

FEBRE DE ORIGEM A ESCLARECER EM PUERPÉRIO COMPLICADO

THIESEN, Wanessa Klock¹
CARDOSO, Marcelo Pontual²
LUNARDI, Alberto Angelo Sordi³
GHIGGI, Gabriela Eduarda Konig⁴
GONÇALVES, Altino Josué Junior⁵

RESUMO

Febre de origem indeterminada permanece um dos mais desafiadores diagnósticos em medicina. É definida como temperatura corporal maior ou igual a 38,3 °C com duração mínima de três semanas sem um diagnóstico estabelecido, apesar de investigação apropriada. A epidemiologia é ampla e dependente da etiologia, idade, geografia, exposição ambiental e status imune. Em países em desenvolvimento, a etiologia infecciosa é mais prevalente, enquanto em países desenvolvidos, as causas mais prováveis são devido às doenças inflamatórias não infecciosas. Descreve-se o caso clínico de uma paciente de 31 anos de idade, com quadro febril inexplicado instalado após uma semana da realização de cesárea de emergência. Nos exames laboratoriais apresentava leucocitose com desvio à esquerda, com hemocultura e urocultura negativas. Ao ultrassom pélvico transvaginal: Útero aumentado de volume com fundo ao nível da cicatriz umbilical. Cavidade endometrial com pequena quantidade de líquido e coágulos, sem conteúdo expansivo no interior, endométrio fino e ausência de coleções. A paciente foi submetida à extensa avaliação clínica e cirúrgica em busca do esclarecimento da origem do quadro febril, porém este permaneceu inexplicado.

PALAVRAS-CHAVE: Febre de origem indeterminada. Febre. Puerpério complicado.

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN IN COMPLICATED POSTPARTUM

ABSTRACT

Fevers of unknown origin remain one of the most difficult diagnostic challenges in medicine. It is defined as body temperature higher or equal than 38.3°C that lasts for more than three weeks with no obvious source despite appropriate investigation. Epidemiology is broad and depends on the etiology, age group, geography, environmental exposure and immune status. In developing countries, infectious etiology is more prevalent, while in developed countries the most likely cause is due to non-infectious inflammatory disease. We report the case of a 31-year-old woman with an unexplained fever after one week of emergency cesarean section. Laboratory tests showed left-sided leukocytosis with negative blood culture and urine culture. A transvaginal pelvic ultrasound: Uterus enlarged with fundus at the level of the umbilical scar. Endometrial cavity with a small amount of fluid and clots, without expansive content inside; thin endometrium and absence of collections. The patient underwent an extensive clinical and surgical evaluation to clarify the origin of the fever, but it remained unexplained.

KEYWORDS: Fevers of unknown origin. Fever. Complicated postpartum.

1. INTRODUÇÃO

“Febre de origem indeterminada (FOI) foi descrita pela primeira vez por Petersdorf e Beeson em 1961. Foi definida como temperatura de 101 F (38,3 °C) ou maior com uma duração mínima de

¹Aluna do oitavo período de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz – FAG. Email: wanessakt@hotmail.com

²Professor orientador e Docente da disciplina de Obstetrícia do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz – FAG. Email: mpcardoso@fag.edu.br

³Aluno do oitavo período de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz – FAG. Email: albertosordilunardi@hotmail.com

⁴Aluna do oitavo período de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz – FAG. Email: gabriela_ghiggi@hotmail.com

⁵Aluno do oitavo período de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz – FAG. Email: junior.ajgj@gmail.com

três semanas sem um diagnóstico estabelecido, após uma semana de intensiva investigação hospitalar” (BROWN; FINNIGAN, 2018).

As quatro categorias de potenciais etiologias da febre de origem indeterminada são clássica, nosocomial, imunodeficiente e relacionado ao vírus da imunodeficiência humana. Os quatro subgrupos de diagnósticos diferenciais da febre de origem indeterminada são infecções, malignidades, condições autoimunes e miscelânea (ROTH *et al*, 2003, p. 154).

“Apesar de extensos trabalhos e avanços diagnósticos, até 51% dos casos de febre de origem indeterminada permanecem sem diagnóstico” (BLEEKER-ROVERS *et al*, 2007, p. 45).

Segundo Unger *et al* (2016), mesmo com métodos diagnósticos modernos e possibilidades terapêuticas avançadas, apesar e talvez por causa de sua baixa prevalência, a FOI permanece como um dos desafios não resolvidos da medicina.

Dessa forma, espera-se que a realização desse estudo contribua para o conhecimento científico e aprimoramento dos diagnósticos de febre de origem indeterminada, sobretudo para que se torne uma patologia de conhecimento bem disseminado no meio médico.

A partir disso, o presente estudo tem por finalidade identificar quais são as principais etiologias conhecidas para febre de origem indeterminada em adultos e qual a conduta diante desses casos clínicos.

Esse trabalho tem com objetivo analisar a literatura médica de melhor qualidade sobre o assunto, correlacionando o caso clínico com as bases teórico-científicas existentes sobre o diagnóstico e tratamento dessa afecção.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FEBRE DE ORIGEM INDETERMINADA: DEFINIÇÃO

“Em 1961, Petersdorf e Beeson definiram febre de origem indeterminada como um estado de doença febril por mais de três semanas, com temperatura corporal maior que 38,3 °C em várias ocasiões e diagnóstico incerto após uma semana de estudo em hospital”. (UNGER *et al*, 2016, p. 7).

Em 1991, Durack e Street iniciaram duas mudanças maiores na definição original. Primeiro, eles recomendaram quatro diferenciações sobre as quatro classes de FOI: clássica, como foi originalmente definida por Petersdorf e Beeson, FOI nosocomial, FOI neutropênica e FOI associada ao HIV. (UNGER *et al*, 2016, p. 9).

“Além disso, Durack e Street propuseram uma evolu o diagnóstica mínima de três visitas de pacientes não internados ou três dias de investiga o intra-hospitalar antes de ser classificada como FOI”. (UNGER *et al*, 2016, p. 14).

Hoje, devido ao avanço tecnológico permitindo evolu o sofisticada de pacientes não internados, uma semana de investiga o intra-hospitalar não é mais necessária. Contudo, experts sugerem que uma série de testes iniciais devam ser realizados e não devem ser revelados para o estabelecimento do diagnóstico da FOI. Esses testes são história compreensiva, exame físico repetido, contagem completa sanguínea com diferencial, três culturas sanguíneas (de diferentes sítios, com várias horas de diferença e antes do início da terapia ant biotica, se indicada), raio x de tórax, completo painel metabólico (incluindo testes de fun o hepática), que devem ser seguidas de sorologias hepáticas, se anormal, urinálise com microscopia e urinocultura, taxa de sedimenta o eritrocit ria, anticorpos antinucleares, fator reumatoide, citomegalovírus IgM anticorpos ou detec o do vírus no sangue, teste de anticorpo heterofilo, teste cutâneo de tuberculose, teste de anticorpo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e tomografia computadorizada de abd men. (BROWN; FINNIGAN, 2018, p. 111).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

“A epidemiologia da FOI continua em mudança desde o clássico estudo de Petersdorf e Beeson em 1961”. (WHITEHEAD; DAVIDSON, 1997, p. 14).

A epidemiologia da FOI   ampla e depende da etiologia, idade, geografia, exposi o ambiental e status imune/HIV. Em países em desenvolvimento, a etiologia infecciosa da FOI   mais prevalente, enquanto que em países desenvolvidos a FOI   provavelmente devido a doenças inflamatórias não infecciosas. (BROWN; FINNIGAN, 2018, p. 414).

“A clínica e a visão epidemiológica da FOI estão em constante mudança. As causas e diferentes abordagens adotadas para definir o diagnóstico são amplamente investigadas na literatura”. (JAFARI *et al*, 2018, p. 111).

2.3 ETIOLOGIA

Segundo Unger *et al* (2016), a literatura existente sugere uma classifica o de causas clássicas da FOI em quatro categorias etiológicas: infecciosa, neoplasias, doenças não infecciosas inflamatórias e condi es de miscelânea. Alguns autores consideram não diagnosticada/idiopática como a quinta categoria de FOI, contabilizando em torno de 10- 50% dos casos.

De acordo com Kazanjian (1992), das muitas doenças infecciosas que são associadas a FOI, tuberculose (especialmente em sítios extrapulmonares) e abscessos abdominais ou pélvicos são as mais comuns.

Segundo Roth *et al* (2003), outras causas da etiologia infecciosa da FOI são abscessos dentários, endocardite, osteomielite, sinusite, citomegalovírus, infecção pelo vírus Epstein-Barr, vírus da imunodeficiência humana, doença de Lyme, prostatite e sinusite.

Segundo Roth *et al* (2003), a malignidade tem sido considerada uma causa etiológica comum a ser considerada em pacientes idosos. Malignidades que às vezes são difíceis de diagnosticar, como leucemias crônicas, linfomas, carcinomas de células renais e câncer metastático, frequentemente são encontrados em pacientes com FOI.

De acordo com Hersch *et al* (2014), podem ser causa de FOI as seguintes doenças não infecciosas inflamatórias: doenças do tecido conjuntivo, doença de Still do adulto, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença granulomatosa, doença de Crohn, sarcoidose, síndromes vasculares, arterite de células gigantes e polimialgia reumática. Já em relação às outras etiologias, a FOI pode ter as seguintes causas: induzida por drogas, febre factícia, doença tromboembólica e tireoidite.

2.4 CLASSIFICAÇÃO DA FOI

As quatro categorias de etiologia potencial da FOI são centradas no subtipo do paciente: clássica, nosocomial, imunodeficiente e associado ao HIV. Cada grupo possui um diagnóstico diferencial baseado nas características e vulnerabilidades e, portanto, um processo de evolução diferente. (ROTH *et al*, 2003, p. 41).

2.4.1 Clássica

Segundo Roth *et al* (2003), a categoria clássica inclui pacientes com os critérios originais de FOI, com uma nova ênfase na evolução ambulatorial desses pacientes previamente saudáveis. As causas mais comuns de FOI clássica são infecção, malignidade e doença vascular do colágeno.

2.4.2 Nosocomial

Segundo Roth *et al* (2003), FOI nosocomial é definida como febre em várias ocorrências em paciente que esteve hospitalizado por pelo menos 24 horas ou que não tenha manifestado uma causa óbvia de infecção que pudesse estar presente antes da admissão. O mínimo de três dias de evolução sem estabelecimento da causa da febre é necessário para o diagnóstico. Condições que causam FOI nosocomial incluem tromboflebite séptica, embolia pulmonar, *Clostridium difficile*, enterocolite e febre induzida por drogas.

2.4.3 Imunodeficiente (neutropênico)

Segundo Roth *et al* (2003), é definida como febre recorrente em paciente com contagem de neutrófilos igual ou menor que 500 mm³ ou que por três dias sem estabelecer uma etiologia para a febre. Na maioria desses casos, a febre é causada por uma infec o bacteriana oportunista.

2.4.4 Associada ao HIV

Segundo Roth *et al* (2003), é definida como febre recorrente por mais de quatro semanas em um paciente não internado ou por três dias em paciente hospitalizado com infec o pelo HIV.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho foi submetido ao Comit  de  tica em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Faculdade Assis Gurgacz (CEP/FAG) e foi aprovado sob o parecer, número de CAAE 16408719.9.0000.5219.

Utilizou-se de metodologia qualitativa, descritiva e longitudinal e tem como base a análise de prontuário médico, relatórios técnicos e exames realizados pela paciente, relativo ao caso de febre de origem indeterminada, no Hospital São Lucas (HSL), na cidade de Cascavel – PR.

4 RELATO DE CASO

Trata-se de um trabalho de relato de caso clínico envolvendo um paciente, 31 anos, sexo feminino, raça negra, casada, evangélica, do lar, natural do Haiti e residente em Cascavel – PR. A paciente, gestante de gemelares dicori nicos e diamni ticos, com idade gestacional de 36 semanas e 1 dia, veio encaminhada de outro Serviço para avalia o da vitalidade fetal, devido a pico hipertensivo (160x80 mmHg), que evoluiu para sonolência e vertigem, no dia 28 de dezembro de 2018.   admissão, apresentava-se assintomática, com movimentos e batimentos card iacos fetais presentes. O exame laboratorial de admissão apontava Hemoglobina 10,2 g/dL, Hematócrito 31,1%,  cido úrico 7,7 g/dL e Plaquetas 85.000, e devido a suspeita de Síndrome HELLP, realizou-se cesárea de caráter emergente.

A paciente era portadora de doença hipertensiva específica da gravidez. Negou cirurgias prévias. Estava em uso de metildopa 250 mg 8/8 horas.

Histórico ginecológico: Gesta 2, parto normal 1, aborto 0. Negou tabagismo e etilismo. Após cesárea de emergência, paciente foi monitorizada em unidade de terapia intensiva (UTI) por quatro dias, período em que apresentou picos hipertensivos importantes, refratários à terapia medicamentosa. Associado ao quadro, a paciente apresentou piora dos exames laboratoriais, em especial hemoglobina, hematócrito e plaquetas, necessitando de transfusão de cinco concentrados de hemácias.

No sétimo dia pós-operatório, paciente apresentou dois picos febris (38,7 e 38,9°C), novo episódio hipertensivo (150x90 mmHg) e leucocitose com desvio à esquerda, com hemocultura e urocultura negativas. Ao ultrassom pélvico transvaginal: Útero aumentado de volume com fundo ao nível da cicatriz umbilical. Cavidade endometrial com pequena quantidade de líquido e coágulos, sem conteúdo expansivo no interior. Endométrio fino. Ausência de coleções.

Iniciou-se terapia antibiótica com esquema Cefepime e Metronidazol no oitavo dia pós-operatório, devido a novo pico febril inexplicado (38,5 °C). Paciente seguiu apresentando picos febris importantes no nono, décimo e décimo primeiro dia pós-operatório; neste último, tomografia computadorizada de abdômen com contraste apresentou útero de volume aumentado e heterogêneo, líquido hipodenso organizado e inflamado na pelve, parauterino à direita.

Houve piora dos exames laboratoriais, com queda de hemoglobina e hematócrito, e aumento bastante significativo de leucócitos, plaquetas, proteína C reativa e lactato desidrogenase. Nos dias subsequentes, ainda apresentando picos febris inexplicáveis, iniciou-se esquema com Ciprofloxacino, mantendo o esquema anterior com Cefepime e Metronidazol. À tomografia computadorizada, houve aumento de espessura da coleção de parede abdominal, com volume estimado de 70 ml, o que motivou a realização de laparotomia exploratória e drenagem de hematoma submuscular retroabdominal. Após a realização dos procedimentos citados, a paciente apresentou novos episódios febris (média de 38,8 °C) nos dias subsequentes, sendo associada Gentamicina ao esquema terapêutico, sem melhora da febre.

No décimo nono dia pós-operatório, paciente permaneceu afebril por mais de 24 horas, momento em que foi suspenso o esquema antibiótico de Cefepime, Metronidazol e Gentamicina. A paciente permaneceu afebril e internada na unidade hospitalar por mais oito dias para observação de anormalidades laboratoriais que ainda se mantinham, como diminuição de hemoglobina e hematócrito, mas com normalização de leucócitos e plaquetas. Após vinte e oito dias de internação, a paciente recebeu alta, com resolução do quadro febril, porém sem esclarecimento clínico de sua causa.

5 ANÁLISES E DISCUSSÃO

A evolu o primária de um paciente com FOI deveria começar com uma história detalhada. [...] A história inclui o começo dos sintomas e a mudança da severidade deles durante o tempo, outros sinais e sintomas emergindo ou desaparecendo durante o curso e especialmente o acompanhamento de qualquer sinal ou sintoma (rash, cefaleia ou dor abdominal). (KAYA *et al*, 2013, p. 124).

“Na maioria das vezes, o teste diagnóstico foi guiado por anormalidades encontradas durante o exame físico ou durante os exames laboratoriais de rotina. Em muitos casos, essas descobertas cruciais tornaram-se evidentes apenas na fase tardia da doença febril” (KANZANJIAN, 1992, p. 23).

De acordo com Unger *et al* (2016), várias abordagens com protocolo organizado de diagnóstico j i foram publicados e sugerem individualiza o dos algoritmos; é obviamente impossível realizar todos os testes em todos os pacientes, mas a história do paciente e exame físico são cruciais naqueles que apresentam doença febril desconhecida.

Determinar quais medicamentos e outras substâncias o paciente está utilizando também são chave elementar da história. O uso impróprio de antib ticos pode mudar o curso da doença e ainda dificultar o diagnóstico. Antipir ticos, esteroides e antiinflamatórios não esteroidais podem afetar o curso e o padrão da febre. Por outro lado, qualquer droga utilizada pelo paciente pode ser a causa da febre. (KAYA *et al*, 2013, p. 141).

Segundo Kaya *et al* (2013), o estudo laboratorial deve incluir uma contagem completa sanguínea com diferenciais, cultura sanguínea, exames rotineiros sanguíneos, incluindo enzimas hepáticas e bilirrubina, velocidade de hemossedimenta o, prote ina C reativa, sorologias hepáticas (se as enzimas hepáticas estiverem anormais), urinan lise incluindo exame microscópico, urinocultura e raio x de tórax.

Os métodos de imagem devem ser organizados em primeiro e segundo passo. O primeiro passo são requerimento mínimo para o diagnóstico e consiste em estudo clássico de raio x e ultrassonografia; o segundo passo são mais específico, exames de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética. (KAYA *et al*, 2013, p. 41).

Brown e Finnigan (2018, p. 98) afirmam que: “Não há um contorno nítido sobre a abordagem diagnóstica da FOI. Por meio da história com foco na etiologia mais provável baseada nos sintomas do paciente, essa são a chave para identificar a origem da FOI. Informa es sobre doenças prévias, sintomas localizados, consumo de álcool, uso de medica es, exposi es ocupacionais e a animais, viagens e doenças familiares não devem ser esquecidas”.

“Por não existirem *guidelines* sobre a abordagem do paciente febril, a maioria das recomendações avaliativas são baseadas em opiniões de experts”. (KNOCKAERT *et al*, 2003, p. 414).

“Quando a história, o exame físico e os estudos básicos sugerem certa doença, procedimentos invasivos podem ser necessários para diagnosticar ou confirmar diagnóstico presumido”. (KAYA *et al*, 2013, p. 147).

Antibióticos podem atrasar o diagnóstico de algumas infecções ocultas. Glicocorticóides empíricos também não são indicados a não ser que tenha forte suspeita clínica de diagnóstico específico reumatológico. Entretanto, em casos de pacientes em condições deteriorantes, a terapêutica empírica com antibióticos, esteroides ou agentes antituberculosos deve ser considerada. (UNGER *et al*, 2003, p. 89).

“Consultas com subespecialistas (como infectologista, reumatologista, hematologista ou oncologista) são apropriadas em qualquer momento da avaliação”. (HERSCH *et al*, 2014, p. 71).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

“Apesar de extensos trabalhos e avanços diagnósticos, até 51% dos casos de febre de origem indeterminada permanecem sem diagnóstico”. (BLEEKER-ROVERS *et al*, 2007, p. 85).

Segundo Unger *et al* (2016), mesmo com métodos diagnósticos modernos e possibilidades terapêuticas avançadas, apesar e talvez por causa de sua baixa prevalência, a FOI permanece como um dos desafios não resolvidos da medicina.

REFERÊNCIAS

BLEEKER-ROVERS, C. P. *et al* A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. **Medicine**, v. 86, n. 1, p. 26-38, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220753> . Acesso em: 18 out. 2019.

BROWN, I; FINNIGAN, N. A. Fever of Unknown Origin (FUO). In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532265> . Acesso em: 18 out. 2019.

HERSCH, E. C.; OH, R. C. Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults. **American family physician**, v. 90, n. 2, p. 91-96, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077578> . Acesso em: 18 out. 2019.

JAFARI, S. *et al* Epidemiology of Causes of Fever of Unknown Origin in an Academic Center: A Five-Year Evaluation from 2009 to 2014. **Archives of Clinical Infectious Diseases**, n. In Press, 2018. Disponível em: <https://archcid.com/en/articles/69608.html> . Acesso em: 18. out. 2019.

KAZANJIAN, P. H. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. **Clinical infectious diseases**, v. 15, n. 6, p. 968-973, 1992. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1457669>. Acesso em: 18. out. 2019.

KAYA, A. *et al* The management and the diagnosis of fever of unknown origin. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 11, n. 8, p. 805-815, 2013.

KNOCKAERT, D. C.; VANDERSCHUEREN, Steven; BLOCKMANS, D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. **Journal of internal medicine**, v. 253, n. 3, p. 263-275, 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12603493>. Acesso em: 23. out. 2019.

ROTH, A. R *et al* Approach to the adult patient with fever of unknown origin. **American family physician**, v. 68, n. 11, p. 2223-2228, 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14677667>. Acesso em: 23. out. 2019.

UNGER, M. *et al* Fever of unknown origin (FUO) revised. **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 128, n. 21-22, p. 796-801, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5104815>. Acesso em: 23. out. 2019.

WHITEHEAD, T. C.; DAVIDSON, R. N. Pyrexia of unknown origin: changing epidemiology. **Current opinion in infectious diseases**, v. 10, n. 2, p. 134-138, 1997.