

## Capítulo 19

# FEBRE DE ORIGEM INDETERMINADA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ANA LUÍSA MORALES SALLANI<sup>1</sup>  
BÁRBARA LOPES DA SILVA<sup>1</sup>  
BÁRBARA PASCON PETIAN<sup>1</sup>  
BEATRIZ MARIA OLIVEIRA DA CUNHA<sup>1</sup>  
DAYANA DE OLIVEIRA XAVIER<sup>1</sup>  
FRANCISCO JOSÉ GERMANO HENNEMANN<sup>1</sup>  
GASPAR ANTUNES DIAS JUNIOR<sup>1</sup>  
GIOVANNA RANGEL DOS SANTOS<sup>1</sup>  
HIGOR HENRIQUE LEITE MELO<sup>1</sup>  
JÚLIA GÓRIA FERRAZ<sup>1</sup>  
LEONARDO LOPES DE ALCANTARA<sup>1</sup>  
LUCAS LÁZARO ÁVILA DA COSTA<sup>1</sup>  
MARIA LETICIA BOUERI PALMEIRA<sup>1</sup>  
PAOLA CARVALHO LIOI<sup>1</sup>  
SARAH SOARES DE MELLO MENDES MOREIRA<sup>1</sup>

1. *Discente - Medicina da Universidade de Taubaté (UNITAU)*

**Palavras Chave:** Febre de origem indeterminada; Pediatria; Diretrizes.

## INTRODUÇÃO

A febre é um dos principais sintomas relatados em consultas pediátricas. Na maior parte das vezes, as causas são virais, e consequentemente, autolimitadas e não necessitam de tratamento específico. No entanto, em alguns casos, a etiologia do quadro é de difícil elucidação. A febre é definida como uma temperatura central de pelo menos 38° C ou 100,4°F, resultado de uma cascata complexa de respostas a estímulos endógenos e exógenos. Dentro deste grupo, o termo febre de origem indeterminada (FOI) é definida como uma temperatura superior a 38°C que dura mais de pelo menos 8 dias sem um diagnóstico evidente. A avaliação da FOI necessita de história e exame físico completos, histórico vacinal e do desenvolvimento neuropsicomotor, associado a solicitação de exames laboratoriais de triagem e radiográficos individualizados conforme as suspeitas iniciais (AGARWAL & DAYAL, 2016).

Os estudos sentinela sobre FOI pediátrica, nos Estados Unidos, constataram que aproximadamente 90% dos casos tinham uma causa identificável: aproximadamente 50% infecciosa, 10% a 20% colágeno vascular e 10% oncológica. Entretanto, mais de 200 doenças podem estar relacionadas a esse sintoma, o que torna a FOI um tema de extrema relevância na prática médica, sendo, então, um desafio clínico e diagnóstico diário para o pediatra (ANTOON *et al.*, 2018).

Ademais, a maioria dos pacientes com FOI são submetidos a procedimentos invasivos e terapia antimicrobiana empírica que dificultam o diagnóstico preciso. O uso precoce de antibióticos nessa situação acaba mascarando sinais e sintomas clínicos. Isso é resultado da falta de consenso relacionado ao diagnóstico e tratamento na literatura atual (CHIEN *et al.*, 2017).

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi analisar uma série de artigos científicos a fim de embasar, de forma mais padronizada, o manejo e raciocínio clínico corretos diante dessa afecção tão prevalente.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no mês de novembro do ano de 2023 por meio de pesquisa nas bases de dados *US National Library of Medicine (PubMed)* e *Scientific Electronic Library Online Literature Analysis and Retrieval (SciELO)*. Foram utilizados os descritores: “*fever*”, “*unknown origin*” e “*pediatric*”.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2001 a 2023, que abordavam a temática da faixa pediátrica proposta para esta pesquisa e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 15 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, abordando aspectos a respeito da definição da Febre de Origem Indeterminada, de suas principais etiologias, das dificuldades enfrentadas para chegar ao diagnóstico etiológico e os exames que podem auxiliar em sua superação, da diferença existente no manejo e origem da FOI entre países desenvolvidos e em desenvolvimento.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A FOI pode ser mais bem conceituada como febre sem origem óbvia no exame inicial do paciente Akpede & Akenzua, 2001. Tendo

essa definição em mente, é necessário que os profissionais de saúde tenham diretrizes claras e objetivas de como abordar a FOI em casos pediátricos. No entanto, uma revisão realizada por Graaf *et al.* (2023), que teve como estudo diretrizes de países de alta renda como Canadá e Estados Unidos, evidenciou divergências importantes, principalmente em crianças de 1 a 3 meses de idade. Essas inconstâncias variam desde urocultura até a coleta do líquido cefalorraquidiano. Dessa forma, fica evidente a importância da continuidade de estudos sobre a febre de origem indeterminada em crianças, para que as diretrizes possam entrar em acordo.

Diante do exposto, é de extrema importância que exames corretos sejam solicitados no tempo adequado para o auxílio do diagnóstico. Além dos exames laboratoriais como hemograma, análise e cultura de urina, os exames de imagem se mostram uma ferramenta que auxilia nos diagnósticos, principalmente a PET/CT. Esta consegue conceber ao médico uma avaliação funcional e anatômica do paciente. Por meio de um análogo da glicose 18 fluoro-deoxydlucose (FDG), ele se torna um radiotraçador útil nos casos de FOI, uma vez que é inespecífico e pode ser utilizado para doenças inflamatórias e infecciosas, se tornado um artefato extremamente útil considerando a epidemiologia da febre indeterminada. Diversos estudos apontaram que a sensibilidade ao FDG-PET/CT pode variar de 80% a 100% e a especificidade de 66,7% a 79,2%, se mostrando um excelente exame complementar, além de muitas vezes ser utilizado também como avaliador de resposta ao tratamento (CHAMROONRAT, 2020).

Tendo em vista o destaque deste exame de imagem, foi realizado um estudo por Nygaard *et al.* (2022), no qual verificou-se que a utilização de FDG-PET/CT foi útil para o diagnóstico em casos de crianças com febre inexplicáveis, mas principalmente nos casos de tuberculose,

histiocitose das células de Langerhans, Sarcoma de Ewing e arterite de Takayasu. Esse trabalho reitera que o FDG-PET/CT pode não contribuir para crianças com parâmetros inflamatórios normais. Essa tecnologia pode ser usada para acelerar um diagnóstico pela vantagem do scanner do corpo inteiro, evitando múltiplos exames de imagem, além de representar uma técnica não invasiva.

No entanto, foram encontrados três desafios importantes que o clínico pediátrico deve conhecer ao usar 18FDG-PET/CT na avaliação de crianças previamente saudáveis com febre inexplicável. Em primeiro lugar, na maioria das crianças com doenças inflamatórias, como a artrite idiopática juvenil sistêmica e a doença de Kawasaki, o 18FDG-PET/CT mostrou somente um aumento da captação homogênea e inespecífica de 18FDG na medula óssea e no baço, compatível com a mobilização hematopoiética, o que tem um valor diagnóstico limitado. Essa tecnologia não exclui doenças inflamatórias das possíveis etiologias, pois vários estudos mostraram resultados normais em crianças com artrite idiopática juvenil sistêmica, doença de Kawasaki, poliarterite nodosa, lúpus eritematoso sistêmico e febre familiar do Mediterrâneo.

Em segundo lugar, infecção complicada, malignidade e inflamação não puderam ser diferenciadas na maioria dos nossos casos com aumento da captação focal de 18FDG. Nesses casos, recomenda-se que seja feita a biópsia, já que esse exame pode mapear a extensão da lesão e assim otimizar o local a ser coletado. Já o terceiro desafio foi o pequeno risco de falsos positivos. Dessa forma, é importante ressaltar a necessidade de relacionar o resultado do FDG-PET/CT com a análise clínica e outras modalidades de imagem.

Diante da importância de se ter em mente a epidemiologia da febre de origem indeterminada, um estudo realizado por Cho *et al.* (2017)

com crianças menores de 18 anos com febre >38,3°C por mais de 2 semanas sem fonte aparente mostrou que as principais causas da FOI ainda são as doenças infecciosas e, principalmente, as infecções do trato respiratório superior, seguida das infecções virais sistêmicas. Dessa forma, é importante salientar que uma anamnese cuidadosa e o exame físico são elementos indispensáveis para determinar o diagnóstico. Somente após essa investigação inicial é que se faz necessário o uso de exames laboratoriais, exames de imagem ou até mesmo procedimentos mais invasivos. Além disso, o tratamento conservador muitas vezes costuma ser o suficiente para a maioria dos casos de FOI em crianças, exceto aquelas que possuam infecções graves ou doenças malignas.

Apesar de majoritariamente as infecções do trato respiratório superior serem responsáveis pela febre de origem indeterminada em crianças, um relato de caso publicado por Cunha *et al.* (2012) evidenciou os desafios de determinar a causa exata da FOI ao acompanhar um paciente que apresentava esplenomegalia, meningite asséptica e pericardite, o qual foi submetido a extensos exames até chegar ao diagnóstico de artrite reumatoide juvenil (ARJ). Sendo assim, o diagnóstico clínico muitas vezes é baseado na eliminação de outras hipóteses diagnósticas, tendo em vista que a febre é um sintoma inespecífico e presente em diversas patologias. Nesse caso em específico, a etiologia da FOI não era infecciosa, direcionando a investigação para doenças de caráter autoimune.

De forma geral, infecções são a principal causa de FOI em crianças, sendo que 25% das crianças que apresentam FOI, têm o desaparecimento do sintoma antes de um diagnóstico. É importante ressaltar que, no ramo da pediatria oncológica e hematológica as principais causas estão relacionadas a infecções nosocomiais, principalmente em pacientes com neutropenia

(AL-TONBARY *et al.*, 2010). Devido a esses fatores, é necessário que a história do paciente seja colhida de forma rigorosa e individualizada e que o exame físico seja focado e minucioso para que detalhes que venham a contribuir para o diagnóstico não sejam perdidos, uma vez que a FOI frequentemente está relacionada com apresentação incomum de infecções comuns. Além disso, é relevante que os pais, uma vez detectada a febre, mantenham registro de aferição do sintoma utilizando o mesmo método, no mínimo duas vezes ao dia com um intervalo de 8 horas, para que se possa identificar possíveis padrões nos episódios da febre. Evidencia-se também, que o uso empírico de antibióticos e outros medicamentos podem confundir e atrasar o diagnóstico final (CHUSID, 2017).

Complementando as informações anteriores, o estudo de Antoon *et al.* (2015), destaca a que origem infecciosa é majoritariamente bacteriana das FOI prevalente nos países em desenvolvimento, o que se diferencia da origem infecciosa da FOI em países desenvolvidos, que é em sua maioria viral. Além disso, o estudo também enfatiza a necessidade de descartar a pseudo-FOI, caracterizada por episódios repetidos de infecções auto limitadas e benignas, antes do diagnóstico. Em adição, os autores recomendam que a avaliação laboratorial inicial inclua hemograma, urinálise, urocultura, hemocultura, painel metabólico básico e testes de função hepática. Vale ressaltar que há um melhor prognóstico de FOI em crianças em detrimento de adultos, devido às diferenças nas suas causas.

Em suma, a FOI clássica apresenta cinco causas principais: infecções, neoplasias, doenças do tecido conjuntivo, outras doenças e doenças não diagnosticadas, sendo que as infecções variam de 43 a 65% dos casos. Ressaltando que a FOI por infecções está mais relacionada a países subdesenvolvidos, com recursos

limitados. Já nos países desenvolvidos ou mais ricos prevalecem causas não infecciosas, como neoplasias e distúrbios vasculares do colágeno. Além disso, constatou-se que tuberculose, brucelose, riquetsiose, infecção por HIV e febre tifoide foram as principais infecções adquiridas na comunidade pela FOI clássica, doenças que necessitam de tratamento antimicrobiano urgente, dado o grau de fatalidade que propiciam (ERDEM *et al.*, 2023).

Ademais, conforme mencionado, é essencial uma boa anamnese e a realização de testes laboratoriais e de imagem para uma melhor investigação de causas de FOI, de modo que, apesar das infecções ainda serem responsáveis pela maioria dos casos de aparecimento do quadro, houve uma queda nas etiologias infecciosas, o que provavelmente reflete a melhoria da capacidade de diagnóstico precoce, em vez de alterações na incidência da doença (LONG, 2016).

Por fim, corroborando com os estudos mencionados, foi realizada uma avaliação das consequências da duração dos sintomas decorrentes da FOI entre os pacientes que receberam um diagnóstico final, que constatou como causa mais frequente os distúrbios inflamatórios não infecciosos, independente da duração dos sintomas. Mesmo assim, é reiterada a necessidade de melhora dos métodos diagnósticos, como forma de identificação de outras causas (BETRANS *et al.*, 2022).

## CONCLUSÃO

Com base nessa análise, conclui-se que a FOI é um desafio diagnóstico que demanda diretrizes cada vez mais consistentes e atualizadas, visto que ainda apresentam divergências importantes. Em sua abordagem, deve-se ressaltar a importância de uma anamnese atenta e

detalhada, tal qual o exame físico, que deve ser feito de forma minuciosa com o objetivo de esclarecer o diagnóstico. Após essa conduta, há um importante dilema sobre o que deve ser feito na prática clínica, evidenciando a falta de consenso de diretrizes. Há vertentes que demonstram melhores resultados com o uso do PET/CT, por ser um exame não invasivo e inespecífico, além de requerimento de exames laboratoriais. No entanto, exames de rotina, como por exemplo o hemograma e a análise de urina, ainda apresentam divergências nas diretrizes internacionais de quando ser executado, dificultando a decisão na prática. Ressalta-se que os principais estudos sobre o uso do PET/CT na FOI foram realizados em países desenvolvidos, sendo este exame pouco disponível no sistema público de saúde brasileiro. Porém, outros profissionais optam pelo uso de terapia medicamentosa de forma precoce, com o uso de antibióticos e corticosteroides, como forma de diminuir os sintomas e melhorar o quadro clínico. Isso, porém, “máscara” os principais sintomas que permitem a identificação da causa da doença em curso.

Em suma, este estudo sobre a FOI mostra a necessidade da construção de uma diretriz única, que defina de forma prática e simplificada, o caminho que deve ser tomado na prática para um melhor diagnóstico e tratamento efetivo. Visto o grande número de casos presentes na faixa pediátrica, a grande quantidade de diagnósticos possíveis e etiologias distintas, ressalta-se também, a necessidade de mais estudos sobre o papel dos exames complementares no diagnóstico e o tempo correto de seu requerimento, visando uma padronização e levando em consideração a real utilidade de exames invasivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKPEDE, G.O. & AKENZUA, G.I. Aetiology and management of children with acute fever of unknown origin. *Paediatric Drugs*, v. 3, n. 3, p. 169, 2001. <https://doi.org/10.2165/00128072-200103030-00002>.

AL-TONBARY, Y.A. *et al.* Nosocomial infections and fever of unknown origin in pediatric hematology/oncology unit: a retrospective annual study. *World Journal of Pediatrics*, v. 7, n. 1, p. 60, 2010. <https://doi.org/10.1007/s12519-010-0212-1>.

ANTOON, J.W. *et al.* Etiology and Resource Use of Fever of Unknown Origin in Hospitalized Children. *Hospital Pediatrics*, v. 8, n. 3, p. 135, 2018. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2017-0098>.

ANTOON, J.W. *et al.* Pediatric Fever of Unknown Origin. *Pediatrics in Review*, v. 36, n. 9, p. 380, 2015. <https://doi.org/10.1542/pir.36-9-380>.

BETRAINS, A. *et al.* Etiological spectrum and outcome of fever and inflammation of unknown origin. Does symptom duration matter? *European Journal of Internal Medicine*, v. 106, p. 103, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.10.002>.

CHAMROONRAT, W. PET/Computed Tomography in the Evaluation of Fever of Unknown Origin and Infectious/Inflammatory Disease in Pediatric Patients. *PET Clinics*, v. 15, n. 3, p. 361, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2020.03.002>.

CHIEN, Y.L. *et al.* Clinical approach to fever of unknown origin in children. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, v. 50, n. 6, p. 893, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.007>.

CHUSID, M.J. Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatric Clinics of North America*, v. 64, n. 1, p. 205, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.08.014>.

CHO, C.Y. *et al.* Clinical analysis of fever of unknown origin in children: A 10-year experience in a northern Taiwan medical center. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, v. 50, n. 1, p. 40, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.01.001>.

CUNHA, B.A. *et al.* Recurrent fever of unknown origin (FUO): aseptic meningitis, hepatosplenomegaly, pericarditis and a double quotidian fever due to juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Heart Lung*, v. 41, n. 2, p. 177, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2011.01.002>.

DAYAL, R. & AGARWAL, D. Fever in Children and Fever of Unknown Origin. *Indian Journal of Pediatrics*, v. 83, n. 1, p. 38, 2016. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1724-4>.

ERDEM, H. *et al.* Classical fever of unknown origin in 21 countries with different economic development: an international ID-IRI study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 42, n. 4, p. 387, 2023. <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04561-5>.

GRAAF, S. *et al.* Fever without a source in children: international comparison of guidelines. *World Journal of Pediatrics*, v. 19, n. 2, p. 120, 2023. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00611-8>.

LONG, S.S. Diagnosis and management of undifferentiated fever in children. *Journal of Infection*, v. 72, Suppl, p. S68, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.025>.

NYGAARD, U. *et al.* Unexplained fever in children-Benefits and challenges of FDG-PET/CT. *Acta Paediatrica*, v. 111, n. 11, p. 2203, 2022. <https://doi.org/10.1111/apa.16503>.