecessárias.

7. CONCLUSÃO

A síndrome PFAPA é considerada uma patologia com uma etiologia ainda não totalmente esclarecida, que deve ser sempre incluída como diagnóstico diferencial de síndromes febris, principalmente em pacientes que não melhoram após uso de antibióticos ou anti-inflamatórios. Esta doença tem um diagnóstico desafiador devido às diversas condições clínicas que se assemelham às outras enfermidades auto inflamatórias, cujas etiologias também não são tão bem reconhecidas pela literatura, o que leva ao atraso no diagnóstico e consequentemente, maior ansiedade para o paciente e sua família. Diante disso, torna-se essencial o maior conhecimento da mesma por parte dos profissionais de saúde afim de evitar intervenções médicas excessivas e desnecessárias.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. *Rheumatol Int*. 2019 Jan;39(1):29-36. doi: 10.1007/s00296-018-4105-2. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30019226.

Bueno LA, Paiva DM, Carvalho PHP. Síndrome PFAPA: Diagnóstico e Tratamento na Atenção Primária à Saúde. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2019;14(41):1815. [https://doi.org/10.5712/rbmfc14\(41\)1815](https://doi.org/10.5712/rbmfc14(41)1815)

Butbul Aviel Y, 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.

Cattalini M., Soliani M., Rigante D., Lopalco G., Iannone F., Galeazzi M., *et al.* (2015). 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, 570418. <https://doi.org/10.1155/2015/570418>

Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010 Feb;99(2):178-84. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x. Epub 2009 Nov 4. PMID: 19889105.

Hofer M, Mahlaoui N, Prieur AM. A child with a systemic febrile illness – Differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(4):627–40. Review. PMID: 16979528.

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. doi: 10.1155/2015/563876. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26457006; PMCID: PMC4589634.

Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, *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.

Mendonça LO, Dias GMFS, Sousa NC, Francesco R, Castro FFM, Barros MT. Síndrome PFAPA (febre periódica, aftas orais, faringite e adenite cervical) em crianças e adultos. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(1):29-36 Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=965

Moreira, F., Pereira, G., Marçal, N., Guimarães, J., & Miranda, D. (1). Síndrome PFAPA - Caso clínico. *Revista Portuguesa De Otorrinolaringologia E Cirurgia De Cabeça E Pescoço*, 50(2), 165-169. <https://doi.org/10.34631/sporl.95>

Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic Fever Accompanied by Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA Syndrome) in Adults. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(5):358-60. Disponível em: <https://www.ima.org.il/MedicineIMAJ/viewarticle.aspx?year=2008&month=05&page=358>

Silber F, Silber M, Santo DAE. Síndrome PFAPA e as febres periódicas da infância: relato de caso. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.* 2017;19(4):227-31. Disponível em <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/26846/pdf>

Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA *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 U S A.* 2011 Apr 26;108(17):7148-53. doi: 10.1073/pnas.1103681108. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21478439; PMCID: PMC3084055.

TERRERI, Maria Teresa R.A. et al. Diretrizes de conduta e tratamento de síndromes febris periódicas: síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite. *Rev. Bras. Reumatol.* [online]. 2016, vol.56, n.1, pp.52-57. ISSN 1809-4570. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.005>. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbr/v56n1/0482-5004-rbr-56-01-0052.pdf>

Vanoni, F., Theodoropoulou, K. & Hofer, M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol* 14, 38 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0101-9>.

Yazgan H, Keleş E, Yazgan Z, Gebeşçe A, Demirdöven M. C-reactive protein and procalcitonin during febril attacks in PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012 Aug;76(8):1145-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.04.022. Epub 2012 Jun 1. PMID: 22658448.

Yparraguirre ITR, Aires RT, Rondon AV, Guimarães LER, Rodriguez SCRy, Figueiredo RP.
Síndrome PFAPA: Relato de caso e revisão da literatura. Resid Pediatr. 2019;9(3):302-304
DOI: 10.25060/residpediatr-2019.v9n3-20