

Síndrome Febril *Nelson Gonçalves Pereira*

Sumário: São traçadas as linhas gerais da regulação térmica, de modo que se possa entender a patogenia da febre verdadeira e das hipertermias. O autor revê as principais características da semiologia do síndrome febril, com destaque para as técnicas de sua aferição, a diferenciação entre febre e as hipertermias fisiológicas, a correlação com o pulso e a sua classificação quanto à intensidade. Destaca-se a importância de se apurar o modo de início da febre, se súbito ou insidioso; descrevem-se os principais tipos de curva febril e a sua interpretação clínica. São feitas considerações acerca das convulsões febris e a conduta quando da sua presença. São listados os principais argumentos a favor do tratamento antitérmico e os que são contra, chamando-se a atenção para aquelas condições em que ele deve ser indicado. As informações farmacológicas mais relevantes para o uso prático do paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico e do ibuprofeno, bem como as doses recomendadas no atendimento diário, são descritas na parte final do artigo.

A Regulação Térmica Normal

Por ser o homem um animal endotérmico, a sua temperatura (T) corporal oscila numa estreita faixa de variação. De uma forma simplista pode-se dizer que a T resulta do jogo de forças entre as perdas e a produção de calor; o equilíbrio da balança é regido por neurônios termossensitivos em vários níveis do sistema nervoso central (SNC).

A produção de calor resulta das reações bioquímicas que ocorrem nas células, em todos os níveis. Parte da energia metabólica é convertida em calor. A principal fonte provém do trabalho da musculatura esquelética, através de calafrios ou abalos musculares. A outra origem importante é a queima de gordura nos adipócitos, constituindo a chamada termogênese estática, principalmente nos locais onde existe a gordura marrom, rica em vasos sanguíneos e mitocôndrias. A aquisição de calor do meio externo pode ocorrer quando a T ambiental é maior que a corporal, particularmente se a umidade relativa do ar é elevada^{8 11}.

O calor produzido na intimidade dos tecidos é redistribuído para outras partes do organismo via sistema circulatório. A vasodilatação na pele aumenta muitas vezes a superfície de perda de calor; a vasoconstrição funciona ao contrário, conservando-o; seu bom funcionamento é peça fundamental na regulação térmica. As trocas de calor com o meio externo se fazem por 4 processos: condução, convecção, radiação e evaporação. Os três primeiros funcionam bem como perda de calor, entre outras variáveis, se a T ambiental for menor que a corporal; caso contrário adquire-se calor do ambiente, ao invés de perdê-lo. A sudorese, sua evaporação e a perda de vapor d'água através da pele e da respiração são formas fundamentais de eliminação do calor, além de mecanismos acessórios, como a eliminação de urina ou fezes aquecidas e mudanças comportamentais.

A regulação da T, de uma forma didática, é feita por três conjuntos de mecanismos: o aferente ou sensor, o integrador ou central e o efetor ou eferente. Os mecanismos sensores informam as variações da T ocorridas nas diversas partes do organismo e do ambiente; constitui-se principalmente pelos receptores térmicos existentes na pele, nos vasos sanguíneos, no abdômen, na medula espinhal e no próprio hipotálamo. O mecanismo integrador analisa os impulsos aferentes da T. A termorregulação não parece processar-se em um único determinado sítio do SNC; contudo, o hipotálamo desempenha papel central nesta função. A área pré-ótica do hipotálamo funciona como se fosse um termostato, ajustado para manter a T em um determinado nível chamado de *set point*. Os neurônios termossensitivos hipotalâmicos são capazes de controlar as reações que determinam perda ou conservação de calor, funcionando através de um “feed-back”

negativo; toda vez que a T se eleva, ele é capaz de acionar as perdas de calor, sucedendo o contrário quando a T baixa. Este controle é feito através das conexões do hipotálamo com o sistema vegetativo, sistema nervoso central e sistema endócrino e em última análise produzem respostas que aumentam a produção de calor, diminuem as perdas ou aumentam a eliminação de calor.

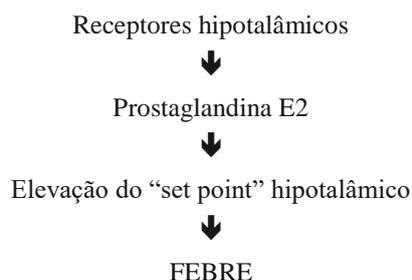
Patogenia da Febre

Existe uma série de hipertermias na prática clínica que não são febres verdadeiras. O primeiro grupo é resultante de um aumento da produção de calor e/ou aumento da aquisição de calor do meio externo. As hipertermias observadas após exercícios físicos ou trabalho muscular exaustivo, principalmente se executados em ambientes muito aquecidos, hipertireoidismo, a tireotoxicose, o feocromocitoma, trabalhadores de altos-fornos, são alguns exemplos. Vários fatores podem facilitar hipertermias deste tipo como idade avançada, má nutrição, obesidade, deficiente ingestão de líquidos, roupas e ventilação inadequadas. Alguns medicamentos podem atuar interferindo na eliminação de calor, como é o caso da atropina que inibe a sudorese, ou aumentando a produção de calor, como a anfetamina, facilitando as hipertermias por este mecanismo¹⁴. Um segundo grupo caracteriza-se por uma diminuição da eliminação de calor. Os portadores de displasia ectodérmica, onde há ausência de glândulas sudoríparas, seqüelas de grandes queimaduras, esclerodermia em fase avançada e possivelmente as alterações circulatórias na insuficiência cardíaca congestiva (ICC) podem causar elevação da T por este mecanismo; o aumento da aquisição ou produção de calor pode estar associado, agravando o problema. O terceiro grupo é representado por lesões no SNC, principalmente em nível de hipotálamo, que podem se acompanhar de alterações da homeostase térmica, principalmente em casos de traumatismo craniocéfálico (TCE), acidente vascular cerebral (AVC), tumores cerebrais e infecções do SNC¹⁶. Inúmeras condições neurológicas podem interferir com as respostas envolvidas na regulação térmica e causar hipertermia deste tipo

As febres verdadeiras são causadas pela produção de pirogênios endógenos (PE) e se acompanham de uma elevação do “set-point” hipotalâmico. Embora muitas células sejam capazes de produzir citocinas pirogênicas (CP), os monócitos, os polimorfonucleares neutrófilos, os macrófagos em geral, os histiócitos e células gigantes parecem ser as fontes principais; elas têm em comum o fato de serem células fagocíticas. Os PE para serem produzidos e liberados precisam de um estímulo. Inúmeras são as condições demonstradas experimentalmente capazes de ativar a produção dos PE, dentre elas: infecções, toxinas, reações imunológicas, produtos químicos, colagenoses, infartos viscerais, traumas e queimaduras. Na maioria destas condições constata-se a presença de processos inflamatórios, sejam por microrganismos ou não. As CP principais parecem ser as interleucinas 1 e 6, o fator de necrose tumoral e o interferon alfa. Estas CP atuam em uma complexa rede de substâncias envolvidas no processo inflamatório, onde muitas delas aumentam ou diminuem a atuação das CP na produção de febre. Estas CP ganham a circulação e, ao que tudo indica, vão agir no hipotálamo, elevando o “set-point”. As CP atuam através da liberação de prostaglandina E2, explicando a atuação dos antitérmicos habituais⁴. (Figura 1).

Figura 1 - Patogenia da febre





Resposta da Fase Aguda

O aumento de T relacionado com as CP é apenas a mais conhecida das múltiplas alterações da resposta febril, coletivamente chamadas de resposta da fase aguda. Tais reações incluem: - manifestações clínicas, como sonolência, prostração, astenia, entre outras; alterações na síntese hepática de uma série de proteínas, como a proteína C reativa, fibrinogênio, ceruloplasmina, complemento C3 e C4, ferritina, fibronectina etc. Muitas destas substâncias parecem modular a resposta inflamatória, facilitar a fagocitose e induzir a reparação tecidual. Várias alterações hormonais são também descritas, como aumento do TSH, do cortisol, aldosterona, catecolaminas, insulina, glucagon, na gliconeogênese, balanço nitrogenado negativo, no metabolismo lipídico, diminuição nas concentrações de zinco e do ferro. Tende a ocorrer leucocitose, trombocitose e anemia. Estas reações também ocorrem em outros processos inflamatórios não infecciosos, em geral um pouco menos intensas. É possível que determinadas alterações sejam mais intensas em determinados agressores e que isto possa também ser usado para diagnóstico ou controle de resposta terapêutica; a neutralização de várias destas substâncias tem sido utilizada como medida terapêutica^{7 11}.

Semiologia da Febre

A medida da T é feita habitualmente com termômetros de mercúrio, usando-se em menor escala os termômetros elétricos e os eletrônicos, que, embora sejam melhores, são menos disponíveis. Estudos comparando a qualidade de termômetros de mercúrio mostram muitas variações na medida da T, devendo-se usar marcas confiáveis para diminuir os erros. O local da tomada da T é na maioria das vezes a região axilar, embora, nos países desenvolvidos, utilize-se muito a T oral. A correlação de ambas com a T interna é muito irregular, existindo erros frequentes. A T retal parece ser melhor, porém exige termômetro individual e é mais incômoda. O termômetro deve ficar bem posicionado e o tempo de permanência varia na literatura entre dois e dez minutos. Outros locais para a medida não são habituais como a membrana timpânica, esôfago e de secreções como a urina. A T axilar para a maioria das pessoas varia entre 36° e 37°C. Deve-se evitá-la em pacientes com processos inflamatórios na vizinhança e nos hipotensos ou em choque, preferindo-se nestes casos a T retal. A T oral normal varia para a maioria das pessoas entre 36,5° e 37,3°C; exige termômetro individual e deve ser evitada quando houver processos inflamatórios locais e nos mascaradores de chicletes. A T retal varia em uma faixa de até 1°C maior que a axilar; se esta dissociação for maior que 1°C sugere choque infeccioso ou processo inflamatório de vizinhança, incluindo peritonite e abscesso periretal. O intervalo entre as medidas varia com cada caso; em geral, de 6/6 horas quando internado, e de 12/12 horas quando no ambulatório; o horário das tomadas da T deve ser alterado toda vez que houver clínica sugestiva de febre^{5 8 12 14}.

Existem variações fisiológicas da T corporal que não devem ser confundidas com febre, embora não ultrapassem, na maioria das vezes, os seus limites habituais. A mais importante é o conhecimento do ritmo circadiano normal. Para a maioria das pessoas, a T é mais baixa durante

o sono profundo, aumenta paulatinamente durante o dia e atinge o máximo, em geral, entre 17 e 22 horas. Os recém-nascidos têm maior labilidade da T corporal em relação às variações externas; o maior metabolismo em relação à superfície corporal pode causar T mais altas em crianças. Os idosos têm alterações da regulação térmica, com ajustes e percepção mais lentos às variações ambientais da T. Existem variantes fisiológicos normais, em cerca de 1% a das pessoas, de mais ou menos 0,5°C; para estes pacientes 37,5°C ou mais pode não ser febre; são indivíduos assintomáticos e sem dados objetivos no exame físico ou exames laboratoriais, mas que eventualmente podem ser causa de febre de origem obscura, particularmente em mulheres jovens com problemas de ordem emocional. A temperatura (T) corporal varia em função da T ambiental, não surpreendendo cifras de 37,5°C em dias muito quentes no final da tarde ou no início da noite; o mesmo pode ocorrer após exposição prolongada ao sol, banhos quentes longos, saunas, uso de roupas inadequadas à T ambiental etc. Os estresses emocionais, a excitação psicomotora e a histeria podem causar elevações térmicas, em geral de pequena monta. Após exercícios físicos intensos ou trabalho muscular a T pode oscilar comumente entre 1° e 2°C acima do normal. Após refeições copiosas, ricas em proteínas, durante a fase de digestão, a T corporal oscila comumente em torno de 0,5°C; na gestação até o quarto mês e no parto também são descritas alterações da T; o mesmo ocorre na ovulação.

Para cada grau de T o pulso deve aumentar de dez a 20 pulsações. Quando isto não ocorre estamos diante de dissociação pulso/T. A bradicardia relativa tem sido descrita nas meningites, nas encefalites e em outras infecções do SNC; na febre tifóide; nas icterícias infecciosas; eventualmente em doenças febris com bradiarritmias; febre por drogas; e nas febres falsas. A taquicardia desproporcional à febre pode indicar a existência de infecções com toxemia, miocardite aguda, insuficiência respiratória, anemia, sangramentos ou choque.

Em relação à intensidade, a febre pode ser classificada em baixa, até 37,9°C; moderada, entre 38° e 38,9°C; alta, entre 39° e 40,5°C; hiperpirexia, quando maior que 40,5°C. Na comunidade é muito difícil o paciente febril chegar ao médico sem estar usando antitérmicos, fato que altera grande parte de suas características. Nos pacientes internados é mais fácil observar a febre, porém as características semióticas, na maioria dos pacientes mostram-se de pouco valor, sobretudo nas infecções adquiridas no hospital. Contudo, as hepatites por vírus, a tuberculose pulmonar e o tétano na sua fase inicial são exemplos de doenças que cursam habitualmente com febre baixa ou moderada. Por outro lado as sepse, a influenza clássica, a pneumonia pneumocócica comunitária, as meningites bacterianas agudas, a leptospirose na sua forma ictérica, e a malária são enfermidades em que usualmente há febre alta. (ver tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Classificação das febres quanto à intensidade

Tipos de febre	Intensidade
Febre baixa	Até 37,9 ° C
Febre moderada	De 38 ° C até 38,9 ° C
Febre alta	De 39 até 40,5 ° C
Hiperpirexia	Maior que 40,5 ° C

Tabela 2 - Causas de febre nas diferentes intensidades

Febre baixa ou moderada	Febre alta	Hiperpirexia
Hepatites por vírus	Sepse	Tumores cerebrais

Tuberculose pulmonar	Leptospirose	Supurações do SNC
Tétano na fase inicial	Pneumonias bacterianas	TCE
Feridas infectadas	Meningites	Intermação
Flebites superficiais	Malária	Tétano grave
Cistites	Colangite	Hipertermia maligna
Infarto do miocárdio	Pielonefrite	Drogas
Hemorragia digestiva	Abscessos viscerais	Encefalites

Quanto ao início da doença febril, podem classificar-se em insidiosas e súbitas. Nas febres de início súbito os pacientes sabem exatamente quando começou o quadro, às vezes precisando até a hora, como acontece na leptospirose icterica, nas crises clássicas de malária, nas sepses, nas pneumonias bacterianas, no dengue clássico, nas pielonefrites agudas, em casos de amigdalite estreptocócica aguda e erisipela, entre outros. A presença de calafrios correlaciona-se com a intensidade e a rapidez da elevação da febre. Nas febres insidiosas o enfermo não precisa bem o começo do quadro, como costuma ocorrer nas hepatites virais, na tuberculose, na endocardite sub-aguda, na febre tifóide, entre outras.

Em relação à defervescência, considera-se em crise quando a queda da T é rápida, com sudorese profusa; na queda em lise ela se faz lentamente, geralmente acompanhada de bom prognóstico. Entretanto, o uso de antitérmicos modificou muito estas interpretações. O tratamento antitérmico produz também quedas rápidas da T, em crise com sudorese profunda; quando passa o seu efeito, a febre pode retornar com calafrios, particularmente quando se usam métodos físicos.

Em relação ao tipo de curva febril, podem ser classificadas em: irregular, quando não há um padrão definido, tipo mais encontrado na prática; contínua ou sustentada, quando as oscilações diárias são menores que 1°C; remitente, quando as oscilações diárias são maiores que 1°C, sem voltar ao normal; na febre intermitente, existem períodos de apirexia entre as crises febris, podendo ser diária, terçã ou quartã; recorrente, os períodos de febre de dias ou semanas alternam-se com períodos também variáveis de apirexia; bifásica, quando, entre dois períodos de febre, ocorre um de um ou dois dias de apirexia; febre inversa, quando a T é maior pela manhã que à tarde. Na Tabela 3 podem ser vistas as causas mais comuns dos principais padrões de curva febril.

Em relação à duração podem ser divididas em curtas, quando duram até 3 semanas e prolongadas quando maior que 3 semanas.

As características da febre foram demasiadamente valorizadas pelos autores antigos; atualmente observa-se uma tendência inversa, que também não parece correta. A análise da febre, feita juntamente com o restante do quadro clínico, epidemiológico e laboratorial contribui para o diagnóstico, ajuda o raciocínio clínico e facilita o controle de cura dos pacientes com doenças febris.

Tabela 3 - Significado diagnóstico de alguns padrões de febre (Adaptado das referências 5, 8, 12 e 14)

Padrões de febre	Causas habituais
Intermitente	Malária, Endocardites bacterianas, Uso de antitérmicos, Tuberculose miliar, Anfotericina B

Remitente	Malária grave por <i>Plasmodium falciparum</i> , Pneumonias bacterianas, Sepsis, Endocardite bacteriana aguda, Abscessos viscerais
Contínua	Febre tifóide, Malária grave, Brucelose, Febre por drogas, Meningite tuberculosa, Febre maculosa
Bifásica	Leptospirose, Dengue, Enteroviroses, Febre amarela, Poliomielite
Recorrente	Colangites, Brucelose, Calazar, Linfomas, doença de Still, Febre do Mediterrâneo
Duplo pico diário	Calazar, Malária mista, Endocardite bacteriana, Tuberculose miliar, Doença de Still

Convulsões Febris (CF)

Podem ser amplamente definidas como convulsões, acompanhadas de febre, porém sem infecção do SNC. É um problema mundial que ocorre em 2% a 5% das crianças entre 6 meses e 5 anos de idade, principalmente dos 7 aos 36 meses, não havendo diferenças raciais. Em 25% a 40% dos casos há história de CF na família; o risco aumenta se os acometidos são os pais ou irmãos^{1 13 16 17}. A febre nas CF, na maioria das vezes, situa-se entre 38°C e 39°C. São mais referidas em crianças que apresentam infecções das vias respiratórias superiores por vírus, gastroenterites, exantema súbito, otite média aguda, infecção do trato urinário e reações febris de várias vacinas, como a tríplice bacteriana e o sarampo. Embora haja uma predisposição constitucional, parecendo ser transmitida por um gene dominante com penetrância incompleta, a sua patogenia não é inteiramente conhecida; sabe-se que a febre altera o limiar convulsivo pelo fato de poder produzir acidose, aumento do consumo de oxigênio da glicose e poder causar distúrbios hidroeletrólíticos.

As CF são classificadas como simples quando generalizadas, de duração inferior a 15 minutos, atingindo crianças dos 6 meses a 5 anos, sem características focais, que não se repetem mais de 1 vez em 24 horas e não deixam seqüelas. As CF complexas são generalizadas ou focais, duração maior que 15 minutos e se repetem no mesmo episódio febril. Cerca de 35% a 40% das CF apresentam recidivas, em geral nos 12 meses que seguem ao primeiro episódio; as recidivas ocorrem mais quando o primeiro episódio aconteceu antes dos 12 meses de idade, nos casos de CF complexas e quando há CF na família. A evolução das CF costuma ser favorável. Nos casos de CF simples o risco de epilepsia posterior é pouco maior que o da população geral, em torno de 2 a 3%; nos casos de CF complexa, o risco de epilepsia é maior, chegando a 4% ou 5%.

A investigação clínica das crianças com CF deve incluir história e exame completos, para se afastarem as condições capazes de causar febre e convulsões, como traumas, história familiar, doenças prévias, convulsões anteriores, por exemplo. A impossibilidade de uma boa história é indicação de punção lombar (PL). Sabe-se que as meningoencefalites cursam com convulsões em 20% a 25% dos casos; embora elas possam estar entre as suas manifestações iniciais, raramente acontecem sem outras alterações clínicas associadas. Existem autores que preconizam a PL em todos os casos de CF, o que é uma conduta exagerada. Deve-se identificar a possível causa da febre e obrigatoriamente investigar manifestações comuns nas meningites como sinais de hipertensão craniana, sinais de irritação meníngea, distúrbios da consciência, entre outros. A Academia Americana de Pediatria (AAP) sugere que nas CF em crianças menores que 1 ano, por conta das manifestações clínicas de meningite serem mais tardias e menos pronunciadas, a PL deveria sempre ser considerada¹. A mesma conduta é preconizada para as crianças até 18 meses, nas quais os sinais meníngeos costumam ser sutis e também para as que estão usando antibióticos,

em função de poderem modificar o quadro clínico das meningites. Os pacientes com CF complexas, aqueles com estado pósictal prolongado, também têm um risco maior de apresentar meningite. Recomenda-se que os casos de CF não submetidos a PL fiquem em acompanhamento por, pelo menos, 24 horas após o evento.

De acordo com a AAP¹ não há estudos demonstrando que o EEG deva ser feito de rotina após CF visto que ele não tem valor preditivo para avaliar o risco de epilepsia nestes casos; a mesma orientação é feita para os exames de neuroimagem, embora autores os recomendem sistematicamente nas CF complexas. Os exames de bioquímica sanguínea particularmente glicemia e eletrólitos, devem ser decididos caso a caso.

O tratamento na fase aguda deve ser feito com antitérmicos e anticonvulsivantes usados habitualmente, como o diazepam, fenobarbital, hidantoína. Os antitérmicos falham em prevenir as CF. Os anticonvulsivantes não são indicados preventivamente, a não ser em casos especiais, visto que a história natural das CF é favorável aos pacientes.

O Papel da Febre no Organismo

O uso generalizado dos antitérmicos nos pacientes com febre parte do princípio de que ela é nociva. Existem evidências de que a febre é benéfica para as defesas do hospedeiro, da mesma forma que outras apontam em sentido contrário.

O efeito benéfico tem como argumento inicial a sua existência largamente distribuída no reino animal, principalmente nos mamíferos, nos répteis, nos anfíbios, nos peixes e até em alguns invertebrados, como resposta à inoculação de microrganismos. Seria difícil de explicar que a seleção natural tivesse preservado uma reação nociva em tantos animais^{2,4,7,8}. Existe uma série de mecanismos de defesa que são estimulados no hospedeiro com febre em trabalhos experimentais, como aumento da quimiotaxia, fagocitose e atividade bactericida dos polimorfonucleares e dos macrófagos; maior resposta proliferativa das células T; resposta dos linfócitos B aumentada; dentre muitas outras, em sua maioria favorável ao hospedeiro. Boa parte das inúmeras alterações da resposta febril tem como objetivo predominante criar as condições para que as reações de defesa se processem melhor. Existem muitas investigações demonstrando, em vários tipos de animais, aumento da resistência a algumas infecções quando a T está aumentada, dentro de determinadas faixas; dentre elas estudos utilizando ratos, cães e coelhos inoculados com vírus da poliomielite, coxsackie B, raiva, herpes simples e *Cryptococcus neoformans*. Estes efeitos benéficos não têm sido demonstrados em outros microrganismos, como o *Streptococcus pneumoniae*.

Estudos em culturas de tecido caracterizam o efeito nocivo da elevação térmica contra os vírus da pólio; entretanto, as conclusões dos estudos *in vitro* são mais difíceis, porque a resposta febril é muito mais ampla do que apenas o aumento da temperatura. Estudos *in vivo* e *in vitro* mostram efeito protetor de várias citocinas pirogenicas (CP) em várias espécies de plasmódio, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania major* e *Cryptosporidium* spp. No homem há uma série de observações clínicas em infecções por gonococos e pelo *Treponema pallidum*, salientando a sua baixa resistência a T elevadas. Alguns estudos usando antitérmicos (AT) em pacientes com varicela mostram uma cura mais lenta das lesões quando comparados com outros que não os usaram; fato semelhante foi comprovado em enfermos com rinovirus, que produziram doença mais prolongada e com eliminação de maior quantidade de vírus no grupo que usou ácido acetilsalicílico.

Trabalhos recentes demonstraram que as CP, principalmente em infecções graves, podem mediar uma série de alterações nocivas ao hospedeiro. Há muito se sabe que na sepse por gram-negativos as endotoxinas têm um papel chave na sua patogenia; a injeção de endotoxina produz em animais liberação de CP coincidindo com o agravamento da sepse; os níveis de CP são

inversamente proporcionais ao índice de sobrevida na sepse. Fatos semelhantes foram comprovados em sepse por gram-positivos, meningite e na síndrome de angústia respiratória do adulto e na artrite séptica. Em relação ao temor dos efeitos lesivos das hiperpirexias, principalmente no SNC, é de observação geral que a febre raramente ultrapassa 41°C; na febre há um aumento controlado pelo hipotálamo da T. As convulsões febris (CF), resumidas anteriormente, constituem um dos efeitos nocivos da febre nas crianças suscetíveis, porém não são preveníveis com o uso de AT. Também se descrevem os efeitos deletérios da febre nos cardiopatas, nos pneumopatas e nos doentes neurológicos que têm dificuldades na regulação térmica.

Faltam estudos controlados para avaliar a ação da febre e dos AT sobre a maioria das infecções, fundamentais para uma terapêutica racional no futuro.

Tratamento Antitérmico (TA)

Embora muitas formas de antipirese tenham sido usadas desde a Antigüidade e atualmente os médicos tenham à sua disposição métodos efetivos de TA, não se sabe se os seus benefícios são maiores do que o risco do seu uso. Inúmeros trabalhos têm surgido acerca da bioquímica, da farmacologia e dos mecanismos de ação dos antitérmicos (AT), porém suas indicações para uso clínico permanecem carentes de estudos controlados. O gasto mundial anual estimado com AT gira em torno de 6 bilhões de dólares, o que demonstra a importância do tema.

Argumentos a favor e contra o TA. Principais indicações da literatura.

O alívio do desconforto causado pela febre é uma das razões mais citadas para o TA, porém carecem os trabalhos controlados. A comparação entre enfermos em que a baixa da febre foi obtida por meios físicos e pacientes sem tratamento antitérmico mostrou que as diferenças de conforto são mínimas. Por outro lado, quase todos os antitérmicos são também analgésicos e antiinflamatórios e possivelmente boa parte da melhora sintomática é devida mais à ação analgésica e antiinflamatória que à antitérmica. O desconforto causado pela febre também é bastante subjetivo e o grau de alívio também é influenciado por este fato. A maioria das febres observadas na prática tem um grau tolerável de desconforto, principalmente as temperaturas baixas e moderadas. Existem ocasiões em que cefaléia, dores pelo corpo, artralhas, hiporexia, vômitos interferem no repouso, na alimentação e hidratação do enfermo; nestes casos justifica-se o TA (Tabela.4).

O uso de TA é feito sistematicamente em crianças com CF; entretanto, nunca foi comprovado que o TA seja capaz de prevenir o seu aparecimento. Por outro lado a febre pode piorar após as convulsões, por conta do aumento brusco de produção de calor e deve ser tratada, bem como as convulsões. Indivíduos com infecções que produzem acidose ou hipóxia também podem desencadear convulsões na epilepsia e estas são indicações precisas do TA^{2 6 9 10}.

Tabela 4 - Argumentos contra e a favor do tratamento antitérmico

Razões mais citadas contra o tratamento
➔Efeitos adversos dos antitérmicos
➔Modificação da semiologia da febre
➔Interferência no controle de cura e acompanhamento da febre
➔Boa tolerância na maior parte dos pacientes à presença da febre
➔Falta de estudos controlados comprovando o benefício dos antitérmicos
➔Inibição dos supostos benefícios imunológicos da febre
Razões mais citadas a favor do tratamento

◆ Melhora do desconforto causado principalmente pelas febres elevadas ◆ História de epilepsia ou de convulsões febris. Presença de convulsões ◆ Pacientes com delírio febril. ◆ Portadores de doenças cardíacas, pulmonares e neurológicas ◆ Efeitos adversos sobre o feto nos primeiros meses de gestação

A redução do aparecimento de delírio febril, bem como de ansiedade e depressão, principalmente em idosos, é outra indicação referida para TA. Embora estas manifestações assustem, costumam ser benignas na sua evolução desde que não haja doença neurológica. O TA mostra-se útil em diminuir estes eventos.

Há uma idéia disseminada que a febre é por si só nociva e por isto deve sempre ser tratada. Esta percepção não tem base científica. Mesmo as febres elevadas são relativamente bem toleradas por vários dias, desde que se tratem paralelamente suas conseqüências, como as perdas calóricas, hídricas e eletrolíticas. Também não há comprovação da redução de morbidade das doenças estudadas com TA. Um grupo de enfermos no qual o TA parece ser bem fundamentado é o de pacientes cardiopatas, embora também faltem trabalhos controlados. A demanda metabólica imposta pela temperatura elevada, principalmente durante a fase de calafrios pode agravar, sobretudo, a cardiopatia isquêmica. Nesses pacientes também são comuns a piora da insuficiência coronariana, o surgimento de arritmias e mesmo descompensação cardíaca. Benefícios semelhantes são citados no TA de pneumopatas crônicos que têm dificuldade de atender o aumento do volume respiratório por minuto, o aumento no consumo de oxigênio, o aumento quociente respiratório e do tônus simpático que ocorrem durante a febre. Os pacientes com seqüelas neurológicas graves podem ter alterações importantes nos mecanismos de regulação térmica e ter mais dificuldades no controle da temperatura. Citam-se ainda efeitos adversos da T elevada sobre o feto nos primeiros meses de gestação e se justificaria o TA.

Os principais argumentos contra o TA são em primeiro lugar a interferência com a semiologia da febre, que pode ter importância para o diagnóstico clínico e para controlar a resposta terapêutica após o tratamento específico. Por vezes, o efeito antiinflamatório dos AT modifica ou até controla as características clínicas de certas doenças como o uso do ácido acetilsalicílico na febre reumática e na artrite reumatóide juvenil. Vários antiinflamatórios não hormonais (AINH), como o naproxeno, a indometacina e o diclofenaco, são sugeridos para distinguir a febre de doenças neoplásicas, pelo fato dela responder melhor a estes agentes que a produzida por infecções. Os efeitos adversos dos AT pesam contra o tratamento; embora os AT sejam habitualmente bem tolerados em algumas ocasiões os efeitos danosos são maiores que os possíveis benefícios. Inúmeras referências mostram os efeitos benéficos da febre, principalmente nas de intensidade baixa ou moderada, e que seriam inibidos pelo TA. Na prática clínica, poucos são os exemplos em que esta interferência é demonstrada em estudos controlados. A maioria das doenças febris na comunidade é benigna e a febre é bem tolerada^{8 1113}.

Em tese, o TA estaria indicado quando os custos metabólicos da febre são maiores que os seus benefícios, ou quando o TA diminui os custos metabólicos da febre ou outros efeitos adversos causados por ela sem afetar negativamente o curso da doença de base; é claro que os prefeitos dos antitérmicos também devem ser menores ~~de~~ que o seu benefício. Infelizmente faltam dados clínicos para validar tais indicações quando se utiliza um critério mais científico.

Os Principais Antitérmicos (AT) e o seu Mecanismo de Ação

Os alvos da atuação dos AT são: a) redução da produção de mediadores inflamatórios, como as citocinas, ou aumento da produção local de moléculas antiinflamatórias; b) redução na produção de prostaglandina E2, através da inibição da ciclooxigenase; c) produção de antipiréticos naturais aumentada; d) redução da adesão de células produtoras de pirogênicos endógenos (PE) no foco inflamatório^{2 6}.

A prostaglandina E2 (PGE2), fundamental para a produção da febre, é sintetizada a partir do ácido araquidônico, com a participação das 2 isoformas da ciclooxigenase (a Cox 1 e a Cox 2). A maioria dos AT age na síntese de prostaglandinas, inibindo a Cox 1 e Cox 2, tanto periférica como centralmente. O paracetamol ou acetaminofeno é um fraco inibidor da Cox 1, por isso é um fraco antiinflamatório. O ácido acetilsalicílico e outros AINH, além da diminuição da PGE2, diminuem a produção de PE e das citocinas mediadoras da inflamação, diminuem a adesão das células produtoras de PE nos sítios inflamatórios e aumentam a produção de antipiréticos naturais. A dipirona também parece diminuir a PGE 2 por inibição da Cox.

O ácido acetilsalicílico possui ação antitérmica, antiinflamatória e analgésica, além de ser antiadesivo-plaquetário. Absorvido na parte alta do delgado, apresenta uma absorção média de 15 a 20 minutos. É metabolizado no fígado e parte é eliminada intacta pelos rins. A capacidade de metabolização hepática é limitada, e pode haver acúmulo da droga quando usada em doses elevadas, com sinais de intoxicação. Em geral, a queda da T ocorre em 30 a 60 minutos e o efeito dura de três a quatro horas. As doses recomendadas são de 10 a 15 mg/kg/ dose; em adultos usam-se quase sempre 500 mg a 1g por tomada, por via oral; as doses podem ser repetidas a cada 6 horas. A maioria dos parefeitos costuma ocorrer nas doses altas ou no uso crônico. Alterações digestivas são comuns. Dispepsia, náuseas e queimação retro-external são referidas com ou sem alterações radiológicas ou endoscópicas. Eventualmente, lesões mais graves podem ocorrer, principalmente hemorragia digestiva e úlcera perfurada; estes parefeitos também são comuns nos outros AINH, sendo mais relatados em idosos, nos enfermos com antecedentes de úlcera péptica ou história prévia de sangramento digestivo, uso concomitante de corticoesteróides ou de anticoagulantes. Pode causar inúmeros tipos de reação alérgica, principalmente exantemas de vários tipos, fotossensibilização e rinite e, eventualmente, quadros mais graves de anafilaxia. Deve-se evitá-la próximo ao parto, pois há descrição de aumento do tempo de gestação e da frequência de sangramentos. As doses muito altas, seja a ingestão acidental ou por tentativa de suicídio, podem determinar intoxicação por salicilatos, com quadro neurológico, zumbido, vômitos intensos, hiperpnéia, às vezes sangramentos e distúrbios do equilíbrio ácido-básico, acidose ou alcalose respiratória. As alterações renais são menos comuns e podem ser distúrbios hidro-eletrolíticos e insuficiência renal e são mais descritas em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e cirrose; nefrite intersticial e nefropatia por analgésicos são raros com o ácido acetilsalicílico, embora mais descritos em outros AINH. Casos de síndrome de Reye, embora raros, foram descritos em crianças, principalmente na influenza e na varicela, e por esta razão deve-se evitar o seu uso nestas situações. As principais contra-indicações são a alergia aos salicilatos, as últimas semanas de gestação, discrasias sanguíneas em geral, uso de anticoagulantes, insuficiência hepática, insuficiência renal e úlcera péptica^{8 15}.

O acetaminofeno pertence ao grupo dos aminofenóis, inteiramente diverso dos salicilatos e também das fenilpirazonas. Tem ação AT semelhante à do ácido acetilsalicílico, e fracas atuações analgésica e antiinflamatória. Seus níveis sanguíneos máximos são alcançados em 1 ou 2 horas. A vida média plasmática é de 3 a 4 horas semelhante à do ácido acetilsalicílico. A dose recomendada do acetaminofeno é de 10 a 15 mg/kg/dose, repetida a cada quatro ou seis horas. Nas doses rotineiras, o acetaminofeno é uma droga bem tolerada quando comparada aos outros antitérmicos, particularmente em relação aos sintomas digestivos e complicações hematológicas. O acetaminofeno é metabolizado no fígado por conjugação com ácido glicurônico e sulfatado; de uma forma menos extensa utiliza a via do citocromo p-450, formando um metabolito eletrofílico o N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). Quando as vias primárias estão saturadas, este metabolito se acumula e se liga a proteínas celulares; quando a ligação é extensa e envolve os hepatócitos a toxicidade hepática começa. Em condições normais o NAPQI é detoxicado por conjugação com o glutatião. Se os estoques de glutatião estiverem depletados, como no

alcooolismo crônico ou fome e jejum prolongado, o risco de hepatotoxicidade aumenta. Na maioria dos casos, a hepatotoxicidade aparece em doses muito acima das recomendadas, seja por erro no cálculo, ingestão acidental, tentativa de suicídio, uso inadvertido de múltiplos produtos contendo acetaminofeno; casos em menor número têm sido descritos com doses levemente acima do recomendado. Alguns medicamentos, provavelmente por estimular a via p-450, podem aumentar o risco de hepatotoxicidade, se usados simultaneamente, como as tetraciclina, salicilatos, cloranfenicol, barbitúricos, morfina, entre outros. Nos casos mais graves, pode haver icterícia e insuficiência hepática aguda. Apesar de ser um metabólito da fenacetina, não apresenta nefrotoxicidade significativa. Raramente causa reações alérgicas. Contra-indicado nas insuficiências hepática e renal (Tabela 5).

Tabela 5. Doses por via oral dos principais antitérmicos utilizados no Brasil (De acordo com as referências 2, 8 e 13)

Antitérmicos	Doses habituais em adultos	Doses em mg/kg por tomada	Dose máxima diária para adultos
Ácido acetilsalicílico	325 a 1.000 mg por dose, até de 6 em 6 horas	10 a 15 mg por kg por dose, até de 6 em 6 horas	4 gramas
Acetaminofeno	325 a 1.000 mg por dose, até de 6 em 6 horas	10 a 15 mg por kg por dose, até de 6 em 6 horas	4 gramas
Dipirona*	500 mg a 1.000 mg por dose, até de 6 em 6 horas	10 a 20 mg por kg, por dose, até de 6 em 6 horas	2 a 4 gramas
Ibuprofeno**	200 a 800 mg por dose, até de 6 em 6 ou 8 em 8 horas	10 mg por kg por vez, até a cada 6 ou 8 horas	3,2 gramas

* Dose máxima diária de acordo com monografia do laboratório

** O ibuprofeno é o AINH mais citado nas referências. Veja o texto

A dipirona pertence ao grupo das fenilpirazolonas. Tem boa ação AT e analgésica, sendo um antiinflamatório mais fraco. Disponível por via oral e também injetável. A dipirona pode ser usada por via oral na dose de 10 a 20 mg/kg/dose, repetindo-se três ou quatro vezes ao dia, e também intramuscular (IM), porém a injeção é muito dolorosa; algumas apresentações podem ser feitas por via intravenosa (IV), sendo o único AT para uso parenteral do nosso meio. Os derivados pirazolônicos são associados comumente a inúmeros tipos de alergias, incluindo anafilaxia e farmacodermias. Devido ao relacionamento do uso da dipirona com casos de agranulocitose, a droga foi retirada do comércio de vários países, incluindo os EUA. A agranulocitose parece ser por mecanismo de hipersensibilidade, na qual há uma destruição periférica dos leucócitos; nos casos mais graves, pode haver também lesão na medula. O quadro é recorrente e por isto o paciente deve ser proibido de tomar qualquer derivado pirazolônico. Os números da agranulocitose pela dipirona são muito discordantes na literatura, e variam de 1:2.000 até 1:1.000.000 de pacientes. Embora seja uma complicação indiscutível, ela aparentemente foi supervalorizada em alguns países. Quando se usa muito a dipirona deve-se fazer o controle com hemograma. Habitualmente não é AT de primeira linha, apesar da ação excelente, por causa da

agranulocitose; em nosso meio, tem sido largamente usada sem os problemas hematológicos significativos referidos na literatura nacional.

Os AINH e também os corticóides são AT em graus variáveis e por isto aparecem citados como alternativas, principalmente indometacina, ácido mefenâmico, fenilbutazona, naproxeno, ibuprofeno, rofecoxib e muitos outros. Estes medicamentos em geral têm grande atividade antiinflamatória, costumam ter mais parefeitos que os AT comuns, o seu custo é maior e por isto são pouco usados quando se quer somente o efeito AT e não o antiinflamatório.

Embora os métodos físicos de combate à febre (MF) sejam os de escolha para tratar a hipertermia, o seu papel no tratamento da febre permanece incerto, apesar de milenar. Na hipertermia não há elevação do *set point* hipotalâmico e admite-se que a capacidade de eliminar o calor do organismo chegou ao seu limite, não conseguindo mais controlar a temperatura. Durante a febre, a utilização dos MF diminui a T em um primeiro momento, porém como não abaixam o *set point* hipotalâmico, a febre retorna tão logo cessa a sua aplicação. Provocam perda de calor por condução, convecção ou evaporação; uma variedade de técnicas como compressas ou esponjas molhadas com água morna ou álcool, aplicação de sacos de gelo, cobertores frios, ventiladores após banhos para acelerar a evaporação, banhos de imersão, entre os mais usados. Entretanto, logo após a baixa provisória da temperatura, são comuns as crises de calafrios, vasoconstrição cutânea e volta da T ao nível anterior, com desgaste metabólico maior e claro desconforto durante a sua aplicação. Poucos estudos comparativos existem entre os MF e os farmacológicos, pois na prática os 2 são usados simultaneamente; a comparação entre os MF mais AT com os AT sozinhos mostram resultados semelhantes ou superioridade na combinação de ambos; contudo, o desconforto é maior quando se usam os MF. Há necessidade de trabalhos controlados para se estabelecer melhor o risco/benefício de associar os MF ao tratamento farmacológico, sobretudo nas febres altas e hiperpirexias. A febre deve ser tratada inicialmente com os AT e a associação eventual de MF só deveria ser feita após o início do efeito dos AT, dando-se preferência a esponja com água morna^{2 3 6 8}.

Referências

- THE NEURODIAGNOSTIC evaluation of the child with a first simple febrile seizure. Practice guideline. **Pediatrics** . Washington: American Academy of Pediatrics., n. 97, p.1-6, 1996.
- ARONOFF, D. M. ; NEILSOL, E. G. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. **Amj.J Med**; n. 111, p. 304-15, 2001.
- AXELROD, P. External cooling in the management of fever. **Clin. Infect t . Dis**. v. 31, n. S5, p. S224-S229, 2000.
- BLATTEIS, C. M. ; SEHIC, E. Li S. Pyrogen sensing and signaling: old views and new concepts. **Clin. Infect. Dis** v. 31, n. S5 p. S168-S177, 2000.
- CUNHA, B. A. The clinical significance of fever patterns. . **Clin. Infect t . Dis North. Am.**, n. 10, p. 33-44, 1996.
- GREISMAN, L. A. ; MACKOWIAK, P. A. Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. **Curr. Opin. Infect. Dis**. n. 15, p. 241-45, 2002.
- HASDAY, J. D. ; FAIRCHILD, K. D. ; SHANHOLTZ, C. The role of fever in the infected host. **Microbes. Infect** . n. 2, p. 1891-1904, 2000.
- LAMBERTUCCI, JR. **Febre: diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro : Medsi, 1991.
- MACKOWIAK , P. A. Diagnostic implications and clinical consequences of antipyretic therapy. **Clin. Infect t . Dis**. v. 31, n. S5, p. S230-S233. 2000.
- MACKOWIAK , P. A. Physiological rationale for suppression of fever. **Clin. Infect t . Dis**. v. 31, n. S5, p. 185-S189. 2000.

- MACKOWIAK , P. A. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: MANDELL, G. L. ; BENNETT, J.E. ; DOLIN, R. (editores). **Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. 7 ed. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2009, p. 765-778.
- MACKOWIAK , P. A. et al. Concepts of fever: recent advances and lingering dogma. **Clin. Infect. Dis.** N. 25, p. 118-38. 1997.
- MURAHOVSKI, J. A criança com febre no consultório. **J. Ped .(Rio J)**, v. 79, n. S1, p. S55-S64. 2003.
- PEREIRA, N. G. **Febre**: especial referência às febres de difícil diagnóstico. Tese de Mestrado. Rio de Janeiro: UFRJ, 1975.
- PLAISANCE , K. I. Toxicities of drugs used in the management of fever. **Clin. Infect. Dis.** v. 31, n. S5S, p. 219-S223, 2000.
- POWERS , J. H. ; SCHELD, M. Fever in neurologic diseases. **Infect . Dis. North. Am.** n. 10, p. 45-66, 1996.
- WARDEN, C. R. et al. Evaluation and management of febrile seizures in the out-of-hospital and emergency department settings. **Ann. Emerg. Med** . n. 41, p. 215-22, 2003.