

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Síndromes Febris Recorrentes e Autoinflamação: da semiologia ao tratamento

Catarina Aguiar Pinto Madeira

M

2025



Síndromes Febris Recorrentes e Autoinflamação: da semiologia ao tratamento

Revisão Bibliográfica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina

Submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Estudante:

Catarina Aguiar Pinto Madeira, Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço eletrónico: catarina.a.p.madeira@gmail.com

Orientadora:

Dra. Carla Alexandra Freitas Zilhão

Assistente Hospitalar Graduada, Serviço de Pediatria, Centro Materno-Infantil do Norte, ULS

Santo António, Porto, Portugal

Coordenadora da Unidade de Reumatologia Pediátrica, Centro Materno-Infantil do Norte

Docente Convidada de Pediatria do Mestrado integrado em Medicina, Instituto Ciências

Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço Eletrónico: u06467@chporto.min-saude.pt

Coorientadora:

Prof. Doutora Liane Correia Costa

Assistente Hospitalar Graduada, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Centro Materno-Infantil do

Norte, ULS Santo António, Porto, Portugal

Professora Auxiliar Convidada de Pediatria do Mestrado integrado em Medicina, Instituto

Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço eletrónico: lianecosta.cmin@chporto.min-saude.pt

Porto, Junho de 2025

Declaração de Integridade

Autora | Catarina Madeira

Orientadora | Dra. Carla Zilhão

Coorientadora | Prof. Doutora Liane Correia-Costa

Porto, Junho de 2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Doutora Carla Zilhão e coorientadora Professora Doutora Liane Correia-Costa por toda a disponibilidade e apoio na realização deste trabalho ao longo dos últimos meses. Obrigada por todas as sugestões e correções, foram cruciais para a elaboração desta dissertação.

Agradeço à minha família e amigos pela presença e apoio constantes ao longo destes 6 anos, sem os quais nada seria possível.

RESUMO

A febre é um motivo frequente de recurso aos cuidados de saúde em idade pediátrica, sendo a maioria dos casos atribuída a infeções virais autolimitadas. Após exclusão de causas infecciosas, devem ser consideradas etiologias menos frequentes, como oncológicas e reumatológicas.

Na presença de três ou mais episódios de febre inexplicada num período de seis meses, com um intervalo mínimo de sete dias entre si, consideramos que estamos perante febre recorrente, que se pode associar a autoinflamação e enquadrar numa das várias doenças autoinflamatórias.

As doenças autoinflamatórias constituem um grupo de patologias resultante de disfunções da imunidade inata, que conduzem a uma desregulação da resposta inflamatória, sem identificação de autoanticorpos.

O avanço das técnicas genéticas permitiu identificar mutações patogénicas associadas a diversas doenças autoinflamatórias monogénicas, como a febre mediterrânica familiar (FMF), o défice da mevalonato quinase (MKD), as síndromes febris periódicas associadas à criopirina (CAPS) e a síndrome febril periódica associada ao receptor-1 do TNF (TRAPS).

A multiplicidade de sintomas, a raridade destas patologias e o aumento do número de entidades abrangidas neste espectro tornam o seu diagnóstico bastante desafiante. Contudo, o diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para prevenir complicações graves a longo prazo, como a amiloidose AA, e para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico dos doentes. Deste modo, torna-se relevante abordar as síndromes febris recorrentes, focando os pontos essenciais desde a suspeita diagnóstica até ao tratamento.

Objetivos: Pretende-se realizar uma revisão bibliográfica narrativa para apresentar, de forma sistematizada, a informação mais relevante presente na literatura publicada nos últimos 10 anos acerca das síndromes febris recorrentes em idade pediátrica, em particular as formas monogénicas (FMF, TRAPS, CAPS, MKD), desde a abordagem diagnóstica ao tratamento.

Metodologia: Para esta revisão bibliográfica narrativa, foi realizada uma pesquisa bibliográfica recorrendo às plataformas PubMed e ScienceDirect. Posteriormente, foi efetuada a seleção dos artigos científicos redigidos em língua inglesa, com data de publicação nos últimos 10 anos.

Palavras-chave: *Recurrent febrile syndromes, Autoinflammatory diseases, Children e Clinical approach*

ABSTRACT

Fever is a common reason for seeking healthcare in the pediatric population, with the majority of cases attributed to self-limited viral infections. After excluding infectious causes, less common etiologies such as oncological and rheumatological disorders should be considered.

Recurrent fever is defined as three or more episodes of unexplained fever within a six-month period, with a minimum interval of seven days between episodes. This pattern may be associated with autoinflammatory processes and could be indicative of one of several autoinflammatory diseases.

Autoinflammatory diseases are a group of disorders caused by dysfunctions in the innate immune system, leading to an unregulated inflammatory response in the absence of identifiable autoantibodies.

Advances in genetic techniques have allowed the identification of pathogenic mutations associated with various monogenic autoinflammatory diseases, including familial Mediterranean fever (FMF), mevalonate kinase deficiency (MKD), cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), and tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS).

The broad spectrum of symptoms, the rarity of these disorders, and the increasing number of conditions within this spectrum make diagnosis particularly challenging. However, early diagnosis and treatment are essential to prevent severe long-term complications, such as amyloidosis AA, and to improve both prognosis and quality of life. Therefore, it is important to address recurrent febrile syndromes in children, emphasizing the key aspects from diagnostic suspicion to therapeutic strategies.

Objectives: This narrative literature review aims to synthesize the most relevant information from the literature published over the last 10 years on recurrent febrile syndromes in the pediatric population, with a specific focus on monogenic forms (FMF, TRAPS, CAPS, MKD), from diagnostic approach to treatment.

Methodology: A bibliographic search was conducted using the PubMed and ScienceDirect databases. Scientific articles written in English and published within the last 10 years were selected for inclusion.

Keywords: Recurrent febrile syndromes, Autoinflammatory diseases, Children, Clinical approach.

ABREVIATURAS

ADDI - Autoinflammatory Disease Damage Index

AIDAI - Autoinflammatory Disease Activity Index

CAPS - Síndromes febris periódicas associadas à criopirina

CINCA - Síndrome neurológica, cutânea e articular crónica infantil

crFMF - Febre mediterrânica familiar resistente à colchicina

EULAR- Aliança Europeia de Associações de Reumatologia

FCAS - Síndrome autoinflamatória familiar induzida pelo frio

FMF - Febre mediterrânica familiar

HIDS - Síndrome de hiper IgD

INSAID - International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases

MKD - Deficiência de mevalonato quinase

MWS - Síndrome de Muckle-Wells

NOMID - Doença inflamatória multissistémica de início neonatal

PFAPA - Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis

TRAPS - Síndrome febril periódica associada ao receptor-1 do TNF

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO.....	1
2.	METODOLOGIA.....	1
3.	FEBRE RECORRENTE	2
3.1	DEFINIÇÃO.....	2
3.2	ABORDAGEM	2
3.3	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	3
4.	DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS.....	5
4.1	DEFINIÇÃO.....	5
4.2	CLASSIFICAÇÃO, FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	6
4.2.1	Febre Mediterrânea Familiar	7
4.2.2	Síndrome Febril Periódica Associada ao Receptor-1 do TNF	8
4.2.3	Deficiência de Mevalonato Quinase.....	8
4.2.4	Síndromes Febris Periódicas Associadas à Criopirina.....	9
4.3	DIAGNÓSTICO	10
4.4	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA.....	12
4.5	TRATAMENTO	13
4.5.1	Febre Mediterrânea Familiar	14
4.5.2	Síndrome Febril Periódica Associada ao Receptor-1 do TNF	16
4.5.3	Deficiência de Mevalonato Quinase.....	17
4.5.4	Síndromes Febris Periódicas Associadas à Criopirina.....	18
4.6	VACINAÇÃO.....	19
4.7	COMPLICAÇÕES.....	20
5.	CONCLUSÃO.....	21
6.	TABELAS.....	21
	Tabela I.....	21
	Tabela II.....	23
	Tabela III.....	24
	Tabela IV	24
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

1. INTRODUÇÃO

A febre é um motivo frequente de recurso aos cuidados de saúde em idade pediátrica, sendo a maioria dos casos atribuída a infeções virais autolimitadas. Após exclusão de causas infecciosas, devem ser consideradas etiologias menos frequentes, como oncológicas e reumatológicas.

Na presença de três ou mais episódios de febre inexplicada num período de seis meses, com um intervalo mínimo de sete dias entre si, consideramos que estamos perante febre recorrente, que se pode associar a autoinflamação e enquadrar numa das várias doenças autoinflamatórias, resultantes de disfunções da imunidade inata, que conduzem a uma desregulação da resposta inflamatória, sem identificação de autoanticorpos.

Os avanços da genética médica e biologia molecular permitiram identificar mutações patogénicas associadas a diversas doenças autoinflamatórias monogénicas, como a febre mediterrânica familiar (FMF), o défice da mevalonato quinase (MKD), as síndromes febris periódicas associadas à criopirina (CAPS) e a síndrome febril periódica associada ao receptor-1 do TNF (TRAPS). Estabelecer o seu diagnóstico de forma precoce pode ser bastante desafiante, devido à multiplicidade de sintomas associados, à raridade destas patologias, e ao aumento do número de entidades abrangidas neste espectro. Contudo, é fundamental para conseguir estabelecer um tratamento precoce, prevenir complicações graves a longo prazo, como a amiloidose AA, e melhorar a qualidade de vida e o prognóstico dos doentes. Deste modo, torna-se relevante abordar as síndromes febris recorrentes em idade pediátrica, em particular as formas monogénicas (FMF, TRAPS, CAPS, MKD), focando os pontos essenciais desde a suspeita diagnóstica até ao tratamento.

2. METODOLOGIA

Para esta revisão narrativa, foi realizada uma pesquisa bibliográfica recorrendo às plataformas de bases de dados eletrónicas *PubMed* e *ScienceDirect*, utilizando as palavras-chave “Recurrent febrile syndromes”, “Autoinflammatory syndromes”, “Children” e “Clinical approach”. Posteriormente foi feita a seleção de artigos científicos redigidos em língua inglesa, com data de publicação nos últimos 10 anos. Foram ainda considerados alguns artigos, anteriores a essa data, encontrados nas referências bibliográficas dos artigos da pesquisa inicial e considerados relevantes.

3. FEBRE RECORRENTE

3.1 DEFINIÇÃO

A febre é um dos principais motivos de recurso aos serviços de urgência em pediatria, sendo predominantemente causada por infecções benignas autolimitadas.¹⁻³ Esta manifestação clínica é definida como a elevação da temperatura corporal $\geq 1^{\circ}\text{C}$ acima da média diária individual, tendo em conta o local de medição. No caso da temperatura média diária individual não ser conhecida, é aceitável considerar-se como febre valores de temperatura retal $\geq 38^{\circ}\text{C}$, axilar $\geq 37,6^{\circ}\text{C}$, timpânica $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ e oral $\geq 37,6^{\circ}\text{C}$.⁴

Estímulos muito diversos podem induzir a libertação de citocinas inflamatórias pirogénicas, nomeadamente IL-1 β , TNF- α e IL-6, e consequente produção de prostaglandinas, conduzindo à ocorrência de febre. Em condições fisiológicas, a resposta inflamatória é modulada por mecanismos reguladores que previnem a evolução para estados inflamatórios descontrolados.^{5,6}

Na orientação diagnóstica de condições clínicas que cursam com febre, é importante avaliar a frequência e a regularidade dos episódios febris.^{1,6} A febre recorrente pode definir-se como a ocorrência de pelo menos 3 episódios de febre inexplicada, com um intervalo mínimo de 7 dias de temperatura normal entre eles, num período de 6 meses. Quando a periodicidade dos episódios é regular, considera-se que se trata de febre periódica.^{3,7}

3.2 ABORDAGEM

Perante um doente pediátrico com febre recorrente, o diagnóstico precoce é considerado fundamental, com vista a minimizar o impacto negativo na qualidade de vida do doente e da sua família, assim como reduzir a morbilidade e mortalidade associadas à doença subjacente. Contudo, este processo pode constituir um enorme desafio, dados os múltiplos diagnósticos diferenciais a considerar, o que exige uma abordagem estruturada e, frequentemente, uma avaliação multidisciplinar.⁵⁻⁷

Em todos os casos deve ser realizada uma anamnese cuidada, que deve incluir a idade de surgimento da febre, a sua periodicidade e duração, o valor máximo atingido, sintomas acompanhantes, estado clínico entre os episódios febris, resposta a tratamentos prévios, história

familiar e ainda aspetos da história epidemiológica, como viagens recentes, contacto com animais ou consumo de alimentos não pasteurizados.^{3,5-8} Deve ainda ser realizado um exame físico completo, tendo em consideração a necessidade de monitorização ao longo do tempo, não só pela possibilidade de surgirem novos achados, como também pela evolução de sinais já identificados numa avaliação inicial.^{3,5,7}

Diversos meios complementares de diagnóstico podem ser utilizados, de acordo com os sinais e sintomas do doente e a suspeita diagnóstica, sendo estes úteis quer nos períodos sintomáticos quer nos assintomáticos. Podem ser incluídos exames como hemograma, reagentes de fase aguda, como a proteína C reativa (pCr), substância amilóide A sérica (SAA), velocidade de sedimentação (VS), ferritina, estudo do complemento e estudo de coagulação. Estudos adicionais com exames de imagem, exames culturais, testes de autoanticorpos, imunofenotipagem de linfócitos sangue periférico, testes genéticos, entre outros, podem ser úteis de acordo com a apresentação clínica.^{3,5,6}

3.3 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

No diagnóstico diferencial da febre recorrente, há diversas etiologias a considerar, incluindo causas infecciosas e não infecciosas, como neoplasias, patologias autoimunes ou imunodeficiências, sendo consensual que se comecem por excluir inicialmente as causas mais comuns.^{2,7}

As infeções são a principal causa de febre recorrente na infância. Pode ser considerado normal, sobretudo em crianças que frequentem infantário, a ocorrência de 8 a 12 infeções virais por ano, que podem até mimetizar febres recorrentes não infecciosas.⁶ Maioritariamente, são infeções virais repetidas, autolimitadas e imprevisíveis, com febre associada a sintomas respiratórios ou gastrointestinais.^{7,8} Além disso, é fundamental considerar agentes específicos, como o vírus Epstein-Barr (EBV), Parvovírus B19, Herpes Simplex (HSV1 e HSV2), e infeções bacterianas, incluindo endocardite, tuberculose, brucelose, doença de Lyme, infeção por *Yersinia enterocolítica* ou *Salmonella*. Algumas infeções fúngicas como a histoplasmose, e infeções parasitárias, como malária e leishmaniose visceral, constituem outras etiologias possíveis, sendo a história epidemiológica determinante para o diagnóstico destas etiologias.^{3,7}

Nos casos de infeções recorrentes, sobretudo graves, causadas por microrganismos atípicos ou associadas a má evolução estaturoponderal e/ou atraso do desenvolvimento psicomotor, deve ser equacionada a possibilidade de existência de uma imunodeficiência primária.^{2,8} Neste âmbito, a

neutropenia cíclica, uma doença autossómica dominante, constitui outro diagnóstico diferencial a considerar, caracterizando-se por episódios de febre periódica e neutropenia recorrente a cada 21 dias, frequentemente acompanhada de estomatite, gengivite, linfadenite e infeções bacterianas da pele.^{7,8} Dentro das causas não infecciosas, destacam-se também patologias autoimunes e imunomediadas que, geralmente, apresentam uma evolução progressiva e persistência de sintomas nos períodos afebris, como a doença de Crohn, especialmente considerada em adolescentes com sintomas gastrointestinais, e o lúpus eritematoso sistémico ou a dermatomiosite juvenil.^{3,6,7}

Na presença de sintomas como palidez, perda ponderal, hipersudorese noturna, linfadenopatias e/ou hepatoesplenomegalia, bem como em casos com alterações analíticas persistentes e recuperação clínica incompleta entre episódios febris, devem ser consideradas causas menos frequentes de febre recorrente, como as neoplasias malignas, particularmente linfomas e leucemias.^{2,7,8} Outras causas raras a considerar incluem a febre factícia, a febre induzida por fármacos e casos secundários a alterações do sistema nervoso central.^{3,7}

Após a exclusão das causas mais comuns, pode ser importante considerar as doenças autoinflamatórias, sobretudo em crianças com episódios febris recorrentes, acompanhados por sintomas heterogéneos, estereotipados e previsíveis.^{1,2,5} Nestes casos, o crescimento e desenvolvimento da criança são, geralmente, normais e é frequente existir uma história familiar sugestiva.^{2,7,8} No entanto, é importante destacar que é comum ocorrerem atrasos significativos no reconhecimento destas patologias, com uma média estimada descrita na literatura de cerca de 5 anos até ao diagnóstico, em relação com a sua raridade e apresentação clínica heterogénea, com envolvimento multissistémico e, muitas vezes, semelhante a outras etiologias. O atraso de diagnóstico implica naturalmente um atraso no início do tratamento, o que pode ter um impacto considerável na qualidade de vida dos doentes a curto e a longo prazo, uma vez que se associa a um aumento da duração da atividade da doença e da inflamação sistémica, com maior probabilidade de ocorrência de dano irreversível. Por tudo isto, é essencial a inclusão deste grupo de patologias no raciocínio clínico de abordagem da febre recorrente em pediatria.^{1,2,7,8}

4. DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS

4.1 DEFINIÇÃO

A definição de doença autoinflamatória tem evoluído, desde a proposta inicial do *National Institutes of Health* (NIH) em 1999, até à proposta atualmente aceite, em que são descritas como doenças resultantes de disfunções do sistema imunitário inato, que levam à ativação anómala do mesmo, causando inflamação sistémica ou específica de órgãos, recorrente ou persistente, sem envolvimento primário do sistema imunitário adaptativo, diferenciando-as das doenças autoimunes.⁹⁻¹¹

Nos últimos anos, o crescente reconhecimento destas doenças aliado aos avanços da genética médica e biologia molecular permitiram o recurso mais generalizado a testes de sequenciação de nova geração (NGS), à identificação de novas mutações patogénicas, expansão do espectro das doenças autoinflamatórias e à melhor compreensão da sua fisiopatologia, com vantagens no diagnóstico precoce, terapêuticas individualizadas e no prognóstico dos doentes.¹² Contudo, um ponto relevante a destacar é a raridade das doenças autoinflamatórias, que dificulta a realização de ensaios clínicos e a robustez da evidência das recomendações terapêuticas, tornando essencial a cooperação internacional, com compilação dos dados de doentes num registo comum, como tem sido feito no âmbito dos registos internacionais Eurofever/EUROTRAPS, financiados pela União Europeia.^{11,13}

Em 2024, um estudo internacional realizado por *Rech et al.*, incluindo 1043 pacientes com doenças autoinflamatórias, revelou atrasos significativos no diagnóstico, um número considerável de diagnósticos incorretos e um impacto marcante na qualidade de vida destes doentes, reforçando a importância da formação médica especializada e da colaboração entre centros de referência para melhorar os cuidados prestados.¹⁴

Dada a grande diversidade de doenças autoinflamatórias, a sua organização e classificação sistemática são úteis para facilitar o seu diagnóstico e abordagem clínica. Esta classificação está em constante evolução e pode ser realizada com base em diferentes critérios, como as manifestações clínicas predominantes ou os mecanismos fisiopatológicos.¹⁵

Sabe-se que diferentes vias e componentes da imunidade inata podem estar envolvidas neste grupo de patologias: inflamassomopatias, com ativação de inflamassomas, como o NLRP3 ou a

pirina; doenças com ativação constitutiva do fator de transcrição NF- κ B; interferonopatias, com produção excessiva de IFN tipo I; complementopatias, citoesqueletopatias, alteração da sinalização das citocinas ou deficiências enzimáticas. Por sua vez, as alterações descritas podem culminar na ativação excessiva de vias imunitárias, perda de função de reguladores negativos da inflamação ou acumulação de fatores de *stress* intracelular, resultando num fenótipo inflamatório.¹² Além disso, há doenças com ativação persistente de macrófagos e outras cujos mediadores inflamatórios ainda não foram identificados, assim como um grupo de doenças autoinflamatórias não classificáveis.^{12,16}

As doenças autoinflamatórias podem ser monogénicas ou poligénicas, originadas por mutações em genes reguladores do sistema imune inato. A expressão clínica das doenças monogénicas é bastante heterogénea, de acordo com o tipo e localização da mutação, o impacto funcional que a mutação acarreta, o padrão de expressão tecidual do gene envolvido e a presença de mosaicismos ou variantes somáticas, por exemplo. Além disso, é possível que ocorra sobreposição de manifestações autoinflamatórias, autoimunes e de imunodeficiências, evidenciando a complexidade destes doentes.¹⁶

4.2 CLASSIFICAÇÃO, FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Entre as doenças autoinflamatórias mais comuns e clinicamente relevantes na população pediátrica, destaco as síndromes febris recorrentes hereditárias, tendo em conta a elevada prevalência de febre nestas faixas etárias e a exigência do diagnóstico diferencial. Neste grupo incluem-se a Febre Mediterrânea Familiar (FMF), a Síndrome Periódica Associada ao Recetor 1 do Fator de Necrose Tumoral (TRAPS), a Deficiência de Mevalonato Quinase (MKD) e as Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), patologias que serão descritas de forma mais detalhada neste trabalho.¹⁷ Estas condições caracterizam-se pela produção aumentada e desregulada de IL-1 β , uma citocina pró-inflamatória crucial na indução de febre e no recrutamento de neutrófilos e macrófagos.^{11,12,18,19} Além destas formas monogénicas, existem ainda patologias poligénicas associadas a febres recorrentes, como a Síndrome PFAPA (Febre Periódica, Estomatite Aftosa, Faringite e Adenite), a Doença de Behçet e a Doença de Still.^{15,20,21}

Os sintomas destas patologias surgem frequentemente em idade pediátrica, especialmente nos primeiros anos de vida, embora existam formas atípicas com início tardio.^{17,22} A apresentação clínica é variável, mas, de um modo geral, caracteriza-se por episódios febris recorrentes, associados a inflamação sistémica, com duração de dias a semanas, intercalados com períodos

assintomáticos.²³⁻²⁵ A inflamação pode afetar diversos órgãos, como pele, sistema musculoesquelético, serosas, SNC, olhos, entre outros.²⁵ Além disso, sintomas inespecíficos, como fadiga e irritabilidade, também são frequentemente relatados.¹⁸ Tipicamente, ocorre aumento dos marcadores inflamatórios durante as crises, como VS, pCr e SAA.²⁵ Os episódios podem ocorrer espontaneamente ou, em alguns casos, ser desencadeados por fatores como *stress* físico ou emocional, infecções, trauma, flutuações hormonais, frio e vacinação, cuja identificação pode ser útil para a implementação de medidas preventivas.^{5,26,27} Fatores de risco para prognósticos desfavoráveis incluem mutações genéticas específicas, dano de órgãos já presente ao diagnóstico e crises inflamatórias recorrentes, apesar da terapêutica.¹¹

4.2.1 Febre Mediterrânea Familiar

Epidemiologia e fisiopatologia

A FMF é considerada, de acordo com a literatura, a doença autoinflamatória monogénica mais comum, predominante em populações do Mediterrâneo e do Médio Oriente, com prevalências estimadas entre 1 e 2,5 por 1000 pessoas em países como Turquia, Israel e Arménia.²⁸ Esta patologia tem transmissão autossómica recessiva e resulta de mutações no gene MEFV, que codifica a proteína pirina, essencial na regulação da resposta imunitária inata. A disfunção da pirina leva à ativação desregulada do inflamassoma, com ativação da caspase-1 e aumento de IL-1 β , culminado em desregulação inflamatória.¹² Um estudo de casos e controlos de *Ben-Zvi et al.* demonstrou que cerca de 10 a 20% dos pacientes com FMF não apresentam mutações no gene MEFV, mas têm sintomas compatíveis, embora de menor gravidade, sugerindo que a doença possa envolver alterações fora deste gene, como mutações somáticas ou alterações epigenéticas, tornando os critérios clínicos essenciais para o diagnóstico.²⁹

Manifestações Clínicas

A FMF manifesta-se tipicamente com episódios inflamatórios recorrentes e autolimitados, com duração de 1 a 3 dias, e frequência variável. Os sintomas incluem febre, artrite/artralgias, mialgias, dor abdominal e dor torácica, provocadas por inflamação das serosas, nomeadamente peritonite e pericardite, e, por vezes, eritema com características semelhantes às da erisipela.^{18,30} Além da forma episódica, pode apresentar-se através de inflamação persistente, com elevação contínua dos marcadores inflamatórios e sintomas inespecíficos, como astenia e perda ponderal. Este quadro foi observado em 15% dos pacientes estudados na análise transversal de *Babaoglu et al.*, encontrando-se fatores como a mutação homozigótica M694V, resistência à colchicina, comorbilidades

inflamatórias e predominância de manifestações musculoesqueléticas como preditores de inflamação persistente. Estes casos requerem especial atenção, pelo risco de complicações graves, como a amiloidose secundária, apesar da apresentação clínica subtil.³¹

4.2.2 Síndrome Febril Periódica Associada ao Receptor-1 do TNF

Epidemiologia e fisiopatologia

A TRAPS é a segunda doença autoinflamatória monogénica mais comum, com uma prevalência estimada de 1 caso por milhão na Europa.³² Tem origem em mutações autossómicas dominantes no gene TNFRSF1A, que codifica o recetor tipo I do fator de necrose tumoral (TNFR1).^{19,32} Estas mutações impedem o transporte do recetor TNFR1 para a superfície celular, causando aumento do *stress* intracelular, ativação do inflamassoma, aumento de libertação de IL-1 β e de ativação de NF- κ B.³³

Manifestações clínicas

Os sintomas surgem, geralmente, entre os 3 e os 7 anos de idade ou no início da adolescência. O estudo de *Lachmann et al.* analisou 158 pacientes com TRAPS, revelando uma grande heterogeneidade genética e fenotípica.³² A maioria dos doentes apresentava episódios recorrentes e prolongados, com duração média de 10 dias, de febre, astenia, eritema migratório, edema periorbitário, conjuntivite, mialgias, artralgias, dor abdominal, linfadenopatias, entre outros, intercalados com períodos de remissão parcial ou completa. Casos mais raros apresentam inflamação persistente.^{32,34} As variantes de baixa penetrância P46L e R92Q associam-se a fenótipos atípicos, mais ligeiros, com início mais tardio, episódios sintomáticos mais curtos e menor risco de amiloidose. Além disso, geralmente respondem melhor a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou corticosteroides, e podem aumentar a predisposição para outras doenças inflamatórias e autoimunes.^{32,35,36}

4.2.3 Deficiência de Mevalonato Quinase

Epidemiologia e fisiopatologia

A MKD é mais comum na Europa, com uma prevalência estimada de 1,3 por milhão nos países da Europa Central e de Leste.²⁸ Resulta de mutações autossómicas recessivas no gene MVK, que codifica a enzima mevalonato quinase, provocando o seu défice, com consequente acumulação de

ácido mevalónico e défice de isoprenóides. Por sua vez, estas alterações contribuem para a ativação do inflamassoma, da caspase-1 e para a produção de IL-1 β . Outros mecanismos, como o aumento da concentração de moléculas reativas de oxigénio, também contribuem para a ativação do inflamassoma NLRP3.^{37–39}

Manifestações clínicas

O estudo de *Haar et al.* analisou 114 pacientes com MKD, tendo observado uma mediana de início da doença de 6 meses e uma mediana de atraso diagnóstico de 6 anos. A doença apresenta-se com episódios febris recorrentes, com duração média de 3 a 7 dias, acompanhados de outros sintomas como fadiga, úlceras orais, exantema maculopapular, linfadenopatias, mialgias, artralgias e sintomas gastrointestinais. Além disso, no estudo referido, 25% dos doentes apresentaram distúrbios de humor. No que diz respeito às alterações genéticas, a mutação heterozigótica p.V377I/p.I268T revelou-se a mais frequente e associou-se a um maior risco de amiloidose.⁴⁰ Casos graves podem associar-se a síndrome de ativação macrofágica e amiloidose AA, estimando-se que afete cerca de 6% dos pacientes com MKD não diagnosticada.^{39–41} Estão descritos dois fenótipos, a acidúria mevalónica (MA), mais grave e rara, associada a traços dismórficos, má evolução estaturoponderal e défice cognitivo, entre outros, e a síndrome de Hiper-IgD (HIDS) ou défice de mevalonato quinase (MKD), mais comum e com elevação dos níveis de imunoglobulina D sérica. A designação de síndrome Hiper-IgD constitui um termo cada vez menos utilizado, já que a elevação desta imunoglobulina também está descrita noutras doenças autoinflamatórias.^{40,42}

4.2.4 Síndromes Febris Periódicas Associadas à Criopirina

Epidemiologia e fisiopatologia

A CAPS tem uma prevalência estimada de 1 a 3 casos por milhão e é causada por mutações, frequentemente autossómicas dominantes, com ganho de função no gene NLRP3, culminando na ativação excessiva do inflamassoma NLRP3 e no aumento da produção de IL-1 β .^{43,44} A CAPS abrange três fenótipos, com gravidade crescente, com algumas características distintas e outras idênticas entre si. A síndrome autoinflamatória familiar induzida pelo frio (FCAS), a forma mais ligeira, a síndrome de Muckle-Wells (MWS), de gravidade intermédia (predominante na Europa) e, por fim, a síndrome neurológica, cutânea e articular crónica infantil (CINCA), também denominada doença inflamatória multissistémica de início neonatal (NOMID), a mais severa e rara.^{25,45} Mosaicismos somáticos, particularmente frequentes no fenótipo NOMID, e variantes de baixa penetrância podem originar apresentações atípicas, dificultando o diagnóstico.⁴⁶

Manifestações clínicas

Num estudo retrospectivo de *Levy et al.*, que analisou 136 pacientes com CAPS, a idade mediana de início dos sintomas foi de 9 meses, sendo que inícios precoces, sobretudo antes dos 6 meses, se associaram a formas mais severas.⁴⁷ As manifestações incluem sintomas comuns aos três subtipos de CAPS, nomeadamente febre recorrente, exantema urticariforme (sem prurido), fadiga, cefaleias, conjuntivite e manifestações musculoesqueléticas.^{47,48} A FCAS caracteriza-se por episódios inflamatórios recorrentes desencadeados pelo frio, com duração média de 1 dia, e sem risco significativo de lesão orgânica. A MWS apresenta-se com inflamação sistêmica persistente, com crises mais longas, até três dias, e pode incluir manifestações mais graves, como artrite, perda auditiva neurosensorial progressiva e amiloidose secundária. A CINCA/NOMID é a forma mais grave, com início mais precoce, geralmente no período neonatal, inflamação persistente e complicações severas, como artrite crónica, com deformidades articulares e ósseas, atingimento neurológico, com possível meningite asséptica, hipertensão intracraniana e convulsões, atingimento do nervo ótico com perda de visão, surdez neurosensorial progressiva e amiloidose AA.^{43,49}

4.3 DIAGNÓSTICO

Para estabelecer o diagnóstico precoce das doenças autoinflamatórias é essencial um elevado grau de suspeição, apoiando-se numa avaliação clínica detalhada, em exames laboratoriais, como hemograma e marcadores inflamatórios de fase aguda, que documentem a presença de inflamação, e, por fim, nos testes genéticos, realizados em doentes selecionados com forte suspeita clínica, atendendo ao seu elevado custo e acesso limitado, embora atualmente sejam usados de forma mais generalizada.^{11,13,18,50} Existem scores clínicos, como o Índice de Gaslini, disponíveis na forma de ferramentas *online*, que orientam os médicos na decisão de realizar estudo genético perante a suspeita de síndromes febris recorrentes monogénicas. Este tipo de ferramentas geralmente inclui a recolha de informação clínica como história familiar, idade de início dos episódios febris, duração, frequência e sintomas acompanhantes, e com base nestes dados calcula *scores* de risco e a probabilidade de obter um estudo genético positivo. Deste modo, os doentes classificados como de alto risco, devem realizar teste genético, enquanto aqueles classificados como de baixo risco, devem manter seguimento clínico sem orientação imediata para realização de estudo genético.⁵¹ Contudo, a própria interpretação dos resultados do estudo genético pode ser complexa, e resultados negativos ou inconclusivos não excluem a doença, dada a existência de variantes de baixa penetrância ou mosaicismos somáticos, devendo ser interpretados de forma

individualizada. Podem igualmente ser identificadas mutações genéticas cujo significado clínico permanece incerto.^{20,50,52} Para tentar uniformizar a interpretação, o INSAID (International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases), em 2018, classificou a patogenicidade das variantes genéticas associadas a FMF, TRAPS, MKD e CAPS, mantendo a base de dados *Infefers* atualizada.⁵³ Em alguns casos, podem ser necessários exames adicionais, tais como exame oftalmológico, punção lombar ou biópsias cutâneas, de acordo com os sintomas e a suspeita diagnóstica.^{11,13}

Diversas iniciativas internacionais, como o projeto SHARE e, mais tarde, o grupo alemão PRO-KIND, têm contribuído para a padronização do diagnóstico e tratamento das doenças autoinflamatórias.^{13,54} Também *Romano et al.*, em 2021, estabeleceram recomendações, concordantes com as da EULAR (Aliança Europeia de Associações de Reumatologia), para guiar a abordagem de TRAPS, CAPS e MKD.¹¹ Para FMF, TRAPS, MKD e CAPS, *Federici et al.* propuseram critérios clínicos provisórios para a sua classificação e, mais tarde, *Gattorno et al.* desenvolveram critérios de classificação aplicáveis a estudos clínicos e epidemiológicos, que combinam, pela primeira vez, dados clínicos e dados genéticos (tabela I e tabela II).^{20,55}

Para a FMF, *Giancane et al.* estabeleceram recomendações orientadoras da interpretação das mutações no gene MEFV, destacando-se a mutação homozigótica M694V, que está associada a início precoce dos sintomas e fenótipos graves, com maior suscetibilidade para o desenvolvimento de amiloidose AA e menor resposta ao tratamento. Indivíduos com duas mutações patogénicas devem ser monitorizados, mesmo que assintomáticos.⁵⁶ Os critérios diagnósticos para a FMF pediátrica de *Yalcinkaya-Ozen* foram considerados os mais sensíveis, com 87,4% de sensibilidade, e requerem dois de cinco sinais clínicos (febre, dor abdominal, dor torácica, artrite e história familiar de FMF).⁵⁷ A escala ISSF (International Severity Score for FMF) classifica a gravidade da FMF em ligeira, moderada ou grave.⁵⁸

No caso de CAPS, *Kuemmerle-Deschner et al.* desenvolveram e validaram critérios diagnósticos de alta sensibilidade e especificidade, que não exigem a identificação de mutações no gene NLRP3, mas exigem elevação de pCr e SAA, associada a pelo menos dois de seis sinais típicos, nomeadamente erupção urticariforme, crises induzidas pelo frio, perda auditiva, envolvimento musculoesquelético, meningite asséptica crónica ou anomalias esqueléticas.⁴⁴

No caso de MKD, a análise de ácido mevalónico na urina em crise pode ser útil para o diagnóstico, apesar de possíveis falsos negativos. Os níveis séricos de IgD, apesar de frequentemente elevados na HIDS, não constituem um marcador específico, podendo estar aumentados noutras doenças

autoinflamatórias.⁴⁰ Em 2024, *Lengvári et al.* atualizaram as diretrizes SHARE de 2015 acerca da abordagem a MKD, recomendando que o diagnóstico deve combinar critérios clínicos, laboratoriais e genéticos, com consulta do registo *Infevers* para avaliar a patogenicidade das variantes encontradas, se necessário.⁵⁹

4.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA

Um estudo de *Welzel et al.* reportou que a avaliação da atividade da doença realizada por pacientes ou pelos seus familiares indica valores de atividade superiores comparativamente às realizadas pelos médicos, o que poderá refletir diferenças na percepção e interpretação de sintomas subjetivos.⁶⁰

O AIDAI (Autoinflammatory Disease Activity Index), validado por *Piram et al.* em 2014, é uma ferramenta utilizada para monitorizar a atividade das síndromes febris recorrentes hereditárias, como a FMF, TRAPS, MKD e CAPS. Baseia-se no registo diário, pelo paciente ou cuidador, da presença ou ausência de 12 sintomas, seguido de avaliação médica. Um *score* ≥ 9 indica doença ativa, sendo útil tanto na prática clínica como em ensaios clínicos para avaliar a eficácia do tratamento (tabela III).¹⁷ No estudo CLUSTER de fase III, o AIDAI demonstrou eficácia na distinção entre doença ativa e inativa em doentes com febre mediterrânica familiar resistente à colchicina (crFMF), MKD e TRAPS, mesmo quando preenchido por cuidadores, mas apresentou limitações na capacidade de distinguir ausência completa de atividade da doença e atividade mínima.⁶¹

Para avaliar os danos cumulativos a longo prazo, definidos como alterações estruturais ou funcionais persistentes por ≥ 6 meses, o ADDI (Autoinflammatory Disease Damage Index) foi validado por *Haar et al.*, em 2018. Abrange diversas categorias como danos reprodutivos, renais, auditivos, musculoesqueléticos e oftalmológicos, e verificou-se uma forte correlação com a Avaliação Global do Médico (PGA), reforçando sua aplicabilidade clínica.¹⁰

Indicadores como dificuldade na realização de atividades diárias, falta de assiduidade escolar, astenia e dor crónica também auxiliam a monitorizar a evolução e o impacto da doença.⁶²

4.5 TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com doenças autoinflamatórias exige uma abordagem precoce, individualizada, centrada no doente, e multidisciplinar, envolvendo diferentes especialidades médicas, de acordo com as manifestações clínicas, assim como apoio psicológico, sempre que necessário, dadas as implicações físicas e psicossociais destas patologias.^{13,63,64} Os principais objetivos do tratamento destas patologias são o controlo da inflamação sistémica, de modo a reduzir os sintomas e a atividade da doença, a prevenção de complicações a longo prazo, como a amiloidose AA, e a melhoria da qualidade de vida.^{11,27} As estratégias *treat-to-target* demonstram elevada eficácia, baseando-se na definição de objetivos clínicos claros, monitorização regular e ajuste contínuo do plano terapêutico, promovendo o controlo sustentado da doença.^{18,54,60} A monitorização deve incluir avaliação da atividade da doença e da qualidade de vida, assim como exame físico e análises laboratoriais, como hemograma, pCr, SAA, proteinúria e microalbuminúria, e função renal e hepática, que podem ser afetadas por alguns tratamentos. Outros estudos e exames complementares, como audiograma, avaliação oftalmológica ou punção lombar, podem ser necessários consoante as manifestações do doente.^{11,13,54}

No que diz respeito aos fármacos utilizados, AINEs e corticosteróides são úteis no alívio sintomático e na redução da duração dos sintomas durante as crises agudas.^{13,27,34}

O progresso na compreensão da fisiopatologia das doenças autoinflamatórias permitiu o desenvolvimento de tratamentos mais dirigidos às vias inflamatórias afetadas.^{12,52} A FMF, TRAPS, MKD e CAPS envolvem disfunções na via da IL-1, tornando os inibidores desta citocina importantes opções terapêuticas, com eficácia, segurança e tolerância favoráveis, demonstradas por diversos estudos.^{13,23,65,66} Este grupo de fármacos inclui: o canakinumab, anticorpo monoclonal seletivo para IL-1 β , de administração subcutânea a cada 4-8 semanas; o anakinra, antagonista do recetor de IL-1 de curta duração, de administração subcutânea diária; e, por fim, o rilonacept, recetor solúvel de IL-1, de administração subcutânea semanal, não disponível em Portugal.^{18,67} A posologia ideal do canakinumab e anakinra varia consideravelmente consoante a doença em causa, a sua atividade e gravidade, desde esquemas *on-demand* até doses superiores às recomendadas, conforme evidenciado por Hentgen et al..⁶⁷ Os efeitos adversos associados aos inibidores da IL-1, particularmente canakinumab e anakinra, são geralmente ligeiros, autolimitados e menos frequentes ao longo do tempo, sobretudo após o primeiro ano de tratamento, sendo as reações nos locais de injeção os eventos mais comuns.^{45,68-70}

Outras opções incluem inibidores do TNF- α , como o etanercept, inibidores da IL-6, como o tocilizumab, e a colchicina, a primeira linha na FMF.^{13,27} Para além desta indicação, um estudo de *Welzel et al.* mostrou que a colchicina foi eficaz e segura em crianças com doenças autoinflamatórias sem confirmação genética, com mais de metade das crianças a alcançar resposta completa, sugerindo que pode ser considerada como tratamento para estes casos.⁵²

A tabela IV sistematiza as características genéticas, as manifestações clínicas e as opções de tratamento das quatro principais síndromes febris recorrentes monogénicas.

4.5.1 Febre Mediterrânica Familiar

Em 2016, *Ozen et al.* publicaram 18 recomendações para a abordagem padronizada da FMF, de acordo com a EULAR, que considera a colchicina a primeira linha terapêutica. Este fármaco é considerado seguro e eficaz no controlo sintomático, supressão da inflamação crónica e redução da incidência de amiloidose. A dose utilizada geralmente varia entre 0,5 e 1,5 mg/dia, com ajustes individualizados consoante a idade da criança e a gravidade da doença. A sua redução pode ser ponderada após 5 anos sem crises agudas.²⁷ A intolerância à colchicina pode manifestar-se através de sintomas gastrointestinais, alterações das enzimas hepáticas e, mais raramente, alopecia, neutropenia ou neuropatia.^{27,71}

Ozen et al. (2014) propuseram critérios formais para a definição de resposta ao tratamento em doentes com FMF sob colchicina. Estes consistem numa melhoria $\geq 50\%$ em cinco de seis parâmetros estabelecidos, sem agravamento de nenhum, após 3 a 6 meses de acompanhamento. Os parâmetros incluem frequência e duração das crises, avaliação global da gravidade da doença, presença de artrite e níveis de pCr, VS e SAA.⁷² Em cerca de 5-10 % dos doentes com FMF, a colchicina revela-se ineficaz ou não tolerada, sendo importante excluir falta de adesão antes de confirmar resistência.^{62,71,73} *Ozen et al.* (2021) estabeleceram que doentes com colchicina na dose máxima tolerada que mantêm pelo menos uma crise mensal por ≥ 3 meses consecutivos, ou apresentam inflamação contínua, demonstrados por valores de pCr e SAA persistentemente elevados entre crises, são resistentes à colchicina.⁶² Isto pode ser atribuído a fatores genéticos, como determinadas mutações no gene MEFV, condições inflamatórias concomitantes, ou alterações na absorção e metabolização do fármaco.^{62,74}

Os inibidores da IL-1, especialmente anakinra e canakinumab, destacam-se como a primeira alternativa terapêutica, cuja eficácia e segurança, em casos de crFMF, já foi demonstrada por diversos estudos.^{27,75-81}

A meta-análise e revisão sistemática de *Kilic et al.* demonstrou remissão clínica completa em 81% dos casos, com melhoria dos marcadores inflamatórios, sem diferenças significativas entre anakinra e canakinumab.⁶⁹ A meta-análise e revisão sistemática de *Kuemmerle-Deschner et al.* também confirmou a eficácia de anakinra, canakinumab e rilonacept, destacando a necessidade de estudos comparativos de eficácia entre eles.⁸² Estudos retrospectivos, como os de *Kurt et al.* e *Laskari et al.*, reforçam estes resultados, mostrando remissão clínica rápida e sustentada, com redução do número de crises, da inflamação subclínica e melhoria da qualidade de vida com anakinra e canakinumab.^{79,80} Benedetti et al. também confirmaram a eficácia sustentada do canakinumab, tendo verificado controlo da doença em cerca de 50% dos casos, até à semana 40.²³ *Lachmann et al.* registaram melhorias na qualidade de vida física, bem-estar psicológico e social, e na assiduidade escolar ou laboral, nas semanas 17 e 41 de tratamento com canakinumab em crianças e adultos com crFMF.²⁸ Resultados semelhantes foram observados por *Ozen et al.* (2020), que demonstraram que o canakinumab proporcionou um bom controlo sintomático em mais de 90% dos doentes ao longo de 72 semanas, com valores reduzidos de pCr, embora sem evidência clara de prevenção da amiloidose.⁸¹ *Druyan et al.* demonstraram que o canakinumab foi eficaz mesmo em doentes previamente não responsivos ao anakinra.⁸³

Quanto à utilização de anakinra, *Ben-Zvi et al.* revelaram que reduziu significativamente a frequência de crises e melhorou a qualidade de vida em adultos resistentes à colchicina. Contudo, os autores reforçam a necessidade de manter a colchicina para prevenir o surgimento de amiloidose AA.⁷⁸ Alguns doentes com FMF identificam pródromos ou fatores desencadeantes das crises, o que pode permitir intervenções precoces, nomeadamente o uso episódico de anakinra. No estudo de *Babaoglu et al.*, esta estratégia terapêutica mostrou-se eficaz na redução da frequência e gravidade das crises, sobretudo em doentes sem inflamação persistente, acarretando menor risco de efeitos adversos associados ao uso contínuo de inibidores da IL-1. No entanto, não foram avaliados os níveis de SAA nem os efeitos a longo prazo, sendo necessários estudos prospetivos.⁸⁴

A utilização dos fármacos anti-TNF e anti-IL6 ainda carece de evidência robusta, embora o tocilizumab pareça benéfico na preservação da função renal em doentes com amiloidose associada à FMF.^{82,85,86}

4.5.2 Síndrome Febril Periódica Associada ao Receptor-1 do TNF

A significativa heterogeneidade genética e fenotípica encontrada em doentes com TRAPS contribui para que o tratamento se torne complexo, sendo individualizado para cada doente.³⁶

Reforçados pelo papel central da IL-1 na fisiopatologia da TRAPS, os inibidores da IL-1, como anakinra e canakinumab, são considerados terapêutica de primeira linha, demonstrando eficácia na redução das crises, da inflamação sistêmica e potencial reversão de amiloidose.^{13,23,34,87,88} *Gaggiano et al.* identificaram fatores preditivos de boa resposta aos inibidores da IL-1 em doentes portadores da mutação R92Q no gene TNFRSF1A. Destacaram a presença da mesma mutação em familiares com febre recorrente, uma apresentação clínica com crises recorrentes e períodos de remissão, e a presença de exantema eritematoso migratório durante os surtos. No entanto, a falta de resposta em alguns casos sugere a existência de mecanismos fisiopatológicos adicionais.³⁶

No estudo retrospectivo de *Vitale et al.* com 44 doentes com TRAPS tratados com biológicos, maioritariamente anakinra e canakinumab, observou-se resposta completa em 74,5% dos casos, com redução da duração das crises e menor necessidade de corticoterapia, sem eventos adversos graves registados.³⁴ *Gattorno et al.* (2024) mostraram eficácia sustentada e boa tolerância do canakinumab em doentes com TRAPS, com 94% dos doentes com atividade da doença mínima ou ausente após 72 semanas de estudo.⁸⁸ *Benedetti et al.* também observaram controlo da doença em cerca de 50% dos casos até à semana 40.²³ Já em 2017, *Gattorno et al.*, num ensaio clínico aberto de fase II, demonstraram que 95% dos doentes com TRAPS atingiu remissão parcial ou completa com canakinumab em 15 dias. A recaída ocorreu após a suspensão, mas a reintrodução restabeleceu a resposta terapêutica, e revelou-se seguro e bem tolerado.⁸⁷ *Lachmann et al.* observaram melhorias na qualidade de vida física, bem-estar psicológico e social, e na assiduidade escolar ou laboral, nas semanas 17 e 41 de tratamento com canakinumab em crianças e adultos com TRAPS.²⁸

Inibidores do TNF- α , como etanercept, foram historicamente considerados como primeira linha. Contudo, a sua eficácia é bastante variável e pode ocorrer perda de eficácia ao longo do tempo.^{13,33,87} Infliximab e adalimumab, anticorpos monoclonais anti-TNF, acarretam risco de *flares* paradoxais, não sendo recomendados.^{34,87}

A evidência relativa a inibidores da IL-6, como o tocilizumab, é limitada, mas existem alguns dados que sugerem o seu potencial terapêutico, nomeadamente o estudo de *La Torre et al.*, que

descreveu o primeiro doente com TRAPS a ser submetido a um tratamento prolongado com tocilizumab, e descreveu eficácia do tratamento e bom perfil de segurança, sem efeitos adversos registados.⁸⁹

4.5.3 Deficiência de Mevalonato Quinase

Estudos recentes confirmam a eficácia e a boa tolerabilidade do canakinumab no tratamento da MKD. A análise do registo RELIANCE mostrou que mais de metade dos pacientes atingiu remissão da doença com utilização de canakinumab, mantida após 24 meses, com normalização dos marcadores inflamatórios e um perfil de segurança favorável, permitindo também a continuidade da vacinação.⁹⁰ Um estudo de *Jeyaratnam et al.* retirou as mesmas conclusões, com 64% dos pacientes assintomáticos após 72 semanas, com atividade mínima da doença na maioria dos casos, destacando a importância do ajuste posológico conforme a evolução clínica e idade do paciente.³⁸ *Arostegui et al.* também verificaram uma redução significativa do número de surtos e normalização dos marcadores inflamatórios, em pacientes com MKD tratados com canakinumab.⁹¹ *Lachmann et al.* observaram melhorias na qualidade de vida física, bem-estar psicológico e social, e na assiduidade escolar ou laboral, nas semanas 17 e 41 de tratamento com canakinumab em crianças e adultos com MKD.²⁸ *Deshayes et al.* analisaram a eficácia do anakinra e do canakinumab em pacientes com MKD. O canakinumab revelou maior eficácia e tolerabilidade, com 43% dos casos com remissão completa e 57% remissão parcial, ao passo que anakinra permitiu alcançar remissão completa em apenas 30% dos casos e os efeitos adversos foram mais frequentes.³⁷ Em doentes sem inflamação sistémica e com sintomas mais ligeiros, a utilização de inibidores da IL-1 apenas de forma episódica, pode ser considerada.¹¹

Os inibidores do TNF- α , como o etanercept, e os inibidores da IL-6, como o tocilizumab, podem ser considerados em casos refratários às linhas terapêuticas prévias, ou quando estas não estão disponíveis.^{11,13} Em 2024, dois estudos descreveram um total de quatro pacientes com MKD tratados com tocilizumab endovenoso, tendo obtido remissão clínica e laboratorial, com diminuição das crises inflamatórias, sem relato de efeitos adversos.^{92,93} Já em 2018, *Rafiq et al.* descreveram o caso de uma paciente de 12 anos, refratária a inibidores da IL-1 e TNF- α , que obteve remissão completa e sustentada durante dois anos com tocilizumab, sem registo de infeções.⁹⁴ Apesar dos resultados promissores, são necessários dados mais robustos sobre a dose ideal, e a confirmação da sua eficácia e segurança a longo prazo.⁹²

O transplante alogénico de células estaminais pode constituir uma opção com potencial curativo em casos graves e refratários às restantes opções terapêuticas.^{13,39} *Giardino et al.*, em 2015, relataram o primeiro caso bem-sucedido de transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas a partir de sangue do cordão umbilical, num paciente com 2 anos, em que se observou remissão completa, sem sinais de doença nem complicações após cinco anos.⁹⁵ Num estudo retrospectivo multicêntrico, *Jeyaratnam et al.* observaram remissão completa em sete de nove pacientes que realizaram transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas. Contudo, o procedimento associa-se a riscos significativos, incluindo doença do enxerto contra o hospedeiro e morte, pelo que a sua realização deve ser ponderada cuidadosamente. A sua aplicação noutras doenças autoinflamatórias, como FMF e CAPS, é promissora, embora ainda limitada pela escassez de casos.⁹⁶

No futuro, abordagens como reposição enzimática e suplementação com isoprenóides poderão vir a ser armas eficazes no controlo e cura da doença.³⁹

4.5.4 Síndromes Febris Periódicas Associadas à Criopirina

A principal abordagem terapêutica são os inibidores da IL-1, seguros e eficazes nas três formas de CAPS, tal como evidenciado por diversos estudos.^{13,45,48,97,98}

O estudo retrospectivo de *Zhu et al.*, que analisou 10 pacientes com CAPS medicados com canakinumab, verificou remissão completa em 60% dos pacientes e atividade mínima da doença nos restantes, com redução do uso de corticóides, e sem eventos adversos graves.⁹⁷ *Walker et al.*, através da análise de um registo multinacional, verificaram que após 48 meses de seguimento, 47,2% dos doentes tratados com canakinumab apresentaram remissão completa e 52,8% apresentaram doença ligeira a moderada, com redução sustentada dos marcadores inflamatórios.⁴⁸ Em crianças ≤ 5 anos tratadas com canakinumab, *Brogan et al.* observaram resposta clínica completa nos 17 pacientes avaliados, com 65% dos doentes assintomáticos após 152 semanas.⁹⁸ Já em 2016, *Kuemmerle-Deschner et al.*, num estudo multicêntrico com 68 pacientes tratados com canakinumab, observaram que 72% dos participantes alcançaram resposta completa. Além disso, verificaram que as crianças necessitaram de doses mais elevadas, comparativamente a adultos.⁹⁹ Por fim, no que diz respeito ao anakinra, o ensaio clínico aberto de *Kullenberg et al.* validou a sua segurança e eficácia a longo prazo, em pacientes com CAPS grave. Adicionalmente, interrupções abruptas precipitaram crises graves, reforçando a necessidade de continuidade do tratamento, mesmo durante infeções.⁴⁵

Em pacientes com variantes genéticas de baixa penetrância, a resposta a inibidores da IL-1 é variável, sugerindo que haja a influência de outros fatores genéticos ou ambientais, sendo necessário considerar tratamentos alternativos.¹⁰⁰ Novos tratamentos estão em investigação, nomeadamente inibidores seletivos do inflamassoma NLRP3, um elemento central na fisiopatologia da CAPS, pelo que podem constituir uma estratégia promissora para casos refratários às outras opções.¹⁰¹ Estas opções terapêuticas podem ser vantajosas relativamente aos inibidores da IL-1, ao reduzir o risco dos efeitos colaterais da inibição da IL-1, através de estratégias mais dirigidas.¹⁰² MCC950 mostrou potencial, mas o seu desenvolvimento foi interrompido devido a toxicidade hepática.¹⁰³ JT002, uma nova molécula inibidora seletiva do inflamassoma NLRP3, com administração oral e um perfil de segurança favorável, demonstrou eficácia em modelos murinos, conduzindo à redução de citocinas pró-inflamatórias.¹⁰³ Também ZYIL1, avaliado num estudo de fase II com três pacientes, foi bem tolerado e contribuiu para a redução dos marcadores inflamatórios e para a melhoria dos sintomas.¹⁰⁴

4.6 VACINAÇÃO

A atualização de 2021 da EULAR recomenda que crianças com doenças reumáticas autoimunes/autoinflamatórias sigam os Programas Nacionais de Vacinação, com avaliação anual individualizada pelo médico assistente. Sempre que possível, deve ser realizada durante períodos com doença inativa, assim como 2 a 4 semanas antes do início de terapêutica imunossupressora, sem que condicione atrasos no tratamento.¹⁰⁵ As vacinas não vivas são, em geral, seguras e imunogénicas, com capacidade de induzir resposta imunitária, sem aumento da atividade da doença ou eventos adversos graves.^{105,106} Podem ser administradas durante tratamento com corticoides e com DMARDs (fármacos antirreumáticos modificadores de doença) biológicos, como anti-TNF, anti-IL1 e anti-IL6, que parecem não reduzir significativamente os níveis de seroproteção, apesar de inibidores do TNF se associarem a títulos de anticorpos mais reduzidos e a uma queda mais rápida dos mesmos. As vacinas vivas atenuadas devem ser evitadas em doentes imunossuprimidos, devendo a sua utilização ser ponderada individualmente.^{105,106} A administração da vacina da varicela, em doentes sem imunidade prévia, e do reforço da VASPR (sarampo, parotidite epidémica e rubéola) pode ser considerada em doentes tratados com baixas doses de corticosteróides ou anti-TNF, anti-IL1 e anti-IL6.^{105,107} A vacinação sazonal contra a gripe, com vacina não viva, deve ser fortemente considerada, assim como a vacina antipneumocócica, nos doentes em que ainda não foi administrada.^{105,107} Contudo, o estudo de *Jaeger et al.* mostrou uma elevada

taxa de reações adversas a esta vacina em doentes com CAPS submetidos a terapêuticas imunossupressoras, exigindo uma ponderação cautelosa da sua administração.¹⁰⁸

4.7 COMPLICAÇÕES

A longo prazo, a inflamação crónica, quando não tratada ou quando é refratária ao tratamento, pode conduzir a complicações graves e danos orgânicos irreversíveis, sendo a amiloidose AA a complicação mais severa.²² Esta complicação ocorre devido à acumulação de SAA e afeta predominantemente os rins, causando alterações na função renal, com risco de evolução para doença renal crónica terminal e necessidade de terapêutica de substituição renal, diálise ou transplante. Também pode afetar articulações, ossos, trato gastrointestinal, fígado, baço, coração e tiróide, entre outros.^{24,25} A monitorização regular dos níveis de SAA, de proteinúria e da função renal é crucial para detetar amiloidose renal e avaliar a sua evolução.²⁷ Os inibidores da IL-1 parecem ajudar a preservar a função renal, mesmo em pacientes transplantados ou com doença renal crónica em estadios avançados.^{69,109–111}

Em casos de FMF com amiloidose AA, o tratamento deve ser intensificado com a dose máxima tolerada de colchicina, e associada a fármacos biológicos em casos refratários.²⁷ No caso de TRAPS, estima-se que a amiloidose AA afete 11% dos portadores de variantes patogénicas do TNFRSF1A, prevalência semelhante à da FMF. Um estudo *de Delaleu et al.* revelou que em 96% dos casos analisados, a amiloidose precedeu o diagnóstico de TRAPS, com complicações renais graves, exigindo diálise ou transplante renal frequentemente.¹¹⁰ O estudo de *Rodrigues et al.*, que analisou pacientes com CAPS e amiloidose AA, verificou que o subtipo MWS e a mutação R260W foram as características mais frequentes nestes doentes, e 57% dos pacientes apresentavam história familiar de CAPS com amiloidose.¹¹¹ Além da amiloidose, a inflamação persistente já foi associada a restrição da amplitude articular, má evolução estaturoponderal, osteoporose e infertilidade.^{25,31}

As doenças autoinflamatórias têm um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e dos seus familiares, afetando a saúde física, mental e psicossocial.⁶³ Um estudo observacional de *Hentgen et al.* mostrou que formas não controladas de crFMF, TRAPS e MKD comprometem o desempenho escolar, as relações sociais e a qualidade de vida dos doentes e seus cuidadores.²² *Ashoor et al.* confirmaram a redução significativa da qualidade de vida, sobretudo durante os períodos de crises, com grandes limitações nas atividades diárias, e na vida profissional ou académica.¹¹² Deste modo, é fundamental reconhecer o impacto das doenças autoinflamatórias na

qualidade de vida, garantir, sempre que necessário, o apoio por profissionais de saúde mental, e a existência de redes de suporte para doentes e familiares.^{63,64}

5. CONCLUSÃO

As síndromes febris recorrentes representam um grande desafio diagnóstico na prática clínica pediátrica, exigindo exclusão de diversas causas de febre recorrente, até se ponderar a presença de uma doença autoinflamatória. O conhecimento acerca deste grupo de patologias tem sofrido uma evolução significativa, acompanhada do maior acesso a estudo genético, sendo essencial uniformizar a abordagem e os cuidados prestados a estes doentes. No entanto, a raridade destas patologias, acarretando um número reduzido de pacientes a integrar os estudos, representa uma limitação notável. Destaca-se a importância da realização de estudos prospetivos, de registos a longo prazo e de ensaios comparativos diretos entre as diferentes terapêuticas para consolidar a evidência já existente.

6. TABELAS

Tabela 1: Critérios de classificação clínicos Eurofever/PRINTO para síndromes febris recorrentes hereditárias e PFAPA. Adaptado de Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1025–32. CAPS: Síndromes febris periódicas associadas à criopirina; FMF: Febre mediterrânica familiar; MKD: Deficiência de mevalonato quinase; PFAPA: Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis; TRAPS: Síndrome febril periódica associada ao receptor-1 do TNF

	Número de critérios necessários:	Presença de:	Ausência de:
PFAPA	Pelo menos 7 dos 8 critérios	• Faringoamigdalite • Duração dos episódios 3–6 dias • Linfadenite cervical • Periodicidade	• Diarreia • Dor torácica • Exantema • Artrite
FMF	Pelo menos 6 dos 9 critérios	• Etnia do Mediterrâneo Oriental • Duração dos episódios 1–3 dias • Dor torácica • Dor abdominal • Artrite	• Estomatite aftosa • Exantema urticariforme • Exantema maculopapular • Linfadenopatias dolorosas
TRAPS	Pelo menos ≥ 5 pontos	• Febre ≥7 dias (2 pontos) • Febre 5–6 dias (1 ponto) • Exantema migratório (1 ponto) • Edema periorbitário (1 ponto) • Mialgia (1 ponto) • História familiar positiva (1 ponto)	• Estomatite aftosa (1 ponto) • Faringoamigdalite (1 ponto)
MKD	Pelo menos 3 dos 6 critérios	• Início com <1 ano de idade • Sintomas gastrointestinais • Linfadenopatias dolorosas • Estomatite aftosa • Exantema maculopapular • Fatores desencadeantes	–
CAPS	Pelo menos 2 dos 5 critérios	• Exantema urticariforme • Episódios desencadeados pelo frio ou stress • Perda auditiva neurossensorial • Meningite asséptica crónica • Deformidades esqueléticas	–

Tabela II: Critérios de classificação Eurofever/PRINTO para síndromes febris recorrentes hereditárias. Adaptado de Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1025–32. CAPS: Síndromes febris periódicas associadas à criopirina; FMF: Febre mediterrânica familiar; MKD: Deficiência de mevalonato quinase; TRAPS: Síndrome febril periódica associada ao receptor-1 do TNF

FMF	TRAPS	CAPS	MKD
Presença de genótipo confirmatório e pelo menos 1 dos seguintes critérios	Presença de genótipo confirmatório e pelo menos 1 dos seguintes critérios	Presença de genótipo confirmatório e pelo menos 1 dos seguintes critérios	Presença de genótipo confirmatório e pelo menos 1 dos seguintes critérios:
OU	OU	OU	Sintomas
presença de genótipo não confirmatório e pelo menos 2 dos seguintes critérios:	presença de genótipo não confirmatório e pelo menos 2 dos seguintes critérios:	presença de genótipo não confirmatório e pelo menos 2 dos seguintes critérios:	gastrointestinais
Duração dos episódios 1–3 dias	Duração dos episódios ≥ 7 dias	Exantema urticariforme	Linfadenopatia cervical
Artrite	Mialgias	Conjuntivite, episclerite, uveíte	Estomatite aftosa
Dor torácica	Exantema migratório	Surdez neurossensorial	
Dor abdominal	Edema periorbitário		
	História familiar positiva		

Tabela III: Modelo de monitorização de sintomas para cálculo de AIDAI. Adaptado de Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, et al. Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. Ann Rheum Dis 2014;73(12):2168–73.

Sintomas relacionados com doenças autoinflamatórias	Presente? (0 = Não, 1 = Sim)
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	0 / 1
Sintomas constitucionais	0 / 1
Dor abdominal	0 / 1
Náuseas /vómitos	0 / 1
Diarreia	0 / 1
Cefaleias	0 / 1
Dor torácica	0 / 1
Gânglios linfáticos dolorosos	0 / 1
Artralgia ou mialgia	0 / 1
Tumefação articular	0 / 1
Manifestações oculares	0 / 1
Exantema	0 / 1
Preencher diariamente durante um mês, durante as crises agudas, registando apenas os sintomas relacionados com a doença autoinflamatória. Não preencher se não ocorrerem crises. No final do mês, somar todos os valores, calculando o score AIDAI total. Se ≥ 9 pontos, considera-se doença ativa. Se < 9 pontos, considera-se doença inativa.	

Tabela IV: Características das principais síndromes febris recorrentes monogénicas; AD: autossómica dominante; AINES: anti-inflamatórios não esteroides; AR: autossómica recessiva; CAPS: Síndromes febris periódicas associadas à criopirina; CINCA: Síndrome neurológica, cutânea e articular crónica infantil; FCAS: Síndrome autoinflamatória familiar induzida pelo frio; FMF: Febre mediterrânica familiar; MKD: Deficiência de mevalonato quinase; MWS: Síndrome de Muckle-Wells; NOMID: Doença inflamatória multissistémica de início neonatal; TRAPS: Síndrome febril periódica associada ao receptor-1 do TNF

	FMF	TRAPS	MKD	CAPS
CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS	Mutações no gene MEFV	Mutações no gene TNFRSF1A	Mutações no gene MVK	Mutações no gene NLRP3
	Transmissão AR	Transmissão AD	Transmissão AR	Transmissão AD
DURAÇÃO DOS EPISÓDIOS	1-3 dias	>7-14 dias	3-7 dias	FCAS (episódios desencadeados pelo frio) – 1 dia MWS – até 3 dias CINCA/NOMID - Podem ser persistentes
SINTOMAS ACOMPANHANTES	Artrite/Artralgias Dor torácica/abdominal (serosites) Eritema de características semelhantes a erisipela	Eritema migratório Edema periorbitário Conjuntivite Artralgias/Mialgias Dor abdominal Linfadenopatias	Úlceras orais Exantema maculopapular Linfadenopatias Artralgias/Mialgias Sintomas gastrointestinais	Exantema urticariforme Conjuntivite Artralgias Perda auditiva neurossensorial (MWS; CINCA/NOMID) Crescimento ósseo anormal (CINCA/NOMID) Edema do disco ótico, perda de visão (CINCA/NOMID) Meningite asséptica crônica, hipertensão intracraniana (CINCA/NOMID)
TRATAMENTO	AINES/ Corticosteroides Colchicina Anti-IL1	AINES/ Corticosteroides Anti-IL1 Anti-TNF Anti-IL6	AINES/ Corticosteroides Anti-IL1 Anti-TNF Anti-IL6 Transplante alogénico de células estaminais	AINES/ Corticosteroides Anti-IL1 Inibidores seletivos NLRP3 (em estudo)

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(7).
2. Yıldız M, Haşlak F, Adrovic A, Barut K, Kasapçopur Ö. Autoinflammatory diseases in childhood. *Balkan Med J*. 2020;37(5):236–46.
3. Soon GS, Laxer RM. Clinical Review Approach to recurrent fever in childhood [Internet]. 2017. Available from: www.cfp.ca
4. Direção Geral da Saúde (Portugal). Processo Assistencial Integrado da Febre de Curta Duração em Idade Pediátrica; Norma nº 014/2018 de 03/08/2018 [Internet]. Available from: www.dgs.pt
5. Meertens B, Hoste L, Tavernier SJ, Haerynck F. The riddle of recurrent fever: a clinical approach to pediatric autoinflammatory diseases. *Front Pediatr*. 2024;12.
6. Broderick L, Hoffman HM. Pediatric recurrent fever and autoinflammation from the perspective of an allergist/immunologist. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;146(5):960-966.e2.
7. Torreggiani S, Filocamo G, Esposito S. Recurrent fever in children. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4).
8. Ostring GT, Singh-Grewal D. Periodic fevers and autoinflammatory syndromes in childhood. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(9):865–71.
9. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDS): A Delphi study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(11):1558–65.
10. Ter Haar NM, Van Delft ALJ, Annink KV, et al. In silico validation of the autoinflammatory disease damage index. *Ann Rheum Dis* 2018;77(11):1599–605.
11. Romano M, Arici ZS, Piskin D, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis* 2022;81(7):907–21.
12. De Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: Disorders of amplified danger signaling*. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:823–74.

13. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015;74(9):1636–44.
14. Rech J, Schett G, Tufan A, et al. Patient Experiences and Challenges in the Management of Autoinflammatory Diseases—Data from the International FMF & AID Global Association Survey. *J Clin Med* 2024;13(5).
15. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory Diseases: A Review. *Journal of Rheumatology*. 2024;51(9):848–61.
16. Aksentijevich I, Schnappauf O. Molecular mechanisms of phenotypic variability in monogenic autoinflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(7):405–25.
17. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, et al. Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2168–73.
18. Welzel T, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Management of Monogenic IL-1 Mediated Autoinflammatory Diseases in Childhood. *Front Immunol*. 2021;12.
19. Alsharief AN, Laxer RM, Wang Q, et al. Monogenic autoinflammatory diseases in children: single center experience with clinical, genetic, and imaging review. *Insights Imaging* 2020;11(1).
20. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1025–32.
21. Migita K, Fujita Y, Asano T, Sato S. The Expanding Spectrum of Autoinflammatory Diseases. *Internal Medicine*. 2023;62(1):43–50.
22. Hentgen V, Marzan KA, Dedeoglu F, et al. S-26. 2020.
23. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2018;378(20):1908–19.
24. Papa R, Doglio M, Lachmann HJ, et al. A web-based collection of genotype-phenotype associations in hereditary recurrent fevers from the Eurofever registry. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1).
25. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31(4):596–609.
26. Parlar K, Ates MB, Onal ME, Bostancı E, Azman FN, Uğurlu S. Factors triggering familial mediterranean fever attacks, do they really exist? *Intern Emerg Med* 2024;19(4):1007–13.
27. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75(4):644–51.

28. Lachmann HJ, Lauwerys B, Miettunen P, et al. S-51. 2021.
29. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: A case-control study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10(1).
30. Sari I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *European Journal of Rheumatology* 2014;1(1):21–33.
31. Babaoglu H, Armagan B, Bodakci E, et al. Predictors of persistent inflammation in familial Mediterranean fever and association with damage. *Rheumatology (United Kingdom)* 2021;60(1):333–9.
32. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: A series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2160–7.
33. Rigante D. A systematic approach to autoinflammatory syndromes: a spelling booklet for the beginner. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):571–97.
34. Vitale A, Obici L, Cattalini M, et al. Biotechnological Agents for Patients With Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome—Therapeutic Outcome and Predictors of Response: Real-Life Data From the AIDA Network. *Front Med (Lausanne)* 2021;8.
35. Ruiz-Ortiz E, Iglesias E, Soriano A, et al. Disease phenotype and outcome depending on the age at disease onset in patients carrying the R92Q low-penetrance variant in TNFRSF1A gene. *Front Immunol* 2017;8(MAR).
36. Gaggiano C, Rigante D, Hernández-Rodríguez J, et al. Anakinra and canakinumab for patients with R92Q-associated autoinflammatory syndrome: a multicenter observational study from the AIDA Network. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2021;13.
37. Deshayes S, Georgin-Lavialle S, Hot A, et al. Efficacy of continuous interleukin 1 blockade in mevalonate kinase deficiency: A multicenter retrospective study in 13 adult patients and literature review. *Journal of Rheumatology*. 2018;45(3):425–9.
38. Jeyaratnam J, Simon A, Calvo I, et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with mevalonate kinase deficiency: results from the randomised Phase 3 CLUSTER trial. *Rheumatology (United Kingdom)* 2022;61(5):2088–94.
39. Jeyaratnam J, Frenkel J. Management of Mevalonate Kinase Deficiency: A Pediatric Perspective. *Front Immunol*. 2020;11.
40. ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, et al. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis and Rheumatology* 2016;68(11):2795–805.

41. Rodrigues F, Philit JB, Giurgea I, et al. AA amyloidosis revealing mevalonate kinase deficiency: A report of 20 cases including two new French cases and a comprehensive review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(6):1370–3.
42. Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: A literature review. *Pediatric Rheumatology* 2016;14(1).
43. Booshehri LM, Hoffman HM. CAPS and NLRP3. *J Clin Immunol.* 2019;39(3):277–86.
44. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):942–7.
45. Kullenberg T, Löfqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (United Kingdom)* 2016;55(8):1499–506.
46. Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): What do we know today? *J Clin Med.* 2021;10(1):1–17.
47. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: A series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74(11):2043–9.
48. Walker UA, Tilson HH, Hawkins PN, et al. Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: Results from the β -Confident Registry. *RMD Open* 2021;7(2).
49. Kuemmerle-Deschner JB. Caps — pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol.* 2015;37(4):377–85.
50. Boursier G, Rittore C, Georgin-Lavialle S, et al. Positive impact of expert reference center validation on performance of next-generation sequencing for genetic diagnosis of autoinflammatory diseases. *J Clin Med* 2019;8(10).
51. Eurofever (internet). Génova: PRINTO; disponível em <https://www.printo.it/eurofever/index>.
52. Welzel T, Wildermuth AL, Deschner N, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Colchicine — an effective treatment for children with a clinical diagnosis of autoinflammatory diseases without pathogenic gene variants. *Pediatric Rheumatology* 2021;19(1).
53. Van Gijn ME, Ceccherini I, Shinar Y, et al. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *J Med Genet* 2018;55(8):530–7.

54. Hansmann S, Lainka E, Horneff G, et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatric Rheumatology* 2020;18(1):17.
55. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;74(5):799–805.
56. Giancane G, Haar NMT, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74(4):635–41.
57. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, et al. Performance of different diagnostic criteria for familial Mediterranean fever in children with periodic fevers: Results from a multicenter international registry. *Journal of Rheumatology* 2016;43(1):154–60.
58. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, et al. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1051–6.
59. Lengvári L, Takács K, Lengyel A, et al. Mevalonate kinase deficiency: an updated clinical overview and revision of the SHARE recommendations. *Front Immunol.* 2024;15:1466844.
60. Welzel T, Zapf B, Klotsche J, Satirer Ö, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Optimized Treatment of Interleukin (IL-1)-Mediated Autoinflammatory Diseases: Impact of Disease Activity-Based Treatment Adjustments. *J Clin Med* 2024;13(8).
61. Koné-Paut I, Piram M, Benseler S, et al. Use of the Auto-inflammatory Disease Activity Index to monitor disease activity in patients with colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever, Mevalonate Kinase Deficiency, and TRAPS treated with canakinumab. *Joint Bone Spine* 2022;89(6).
62. Özen S, Sag E, Ben-Chetrit E, et al. Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach. *Rheumatology (United Kingdom)* 2021;60(8):3799–808.
63. Erbis G, Schmidt K, Hansmann S, et al. Living with autoinflammatory diseases: Identifying unmet needs of children, adolescents and adults. *Pediatric Rheumatology* 2018;16(1).
64. Hausmann JS, Lomax KG, Shapiro A, Durrant K. The patient journey to diagnosis and treatment of autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1).

65. Hur P, Lomax KG, Ionescu-Iltu R, et al. Reasons for canakinumab initiation among patients with periodic fever syndromes: a retrospective medical chart review from the United States. *Pediatric Rheumatology* 2021;19(1).
66. Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur P. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open* 2020;6(2).
67. Hentgen V, Koné-Paut I, Belot A, et al. Long-Term Follow-Up and Optimization of Interleukin-1 Inhibitors in the Management of Monogenic Autoinflammatory Diseases: Real-Life Data from the JIR Cohort. *Front Pharmacol* 2021;11.
68. Sota J, Vitale A, Insalaco A, et al. Safety profile of the interleukin-1 inhibitors anakinra and canakinumab in real-life clinical practice: a nationwide multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol* 2018;37(8):2233–40.
69. Kilic B, Guler Y, Azman FN, Bostanci E, Ugurlu S. Efficacy and safety of anti-interleukin-1 treatment in familial Mediterranean fever patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (United Kingdom)* 2024;63(4):925–35.
70. Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur P. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open* 2020;6(2):e001227.
71. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):115–20.
72. Ozen S, Demirkaya E, Duzova A, et al. FMF50: A score for assessing outcome in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2014;73(5):897–901.
73. van der Hilst JCH, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial mediterranean fever: A systematic review of the literature. *Biologics* 2016;10:75–80.
74. Migita K, Asano T, Sato S, Koga T, Fujita Y, Kawakami A. Familial Mediterranean fever: overview of pathogenesis, clinical features and management. *Immunol Med.* 2018;41(2):55–61.
75. Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, et al. Effect of interleukin-1 antagonists on the quality of life in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol* 2019;38(4):1125–30.

76. Gül A, Ozdogan H, Erer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1).
77. Brik R, Butbul-Avi Y, Lubin S, et al. Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A 6-month open-label, single-arm pilot study. *Arthritis and Rheumatology* 2014;66(11):3241–3.
78. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis and Rheumatology* 2017;69(4):854–62.
79. Kurt T, Aydın F, Nilüfer Tekgöz P, Sezer M, Uncu N, Çelikel Acar B. Effect of anti-interleukin-1 treatment on quality of life in children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A single-center experience. *Int J Rheum Dis* 2020;23(7):977–81.
80. Laskari K, Boura P, Dalekos GN, et al. Longterm beneficial effect of canakinumab in colchicine-resistant familial mediterranean fever. *Journal of Rheumatology* 2017;44(1):102–9.
81. Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: Results from the randomised phase III CLUSTER trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79(10):1362–9.
82. Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur P. A systematic literature review of efficacy, effectiveness and safety of biologic therapies for treatment of familial Mediterranean fever. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020;59(10):2711–24.
83. Druyan A, Giat E, Livneh A, Grossman C, Zvi I Ben, Lidar M. S-75. 2021.
84. Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, et al. On demand use of anakinra for attacks of familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Rheumatol* 2019;38(2):577–81.
85. Yilmaz S, Cinar M, Simsek I, Erdem H, Pay S. Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2015;54(3):564–5.
86. Ugurlu S, Hacıoglu A, Adibnia Y, Hamuryudan V, Ozdogan H. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1).
87. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): An open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):173–8.

88. Gattorno M, Obici L, Penadés IC, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Periodic Syndrome: Results From a Phase III Trial. *Arthritis and Rheumatology* 2024;76(2):304–12.
89. La Torre F, Muratore M, Vitale A, Moramarco F, Quarta L, Cantarini L. Canakinumab efficacy and long-term tocilizumab administration in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Rheumatol Int.* 2015;35(11):1943–7.
90. Oommen PT, Kallinich T, Rech J, Blank N, Weber-Arden J, Kuemmerle-Deschner JB. Long-Term Safety and Effectiveness of Canakinumab in Patients with MKD/HIDS: Interim Analysis of the RELIANCE Registry. *Rheumatol Ther* 2024;
91. Arostegui JJ, Anton J, Calvo I, et al. Open-Label, Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment in Active Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome. *Arthritis and Rheumatology* 2017;69(8):1679–88.
92. Li Y, Lu M. Tocilizumab for treating mevalonate kinase deficiency and TNF receptor-associated periodic syndrome: a case series and literature review. *Pediatric Rheumatology* 2024;22(1).
93. Li C, Chen X, Tang X, Zeng H, Zhou J. Tocilizumab effectively reduces flares of hyperimmunoglobulin D syndrome in children: Three cases in China. *Mol Genet Metab Rep* 2024;40.
94. Rafiq NK, Lachmann H, Joensen F, Herlin T, Brogan PA. Tocilizumab for the Treatment of Mevalonate Kinase Deficiency. *Case Rep Pediatr* 2018;2018:1–6.
95. Giardino S, Lanino E, Morreale G, et al. Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics* 2015;135(1):e211–5.
96. Jeyaratnam J, Faraci M, Gennery AR, et al. The efficacy and safety of allogeneic stem cell transplantation in Mevalonate Kinase Deficiency. *Pediatric Rheumatology* 2022;20(1).
97. Zhu X, Fan J, Huang Y, et al. Effectiveness and safety of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: a retrospective study in China. *Pediatr Rheumatol Online J* 2024;22(1):87.
98. Brogan PA, Hofer M, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Rapid and Sustained Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Ages Five Years and Younger. *Arthritis and Rheumatology* 2019;71(11):1955–63.
99. Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, et al. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology (United Kingdom)* 2016;55(4):689–96.

100. Schuh E, Groß CJ, Wagner D, Schlüter M, Groß O, Kümpfel T. MCC950 blocks enhanced interleukin-1 β production in patients with NLRP3 low penetrance variants. *Clinical Immunology* 2019;203:45–52.
101. Coll RC, Robertson AAB, Chae JJ, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med* 2015;21(3):248–57.
102. Putnam CD, Broderick L, Hoffman HM. The discovery of NLRP3 and its function in cryopyrin-associated periodic syndromes and innate immunity. *Immunol Rev.* 2024;322(1):259–82.
103. Ambrus-Aikelin G, Takeda K, Joetham A, et al. JT002, a small molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of autoinflammatory disorders. *Sci Rep* 2023;13(1).
104. Hissaria P, Kansagra K, Patel H, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ZY-IL1 in Three Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2024;13(2):152–9.
105. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis* 2022;82(1):35–47.
106. Massaro MG, Caldarelli M, Franza L, et al. Current Evidence on Vaccinations in Pediatric and Adult Patients with Systemic Autoinflammatory Diseases. *Vaccines (Basel).* 2023;11(1).
107. Jansen MH, Rondaan C, Legger G, et al. Efficacy, Immunogenicity and Safety of Vaccination in Pediatric Patients With Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (pedAIIRD): A Systematic Literature Review for the 2021 Update of the EULAR/PRES Recommendations. *Front Pediatr.* 2022;10.
108. Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, et al. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: A prospective registry based study. *Rheumatology (United Kingdom)* 2017;56(9):1484–91.
109. Hegazy MT, Fayed A, Nuzzolese R, Sota J, Ragab G. Autoinflammatory diseases and the kidney. *Immunol Res.* 2023;71(4):578–87.
110. Delaleu J, Deshayes S, Rodrigues F, et al. Tumour necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS)-related AA amyloidosis: A national case series and systematic review. *Rheumatology (United Kingdom)* 2021;60(12):5775–84.
111. Rodrigues F, Cuisset L, Cador-Rousseau B, et al. AA amyloidosis complicating cryopyrin-associated periodic syndrome: A study of 86 cases including 23 French

patients and systematic review. *Rheumatology (United Kingdom)* 2022;61(12):4827–34.

112. Ashoor M, Marsden A, Ashari KA, et al. Living with a systemic autoinflammatory disease: burden of disease and effects on quality of life—an international patient survey. *EULAR Rheumatology Open* 2025

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

