

24. Febre

Fábio Franco

Febre é um aumento da temperatura corpórea acima de um padrão considerado normal – entre 36°C e 37,4°C (esta faixa compreende 95% da população sadia, medida na cavidade oral). Esse padrão de normalidade começou a ser estudado em 1851 por Wunderlich, que tomou literalmente milhões de medidas da temperatura (medidas na axila) em 25.000 pacientes. Esse autor observou, pela primeira vez, que a febre não é uma doença e sim um sinal presente em doenças diversas. Seus estudos e suas observações levaram à introdução da Termometria Clínica na Universidade de Berlim. A temperatura também pode ser medida por via retal (que é aproximadamente 0,6°C inferior à temperatura do interior dos órgãos), transesofágica e central (por meio de cateter intravascular). O pico da temperatura corpórea ocorre por volta das 18 horas, o nadir entre 4 e 6 horas da manhã e as variações diárias entre os valores mínimos e máximos são de 0,5 a 1°C. As mulheres apresentam temperaturas mais baixas nas duas semanas antes da ovulação e um aumento em torno de 0,6°C quando da ovulação. Alterações fisiológicas da temperatura podem ocorrer no período pós-prandial, durante a gravidez, como consequência de fatores endócrinos. A temperatura também apresenta uma importante variação com a idade.

A febre é um importante marcador de doença, conhecido como tal desde a Antiguidade (há descrições da correlação entre febre e malária ou febre tifóide datadas em 370 a.C.). A importância da mensuração da febre reside no fato de que, na grande maioria dos casos, sua presença se correlaciona com algum processo mórbido, infeccioso ou não. Além disso, a temperatura corpórea é de fácil mensuração e baixo custo, útil na monitorização da evolução e tratamento das doenças infecciosas, por isso um dos *sinais* mais úteis para o clínico. Devemos ter em mente, porém, que indivíduos idosos, desnutridos ou imunocomprometidos podem não apresentar febre, mesmo na vigência de infecções graves.

FISIOLOGIA

Nos mamíferos, a temperatura corpórea, ao longo de um dia, tende a se manter, em uma variação de aproximadamente 0,6°C, ao redor dos 37°C, a despeito de

Quadro 24.1 – Mecanismos de produção e perda de calor.

Produção de calor	Perda de calor
Síntese de ATP	Respiração
Manutenção da integridade funcional	Sudorese
Atividade muscular involuntária	Vasodilatação cutânea

amplas variações ao longo do dia – é a faixa de *homeotermia* (Quadro 24.1). Essa estabilidade é mantida graças a um ajuste fino entre perda e produção de calor, modulada por um mecanismo de retroalimentação que envolve o centro termorregulador do hipotálamo. A produção de calor depende:

- da síntese do ATP – essa reação produz aproximadamente metade do calor do corpo;
- do trabalho interno envolvido na manutenção da integridade funcional e estrutural do corpo;
- da contração da musculatura quando se realiza trabalho físico ou quando há calafrios.

A perda de calor depende:

- da *respiração* – troca de ar a 37°C por ar à temperatura ambiente;
- da *variação do fluxo sanguíneo cutâneo* – a pele é a interface entre o corpo e o meio ambiente. Se ocorrer vasodilatação cutânea, maior será a perda de calor. Ao contrário, no frio ocorre vasoconstrição, preservando-se calor;
- da *sudorese* – a evaporação da água é um fenômeno físico que rouba calor.

O balanço entre perda e ganho de calor é regulado pelo hipotálamo, que recebe “informações” sobre a temperatura corpórea vindas de *sensores térmicos periféricos e locais*. A partir dessas informações, o hipotálamo, por meio de vias eferentes, vai modular o *tônus vasomotor periférico*, a *produção de suor* e a *atividade muscular* e, por meio de vias corticais, induzir *mudanças de comportamento* (busca de ambiente mais aquecido, por exemplo). Esses mecanismos visam manter a temperatura em torno de 37°C (“set point”).

A temperatura corpórea, portanto, é controlada pelo hipotálamo (Fig. 24.1). Os neurônios da região anterior e posterior do hipotálamo recebem sinais dos ner-

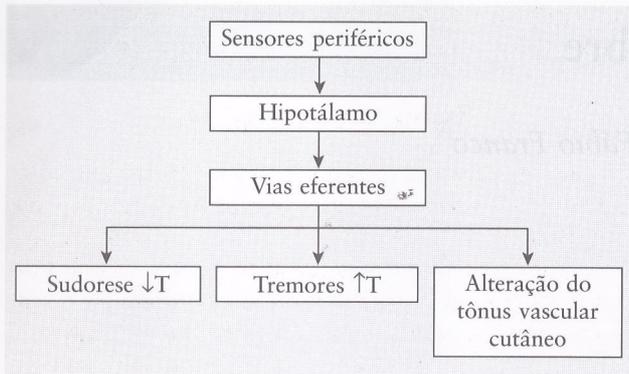


Figura 24.1 – Mecanismo de termorregulação via hipotálamo.

vos periféricos, refletindo as condições de frio, calor e do sangue que banha a região. Além disso, neurônios na região anterior do hipotálamo, irrigados por uma rede vascular altamente permeável com reduzida função de barreira hematoencefálica (*organum vasculosum laminae terminalis*), liberam metabólitos do ácido araquidônico quando expostos aos pirogênicos endógenos circulantes. Esses metabólitos, principalmente a PGE₂, difundem para a região anterior do hipotálamo, onde provavelmente ativam um segundo mensageiro, como o AMP-cíclico, que aumenta o “set point” termorregulador. A elevação do “set point” aciona um sinal para os nervos periféricos eferentes, principalmente aqueles com fibras simpáticas inervando os vasos sanguíneos, determinando retenção de calor e vasoconstrição. O próximo passo é o desencadeamento de “calafrios”, aumentando a atividade muscular e a produção de calor.

FISIOPATOLOGIA

O mecanismo de gênese da febre é a alteração do “set point” hipotalâmico para um nível mais elevado – podemos fazer uma analogia com o termostato de uma geladeira, que mantém constante a temperatura interna, embora nos seja possível fixar em qual temperatura isso ocorrerá.

A mudança no “set point” ocorre por ação de um grupo de substâncias genericamente chamadas de *pirogênicos endógenos*, compreendendo, entre outras: a in-

terleucina (IL)-1 alfa e beta, IL-6, interferons e fator de necrose tumoral (TNF). Agem pelo aumento da prostaglandina E₂ e de outros mediadores do hipotálamo, aumentando o “set point” (Fig. 24.2). O pirogênio endógeno, além de causar febre, desencadeia o que chamamos de *resposta de fase aguda*, com profundas modificações metabólicas, produzindo sintomas tais como mialgias, artralgias, sonolência, anorexia, alterações na síntese de proteínas plasmáticas e nos níveis de insulina e catecolaminas, alterações no balanço nitrogenado, redução na concentração de ferro e zinco, leucocitose e anemia. Postula-se que essas alterações podem ter efeitos antiinflamatórios, moduladores da inflamação, melhorando a quimiotaxia e a opsonização. Vários aspectos da resposta de fase aguda são, porém, ainda muito pouco compreendidos. Alguns antitérmicos agem bloqueando a síntese de PGE₂ no hipotálamo.

O estímulo para a produção do pirogênio endógeno é a ação de diversas moléculas, chamadas genericamente de *pirogênicos exógenos*, que são em geral microrganismos ou frações destes, além de imunocomplexos e uma grande variedade de outras substâncias. Agem principalmente nos macrófagos e neutrófilos que por sua vez liberam os *pirogênicos endógenos*. O exemplo clássico de pirogênio endógeno é a chamada *endotoxina*, um lipopolissacarídeo da parede dos bacilos gram-negativos, capaz de produzir febre e outras profundas alterações no metabolismo, mesmo em doses de alguns nanogramas.

Qual seria afinal a função da febre?

A febre parece ter surgido durante o processo evolutivo da vida no planeta Terra e está presente em peixes, anfíbios e répteis. A febre poderia ter um papel na destruição de bactérias incapazes de sobreviver em um meio ambiente mais quente, mas também traz muitos problemas ao organismo, descritos a seguir.

ASPECTOS CLÍNICOS

Em 1917, tratava-se a neurosífilis provocando artificialmente a malária (doença febril) no paciente. Essa curiosa modalidade terapêutica rendeu o prêmio Nobel de medicina a seu autor. Há experimentos que mos-

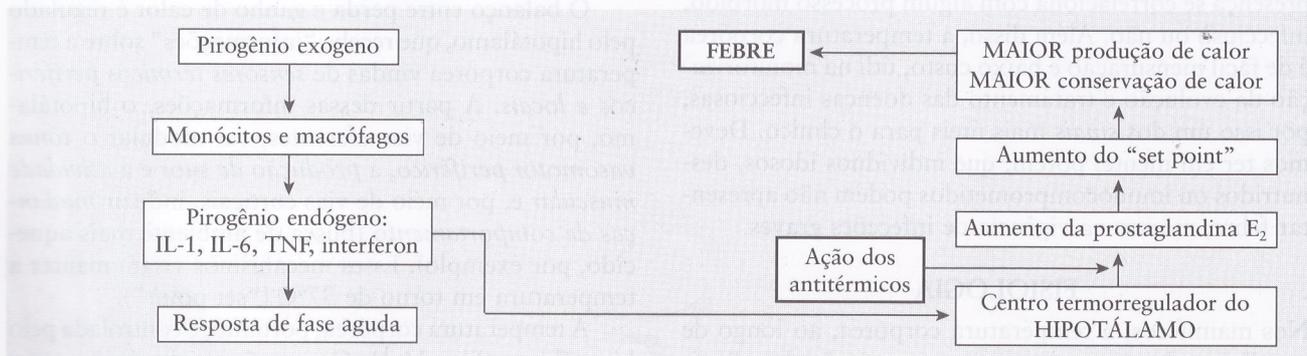


Figura 24.2 – Alteração do “set point” hipotalâmico na febre.

tram *in vitro* uma melhor resposta imunológica de linfócitos T e B, bem como maior produção de imunoglobulinas quando essas células são submetidas a temperaturas mais elevadas, mas não há estudos demonstrando seu benefício no prognóstico das doenças. Em algumas circunstâncias, porém, a febre pode acarretar prejuízos, como por exemplo quando ocorre:

- aumento importante do consumo de oxigênio, aumento do trabalho cardíaco (precipitando insuficiência cardíaca em pacientes com doenças cardíacas prévias) ou confusão mental em pacientes idosos com importante comprometimento de circulação encefálica, em função do aumento das demandas metabólicas;
- indução de crises convulsivas em crianças ou portadores de doenças neurológicas, alterações fetais durante a gravidez;
- mal-estar físico (não é ocasionado diretamente pela febre e sim pelas outras ações sistêmicas dos pirogênicos endógenos);
- redução da acuidade mental, podendo levar ao delírio.

Embora costumemos pensar em infecção quando diante de um caso de febre, devemos considerar que há inúmeras outras causas. Alguns exemplos:

Infecções – vírus, bactérias, fungos, helmintos, protozoários.

Neoplasias – renais, pulmonares, linfomas, leucemias, metástases hepáticas e em outros órgãos.

Doenças do colágeno – lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, vasculites.

Doenças vasculares com oclusão aguda e necrose tecidual – infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral.

Traumatismos com destruição tecidual.

Doenças metabólicas – gota.

Alguns indivíduos podem apresentar temperaturas corpóreas de até 38°C, sem que isso represente qualquer processo patológico – é a chamada hipertermia habitual. Seu mecanismo não é bem conhecido.

FEBRE VERSUS HIPERTERMIA

Devemos diferenciar os casos de febre daqueles em que ocorre *hipertermia*: nestes, não há a participação do pirogênio endógeno. Por exemplo:

Choque térmico – pode ocorrer como consequência a esforço físico intenso em ambiente quente e úmido, em que fica prejudicada a dissipação do calor e a temperatura corpórea atinge valores muito elevados, podendo acarretar lesões graves em vários órgãos.

Ação de alguns anestésicos (por exemplo, halotano) e *outras substâncias* (por exemplo, pentaclorofenol) que agem desregulando a fosforilação oxidativa, levando à grande produção de calor. Algumas outras drogas, como os neurolépticos, também podem causar alterações da temperatura com consequências graves.

Lesões que acometem localmente o centro termorregulador hipotalâmico – acidentes vasculares, tumores.

PADRÕES CLÁSSICOS

Os padrões clássicos de febre ficaram amplamente alterados após o advento dos analgésicos e antibióticos que bloqueiam a evolução natural da doença. A maior parte das doenças febris acentua o padrão de comportamento da temperatura: diminuição pela manhã e elevação à noite. É comum pacientes referirem aumento freqüente da temperatura à noite. Nesse horário, como a temperatura corpórea está mais elevada, é mais fácil perceber a febre.

Algumas doenças, entretanto, podem alterar o padrão normal da temperatura: tuberculose disseminada e febre tifóide (diminuição pela manhã e aumento no início da noite). Na febre tifóide, brucelose e leptospirose também se descreve a dissociação entre pulso e temperatura: bradicardia relativa na vigência de febre.

A febre ainda pode receber as classificações de:

Persistente – quando a temperatura se mantém constante, sem grandes variações.

Intermitente – acentuação do padrão característico da curva de temperatura normal (aumento da temperatura no início da noite).

Remitente – quando há queda diária da temperatura mas não aos níveis normais.

Alternada – como acontece na malária terça ou quarta, com episódios de febre no primeiro e no terceiro dia (terça) ou no primeiro e no quarto dia (quarta). Na doença de Hodgkin, também foi descrito o aparecimento de febre com duração de 3 a 10 dias, alternados com períodos sem febre.

Entretanto, é importante enfatizar novamente que, com o advento de novos tratamentos e de alguns anti-térmicos, torna-se impossível observar esses ciclos em função da medicação. Outro aspecto a ser considerado é que se a febre produz importante mal-estar deve ser tratada. Com os novos métodos diagnósticos e o avanço da medicina, não se torna mais necessário observar em detalhes a curva febril, causando sofrimento ao doente. Para saber se a malária é terça ou quarta, basta fazer a ponta de dedo e identificar o tipo de *Plasmodium* (*vivax* ou *falciparum*).

AValiação DO PACIENTE FEBRIL

A febre não é um diagnóstico e sim uma *síndrome* que pode abranger desde um resfriado até uma grave meningite bacteriana, a qual exige atuação terapêutica imediata. A abordagem do paciente febril exige avaliação sistemática e detalhada dos sinais e dos sintomas presentes. A seguir, destacamos *alguns exemplos* de dados da *anamnese* que podem ajudar no amplo diagnóstico diferencial do paciente febril:

Viagens recentes – malária, febre tifóide.

Uso de drogas ou álcool – hepatite B, endocardite bacteriana, AIDS, hepatite alcoólica, pancreatite.

Contato com animais – leptospirose, brucelose, toxoplasmose.

Uso prévio de medicamentos – reações de hipersensibilidade, hepatite medicamentosa.

Contato recente com indivíduos doentes – sarampo, varicela, tuberculose pulmonar.

Alterações do hábito intestinal – neoplasias do tubo digestivo, infecções alimentares (salmonelose, shigelose).

Transfusões sanguíneas prévias – AIDS, sífilis, hepatites B e C, doença de Chagas aguda.

Antecedentes psiquiátricos – febre factícia (produzida artificialmente pelo paciente) por meio da manipulação do termômetro ou infecção auto-induzida.

Sexo – colagenoses: mais frequentes em mulheres.

O exame clínico deverá ser minucioso e repetido a intervalos regulares – podem surgir novos sinais à evolução da doença. A seguir, alguns exemplos de alterações que podem ajudar o diagnóstico diferencial no paciente febril:

Anemia – leucemias, linfomas, neoplasias de tubo digestivo.

Alopécia – sífilis secundária.

Esplenomegalia – malária, endocardite, linfomas, leucemias, leishmaniose visceral.

Hepatomegalia – hepatites virais agudas ou crônicas, abscesso hepático, neoplasias primárias ou metástases hepáticas.

Icterícia – obstrução de vias biliares com infecção (colangite), hemólise (destruição de hemácias) por várias causas, hepatites (por vírus, auto-imune, por drogas).

Artrites – colagenoses, infecções articulares (bacteriana, tuberculosa).

Sopro cardíaco – endocardite, febre reumática aguda.

Derrame pleural – tuberculose pleural, empiema.

Adenomegalias – linfoma, tuberculose, toxoplasmose, mononucleose, AIDS.

Manchas retinianas ao fundo de olho – endocardite bacteriana.

Manchas necróticas ou hemorrágicas em extremidades – vasculites.

Exantemas – sarampo, rubéola, doença meningocócica.

No quadro 24.2 estão descritos alguns exemplos de doenças comuns que causam febre, com sinais, sintomas e possíveis diagnósticos.

Há subgrupos de pacientes que, por suas condições prévias, apresentam risco aumentado para certas doenças – a seguir alguns exemplos.

Uso de drogas imunossupressoras, presença de linfoma ou leucemia, esplenectomia prévia – há prejuízo do sistema imunológico (imunidade celular, humoral ou opsonização), com maior vulnerabilidade à infecção.

Infecção pelo vírus HIV – diminuição no número de linfócitos e profunda desregulação imunológica, com maior vulnerabilidade aos chamados patógenos oportunistas (aqueles que não são patogênicos em indivíduos previamente hígidos, mas que causam infecções em pacientes com comprometimento imunológico).

Quadro 24.2 – Sintomas e sinais associados à febre e possíveis diagnósticos.

Sintoma	Sinal	Diagnóstico possível
Secreção nasal	Dor à percussão dos seios paranasais	Sinusite
Dor de ouvido	Hiperemia da membrana timpânica	Otite
Dor de garganta	Hiperemia e pus em orofaringe	Gripe, resfriado, faringite bacteriana
Tosse e dispnéia	Ruídos adventícios pulmonares	Pneumonia
Dor pleurítica	Atrito pleural, egofonia	Tuberculose pleural, empiema
Dor torácica súbita e dispnéia	Hemoptise, cianose	Embolia pulmonar
Dor abdominal	Dor à palpação abdominal	Abscesso peritoneal, peritonite, apendicite, colecistite aguda
Náuseas e vômitos	Icterícia, hepatomegalia	Hepatite, abscesso hepático, colangite
Hematúria, polaciúria ou disúria	Punho-percussão lombar dolorosa (sinal de Giordano)	Pielonefrite (infecção urinária)
Disúria	Dor à palpação da próstata	Prostatite
Artralgia	Artrite	Artrite séptica, lúpus eritematoso sistêmico
Dor lombar	Dor à percussão de corpo vertebral	Osteomielite de coluna vertebral
	“Rash” cutâneo	Varicela, sarampo, rubéola
Cefaléia intensa	Irritação meníngea	Meningite
	Convulsões	Convulsão febril da infância, encefalite, meningite

Valvas cardíacas com lesões prévias (por exemplo, febre reumática) – maior risco de endocardite bacteriana (infecção da valva).

Idosos – maior vulnerabilidade a infecções; apresentações atípicas das doenças.

Alcoolismo – maior vulnerabilidade a pneumonias bacterianas e outras infecções (ação imunossupressora do álcool, desnutrição), bem como maior risco de, após perda de consciência, aspirar conteúdo de orofaringe com posterior formação de abscessos pulmonares.

Diabetes mellitus – alterações imunológicas e lesões vasculares decorrentes da doença: maior propensão a infecções urinárias, pneumonias e de tecidos isquêmicos ou necróticos.

Muitos pacientes podem apresentar febre como única manifestação clínica. Na maioria desses casos, há cura espontânea, tratando-se geralmente de infecções por vírus. Nos pacientes com febre aguda indiferenciada, é importante fazer o diagnóstico precoce de uma doença mais grave que apresenta tratamento específico e evitar testes diagnósticos caros e desnecessários. Também, sempre que possível, deve-se evitar a terapêutica às cegas, sem se saber exatamente o diagnóstico. Isso pode ser conseguido avaliando-se seqüencialmente o doente associado ao uso criterioso de métodos diagnósticos. O acompanhamento seriado é a melhor ferramenta diagnóstica do médico para esses casos. Em cada nova consulta, o médico deve reavaliar a história e o exame clínico.

Os pacientes com febre prolongada são classificados como tendo “febre de origem indeterminada” (FOI), cuja definição é: *temperatura superior a 38,3°C por mais de três semanas, sem diagnóstico após uma semana de investigação intensa*. Trata-se de uma situação clínica de difícil abordagem, abrangendo múltiplas possibilidades diagnósticas, inclusive doenças graves (Tabela 24.1)

São relatadas mais de 200 causas de FOI, porém, as mais comuns são: abscessos intra-abdominais, infecção do trato urinário, febre por drogas, doenças inflamatórias do tubo digestivo e embolia pulmonar. A investigação desses pacientes é um desafio, já que muitas vezes se trata de manifestações atípicas de doenças comuns; outras vezes, de doenças raras e pouco conhecidas; ocasionalmente faltam as manifestações clínicas típicas nos locais acometidos.

Como se pode ver na tabela 24.1, há um número razoável de casos que ficam sem diagnóstico mesmo após intensa investigação – felizmente a maioria dos casos sem diagnóstico tem bom prognóstico.

A classificação original de febre de origem indeterminada foi criada por Petersdorf e Beeson em 1961 e durou por mais de 30 anos. Entretanto, recentemente foi atualizada por Durack e Street, que propuseram o seguinte esquema:

Febre de origem indeterminada clássica – seguindo os critérios clássicos de definição. A única modificação no critério é a substituição da necessidade de uma semana de intensa investigação por três consultas ambulatoriais ou três dias de internação sem que se tenha descoberto a origem do quadro febril.

Febre de origem indeterminada hospitalar – caracteriza-se por febre acima de 38,3°C em várias ocasiões em paciente internado recebendo tratamento agudo, mas que não apresentava quadro febril antes da internação. São necessários pelo menos três dias de febre presente no paciente internado para definir o quadro. Diagnósticos comuns nesses casos são: infecções em cateteres intravenosos, tromboembolismo pulmonar recorrente, infecções virais pós-transfusão e febre secundária a drogas. A pesquisa de possíveis focos deve incluir seios da face em pacientes entubados, infecções em próteses, diarreia por toxina do *Clostridium difficile* e reações a drogas. Em muitos casos, torna-se necessária uma investigação mais especializada.

Febre de origem indeterminada do neutropênico – é definida como febre acima de 38,3°C em várias ocasiões em paciente neutropênico com menos de 500 neutrófilos por mm³. As causas mais frequentes são infecções bacterianas, fúngicas (*Candida* ou *Aspergillus*) e virais (*Herpes simplex* ou citomegalovírus) ou comprometendo cateteres, incluindo tromboflebitis sépticas e infecções perianais.

Febre de origem indeterminada no paciente HIV – definida como febre acima de 38,3°C em várias ocasiões por um período superior a quatro semanas em pacientes em ambulatórios ou superior a três dias em pacientes internados. São causas possíveis: infecção pelo HIV, *Mycobacterium avium* intracelular, toxoplasmose, citomegalovírus, *Pneumocystis carinii*, salmonelose, criptococose, histoplasmose e linfoma não-Hodgkin.

Tabela 24.1 – Etiologias de casos de FOI em várias casuísticas, por categorias.

Referências	Datas (ano)	Nº de casos	Infecções	Colagenoses	Neoplasias	Miscelânea	Sem diagnóstico
Beeson	1952-1957	100	36	13	19	25	7
Van Omen	1959-1960	60	21	13	6	20	40
Deal	1970	34	35	15	20	9	20
Uwaydah	1967-1970	49	43	14	27	6	10
Howard	1969-1976	100	37	19	31	8	5
Larson	1970-1980	105	30	16	31	10	12
Knockaert	1980-1989	199	22,5	21,5	7	26,5	22,5

Na figura 24.3 estão apresentadas as possíveis evoluções de um paciente febril.

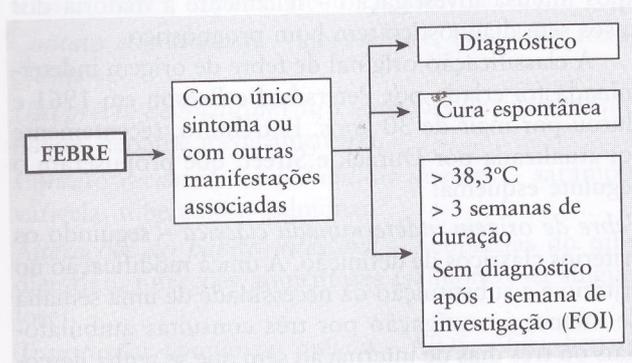


Figura 24.3 – Evoluções possíveis da febre.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1. Paciente de 78 anos vem apresentando história de febre há três dias, com temperaturas de 39,5°C. Ao exame clínico, apresenta-se em regular estado geral, corado, cianótico, com batimentos de asa de nariz, dispnéico, consciente porém desorientado temporoespacialmente. A ausculta pulmonar é de roncospinosos difusos e estertores finos nos terços médio e inferior do hemitórax direito. O restante do exame clínico não mostra nenhuma alteração, a não ser taquicardia e taquipnéia.

Discussão: o paciente apresenta febre acompanhada por quadro respiratório agudo. O exame clínico pulmonar sugere a presença de pneumonia. Trata-se de caso grave, já que o paciente é idoso e apresenta francos sinais de insuficiência respiratória (taquipnéia, cianose, batimentos de asa de nariz). A provável causa da febre neste caso é a presença de pneumonia causada por bactéria gram-positiva, possivelmente pneumococos. A bactéria ou seus restos celulares agem como pirogênio exógeno, interagindo com monócitos e macrófagos, que liberarão os pirogênios endógenos (interleucinas, fator de necrose tumoral e interferons) que, atuando no

hipotálamo, levarão ao aumento do “set point” da termorregulação, ocasionando aumento da temperatura.

CASO 2. Paciente de 35 anos, do sexo feminino, viajou durante 20 dias pela Amazônia e chegou ao ambulatório com história de febre há cinco dias de até 40°C acompanhada de prostração importante e piora progressiva. Ao exame clínico apresenta-se febril, consciente, descorada 2+/4+, icterícia 1+/4+, acianótica, orientada. Temperatura de 39,7°C e frequência cardíaca de 100bpm. Restante do exame clínico sem alterações.

Discussão: trata-se de provável malária. É uma doença febril aguda causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium* transmitido ao hospedeiro por meio da picada de mosquitos anofelinos, dando início ao ciclo biológico que culmina com a invasão de grande número de hemácias, que se rompe causando hemólise aguda (o que explica o descoramento e a icterícia). É uma doença grave, principalmente para indivíduos que não vivem na zona endêmica. Os antecedentes pessoais e epidemiológicos são fundamentais para o diagnóstico do caso.

BIBLIOGRAFIA

- BENNET JE, PLUM – *Cecil's Textbook of Medicine*. 21th ed., Philadelphia, Saunders, 1999.
- BLUMENTHAL I – Fever-concepts old and new. *JRSM*, 90(7):391, 1997.
- BRUSCH JL, WEINSTEIN L – Fever of unknown origin. *Med Clin North Am*, 72(5):1247, 1988.
- GALANAKIS E, ANDRONIKOU S, LAPATSANIS PD – Fever of unknown origin. *Lancet*, 350(9088):1401, 1997.
- KNOCKAERT DC, VANNESTE LJ, VANNESTE SB, BOBBAERS HJ – Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med*, 152(1):51, 1992.
- MACKOWIAK P – Concepts of fever. *Arch Intern Med*, 158(17):1870, 1998.
- MANDELL GL, DOLIN R, BENNET JE – *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed., New York, Churchill Livingstone, 1995.