

Patogênese da Febre.
Febre de Etiologia Obscura.

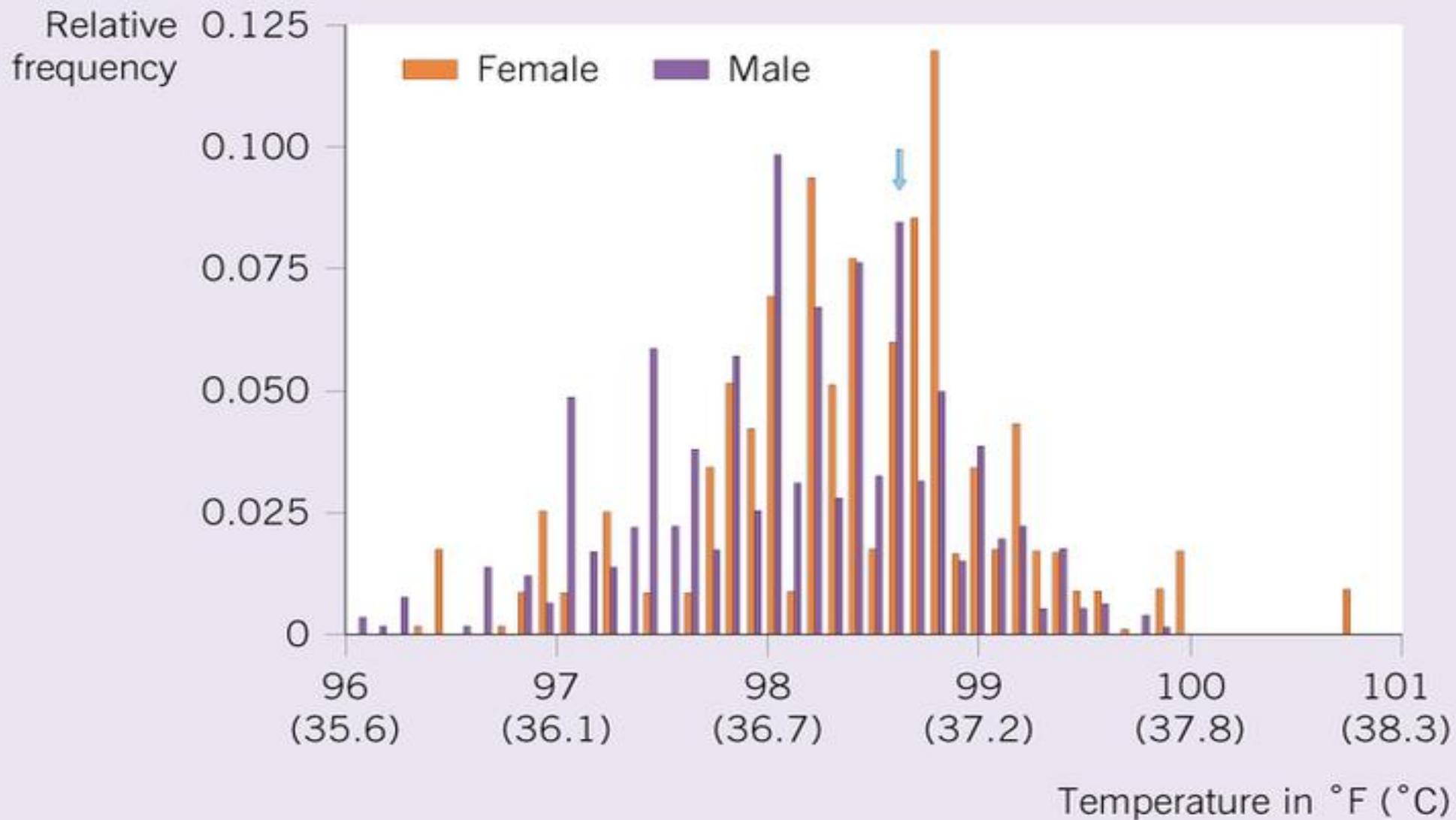
Benedito Antônio Lopes da Fonseca

Patogênese da Febre

Definição

Febre é uma resposta fisiológica complexa frente a uma doença, caracterizada por uma elevação da temperatura acima dos níveis normais diários, como resultado da ação de citocinas pirogênicas no centro termoregulador localizado no hipotálamo.

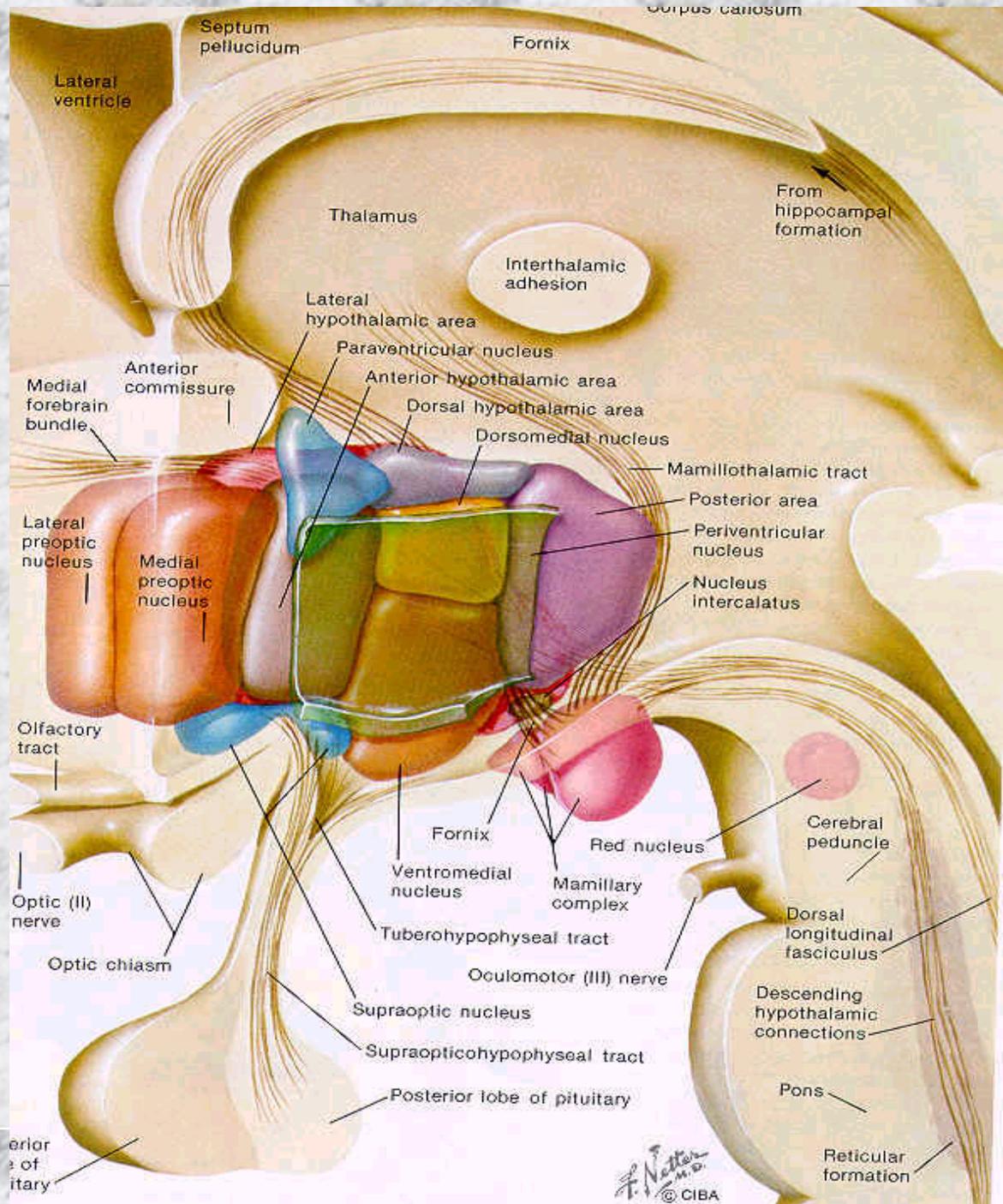
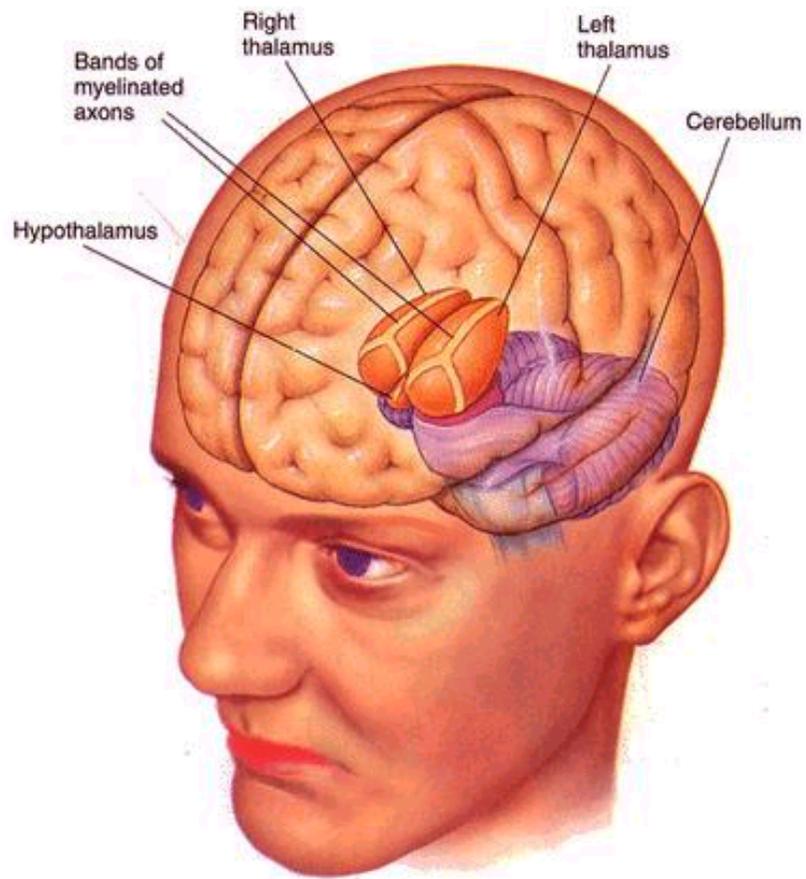
DISTRIBUTION OF BASELINE ORAL TEMPERATURES



Patogênese da Febre

T. Oral

- adultos: 18-40 a
- T. normal: 35,6 °C - 37,7°C
- <T: 6:00 h manhã
- >T: 16:00-18:00 h tarde
- T_{máx.} (manhã): 37,2°C
- T_{máx.} (qq h do dia): 37,8°C



Patogênese da Febre

Regulação da Temperatura

Centro Termorregulador : Hipotálamo anterior \Rightarrow T limite

T corporal $>$ T limite \Rightarrow SNS inibido (hipotálamo) \Rightarrow
 \uparrow fluxo sanguíneo para a pele
 \uparrow sudorese
 $\therefore \uparrow$ dissipação de calor

T corporal $<$ T limite \Rightarrow SNS ativado (hipotálamo) \Rightarrow
vasoconstrição periférica
calafrios
 $\therefore \uparrow$ produção de calor

Patogênese da Febre

Hipertermia

- *elevação não regulada da temperatura na qual pirógenos endógenos não têm influência e antipiréticos padrões são ineficientes*
- *falha na manutenção da homeostase termorregulatória*

Patogênese da Febre

Hipertermia

- Produção aumentada de calor
 - hipertermia maligna
 - hipertemia induzida por exercício
- Dissipação de calor inadequada
 - “heat stroke”
 - drogas (e.g., atropina)
- Doenças hipotalâmicas
 - tumores
 - drogas (e.g., fenotiazínicos)

TRIGGERS OF ENDOGENOUS PYROGENS

Microbial agents	Viruses, bacteria, fungi, parasites
Microbial toxins	Endotoxin Exotoxins Enterotoxins, toxic shock syndrome toxin-1, streptococcal pyrogenic exotoxins, erythrotoxic toxins
Microbial breakdown products	Peptidoglycans, muramyl peptides, lipoteichoic acid, rhamnose glucose polymers, lipoarabinomannan
Immune components and cytokines	Antigen-antibody complexes, complement components (C5a, C3a), lymphocyte products (IL-2, IFN), pyrogenic cytokines (IL-1, TNF- α)
Drugs	Etiocolanolone, bleomycin, penicillin (through lymphocyte products in sensitized individuals)
Tumors	Through production of pyrogenic cytokines

Patogênese da Febre nas Infecções.

Regulação da Temperatura

infecção; toxinas;
mediadores
inflamatórios



monócitos/neutrófilos/
linfócitos/células
endoteliais, glia, etc



← corticosteróides

citocinas pirogênicas:
IL-1; TNF; IL-6; IFN γ

antipiréticos



↑ PGE $_2$



hipotálamo anterior

Febre



respostas periféricas:
↑ conservação de calor
↑ produção de calor



↑ T limite



Febre nas Infecções.

Etiologia da Febre ⇒ História, viagens, tempo entre possível exposição e desenvolvimento da febre, padrão, etc.

- *infecções*
- *neoplasias*
- *doenças do tecido conjuntivo*
- *doenças granulomatosas*
- *miscelânea*
 - drogas*
 - alergia*

Febre nas Infecções.

Padrões da Febre

Dissociação pulso-temperatura (bradicardia relativa):

- febre tifóide
- brucelose
- leptospirose
- drogas
- febre amarela

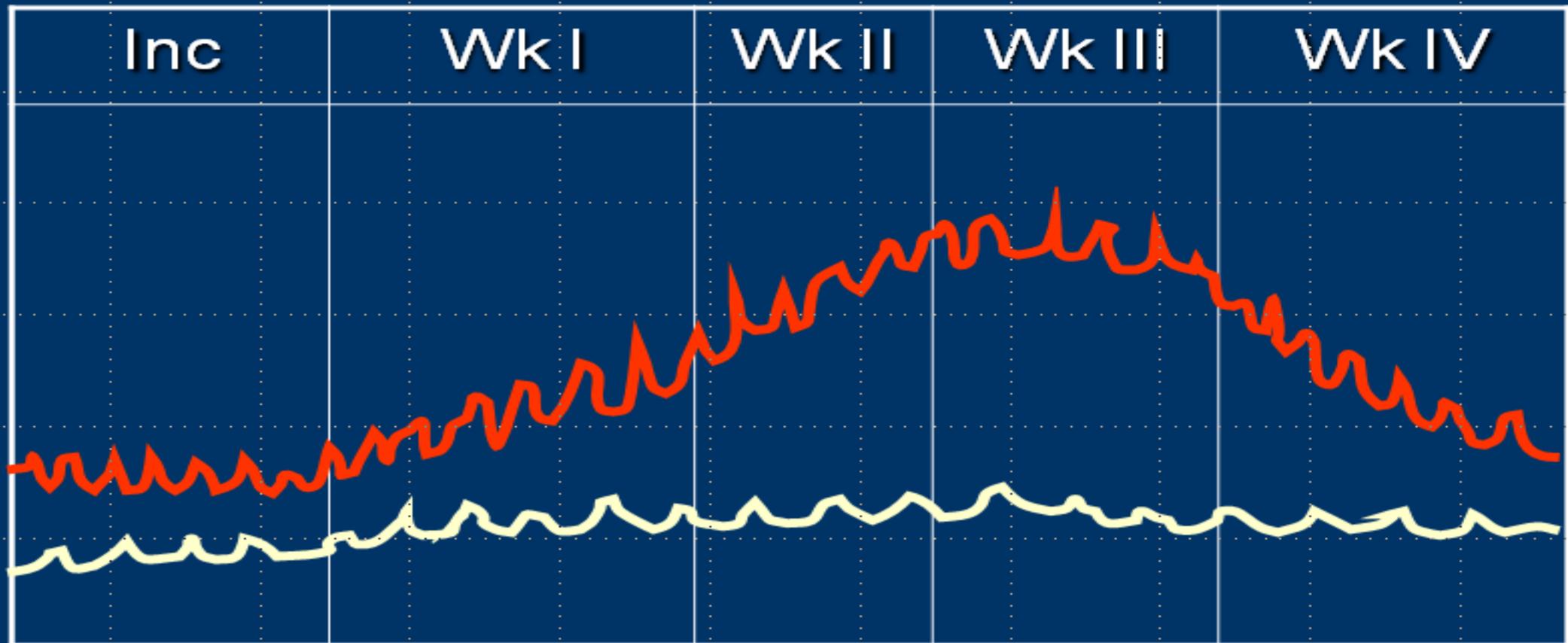
Febre sustentada $\Rightarrow \uparrow T$ persistente \Rightarrow linfomas

Febre intermitente $\Rightarrow \uparrow$ variação diária da $T \Rightarrow$ infecções sistêmicas

Febre remitente \Rightarrow febre baixa com episódios de exacerbação \Rightarrow tuberculose

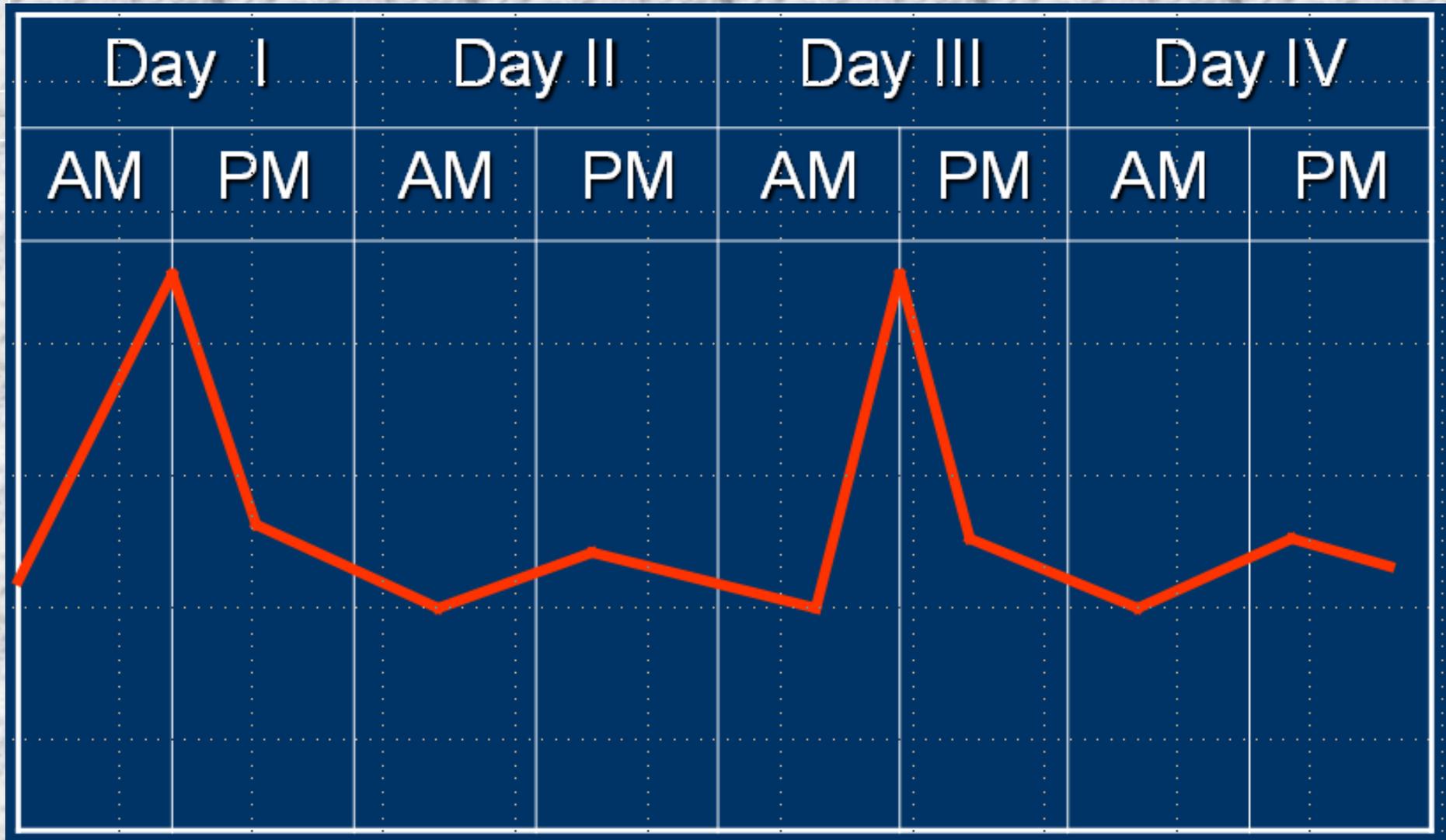
Febre paroxística \Rightarrow episódios febris intercalados com T normal \Rightarrow malária

The pattern of body temperature (Thypoid Fever)



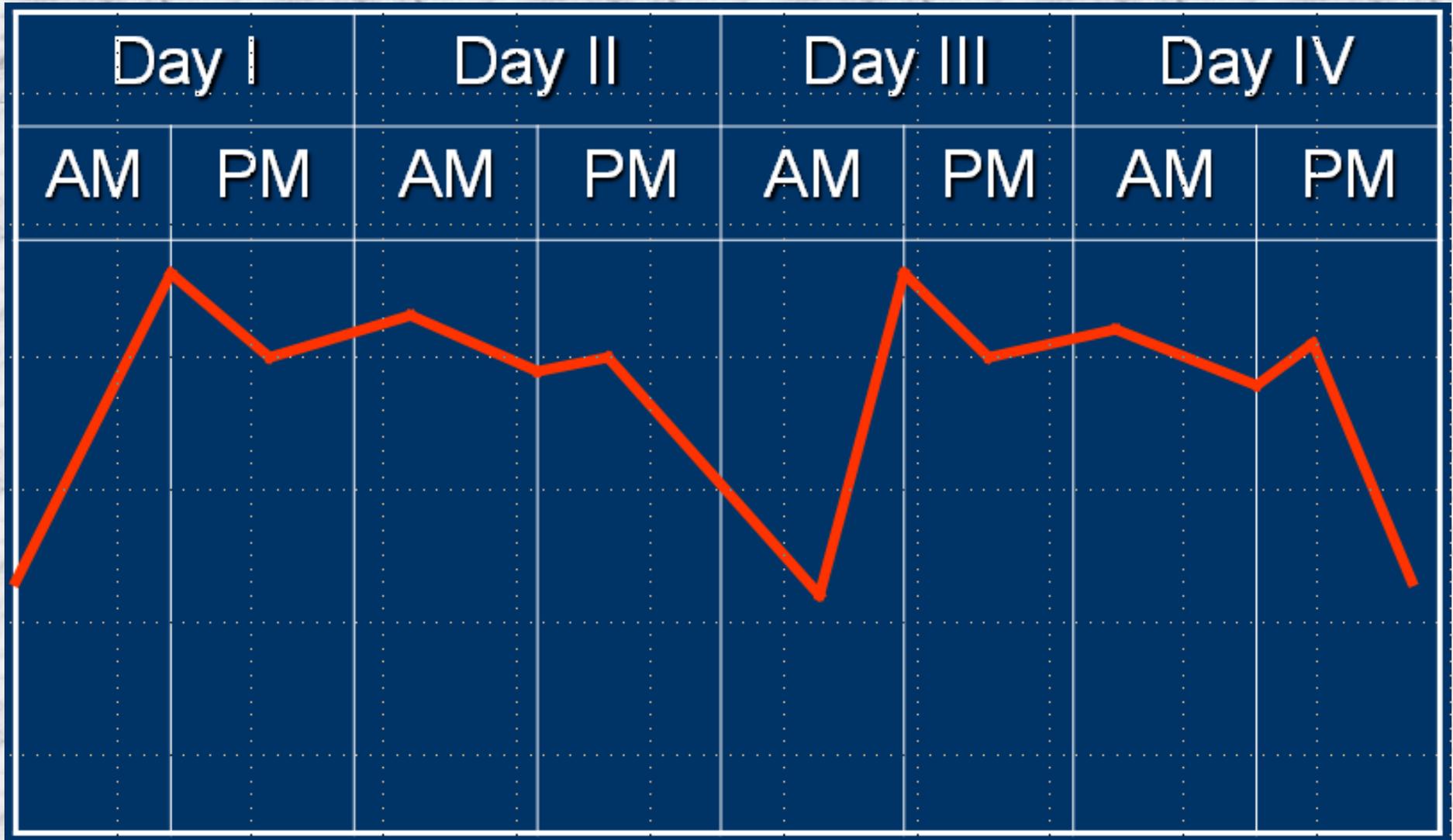
— Body temp
— The frequency of pulse

The Pattern of Body Temp.(Malaria)



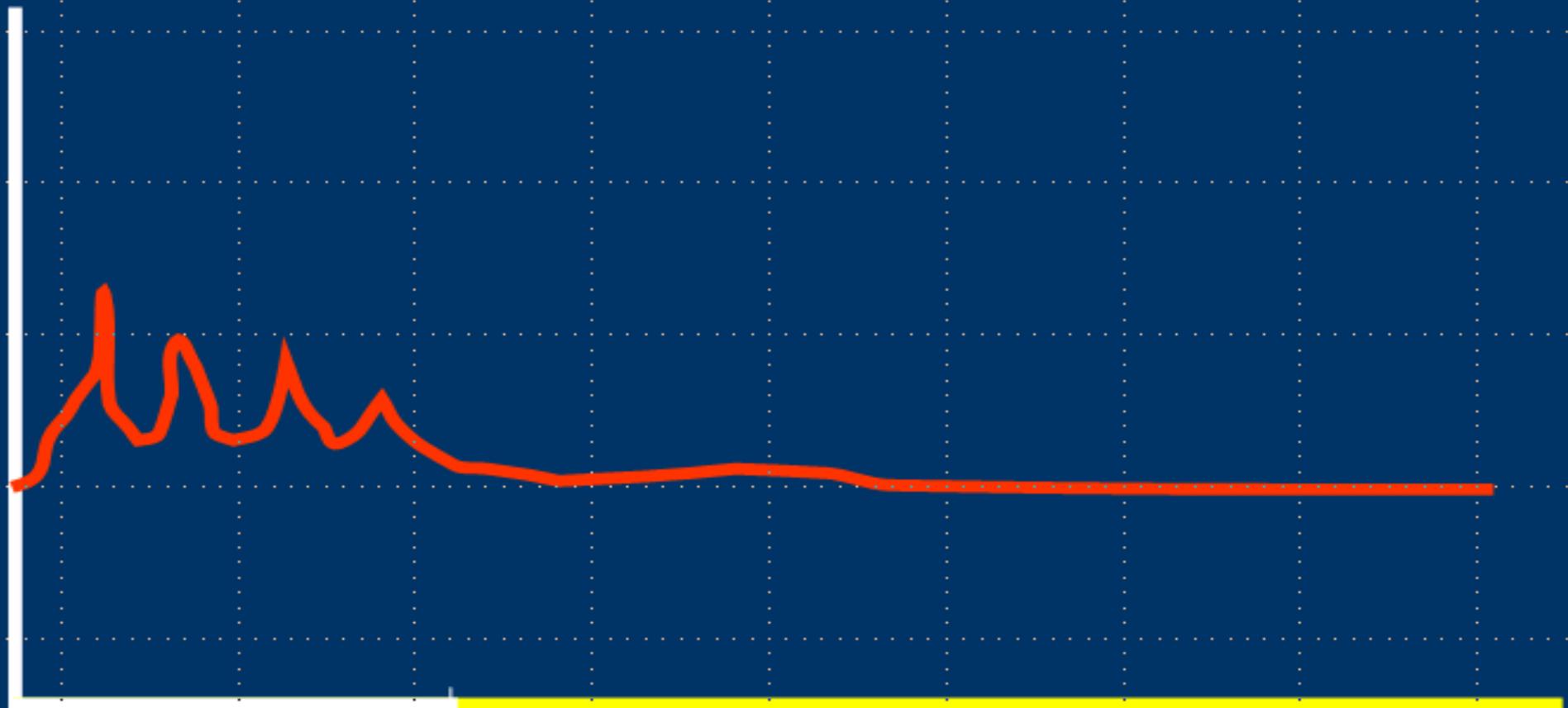
P. vivax

The Pattern of Body Temp.(Malaria)



P. falciparum

The pattern of body temp. (Acute Hepatitis)



**Preicteric
phase
(3 – 10 days)**

**Icteric Phase
(7-21 days or more)**

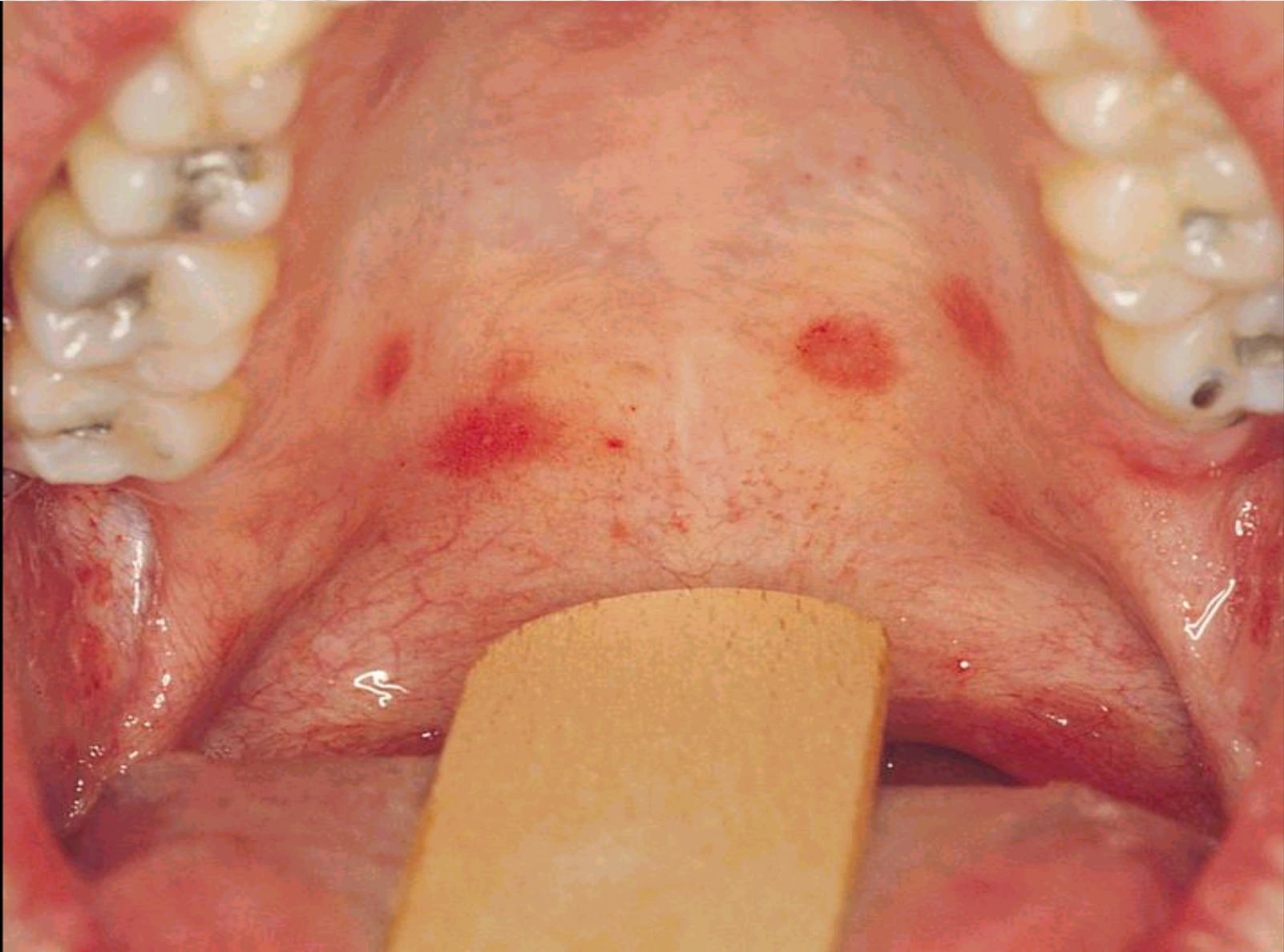
Febre nas Infecções.



Febre nas Infecções.



Febre nas Infecções.



Febre nas Infecções.

Febre de Etiologia Obscura (FEO)

Petersdorf e Beeson (1961): 1) temperatura corpórea maior do que 38,3°C em várias ocasiões; 2) persistência dos sintomas sem o diagnóstico por pelo menos 3 semanas; 3) nenhum diagnóstico após investigação hospitalar por pelo menos 1 semana.

Durack e Street (1991) ⇒ modificações no 3º critério ⇒ sem diagnóstico após 3 dias de investigação hospitalar ou 3 retornos em investigação ambulatorial

pacientes imunocomprometidos
cuidados intensivos e cirúrgicos
AIDS } 4 grupos

Febre nas Infecções.

FEO: classificação atual

FEO clássica

FEO nosocomial

FEO em imunodeficientes ou neutropênicos

FEO associada ao HIV

Definição de Febre de Origem Indeterminada

FOI Clássica

- Febre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ em várias ocasiões
- Duração ≥ 3 semanas
- Ausência de diagnóstico após 3 dias de investigação hospitalar ou 3 consultas ambulatoriais

FOI Nosocomial

- Pacientes Internados
- Febre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ em várias ocasiões
- Ausência de infecção ou doença incubada
- Ausência de diagnóstico após 3 dias apesar de investigação adequada (incluindo pelo menos 48 horas de cultura microbiológica)

FOI no paciente neutropênico

- Neutrófilos $< 500\text{mm}^3$ ou com tendência para estes níveis em 2 ou 3 dias.
- Febre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ em várias ocasiões
- Ausência de diagnóstico após 3 dias apesar de investigação adequada (incluindo pelo menos 48 horas de cultura microbiológica)

FOI associada ao HIV

- Infecção pelo HIV confirmada
- Febre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ em várias ocasiões
- Duração de 4 semanas (regime ambulatorial) ou ≥ 3 dias em pacientes internados
- Ausência de diagnóstico após 3 dias apesar de investigação adequada (incluindo pelo menos 48 horas de cultura microbiológica)

Febre nas Infecções.

FEO clássica

Entidade descrita por Petersdorf e Beeson em 1961 com uma importante alteração que é ênfase na investigação ambulatorial.

Febre nas Infecções.

FEO clássica

infecções sub-agudas ou crônicas

*Etiologia: infecções
neoplasias
doenças do tecido conjuntivo
miscelânea
doenças não diagnosticadas*

Febre nas Infecções.

FEO clássica: infecção

causa mais comum de FEO (>ia dos estudos): 25-50%
pacientes > 65a: neoplasia é mais frequente

abscessos intra-abdominais

endocardite

tuberculose

ITU complicada

Febre nas Infecções.

FEO clássica: doenças do tecido conjuntivo

*jovens: doença de Still
LES*

*idosos: artrite reumatóide
arterite temporal
polimialgia reumática*

Febre nas Infecções.

FEO clássica: neoplasias

*causam febre por produção de citocinas
inflamatórias ou por necrose tumoral*

linfomas Hodgkin e não-Hodgkin

tumores sólidos

carcinoma renal

carcinoma hepático

Tabela 3 - Causas de febre de origem indeterminada em estudo realizado em 1989 no Brasil, em 54 pacientes¹³.

Infecciosas (43%)	Neoplásicas (17%)	Colagenoses (17%)	Miscelânea (19%)	Não diagnosticada (8%)
Tuberculose	doença de Hodgkin	lupus eritematoso sistêmico	tireoidite subaguda	-
Endocardite	adenocarcinoma	doença de Still	arterite de células gigantes	-
Abscesso	metastático	síndrome relacionada ao lupus	polimialgia reumática	-
Malária	linfomas	(deficiência de C1q)	hepatite granulomatosa	-
Toxoplasmose	leucemias	-	corpo estranho intra-abdominal	-
Perihepatite gonocócica	-	-	febre por drogas	-
Salmonelose /esquistossomose	-	-	paniculite granulomatosa	-
Febre de Katayama	-	-	anemia hemolítica	-
-	-	-	deficiência de IgA	-

Febre nas Infecções.

FEO nosocomial

doença associada à internação hospitalar na qual o paciente somente apresenta febre após ter sido hospitalizado por pelo menos 24 h.

Febre nas Infecções.

FEO nosocomial

associada a procedimentos hospitalares

procedimentos cirúrgicos

manuseio trato respiratório e urinário

dispositivos intravasculares

imobilização ao leito → escaras

Febre nas Infecções.

FEO nosocomial

tromboflebitis

êmbolos pulmonares recidivantes

colite pseudomembranosa

febre por drogas

sinusites (UTI



sondas nasogástrica e
endotraqueal)

Febre nas Infecções.

FEO em imunodeficientes

*↑ incidência: quimioterapia → neutropenia
neoplasias hematológicas*

*curta duração: respondem rapidamente ao tto
rapidamente fatais*

febre incomparável/apresentação atípica

Febre nas Infecções.

FEO em imunodeficientes

↑ incidência de infecções não-usuais

Diagnóstico presuntivo vs definitivo

neutropenia vs imunidade celular

Febre nas Infecções.

FEO associada ao HIV

*infecção aguda
apresentação atípica
micobactérias*

Tabela 10 - Principais causas de FOI na SIDA/AIDS.

Causas	Bissuel cols ² França, 1994		Miralles cols ²¹ Espanha, 1994		Lambertucci cols ¹⁷ Brasil, 1999	
	n=57	%	n=50	%	n=55	%
Tuberculose	10	17,5	21	42,0	15	43,9
MAC*	10	17,5	7	14,0	5	12,2
Pneumocistose	3	5,2	1	2,0	6	14,7
Meningite criptocócica	1	1,7	-	-	3	7,3
Citomegalovirose	5	8,7	1	2,0	-	-
Leishmaniose	4	7,0	7	14,0	-	-
Toxoplasmose	2	3,5	1	2,0	1	2,4
Sinusite	2	3,5	-	-	2,0	4,8
Histoplasmose	-	-	-	-	2	4,8
Sífilis	-	-	-	-	1	2,4
Isosporíase	-	-	-	-	1	2,4
Febre medicamentosa	-	-	1	1,7	1	2
Linfoma	4	7,0	2	4,0	4	7,3
Sem diagnóstico	8	14,0	6	12,0	10	18,3

*Complexo *Mycobacterium avium*

Febre nas Infecções.

FEO: história e exame físico

verificar presença de febre

padrão de febre

viagens recentes

exposição a animais

ambiente de trabalho/domicílio

contato com pessoas com mesmos sintomas

história familiar/antecedentes pessoais

medicamentos

Sugerem ou afastam INFECÇÃO

quanto maior a duração da síndrome febril, menor a probabilidade de origem infecciosa
as doenças infecciosas geralmente são diagnosticadas no primeiro trimestre de estudo
proteína C-reativa maior que 100mg/l sugere infecção bacteriana²⁸
teste com naproxeno negativo sugere infecção bacteriana⁴
a leucocitose, com desvio à esquerda, sugere infecção bacteriana

Sugerem ou afastam NEOPLASIA

a presença de mialgia e artralgia fala contra doença neoplásica.
teste do naproxeno positivo sugere febre de origem neoplásica.
perda de mais de 1kg de peso corporal por semana sugere neoplasia
as neoplasias são mais raras quando a febre tem duração superior a um ano¹²
eosinofilia sugere helmintose (especialmente esquistossomose) ou neoplasia
(principalmente doença de Hodgkin)¹⁶

Febre nas Infecções.

FEO: exames laboratoriais

diagnóstico em $\sim \frac{1}{4}$ dos casos

testes sorológicos e reumatológicos: úteis tardiamente

melhora nas técnicas microbiológicas: pouco impacto

CT e US

leucócitos autólogos marcados radioativamente

VHS ↑

Febre nas Infecções.

FEO: procedimentos invasivos

biópsia excisional

biópsia por agulha

laparotomia

preferencialmente guiado por CT

diagnóstico em <50% dos pacientes

Febre nas Infecções.

FEO: tratamento empírico

raramente indicado

uso de droga de espectro de ação limitado

teste do naproxeno

• pode resultar em demora no tempo necessário para o diagnóstico e tratamento indicado

⇒ tratamento específico

“ Humanity has but three great enemies; Fever, Famine and War. Of these, by far the most terrible, is fever.”

(Sir William Osler)