



# FEBRE

## Fisiopatologia Causas Investigação

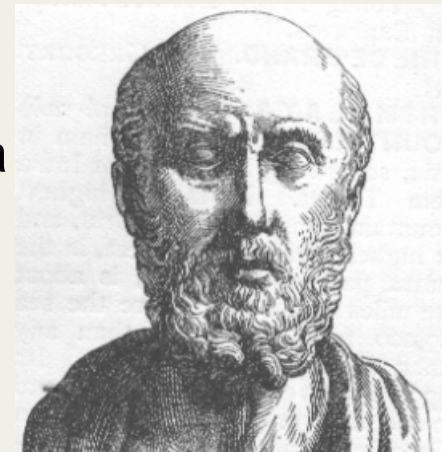
Rodrigo de Carvalho Santana

Divisão de Moléstias Infecciosas e Tropicais

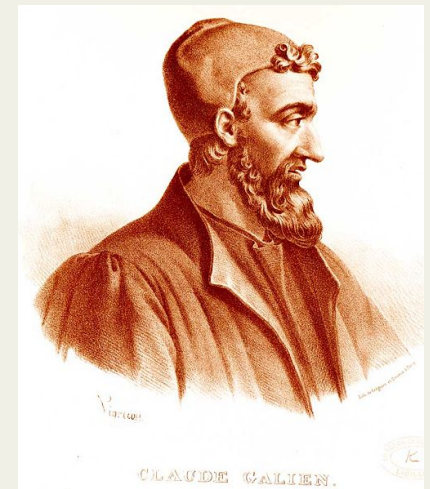
Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas –FMRP/USP

# Um breve histórico

- Hipócrates (460-357 a.C.)
  - Elevação da temperatura corporal como sinal de doença
  - Papel benéfico da febre
    - “ a natureza não precisa ser ensinada”
  - Doutrina dos humores
    - Quatros elementos da natureza
      - Terra, ar, fogo e água
    - Quatros humores do corpo
      - Sangue, flegma, bile amarela e bile preta

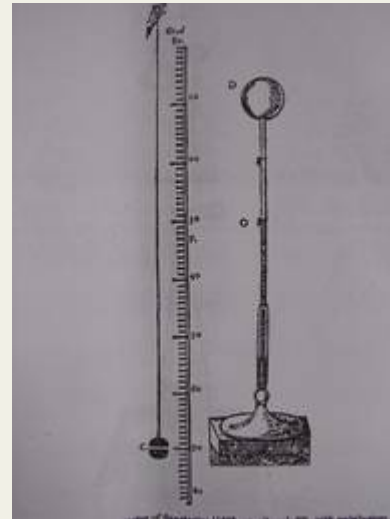
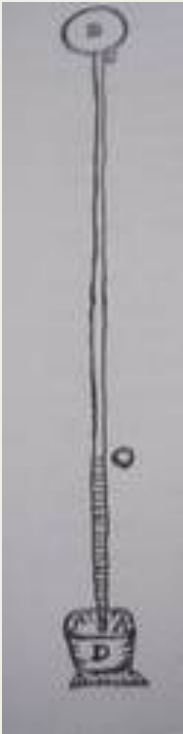


- Galeno (130-201 a.C.)
  - Existência de dois tipos de calor
    - Calor inato
    - Calor externo
  - “ o principal objetivo do médico deve ser a remoção da causa das doenças”



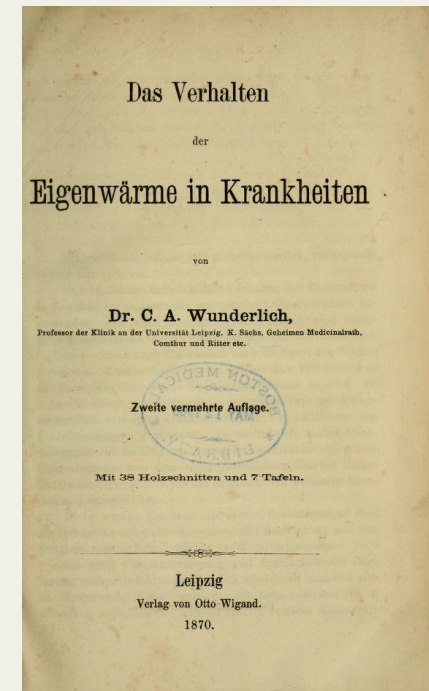
# Termometria como ciência

- Invenção do termômetro
  - Século 16
  - Galileo & Sanctorius



# Termometria na prática médica

- Carl Reinhold Wunderlich
  - Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten  
(“ O comportamento da temperatura nas doenças”)
  - Publicado em 1868



# Termometria clínica

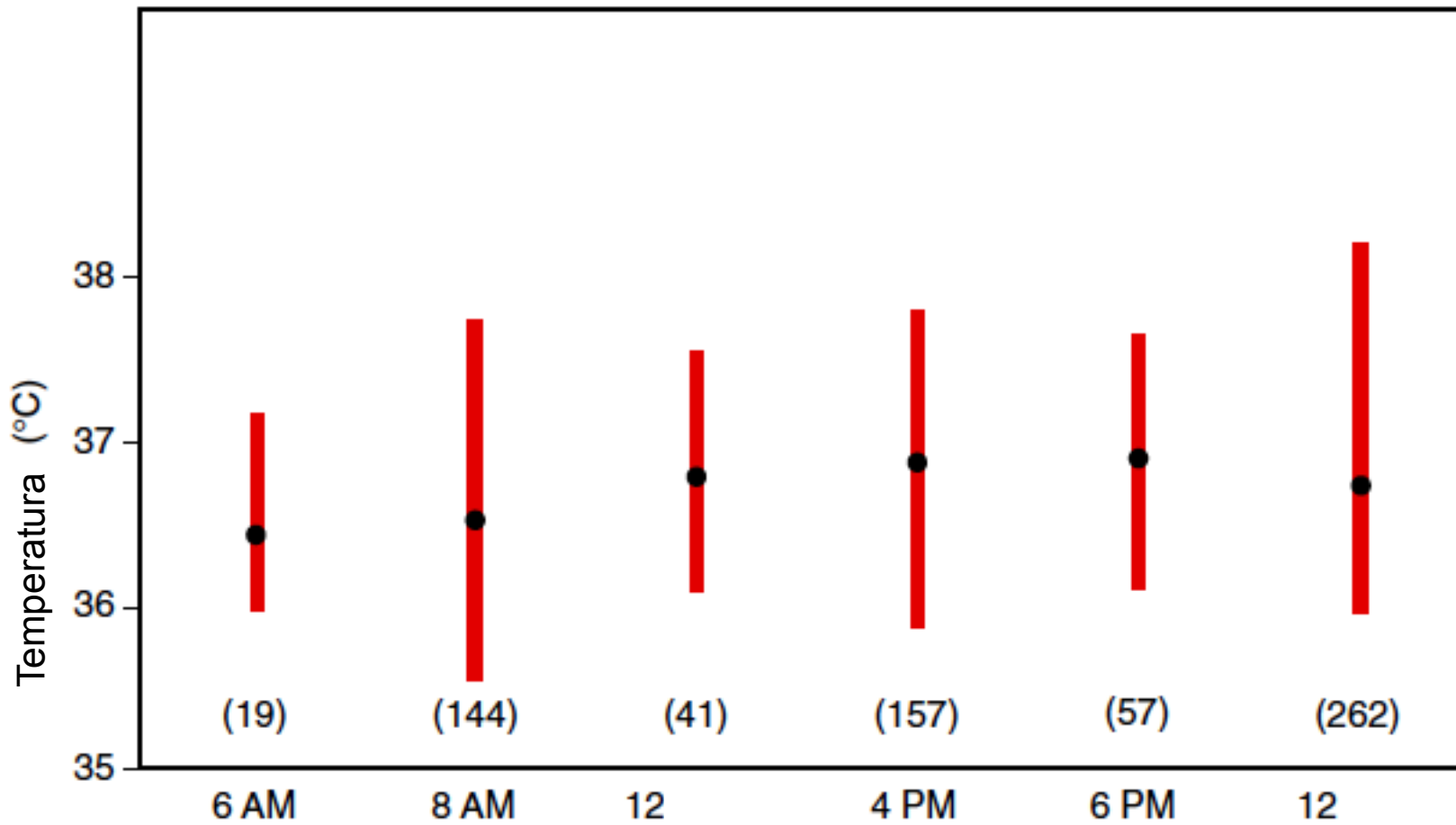
# Variabilidade anatômica na medida da temperatura corporal

- Temperatura axilar
- Temperatura oral
- Temperatura retal
- Temperatura do átrio direito
- Temperatura da membrana timpânica



# Variáveis fisiológicas

- **Idade**
  - Idosos
    - Temperaturas médias oral e axilar menores
    - Temperatura retal comparável
- **Sexo**
  - Mulheres apresentam elevação de cerca de  $0,5^{\circ}\text{C}$  no momento da ovulação
- **Ritmo circadiano**

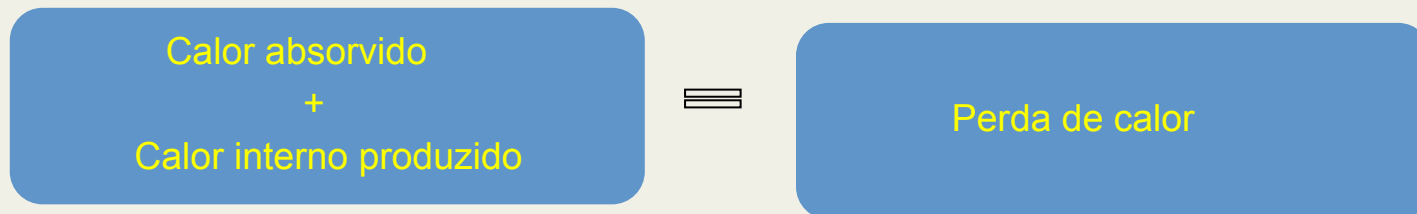


# Temperatura corporal normal

- Análise descritiva de 700 medidas orais de 148 adultos saudáveis:
  - Variabilidade:
    - 35,6°C a 38,2°C
  - Temperatura média:
    - 36,8°C ± 0,4°C
  - Temperatura máxima (percentil 99) :
    - 37,2°C (6 hs AM)
    - 37,7°C (4 hs PM)

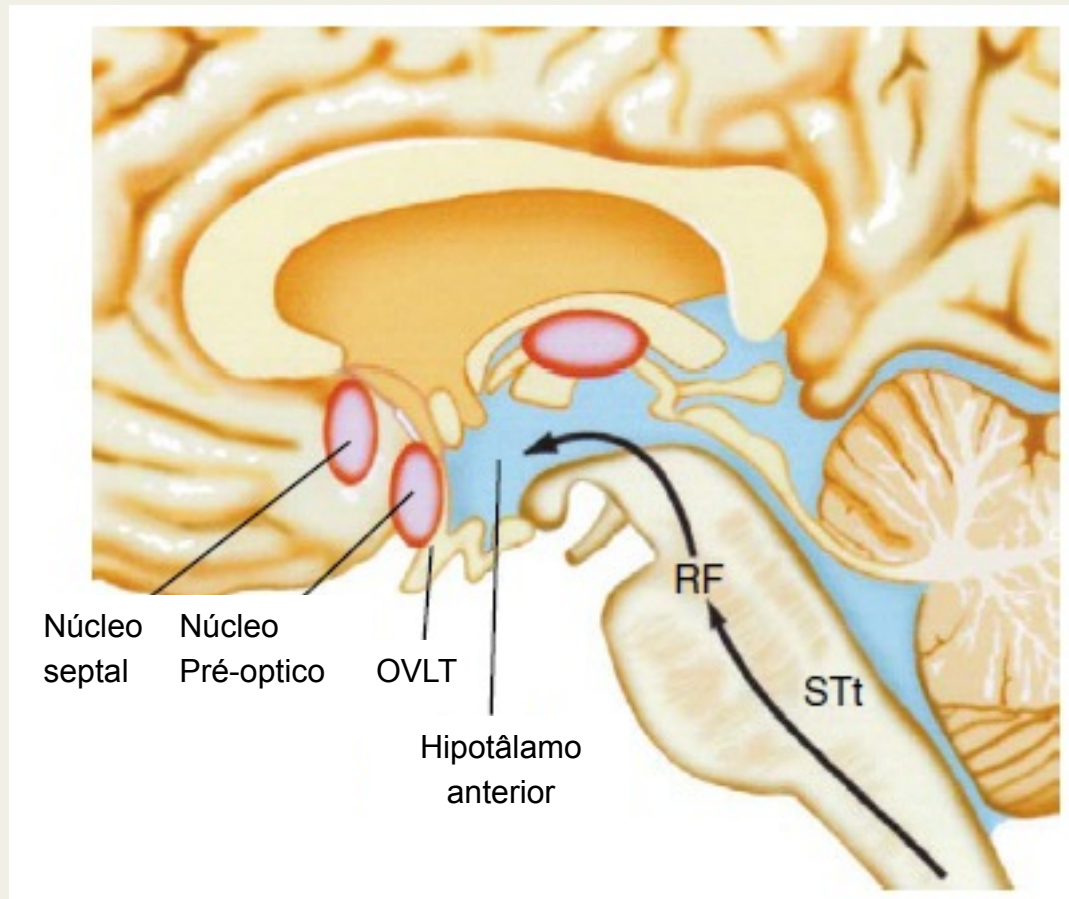
# Termorregulação

- Endotermia
  - Aquisição evolutiva
    - Vantagens & Desvantagens
  - Faixa de temperatura apropriada
    - 35°C a 42°C
  - Controle da temperatura corporal:



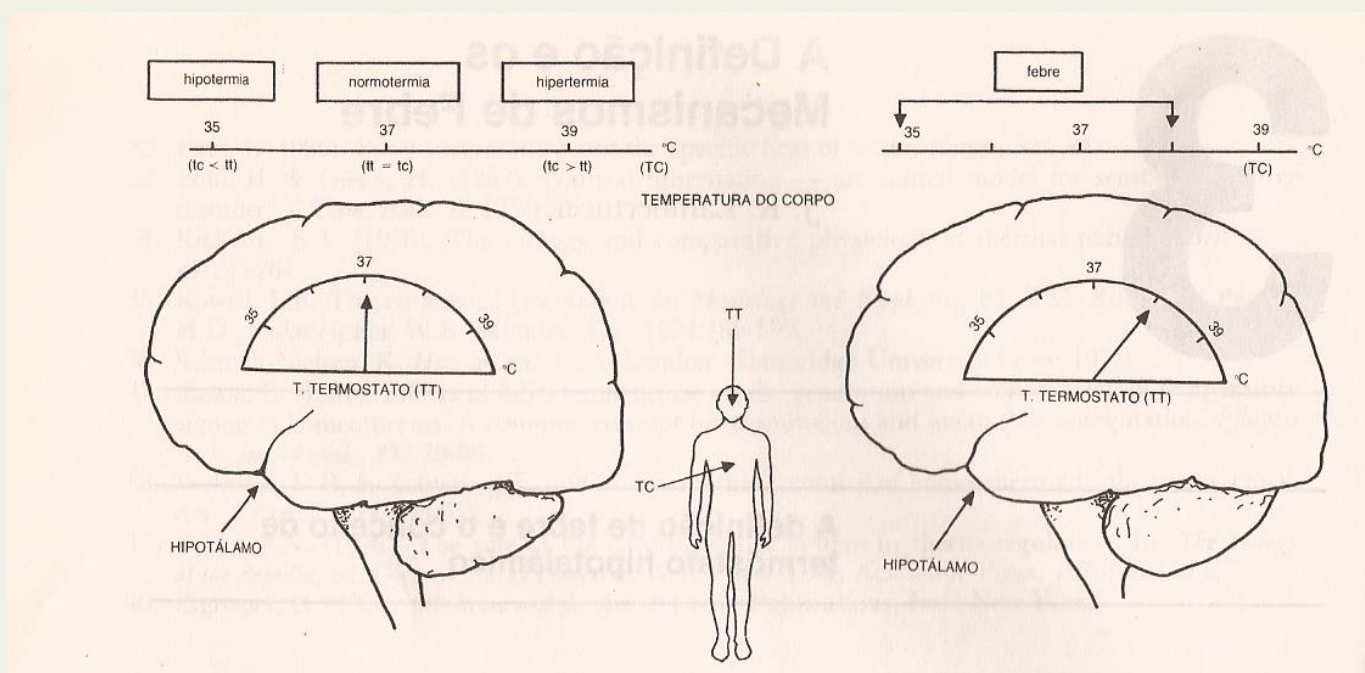
# Termorregulação

- Centro termorregulador hipotalâmico

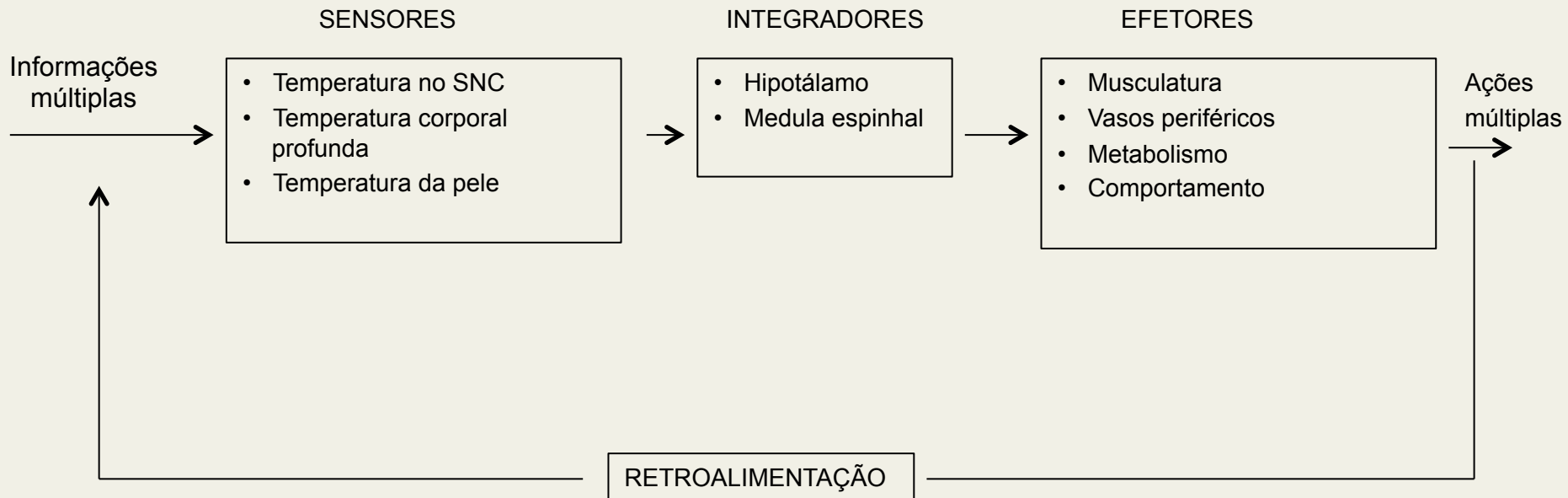


# Termorregulação

- Centro termorregulador hipotalâmico
  - Conceito de *Setpoint*



# Termorregulação



# Fisiopatologia da febre

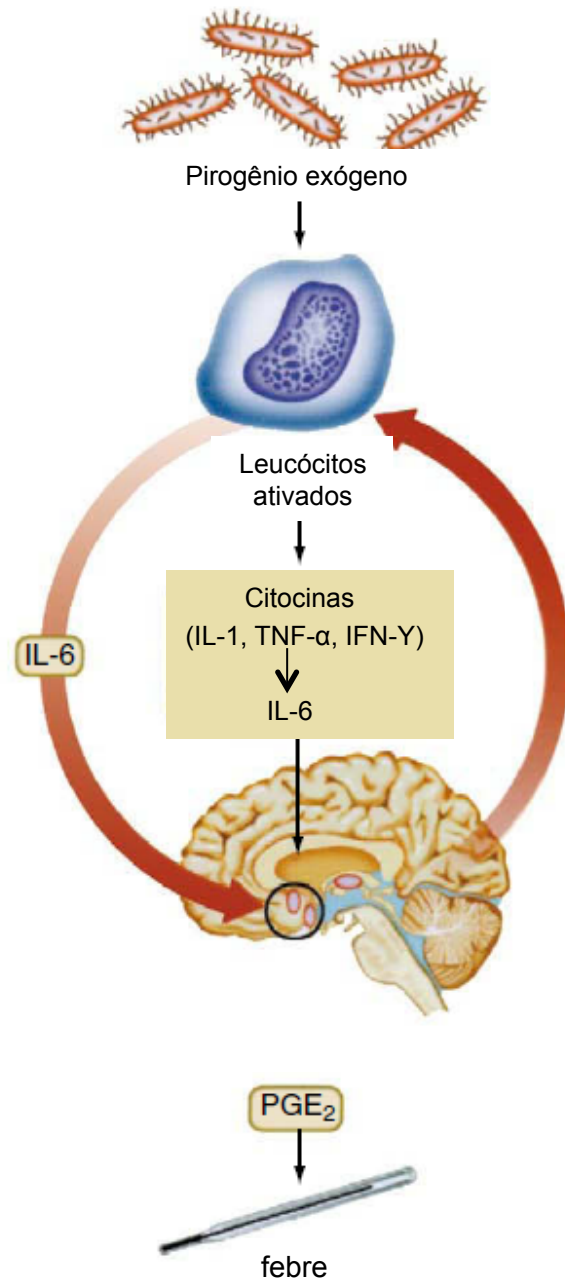
- Pirogênicos
  - Indutores da elevação da temperatura corporal
  - Alteram a atividade de neurônios hipotalâmicos

Febre	Hipertermia
Elevação do <i>setpoint</i> hipotalâmico  Ex: infecções	Elevação da temperatura corporal sem alteração do <i>setpoint</i> hipotalâmico  Ex: atividade física excessiva



# Fisiopatologia da febre

<b>Pirogênios exógenos</b>	<b>Pirogênios endógenos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Produtos de origem microbiana</li><li>• Toxinas</li></ul> <p>Ex: Lipopolissacarídeo bacteriano(LPS)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Citocinas<ul style="list-style-type: none"><li>➤ PGE<sub>2</sub></li></ul></li></ul> <p>Ex: IL-1, TNF-<math>\alpha</math> e IFN</p>



Investigação

# Resposta Febril

- A febre geralmente é acompanhada de outras manifestações clínicas características da doença causadora
- Não deve ser encarada como entidade definida e isolada dos demais sinais e sintomas

## Diagnóstico das doenças febris

- A maioria dos episódios são autolimitados  
Não requer investigação diagnóstica ou terapia específicas
- Alguns casos são devidos a doenças relevantes  
Diagnóstico definido rapidamente
- Outros casos são persistentes e de diagnóstico difícil  
Febre de origem indeterminada

# Febre de Origem Indeterminada (FOI)

- Febre superior a 38,3 °C em várias ocasiões, persistindo sem diagnóstico durante pelo menos 3 semanas, apesar de investigação de pelo menos 1 semana no hospital

(Petersdorf and Beeson, 1961)

- Atualmente dividida em quatro subclasses distinta:
  - FOI clássica
  - FOI associada aos cuidados da saúde
  - FOI no imunodeficiente
  - FOI relacionadas com o HIV .

# FOI clássica

- A maioria dos pacientes com FOI clássica tem sintomas subagudos ou crônica
  - Investigação ambulatorial possível

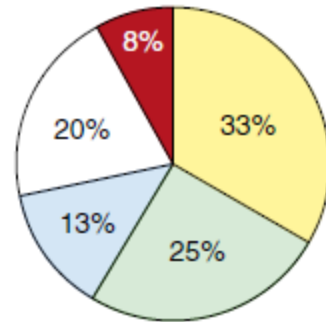
## Categorias etiológicas

Infecções  
Neoplasias  
Doenças do tecido conjuntivo  
Miscelânea  
Não diagnosticados

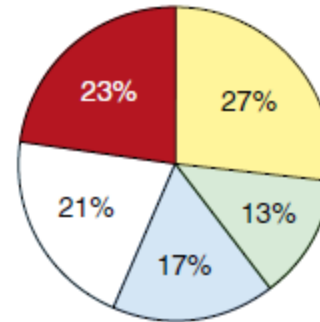
# Febre de Origem Indeterminada (FOI)

- As causas sofrem variações
  - Idade
  - Região geográfica
  - Estado imunológico
  - Ambiente hospitalar ou comunitário
  - Presença ou ausência de procedimentos cirúrgicos

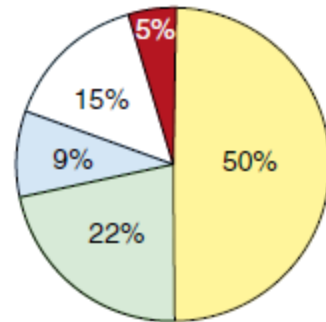
# Causas de FOI



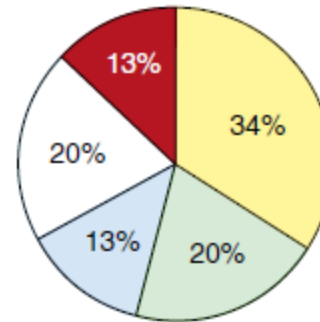
E.U.A



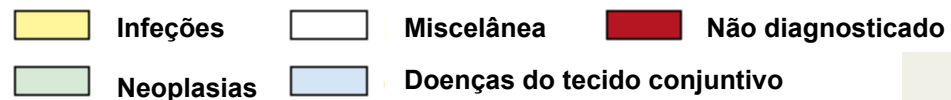
Europa



Índia



Total





## Causas de febre de origem indeterminada em estudo realizado em 1989 no Brasil, em 54 pacientes.

<b>Infecciosas (43%)</b>	<b>Neoplásicas (17%)</b>	<b>Doenças do tecido conjuntivo (17%)</b>	<b>Miscelânea (19%)</b>	<b>Não diagnosticada (8%)</b>
Tuberculose	Doença de Hodgkin	Lúpus eritematoso sistêmico	Tireoidite subaguda	-
Endocardite	adenocarcinoma	Doença de Still	Arterite de células gigantes	-
Abscesso	matástático	Síndrome relacionada ao lúpus	Polimialgia reumática	-
Malária	Linfomas	-	Hepatite granulomatosa	-
Toxoplasmose	Leucemia	-	Corpo estranho intraabdominal	-
Perihepatite gonocócica	-	-	Drogas	-
Salmonelose/ esquistossomose	-	-	Paniculite granulomatosa	-
Febre de Katayama	-	-	Anemia hemolítica	-
-	-	-	Deficiência de IgA	-

# Febre de Origem Indeterminada (FOI)

## Exemplos de causas menos comuns de febre (miscelânea)

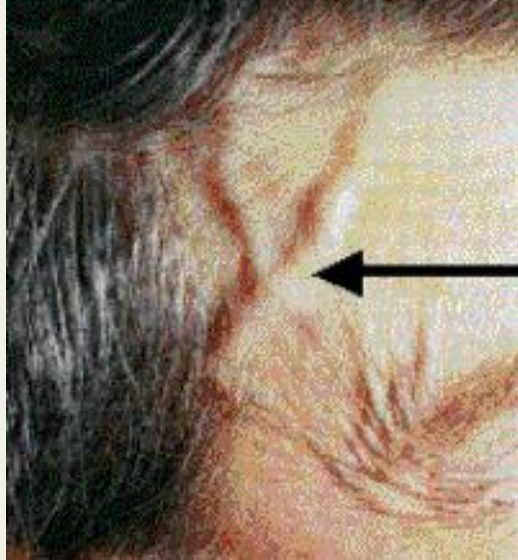
- Doença de Addison
- Hepatite alcoólica
- Dissecção aórtica
- Aortite
- Mixoma atrial
- Colangite autoimune
- Síndrome de Behçet
- Meningite carcinomatosa
- Hepatite granulomatosa
- Eritema multiforme
- Hemoglobinopatias
- Síndrome hemofagocítica
- Doença intestinal inflamatória
- Síndromes mieloproliferativas
- Pancreatite
- Pericardite
- Feocromocitoma
- Tromboembolismo pulmonar
- Reabsorção de hematoma
- Sinusite
- Doença de Whipple
- Tireoidite
- Granulomatose de Wegner
- Deficiência de vitamina B12

# FOI em pacientes idosos

- A frequência relativamente elevada de doenças do tecido conjuntivo.
  - A arterite temporal e polimialgia reumática.
- Entre as causas infecciosas abscessos intra-abdominais, infecções do trato urinário, tuberculose, endocardite têm predominado.
- Tem um prognóstico pior que o paciente mais jovem devido a incidência relativamente maior de neoplasias.

## Diagnóstico de FOI em pacientes idosos comparado ao de pacientes jovens

Diagnóstico	< 65 anos de idade (n=152)	> 65 anos de idade (n= 201)
<b>Infeções</b>	<b>33 (21%)</b>	<b>72 (35%)</b>
abscesso	6	25
endocardite	2	14
tuberculose	4	20
Infeções virais	8	1
outras	13	12
<b>Tumores</b>	<b>8 (5%)</b>	<b>37 (19%)</b>
hematológicos	3	19
sólidos	5	18
<b>Imunológicas/ reumatológicas</b>	<b>27 (17%)</b>	<b>57(28%)</b>
<b>Miscelânea</b>	<b>39 (26%)</b>	<b>17(8%)</b>
<b>Sem diagnóstico</b>	<b>45 (29%)</b>	<b>18 (9%)</b>



Arterite temporal

# FOI em viajantes

Causas de febre em pacientes que retornam de viagens		
Diagnóstico	MacLean <i>et al</i> (n= 587)	Doherty <i>et al</i> (n= 195)
Malária	32	42
Hepatite	6	3
Infeções respiratórias	11	2,6
Infeções do trato urinário	4	2,6
Disenteria	4,5	5,1
Dengue	2	6,2
Febres entéricas	2	1,5
Tuberculose	1	3
Rickettsioses	1	0,5
Infeção aguda pelo HIV	0,3	1
Abscesso amebiano hepático	1	0

MacLean JD. Travel Med Advisor. 1994.

Doherty JF. QJM.

# FOI associada aos cuidados da saúde

- Fatores de risco usuais:
  - Procedimentos cirúrgicos
  - Cateterização urinária
  - Manipulação das vias respiratórias
  - Sondas de alimentação
  - Catéteres vasculares
  - Drogas
  - Imobilização (tromboembolismo)

# FOI em imuno-deficientes

- Os pacientes imunossuprimidos têm talvez a maior incidência de FOI.
- Apresentam manifestações clínicas atípicas e ausência de anormalidades radiológicas no que de outra forma seria facilmente diagnosticada como infecções.
- A causa mais comum é infecciosa e muitas vezes não piogênicas.



# Neutropenia febril

- Tais episódios são de curta duração, porque ou respondem rapidamente ao tratamento ou são manifestações de rápido desfecho fatal.
- Apenas cerca de 35% dos episódios prolongados de neutropenia febril respondem a antibiótico de largo espectro.
- Infecção fúngica.

# FOI em pacientes infectados pelo HIV

- Infecção primária.
- Nas fases posteriores da infecção pelo HIV:
  - doenças oportunistas
- Uma vez terapia introduzida a terapia antirretroviral e a carga viral do HIV for efetivamente suprimida, a freqüência de FOI cai significativamente.

# FOI em pacientes infectados pelo HIV

Causas de FOI pacientes infectados pelo HIV		
Infecção	Neoplasias	Miscelânea
Infecções pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i>	Linfomas	Febre induzida por droga
Tuberculose	Sarcoma de Kaposi	Doença de Castleman
Infeções fúngicas disseminadas		
Citomegalovirose		
<i>Pneumocystis jiroveci</i>		
Infeções bacterianas		
Toxoplasmose		
Criptosporidiose		

# Investigação

- História clínica
- Verificação da febre e padrões de febre
- Exame físico
- Investigação laboratorial
- Exames de imagem
- Procedimentos diagnósticos invasivos
- Prova terapêutica

## Preceitos a serem seguidos na avaliação dos pacientes com FOI

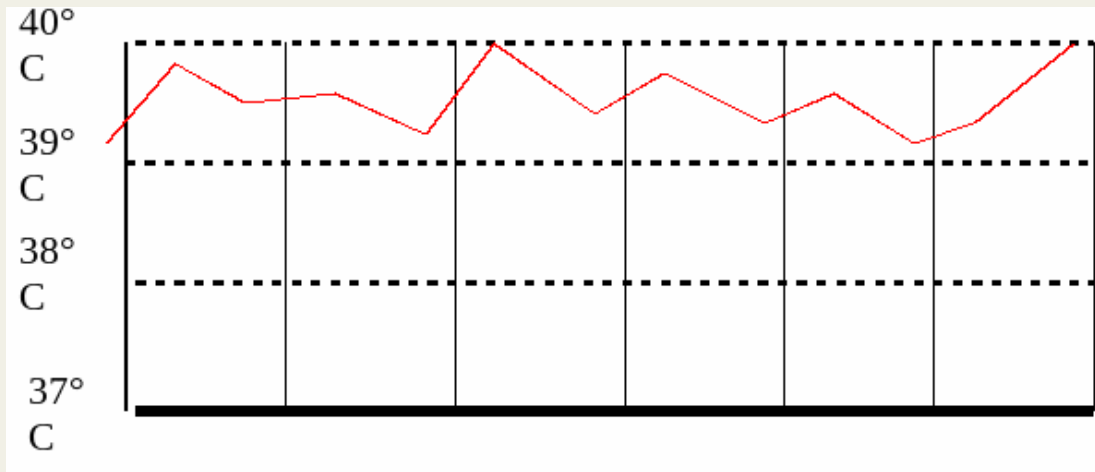
1. Certifique-se de que o paciente tem febre
2. O exame clínico deve ser sistematizado, minucioso e repetido
3. Exclua doenças potencialmente graves e tratáveis
4. Exclua febre provocada por medicamentos
5. Exclua imunodepressão subjacente
6. Procure trabalhar com exames complementares de qualidade
7. Pense sempre em associação de doenças
8. Defina critérios para a indicação de terapêutica de prova e laparotomia exploradora
9. Esteja presente quando outros colegas forem chamados a opinar
10. Mantenha boa relação médico-paciente
11. Há um tempo para agir e um tempo para esperar

# Anamnese dirigida

- Viagens: duração, destino, doenças ocorridas, residências anterior e atual; descrever o local
- Contato com portadores de doenças contagiosas
- Atividade e hábitos sexuais
- Contato com animais
- Picadas de insetos
- Hábitos alimentares: ingestão de carnes e outros alimentos crus, leite não-pasteurizado
- Exposições profissionais: açougueiros, veterinários, trabalhadores em esgoto, trabalhadores do setor de saúde
- Uso de drogas injetáveis e álcool
- Medicamentos: antibióticos, imunossupressores, antiinflamatórios, analgésicos, hormônios, tranqüilizantes, anticonvulsivantes
- Doenças pregressas: cirurgias anteriores, valvulopatias cardíacas, doença dentária, icterícia, transfusões, acupuntura, tuberculose, neoplasias, doenças dos diversos aparelhos
- Doenças familiares: exposição à tuberculose e outras doenças infecto-contagiosas, doenças hereditárias, colagenoses

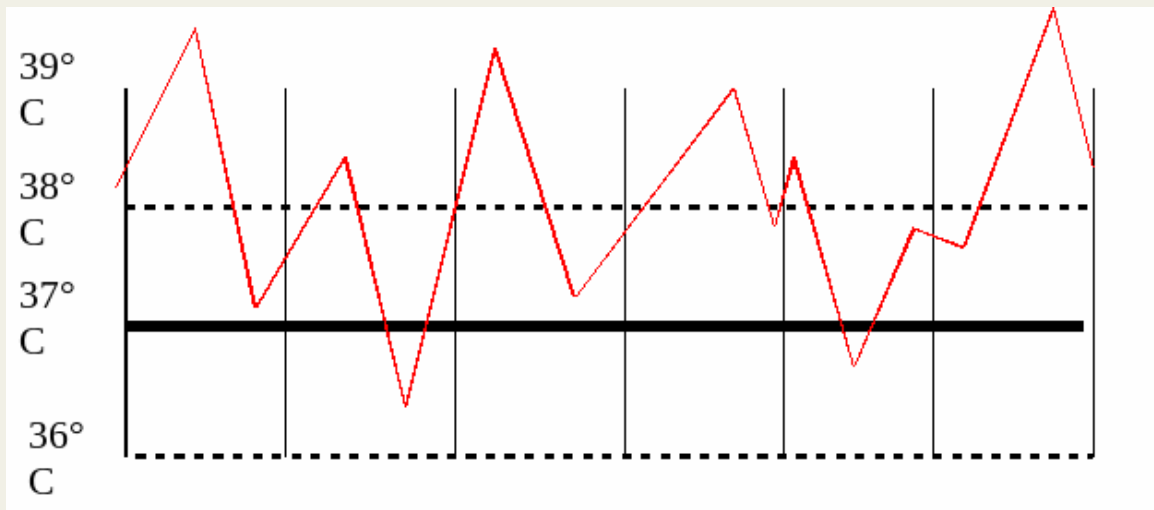
# Padrões de Febre

- Febre contínua:
  - Permanece sempre acima do normal com variações de até 1°C e sem grandes oscilações



# Padrões de Febre

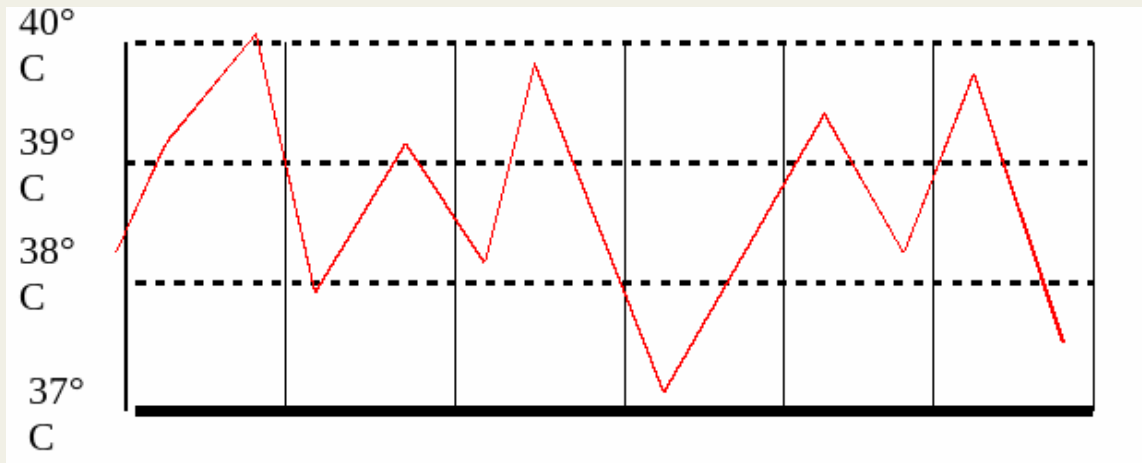
- Febre irregular ou séptica:
  - Picos altos intercalados com temperaturas baixas ou normais





# Padrões de Febre

- Febre remitente:
  - Hipertermia diária, com variações de mais de 1°C e sem períodos de apirexia

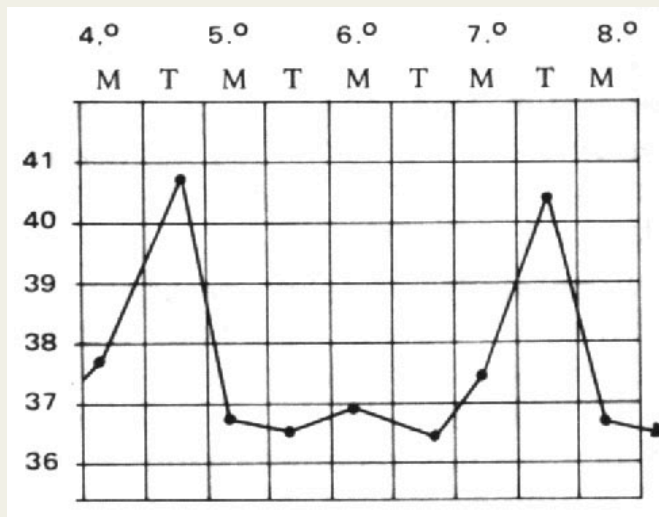


# Padrões de Febre

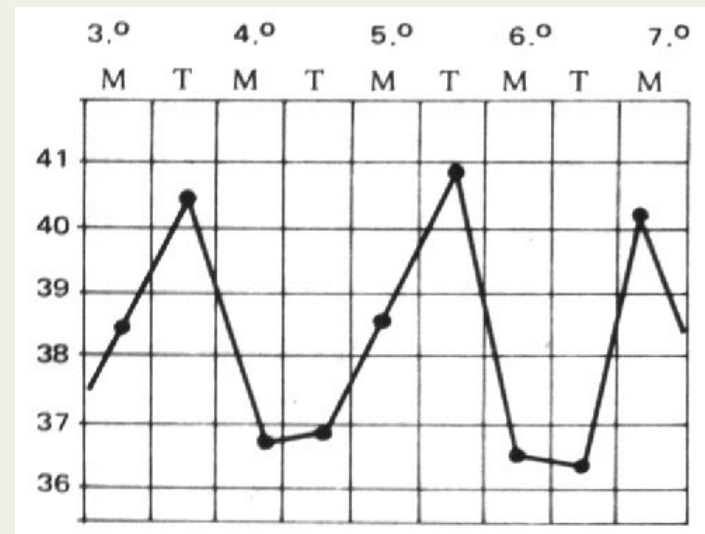
- Febre recorrente ou ondulante:
  - Períodos de temperatura normal que dura dias ou semanas até que seja interrompido por períodos de temperatura elevada

# Padrões típicos de febre

- Febre intermitente na Malária



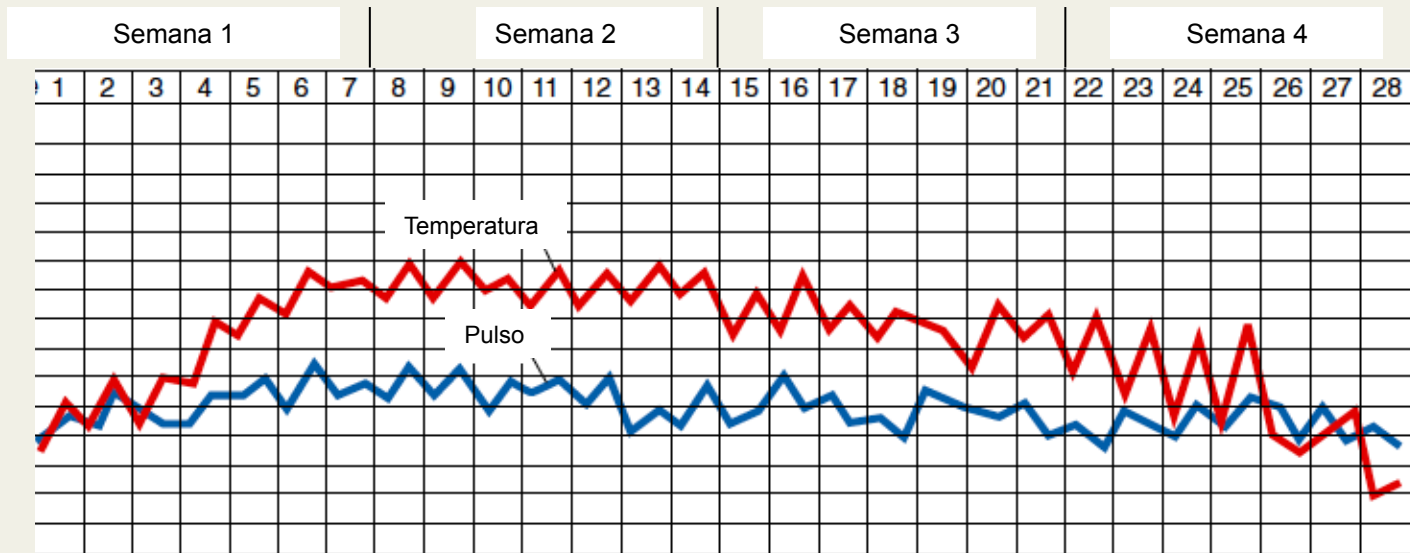
Febre quartã



Febre terçã

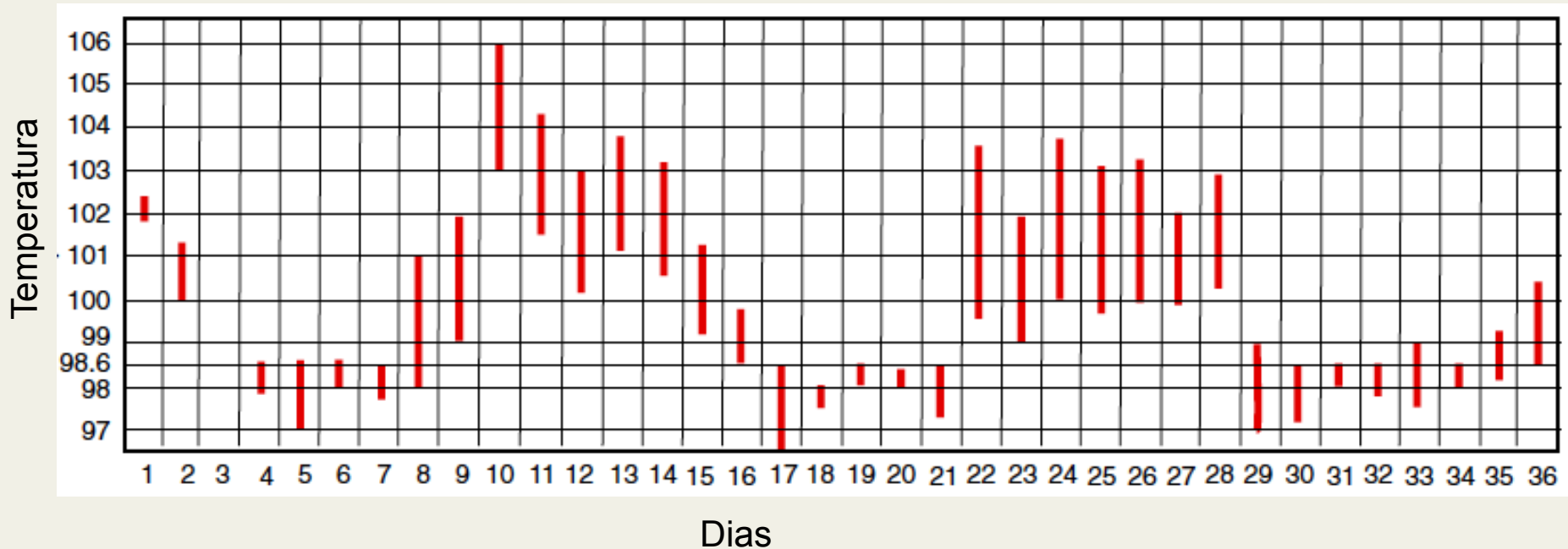
# Padrões típicos de febre

- Febre tifóide
  - Dissociação pulso temperatura



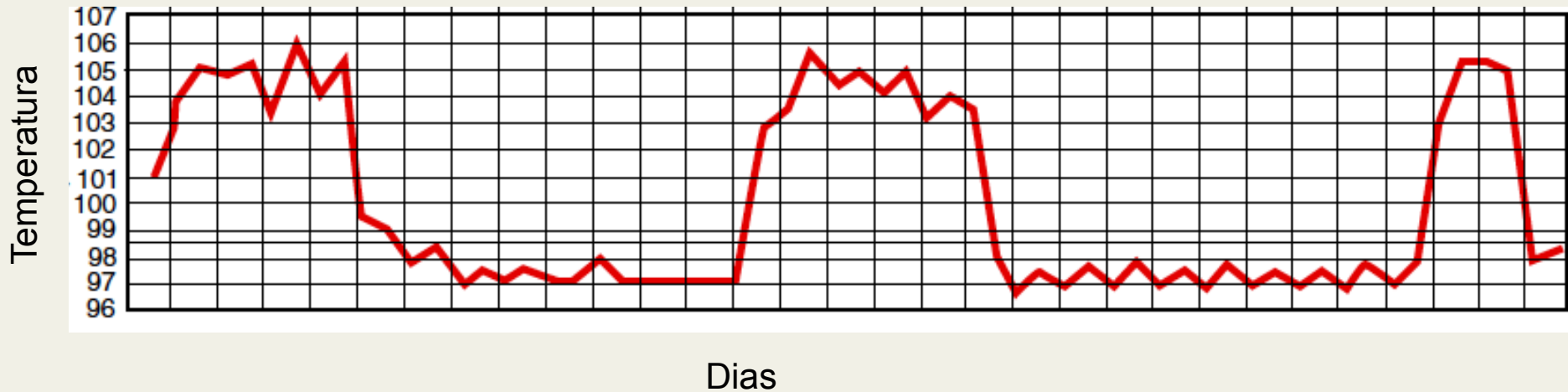
# Padrões típicos de febre

- Linfoma Hodgkin
  - Padrão de Pel-Ebstein



# Padrões típicos de febre

- Febre ondulante
  - Brucelose
  - Borreliose



# Investigação laboratorial

Testes laboratoriais	
Hemograma Hematoscopia	Hemoculturas
VHS LDH	Urocultura
Eletroforese de proteínas	Culturas de líquidos ou secreções corporais
Aminotransferases Fosfatase alcalina Bilirrubinas	Punção e/ou biópsia de medula óssea
Hormônios tiroideanos	Parasitológico de fezes
Urinalise	Testes sorológicos
Teste tuberculínico	Pesquisa sanguínea de parasitas

# Exames de Imagem

- Radiografia de tórax
- Ultrassonografia
- Tomografia computadorizada
- Ressonância nuclear magnética
- Cintilografia com leucócitos marcados
- Cintilografia com gálio
- Tomografia computadorizada com emissão de pósitron



# Procedimentos diagnósticos invasivos

- Biópsias
  - Biópsia excisional
  - Punção biópsia por agulha
  - Biópsia guiada por exame de imagem
  - Laparotomia exploradora ou laparoscopia

# Provas terapêuticas

- Indicações restritas
- Doenças graves: rapidamente progressivas, com ameaça à estabilidade de sistema fisiológico principal. Mesmo nessas situações, sempre há tempo suficiente para coleta de material para exames, inclusive culturas e biópsias
- Doenças crônicas: progressivas, nas quais, após propedêutica exaustiva, a maioria das possibilidades diagnósticas foi excluída, restando uma ou duas mais prováveis, sendo que existe tratamento eficaz para pelo menos uma delas
- Ao se decidir pela terapêutica de prova, cumpre observar algumas normas:
  - Evitar drogas às quais o paciente é sabidamente hipersensível
  - Atribuir significação diagnóstica à terapêutica de prova, isto é, o medicamento empregado deverá ter espectro limitado, se possível, específico para determinada doença
  - Verificar a dose do medicamento e qual o tempo necessário para a sua ação

A humanidade tem três grandes inimigos: a febre,  
a fome e a guerra. Dentre eles, o maior e o mais  
terrível é, de longe, a febre

Sir William Osler

