

Febres prolongadas de origem obscura

Nelson Gonçalves Pereira

Sumário: Esta revisão inicia conceituando as febres de origem obscura e as suas mais conhecidas subdivisões. O artigo se refere exclusivamente à febre prolongada de origem obscura clássica (FPOO), separando-a de outros problemas clínicos igualmente relevantes que aparecem na literatura com os nomes de febre de origem obscura nosocomial, febre de origem obscura em neutropênicos e febres de origem obscura em pacientes com aids. As mais importantes etiologias das FPOO são revistas e grupadas em quatro conjuntos: as infecções, as neoplasias, as doenças inflamatórias não infecciosas e um quarto grupo constituído por muitas doenças de diversas origens que são rotuladas de miscelânea. As mais comuns de cada grupo são analisadas, procurando-se valorizar os indícios clínicos e laboratoriais que podem levar ao seu diagnóstico. Várias subdivisões são apresentadas objetivando dar um enfoque pediátrico à questão, um enfoque geriátrico e também às FPOO com mais de 6 meses de evolução. Em seguida são analisadas as principais rotinas clínicas e de exames laboratoriais descritas para a investigação das FPOO, com destaque para o quadro clínico apresentado que fornece as principais pistas para o esclarecimento. No tópico seguinte são enumeradas as razões que explicam a dificuldade diagnóstica das FPOO, com ênfase nas apresentações atípicas de doenças comuns, como a tuberculose. São comentados o prognóstico e a evolução das FPOO, terminando-se por citar as principais provas terapêuticas indicadas.

Introdução

Febres prolongadas de origem obscura (FPOO), representam de 1% a 8% das doenças febris dos que procuram os hospitais gerais, participação muito menor quando se consideram os atendimentos em nível primário ou secundário. Apesar do progresso da medicina, constituem um dos maiores desafios para o clínico, e até hoje um número considerável de casos fica sem esclarecimento.

Conceito

Em 1961, Petersdorf e Beeson¹⁹ definiram febre de origem obscura (FOO) como aquela de intensidade maior que 38,3°C, aferida em várias ocasiões, com duração de pelo menos três semanas e sem diagnóstico após sete dias de investigação hospitalar. Esse conceito teve o grande mérito de permitir a comparação de inúmeros trabalhos sobre as FPOO nos 42 anos que se seguiram. A análise crítica dessa definição ao longo dos anos motivou adaptações, inicialmente feitas pelos próprios autores. Atualmente pode-se dizer que as FPOO são caracterizadas por uma febre de existência indiscutível, de duração mínima de três semanas, com um quadro clínico inconcluso e que permanece sem diagnóstico após a realização dos exames e procedimentos indicados inicialmente para aquele caso particular. Esse rótulo é provisório posto que as doenças febris são muito dinâmicas e o esclarecimento é feito por que novos sinais, sintomas ou alterações laboratoriais desenvolvem-se.

Várias publicações na literatura¹⁶ sugerem dividir as febres de origem obscura em 4 subgrupos: FOO clássica, FOO nosocomial, FOO em imunodeprimidos e neutropênicos e FOO nos pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Quadro 1). A FOO clássica corresponderia ao conceito original de Petersdorf com as modificações resumidas acima. A FOO nosocomial é adquirida no hospital como consequência de cirurgias, procedimentos e medicamentos aí realizados. Apesar de ser um problema importante, o fato de pressupor três ou mais dias de existência deforma o conceito de febre prolongada de Petersdorf, melhor seria

chamá-la de FOO de curta duração, adquirida no hospital. A FOO em neutropênicos (menos de 500 neutrófilos) e imunodeprimidos ocorre em pacientes como o próprio nome indica, porém na sua definição tem três dias de existência; portanto, é também uma febre de curta duração. Quando surge a febre nesse grupo de enfermos, o tratamento já está teoricamente atrasado, existindo vários “*guidelines*” sugerindo tratamentos com antibióticos iniciais de emergência logo após a coleta dos exames, orientação oposta à da FOO clássica na qual se evitam ao máximo

Quadro 1 Definições de FOO de acordo com Durack & Street e Mackowiak & Durack

<p>1 - Febre de origem obscura clássica ✦ Febre $\geq 38,3^{\circ}$ C em várias ocasiões</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Duração ≥ 3 semanas ✦ Diagnóstico incerto após 3 dias de investigação apropriada
<p>2 - Febre de origem obscura nosocomial ✦ Pacientes hospitalizados ✦ Febre $\geq 38,3^{\circ}$ C em várias ocasiões ✦ Doença febril não estava presente nem em incubação antes da internação ✦ Duração > 3 dias, sem diagnóstico após 3 dias de investigação apropriada</p>
<p>3 - Febre de origem obscura nos neutropênicos ✦ Menos do que 500 neutrófilos por mm³ ✦ Febre de $38,3^{\circ}$ C em várias ocasiões</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Duração > 3 dias, sem diagnóstico após 3 dias de investigação apropriada
<p>4 - Febre de origem obscura associada ao HIV</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Infecção por HIV confirmada ✦ Febre de $38,3^{\circ}$ C em várias ocasiões ✦ Duração de > 3 dias se internado ou de 3 semanas em ambulatório ✦ Sem diagnóstico após 3 dias de investigação apropriada

*Os autores não especificam o local da tomada da temperatura e a hora do dia. Supõe-se que em trabalhos americanos seja usada a temperatura oral que equivaleria a $37,8^{\circ}$ C de temperatura axilar as provas terapêuticas empíricas. A FOO no HIV pode ser de curta duração (três dias se internado) ou prolongada se o paciente estiver no ambulatório. Tem conotações conceituais diferentes da FOO clássica e deveria ser cuidada como um problema clínico à parte. Muitos autores acham que essas denominações deveriam ser evitadas, visto que não obedecem ao conceito original das FOO, dificultando as comparações entre os estudos, como ocorria antes de Petersdorf¹². As FOO nosocomiais, as FOO em neutropênicos e imunodeprimidos e as relacionadas com o HIV são problemas clínicos relevantes, porém constituem entidades clínicas separadas das FPOO. Alguns autores reconhecem 3 verdadeiros subgrupos, que mantêm o conceito original: FPOO em idosos, FPOO em crianças e FPOO episódica ou periódica ou de muito longa duração ou recorrente. As denominações são autoexplicativas e as causas podem ser vistas nos Quadros 4 e 5

Etiologia das FPOO

Existem mais de 200 causas de FPOO na literatura¹. Há variações quando se consultam as diversas casuísticas, em função da faixa etária estudada, duração total da febre, região geográfica e da disponibilidade de recursos materiais e humanos. De acordo com a década em que o trabalho foi realizado mudanças importantes também ocorreram. Essas diferenças refletem o progresso da medicina, como, por exemplo, facilitando o diagnóstico de abscessos, tumores, vegetações em válvulas cardíacas, melhores exames para o diagnóstico do lúpus e outras colagenoses. Muitas causas de FPOO listadas atualmente não eram conhecidas nos anos 1960 (Quadro.6). A experiência adquirida fez com que determinadas causas sejam mais rapidamente diagnosticadas e passem a freqüentar menos as séries mais recentes. Contudo, as principais causas de FOO são semelhantes na maioria dos países (Quadros 2 e 3). As inúmeras causas de FPOO podem ser divididas em cinco grupos: infecções, neoplasias sólidas e hematológicas, doenças inflamatórias não infecciosas^{11 22}(incluindo as colagenoses, as vasculites, a hipersensibilidade auto-imune e as

chamadas doenças granulomatosas), um conjunto heterogêneo de doenças chamado de miscelânea e as não são diagnosticadas.

Quadro 2 - Etiologias das FPOO

<p>Infecções (25% a 52 %)</p> <p>Tuberculose extrapulmonar, Tuberculose miliar, Abscessos abdominais, Abscessos pélvicos, Vírus de Epstein-Barr, Infecções das vias biliares, Paracoccidiodomicose, Osteomielites, Citomegalovírus, Infecção urinária, Endocardite infecciosa, Otite, Sinusite, Prostatite, Outros abscessos, Histoplasmose, Esquistosomose, Abscesso dentário, Toxoplasmose, Infecções dentárias, Doença de Chagas, Febre tifóide, Malária, Calazar, Colangite, Brucelose, HIV, Criptococose, Enterobacteriose septicêmica prolongada</p> <p>Neoplasias (2% a 33 %)</p> <p>Linfoma Hodgkin, Linfomas não Hodgkin, Hepatomas, Carcinomatose, Leucoses,</p>
<p>Tumores do cólon, Tumores do aparelho digestivo, Linfadenopatia imunoblástica,</p> <p>Hipernefroma, Mixoma atrial, Tumor de Wilms, Retinoblastoma</p> <p>Doenças Inflamatórias não infecciosas (4% a 35 %)</p> <p>Doença de Still com início na idade adulta, Lúpus eritematoso sistêmico, Polimialgia reumática, Febre reumática, Artrite reumatóide, Arterite de células gigantes, Doença de Wegener, Poliarterite nodosa, Outras vasculites, Doença inflamatória intestinal, Sarcoidose, Hepatite granulomatosa</p> <p>Miscelânea (3% a 31 %)</p> <p>Febre por drogas, Febre factícia, Febre do Mediterrâneo, Trombose venosa profunda e embolia pulmonar, Tireoidite sub-aguda, Cirrose, Hematomas, Hipertireoidismo, Hipertermia habitual, Hepatite alcoólica, Síndrome de Reiter, Síndrome de Sweet, Síndrome hiper Ig D, Síndrome de Kawasaki, Síndrome de Kikuchi, Doença de Castleman, Anemias hemolíticas, Febre psicogênica</p> <p>Sem diagnóstico (3% a 33 %)</p>

Infecções

As infecções determinam entre 25% e 52% dos casos de FPOO, e a ocorrência é maior nos estudos pediátricos e nos de países em desenvolvimento³. Quase todas as doenças infecciosas e parasitárias podem causar FPOO, com maior ou menor intensidade; as que mais se destacam são comentadas em seguida.

A tuberculose (TB) é a mais freqüente causa de FPOO na maioria das séries publicadas. Predominam as formas miliar e as extrapulmonares em geral. São mais relatadas em pacientes com HIV, na raça negra, em mulheres, em idosos, em diabéticos, em alcoólatras e em desnutridos, embora possam ocorrer em indivíduos sem problemas prévios aparentes. A TB miliar torna-se um diagnóstico mais difícil quando faltam as alterações pulmonares sugestivas na radiografia do tórax e quando imitam doenças hematológicas e colagenoses. O exame fundoscópico pode eventualmente revelar a presença de tubérculos coróides. Nos idosos,

Quadro 3 - Etiologia das FPOO em relação à freqüência

Mais comuns

<p>Tuberculose miliar e extrapulmonar, Abscessos principalmente intraabdominais, Endocardite infecciosa, Infecção do trato urinário, Síndrome mononucleose (vírus EB, citomegalovírus e toxoplasmose); Linfomas, Leucoses, Carcinomas do aparelho digestivo principalmente do cólon, Hepatomas, Síndromes mielodisplásicas, Carcinoma de células renais; Doença de Still do adulto, Lúpus eritematoso sistêmico, Polimialgia reumática, Arterite temporal, Outras vasculites, Doença inflamatória intestinal; Febre factícia, Febre por drogas, Trombose venosa profunda, algumas outras, dependendo da região geográfica estudada</p>
<p>Menos comuns ou raras</p>
<p>Hepatite alcoólica, Dissecção da aorta, Mixoma atrial, Síndrome de Behçet, Doença de Castleman, Cirrose, Carcinomatose, Doença de Fabry, Febre familiar do Mediterrâneo, Febre familiar hiberiana, Síndrome hipereosinofílica, Histiocitose X, Linfadenopatia imunoblástica, Doença de Kikuchi, Doença dos polímeros do fumo, Síndromes mieloproliferativas, Febre periódica, Anemias hemolíticas, Feocromocitoma, Síndrome pós pericardiotomia, Pericardite, Pancreatite, Embolia pulmonar, Sarcoidose, Doença do soro, Síndrome de Jjögren, Púrpura trombocitopênica trombótica, Hipertireoidismo, Doença de Whipple, Linfadenite necrotizante sub-aguda, Granulomatose de Wegener, Hemoglobinopatias</p>

tende a ser mais atípica clinicamente quando comparada aos jovens. Pode-se apresentar após o uso de corticóides, como consequência da imunossupressão produzida. A VHS costuma ser elevada. As radiografias seriadas do tórax podem mostrar infiltrados progressivos ou adenomegalias mediastinais de aumento lento, detectáveis somente quando se comparam as diferentes radiografias. O PPD é positivo em somente 50% dos enfermos com TB com FPOO, comportamento esperado na TB miliar. O encontro do bacilo em escarro ou lavado bronco-alveolar nesses pacientes ocorre em 25% a 50% dos casos; a cultura tem positividade maior porém apesar dos avanços ainda é demorada na maioria dos centros que não dispõem de sistemas automatizados. As biópsias de pulmão e a hepática exibem granulomas em 80% a 90% dos casos de TB miliar; cerca de metade deles mostram BAAR e necrose de caseificação. A biópsia de medula óssea mostra granulomas em metade dos pacientes; esses números aumentam se o enfermo tiver anemia, leucopenia e monocitose, achados comuns no hemograma TB miliar. Todo material retirado por biópsia deve ser estudado bacteriologicamente e cultivado. O PCR pode ser útil em alguns casos de FPOO. Infelizmente várias referências relatam casos só diagnosticados em necropsia. Nas fases iniciais dos casos de TB extrapulmonar a doença pode manifestar-se, durante semanas ou meses apenas com febre, até surgirem sinais de localização que a denunciem. As topografias mais freqüentes são renal, ganglionar, hepática, esplênica, intestinal, sistema nervoso, pericárdica e ginecológica; correspondem a cerca de 15% dos casos notificados de TB em alguns países. A TB pulmonar habitualmente não freqüenta as séries de FPOO porque a radiografia de tórax deve fazer parte de qualquer investigação inicial de doença febril de causa não evidente. As outras micobactérias podem causar doença sistêmica e FPOO geralmente em enfermos imunodeprimidos, sobretudo com aids.

Os abscessos são muito descritos, sobretudo os abdominais. Os mais comuns acometem principalmente o baço, o pâncreas, a região pélvica, a próstata, os rins, o fígado e os subfênicos. Estima-se que em cerca de 5% dos casos esses abscessos possam evoluir sem os sinais de localização que habitualmente os denunciam. Sua evolução pode ser subaguda, particularmente em idosos e a sua presença às vezes só é suspeitada quando rompem para estruturas vizinhas. Os

antecedentes de doenças das vias biliares, abdômen agudo, cirurgias abdominal ou ginecológica recentes, diverticulites, doença inflamatória intestinal, mormente a doença de Crohn, pancreatite aguda, os traumatismos, doença inflamatória pélvica, endocardite bacteriana, uso de drogas intravenosas ou infecções estafilocócicas recentes, podem dar a pista decisiva para o seu diagnóstico. Os abscessos de localização muscular, no psoas, paravertebral, perinefrético, dentário, cerebral, peri-retal entre outros são citados com menor ocorrência. Com o progresso do diagnóstico por imagens, principalmente a ultra-sonografia (US), a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a medicina nuclear, o diagnóstico ficou mais fácil e talvez por isto a sua presença nas séries mais recentes seja menor quando comparada com trabalhos mais antigos.

A endocardite bacteriana, nos trabalhos mais antigos, sempre é referida entre as primeiras causas de FPOO. Com o melhor conhecimento do seu quadro clínico e os avanços tecnológicos, é uma etiologia de FPOO menos comum embora ainda importante¹⁸. Algumas circunstâncias podem dificultar o diagnóstico, como a sua localização no coração direito, as hemoculturas negativas, as causadas por etiologias pouco comuns ou por germens de desenvolvimento lento, o uso prévio de antibióticos, as endocardites murais, as endoarterites e a ausência de sopros na ausculta cardíaca. O ecocardiograma negativo ou quando não se dispõe do transesofágico, são dificuldades adicionais. Sabe-se que a infecção pode existir sem vegetações valvulares demonstráveis na clínica. Os idosos respondem por 50% dos casos e neles o curso clínico é mais atípico que nos jovens. É menos comum em crianças. A endocardite pode ter a sua evolução modificada por antibióticos, produzindo-se respostas parciais. A ecocardiografia transesofágica constitui exame fundamental na sua investigação, com sensibilidade de 90%, bem superior ao transtorácico.

Infecções do trato urinário (ITU) sempre estiveram entre as mais freqüentes causas de FPOO, principalmente nos pacientes pediátricos, e devem ser sistematicamente pesquisadas em qualquer enfermo com febre sem sinais de localização evidentes. Comumente, são casos de ITU complicada, associados com malformações congênitas ou obstrução das vias urinárias que justificam a repetição ou a manutenção mais prolongada dos episódios. A prostatite crônica pode também ocasionar quadros de longa duração, comumente associados a problemas locais, como cálculos, abscessos ou tumores. O abscesso renal ou o perinefrético são mais relatados em diabéticos, em pacientes com história de cirurgias urológicas, cálculos, infecção urinária e obstruções das vias urinárias. Assinale-se que a urinocultura com contagem de colônias significativa pode ser encontrada em FPOO sem que seja a sua verdadeira causa, apenas como achado eventual, que ocorre também na população geral, particularmente no sexo feminino e nos idosos. O toque retal, a ultra-sonografia da próstata, os níveis do PSA devem ser feitos para a investigação das FPOO, principalmente em idosos, sendo a forma habitual de investigar o aumento da próstata por hipertrofia benigna, neoplasia ou abscesso.

A febre tifóide, apesar de estar diminuindo nas grandes cidades brasileiras, continua sendo endêmica na maior parte dos países em desenvolvimento; é sempre lembrada como hipótese nas FPOO. O uso abusivo de antibióticos é a principal razão da dificuldade diagnóstica pois além de modificarem o quadro clínico, também dificultam o isolamento da *Salmonella typhi* nas culturas de rotina. A história de viagens a locais onde as condições de saneamento deixam a desejar ou de casos semelhantes entre os que se expuseram, podem ser a pista decisiva. Infecção por outras salmonelas eventualmente aparece como causa de FPOO, geralmente com manifestações sistêmicas ou lesões localizadas como endocardite, abscessos e osteomielites.

Deve-se ainda citar a possibilidade das enterobacterioses septicêmicas prolongadas, descritas principalmente em pacientes infectados com salmonelas, outras enterobactérias e a esquistossomose mansônica, além de outras condições que levam a imunossupressão como a aids,

anemia falciforme, linfomas e neoplasias, com clínica parecida com o calazar. A brucelose deve ser aventada nas regiões onde há criação de gado ou quando há dados epidemiológicos sugestivos. Algumas infecções localizadas, mais em crianças, podem produzir FPOO. São exemplos disto a sinusite aguda, a otite média, a mastoidite, e as infecções dentárias, principalmente os abscessos peri-apicais. As osteomielites, mormente as de localização maxilar e vertebral, devem ser lembradas. Nesses eventos as manifestações clínicas de localização podem ser discretas ou aparecem tardiamente. Com freqüência, o diagnóstico dessas condições depende dos métodos de imagem ou de biópsia da lesão com coleta de material para cultura e histopatologia.

As infecções das vias biliares, como a colangite e a colecistite, podem evoluir com pobreza de sinais de localização, particularmente quando de repetição e em pacientes idosos. A história recente de dor abdominal ou de antecedentes biliares deve reforçar essa hipótese. A sua obstrução de modo intermitente pode causar quadros muito arrastados de FPOO de curso recorrente. As infecções virais são as grandes causadoras de febres de curta duração, sendo mais raras nas FPOO. A infecção pelo vírus de Epstein-Barr é freqüentemente listada entre as causas de FPOO, da mesma forma que a toxoplasmose e a citomegalovirose, que constituem as 3 principais causas da chamada síndrome mononucleose. Esses casos, em geral, apresentam-se somente com febre, sem os demais sinais e sintomas característicos da síndrome, além de hemograma inespecífico. A infecção pelo citomegalovírus tem sido muito valorizada, mormente em febres de pacientes imunodeprimidos. A febre pode ser a única manifestação da infecção pelo HIV, principalmente na primo-infecção; pode ser a expressão de uma das muitas doenças oportunistas da aids. A caracterização da infecção pelo HIV induz à investigação para as causas de doença febril envolvidas naquela condição.

As infecções fúngicas vêm aumentando de freqüência, sobretudo quando oportunistas. Por isto devem ser mais procuradas em pacientes com patologias que levam à imunossupressão. A histoplasmose disseminada e a criptococose podem assumir, mesmo em imunocompetentes, a forma de uma FPOO, com pobreza de manifestações pulmonares e predominância das sistêmicas, às vezes sem dados epidemiológicos claros. Como causas raras de FPOO, devem ser lembradas a candidose e a mucormicose; a paracoccidioidomicose é citada como causa eventual de FPOO; na sua forma infanto-juvenil ou aguda comumente cursa com febre e adenomegalias e são raramente relacionadas com a aids ou a neoplasias hematológicas, ao contrário da histoplasmose e a criptococose.

As infecções por protozoários e helmintos podem em algumas situações adquirir comportamento de FPOO. Em um país como o Brasil onde ocorrem centenas de milhares de casos de malária a cada ano, é natural que essa protozoose possa causar FPOO. Isto acontece principalmente quando ela surge fora das áreas endêmicas esperadas, sob a forma de focos isolados. A malária por transfusão de sangue, fora de área endêmica, também pode dificultar muito o diagnóstico, visto ser menos freqüente e fugir ao padrão epidemiológico usual. O calazar vem expandindo continuamente as suas fronteiras no Brasil, ocorrendo atualmente cerca de 4.000 casos anuais. Fora das suas áreas conhecidas pode surpreender o médico. Ultimamente essa protozoose tem sido descrita em inúmeros focos novos em vários estados do Brasil, como o recentemente descrito no Rio de Janeiro. A sua reagudização em pacientes com aids pode causar FPOO. A doença de Chagas na sua forma aguda pode ser causa de FPOO, particularmente quando produzida por transfusões ou quando não existem dados epidemiológicos claros.

A história de viagens para as áreas endêmicas é a informação chave para o diagnóstico. As reagudizações da doença em pacientes com aids e outras imunossupressões têm causado problemas diagnósticos nas FPOO daquelas situações. No Brasil, deve-se citar a esquistosomose como etiologia ocasional de FPOO, principalmente quando surgem focos novos da doença ou quando passagens em áreas endêmicas não são detectadas na história epidemiológica. A

eosinofilia intensa costuma ser uma pista importante para o seu diagnóstico. Outras protozooses ou helmintíases raramente causam FPOO no Brasil^{14 15}.

Neoplasias

Em muitas das séries publicadas as neoplasias malignas sólidas ou hematológicas ocupam o segundo ou terceiro lugar entre as etiologias de FPOO, sendo em algumas até a primeira causa, particularmente naquelas onde predominam os idosos¹³. Nos trabalhos mais recentes, refletindo o progresso do diagnóstico por imagens, as neoplasias aparecem atrás das doenças inflamatórias não infecciosas como etiologia, embora em nível elevado. A febre nas neoplasias pode não ter relação com o tamanho do tumor, e é freqüente que surja antes dos indícios de sua localização. Muitas neoplasias aparecem nas publicações podendo-se dizer que todas podem originar FPOO. Os linfomas são as mais comuns, e chegam, em algumas casuísticas, a representar 50% das doenças desse grupo, seguidos, em geral, pelas leucoses, pelos hepatomas, pelos tumores do tubo digestório e pelos hipernefomas. As leucemias mais descritas são agudas e dos tipos não linfocítico, em geral aleucêmicas. Os tumores do fígado, tanto os primários quanto os metastáticos, são comuns. Síndromes mielodisplásicas cada vez mais têm sido referidas como causa de FPOO. Os metastáticos aparecem principalmente associados às neoplasias do tubo digestório, particularmente as do pâncreas e as do cólon. Os tumores do cólon aparecem comumente nas séries em que predominam enfermos idosos. O hipernefroma é uma causa clássica de FPOO pois em cerca de 15% dos casos é a sua forma de apresentação inicial. Muitas outras neoplasias causam FPOO, como os carcinomas de pulmão, mama, ovário, estômago, esôfago, vesícula, pâncreas, nasofaríngeo, tumores ósseos e musculares. Os tumores benignos podem também causar FPOO, como os mixomas de aurícula, que embora muito raros, imitam a endocardite bacteriana.

Doenças Inflamatórias Não-infecciosas

Esse grupo pode ser dividido em três subgrupos: - doenças do tecido conjuntivo ou colagenoses, vasculites e desordens granulomatosas. Alternam com as neoplasias, o segundo ou o terceiro grupos etiológicos, determinando de 4% a 35% das FPOO; em alguns estudos mais recentes chegam a aparecer no primeiro lugar^{10 22}. Entre as colagenoses, a doença de Still é a que mais comumente causa FPOO. A febre pode ser dominante por mais de um ano; costuma ser elevada, contínua ou recorrente, com as crises febris separadas por semanas, meses ou anos. A sua ocorrência em adultos é um fator de dificuldade. O lúpus eritematoso sistêmico (LES), pode começar com febre e sinais constitucionais como únicas manifestações da doença, as quais podem permanecer assim por semanas ou meses. Os exames que o sugerem podem ser negativos em certas fases da doença, principalmente no início. As ocorrências em idosos ou sexo masculino são fatores de dificuldade. A presença de anticorpos antinucleares em títulos elevados, somada aos dados clínicos é muito sugestiva e pode ocorrer em até 99% dos pacientes. A polimialgia reumática (PMR) tem sido referida principalmente FPOO em idosos. Embora muito lembrada no passado, a febre reumática tornou-se também uma causa rara de FPOO. Ocasionalmente são referidos casos de esclerodermia, doença mista do colágeno, polimiosite, doença reumatóide, doença indiferenciada do tecido conjuntivo, e mais raramente outras.

No subgrupo das vasculites, a arterite de células gigantes ou angeíte temporal, é a principal causa de FPOO. A biópsia é o exame mais útil para o diagnóstico. O uso de corticóides, em geral, dá boa resposta. Alguns estudos, fora do Brasil, consideram a angeíte temporal a causa mais comum de FPOO em idosos. A poliarterite nodosa é citada em quase todas as séries. Mais comum entre os 40 e 60 anos, produz uma angeíte necrotizante de vasos de médio e pequeno calibre levando a trombose, a aneurismas e a sangramentos. As alterações sugestivas são mononeurites,

mialgias, artralgias, eventualmente artrites, lesões cutâneas de vasculite, dor abdominal, manifestações cardiológicas de isquemia, hipertensão arterial e insuficiência renal. A doença de Kawasaki em 80% dos casos ocorre antes dos 4 anos de idade; rara em adolescentes e adultos, é mais comum em pacientes de origem japonesa. É uma vasculite difusa principalmente de médio e pequeno calibres, com febre, lesões de mucosas, exantemas, congestão conjuntival, adenomegalias, dor abdominal, diarreia, às vezes com comprometimento cardíaco grave por isquemia; o VHS é elevado e costumam responder ao uso de ácido acetil-salicílico (AAS) e imunoglobulinas na prova terapêutica.

Nas doenças granulomatosas não infecciosas a sarcoidose é clássica como causa embora não usual de FPOO; descrevem-se casos com meses de febre precedendo as alterações mais sugestivas, como as adenomegalias, uveíte, eritema nodoso e alterações pulmonares. A hepatite granulomatosa é um diagnóstico de exclusão, visto que devem ser afastadas as causas conhecidas de lesão granulomatosa no fígado, como a histoplasmose, a tuberculose, brucelose, sífilis, febre Q, iersinose, doença da arranhadura do gato, doença de Whipple, toxoplasmose, doença de Wegener, linfomas, beriliose, toxocaríase, a sarcoidose e a ação de várias drogas. A Doença de Crohn pode causar FPOO, mormente na sua fase inicial, quando os sinais e sintomas gerais podem predominar sobre manifestações intestinais discretas, sendo descritos casos que assim evoluíram por até vários meses ou anos, sobretudo em adultos. A colite ulcerativa é menos citada nas séries de FPOO.

Miscelânea

Esse grupo é composto por um número muito grande e heterogêneo de doenças que no seu conjunto produzem entre 3% e 31% das FPOO. As embolias pulmonares de repetição podem apresentar-se somente com febre. A presença de condições que favoreçam o aparecimento de tromboflebitas profundas (pacientes idosos, acamados por muito tempo, neoplasias, presença de varizes profundas) deve fazer considerar essa hipótese para investigação; em geral ocorre boa resposta da febre com o tratamento anticoagulante. As febres por drogas merecem destaque especial pela sua frequência⁶. Elas podem causar hipertermia alterando os mecanismos termorregulatórios; por vezes a própria droga produz febre estimulando farmacologicamente a liberação de pirogênios endógenos ou causando

Quadro 4 - Principais etiologias das FPOO nos idosos e nas crianças

Idosos
Tuberculose, Endocardite, Abscessos principalmente intraabdominais, Infecções complicadas do trato urinário, Neoplasias sólidas, Neoplasias hematológicas, Arterite temporal, Polimialgia reumática, Leucemia, Linfomas Hodgkin e não Hodgkin, Mieloma múltiplo, Tumores do cólon, Embolia pulmonar, Hipertireoidismo, Tireoidite sub-aguda, Febre por drogas
Crianças

Tuberculose, Endocardite bacteriana, Pielonefrite, Salmoneloses (incluindo a febre tifóide), Infecção urinária, Osteomielites, Sinusite, Otite, Mastoidite, Abscessos, CMV, EBV, HIV, Hepatite, Malária, Toxoplasmose, Calazar, Doença de Still, Poliarterite nodosa, Lúpus eritematoso sistêmico, Doença de Kawasaki, Linfomas Leucoses, Neuroblastoma, Febre por drogas, Febre factícia, Disautonomia familiar, Displasia ectodérmica, Doença de Crohn, Febres periódicas, Hipertireoidismo

Quadro 5 - FPOO Episódicas ou recorrentes e as de duração muito longa, > 6 meses

Comuns
Tuberculose, Prostatite crônica, Colangite, Endocardite infecciosa, Osteomielite, Doença de Still no adulto, Doença de Crohn Linfomas principalmente Hodgkin, Câncer de cólon, Febre por drogas, Febre factícia, Hipertermia habitual
Menos comuns
Febre familiar do Mediterrâneo, Outras febres periódicas hereditárias, Síndrome de hiper Ig D, Espondilite anquilosante, Hepatite granulomatosa, Mixoma atrial, Carcinomas, Doença de Fabry, Doença de Gaucher, Doença de Castleman, Sarcoidose

irritações químicas; podem ocorrer reações idiossincráticas, como a hipertermia maligna; contudo, a verdadeira febre por drogas se faz por mecanismos de hipersensibilidade. Em cerca de 5% dos casos a febre aparece como alteração isolada. As drogas mais implicadas estão podem vistas no Quadro 7.

Os hematomas fechados, com ou sem a presença de infecção bacteriana secundária, podem causar FPOO, particularmente em pacientes com traumatismos recentes ou em uso de anticoagulantes; o diagnóstico por imagens pode ajudar bastante, principalmente nos locais de difícil acesso ao exame clínico. A hepatite alcoólica como causa de doença febril é destacada principalmente em casuísticas que se referem a locais que prestam atendimento primário ou secundário, visto ser o alcoolismo um problema dos mais frequentes na população. As febres factícias ou falsas são divididas em dois grupos. O primeiro é formado por pacientes que usam os mais diversos artifícios para simular uma febre inexistente. No outro os enfermos injetam os mais diversos materiais ou microrganismos com o objetivo de produzir uma febre autêntica. Os pacientes com esse tipo de febre têm importantes alterações psicoemocionais subjacentes. Há ainda referências em que funcionários da equipe de saúde registraram febre inexistente.

O termo hipertermia habitual tem sido aplicado principalmente a pacientes geralmente do sexo feminino, jovens, com bom grau de escolaridade, que apresentam hipertermia entre 37° e 38°C, de forma regular ou intermitente, acrescida de astenia, insônia, mialgias, dores vagas e outras manifestações que podem sugerir a existência de psiconeuroses. A febre familiar do Mediterrâneo é uma doença hereditária, autossômica recessiva, caracterizada geralmente por febre, polisserosite, artrites ou artralguas, lesões cutâneas por vezes imitando a erisipela, e em menor frequência outras alterações. Ocorre predominantemente em judeus, armênios, árabes, turcos e em menor escala outros povos. Cerca de 50% dos casos têm história familiar. Responde bem à terapêutica com a colchicina, constituindo-se essa prova terapêutica em um bom critério diagnóstico. A febre familiar hiberiana, hoje chamada de síndrome periódica associada ao

receptor 1 do fator de necrose tumoral (responde a corticóides), a síndrome de hiperglobulinemia IgD e a síndrome de Muckle-Wells produzem quadros clínicos semelhantes, causando febres periódicas parecidas com a febre familiar do Mediterrâneo; na síndrome hiper IgD o diagnóstico é feito medindo os níveis de IgD que se mostram muito elevados.

Febre causada por distúrbios hipotalâmicos tem sido referida raramente. Distúrbios na regulação térmica fazem parte do quadro clínico de pacientes neurológicos com seqüelas de encefalites, meningites, traumatismos de crânio, acidentes vasculares cerebrais, principalmente nos meses quentes onde a temperatura ambiental e a umidade relativa do ar são elevadas. Algumas doenças endócrinas ocasionalmente aparecem nas séries de FPOO, como o feocromocitoma, a síndrome de Cushing, a doença de Addison; porém, destacam-se o hipertireoidismo e a tireoidite subaguda. Em ambos os quadros a febre e perda de peso podem ser as manifestações dominantes. Principalmente nos idosos as manifestações do hipertireoidismo podem ser mais inespecíficas; essa hipótese deve ser sempre pesquisada com avaliação do TSH e do T4. Algumas condições têm sido descritas com mais destaque em trabalhos recentes de FPOO, em geral imitando linfomas, como a doença de Kikuchi, a adenopatia angioimunoblástica, a doença de Castleman e a linfadenopatia inflamatória pseudotumoral⁷⁸⁹. Contam-se às centenas as causas de FPOO que são descritas nesse grupo miscelânea³⁴⁵. A lista de novas causas de FPOO não para de crescer por conta de relatos de condições novas não usuais ou por apresentações atípicas ou incomuns de patologias já conhecidas (Quadro 6).

Quadro 6 - Causas emergentes de FPOO descritas na última década (adaptado de Knockaert, 2003)

Babesiose, Erlichiose, Bartolense, Doença de Lyme, Infecção persistente por *Yersinia* sp, Parvovirus B19, HHV8, *Pneumocystis carini*, Linfadenite necrotizante de Kikuchi, Adenopatia inflamatória pseudotumoral, Doença de Castleman, Síndrome da ativação do macrófago, Síndrome de Schnitzler, Deficiência de vitamina B 12, hematoma oculto, Dissecção aórtica, Dermatose linear Ig A, Síndrome da fadiga crônica, Síndrome de hipersensibilidade anticonvulsivante, Síndrome de hipersensibilidade à minociclina

Quadro 7 - Medicamentos envolvidos em febre por drogas Adaptado de Johnson, 1996, Roth 2003

Comuns
Atropina, Anfotericina B, Asparaginase, Barbitúricos, Bleomicina, Metildopa, Penicilinas, Cefalosporinas, Fenitoína, Procainamida, Quinidina, Salicilatos, Sulfonamidas, Interferon, Captopril, Clofibrate, Hidroclorotiazida, Meperidina
Menos comuns
Alopurinol, Azotioprina, Cimetidina, Hidralazina, Iodetos, Isoniazida, Rifampicina, Estreptoquinase, Imipeném, Vancomicina, Nifepidina, Anti-inflamatórios não hormonais, Metoclopramida, Nitrofurantoína, Salicilatos, Corticoesteróides, Macrolídeos, Tetraciclina, Minociclina, Clindamicina, Cloranfenicol, Complexos vitamínicos, Anti-histamínicos, Mercaptopurina, Clorambucil, Ácido paraaminossalicílico

Sem diagnóstico

O número de enfermos de FPOO que permanecem sem diagnóstico após uma investigação bem conduzida é cada vez menor, situando-se, na maioria dos trabalhos entre 5% e 35% dos casos. Esse fato parece refletir um melhor conhecimento do tema e principalmente um avanço nos métodos de diagnóstico.

Conduta diagnóstica nas FOO

A abordagem inicial

Não há fórmulas mágicas para investigar esses doentes, caso contrário deixariam de existir as FPOO. Todavia, algumas recomendações são feitas pelos estudiosos do tema. Deve-se comprovar que há uma febre real. Há inúmeras condições fisiológicas capazes de levar à hipertermia, a ovulação, a observada após exercícios ou trabalhos intensos, após refeições copiosas, nos dias muito quentes, nos trabalhadores de ambientes aquecidos, após banhos quentes, no final dos dias, uso de agasalhos em excesso e nos variantes fisiológicos normais. Deve-se constatar a febre para que se possa afastar a possibilidade de febre factícia e também pode haver “cura” espontânea febre. O enfermo deverá ficar sem antitérmicos, para observarem-se as características da febre, embora muitos autores neguem seu valor para o diagnóstico. A duração da febre muito prolongada, sobretudo acima de 1 ano, torna mais prováveis as hipóteses de hipertermia habitual ou hipertermias fisiológicas, doença de Still, linfomas e outras neoplasias, hepatite granulomatosa, febre factícia, febre familiar do Mediterrâneo; é pouco freqüente a participação das infecções ou de outras colagenoses. A bradicardia relativa é comum na febre factícia ou na febre tifóide. A história clínica deve ser a mais completa possível. As falhas mais comuns são a coleta incompleta dos dados epidemiológicos, nas histórias sexual, patológica, ocupacional e familiar. A anamnese dirigida tem que ser completa e para isto o médico deverá estar familiarizado com as principais causas de FPOO e é nela que indícios potencialmente esclarecedores do caso podem ser detectados. No exame os erros mais comuns são não examinar a genitália, não realizar o toque retal quando indicado, do exame completo das mamas, falta de palpação do trajeto das principais artérias em particular a temporal e não realizar o exame de fundo de olho. Pode-se investigar a FPOO em regime ambulatorial. A internação permite mais facilmente a observação contínua e o exame físico repetido. Na evolução das FPOO costumam surgir pistas decisivas que levam ao diagnóstico, como sopros cardíacos, nódulos subcutâneos, exantemas de duração fugaz, esplenomegalia, adenomegalias, uveíte e outras alterações oculares, dores ósseas ou articulares, artrites, hepatomegalia, sufusões hemorrágicas subconjuntivais, entre outros. O próximo passo é o de verificar se a rotina mínima de exames indicada para o caso em questão foi realizada. A tuberculose pulmonar é uma causa importante de febre prolongada facilmente diagnosticada em geral na radiografia do tórax, fato por vezes esquecido. Devem-se suspender, se possível, todos os medicamentos em uso, pois é a forma de se diagnosticar as febres causadas por drogas. Constitui boa norma orientar o paciente a à sua família sobre a complexidade e a dificuldade de se investigar casos de FPOO, inclusive da possibilidade de não se fazer o diagnóstico apesar da rotina dispendiosa e cansativa de exames que será realizada, já que os conflitos são comuns quando o esclarecimento demora a acontecer.

A investigação laboratorial

Os roteiros de exames exigem racionalidade e personalização, não havendo sentido na realização de baterias extensas de procedimentos laboratoriais, de altíssima relação custo-benefício sem uma análise minuciosa da sua pertinência no caso particular. Os dados epidemiológicos obtidos, as manifestações clínicas, e as alterações em exames complementares iniciais, em geral, fornecem indícios que devem determinar a ordem e quais os que serão pedidos.

A evolução clínica estável ou não e a forma mais ou menos grave com que o doente se apresente na primeira consulta podem antecipar procedimentos, inverter etapas e indicar investigações invasivas logo de início¹⁴. Quando não houver nenhuma indicação de qual o caminho a ser seguido, a orientação deverá ser baseada nas estatísticas prévias sobre as etiologias predominantes na área geográfica de onde provém o doente em questão (Quadro 8).

Quadro 8 Abordagem de um paciente com FPOO

1	- Abordagem inicial
Constatação da existência da febre e suas características semióticas; história minuciosa e completa repetida por um outro médico se houver dúvidas; exame físico detalhado e repetidos sistematicamente durante a evolução; pareceres especializados se for o caso; assegurar que a rotina inteligente de exames para o caso foi executada, incluindo a radiografia do tórax; suspender todos os medicamentos possíveis e trocar para outro grupo químico os que não puderem ser suspensos.	
2	- Investigação laboratorial básica ou mínima para as FPOO sem indícios iniciais
<ul style="list-style-type: none"> ■ Hemograma completo. Plaquetometria. VHS. ■ Bioquímica: aminotransferases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, glicemia, DLH, CPK, proteínas totais e frações, cálcio e fósforo; TSH, T4; PSA ■ Parasitológico de fezes, pesquisa de sangue oculto nas fezes ■ Urina EAS. Urinocultura com contagem de colônias ■ Hemoculturas 3 amostras, aeróbios, anaeróbios e fungos ■ Pesquisa de ANA e fator reumatóide ■ Sorologia para HIV, CMV, toxoplasmose e vírus de Epstein-Barr; 	
PPD	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ecocardiografia transtorácica e transesofágica ■ US abdominal e pélvica; TC do abdômen, pélvis e tórax; Doppler de membros inferiores ■ Scan com radionuclídeos principalmente gálio 67 	
3	- Investigação em função de indícios obtidos no item 2 e na evolução
<ul style="list-style-type: none"> ■ Varia em função das suspeitas de cada caso. Veja o texto 	

O hemograma completo faz parte da avaliação mínima das FPOO e por isso, em geral, pouco acrescenta ao seu diagnóstico. A VHS quando muito aumentada faz pensar primeiro em colagenoses, neoplasias, abscessos, osteomielite, endocardite subaguda, doenças mielodisplásicas ou tuberculose. Vários autores consideram-na de pouco valor para o diagnóstico das FPOO, pois uma parte menor das infecções, colagenoses e neoplasias pode apresentar-se com VHS normal. As febres factícias, a hipertermia habitual e as elevações fisiológicas da temperatura, as chamadas febres psicogênicas não alteram a VHS. O exame de elementos anormais e sedimento (EAS) da urina é pouco produtivo nas FPOO. A urinocultura, se preciso repetida, faz parte da rotina de investigação de FPOO, mormente no grupo pediátrico, onde é obrigatória. A urinocultura com mais de 100.000 unidades formadoras de colônias (UFC), em casos de FPOO, deve ser interpretada com cautela, pois pode tratar-se de associação de patologias ou bacteriúria assintomática. O parasitológico de fezes pouco contribui para esclarecer as FPOO. Nos casos de helmintoses de ciclo pulmonar na fase aguda, exames de fezes seriados podem demonstrar o aparecimento de ovos ou larvas previamente inexistentes. As dosagens das principais enzimas e

provas funcionais, podem diagnosticar o envolvimento anatômico ou funcional, de determinado órgão; essas alterações, devidamente correlacionadas à clínica, podem dar a pista decisiva e dirigir a investigação para o esclarecimento. A dosagem da fosfatase alcalina, das aminotransferases, das bilirrubinas, outras provas de função hepática, das proteínas, a eletroforese de proteínas, da uréia e creatinina, na dosagem do cálcio, fósforo, ácido úrico, sangue oculto nas fezes, a glicemia, dosagens de TSH, T3 e T4; outras dosagens hormonais podem estar indicadas na investigação de casos em que se suspeite de doença de Addison, feocromocitoma, síndrome de Cushing, eventuais causas de FPOO. As hemoculturas podem evidenciar várias doenças causadoras de FPOO ou suas complicações, como a endocardite bacteriana, a febre tifóide, a brucelose, as enterobacterioses septicêmicas prolongadas, os abscessos viscerais, as osteomielites e a candidose sistêmica. A cultura de outros materiais e fluidos orgânicos, dependendo de cada caso, podem contribuir para o diagnóstico das FPOO, porém são solicitadas em bases individuais. Como rotina, todo material enviado para o estudo histopatológico deve ser também encaminhado para cultura; essa conduta é comumente esquecida e causa dúvidas evitáveis, além de perderem-se oportunidades de esclarecer a causa da FPOO.

As reações sorológicas para as principais doenças a que o doente ter-se-ia exposto são importantes, da mesma forma que aquelas dirigidas para as doenças infecciosas e parasitárias habitualmente presentes na área onde vive o paciente. Em nosso meio não podem deixar de ser feitas as sorologias para a toxoplasmose, a mononucleose infecciosa e o citomegalovírus. Na atualidade a sorologia para o HIV deve ser rotineira em casos de FPOO em virtude da epidemia em curso. A realização de reações sorológicas para múltiplas doenças, solicitadas a esmo, de modo geral pouco contribui para o diagnóstico. Em casos de FPOO nos quais haja suspeita de algumas doenças como os linfomas, leucoses, colagenoses comumente encontram-se reações falso-reativas. A pesquisa de anticorpos antinucleares (ANA) constitui excelente exame para investigar a presença do LES; embora não seja específico dessa doença, em mais de 95% dos casos eles estão positivos, geralmente em títulos iguais ou superiores a 1:40 quando pesquisados em várias ocasiões, particularmente em fases de maior atividade. A pesquisa de fator reumatóide (FR), por qualquer método, está presente em cerca de 70% dos adultos com artrite reumatóide, contudo não é específica, embora esse quesito faça parte do critério diagnóstico do Colégio Americano de Reumatologia. A doença de Still em cerca de 90% dos casos é sorologicamente negativa e, mesmo quando é positiva, também o é transitoriamente. Os anticorpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA), do tipo c-ANCA, são encontrados principalmente na granulomatose de Wegener e considerados muito sugestivos sobretudo quando correlacionados a dados clínicos e histopatológicos. A febre reumática, embora seja uma causa rara de FPOO, pode ser sugerida por elevações significativas da antiestreptolisina O, antiestreptoquinase e anti-hialuronidase, embora essas duas últimas sejam pouco disponíveis em nosso meio. Uma série de antígenos tumorais circulantes e de substâncias produzidas por neoplasias podem ser pesquisados em casos especiais de FPOO com o objetivo de diagnosticá-las, embora, com exceção do PSA, os demais marcadores não têm sensibilidade nem especificidade para funcionarem como *screening* dessas doenças. O PSA está elevado em 65% dos casos de câncer prostático e juntamente com o toque retal é muito útil na sua detecção. O PPD é o teste intradérmico mais citado, porém, em nosso país, pouco esclarece a presença de uma reação positiva.

A radiografia de tórax, a qual é obrigatória antes do diagnóstico de FPOO, deve ser feita de forma seriada enquanto durar a FPOO, pois o seu estudo comparativo não raro leva a pistas importantes. Pelo menos na primeira radiografia deve-se solicitar a ântero-posterior e o perfil. A serigrafia esôfago-gastro-duodenal e o trânsito delgado são úteis para o diagnóstico de várias causas de FPOO, como tuberculose intestinal, enterite regional, colite ulcerativa, linfomas do tubo digestório, paracoccidiodomicose, doença de Whipple, que podem determinar lesões sugestivas mormente na região ileocecal. Outras radiografias, como a de seios da face, dos dentes, dos ossos,

são muito utilizadas enquanto a pielografia venosa, a colecistografia, o clister opaco e outras podem ser feitas em determinadas situações, porém são menos usadas habitualmente.

A medicina nuclear pode também contribuir para o esclarecimento das FPOO, mormente ajudando na localização de abscessos, massas tumorais, e osteomielites e vasculites. Os radionuclídeos mais utilizados são o Tecnécio 99, o Gálio 67 e o Índio 111. Nos casos de FPOO parecem mais interessantes os traçadores capazes de detectar focos de infecção, tumores e outras inflamações, que representam as 3 principais categorias etiológicas¹³; dessa forma o gálio 67 e F18-fluorodeoxiglicose (FDG) parecem os mais adequados. Em recente trabalho utilizando tomografia por emissão de pósitrons e F18 fluorodeoxiglicose (PETFDG) em FPOO, os autores demonstraram que todas as alterações evidenciadas pelo gálio 67 foram também pelo PET-FDG; o PET-FDG foi capaz de detectar mais vasculites. O papel principal desses exames é o de localizar alterações para posterior investigação com a radiologia convencional, US, TC, ressonância magnética, endoscopia e, só então, decidir por processo invasivo ou não. Em casos de tireoidite sub-aguda e em outras doenças da tireóide a cintigrafia da tireóide com o iodo 131 pode ajudar no diagnóstico, da mesma forma que a cintigrafia pulmonar nas embolias pulmonares de repetição.

A ultra-sonografia (US) tem lugar bem definido na elucidação de casos de FPOO. Sua sensibilidade na detecção de massas no abdômen, principalmente vias biliares, na área hepática e na pelve é semelhante à da TC. Outras vantagens da US são a rapidez do exame, a distinção se a massa é de conteúdo sólido ou líquido, a possibilidade da realização do exame à beira do leito, a de servir como guia para a drenagem de abscessos por punção ou a realização de biópsias e a ausência de efeitos nocivos. O ecocardiograma é ótimo método para caracterizar vegetações valvulares, massas cardíacas e patologia pericárdica, revelando a sua presença em mais de 90% dos casos. A TC melhorou muito a capacidade de demonstração de massas e abscessos principalmente no abdômen, evitando, dessa forma, inúmeros procedimentos invasivos feitos no passado muitas vezes às cegas; as estruturas que se mostram anormais no TC, quase sempre são confirmadas nos processos invasivos. A TC, da mesma forma que a Us, serve também para guiar tratamentos ou biópsias. O seu valor nos processos intracranianos é inestimável pela inocuidade em relação aos métodos até então existentes. As TCs do abdômen e do tórax são consideradas exames quase habituais nas FPOO; eventualmente a TC de outros setores do organismo pode contribuir para o esclarecimento de alguns casos de FPOO. A ressonância magnética começa a ter um lugar bem definido nas FPOO embora poucas citações na literatura existam sobre o tema, mormente de trabalhos comparativos com os métodos mais tradicionais.

Na maioria dos enfermos de FPOO as biópsias são indicadas em fases adiantadas da investigação, calcadas nos achados anatômicos, sindrômicos ou funcionais encontrados até aquele momento; entretanto essa seqüência habitual é rompida a toda vez que as alterações encontradas ou a evolução do caso assim o indicarem. Biópsias às cegas cada vez têm menos defensores, devido ao seu baixo rendimento nas FPOO, porém a de medula óssea e a hepática continuam as mais citadas pelos autores. O aspirado e a biópsia de medula óssea podem ser úteis principalmente no diagnóstico de leucemias aleucêmicas, síndromes mielodisplásicas, mieloma múltiplo e eventualmente linfomas, metástases, além de várias doenças infecciosas e parasitárias, como a tuberculose miliar, outras micobacterioses, histoplasmose disseminada, calazar, malária, febre tifóide, enterobacteriose septicêmica prolongada; porém, resultados falso negativos são referidos nas FPOO, necessitando-se eventualmente de repetição. A biópsia de fígado mostra melhor rendimento quando existem alterações clínicas, nas provas de função hepática, na US ou na TC. Mesmo na ausência dessas alterações, a biópsia hepática está indicada, tendo em vista as inúmeras causas de FPOO que acometem o fígado, como os linfomas, a hepatite granulomatosa, a tuberculose hepática, os tumores, entre outras. Dependendo das alterações clínicas encontradas, muito comumente são realizadas biópsias de

gânglios, músculos, pele, nervo, em menor escala, outras. A laparotomia exploradora, tão citada no passado, raramente é indicada sem evidências seguras de que poderá esclarecer ou mesmo tratar o enfermo. A laparoscopia ou a videolaparoscopia com biópsias dirigidas tem defensores na literatura das FPOO, e pode ser realizada em algumas situações, evitando-se a laparotomia exploradora. A pleuroscopia e a mediastinoscopia têm indicações mais limitadas e muito especializadas.

Razões que Retardam o Diagnóstico das FPOO (Quadro 9).

Falhas na da anamnese, no exame físico e na interpretação dos achados encontrados já foram referidos previamente nesse capítulo. No raciocínio clínico habitual costumam-se formular as hipóteses diagnósticas baseando-se nas apresentações mais esperadas das doenças. Nas FPOO não raro lidam-se com as formas atípicas dessas mesmas doenças; as formas atípicas de doenças comuns são numericamente mais encontradas nas FPOO que as apresentações comuns de doenças raras; quando esse fato é esquecido, muitos casos podem ter o seu diagnóstico complicado. A apresentação mesmo que habitual de doenças raras também pode surpreender o médico nas FPOO, que pela sua raridade não são consideradas.

O uso indiscriminado de antibióticos é uma das razões mais encontradas para retardar o esclarecimento de FPOO. Dificilmente um paciente febril por três semanas em nosso meio deixa de fazer uso de algum antibiótico. Essa prática tão difundida interfere com a evolução clínica de algumas doenças causadoras de FPOO como a febre tifóide, a endocardite bacteriana, os abscessos, a tuberculose, tornando-as inespecíficas ou produzindo respostas parciais. Por outro lado exames de laboratório são modificados, como as hemoculturas, as quais podem demorar até duas semanas para positivar-se novamente. O uso precipitado de corticóides e, em menor grau, de outros antiinflamatórios não hormonais, alteram o comportamento da febre,

Quadro 9 - Principais razões que levam ao retardo diagnóstico das doenças febris

- Omissões na história da doença atual, na anamnese dirigida, na história patológica, história epidemiológica, informações com erros que são repetidas e perpetuadas, falhas no exame físico (principalmente no exame das mamas, genitália, toque retal, exame do fundo de olho, na interpretação das medidas da temperatura, na evolução diária, etc.
- Uso prévio e precipitado de antimicrobianos (especialmente antibióticos), antiinflamatórios, corticóides e imunossuppressores.
- Falta dos recursos necessários ao caso
- Apresentações atípicas de doenças comuns
- Apresentações comuns de doenças raras
- Associação de doenças
- Positivização tardia de exames, os falso positivos e falso negativos, a qualidade dos exames laboratoriais disponíveis, exames conflitantes, interpretação errônea de exames, limitações dos métodos empregados

queixas gerais e modificam a evolução clínica de muitas doenças causadoras de FPOO, como as colagenoses; laboratorialmente alteram principalmente a imuno-sorologia dos pacientes. A rigor esses medicamentos só deveriam ser prescritos em bases racionais, o mesmo valendo para os imunossuppressores. Algumas vezes a prescrição empírica de corticóides ou imunossuppressores agrava a verdadeira causa da FPOO, como a tuberculose, a histoplasmose, disseminandoas, podendo, inclusive, causar óbito. A positivização tardia de exames laboratoriais pode dificultar o esclarecimento. São exemplos disto os germens de crescimento lento, as sorologias que só alcançam títulos sugestivos na convalescença, os que só se alteram em determinadas fases da

doença, hemoculturas ou urinoculturas de pacientes que apresentem condições capazes de causar eliminação intermitente de bactérias. É necessário lembrar que os exames de laboratório, mesmo quando bem realizados, têm os seus limites; é preciso conhecer a sensibilidade e a especificidade de cada um deles para não serem valorizados acima do seu limite. Exames sorológicos falso positivos ou falso negativos, reações cruzadas, erros de laboratório ou na interpretação dos exames também podem acontecer. A falta de recursos adequados ao esclarecimento do processo febril, tão comuns na maioria dos hospitais de nosso país, é uma das causas mais importantes para retardar o diagnóstico. No raciocínio clínico habitual sempre se tenta explicar todo o quadro apresentado pelo paciente com apenas uma enfermidade. Nas FPOO às vezes a dificuldade reside nesse ponto, pois associações de doenças as mais estranhas e variadas têm sido descritas, e as mais difíceis de serem diagnosticadas são aquelas cuja clínica pode ser semelhante. Outras vezes são evidenciadas doenças que a primeira vista poderiam explicar o quadro clínico do enfermo, porém a evolução demonstra que eram meros achados sem importância maior para o caso, como por exemplo a demonstração de bacteriúria significativa, que pode ser a causa da febre quanto ser uma bacteriúria assintomática.

Evolução das FPOO

Com o progresso da medicina cada vez torna-se menos freqüente, após uma investigação bem conduzida e com recursos adequados, que os pacientes fiquem sem esclarecimento de sua FPOO. Nas séries mais recentes, estima-se que 5% a 35 % ficam sem diagnóstico. Dos doentes com diagnóstico, a maioria tem patologias curáveis ou controláveis, compensando o esforço despendido. Infelizmente, em uma parte menor dos pacientes pouco se tem a fazer. Esse grupo é constituído principalmente por neoplasias malignas em fase avançada, colagenoses com lesões graves já estabelecidas e ocasionalmente infecções de difícil controle. Alguns enfermos têm “cura” espontânea da febre após o início da investigação. Nessa situação recomenda-se um seguimento ambulatorial durante seis meses a dois anos. Eventualmente, o diagnóstico é feito em momento posterior, porém na maioria ele permanece obscuro, mormente no grupo pediátrico. Nesse grupo os trabalhos de seguimento têm demonstrado um bom prognóstico na maioria das vezes. Menos afortunados, alguns doentes permanecem com febre, agravam seu quadro clínico e vêm a falecer com ou sem provas terapêuticas realizadas. A grande parte desses doentes têm o seu esclarecimento na necropsia, quando essa pode ser feita. Os diagnósticos mais comumente descritos nessa situação são os abscessos intra-abdominais ou pélvicos, alguns tipos de linfomas, a tuberculose miliar, outras neoplasias com septicemias terminais, algumas angéites necrotizantes e as embolias pulmonares de repetição.

Uma parte pequena dos doentes permanece com febre sem diagnóstico porém com bom estado geral. Esse grupo pode ser submetido a várias investigações seriadas que comumente levam ao esclarecimento definitivo do caso. Como já foi referido, alguns pacientes têm evolução longa, por mais de seis meses, porém mais ou menos cíclica de sua FPOO. Esse comportamento é predominantemente observado nos linfomas e outras neoplasias, na febre factícia, na hipertermia habitual, na hepatite granulomatosa, na febre do Mediterrâneo, doença de Still, colagenoses, e mais raramente, em outras. Um número significativo desses pacientes fica sem diagnóstico em função do desaparecimento espontâneo da FPOO. Descrevem-se ainda casos que evoluíram para o óbito, realizaram necropsia e nem assim tiveram o seu diagnóstico estabelecido, constituindo a chamada necropsia branca; essa hipótese, na atualidade, com o progresso da anatomia patológica, é rara.

Provas Terapêuticas

Vários autores são radicalmente contrários às provas terapêuticas sem bases clínicas, não havendo estudos controlados nas FPOO. A prova terapêutica ideal deveria ser realizada com

medicamentos que atuassem apenas no alvo visado, com previsão da resposta definida, se ela estiver correta. Esse fato não é o que ocorre quando se usam antibióticos ou corticóides, os quais são capazes de interferir com muitas entidades patológicas e, dessa forma induzir a conclusões errôneas. Outra desvantagem das provas terapêuticas é a possibilidade de mudar o curso de muitas doenças, tornando-as ainda mais atípicas. O desgaste da relação médico paciente é o que se deve esperar quando há insucesso na prova. Os efeitos colaterais dos medicamentos, o agravamento da verdadeira doença do paciente por corticóides por exemplo, o retardo ou interferência na busca diagnóstica e as respostas parciais, são outras desvantagens das terapêuticas de prova. Existem algumas situações em que há uma certa concordância quanto ao uso de provas terapêuticas, as quais serão resumidas a seguir. Não existe um caso de FPOO em que a hipótese de TB não esteja presente, mormente em nosso meio, onde continua sendo etiologia mais comum. Várias publicações têm chamado a atenção para casos de TB só diagnosticados na necropsia. A prova é comumente aventada toda vez que em qualquer resultado histopatológico aparecem granulomas nos quais não são demonstrados microrganismos. O mesmo acontece nos doentes que apresentam infiltrados pulmonares ou derrame pleural não bem esclarecidos, porém com o PPD reator.

Outra situação em que a prova terapêutica tem sido indicada é a presença de um PPD reator, após uma exploração exaustiva da febre, sem nenhuma conclusão, principalmente quando há rápido agravamento do paciente. Decidida a prova terapêutica devem ser pesados e muito bem controlados os parafeitos das drogas escolhidas. Habitualmente, dá-se preferência ao esquema mais potente, com isoniazida, rifampicina e pirazinamida. Em geral, a resposta terapêutica se faz sentir em cerca de 14 dias, embora alguns casos possam demorar até 6 semanas. Toda vez que a hipótese de endocardite bacteriana não pode ser afastada com segurança razoável, indica-se o tratamento de prova com penicilina G (ou a ampicilina) associada à gentamicina, visando à endocardite subaguda por *Streptococcus spp.* e enterococos, durante dez a 14 dias, tempo habitual para haver uma resposta clínica convincente na ausência de complicações. Nos dias atuais, essa prova cada vez é menos comum, pois com a repetição da ecocardiografia e com as hemoculturas feitas em bons laboratórios de microbiologia, dificilmente deixar-se-á de fazer o diagnóstico. Alguns autores preferem realizar essa prova terapêutica com a associação de vancomicina e gentamicina.

A doença de Still é comumente diagnosticada pela clínica e após a exclusão das doenças que com ela se confundem. O diagnóstico final é feito geralmente pela boa resposta aos salicilatos ou à fenilbutazona ou aos corticóides. Considerada uma causa rara de FPOO, a febre reumática, quando apresenta esse comportamento, cursa geralmente com quadro articular ausente ou atípico, sem endocardite evidente e em geral com miocardite. A prova deve ser feita com a aspirina em dose antiinflamatória, que nos casos positivos segue-se de excelente e rápida resposta da febre. Em algumas vasculites, não raro são necessárias provas terapêuticas baseadas no quadro clínico ou em dados histopatológicos pouco definidos em relação à etiologia da angéite, principalmente em quadros graves. A mais citada na literatura é o uso de corticoesteróides para a arterite temporal, que é geralmente, nos casos positivos, acompanhada de uma resposta brilhante da febre em alguns dias¹⁴. A resposta ao uso do AAS e imunoglobulina faz parte do critério diagnóstico da doença de Kawasaki. A polimialgia reumática também costuma ter uma excelente resposta aos corticóides e o sua suspeita é eminentemente clínica; a resposta aos corticóides também faz parte do diagnóstico dessa entidade. Outras colagenoses eventualmente precisam de provas terapêuticas com corticóides, geralmente em doentes que têm quadro clínico sugestivo de LES ou doença mista do tecido conjuntivo, mas sem comprovação laboratorial.

A embolia pulmonar de repetição está entre os diagnósticos mais comumente feitos nas necropsias de pacientes com FPOO não esclarecidas em vida. Nos doentes com condições emboligênicas, a hipótese deve ser considerada com maior ênfase. Alterações sugestivas na cintigrafia pulmonar, a doplerometria dos principais troncos venosos, podem reforçar a indicação

do uso da heparina, que nos casos positivos produz uma resposta excelente da febre em menos de 48 horas. A tromboflebite pélvica, mesmo quando evolui sem embolização pulmonar, é uma das causas de FPOO que também costuma responder, de forma brilhante, ao uso da heparina. Nos casos de granulomas hepáticos, quando não é demonstrado nenhum agente na histopatologia e nas culturas do fragmento hepático, em nosso meio indica-se o tratamento de prova para tuberculose. Se não houver resposta, faz-se, então, a prova terapêutica com esteróides visando a hepatite granulomatosa. A febre do Mediterrâneo tem um boa resposta à colchicina, inclusive na prevenção das recorrências; essa prova terapêutica faz parte do critério diagnóstico dessa entidade. A resposta antitérmica excelente da febre de neoplasias sólidas e de algumas doenças reumatológicas como a doença de Still ao naproxeno sódico e a indometacina, pode ajudar na caracterização dessas entidades¹⁶, pois não costuma ser tão brilhante em outras patologias. Alguns autores contestam essas observações. A retirada de uma droga suspeita de estar causando febre não deixa de ser uma prova terapêutica. Assinale-se que a resposta da temperatura nesses casos depende da droga empregada, sendo em geral dentro de 48 a 72 horas. A persistência da hipertermia após 1 semana de suspensão da droga quase afasta essa hipótese, embora a febre causada pelo iodo e pela penicilina G benzatina possa durar várias semanas.

Referências

- ARNOW, P.M. ; FLAHERTY, J. P. Fever of unknown origin. **Lancet** . Elsevier. N. 350, p. 575-580, 1997.
- BAICUS, C. et al. Fever of unknown origin-predictors of outcome. A prospective multicenter study on 164 patients. **Eur. J. Intern. Med** . Elsevier. N. 14, p. 249254. 2003.
- BRUSCH, J. L. ; WEINSTEIN, L. Fever of unknown origin. **Med Clin. North. Am** n. 72, p. 1247- 1261. . 1988.
- CUNHA, B. A. Fever of unknown origin. **Infect . Dis. Clin. North. Am.** n. 10, p. 111-27, 1996.
- CUNHA, B. A. Fever of unknown origin. In: GORBACH, L. S. ; BARTLETT, J. G ; BLACKLOW, N. R. **Infectious Diseases**. Philadelphia: WB Saunders. 2nd ed. 1998. p. 1678-89.
- DANTAS W. Febre de origem indeterminada: febre por drogas. In: Lambertucci JR. **Febre, Diagnóstico e Tratamento**. Rio de Janeiro : Medsi, p. 117-127, 1991. Dinarello, C.A., Wolf, S. M. Fever of unknown origin. In: Mandell , G.L. , DOUGLAS, R. G., Bennett , J. E. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 4th. ed. New York: Churchill Livingstone, 1995.
- GELFAND , J. A., DINARELLO , C. A. Fever of unknown origin. In: **Harrison's Principles of Internal Medicine**, 15th. ed. New York: McGraw-Hill,. v 1. p. 78085. 2003.
- HIRSCHMANN, J. V. Fever of unknown origin in adults. State-of-the-art. **Clin. Infect . Dis.** n. 24 p. 291-302, 1997.
- KLEIJN , E. M. H. A. de. ; KNOCKAERT , D. C. ; VAN DER MEER , J. W. Fever of unknown origin: a new definition and proposal for diagnostic work-up. **Eur. J. Intern. Med**. Elsevier, v. 11, n. 1, p. 1-3, 2000.
- KLEIJN , E. M. H. A. de ; VAN LIER, H. J. ; VAN DER MEER , J. W. Fever of unknown origin: II Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. **Medicine (Baltimore)**. v. 76, n. 6, p. 401-414, 1997.
- KNOCKAERT, D. C. ; VANDER SCHUEREN, S. ; BLOCKMANS, D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. **J. Intern. Med** . n. 253: 263-275, 2003.
- KNOCKAERT, D. C. ; VANNESSE, L. J. , BOBBAERS, H. J. Fever of unknown origin in the 1980's. An update of diagnosis spectrum. **Arch. Intern. Med**. n. 152 p. 51-55, 1992.
- LAMBERTUCCI JR. **Febre, Diagnóstico e Tratamento**. Rio de Janeiro: Medsi, 1991.
- LARSON, E. B. ; FEATHERSTON, H. J. ; PETERSDORF, R. G. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up cases, 1970-1980. **Medicine (Baltimore)** n. 61, p. 269-291, 1982.
- MACKOWIAK , P. A. ; DURACK, D. T. Fever of unknown origin. In: MANDELL, G. L. ; BENNETT, J. E. ; DOLIN, R. (editores). **Principles and practice of infectious diseases**. 7. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, p. 779-790, 2009.

- MOURAD , O. ; PALDA, V. P. ; DETSKY, A. S. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. **Arch. Intern. Med.** n.163, p. 545-51, 2003.
- MYLONAKIS, E . ; CALDERWOOD, S. B. Infective endocarditis in adults. **N. Engl. J. Med.** n. 345, p. 1318-1330, 2001.
- PETERSDORF, R. G. ; Beeson, P. B. Fever of unexplained origin: report of 100 cases. **Medicine n.** 40, p. 1-30, 1961.
- ROTH, A. R. ; BASELLO, G. M. APPROACH to the adult patient with fever of unknown origin. **Am. Fam. Physician.** n. 68, p. 2223-2228, 2003.
- TAL, S. ; GULLER, V. ; GUREVICH, . A ; LEVI, S. Fever of unknown origin in the elderly. **J. Intern. Med.** n. 252, p. 295-304. 2002.
- VANDERSCHUEREN, S et al. From prolonged febril illness to fever of unknown origin. **Arch. Intern. Med.** n. 163, p. 1033-41. 2003.