

FEBRE DE ORIGEM INDETERMINADA

Conceitos e abordagem clínica

Rodrigo W. Neves Barbosa

UniFAI

15/02/2019



**Do not use pen drive
Without Permission**

Lembre-se
de:

Não pedir
a aula, deu
muito
trabalho...

Manter-se
acordados

Fiquem
frios, depois
do exame
a febre
passa...





A maioria dos casos de febre em humanos são de curta duração e não necessitam de investigação



Alguns são manifestações de doenças graves. A maioria pode ser facilmente diagnosticada e eficazmente tratada.



Pequeno e importante grupo de febres é persistente e de diagnóstico difícil

INTRODUÇÃO

01

Intrigante quebra-cabeça que fascina e frustra médicos desde o início da termometria clínica

02

Prolonged and Perplexing Fevers, Keefer and Leard, 1955

03

Fever of Unknown Origin: Report on 100 Cases, by Petersdorf and Beeson in 1961

INTRODUÇÃO

No Brasil o termo utilizado é Febre de Origem Indeterminada (FOI) proveniente de *fever of unknown origin* (FUO)



1ª definição: Petersdorf e Beeson, década de 1950

- Febre acima de 38,3° em várias ocasiões persistindo sem diagnóstico por pelo menos 3 semanas apesar de 1 semana de investigação no hospital

TERMINOLOGIA E DEFINIÇÕES

TERMINOLOGIA E DEFINIÇÕES

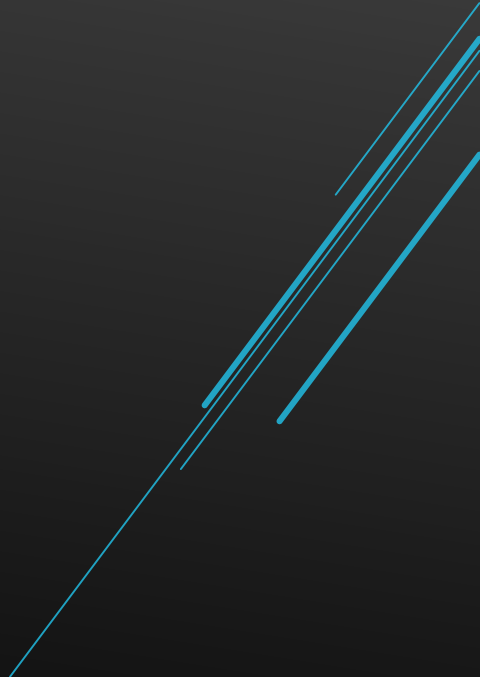
- ▶ Com a evolução da complexidade da medicina e do arsenal propedêutico a definição foi alterada:
 - ▶ FOI clássica, FOI associada à assistência à saúde (hospitalar), FOI no imunodeficiente e FOI no HIV
 - ▶ Temperatura $\geq 37,8$, com duração de pelo menos 3 semanas e investigada em ao menos 3 visitas ao consultório ou 3 dias de internação hospitalar
- 

TABLE
51-1

Summary of Definitions and Major Features of the Four Subtypes of Fever of Unknown Origin (FUO)

	<i>Classical FUO</i>	<i>Health Care–Associated FUO</i>	<i>Immune-Deficient FUO</i>	<i>HIV-Related FUO</i>
Definition	>38.0°C, >3 wk, >2 visits or 3 days in hospital	>38.0°C, >3 days, not present or incubating on admission	>38.0°C, >3 days, negative cultures after 48 hr	38.0°C, >3 wk for outpatients, >3 days for inpatients, HIV infection confirmed
Patient location	Community, clinic, or hospital	Acute care hospital	Hospital or clinic	Community, clinic, or hospital
Leading causes	Cancer, infections, inflammatory conditions, undiagnosed, habitual hyperthermia	Health care–associated infections, postoperative complications, drug fever	Majority due to infections, but cause documented in only 40%-60%	HIV (primary infection), typical and atypical mycobacteria, CMV, lymphomas, toxoplasmosis, cryptococcosis, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)
History emphasis	Travel, contacts, animal and insect exposure, medications, immunizations, family history, cardiac valve disorder	Operations and procedures, devices, anatomic considerations, drug treatment	Stage of chemotherapy, drugs administered, underlying immunosuppressive disorder	Drugs, exposures, risk factors, travel, contacts, stage of HIV infection
Examination emphasis	Fundi, oropharynx, temporal artery, abdomen, lymph nodes, spleen, joints, skin, nails, genitalia, rectum or prostate, lower limb deep veins	Wounds, drains, devices, sinuses, urine	Skin folds, IV sites, lungs, perianal area	Mouth, sinuses, skin, lymph nodes, eyes, lungs, perianal area
Investigation emphasis	Imaging, biopsies, sedimentation rate, skin tests	Imaging, bacterial cultures	CXR, bacterial cultures	Blood and lymphocyte count; serologic tests; CXR; stool examination; biopsies of lung, bone marrow, and liver for cultures and cytologic tests; brain imaging
Management	Observation, outpatient temperature chart, investigations, avoidance of empirical drug treatments	Depends on situation	Antimicrobial treatment protocols	Antiviral and antimicrobial protocols, vaccines, revision of treatment regimens, good nutrition
Time course of disease	Months	Weeks	Days	Weeks to months
Tempo of investigation	Weeks	Days	Hours	Days to weeks

CMV, cytomegalovirus; CXR, chest radiograph; HIV, human immunodeficiency virus; IV, intravenous.

Adapted from Durack DT. Fever of unknown origin. In: Mackowiak PA, ed. *Fever. Basic Mechanisms and Management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:237-249.

Tabela 1 - Definições de febre de origem indeterminada em diversos grupos ¹¹.

FOI clássica

febre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ em várias ocasiões

duração ≥ 3 semanas

ausência de diagnóstico após 3 dias de investigação hospitalar ou três consultas ambulatoriais

FOI nosocomial

pacientes internados

febre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ em várias ocasiões

ausência de infecção ou doença incubada à admissão

ausência de diagnóstico após 3 dias apesar de investigação adequada (incluindo pelo menos 48h de cultura microbiológica)

FOI no paciente neutropênico

neutrófilos $< 500\text{mm}^3$

febre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ em várias ocasiões

ausência de diagnóstico após 3 dias apesar de investigação adequada (incluindo pelo menos 48h de cultura microbiológica)

FOI associada ao HIV

infecção pelo HIV confirmada

febre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ em várias ocasiões

duração ≥ 4 semanas (regime ambulatorial), ou ≥ 3 dias em pacientes internados

ausência de diagnóstico após 3 dias apesar de investigação adequada (incluindo pelo menos 48h de cultura microbiológica)

Tabela 2 - Distribuição das causas (porcentagem) de FOI em adultos por grandes grupos de doenças.

Ano de publicação	Número de pacientes	Autor	Causas infecciosas	Causas neoplásicas	Causas inflamatórias	Miscelânea	Não diagnosticadas
1961	100	Petersdorf e Beeson	36	19	15	11	7
1982	105	Larson, Featherstone	31	32	9	7	12
1989	54	Lambertucci e Pompeu	43	17	17	19	8
1992	85	Barbado	13	29	30	9	17
1992	86	Kazanjian	33	24	17	17	9
1992	199	Knockaert	23	7	23	22	26
1994	153	Iikuni	29	16	30	14	12
1994	80	Shoji	53	8	15	5	17
1997	167	De Kleyn	26	13	24	8	30

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

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

Tabela 4 - Preceitos a serem seguidos na avaliação dos pacientes com FOI.

Certifique-se de que o paciente tem febre

O exame clínico deve ser sistematizado, minucioso e repetido

Exclua doenças potencialmente graves e tratáveis (Figura 1)

Exclua febre provocada por medicamentos

Exclua imunodepressão subjacente

Procure trabalhar com exames complementares de qualidade

Pense sempre em associação de doenças

Defina critérios para a indicação de terapêutica de prova e laparotomia exploradora

Esteja presente quando outros colegas forem chamados a opinar

Mantenha boa relação médico-paciente

Há um tempo para agir e um tempo para esperar

Tabela 5 - Anamnese dirigida na FOI.

Indagações

Viagens: duração, destino, doenças ocorridas, residências anterior e atual; descrever o local

Contato com portadores de doenças contagiosas

Atividade e hábitos sexuais

Contato com animais: gatos, cabras, bois

Picadas de insetos: mosquito, barbeiro

Hábitos alimentares: ingestão de carnes e outros alimentos crus, leite não-pasteurizado

Exposições profissionais: açougueiros, veterinários, trabalhadores em esgoto, trabalhadores do setor de saúde

Abuso de drogas injetáveis e álcool

Medicamentos: antibióticos, imunossupressores, antiinflamatórios, analgésicos, hormônios, tranqüilizantes, anticonvulsivantes

Doenças progressas: cirurgias anteriores, valvulopatias cardíacas, doença dentária, icterícia, transfusões, acupuntura, tuberculose, neoplasias, doenças dos diversos aparelhos

Doenças familiares: exposição à tuberculose e outras doenças infecto-contagiosas, doenças hereditárias, colagenoses

Tabela 6 - Alguns aspectos que diferenciam a febre induzida por infecção bacteriana da induzida por neoplasia.

Sugerem ou afastam INFECÇÃO

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

Sugerem ou afastam NEOPLASIA

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

TABLE 2

Common Etiologies of Fever of Unknown Origin

Infections

Tuberculosis (especially
extrapulmonary)
Abdominal abscesses
Pelvic abscesses
Dental abscesses
Endocarditis
Osteomyelitis
Sinusitis
Cytomegalovirus
Epstein-Barr virus
Human immunodeficiency virus
Lyme disease
Prostatitis
Sinusitis

Malignancies

Chronic leukemia
Lymphoma
Metastatic cancers
Renal cell carcinoma
Colon carcinoma
Hepatoma
Myelodysplastic syndromes
Pancreatic carcinoma
Sarcomas

Autoimmune conditions

Adult Still's disease
Polymyalgia rheumatica
Temporal arteritis
Rheumatoid arthritis
Rheumatoid fever
Inflammatory bowel disease
Reiter's syndrome
Systemic lupus erythematosus
Vasculitides

Miscellaneous

Drug-induced fever
Complications from cirrhosis
Factitious fever
Hepatitis (alcoholic,
granulomatous, or lupoid)
Deep venous thrombosis
Sarcoidosis

TABLE 3

Agents Commonly Associated with Drug-Induced Fever

Allopurinol (Zyloprim)

Captopril (Capoten)

Cimetidine (Tagamet)

Clofibrate (Atromid-S)

Erythromycin

Heparin

Hydralazine (Apresoline)

Hydrochlorothiazide (Esidrix)

Isoniazid

Meperidine (Demerol)

Methyldopa (Aldomet)

Nifedipine (Procardia)

Nitrofurantoin (Furadantin)

Penicillin

Phenytoin (Dilantin)

Procainamide (Pronestyl)

Quinidine

FOI CLÁSSICA

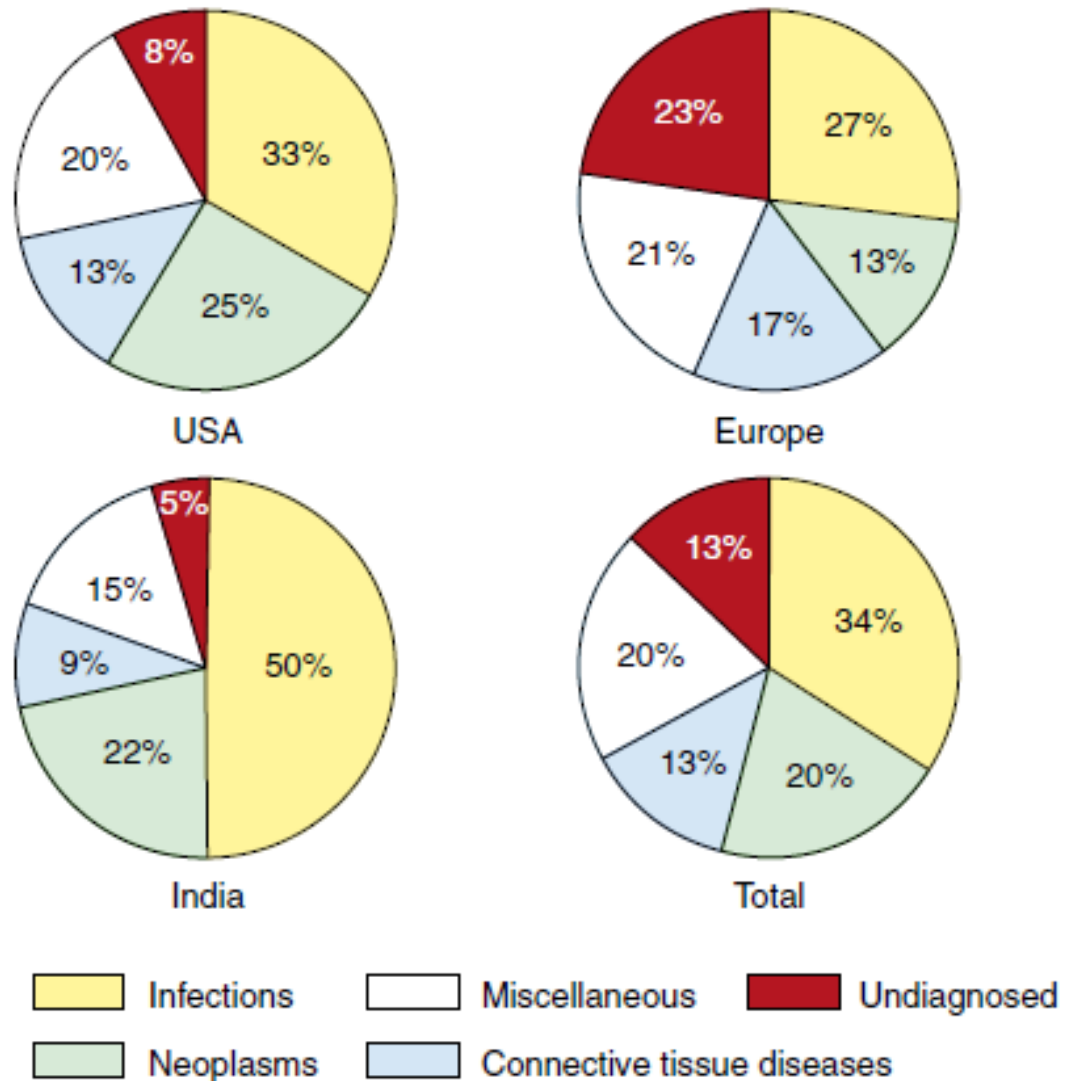


Figure 51-1 The five main etiologic categories of fever of unknown origin, comparing their frequency in series from three geographic regions. (Redrawn from Durack DT. Fever of unknown origin. In: Mackowiak PA, ed. Fever. Basic Mechanisms and Management. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:237-249.)

	<i>Classical FUO</i>
Definition	>38.0°C, >3 wk, >2 visits or 3 days in hospital
Patient location	Community, clinic, or hospital
Leading causes	Cancer, infections, inflammatory conditions, undiagnosed, habitual hyperthermia
History emphasis	Travel, contacts, animal and insect exposure, medications, immunizations, family history, cardiac valve disorder
Examination emphasis	Fundi, oropharynx, temporal artery, abdomen, lymph nodes, spleen, joints, skin, nails, genitalia, rectum or prostate, lower limb deep veins
Investigation emphasis	Imaging, biopsies, sedimentation rate, skin tests
Management	Observation, outpatient temperature chart, investigations, avoidance of empirical drug treatments
Time course of disease	Months
Tempo of investigation	Weeks

**TABLE
51-2**

Examples of Rare Miscellaneous Causes of Fever

Addison's disease	Infected urachal cyst
Adult-onset Still's disease	Inflammatory bowel disease
Alcoholic hepatitis	Kikuchi-Fujimoto disease
Allergic alveolitis	Lofgren syndrome
Aortic dissection	Lymphomatoid granulomatosis
Aortitis	Metal fume fever
Atrial myxoma	Myeloproliferative syndromes
Autoimmune cholangitis	Pancreatitis
Bartonellosis	Parathyroid apoplexy
Behçet's syndrome	Paroxysmal hemoglobinurias
Carcinomatous meningitis	Pericarditis
Castleman's disease	Periodic fever
Chronic meningitis	Pheochromocytoma
Cirrhotic fever	Polyarteritis nodosa
Cyclic neutropenia	Postpericardiotomy syndrome
Drug fever and other hypersensitivities	Pulmonary emboli
Erythema multiforme	Resorbing hematoma
Fabry's disease	Retroperitoneal fibrosis
Factitious fever	Rosai-Dorfman disease
Familial Hibernian fever	Sarcoidosis
Familial Mediterranean fever	Schnitzler's syndrome
Giant coronary aneurysm	Sinusitis
Granulomatous hepatitis	Serum sickness
Granulomatous peritonitis	Sjögren's syndrome
Hantavirus infection	Subacute necrotizing lymphadenitis
Hemoglobinopathies	Thrombotic thrombocytopenic purpura
Hemolytic anemias	Thyroiditis and thyrotoxicosis
Hemophagocytic syndrome	Veno-occlusive disease
Histiocytosis X	Vitamin B ₁₂ deficiency
Human picornavirus infection	Wegener's granulomatosis
Hypereosinophilic syndrome	Whipple's disease
Immunoblastic lymphadenopathy	

Adapted from Durack DT. Fever of unknown origin. In: Mackowiak PA, ed. *Fever. Basic Mechanisms and Management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:237-249.

**TABLE
51-4**

Causes of Fever in the Returned Traveler*

<i>Diagnosis</i>	<i>MacLean et al</i> ¹¹⁴ (n = 587)	<i>Doherty et al</i> ¹¹⁵ (n = 195)
Malaria	32	42
Hepatitis	6	3
Respiratory infection [†]	11	2.6
Urinary tract infection/pyelonephritis	4	2.6
Dysentery	4.5	5.1
Dengue fever	2	6.2
Enteric fever	2	1.5
Tuberculosis	1	2
Rickettsial infection	1	0.5
Acute HIV infection	0.3	1.0
Amebic liver abscess	1	0
Other miscellaneous infections	4.3	9.2
Miscellaneous noninfectious causes	6	1
Undiagnosed	25	24.6

*Values listed are percentages.

[†]Includes upper respiratory tract infection, pneumonia, and bronchitis.

HIV, human immunodeficiency virus.

From Suh KN, Kozavsky PE, Keystone JS. Evaluation of fever in the returned traveler.

Travel Med. 1999;83:997-1017.



Pós-operatório: ITU, PNM, infecção do sítio cirúrgico, abscesso



UTI: PAV, ITU SVD, catéter central, sinusite



AVC: ITU, PNM, o próprio AVC



Drogas

FOI RELACIONADA À
ASSITÊNCIA DE SAÚDE

<i>Health Care–Associated FUO</i>	
Definition	>38.0° C, >3 days, not present or incubating on admission
Patient location	Acute care hospital
Leading causes	Health care–associated infections, postoperative complications, drug fever
History emphasis	Operations and procedures, devices, anatomic considerations, drug treatment
Examination emphasis	Wounds, drains, devices, sinuses, urine
Investigation emphasis	Imaging, bacterial cultures
Management	Depends on situation
Time course of disease	Weeks
Tempo of investigation	Days

Neutropênicos

Maioria: infecção,
documentada em
40-60% dos casos

Bactérias, fungos,
vírus

FOI NO IMUNODEFICIENTE (NÃO
HIV)

	<i>Immune-Deficient FUO</i>
Definition	>38.0°C, >3 days, negative cultures after 48 hr
Patient location	Hospital or clinic
Leading causes	Majority due to infections, but cause documented in only 40%-60%
History emphasis	Stage of chemotherapy, drugs administered, underlying immunosuppressive disorder
Examination emphasis	Skin folds, IV sites, lungs, perianal area
Investigation emphasis	CXR, bacterial cultures
Management	Antimicrobial treatment protocols
Time course of disease	Days
Tempo of investigation	Hours

**TABLE
51-5****Possible Causes of Fever in Neutropenic Patients
Not Responding to Broad-Spectrum Antibiotics**

<i>Causes</i>	<i>Approximate Frequency in High-Risk Patients (%)</i>
Fungal infections susceptible to empirical therapy	40
Fungal infections resistant to empirical antifungal therapy	5
Bacterial infections (with cryptic foci, biofilms, and resistant organisms)	10
<i>Toxoplasma gondii</i> , mycobacteria, or fastidious pathogens (legionella, mycoplasma, <i>Chlamydia pneumoniae</i> , bartonella)	5
Viral infections (herpesviruses, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6, varicella-zoster virus, herpes simplex virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus, influenza viruses)	5
Graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation	10
Undefined (e.g., drug fever, toxic effects of chemotherapy, antitumor responses, undefined pathogens)	25

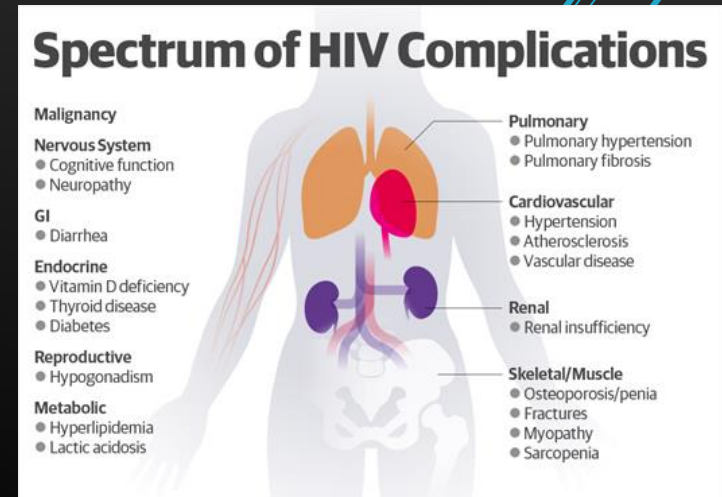
From Corey L, Boeckh M. Persistent fever in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2002;346:222-224.

Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

FOI RELACIONADA À INFECÇÃO PELO HIV



- ▶ Tuberculose, pneumocistose, toxoplasmose, MAC, CMV, criptococose, histoplasmose, linfoma, sarcoma, pelo próprio HIV, sd. da reconstituição imune, fungos, medicamentos



	<i>HIV-Related FUO</i>
Definition	38.0° C, >3 wk for outpatients, >3 days for inpatients, HIV infection confirmed
Patient location	Community, clinic, or hospital
Leading causes	HIV (primary infection), typical and atypical mycobacteria, CMV, lymphomas, toxoplasmosis, cryptococcosis, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)
History emphasis	Drugs, exposures, risk factors, travel, contacts, stage of HIV infection
Examination emphasis	Mouth, sinuses, skin, lymph nodes, eyes, lungs, perianal area
Investigation emphasis	Blood and lymphocyte count; serologic tests; CXR; stool examination; biopsies of lung, bone marrow, and liver for cultures and cytologic tests; brain imaging
Management	Antiviral and antimicrobial protocols, vaccines, revision of treatment regimens, good nutrition
Time course of disease	Weeks to months
Tempo of investigation	Days to weeks

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

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

*Complexo *Mycobacterium avium*

TABLE
51-6Diseases Established as the Etiology of Fever in 70
Cases of HIV-Associated Fever of Unknown Origin

<i>Etiology</i>	<i>No. (%) of Times Diagnosis Was Established</i>
Infection	
DMAC	22 (31)
PCP	10 (13)
CMV	8 (11)
Histoplasmosis	5 (7)
Viral (not CMV)*	5 (7)
Bacterial	4 (5)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4 (5)
Fungal (not histoplasmosis) [†]	2 (3)
Parasitic [‡]	2 (3)
<i>Mycobacterium genavense</i>	1 (1)
Total	63 (88)
Neoplasia	
Lymphoma	5 (7)
Kaposi's sarcoma	1 (1)
Total	6 (8)
Miscellaneous	
Drug fever	2 (3)
Castleman's disease	1 (1)
Total	3 (4)

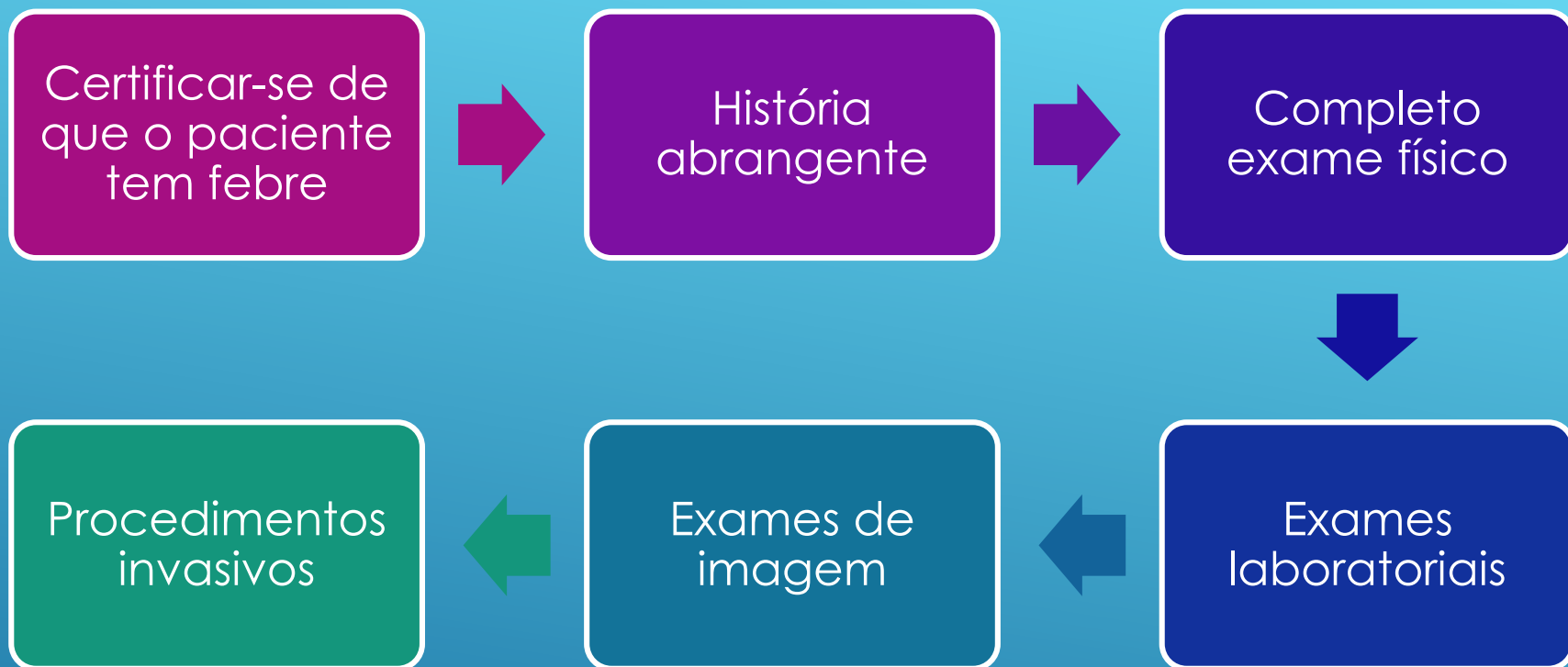
*Includes hepatitis C, hepatitis B, adenovirus pneumonia, herpes simplex esophagitis, and varicella-zoster encephalitis (one case each).

[†]Includes disseminated cryptococcosis and pulmonary aspergillosis (one case each).

[‡]Includes cerebral toxoplasmosis and disseminated cryptosporidiosis (one case each).

CMV, cytomegalovirus; DMAC, disseminated *Mycobacterium avium* complex; HIV, human immunodeficiency virus; PCP, *Pneumocystis carinii* pneumonia.

From Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: A study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis.* 1999;28:341-345.



AValiação CLÍNICA DE FOI



Então lembre-se: colher uma história ampla certificando-se de que o paciente realmente tem febre

Depois...



AVALIAÇÃO CLÍNICA DE FOI



Colher a história
novamente



E então...

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE FOI



Colher a história
mais uma vez

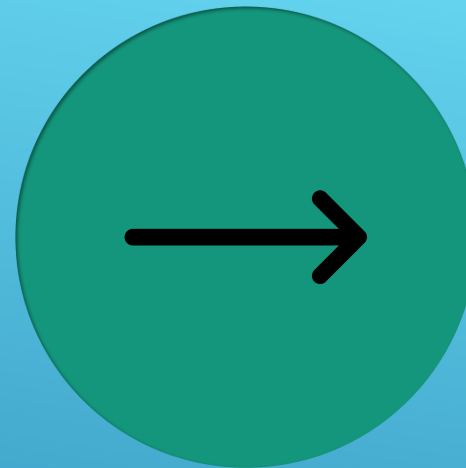


Para depois...





REALIZAR EXAME
FÍSICO MINUCIOSO



DEPOIS...

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE FOI



REALIZAR EXAME
FÍSICO NOVAMENTE



PARA FINALMENTE...

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE FOI



Examinar o paciente novamente



Para finalmente...

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE FOI



► Solicitar...

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE FOI


Para um colega colher novamente a história (sem a sua intervenção) e realizar o exame físico



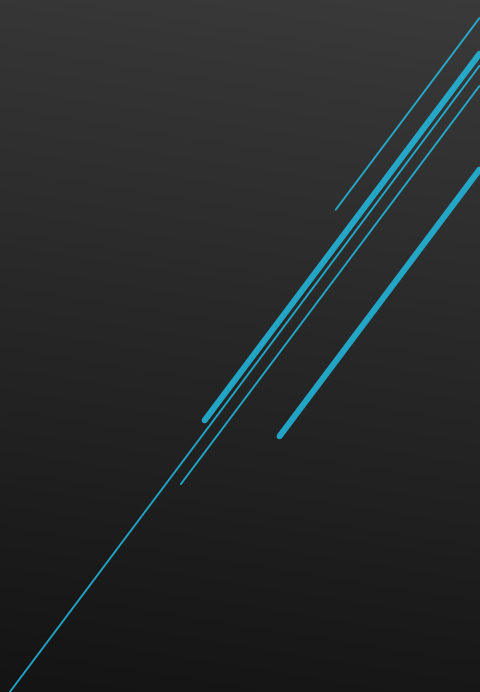
Você não deve induzir
respostas



Você não deve
constranger o paciente se
escandalizando com suas
respostas



AValiação CLÍNICA DE FOI

- ▶ História
 - ▶ Verificação de febre e padrão
 - ▶ Exame físico
 - ▶ Laboratório e imagem – culturas!!!!
 - ▶ Procedimentos invasivos
 - ▶ Teste terapêutico
- 

Diagnosis of Fever of Unknown Origin

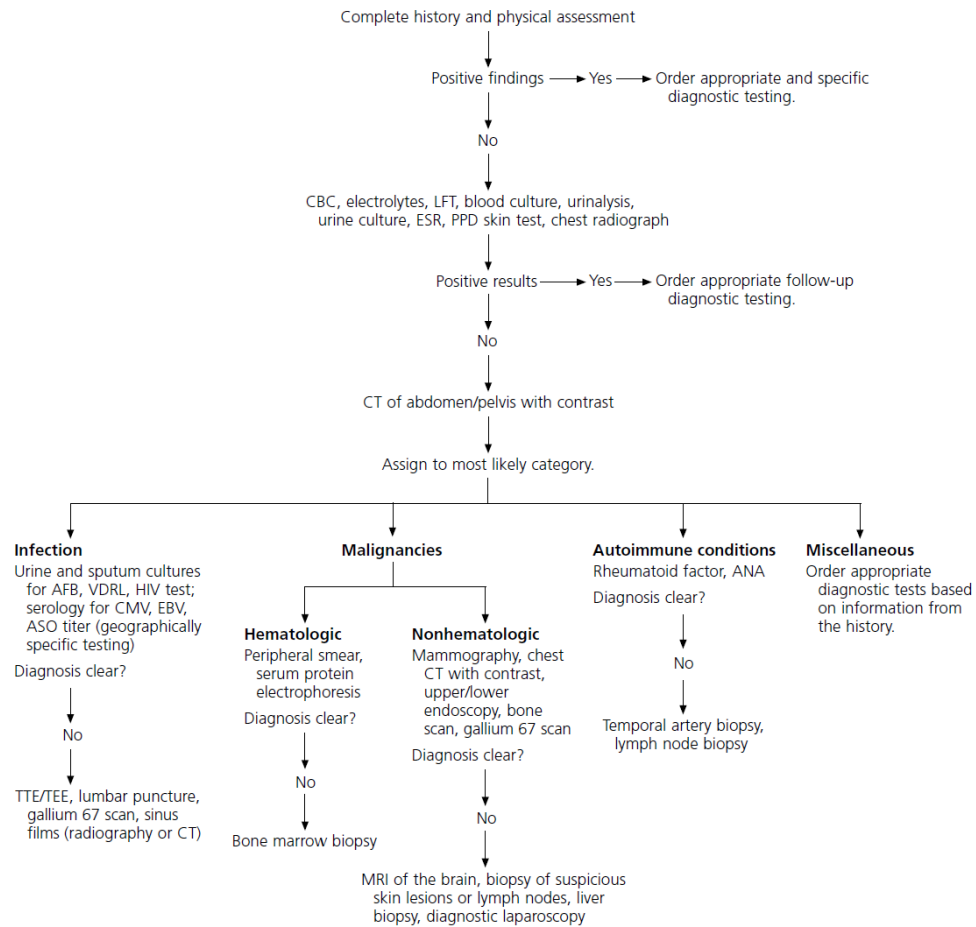
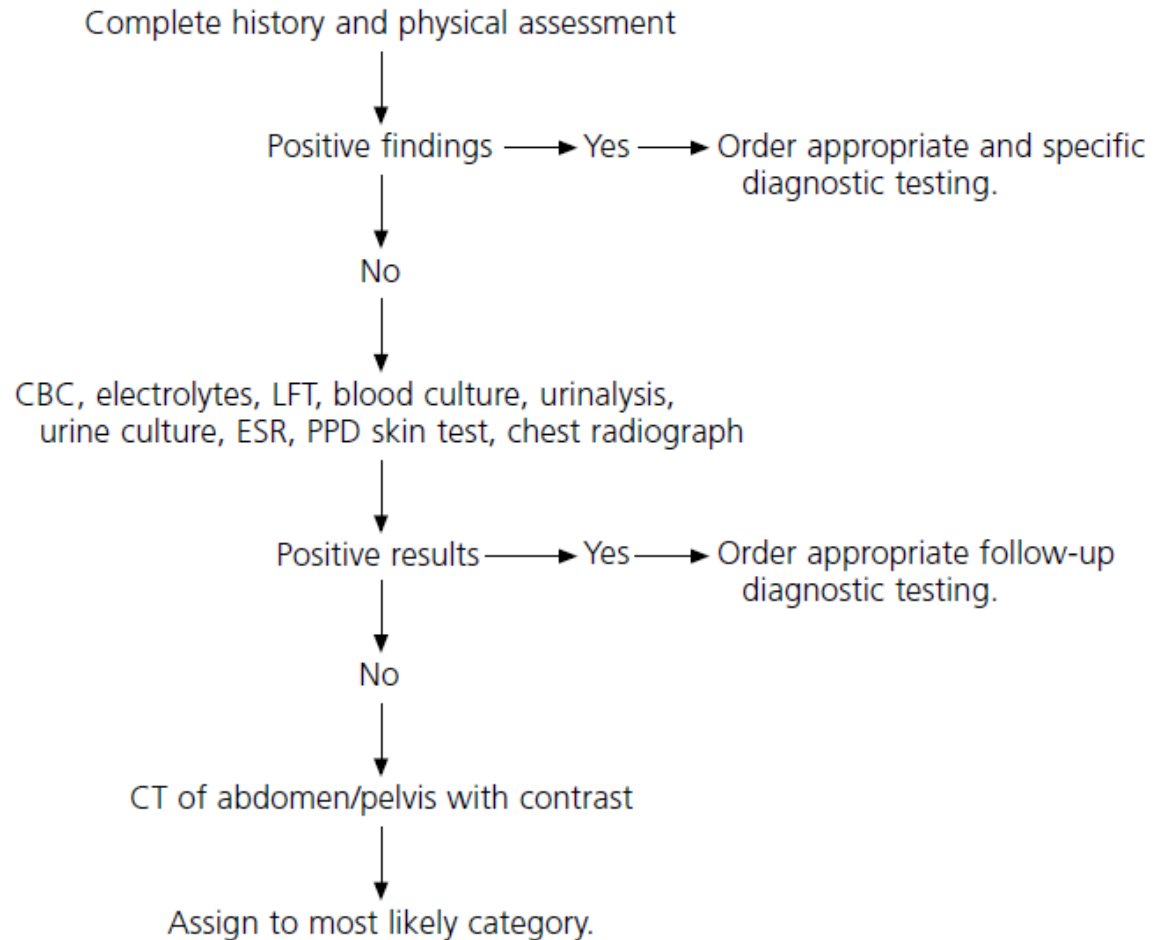


FIGURE 1. Algorithm for the diagnosis of fever of unknown origin. (CBC = complete blood count; LFT = liver function test; ESR = erythrocyte sedimentation rate; PPD = purified protein derivative; CT = computed tomography; AFB = acid-fast bacilli; HIV = human immunodeficiency virus; CMV = cytomegalovirus; EBV = Epstein-Barr virus; ASO = antistreptolysin-O antibodies; ANA = antinuclear antibody; TTE = transthoracic echocardiography; TEE = transesophageal echocardiography; MRI = magnetic resonance imaging)

Diagnosis of Fever of Unknown Origin



Assign to most likely category.

Infection

Urine and sputum cultures for AFB, VDRL, HIV test; serology for CMV, EBV, ASO titer (geographically specific testing)

Diagnosis clear?

No

TTE/TEE, lumbar puncture, gallium 67 scan, sinus films (radiography or CT)

Malignancies

Hematologic

Peripheral smear, serum protein electrophoresis

Diagnosis clear?

No

Bone marrow biopsy

Nonhematologic

Mammography, chest CT with contrast, upper/lower endoscopy, bone scan, gallium 67 scan

Diagnosis clear?

No

MRI of the brain, biopsy of suspicious skin lesions or lymph nodes, liver biopsy, diagnostic laparoscopy

Autoimmune conditions

Rheumatoid factor, ANA

Diagnosis clear?

No

Temporal artery biopsy, lymph node biopsy

Miscellaneous

Order appropriate diagnostic tests based on information from the history.

TABLE 4

Diagnostic Imaging in Patients with FUO

<i>Imaging</i>	<i>Possible diagnoses</i>
Chest radiograph	Tuberculosis, malignancy, <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia
CT of abdomen or pelvis with contrast agent	Abscess, malignancy
Gallium 67 scan	Infection, malignancy
Indium-labeled leukocytes	Occult septicemia
Technetium Tc 99m	Acute infection and inflammation of bones and soft tissue
MRI of brain	Malignancy, autoimmune conditions
PET scan	Malignancy, inflammation
Transthoracic or transesophageal echocardiography	Bacterial endocarditis
Venous Doppler study	Venous thrombosis

FUO = fever of unknown origin; CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; PET = positron emission tomography.

Tabela 7 - Exames laboratoriais na FOI.

Hematologia e bioquímica sanguínea

hemograma e hematoscopia*
velocidade de eritrossedimentação (30 e 60 min)*
pesquisa de hematozoários em gota espessa*
transaminases, fosfatase alcalina (muito útil), bilirrubinas*
eletroforese de proteínas*
uréia e creatinina
hormônios tireóideos: TSH e T4 livre
desidrogenase láctica

Culturas (aeróbios, anaeróbios e BAAR)

hemoculturas*: colher pelo menos três amostras com intervalos de quatro horas no primeiro dia e uma amostra no segundo e terceiro dias (de preferência coincidindo com picos febris)
culturas de urina e fezes
culturas de secreções corporais (escarro, lavado gástrico, derrame pleural, ascite, liquor, medula óssea).

Urina e fezes

urina rotina (elementos anormais e sedimentoscopia)
exame parasitológico das fezes* (empregar pelo menos dois métodos para pesquisa de helmintos e protozoários)
pesquisa de sangue oculto nas fezes



Sorologia

antiestreptolisina O (ASLO) (febre reumática)

fator antinúcleo (FAN)*

fator reumatóide

VDRL, FTA-abs (sífilis)

imunofluorescência e ELISA para *Trypanosoma cruzi*

pesquisa de anti-VEB (mononucleose infecciosa)

anticorpos antitoxoplasma (IgM e IgG)

reações de aglutinação anti-Brucella e anti-*Salmonella typhi*

sorologia para calazar

anticorpos anti-citomegalovírus

anti-HIV (SIDA/AIDS)

anti-VHB (anti-HBsAg, IgG e IgM anti-HBC)

proteína C-reativa (PCR) quantitativa

Testes cutâneos

PPD – se negativo, realizar outros testes cutâneos (tricotina, candidina, Aspergillus) para excluir anergia

Biópsias

hepática (muito útil em doenças granulomatosas)

medula óssea (muito útil em doenças granulomatosas, em especial, quando há anemia, leucopenia, ou monocitose)

*Exames considerados úteis no rastreamento inicial.

Tabela 8 - Exames de imagem na FOI.

Radiologia convencional: tórax, abdômen, coluna vertebral, ossos longos, crânio (tumores, sinais de abscesso, ar extraluminal): geralmente pouco úteis; dentes, seios paranasais: muito úteis

Ultra-sonografia*: muito útil na pesquisa de massas e coleções líquidas das regiões cervical, torácica, abdominal e pélvica

Ecocardiografia: muito útil (endocardite bacteriana)

Tomografia computadorizada*: muito eficiente na detecção de massas e coleções líquidas no crânio, tórax, abdômen e pelve

Ressonância magnética: muito útil (disponibilidade restrita)

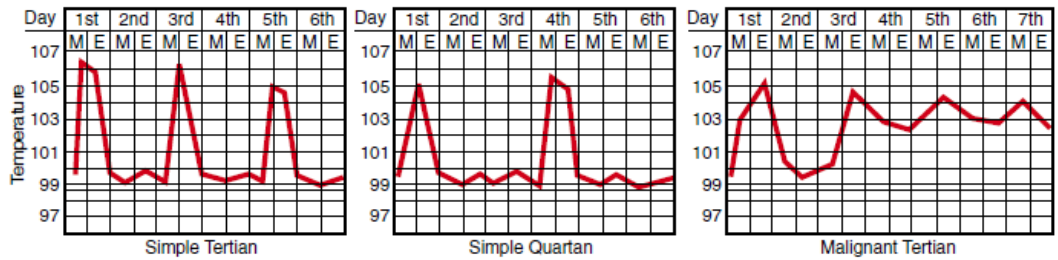
Galium 67: detecção de abscesso e tumores moderadamente útil (geralmente empregada após US e TC negativos)²⁰

Medicina nuclear: pulmão (embolia); ossos (tumores) – moderadamente útil

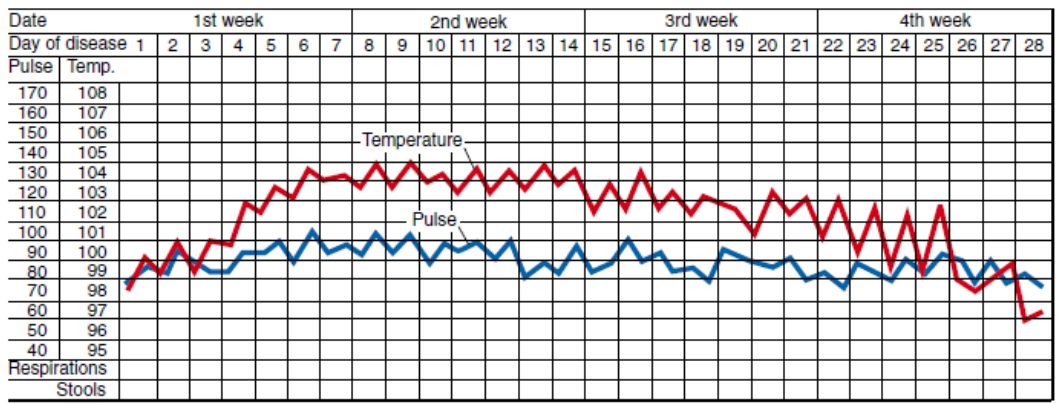
Trânsito intestinal (enterite regional); enema opaco (diverticulite, enterocolite) – moderadamente útil; endoscopias (colonoscopia, esofagogastroduodenoscopia, endoscopia do delgado)

Outros exames contrastados (angiografias, colangiografias) estão indicados em poucos casos – pouco úteis

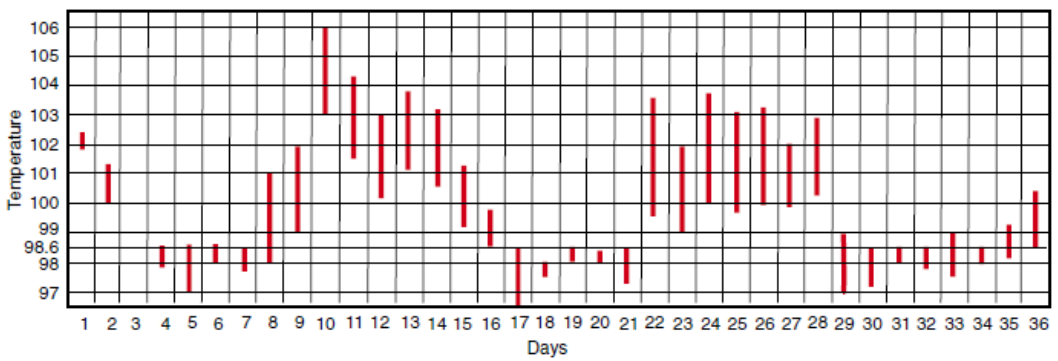
* São usados para guiar a punção diagnóstica de massas e coleções.



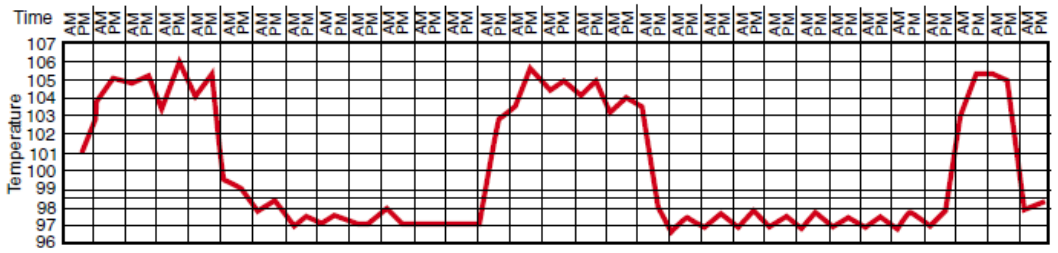
A



B



C



D

Figure 51-2 Distinctive fever patterns. A, Malaria. B, Typhoid fever (demonstrating relative bradycardia). C, Hodgkin's disease (Pel-Ebstein pattern). D, Borrelia burgdorferi infection (relapsing fever pattern). (From Woodward TE. The fever pattern as a clinical diagnostic aid. In: Mackowiak PA, ed. Fever. Basic Mechanisms and Management. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:215-236.)

**TABLE
51-8**

Examples of Subtle Physical Findings Having Special Significance in Patients with Fever of Unknown Origin

<i>Body Site</i>	<i>Physical Finding</i>	<i>Diagnosis</i>
Head	Sinus tenderness	Sinusitis
Temporal artery	Nodules, reduced pulsations	Temporal arteritis
Oropharynx	Ulceration Tender tooth	Disseminated histoplasmosis Periapical abscess
Fundi or conjunctivae	Choroid tubercle Petechiae, Roth's spot	Disseminated granulomatosis* Endocarditis
Thyroid	Enlargement, tenderness	Thyroiditis
Heart	Murmur	Infective or marantic endocarditis
Abdomen	Enlarged iliac crest lymph nodes, splenomegaly	Lymphoma, [†] endocarditis, disseminated granulomatosis*
Rectum	Perirectal fluctuance, tenderness	Abscess
	Prostatic tenderness, fluctuance	Abscess
Genitalia	Testicular nodule	Periarteritis nodosa
	Epididymal nodule	Disseminated granulomatosis
Lower extremities	Deep venous tenderness	Thrombosis or thrombophlebitis
Skin and nails	Petechiae, splinter hemorrhages, subcutaneous nodules, clubbing	Vasculitis, endocarditis

*Includes tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, sarcoidosis, and syphilis.

[†]See text for note on the nonspecificity of lymphadenopathy identified on physical examination.

Table 1. Minimal Diagnostic Workup to Qualify as Fever of Unknown Origin

Comprehensive history
Physical examination
Complete blood cell count + differential
Blood film reviewed by hematopathologist
Routine blood chemistry (including lactic dehydrogenase, bilirubin, and liver enzymes)
Urinalysis and microscopy
Blood (×3) and urine cultures
Antinuclear antibodies, rheumatoid factor
Human immunodeficiency virus antibody
Cytomegalovirus IgM antibodies; heterophil antibody test (if consistent with mononucleosis-like syndrome)
Q-fever serology (if exposure risk factors exist)
Chest radiography
Hepatitis serology (if abnormal liver enzyme test result)

Figure Legend:

Minimal Diagnostic Workup to Qualify as Fever of Unknown Origin

From: A Comprehensive Evidence-Based Approach to Fever of Unknown Origin

Arch Intern Med. 2003;163(5):545-551. doi:10.1001/archinte.163.5.545

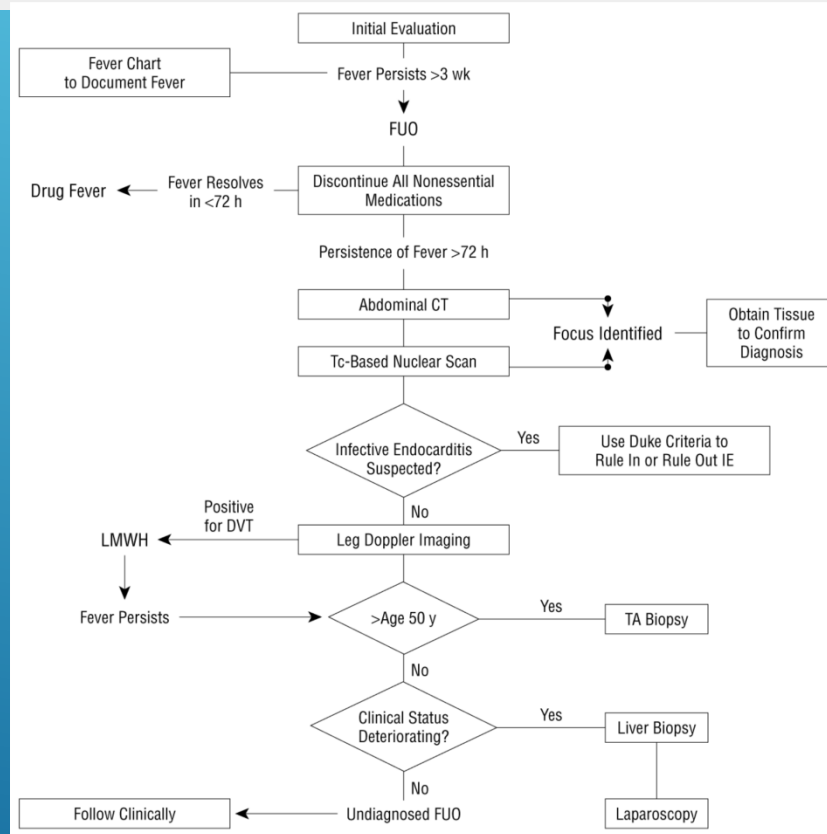
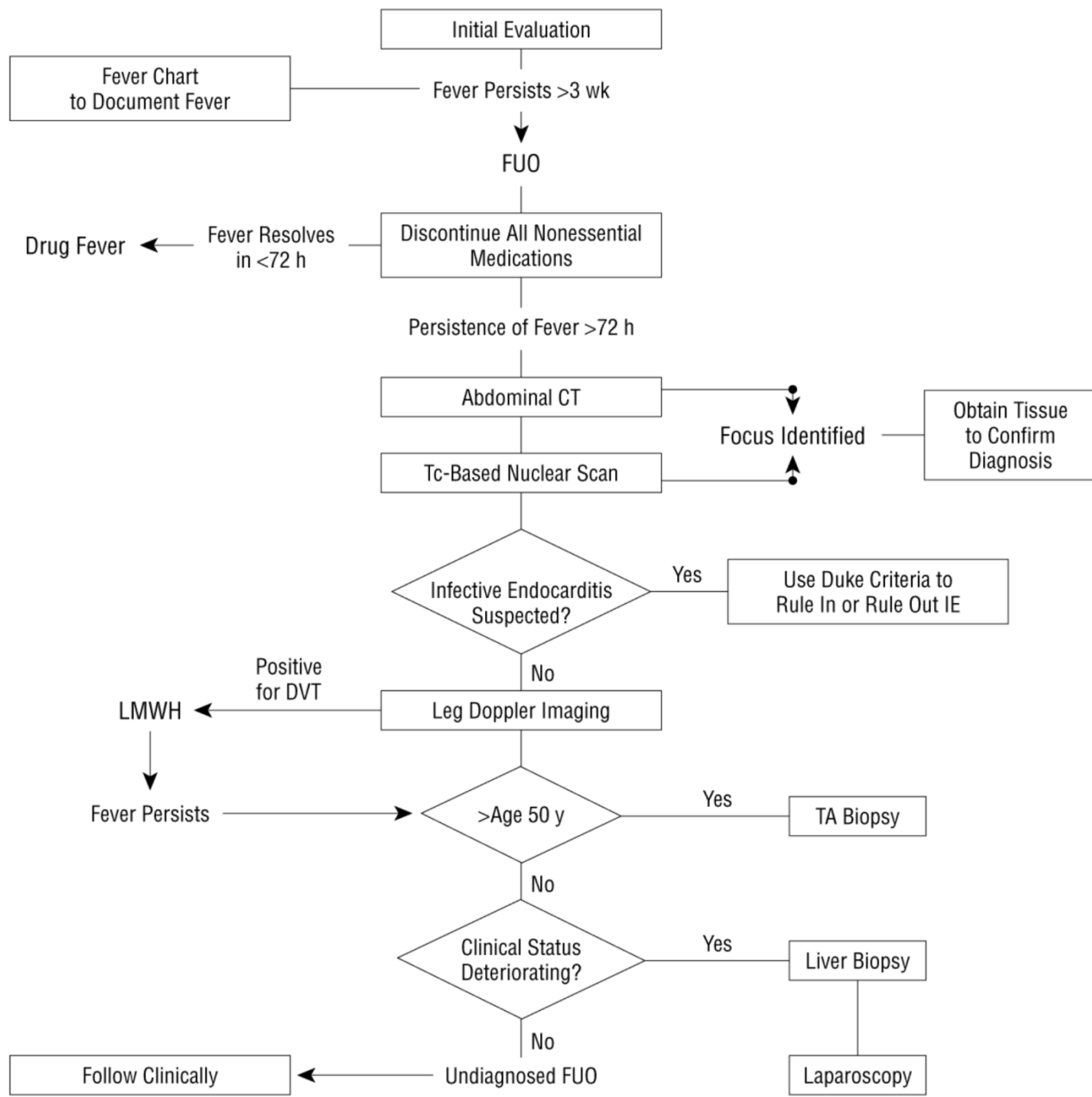


Figure Legend:

Proposed algorithm for an approach to fever of unknown origin (FUO). CT indicates computed tomography; DVT, deep vein thrombosis; IE, infective endocarditis; LMWH, low-molecular-weight heparin; TA, temporal artery; and Tc, technetium. See Table 1 for minimal diagnostic workup to qualify as FUO.





RELEMBRAMDO CAUSAS IMPORTANTES

- ▶ Tuberculose
- ▶ Febre induzida por drogas
- ▶ Endocardite infecciosa
- ▶ HIV
- ▶ Doença tromboembólica
- ▶ Neoplasias
- ▶ Colagenoses
- ▶ Febre factícia

Tabela 9 - Indicações da terapêutica de prova.

Doenças graves: rapidamente progressivas, com ameaça à estabilidade de sistema fisiológico principal. Mesmo nessas situações, sempre há tempo suficiente para coleta de material para exames, inclusive culturas e biópsias

Doenças crônicas: progressivas, nas quais, após propedêutica exaustiva, a maioria das possibilidades diagnósticas foi excluída, restando uma ou duas mais prováveis, sendo que existe tratamento eficaz para pelo menos uma delas

Ao se decidir pela terapêutica de prova, cumpre observar algumas normas:

Evitar drogas às quais o paciente é sabidamente hipersensível

Atribuir significação diagnóstica à terapêutica de prova, isto é, o medicamento empregado deverá ter espectro limitado, se possível, específico para determinada doença

Verificar a dose do medicamento e qual o tempo necessário para a sua ação



Há situações para pensar e situações para agir



Investigação de FOI gera ansiedade importante



Antibiótico não deve ser ansiolítico



Investigação de FOI é desgastante e exaustiva para o médico, para o paciente e para a família que busca resposta para a doença de uma pessoa amada...



Boa relação médico paciente/família é fundamental

IMPORTANTE!!!

- ▶ Se você sobreviveu e sobreviver até o final....







REFERÊNCIAS:

**MANDELL, DOUGLAS, AND BENNETT'S
PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES**
Seventh Edition

Mourad O, Palda V, Detsky AS. A Comprehensive Evidence-Based Approach to Fever of Unknown Origin. *Arch Intern Med.* 2003;163(5):545-551. doi:10.1001/archinte.163.5.545.

**Approach to the Adult Patient
with Fever of Unknown Origin**

AMERICAN FAMILY PHYSICIAN

Fever of unknown origin in adults

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 38(6):507-513, nov-dez, 2005