



É classificada em: clássica, nosocomial, associada à imunossupressão (transplantados e neutropênicos), associada ao HIV e febre recorrente ou episódica de origem indeterminada [1, 2].

I - ASSISTENCIAL

1. DIAGNÓSTICO

De forma geral, não existe fórmula ou roteiro para a realização de diagnóstico em FOI. A anamnese detalhada, com avaliação epidemiológica (antecedente de viagens, contato com animais ou pessoas doentes, vacinação nos últimos 30 dias) e medicamentosa, associada a exame físico minucioso e dirigido, é fundamental para a formulação de hipóteses e solicitação de exames complementares. [6]

1.1 Definição de Febre de origem indeterminada clássica (FOI clássica)	A definição da febre de origem determinada clássica corresponde à presença de febre (temperatura superior ou igual a 38,3°C), em diferentes ocasiões, durante mais de três semanas, permanecendo sem diagnóstico apesar de três consultas ambulatoriais ou pelo menos três dias de investigação em ambiente hospitalar. [1, 2, 3]
1.2 Definição de Febre de origem indeterminada nosocomial (FOI nosocomial)	Trata-se da presença da febre (temperatura superior ou igual a 38,3°C) em paciente hospitalizado, considerando que a infecção não estava presente no momento da admissão, muito menos no período de incubação. Além disso, é necessária a ausência de um diagnóstico etiológico durante três ou mais dias de investigação, incluindo dois dias de processamento de amostras para cultura.[4]
1.3 Definição de Febre de origem indeterminada associada a imunodepressão e neutropenia	No paciente com neutropenia, a FOI corresponde à presença de febre (temperatura superior ou igual a 38,3°C) em paciente apresentando contagem de neutrófilos inferior a 500 células/μl em sangue periférico ou contagem de neutrófilos inferior a 1500 células/μl com expectativa de queda em até dois dias. Além disso, é necessária a ausência de diagnóstico etiológico durante três ou mais dias de investigação, incluindo dois dias de processamento de amostra para cultura.[4, 5] No paciente transplantado, considera-se a febre como um valor de temperatura superior ou igual a 37,8°C, em pelo menos duas ocasiões em 24 horas, com duração de pelo menos três semanas, sem diagnóstico etiológico após três consultas ambulatoriais ou três dias de internação hospitalar, apesar da investigação por meio de métodos de imagem e microbiológicas.[4, 5]
1.4 Definição de Febre de origem indeterminada associada ao HIV	Define-se com a presença de febre (temperatura superior ou igual a 38,3°C) em paciente com sorologia positiva para HIV, que dura mais que quatro semanas sob regime ambulatorial e, no ambiente hospitalar, a duração deve superar três dias de investigação com diagnóstico incerto, incluindo dois dias de processamento de amostra para culturas. [1]
1.5 Definição de Febre recorrente ou episódica de origem indeterminada	Trata-se de uma FOI clássica que cursa com intervalos de pelo menos duas semanas sem manifestação do episódio febril e normalização do processo inflamatório.[1,2]

2. ESCORE DE RISCO

Não há escore de risco para FOI, pois dependerá da etiologia. De uma forma geral, a investigação diagnóstica pode variar entre 5 a 14 dias.

2. 1 EXAMES

Exames iniciais não invasivos e inespecíficos:

Hemograma, velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa, enzimas hepáticas (AST, ALT, Gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações), dosagem de eletrólitos (sódio, potássio, cálcio iônico e magnésio), função renal (ureia, creatinina), DHL, análise do sedimento urinário (urina tipo 1), radiologia simples de tórax, ultrassonografia de abdome total.

Solicitação de culturas de amostras clínicas dirigidas pela suspeita clínica (sangue, urina, vias aéreas):

Escarro com cultura para aeróbios e pesquisa de BAAR), sorologias de acordo com a suspeita clínica (HIV; hepatites virais A, B e C; citomegalovírus; mononucleose; toxoplasmose; sífilis, parvovírus B19, herpes 6, herpes 7, coxsackie A e B, etc), uso de metodologias moleculares como a reação em cadeia da polimerase (PCR) para micobactérias em amostras respiratórias (escarro), Metagenômica (sequenciamento), PCR ou antigenemia para CMV, testes autoimunes (pesquisa de autoanticorpos: FAN, fator reumatoide, anti-DNA nativo, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, ANCA).

Outros exames de imagem:

Ecocardiograma transesofágica para suspeita de endocardite, tomografia de tórax e abdome total com contraste, tomografia de crânio e seios da face. Se já tiver feito estes exames sem identificação de foco, utilizar PET-CT com ¹⁸F¹⁸FDG (fluorodeoxiglicose marcado com flúor 18) no acesso do corpo todo.

Pesquisa de marcadores tumorais:

CEA, alfa-fetoprotéina, CA15.3, CA19.9, antígeno tumoral da bexiga (BTA), PSA, CA125, calcitonina, tireoglobulina.

Métodos invasivos:

Biópsia hepática (positividade do diagnóstico em 45%), se hepatoesplenomegalia ou alteração nos testes de função hepática (especialmente, quando há aumento de fosfatase alcalina); aspirado, biópsia e cultura de medula óssea (positividade no diagnóstico entre 25% e 34%); biópsia de linfonodo ou pele (no caso da presença de lesões); análise quimio-citológica e cultura do líquido para aeróbios, fungos e micobactérias.

3. INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO E ALOCAÇÃO

Por definição, toda FOI deverá ser internada para agilizar a busca etiológica, considerando que cerca de 30% a 50% dos casos são originadas de infecções, seguidas por neoplasias (10% a 30%), doenças inflamatórias autoimunes (10% a 30%) e miscelânea (20% a 40%).[1]

Os critérios de internação em ambiente de terapia intensiva estão relacionados com a presença de instabilidade respiratória ou hemodinâmica, associada a alguma insuficiência orgânica, ou seja, presença de sepse severa ou até mesmo choque séptico.

4. TRATAMENTO

Para o **controle da febre**, utilizam-se antipiréticos (dipirona ou paracetamol), pois o uso de agentes anti-infecciosos poderá interferir com os resultados laboratoriais. [7, 8]

Nas **situações de suporte intensivo**, recomenda-se o início de esquema antimicrobiano após a coleta de culturas, direcionado para a suspeita do foco.

Nos casos de **neutropenia febril**, recomenda-se o início do esquema cefepima (2g IV 8/8h), piperacilina-tazobactam (4,5g IV 6/6h) após a coleta de culturas [3, 4] ou ceftazidima 2g EV 8/8h

O esquema empírico antimicrobiano é suspenso no caso de ausência de identificação microbiológica após a investigação.

Quanto à duração do tratamento, dependerá da etiologia da FOI: infecciosa, neoplásica ou auto-imune. [5, 6]

O atraso no diagnóstico de certas doenças pode alterar o prognóstico, como é o caso das neoplasias, infecções disseminadas de etiologia bacteriana, fúngica, parasitária e tromboembolismo pulmonar.

Pacientes com FOI sem diagnóstico etiológico, após extensiva investigação, apresentam resultado favorável, caracterizado pela resolução do sintoma de febre após quatro ou mais semanas.

5. ALTA HOSPITALAR

Os critérios de alta do paciente são:

- Identificação da etiologia da FOI, associada ao início do tratamento e estabilidade hemodinâmica sem insuficiência orgânica;
- Os exames de controle durante o tratamento e após a alta serão definidos de acordo com a etiologia da FOI;
- O prognóstico dependerá do agente etiológico e do estadiamento da doença.

II. INDICADORES DE QUALIDADE

- **Indicador de processo:** Número de pedidos de exame PET-CT com 18FDG (fluorodeoxiglicose marcado com flúor 18) entre pacientes com suspeita de FOI / número total de pacientes com diagnóstico de FOI (CID-10: R50);
- **Indicador de resultado:** Taxa de mortalidade da FOI - número de óbitos por FOI / número total de pacientes com diagnóstico de FOI (CID-10: R50).

III. GLOSSÁRIO

FOI: Febre de origem indeterminada

IV. HISTÓRICO DE REVISÃO

Atualização de template
Inclusão de referências
Inclusão de exame
Revisão pela SCHI

V. Referências

- [1] Babu C, McQuillan O, Kingston M. Management of pyrexia of unknown origin in HIV-positive patients. *Int J STD AIDS* 2009;20(6):369 - 72;
- [2] Bouza E, Loeches B, Muñoz P. Fever of unknown origin in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1033-54;
- [3] Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:867-915
- [4] Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21:1137-87
- [5] Weitzer F, Hooshmand TN, Pernthaler B, et al. Diagnostic value of F-18 FDG PET/CT in fever or inflammation of unknown origin in a large single-center retrospective study. *Sci Rep.* 2022; 12: 1883
- [6] Attard L., Tadolini M, De Rose DU, et al. Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 110(1):10 - 24;
- [7] Koujizer IJ, Mulders-Manders CM, Blekers-Rovers CP, et al. Fever of Unknown Origin: the Value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med* 2018;48(2):100 - 107;
- [8] Bharusha T, Cockbain B, Brown M. Pyrexia of unknown origin in clinical practice. *Br J Hosp Med (Lond)* 2016;77(10):579-83.

Código Documento: CPTW146.3	Elaborador: Fernando Gatti de Menezes Moacyr Silva Junior	Revisor: Mauro Dirlando C de Oliveira	Aprovador: Giancarlo Colombo	Data de Elaboração: 20/04/2021 Data de atualização: 11/07/2023	Data de Aprovação: 20/04/2021
---------------------------------------	--	---	--	---	---