

CAPÍTULO 37

FEBRE SEM SINAIS DE INFECÇÃO

Mariane Araújo de Almeida¹
Paulo José Medeiros de Souza Costa²

DEFINIÇÃO

A febre ocorre pela ação de fatores pirogênicos sobre o centro termorregulador hipotalâmico, representando uma resposta a estímulos que é mediada pelo sistema nervoso central (SNC), de forma a elevar o limiar térmico e a desencadear respostas metabólicas de produção e de conservação do calor. Ela é um dos sintomas mais frequentes da faixa etária infantil e pode ser definida como a elevação da temperatura axilar acima de 37,8°C, sendo um dos principais motivos pelos quais as unidades de pronto atendimento pediátrico são procuradas. Na maioria das vezes, encontra-se um foco infeccioso responsável por esse sintoma; no entanto, quando uma anamnese completa, aliada a um exame físico, não consegue identificar a fonte específica da febre em torno dos 39°C em uma criança saudável, na faixa dos três meses aos três anos de idade, pode-se classificar este quadro como doença da febre sem fonte, ou Febre Sem Sinais de Localização (FSSL), que possui início agudo, duração inferior a sete dias e não tem causa definida (ALLEN *et al.*, 2022).

¹ Graduanda do 4º ano do curso de medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

² Médico pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Especialista em hematologia e hemoterapia pelo Hemocentro do Ceará/Universidade Federal do Ceará (HEMOCE/UFC). Título de especialista em pediatria POR ONDE. Mestre em Saúde da Criança pela UFAL. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe. Doutorado em Ciências pela Pós-Graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professor Titular do Núcleo de Saúde Materno-Infantil e do Adolescente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), lecionando na graduação e na pós-graduação lato e stricto sensu.

A avaliação da criança febril depende da sua faixa etária, uma vez que, com idade inferior a 36 meses, o sistema imunológico encontra-se menos desenvolvido. Assim, essa parcela é mais suscetível a quadros de DBG (Doença Bacteriana Grave). Esse cenário inclui a perspectiva de infecção oculta, como ITU (Infecção do Trato Urinário), BO (Bacteremia Oculta) que diz respeito à presença bacteriana em hemocultura sem que haja infecção detectada e com raro achado clínico, pneumonia, meningite bacteriana, artrite séptica, osteomielite, celulite e sepse, por exemplo. Pacientes pediátricos com imunodeficiência, que estejam em uso de imunossupressor ou com síndrome nefrótica (SN), neoplasia, imunodeficiências congênitas e aids, devem ser avaliados quanto à DBG, independente do seu estado geral (JUNIOR *et al.*, 2017).

FISIOPATOLOGIA

À luz do conhecimento dos mecanismos relacionados à ocorrência da febre, pode-se entendê-la como o resultado de um encadeamento de eventos que se inicia a partir da síntese e da liberação de interleucina (IL)-1, IL-6, interferon-alfa, fator de necrose tumoral, dentre outras citocinas pirogênicas endógenas, as quais entram no sangue e são conduzidas até o hipotálamo anterior, local em que induzem um aumento brusco na síntese de prostaglandinas, com destaque para a prostaglandina E2 (PGE2). Esse processo provoca aumento do ponto de ajuste hipotalâmico no que concerne à temperatura corporal. (WARD *et al.*, 2022)

Assim, os estímulos pirogênicos atuam no organismo humano, em sua maioria, a nível dos receptores toll-like (TLR) que são proteínas transmembranas do sistema imune, intensamente conservadas, as quais têm função importante na detecção e no reconhecimento de patógenos microbianos, além de gerar sinais essenciais à produção de proteínas e de citocinas pró inflamatórias (BRANDÃO, 2021).

A ativação dos TLR, que se expressam em neutrófilos, macrófagos, monócitos e células dendríticas ativam a cascata inflamatória, o que resulta na

produção de fator nuclear- κ B (NF- κ B), responsável pela indução de citocinas inflamatórias como os pirogênicos endógenos. (OWEN *et al.*, 2018). Ainda nesse contexto, sabe-se que a IL-1 é uma molécula eficaz na sinalização entre células do sistema imune, principalmente entre macrófagos e linfócitos B e T, além de ser estimuladora da síntese de cicloxigenase-2 (COX-2), produtora da prostaglandina E2 (PGE2) (OWEN *et al.*, 2018).

Ao mesmo tempo em que há esta ação promotora da febre, existem mecanismos que evitam a elevação da temperatura corporal de maneira demasiada. A relevância e o período de duração da febre estão sob o controle de antipiréticos endógenos, dentre os quais se encontram as citocinas, os glicocorticoides e os neuropeptídeos.

As proteínas de choque térmico (HSP) que se expressam por meio de respostas celulares diante de estímulos de stress, são capazes de interagir com proteínas vitais em estado de desnaturação, com o intuito de preservá-las ou de promover a eliminação dessas substâncias da célula. As HSP são classificadas conforme o seu peso molecular, de maneira que a HSP60 e a HSP70 são as mais avaliadas em relação à febre. Os mecanismos antipiréticos são extremamente pertinentes no quesito de fisiopatologia da febre, uma vez que temperaturas corporais acima de 40°C promovem alto risco de lesão celular de modo irreversível e a partir de 41 a 42°C de febre as células neuronais são lesionadas (BARTFAI *et al.*, 2010).

ETIOLOGIA

As causas da FSSL englobam o risco de infecções ocultas, como infecção do trato urinário, bacteremia oculta e pneumonia clinicamente oculta, que se encaixam no conceito de DBM (Doença Bacteriana Grave). Além disso, vale ressaltar, diante do contexto atual, que a febre sem sinais localizatórios foi caracterizada em lactentes febris portadores da COVID-19, apesar de não ter sido relatada com frequência em crianças pequenas infectadas pelo SARS-CoV-2 (ALLEN *et al.*, 2022).

Infecção do Trato urinário (ITU): Comumente encontrada em bebês febris e em crianças pequenas, relacionando-se a fatores demográficos como sexo, idade e estado de circuncisão, a ITU pode evoluir rumo a uma infecção bacteriana grave que aumenta o risco de lesão renal permanente. Além disso, essa infecção pode se manifestar apenas como um quadro febril em crianças menores de 2 anos. A bactéria mais isolada neste sítio é a *E. coli*, seguida pela *Klebsiella sp.* e pela *Enterobacter sp.* Os fatores de risco envolvem sinais diferentes em relação ao sexo da criança. Em meninas: ser menor de 12 meses de idade, apresentar temperatura maior que 39°C, ser da etnia branca e ter ausência de outro foco de febre, enquanto permanece por mais de 2 dias. Em meninos, a prevalência de ITU é maior em lactentes com menos de 6 meses de idade, com temperatura maior que 39°C, febre por mais de 1 dia, ausência de outro foco de febre e raça não branca; outro agravante é a não circuncisão, que eleva em 20 vezes o risco de ITU em relação aos meninos circuncidados (ALLEN *et al.*, 2022).

Bacteremia Oculta: O isolamento de um patógeno bacteriano em uma hemocultura realizada em uma criança febril, aparentemente estável, é definido como bacteremia oculta. Sendo assim, o risco de BO em pacientes pediátricos depende da circunstância de sua imunização (JUNIOR *et al.*, 2017). Em crianças completamente imunizadas que apresentam FSSI, tem-se uma incidência <1%, comprovando que essa proteção ocorreu mediante o recebimento de três doses de imunizações com vacinas conjugadas contra *S. pneumoniae* (PCV7, PCV10 ou PCV13), como também de no mínimo duas ou três doses de *H. influenzae* tipo b (Hib). Se forem usados esses preceitos, bebês com menos de seis meses de idade estarão imunizados de forma incompleta, apesar de alguns especialistas definirem como suficientes duas doses de PCV7 ou PCV13 no que tange à prevenção da infecção invasiva por *S. pneumoniae*. Já na parcela não imunizada ou incompletamente imunizada, com idade de 3 a 36 meses de vida e com temperatura > 39°C, antes da administração das vacinas conjugadas PCV7 ou PCV13 e Hib, o percentual apresentado foi de 3 a 11%. É válido pontuar que a partir do período em que a imunização de rotina com vacinas conjugadas foi ajustada, houve proteção até

para as crianças não imunizadas ou incompletamente imunizadas, tendo em vista o anteparo da imunidade de rebanho (ALLEN *et al.*, 2017).

Pneumonia Oculta: Por vezes não aparente, a pneumonia oculta pode ser definida como o diagnóstico radiológico de pneumonia em crianças sem sinais de sintomas respiratórios. Em um estudo observacional (BACHUR, PERRY e HARPER, 1999) realizado antes da imunização pneumocócica, uma porcentagem de 20 a 30% de mais de 270 crianças com idade inferior a 5 anos e temperatura em torno dos 39° C, que não apresentavam evidência clínica de pneumonia, mas que demonstraram um quadro leucocitário $\geq 20.000/\text{microL}$, foi encontrada pneumonia radiográfica. A associação entre leucocitose e pneumonia é comum, apesar dos avanços concernentes à vacina pneumocócica pós-conjugada (ALLEN *et al.*, 2017).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Diante de uma fonte de infecção oculta, os achados na anamnese podem ser sutis. Dessa maneira, o profissional deve estar atento e questionar o responsável acerca do estado geral da criança, que inclui a ingestão oral, a presença de comportamento letárgico ou irritável, mudanças nas atividades diárias e outros sintomas que podem estar associados. A pneumonia, por exemplo, pode ter início com tosse e dificuldade respiratória. No que tange às crianças maiores e capazes de verbalizar sobre seu estado, deve-se perguntar acerca de frequência miccional, disúria, dor abdominal, dor nas costas ou incontinência de início recente, sintomas que sugerem Infecção do Trato Urinário (ITU). A atenuação da caminhada, do engatinhar, ou do movimento de uma extremidade pode apontar uma infecção agravante dos tecidos moles ou de estruturas ósseas. Além desses critérios, é válido atentar para condições subjacentes capazes de elevar o risco de quadros infecciosos graves, a exemplo da doença falciforme, imunodeficiência subjacente, imunocomprometimento induzido por drogas ou irregularidades anatômicas, como refluxo ureteral. Durante uma avaliação eficaz no exame físico, é possível que crianças que inicialmente apresentaram febre sem sinais

localizatórios manifestem achados sutis que sugerem fonte infecciosa; assim, é pertinente observar:

- Taquicardia sem explicação relacionada;
- Lesões na orofaringe, as quais permitem identificar quadros virais reconhecíveis, como gengivoestomatite causada por herpes;
- Taquipneia: oximetria de pulso ≤ 95 por cento, com aumento do trabalho respiratório destacado pelo batimento de asa do nariz, retrações ou uso de músculo acessório em pacientes pediátricos com pneumonia;
- Dor com palpação óssea ou amplitude de movimento articular;
- Informes cutâneos, a exemplo de petéquias, celulite ou exantema viral (ALLEN *et al.*, 2017).

DIAGNÓSTICO

A conduta dos testes diagnósticos em crianças de 3 a 36 meses de idade com quadro de febre sem sinais localizatórios varia de acordo com o estado de imunização.

Em crianças não imunizadas ou imunizadas incompletamente, que apresentem febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ sem foco para infecção, recomenda-se:

- Procalcitonina sérica (PCT).
- Hemograma completo (CBC) com diferencial.
- Hemocultura: em pacientes com procalcitonina $\geq 0,5$ ng/mL, contagem de leucócitos (WBC) $\geq 15.000/\text{microL}$ ou contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $\geq 10.000/\text{microL}$.
- Tira reagente de urina ou urinálise microscópica e cultura de urina
- Radiografia de tórax em crianças com leucócitos $\geq 20.000/\text{microL}$ (BARAFF *et al.*, 2000).

A PCT sérica apresenta precisão diagnóstica mais específica para doença bacteriana invasiva (bacteremia ou meningite) em crianças com febre

sem sinais localizatórios, quando comparada à contagem de leucócitos (CAN). Quando realizada, a PCT >0,5 ng/mL demonstra alta especificidade para doença bacteriana invasiva, o que a torna um teste útil e de característica rápida.

Em crianças imunizadas completamente, há um baixo risco de bacteremia oculta, portanto, entende-se que exames de sangue como hemograma, PCT ou proteína C reativa não são recomendados. Entretanto, não se pode descartar o risco de ITU, que permanece substancial mesmo nesta parcela infantil, e suporta testes rápidos por tira reagente de urina ou urinálise microscópica e cultura de urina (TRIPPELLA *et al.*, 2017)

TRATAMENTO

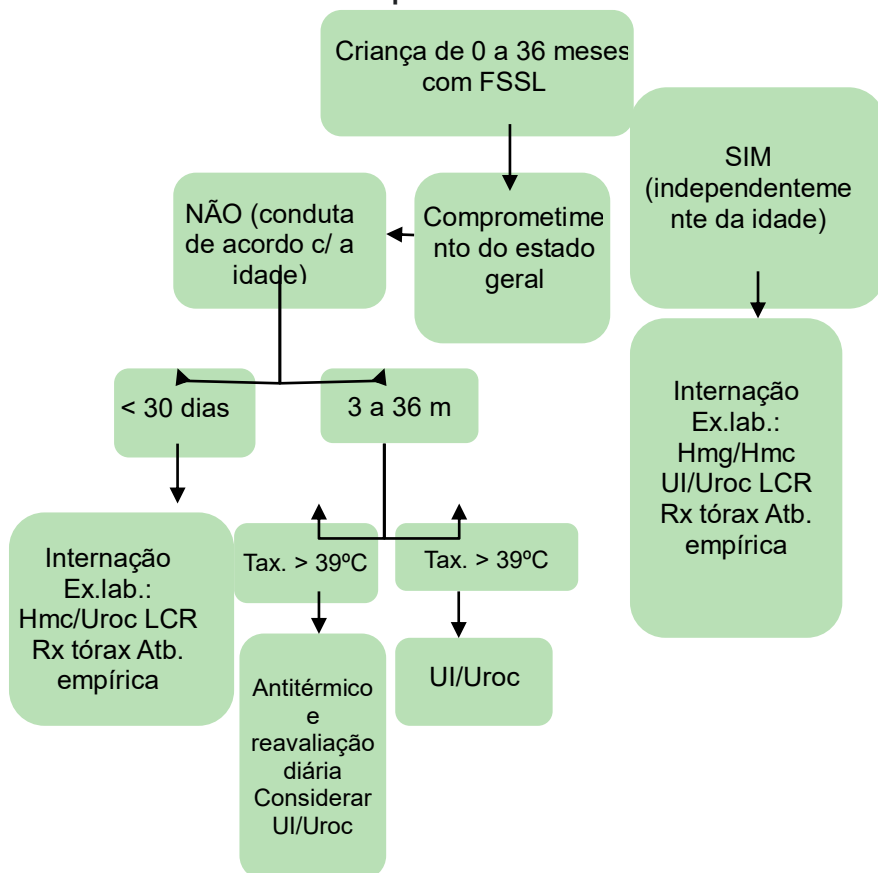
As intervenções em crianças com febre sem sinais localizatórios e vacinadas de maneira eficaz para hemófilos, pneumococo e meningococo passam a ser observacionais após exclusão de infecção urinária. Entretanto, as crianças sem vacinação completa devem ser avaliadas de maneira cuidadosa clínica e laboratorialmente, assim como é essencial que haja reavaliação diária quanto ao quadro da febre sem sinais localizatórios (BURNS *et al.*, 2017).

Se a criança estiver com comprometimento do estado geral, independentemente de sua idade, ela deve ser hospitalizada. A conduta da criança com FSSL sem comprometimento do estado geral é feita de acordo com sua idade, uma vez que cada grupo etário apresenta diferenças específicas em relação à etiologia, à gravidade e ao tipo de infecção bacteriana.

- Do RN (recém-nascido) até 3 meses incompletos: Caso apresente quadro de FSSL deve ser hospitalizado, submetido à investigação para sepse e receber antibioticoterapia até que seja obtido o resultado das culturas. Como terapêutica inicial, tem-se a cefalosporina de 3ª geração (cefotaxima ou ceftriaxona).

- Entre 3 e 36 meses: Nessa faixa etária, ocorre a divisão das crianças em dois grupos, a depender de sua temperatura axilar. Se a temperatura estiver $\leq 39^{\circ}\text{C}$, considera-se a coleta de sedimento urinário e urocultura, uma vez que quadros de infecção urinária são frequentes. Caso o resultado do exame esteja normal, deve-se seguir com observação clínica, reavaliação diária e utilização de antitérmicos conhecidos, até que se obtenha a resolução da febre ou a identificação do foco infeccioso. Se a temperatura estiver $> 39^{\circ}\text{C}$, inicia-se investigação laboratorial com coleta de sedimento urinário e urocultura com o intuito de afastar infecção urinária, e, se assim ocorrer, a coleta de exames de sangue e a radiografia de tórax são os próximos passos. Em crianças vacinadas com 2 ou mais doses para hemófilos, pneumococo e meningococo, deve-se optar pela reavaliação diária sem introdução de antibioticoterapia, visto que a taxa de bacteremia oculta nessa população é inferior a 1%. (BURNS *et al.*, 2017).

Figura 1 – Estratégia para avaliação e seguimento das crianças de até 36 meses com febre sem sinais localizatórios. Hmg: hemograma; Hmc: hemocultura; UI: infecção urinária; Uroc: urocultura; LCR: líquido cefalorraquidiano; Rx: radiografia; Atb: antibioticoterapia. Tax: temperatura axilar.



Fonte: Adaptado de BURNS *et al.* (2017).

REFERÊNCIAS

ALLEN, Coburn H *et al.* **Fever without a source in children 3 to 36 months of age: Evaluation and management.** 2022. *UpToDate*. Disponível em: <<https://bit.ly/3hf6Lzr>>. Acesso em: 02 nov. 2022.

BACHUR R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. **Ann Emerg Med** 1999; 33:166.

BARAFF, Larry J.. Management of fever without source in infants and children. **Annals Of Emergency Medicine**, [S.L.], v. 36, n. 6, p. 602-614, dez. 2000.

BARTFAI, Tamas *et al.* Fever. **The Scientific World Journal**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 490-503, 2010.

BURNS, Dennis Alexander Rabelo *et al.* **Tratado de Pediatria**: sociedade brasileira de pediatria. 4 ed., Barueri (SP): Manole, 2017.

BRANDÃO, SCS *et al.* Papel do imunometabolismo, receptores Toll-Like e ECA 2 na COVID-19. **Arq Asma Alerg Imunol.** 2021;5(1):66-78.

JUNIOR, Hany Simon *et al.* **PROEMPED**: programa de atualização em emergências pediátricas. 2. ed. São Paulo (SP): Secad, 2017. 175 p.

OWEN, Jones *et al.* **Kuby Immunology**. 8. ed. New York: W. H. Freeman, 2018.

TRIPPELLA, Giulia *et al.* Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a

systematic review and meta-analysis. **Expert Review Of Anti-Infective Therapy**, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 1041-1057, 2 nov. 2017

WARD, Mark A *et al.* **Fever in infants and children: Pathophysiology and management**. 2022. Disponível em: <<https://bit.ly/3DXf62v>>. Acesso em: 02 nov. 2022.