

## **APPROACH TO THE FEVER OF UNKNOWN ORIGIN**

### **MANEJO INICIAL DA FEBRE DE ORIGEM INDETERMINADA**

**Mateus Brum Brenner  
Daniel Nunes do Espírito Santo  
Adriana Comparsi**

#### **UNITERMOS**

FEBRE; INVESTIGAÇÃO; DIAGNÓSTICO

#### **KEYWORDS**

*FEVER; CLINICAL INVESTIGATION; DIAGNOSIS*

#### **SUMÁRIO**

Febre é um dos principais sintomas presentes na prática clínica e em muitos casos a etiologia pode ser esclarecida prontamente. Existem, porém, casos em que a origem do sintoma permanece obscura mesmo após investigação adequada, o que caracteriza uma entidade clínica específica chamada de Febre de Origem Indeterminada.

#### **SUMMARY**

*Fever is one of the most frequent symptoms that may present in the clinical routine. In most cases, the etiology can be promptly unveiled. There are, however, cases in that the origin of the symptom remains unclear despite proper clinical investigation, what characterizes a specific clinical entity called Fever of unknown origin.*

#### **INTRODUÇÃO**

A avaliação de pacientes febris sem causa aparente segue uma importante sistemática. Ela deve ser feita levando em conta sintomas associados, padrões febris e patologias preexistentes como forma de guiar o médico ao diagnóstico correto da patologia de base. Esta avaliação acaba por revelar um amplo diagnóstico diferencial, responsável por definir a escolha de uma terapia específica após avaliação complementar<sup>1</sup>.

## Definição

A definição de febre é variada e depende acima de tudo da via de aferição, que pode ser feita de maneira oral, axilar, retal ou com o auxílio de um termómetro digital de ouvido. De forma geral se define como febre a elevação da temperatura corporal acima de 37,3°C em aferição axilar quando comparada a temperatura normal de 36,8°C (+/- 0,4°C)<sup>2</sup>.

Na Tabela 1 encontra-se a classificação de diferentes graus de aumento da temperatura corporal via aferição retal, similar à aferição timpânica. A diferenciação dos diferentes graus de temperatura corporal é importante na determinação da gravidade do quadro a ser avaliado.

**Tabela 1 - Classificação de diferentes graus de aumento da temperatura corporal via aferição retal**

| Temperatura em Celsius | Denominacao           |
|------------------------|-----------------------|
| <35°C                  | Hipotermia            |
| 37,1-38 °C             | Temperatura subfebril |
| 38,1-38,5°C            | Febre leve            |
| 38,6-39,5°C            | Febre moderada        |
| 39,6-41,5°C            | Febre alta            |
| >41,5°C                | Hipertermia           |

Tabela 1. extraído de Lafrenz M.; Kurzlehrbuch Innere Medizin 2.Auflage -Georg Thieme Verlag, Stuttgart(2010) 489

Também importante para a avaliação diagnóstica são os tipos de padrão febril, que se dividem em contínua, remitente, intermitente, recorrente e ondulante<sup>3</sup>. Estes padrões podem estar associados a patologias específicas e devem ser avaliados quando da realização da anamnese<sup>6,3</sup>.

De forma clássica, define-se como **febre de origem indeterminada** aquela com duração superior a três semanas e que permanece sem diagnóstico aparente após uma semana de investigação hospitalar<sup>4</sup>. De forma alternativa e prática, podemos definir a temperatura axilar em hipotermia (até 35,4 °C), normotermia (até 37,2°C), febre (até 40,9°C) e hipertermia (41°C ou mais)<sup>8</sup>.

## Classificação

Paralelamente à definição clássica, é possível se distinguir a Febre de Origem Indeterminada em grupos de pacientes, levando em consideração que tais grupos guardam aspectos próprios e utilizando as características específicas existentes para melhor guiar o diagnóstico e tratamento<sup>5</sup>.

- Febre de origem indeterminada clássica.

- Febre de origem indeterminada nosocomial: ausência de diagnóstico após 3 dias apesar de investigação apropriada.

-Febre de origem indeterminada no paciente neutropênico: neutropenia de até 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> e ausência de diagnóstico apropriado após 3 dias de investigação.

-Febre de origem indeterminada em pacientes com HIV: em pacientes com sorologia positiva para o vírus HIV, duração maior que 4 semanas em âmbito ambulatorial ou maior que 3 dias em âmbito de internação.

-Febre de origem indeterminada em idosos.

-Febre de origem indeterminada em crianças.

-Febre de origem indeterminada recorrente.

### Investigação

A abordagem inicial de um paciente com *Febre de origem indeterminada* consiste em se confirmar a existência da febre e associa-la às possíveis doenças que podem produzi-la, levando em consideração tanto as subdivisões por grupo paralelas à definição clássica quanto aspectos amplos do ponto de vista da anamnese (Quadro 1)<sup>5</sup>. É importante ressaltar que três categorias de doenças são responsáveis pela grande maioria dos casos: Infecções, neoplasias e doenças multissistêmicas- vasculites, doenças granulomatosas e colagenoses<sup>6</sup>.

**Quadro 1 - Anamnese na Febre de Origem Indeterminada.**

|                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aspectos gerais:</b> Viagens, local de residencia, habitos sexuais, contato com animais, hábitos alimentares, abuso de drogas, área de atuação profissional. |
| <b>Medicamentos:</b> Antibióticos, Imunosupressores, Antiinflamatorios, Analgésicos, Anticonvulsivantes                                                         |
| <b>Doenças pregressas:</b> Cirurgias, transfusões, neoplasias, acupuntura, abordagem aos diversos sistemas de órgãos                                            |
| <b>Doenças familiares:</b> Doenças hereditarias, colagenoses, doenças reumatológicas, doenças infecto-contagiosas.                                              |

Subsequentemente é necessário avaliar as características específicas da febre, descartando variações fisiológicas de temperatura que podem ser mal interpretadas do ponto de vista sintomático, como, a variação circadiana e o aumento da temperatura corporal decorrente de ovulação<sup>7</sup>.

Tendo em vista que uma grande gama de patologias pode ser responsável pela produção dos sintomas, é de suma importância se ter um amplo diagnóstico diferencial. Sintomas como alterações cutâneas, dores articulares, esplenomegalia, linfonodomegalias, déficits neurológicos, icterícia, sinais de infecção em qualquer parte do corpo devem ser levantados<sup>7</sup>.

O fluxograma da Figura 1 sugere considerações clínicas quanto a avaliação do paciente e achados de exame físico.

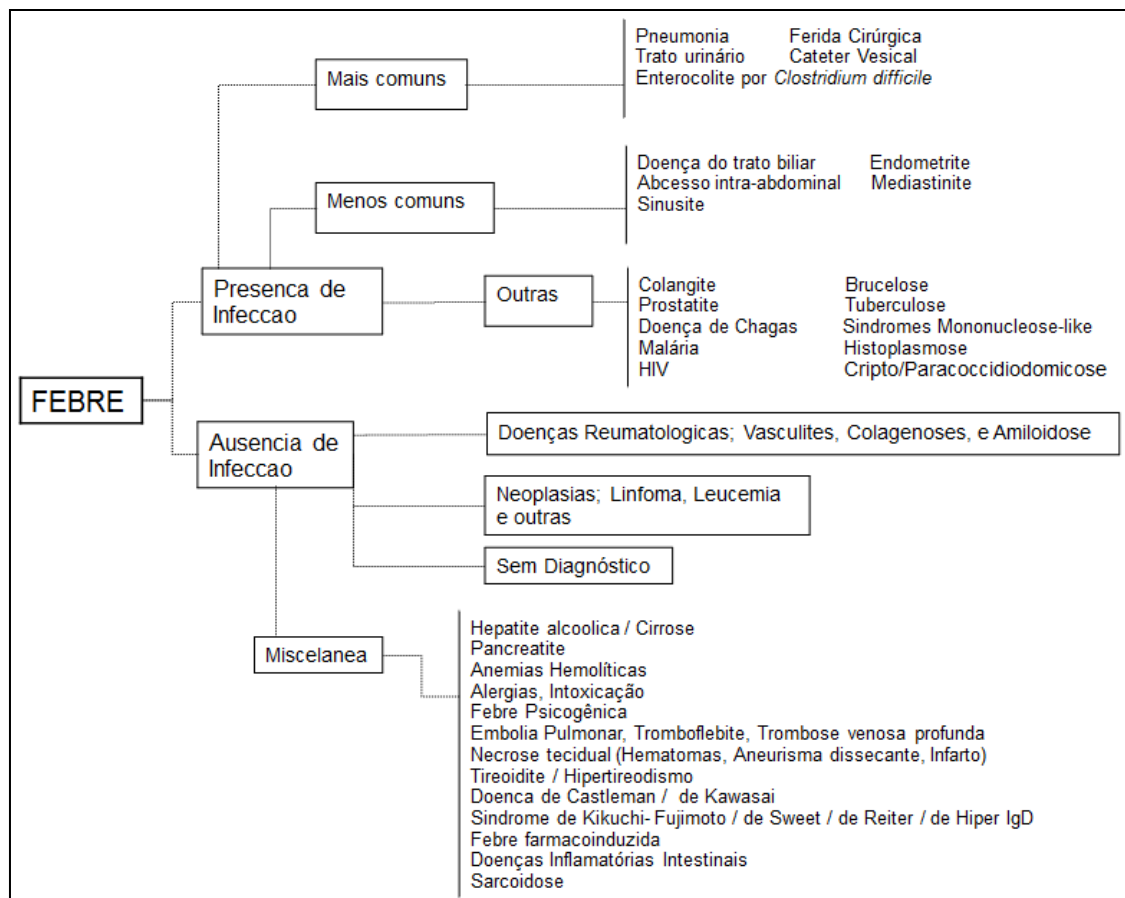
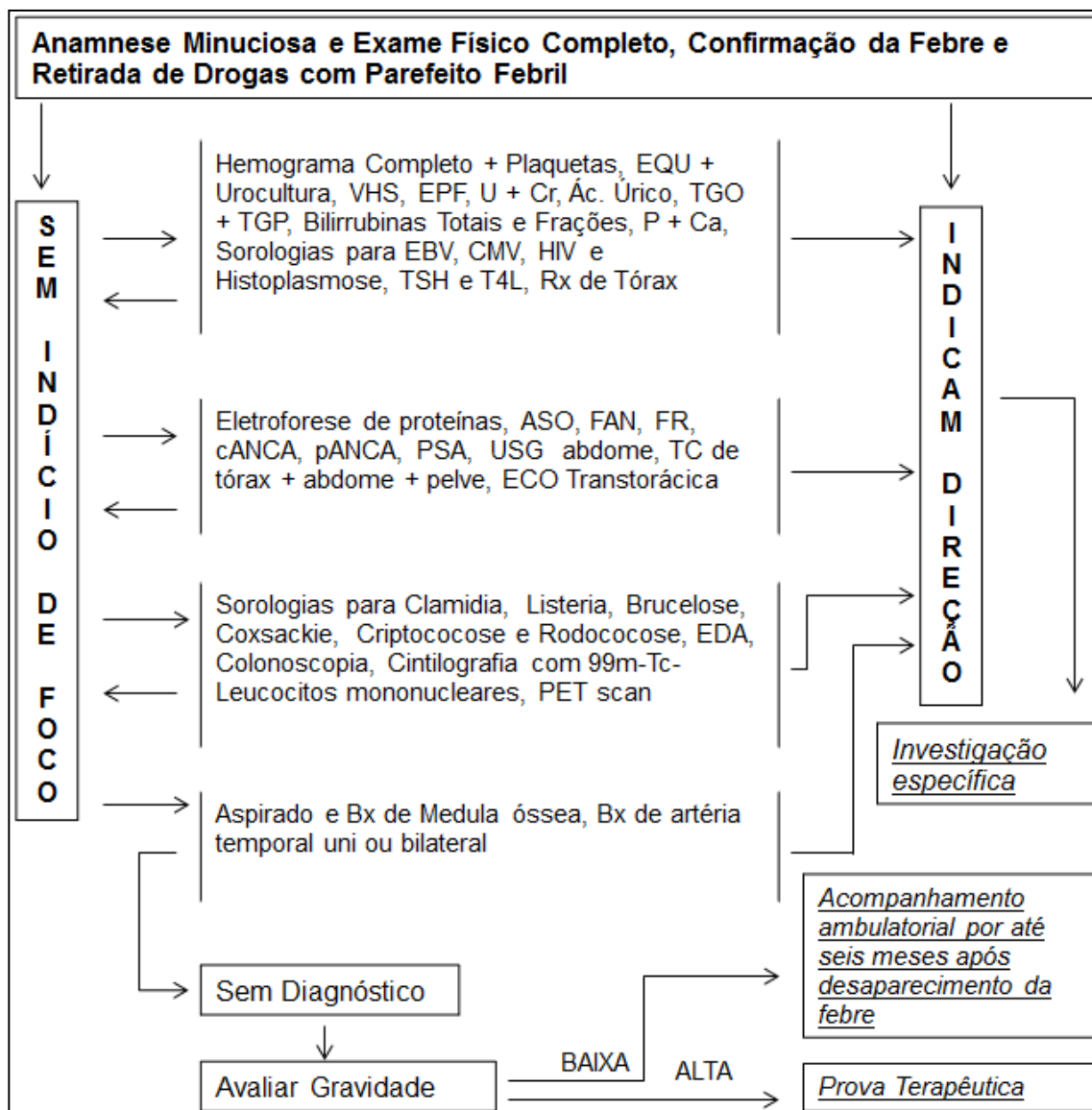


Figura 1. Adaptado de Pereira N. G.; Borralho A. M. V. Febres Prolongadas de Origem. Obscura. J. bras. Med.; 87 (5/6) : 54-70, nov.-dez. 2004

Seguindo as considerações clínicas adquiridas na anamnese e exame físico, os exames complementares assumem um papel fundamental no diagnóstico. Entretanto, o uso de tais ferramentas deve ser racional, tendo em vista que todo exame possui limitações. O fluxograma 2 resume a ordem de investigação proposta em diretrizes atuais<sup>8</sup>.



Fluxograma 2, adaptado de Lima H. P., Gonçalves P. N.; Diretrizes Diagnósticas para Febres Prolongadas de Origem Obscura

A análise complementar dependente de exames se inicia com uma avaliação geral do quadro e exames menos específicos como medição de VHS, hemograma, hemocultura, radiografia de tórax e medição de enzimas hepáticas<sup>6</sup>.

A investigação aumenta em complexidade conforme a indefinição do quadro se mantém, sendo que sorologias para infecções menos frequentes, assim como procura de anticorpos para a exclusão de doenças autoimunes e biópsias, podem ser necessárias<sup>10</sup>.

### Prova Terapêutica

A utilização de terapia empírica é controversa, tendo em vista que esta pode mascarar os sintomas relacionados a patologia de base, retardando o já complexo diagnóstico. Essa forma de terapia é utilizada em quadros graves e progressivos e, na maioria das vezes, se resume ao uso de antibióticos e corticoesteróides sistêmicos<sup>9</sup>.

## CONCLUSÃO

Febre é um sintoma prevalente, mais comumente relacionado a etiologias infecciosas, nos casos de duração média-aguda, e não infecciosas nos quadros de persistência crônica. Um bom exame clínico inicial seguido de uma investigação complementar eficiente tem um papel fundamental na elucidação etiopatogênica, porém em até 10% dos casos em adultos o quadro permanece sem diagnóstico<sup>11</sup>. Dessa maneira o médico responsável deve além de classificar corretamente seu paciente, após minuciosa avaliação clínica, buscar uma abordagem multidisciplinar, tentando evitar a superposição de exames. Uma rotina racional de exames associada a um amplo diagnóstico diferencial é essencial na avaliação e tratamento dos pacientes. Em casos graves, uma terapia empírica pode ser iniciada<sup>7</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Bettegay E. Siegenthalers differenzialdiagnose: innere krankheiten- von symptome zur diagnose. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013; 112-215.
2. Baenkler H-W, Goldschmidt H, Hahn J-M, et al. Kurzlehrbuch innere medizin. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010; 489-93.
3. Gabriëls G. Fieber zunächst unklarer Ursache (FZUU): Checkliste: seite IX [Internet]. [capturado 2015 abr 30]. Münster: Universitätsklinikum; [2006?]. Disponível em: [http://www.klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/medd/Z\\_Alte\\_Dateien/Standards/Fieber\\_zunaechst\\_unklarer\\_Ursache.pdf](http://www.klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/medd/Z_Alte_Dateien/Standards/Fieber_zunaechst_unklarer_Ursache.pdf)
4. Bor DH. Etiologies of fever of unknown origin in adults. [Database on internet]. 2013 Jul 31. [updated 2015 Abr; cited 2015 Abr 15]. In: UpToDate Available: <http://www.uptodate.com/contents/etiologies-of-fever-of-unknown-origin-in-adults>. Topic 2737 Version 12.0.
5. Hottz PL, Pereira NG. Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Diretrizes diagnósticas para febres prolongadas de origem obscura. [Rio de Janeiro]: UFRJ; 2010.
6. Pereira NG, Borralho AMV. Febres prolongadas de origem obscura. J Bras Med. 2004;87(5/6):55-67.
7. Porat R, Dinarello A. Pathophysiology and treatment of fever in adults. [Database on internet]. 2014 Out 21 [updated 2015 Abr; cited 2015 Abr 30]. In: UpToDate. Available: <http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults>. Topic 2734 Version 13.0.

8. Beutler B, Beutler SM. Pathogenesis of fever. In: Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 22nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2004. p. 1730-2.
9. McDonald MB, Sexton DJ. Drug Fever. [Database on internet]. 2014 Nov 14 [updated 2015 Abr; cited 2015 Abr 30]. In: UpToDate. Available: <http://www.uptodate.com/contents/drug-fever>. Topic 2738 Version 9.0.
10. Bor DH. Approach to the adult with fever of unknown origin. [Database on internet]. 2014 Jan 13 [updated 2015 Abr; cited 2015 Abr 30]. In: UpToDate. Available: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-fever-of-unknown-origin>. Topic 2736 Version 14.0.
11. Mechem CC. Severe hyperthermia: heat stroke and malignant hyperthermia. [Database on internet]. 2007 [updated 2015 Abr; cited 2015 Abr 30]. In: UpToDate. Available: <http://www.uptodate.com>. v. 15.2.