

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
MATERIAIS E MÉTODOS	8
TERMORREGULAÇÃO.....	9
1. Introdução	9
2. Mecanismos Aferentes de Termorregulação	9
3. Mecanismos Eferentes de Termorregulação.....	11
3.1. Termogénese	11
3.1.1. Ativação do Metabolismo Energético	12
3.1.2. Vasoconstrição e Contração Muscular	13
3.2. Termólise.....	14
3.2.1. Condução.....	15
3.2.2. Radiação	15
3.2.3. Evaporação	16
3.2.4. Convecção.....	16
4. Variações da Temperatura Corporal Fisiológica	17
5. Alterações da Temperatura Corporal com Termorregulação Normal	20
5.1. Hipertermia	20
5.1.1. Câibras.....	21
5.1.2. Esgotamento por Calor	21
5.1.3. Golpe de Calor	21
5.2. Hipertermia Maligna.....	22
FEBRE	23
1. Introdução	23
2. Fisiopatologia	24
3. Importância da Febre	29
4. Períodos de Reação Febril	30
5. Síndrome Febril	30
5.1. Particularidades das Síndromes Febris.....	31
5.1.1. Aumento Persistente dos Valores de Temperatura	31
5.1.2. Sinal de Faget.....	31

5.1.3. Febre Neurogénica	32
5.1.4. Febre Neutropénica	33
5.1.5. Febre de Origem Desconhecida	34
5.1.6. Pseudo-febre de Origem Desconhecida	35
5.1.7. Convulsões Febris	36
5.1.9. Febre associada a Neoplasia.....	36
5.1.10 Síndromes Hereditárias Auto-inflamatórias.....	37
6. Febre em Diferentes Faixas Etárias	38
7. Febre em Viajantes Regressados	39
TIPOS DE FEBRE	41
1. Introdução	41
2. Classificação	41
2.1. Temperatura	42
2.2. Duração	42
2.3. Evolução.....	42
2.3.1. Padrão Contínuo.....	43
2.3.2. Padrão Intermitente	44
2.3.3. Padrão Remitente	44
2.3.4. Padrão Recorrente ou Recidivante	45
2.3.5. Febrícula.....	46
2.3.6. Febre com Picos Matinais	46
3. Patologias com Padrões Febris Caraterísticos.....	47
3.1. Febre Tifóide	47
3.1. Malária	48
3.2. Doença de Pel-Ebstein	49
3.4. Tuberculose Miliar	50
3.5. Brucelose.....	50
CONCLUSÃO	51
AGRADECIMENTOS	53
LISTA DE ABREVIATURAS	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Características dos neurónios termosensíveis	10
Tabela 2. Temperaturas de ativação dos TRP térmicos	10
Tabela 3. Fatores de variação dos valores de temperatura corporal normal	17
Tabela 4. Etiologia da hipertermia	20
Tabela 5. Pirogénios exógenos	24
Tabela 6. TLR – Ligandos específicos	25
Tabela 7. Principais pirogénios endógenos	26
Tabela 8. Principais citocinas antipiréticas	28
Tabela 9. Formas de apresentação da febre neutropénica	34
Tabela 10. Principais diferenças entre as síndromes hereditárias auto-inflamatórias.....	38
Tabela 11. Doenças comuns em viajantes regressados com febre	40
Tabela 12. Tipos de febre e patologias	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Padrão de evolução da temperatura na febre contínua.....	43
Figura 2. Padrão de evolução da temperatura na febre intermitente	44
Figura 3. Padrão de evolução da temperatura na febre remitente	45
Figura 4. Padrão de evolução da temperatura na febre recorrente	45
Figura 5. Padrão de evolução da temperatura na febrícula	46

RESUMO

A febre é um sinal clínico frequente, que está presente numa vasta gama de doenças. Neste artigo de revisão são descritos os mecanismos fisiológicos e os condicionantes endógenos e exógenos da homeostasia térmica no ser humano. Abordaram-se os processos fisiopatológicos implicados na resposta febril, bem como os tipos de febre e suas manifestações clínicas em diferentes contextos patológicos, com o objetivo de alertar para a utilidade da inclusão destes dados na abordagem diagnóstica e prognóstica do doente com febre.

- Palavras-chave: termorregulação, febre, pirexia, fisiopatologia, pirogénios

ABSTRACT

Fever is a common clinical sign, which is present in a wide range of diseases. In this review article, the physiological mechanisms and the endogenous and exogenous determinants of thermal homeostasis of the human being have been described. It addressed the pathophysiological processes involved in the febrile response, as well as the types of fever and characteristic clinical manifestations in different pathological contexts, in order to draw attention to the usefulness of including these data in the diagnostic and prognostic approach of the febrile patient.

- Key-words: body temperature regulation, fever, pyrexia, physiopathology, pyrogens

INTRODUÇÃO

A homeostasia do corpo humano, essencial à sobrevivência e manutenção da saúde, é assegurada pelo recurso a mecanismos fisiológicos que nos permitem manter variáveis orgânicas dentro de determinados valores. Um desses mecanismos é a regulação da temperatura corporal. O Homem é um ser endotérmico e homeotérmico, que em condições normais mantém a temperatura central entre valores médios de 36,5°C (97,7°F) e 37,5°C (99,5°F), independentemente das alterações do meio interno e do ambiente que o rodeia. Este estado de equilíbrio é conseguido através de processos de produção, manutenção e perda de calor que compreendem desde respostas comportamentais, à adaptação de taxas metabólicas, alterações da tonicidade vascular e muscular, a processos de condução, radiação, evaporação e convecção. Esta regulação é possível graças a estruturas do sistema nervoso central, que integram estímulos aferentes e coordenam estímulos eferentes de *feedback* autonómico.

A febre é um sinal clínico que consiste na elevação da temperatura corporal acima dos valores normais, por aumento do ponto de ajuste térmico hipotalâmico, numa tentativa de preservar a integridade do organismo face a uma aparente ameaça. Este sinal perfaz cerca de 30% das consultas pediátricas, e 20% das queixas em serviços de urgência, na população em geral ¹. Estima-se que esteja presente em 29 a 36% dos doentes hospitalizados por diferentes patologias ² e que ocorra em quase 50% dos doentes no momento de admissão em unidades de cuidados intensivos ³. Pode surgir em contexto de infeção, inflamação, autoimunidade, neoplasias, lesão tecidual, entre outros, através da produção de substâncias pirogénicas por células do sistema imunitário, como as citocinas inflamatórias, ou pela ação de pirogénios exógenos, como componentes estruturais de bactérias ou fármacos. A subida da temperatura corporal para novos valores é definida pelo sistema nervoso central na resposta a estes estímulos.

Contudo, a febre não se define apenas em termos quantitativos. Existem causas por vezes não identificáveis, doenças do sistema nervoso, infecciosas, distúrbios genéticos e outros que definem as suas variáveis, desde a sua forma de início e término, súbito ou gradual, à intensidade, leve a alta, à duração, mais ou menos extensa, e ao modo de evolução no tempo, que pode ser contínuo, regular, irregular, intermitente ou recorrente.

Consequentemente, a febre pode apresentar características distintas em diferentes doenças, contextos epidemiológicos, etiológicos e de indivíduo para indivíduo, correlacionando-se com vários parâmetros clínicos e apresentando um valor diagnóstico e prognóstico. Com base neste pressuposto, o objetivo deste trabalho de revisão é a caracterização dos processos implicados na homeostasia térmica e na resposta febril, bem como a caracterização de diferentes tipos de febre, procurando realçar no final a importância da correta interpretação da febre na clínica.

MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão da literatura que serviu de base a este trabalho foi feita com recurso à estratégia PICO (Problema, Intervenção, Comparação e Resultados) seguida da pesquisa de sinónimos e identificação de termos MESH. A pesquisa incluiu os termos “termorregulação” “mecanismos moleculares de febre”, “fisiopatologia da febre” e “padrões de febre”. De seguida, utilizou-se a estratégia da pirâmide dos 5 S’S (Sistemas, Sumários, Sinopses, Sínteses, Estudos originais), com recurso à PubMed e à Cochrane Library.

Os critérios de inclusão utilizados na pesquisa bibliográfica foram informações relativas a termorregulação, definição de febre e seus mecanismos fisiopatológicos, padrões de febre e doenças nas quais esses padrões estão presentes, apresentações clínicas específicas e características de febre em diferentes doenças. Na mesma área de estudo foram excluídos artigos ou parte dos mesmos relativos a manutenção e terapêutica da febre.

A pesquisa de artigos foi filtrada para a língua inglesa e realizada durante os meses de Novembro de 2014 e Janeiro de 2015, com utilização de artigos e livros publicados entre 1991 e 2015.

TERMORREGULAÇÃO

1. Introdução

Todo o animal homeotérmico se define como o ser capaz de manter a sua temperatura corporal num intervalo relativamente estreito de valores, através do equilíbrio entre produção, conservação e libertação de energia térmica ⁴, face a alterações internas e do ambiente que o rodeia ⁵.

No ser humano, a temperatura do núcleo central (cérebro e órgãos do tronco e abdómen) é mantida fisiologicamente entre limites estreitos de 36,5°C a 37,5°C ⁶. Já a temperatura periférica (músculos e pele) é habitualmente inferior à nuclear em cerca de 2°C a 4°C ⁵ e está sujeita a maior variação que a temperatura nuclear em função da temperatura ambiente ⁷. A manutenção da temperatura do núcleo central em valores desejáveis é prioritária para a homeostasia corporal ⁴.

Com o objetivo de manter o intervalo de temperatura corporal constante, a termorregulação é conseguida por um circuito de controlo complexo, com início em termorreceptores periféricos e centrais, passando por vias aferentes, pelo sistema nervoso central que é responsável pela receção e integração dos sinais térmicos, e por vias eferentes.

2. Mecanismos Aferentes de Termorregulação

A nível periférico, os estímulos térmicos são percecionados por neurónios sensitivos, com corpos celulares localizados nos gânglios das raízes dorsais da medula espinhal e no gânglio trigeminal, cujos axónios se projetam para queratinócitos da epiderme ⁸. Estes neurónios são constituídos por fibras C e fibras A δ (Tabela 1) ^{9,10}, responsáveis pela transmissão de estímulos por temperaturas elevadas e por temperaturas baixas, respetivamente ^{9,10}.

Tabela 1. Características dos neurónios termosensíveis

Neurónios termosensíveis	Mielinização	Diâmetro (μm)	Velocidade de condução do potencial de ação (m/s)
Fibras C	Desmielinizadas	1-2	0,8
Fibras A δ	Ligeira	1,5-3	12

A percepção de diferentes valores de temperatura ambiente pelos neurónios termosensíveis é possível porque estes contêm recetores de potencial transitório (TRP) térmico, que são canais de catiões transmembranares. Os TRP fazem parte de uma família de TRP que respondem não só às variações de temperatura, mas também a estímulos químicos e mecânicos. Os TRP térmicos compreendem recetores de potencial transitório do tipo vanilóide (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4), do tipo melastatina (TRPM8) e do tipo anquirina (TRPA1), que são ativados consoante intervalos de temperaturas distintos (Tabela 2) ^{11,12}.

Tabela 2. Temperaturas de ativação dos TRP térmicos

TRP térmico	TRPV1	TRPV2	TRPV3	TRPV4	TRPM8	TRPA1
Temperatura de ativação ($^{\circ}\text{C}$)	>43	>53	>33	25 - 34	8 - 28	<17

Na medula espinhal e no cérebro existem neurónios termosensíveis que transmitem informação sobre a temperatura central ¹³. Desta forma, a informação térmica proveniente de diferentes tecidos é recebida e transmitida para a medula espinhal, tronco cerebral e hipotálamo, onde é integrada, sendo o hipotálamo o controlador térmico *major*. A área pré-ótica do hipotálamo anterior está em proximidade com o pavimento do terceiro ventrículo e nesta região existem capilares fenestrados que permitem que os neurónios termosensíveis entrem em

contacto com substâncias existentes na corrente sanguínea ¹⁰. A variação de temperatura na região hipotalâmica não excede os 0,2°C a 0,4°C em situações não patológicas ¹⁴.

3. Mecanismos Eferentes de Termorregulação

A elevação da temperatura ocorre, através das vias eferentes, por mecanismos de defesa termorreguladora como a vasoconstrição dos shunts arteriovenosos cutâneos, ereção pilosa, diminuição da transpiração, aumento da termogénese e instinto de procura de lugares quentes, respostas que permitem o ganho de calor e diminuição da sua perda.

No caso de aumento excessivo da temperatura, ocorrem fenómenos de defesa primária como a vasodilatação dos capilares cutâneos, transpiração, diminuição da termogénese e instinto de remoção de roupa e procura de locais frios, que permitirão a perda de calor e diminuição da sua aquisição ^{5,15,16}.

De um modo geral, as respostas comportamentais, induzidas pela comunicação entre o hipotálamo e o córtex cerebral ⁴, são mais efetivas do que as defesas autonómicas, e são as primeiras que permitem ao ser humano adaptar-se a diferentes ambientes ¹⁵.

3.1. Termogénese

Os fenómenos de termogénese na resposta termorreguladora ocorrem pela ativação do metabolismo energético e pela estimulação de fenómenos de vasoconstrição e de contração muscular.

3.1.1. Ativação do Metabolismo Energético

Nas células, principalmente a nível mitocondrial, existem reações bioquímicas que resultam na produção de calor endógeno, de forma constante. Para acentuar este processo, o hipotálamo estimula o sistema nervoso simpático, que por sua vez estimula a libertação de adrenalina e noradrenalina pelo córtex suprarrenal. Estas hormonas induzem processos de fosforilação oxidativa para a produção de calor, sem produção de ATP concomitante ⁷. No hipotálamo liberta-se também, de forma mais lenta, a hormona libertadora da TSH (TRH), que estimula a hipófise anterior a libertar a hormona estimuladora da tiróide (TSH), sendo que a última estimula a libertação de tiroxina na hipófise. A tiroxina irá atuar sobre a medula suprarrenal para estimulação adicional da libertação de adrenalina para a circulação sanguínea, a qual induz vasoconstrição, estimula a glicólise e aumenta o metabolismo energético ^{4,17}.

O tecido adiposo castanho, rico em mitocôndrias e vascularização, possui inervação simpática e consegue desencadear a libertação de noradrenalina para aumentar a termogénese. Este tipo de gordura está distintamente presente em recém-nascidos e demonstrou-se que também contribui para a termogénese em adultos ¹⁸. A nível visceral, é encontrada essencialmente em redor das artérias aorta, carótida comum e braquiocefálica, região mediastinal anterior, epicárdica, sulco traqueoesofágico, grande omento e mesocólon transversal. A nível subcutâneo localiza-se entre os músculos cervicais anteriores, fossa supraclavicular, axila, parede abdominal anterior e região inguinal. A distribuição descrita aplica-se sensivelmente até aos 10 anos de idade, já que a sua presença diminui ao longo da vida. Após a infância, o tecido adiposo castanho não é identificável nas regiões abdominal anterior, inguinal e interescapular, e pode não existir em qualquer local do corpo humano aos 80 anos de idade ¹⁹.

3.1.2. Vasoconstrição e Contração Muscular

Os *shunts* arteriovenosos e os tremores musculares são dois aspetos de marcada importância na termorregulação e na geração do processo que conduz ao desenvolvimento da febre.

A vasoconstrição cutânea é a defesa termorreguladora mais ativada. A contração das anastomoses arteriovenosas cutâneas, apesar de limitadas em distribuição, nomeadamente aos dedos das mãos, pés e orelhas ⁷ têm um efeito marcado na temperatura central ao permitir que o calor metabólico se mantenha no corpo a nível central, em vez de ser transferido dos braços e pernas para o meio ambiente, de acordo com a segunda lei da termodinâmica. O diâmetro destes *shunts*, em média de 100 μm , é cerca de 10 vezes superior ao dos capilares, proporcionando uma afluência de sangue que pode representar até 30% do débito cardíaco ⁷. O limiar para a contração de um shunt é habitualmente de cerca de 37°C e podem encerrar-se face a diferenças de décimas de grau centígrado.

O limiar para a ocorrência de tremores é geralmente 1°C inferior ao da vasoconstrição, ou seja 36°C. Os tremores caracterizam-se pela oscilação involuntária e localmente descoordenada da atividade muscular esquelética, que se reflete numa atividade eletromiográfica rápida, com manifestação clínica durante a sua fase intensa. Tendo origem na região pré-ótica do hipotálamo, sinais eferentes são transmitidos para o fascículo medial prosencefálico e geram um sinal central eferente para os neurónios α -motores. Durante a estimulação contínua pelo frio, os neurónios motores são recrutados na ordem de tamanho crescente, primeiro os neurónios motores pequenos γ , seguidos pelos neurónios motores tónicos α e finalmente os neurónios motores fásicos α . Os músculos contraem e relaxam na tentativa de gerar calor à medida que os recetores de temperatura cutâneos são estimulados e originam progressivamente vasoconstrição para prevenir a perda de calor e para que a temperatura

corporal aumente ¹⁵. Este mecanismo pode aumentar em 4 a 5 vezes a produção de calor normal ⁷.

Durante o primeiro ano de vida, as crianças utilizam menos os tremores na regulação da temperatura ¹⁵, apoiando-se na mobilização do tecido adiposo castanho para uma elevada produção de calor a partir da lipólise, com baixo uso de energia metabólica ²⁰. Depois do primeiro ano de idade o ser humano utiliza os dois processos. Nos idosos a resposta é a mesma até por volta dos 80 anos, mas após esta idade o limiar para desencadear tremores é cerca de 35°C ¹⁵.

3.2. Termólise

A termólise é o processo pelo qual ocorre dissipação de calor do corpo humano para o ambiente. Ocorre principalmente através da superfície da pele e da mucosa das vias respiratórias superiores, pelos seguintes processos: condução, radiação, evaporação e convecção.

A maioria do calor é produzido nos órgãos e tecidos, com realce para o cérebro, fígado, coração, e músculos esqueléticos durante o exercício ⁷. De seguida, o calor é direcionado, principalmente pelo sangue, para a superfície corporal, arrefecendo à medida que se aproxima da superfície e reaquecendo no trajeto oposto ²¹. A condução de calor através do sangue para a superfície corporal é regulada pelo sistema nervoso simpático, que controla o grau de vasoconstrição das arteríolas e das anastomoses arteriovenosas que fornecem sangue aos plexos venosos da pele ⁷. Esta transferência é dificultada pela pele e tecidos subcutâneos, cujas propriedades de conservação de calor, na ausência de fluxo sanguíneo, correspondem a $\frac{3}{4}$ das decorrentes da utilização de vestuário comum ⁷. A gordura dos tecidos subcutâneos tem um

papel marcado na conservação de calor dado que conduz apenas um terço do calor dos tecidos corporais que a envolvem ⁷.

3.2.1. Condução

Consiste na transferência de energia térmica entre o sangue e tecidos, e das superfícies corporais para os corpos do meio ambiente ⁴, quando entre eles exista um gradiente térmico ²¹, sendo que a velocidade e a quantidade de calor transmitida está relacionada com a diferença de temperaturas inicial e com o volume sanguíneo. Relativamente à transferência de calor para o meio externo, a condução tem um papel secundário, que representa 3% da dissipação de calor corporal ⁷, já que o contato direto com superfícies por unidade de área corporal é reduzido, sendo mais relevante quando o indivíduo se encontra em decúbito dorsal. O papel do ar que rodeia o organismo neste tipo de condução é irrelevante, pela sua densidade reduzida, ao contrário da água, que torna o processo mais eficaz ²¹. Constitui o método de transferência térmica menos eficiente da termorregulação ²².

3.2.2. Radiação

A perda de calor por radiação para o meio ambiente ocorre através de ondas eletromagnéticas, emitidas na gama infravermelha ²¹. Varia em função da temperatura do meio ambiente, que tem de ser menor do que a do corpo para que ocorra uma perda de calor. Representa 60 a 70% do calor corporal dissipado ⁴.

3.2.3. Evaporação

A evaporação é o processo de termólise mais importante e ocorre através da sudação e da ventilação pulmonar, por conversão de água da forma líquida para a forma gasosa, através da pele e mucosas do trato respiratório superior (perdas insensíveis). Deste mecanismo resulta a perda de mais de 0,5 L de água por dia com gasto energético, já que a transformação de 1L de água em gás requer o consumo de 580 kcal²¹. O processo ocorre numa relação inversa com o grau de humidade do ambiente, através das glândulas sudoríparas e sob controlo do sistema nervoso simpático. O neuromediador é a acetilcolina⁴.

Quando a temperatura ambiente aumenta, aproximando-se da temperatura corporal ou ultrapassando-a, a condução, convecção e radiação serão menos eficazes ou anuladas, logo o corpo não perderá calor suficiente ou até o absorverá do ambiente. Neste caso, o único processo de dissipação de calor eficaz é a evaporação⁷.

3.2.4. Convecção

É o fenómeno pelo qual o corpo, com maior energia térmica que o meio ambiente (ar) transmite calor através das correntes de ar que circundam a pele²¹, dependendo esta dissipação da temperatura e velocidade das últimas⁴. O aquecimento do ar diminui a sua densidade criando correntes térmicas baseadas na subida do ar e reaquecimento do ar inferior, o que se traduz na transferência de calor do corpo para o ambiente de forma sucessiva. Num indivíduo despido, num ambiente sem movimento de ar acentuado corresponde a 15% da dissipação de calor. A utilização de roupas atenua este fenómeno²¹.

Concluiu-se que, à temperatura ambiente (de 21°C a 23°C), um corpo humano com 70 Kg produz cerca de 84 W (Watt) ou 84 J/s (Joule por segundo) de taxa metabólica basal. Destes 84 W, a radiação é responsável pela libertação para o meio ambiente de 48 W, a evaporação por 8 W e as perdas por condução e convecção 27 W ²¹.

4. Variações da Temperatura Corporal Fisiológica

A dimensão dos sistemas envolvidos na termorregulação ajuda a compreender a gama de alterações patológicas que podem afetar a temperatura corporal. Todavia, há variáveis que podem merecer uma adaptação dos valores considerados normais numa medição de temperatura corporal (Tabela 3). Estas variáveis podem ter menos influência, como o género e a temperatura ambiente ou pelo contrário ter uma maior influência como a idade, o ritmo circadiano, estado pós-prandial, o exercício físico, a gravidez, alterações endócrinas, bem como o local do corpo e os métodos utilizados para a medição da temperatura ¹⁶.

Tabela 3. Fatores de variação dos valores de temperatura corporal normal

• Género	• Exercício físico
• Temperatura ambiente	• Gravidez
• Idade	• Alterações endócrinas
• Ritmo circadiano	• Local de medição
• Estado pós-prandial	• Método de medição

Relativamente ao género masculino e feminino, foi reportado um ligeiro aumento de temperatura matinal nas mulheres adultas comparativamente aos homens, mas outros estudos revelam temperaturas inferiores ou iguais nas mulheres ¹. No género feminino, o ciclo

menstrual tem influência na temperatura corporal, sendo a temperatura cerca de 0,5°C superior após a ovulação ⁴.

No que diz respeito à temperatura ambiente, tem um efeito reduzido na temperatura corporal, mesmo com temperaturas ambientes muito diferentes ¹.

Alguns estudos apontam para uma diminuição gradual da temperatura média com a idade ¹, sendo que os idosos apresentam temperaturas basais mais reduzidas face a idades mais jovens ⁴, com um valor médio de 36,4°C após medição oral ²³. A diferença deve-se a alterações biológicas características da faixa etária, como a diminuição da atividade endócrina e da capacidade vasodilatadora, atrofia cutânea e muscular, diminuição do número de glândulas sudoríparas e declínio do sistema cardiocirculatório ⁴.

Relativamente ao ritmo circadiano, ocorre uma variação sinusoidal da temperatura de quase 1°C, em torno dos 37°C, com a temperatura máxima a ocorrer a meio da tarde e a mínima 12 horas depois ¹⁵, entre as 6 e as 18 horas ⁴. Em bebés entre os 3 e os 4 meses a temperatura retal média depois de anoitecer é a mais alta (37,0°C-37,2°C) e pode diminuir mais de 1°C durante o sono. A temperatura média fisiológica dos adultos varia entre os 36,4°C-36,5°C durante a manhã e entre 36,8°C-36,9°C ao fim do dia. Já os idosos registam temperaturas corporais médias de 36°C durante a manhã e 36,4°C ao fim do dia ¹.

A digestão associa-se a um aumento transitório da temperatura corporal ⁴ e a ingestão de bebidas quentes ou frias pode ter um efeito semelhante, durante um curto período de tempo ¹.

Durante o exercício físico moderado as temperaturas retais podem variar entre os 37,5°C a 38,5°C e durante o exercício físico intenso entre os 38,5°C e 40°C ⁷.

A gravidez e as alterações endócrinas podem aumentar a temperatura corporal por aumento do nível sanguíneo de progesterona e de tiroxina, respetivamente ⁴.

O local e método de medição de temperatura são fatores importante a ter em consideração. A medição de temperatura retal é o método mais preciso de medição de temperatura corporal na prática clínica⁴. A temperatura retal é em média 0,8°C-1°C superior à temperatura oral e também é superior em 98% dos casos às temperaturas medidas na axila, entre 0,7° a 0,8°C. As temperaturas orais e axilares são mais utilizadas pela sua conveniência prática^{1,16}.

A temperatura timpânica e da artéria temporal são as mais próximas da temperatura central em procedimentos não invasivos¹. Estas são medidas por uma sonda que utiliza infravermelhos para detetar o calor transmitido pela região da membrana timpânica e deslizando a sonda sobre a testa na horizontal até à região posterior ao lóbulo da orelha, respetivamente^{24,25}.

Apesar de a temperatura ser um sinal vital, a aplicação de tecnologias distintas de medição de temperatura na prática clínica é pouco explorada, em grande parte devido ao seu custo monetário. O método *gold standard* para medir a temperatura central é o sensor de temperatura inserido num cateter pulmonar arterial. A utilização de termómetros em cateteres urinários e em sondas de temperatura esofágicas e os termómetros retais têm igualmente resultados precisos.

Dada a reduzida precisão dos termómetros da membrana timpânica, arteriais temporais, orais e axilares, os resultados obtidos por estes métodos deveriam ser interpretados com precaução³.

5. Alterações da Temperatura Corporal com Termorregulação Normal

Para uma adequada compreensão da febre é necessário conhecer outros estados patológicos em que ocorre aumento da temperatura sob circunstâncias distintas deste sinal clínico.

5.1. Hipertermia

A hipertermia corresponde a uma subida da temperatura do núcleo central para valores acima de 38°C, sem alteração do ponto de ajuste hipotalâmico e sem a atuação de agentes indutores de um estado febril¹⁶. Deve-se a uma deficiência nos mecanismos de termorregulação ou a condições ambientais que ultrapassam o controlo termorregulador, resultando na produção excessiva ou na diminuição da dissipação de calor (Tabela 4)^{4,15,26}. Pode apresentar-se sob a forma de câibras, esgotamento por calor e golpe de calor⁴.

Tabela 4. Etiologia da hipertermia

Causas de hipertermia	Exemplos
Excesso de produção de calor	<ul style="list-style-type: none"> • Anestésicos • Patologia hipermetabólica • Baixa expressão de proteínas de choque térmico • Aumento de expressão de citocinas pró-inflamatórias
Diminuição da dissipação de calor	<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos diuréticos, anticolinérgicos, vasodilatadores e relaxantes musculares • Exposição a climas quentes e secos, associada a reduzido aporte de água • Excesso de vestuário • Distúrbios da função circulatória • Obesidade • Neuropatia diabética e alcoólica

5.1.1. Cãibras

As cãibras são contrações involuntárias causadas por depleção de sódio devido a sudorese intensa. Ocorrem em músculos sob maior atividade, sendo frequentes no contexto de exercício físico intensivo, em ambientes com temperatura elevada.

5.1.2. Esgotamento por Calor

O esgotamento por calor é uma síndrome que se associa a um conjunto de circunstâncias como idade avançada, exercício intenso, temperatura elevada, ambiente com alta humidade e pouco vento. Os valores de temperatura central são mantidos ou sofrem um ligeiro aumento ⁴.

Os sintomas resultam da perda de água, sódio e outros eletrólitos através do suor e da vasodilatação periférica. Consistem em sede intensa, cansaço, hipotensão arterial, taquicardia e síncope, devido a hipovolemia. Com menor frequência podem ocorrer cefaleias, irritabilidade e hiperventilação, devido a disfunção do sistema nervoso central ⁴.

5.1.3. Golpe de Calor

No golpe de calor a temperatura sobe acima dos 40°C. A par com um clima quente e seco e possível predisposição genética por alteração da expressão de proteínas de choque térmico e das citocinas pró-inflamatórias, o golpe de calor resulta de uma resposta inflamatória de fase aguda com aumento da temperatura nuclear sem alteração do ponto de ajuste hipotalâmico, e com termólise ineficaz. Os sintomas resultam de uma resposta inflamatória generalizada com a vasodilatação periférica que leva a hipotensão, risco de hipoperfusão de

órgãos e necrose isquêmica, desidratação com pele seca e quente, citotoxicidade por temperaturas elevadas, lesão de glândulas sudoríparas, diminuição da produção de proteínas de choque térmico e liberação de citocinas pró-inflamatórias e radicais livres de oxigênio ⁴.

5.2. Hipertermia Maligna

É uma patologia metabólica autossômica dominante de penetrância incompleta em que um distúrbio na regulação do cálcio intracelular resulta em contrações musculares prolongadas e um estado hipermetabólico ⁵. Os mecanismos despoletadores desta condição são os anestésicos inalatórios, os relaxantes musculares ⁵ e o *stress* ⁴.

O aumento do metabolismo acompanhante causa um aumento do consumo de oxigênio e produção de ácido láctico ⁴ e dióxido de carbono ⁵. Desta forma, o quadro clínico compreende hipercapnia (em cerca de 38% dos doentes) ⁵, taquicardia sinusal (31%), espasmo do masséter (20,8%) e aumento súbito de temperatura ou temperatura superior a 38,8°C em 8,2% dos casos ⁵, podendo contudo a temperatura progredir para 43°C, a uma média de 1°C por cada 5 minutos ⁴. Podem ocorrer também disritmias cardíacas, hipotensão, paragem cardíaca, inconsciência, ausência de reflexos, apneia, rigidez muscular, aumento da creatininemia, mioglobínúria, oligúria e anúria ^{4,5}.

FEBRE

1. Introdução

Febre, ou piroxia significam, em grego, “em fogo”²⁷. A febre constitui uma resposta natural adaptativa e sistêmica a um evento de *stress* fisiológico^{3,28}, que recorre a mecanismos neuronais, endócrinos e autonómicos¹⁰ para realizar um acerto da temperatura corporal para valores superiores ao intervalo de valores fisiológico. Definições quantitativas de febre incluem um valor de temperatura média fisiológica mais 2 vezes o seu desvio-padrão (DP) acima da média ou a temperatura que atinge o percentil 95¹, assumindo um intervalo de valores entre 38-39 °C e 40-41°C, no que diz respeito a temperaturas retais¹⁶.

Existem relatos da presença e variação da febre nas culturas Persa, Grega e Romana²⁷. Hipócrates (460-377 a.C) descreveu os padrões da febre em doenças com apresentações características deste sinal, como a malária e a febre tifóide^{27,29}. Mais tarde, em 1595, Galileu terá inventado o primeiro termómetro, que utilizava o ar como meio de expansão e em 1604-1618 foi, pela primeira vez, descrito na literatura o termómetro como meio de medição da temperatura por Sanctorius³⁰. No início do século XVIII já era possível uma medição precisa dos valores de temperatura. Nesta época Newton e Fahrenheit desenvolveram termómetros que utilizavam óleo de linhaça e mercúrio, respetivamente³⁰. A partir do século XIX e graças aos estudos de cientistas como Ott, Aronsohn, Sachs, Liebermeister e Lavoisier concluiu-se que a febre seria causada por substâncias específicas, sendo a sede da sua regulação cerebral³¹. Nas últimas décadas do século XX ocorreram dois avanços importantes no estudo da febre: o recurso à radiotelemetria, que possibilitou a medição dos valores de temperatura central em animais sem os manipular diretamente e a utilização de roedores, nomeadamente transgénicos, o que permitiu a identificação dos mediadores exógenos e endógenos da resposta febril³¹.

2. Fisiopatologia

O conhecimento dos mecanismos envolvidos na ocorrência de febre e as suas consequências biológicas é importante pela sua utilidade na interpretação semiológica e na tomada de decisão clínica ³.

As causas de febre são amplas e variadas, como por exemplo infeções, neoplasias, hemorragias, doenças metabólicas agudas, traumatismos, distúrbios autoimunes, fármacos, drogas, obstrução vascular, distúrbios endócrinos e *stress* psicológico. Estes estímulos constituem ou conduzem à produção de substâncias chamadas pirogénios, que podem ser exógenos (Tabela 5) ou endógenos ^{13,20,29}.

Tabela 5. Pirogénios exógenos

Agentes	Componentes indutores de febre
Vírus	Organismos completos, dsRNA
Bactérias gram-negativas	Organismos completos, LPS
Bactérias gram-positivas	Dipeptídeo muramil, Ácido lipoteicóico
Micobactérias	Organismos completos, polissacarídeos
Antigénios	Albumina sérica bovina, BGG
Agentes inflamatórios	Asbesto, sílica
Agentes terapêuticos	Fármacos antitumorais derivados de plantas alcalóides
Lectinas vegetais	Fitohemaglutinina, concavalina A
Derivados do hospedeiro	Complexos antigénio-anticorpo Cristais de urato Componentes do complemento ativado

Tabela adaptada de ²⁰

Os pirogénios exógenos podem induzir febre no hospedeiro por si mesmos ou pela indução da síntese de pirogénios endógenos, após serem fagocitados por leucócitos sanguíneos, macrófagos ou linfócitos ou estimularem células endoteliais, células epiteliais ou fibroblastos ^{7,29}.

Estes estímulos pirogénicos vão atuar no organismo do indivíduo, maioritariamente a nível dos receptores toll-like (TLR), proteínas expressas por células do sistema imune, que na

sua estrutura apresentam três componentes: extramembranar, transmembranar e intramembranar. O componente extramembranar possui repetições extensas de leucina, e um subconjunto desta região constitui o local de ligação a um componente estrutural tipicamente indispensável a um microrganismo, como o lipopolissacarídeo (LPS) das bactérias gram-negativas ou os ácidos nucleicos de determinado vírus. O componente intramembranar possui três regiões com sequências específicas de aminoácidos que permitem a ligação de proteínas intracelulares, que fazem parte das vias de sinalização mediadas pelos TLR (Tabela 6) ^{32,33}. A ativação dos TLRs expressos em neutrófilos, macrófagos, monócitos e células dendríticas conduz à ativação de uma cascata inflamatória, que culmina na produção de fator nuclear- κ B (NF- κ B), uma molécula inflamatória ubiqüitária que conduz à produção de mais citocinas inflamatórias, entre as quais pirogênios endógenos ^{31,32}.

Tabela 6. TLR – Ligandos específicos

TLR	Ligandos	Microrganismos
TLR1	Lipopeptídeos	Micobactérias
TLR2	Peptidoglicanos Glicofosfatidilinositol (GPI) Lipoproteínas Zimosana	Bactérias gram-positivas Tripanosomas Micobactérias Leveduras e fungos
TLR4	LPS Proteína-F	Bactérias gram-negativas Vírus sincicial respiratório
TLR5	Flagelina	Bactérias
TLR6	Diacil-lipopeptídeos Zimosana	Micobactérias Leveduras e fungos
TLR3	dsARN	Vírus
TLR7	ssARN	Vírus
TLR8	ssARN	Vírus
TLR9		ADN bacteriano Vírus Herpes

Tabela adaptada de ³²

Os pirogénios endógenos estão representados pela interleucina 1- α (IL- α), interleucina 1- β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interferão α (IF- α), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e o fator de necrose tumoral β (TNF- β), sendo o último também denominado linfotóxina (Tabela 7) ^{3,14,29}. Estas citocinas são necessárias para provocar um aumento e manutenção da alteração do ponto de ajuste hipotalâmico ^{16,28,31}.

Tabela 7. Principais pirogénios endógenos

Pirogénios endógenos
<ul style="list-style-type: none">• IL-1• IL-6• IF-α• TNF-α• TNF-β

No grupo dos pirogénios endógenos, a IL-1 é a citocina mais potente. No contexto de infecção por uma bactéria ou vírus ocorre um aumento de 20 a 100 vezes o seu valor, em 30 a 90 minutos ^{31,34}. Esta citocina é uma importante molécula sinalizadora entre células do sistema imune, principalmente entre macrófagos e linfócitos B e T, e é estimuladora da síntese de cicloxigenase-2 (COX-2), que por sua vez produz prostaglandina E2 (PGE2). Na sua sinalização, a IL-1 usa os mesmos domínios moleculares e as mesmas vias de sinalização dos TLR, tal como os pirogénios exógenos.

Consequentemente, a produção de pirogénios endógenos pode resultar da estimulação por pirogénios exógenos, e tanto os pirogénios endógenos como os exógenos podem estimular a síntese de prostaglandinas.

A PGE2 produzida é transportada na corrente sanguínea e liga-se aos seus recetores nos neurónios hipotalâmicos: EP1 e EP3. Desta forma, a PGE2 altera o “set-point” térmico

hipotalâmico. Neste processo, o subtipo EP3 poderá ter um papel regulador importante, dado que a sua ablação em ratos cancela a resposta febril ³¹.

No modelo clássico de indução da febre infecciosa o pirogénio mais comum é o lipopolissacarídeo (LPS) ou endotoxina, produzido pelas bactérias gram-negativas, o qual ativa células fagocíticas mononucleares, estimulando a produção de citocinas pirogénicas endógenas. Estas, através do sangue, ultrapassam a barreira hematoencefálica (BHE) e atingem células endoteliais especializadas dos órgãos vasculares hipotalâmicos, onde promovem a transformação de ácido araquidónico em PGE₂, numa reação catalisada pela ciclooxigenase 2 (COX-2) e pela sintetase-1 microssómica de PGE₂. A PGE₂ é detetada pelos seus recetores nos neurónios pré-óticos do hipotálamo, que por sua vez estão em contato com as regiões do cérebro responsáveis pela conservação e geração de calor ³⁴. Neste processo a PGE₂ induz, através da produção de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC), o aumento do ponto de ajuste térmico hipotalâmico induzindo respostas vasoconstritoras e de contração muscular que conduzem à produção endógena de calor, por forma a se atingir a nova temperatura corporal ajustada pelo hipotálamo ²⁹.

Contudo, a febre induzida pelo LPS inicia-se antes das citocinas pirogénicas serem detetadas na circulação e antes do aumento de expressão das enzimas COX-2, responsáveis pela produção de PGE₂ no hipotálamo, o que nos leva a admitir a existência de outras vias de indução de febre, como por exemplo, as vias de sinalização neuronais ³. Numa proposta mais recente, o LPS, já na célula de Kupffer no fígado, onde é produzido o componente do complemento C5a, promove a libertação de PGE₂ por esta célula. A PGE₂ estimula aferentes vagais que transmitem a mensagem pelo nervo vago ao núcleo do trato solitário no tronco cerebral ³. O sinal é transmitido daqui até ao hipotálamo e despoleta um aumento de temperatura. O aumento resulta, numa fase inicial, da ativação do recetor adrenérgico α -1 (AR α -1), numa via PGE-independente e que se acompanha clinicamente por tremores e arrepios.

Segue-se o aumento da temperatura pela interação entre a norepinefrina e o recetor adrenérgico α -2, que resulta num aumento na produção de PGE2 via COX-2. Este fenómeno está associado a um aumento mais prolongado da temperatura central do que a via que conduz ao aumento de temperatura inicial^{3,34}.

Concomitantemente à ação de mecanismos que promovem a febre, existem outros que evitam temperaturas corporais excessivamente elevadas. Por exemplo, a magnitude e duração da febre estão sob o controlo de antipiréticos endógenos (Tabela 8) que incluem glucocorticóides, neuropeptídeos e citocinas. Os glucocorticóides controlam a expressão de pirogénios endógenos ao atuarem em fatores de transcrição nuclear como o NF- κ B e a proteína-1 ativadora (AP-1). Os neuropeptídeos incluem a vasopressina (AVP), a hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e a hormona estimuladora dos melanócitos- α (α -MSHE)³⁵. As citocinas antipiréticas estão representadas pelo receptor antagonista da IL-1 (IL-1 RA), IL-10 e a proteína ligante do TNF- α (TNF- α BP). A dissociação de recetores como o da citocina IL-6 (IL-6R) e o recetor do TNF tipo 1 (TNF-RI), que resulta no bloqueio da ativação de células alvo por estas citocinas pirogénicas, é outro mecanismo importante de controlo antipirético³.

Tabela 8. Principais citocinas antipiréticas

Citocinas antipiréticas
<ul style="list-style-type: none">• AVP• ACTH• α-MSHE• IL-1 RA• IL-10• TNF-α-BP

Mas os antipiréticos endógenos não representam o único mecanismo pelo qual células se protegem contra os efeitos da febre. As proteínas de choque térmico (HSP), que as células expressam na resposta a estímulos de *stress* (por exemplo, temperatura elevada, hipoxia e toxinas químicas) interagem com proteínas vitais desnaturadas para as preservar ou promover a sua eliminação da célula. As HSP estão subdivididas segundo o seu peso molecular, sendo a HSP60 e a HSP70 as mais frequentemente estudadas em relação à febre.

Os mecanismos antipiréticos são essenciais na fisiopatologia da febre, dado que acima dos 40°C de temperatura corporal ocorre aumento significativo do risco significativo de lesão celular irreversível²⁸. A partir dos 41 a 42°C de febre existe lesão das células neuronais²⁹ e a partir dos 45°C ocorre destruição celular alargada e a termorregulação cessa²⁸.

3. Importância da febre

A febre aumenta a eficácia da resposta imune e diminui a replicação de microrganismos^{28,36} por mecanismos como a diminuição dos níveis sanguíneos de ferro, zinco e cobre, promoção da desgranulação dos lisossomas ou a autodestruição celular²⁹. Estudos em roedores revelaram que o aumento provocado da sua temperatura corporal aumentou a resistência dos mesmos ao vírus *Herpes simplex*, *Coxsackie B*, *Poliovírus*, *Lyssavírus*, *Cryptococos neoformans* e *Klebsiella pneumoniae*¹⁸.

Num estudo retrospectivo de 218 doentes com bacteriemia por agentes gram-negativos observou-se uma relação positiva entre temperaturas máximas diárias mais elevadas e uma maior taxa de sobrevivência¹⁸.

Um estudo em idosos com pneumonia adquirida na comunidade revelou que os idosos que não desenvolveram febre revelaram taxas de mortalidade superiores aos que desenvolveram

Febre e, noutro estudo, em unidades de cuidados intensivos, doentes com infeção invasiva por *Candida* e temperaturas corporais inferiores a 36,5°C tiveram uma taxa de mortalidade superior à dos doentes na mesma condição com temperaturas superiores a 38,2°C¹⁸.

4. Períodos de Reação Febril

Durante a progressão da febre, a temperatura central segue um curso dinâmico com quatro fases distintas: pródromos, calafrios, rubor e defervescência. A fase de pródromos caracteriza-se por fadiga e mal-estar geral, mialgias e cefaleias, a par com vasoconstrição e piloereção. A fase de calafrios ocorre com tremores até que seja gerada a quantidade de calor necessária para atingir, de forma progressiva, a temperatura reajustada pelo hipotálamo. Segue-se a fase de rubor com vasodilatação cutânea, numa tentativa de dissipar calor, e a fase de defervescência que se inicia por sudoreção, complementando a dissipação de calor para o regresso a valores de temperatura eutérmicos, após reajustamento do termostato hipotalâmico para valores normais de temperatura. A fase de defervescência pode ocorrer por crise, quando se verifica uma descida abrupta, em horas, ou em lise, quando ocorre progressivamente, ao longo de vários dias^{6,29}.

5. Síndrome Febril

A febre não é um sinal isolado, faz parte de uma síndrome que pode incluir vários sintomas e sinais que resultam da resposta de fase aguda, com produção de citocinas inflamatórias, alterações metabólicas e circulatórias. A apresentação típica inclui: astenia, anorexia, sonolência, cefaleias, delírio, mialgias, tremores, artralgias, náuseas, vômitos, convulsões, desidratação, taquicardia, taquipneia, sinais de desidratação e lesões herpéticas.

Esta síndrome associa-se a um aumento de 13% da taxa metabólica por cada aumento de 1°C de temperatura corporal, aumento da produção de glucocorticóides, da hormona do crescimento, da aldosterona e das proteínas de fase aguda, a um balanço azotado negativo e à diminuição da produção de vasopressina e dos níveis plasmáticos de catiões bivalentes^{4,29,37}.

5.1. Particularidades das Síndromes Febris

5.1.1. Aumento Persistente dos Valores de Temperatura

O aumento persistente dos valores de temperatura no doente febril pode em vários casos ser associada à gravidade da doença, como por exemplo na shigelose (ou disenteria bacilar), na infeção pelo vírus dengue ou numa infeção complicada pelo *Plasmodium falciparum*, sendo o prognóstico nestes casos habitualmente reservado¹⁶.

5.1.2. Sinal de Faget

Herophilus, séculos IV a III a.C, terá sido o primeiro a relacionar a alteração do pulso com a febre²⁷. A importância da relação fisiológica pulso-temperatura é habitualmente menosprezada. Por cada aumento de 0,55°C há um aumento no pulso de 10 batimentos/minuto. Excluindo doentes com arritmias, pacemakers, tratados com β -bloqueantes e bloqueadores de canais de cálcio, um pulso inferior ao apropriado para um dado grau de temperatura é designado como bradicardia relativa (dissociação pulso-temperatura ou sinal de Faget) tendo um

significado diagnóstico relevante em doentes febris pois pode ocorrer na febre tifóide, leishmaniose, brucelose, doença do Legionário, psitacose e febre amarela ^{16,38}.

5.1.3. Febre Neurogénica

A febre neurogénica, apesar de constituir um diagnóstico de exclusão, é comum em doentes com lesões cerebrais graves, como traumatismo crânio-encefálico, encefalopatia hipóxica-isquémica, AVC isquémico ou hemorrágico ou nas hemorragias subaracnoides, com realce para lesões que afetem o lobo frontal ³⁹. A causa deve-se-á a lesão do hipotálamo com alteração do ponto de ajuste de temperatura, associada a uma sucessão de acontecimentos que envolvem o aumento local de citocinas inflamatórias, com agravamento das lesões iniciais e prognóstico reservado. Estes doentes apresentam-se tipicamente em bradicardia relativa, com ausência de transpiração e com curvas de temperatura elevadas “em planalto”, sem variação diurna, que permanecem inalteradas durante dias ou semanas e que resistem a medicação antipirética.

A febre demonstrou exacerbar lesões cerebrais em modelos animais. Este aumento de temperatura pode surgir em 50% dos doentes após AVC e em 60% dos casos de AVC isquémico agudo, após 72 horas do início do mesmo ^{40,41}. Num estudo efetuado em doentes com AVC isquémico que desenvolveram febre, a temperatura máxima ocorreu em média cerca de 35,5 horas após o início do enfarte, numa população de doentes que estavam, na sua maioria, normotérmicos à admissão ⁴².

5.1.4. Febre Neutropénica

A febre neutropénica está associada a disfunção do sistema imunitário e pode assumir várias formas de apresentação. Pode ser isolada, persistente, recrudescente, inexplicável, com infeção documentada pela clínica, com infeção documentada microbiologicamente ou surgir sob a forma de uma síndrome de reconstituição mielóide (Tabela 9).

Na forma isolada, a temperatura oral pode-se apresentar igual ou superior a 38,3°C, sendo observada uma só vez, sem associação a inflamação das mucosas orais, ou com uma temperatura superior a 38°C observada durante 12 horas e que não está associada temporalmente a causas não-infecciosas de febre. A forma persistente caracteriza-se por não ceder a pelo menos cinco dias de terapêutica antibiótica de largo espectro. Na forma recrudescente o episódio febril apresenta recidiva concomitante à existência de um episódio neutropénico, durante a administração de terapêutica antibiótica empírica de largo espectro. Na forma inexplicável não é encontrado um agente infeccioso ou um foco clínico. A febre com infeção documentada clinicamente está associada a um foco inflamatório definível, que é consistente com existência de infeção. A forma documentada microbiologicamente requer o conhecimento de um microrganismo causal e um local do corpo suscetível a infeção por determinado microrganismo, como por exemplo uma cárie. Por fim, a síndrome reconstituição mielóide é definida pelo aparecimento recente ou pelo agravamento de sinais e sintomas consistentes com o aparecimento de processos inflamatórios e/ou infecciosos, que apresentam relação temporal com a recuperação de neutrófilos após aplasia ⁴³.

Tabela 9. Formas de apresentação da febre neutropénica

Classificação
<ul style="list-style-type: none"> • Febre neutropénica isolada • Febre neutropénica persistente • Febre neutropénica recrudescente • Febre neutropénica inexplicável • Infecção clinicamente documentada • Infecção microbiologicamente documentada • Síndrome de reconstituição mieloide

5.1.5. Febre de Origem Desconhecida

A definição de febre de origem desconhecida em adultos é a de febre ocasional que dura mais de 3 semanas com temperatura superior a 38,3°C e que não apresenta diagnóstico após uma semana de esforço diagnóstico. Na população pediátrica as definições são mais vastas, por exemplo: temperatura igual ou superior a 38,3°C sem outros sinais ou sintomas clínicos associados durante cinco a sete dias e a febre igual ou superior a 38,5°C em mais de quatro ocasiões durante duas ou mais semanas, acompanhada ou não de investigação médica ⁴⁴.

No primeiro ano de vida, a infecção respiratória é a causa mais comum de febre sem outra causa específica ¹⁸. Após os 12 meses e até à idade adulta as infeções continuam a ser a principal causa de febre de origem desconhecida, sendo a prevalência de doenças de tecido conjuntivo e neoplasias baixa. Nos adultos, 40% dos casos têm como base processos infecciosos, 20% doenças inflamatórias ou distúrbios do colagénio, em outros 20% a causa não se descobre por um período de tempo prolongado e em 8% é causada por neoplasias ⁴⁵. Entre as infeções as principais causas são abscessos, endocardite, tuberculose e ITU. De entre as neoplasias malignas causadoras de febre as mais comuns são as hematopoiéticas, o adenocarcinoma renal e as neoplasias coloretais. No que diz respeito a doenças do tecido conjuntivo a artrite reumatóide juvenil (doença de Still) e o lúpus eritematoso sistémico predominam em doentes jovens,

enquanto nos doentes idosos a arterite temporal e a polimialgia reumática são mais prevalentes¹⁸.

A febre de origem desconhecida nosocomial é manifesta durante o período de tratamento médico para outra patologia, nomeadamente no contexto de procedimentos cirúrgicos que envolvem instrumentação do trato urinário e aparelho respiratório, complicações pós-operatórias como abscessos, trombose venosa profunda, tromboembolia pulmonar, enfarte do miocárdio, transfusão sanguínea e colite por *Clostridium difficile* e colocação de aparelhos intravasculares¹⁸.

A ausência congénita do corpo caloso está associada a disfunção da termorregulação, podendo ser uma causa rara de febre de origem desconhecida⁴⁰.

5.1.6. Pseudo-febre de Origem Desconhecida

Ocorre quando uma criança desenvolve, durante um curto período de tempo, mais do que uma doença que cursa com febre. A febre resolve num período de tempo expectável de acordo com a causa mas há persistência de sintomas vagos, intercalados com a percepção de temperaturas febris isoladas e percepção de que a criança não está recuperada totalmente. Este quadro pode ocorrer repetidamente, dando a impressão de que a criança tem uma ou mais doenças crónicas associadas a períodos febris, durante semanas ou meses.

Na identificação desta forma de apresentação de febre tem importância a presença ou ausência de doença nos familiares e colegas, a associação ou não a sintomas constitucionais como perda de peso e astenia na altura da primeira doença, a existência de disfunção cognitivo-social associada e uma história de convulsões febris ou de um parto prematuro com internamento em unidade de cuidados intensivos⁴⁴.

5.1.7. Convulsões Febris

As convulsões febris são a urgência neurológica da infância mais comum. A febre está associada à diminuição do limiar de convulsões ocorrendo em crianças situadas na faixa etária entre os 3 meses e os 5 anos, com pico entre os 9-20 meses ⁴⁶.

As hipóteses avançadas para o desencadear de convulsões pela febre incluem processos inflamatórios que influenciam a excitabilidade neuronal, mutações nos genes que codificam canais de iões associadas este fenótipo, e alterações na ventilação pulmonar induzida pela febre ⁴⁶.

Por exemplo, mutações na subunidade $\gamma 2$ do recetor GABA_A, que é mediador dos efeitos do neurotransmissor inibidor ácido gama aminobutírico (GABA) no cérebro, causam redução na sua expressão face a temperaturas febris ⁴⁷ e induzem alcalose respiratória decorrente de hiperventilação em modelos animais com um limiar de 0,2 a 0,3 pontos de aumento no pH para a indução de convulsões ⁴⁸.

5.1.9. Febre associada a Neoplasia

A febre por neoplasia é mais comum em linfomas, sendo habitualmente um diagnóstico de exclusão, não se associando aos sinais típicos de doença infecciosa. A elevação da taxa de sedimentação eritrocitária e da proteína C reativa (CRP) são comuns e a febre tende a não responder a medicação anti-inflamatória ⁴⁹.

5.1.10. Síndromes Hereditárias Auto-inflamatórias

As síndromes hereditárias auto-inflamatórias (Tabela 10) são mais frequentes em crianças e o contexto é de febre superior a 39°C, com resposta de fase aguda, sinais inflamatórios e fadiga associados.

Os episódios inflamatórios são muitas vezes relacionados com um pequeno fator precipitante que resulta numa resposta imune exagerada, como por exemplo vacinação, temperaturas baixas, infeções menores ou processos inflamatórios locais como a doença periodontal.

Em muitos destes distúrbios há um período prodrómico e frequentemente, à exceção da síndrome de febre periódica, linfadenite, faringite e estomatite aftosa. Os doentes exibem habitualmente inflamação subclínica, o que contribui para o risco de complicações a longo prazo ⁵⁰.

Existe um grupo de oito síndromes hereditárias bem estudados nesta categoria, que se acompanham de febre recorrente: as síndromes periódicas associadas à crioporina (CAPS), que incluem a síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (FCAS) e a doença inflamatória multissistémica de início neonatal (NOMID); febre mediterrânica familiar (FMF); síndrome de artrite piogénica estéril, pioderma gangrenoso e acne (PAPA); síndrome de Blau (BS); síndrome periódica associada ao recetor TNF (TRAPS) e síndrome de Hiper Ig-D (HIDS).

Todas estas síndromes têm em comum a ocorrência de febre e sintomas/sinais inflamatórios como pleurite, peritonite, pericardite, mialgia, artralgia, artrite e lesões cutâneas eritematosas, em episódios recorrentes ao longo da vida, que surgem e resolvem espontaneamente ⁵¹.

Tabela 10. Principais diferenças entre as síndromes hereditárias auto-inflamatórias

Síndrome	Características
MWS	Associado a perda de audição e a amiloidose.
FCAS	É precipitado pela exposição ao frio durante algumas horas.
NOMID	Com sintomatologia quase contínua, desenvolve-se meningite crónica asséptica, perda de audição e artropatia.
FMF	Os episódios duram 1 a 3 dias e associam-se a polisserosite e a amiloidose.
PAPA	Cursa com artrite piogénica e pioderma gangrenoso.
BS	Marcada por inflamação granulomatosa.
TRAPS	Episódios longos, frequentemente com duração superior a 1 semana. Surge edema periorbitário, mialgia migratória e exantema cutâneo.
HIDS	Início no primeiro ano de vida, incidência pós imunização, valores plasmáticos elevados de IgD e linfadenopatia.

6. Febre em Diferentes Faixas Etárias

Os valores expectáveis de febre são distintos nas diferentes faixas etárias. Os recém-nascidos podem não desenvolver febres altas, mesmo face a infeções graves, e podem manifestar valores altos de temperatura face a infeções menos graves ¹. Isto ocorre porque, nos recém-nascidos, a baixa relação entre a massa metabolicamente ativa e a superfície corporal dificulta a dissipação de calor face a temperaturas ambientes superiores a 33°C, e também porque o seu sistema nervoso central e periférico é imaturo na resposta homeotérmica ²⁹. Entre 1 e 2 meses de idade 2 DP acima da temperatura média retal corresponde a cerca de 38,1°C e durante o 3º mês de vida 2 DP acima da média atinge cerca de 38,2°C. Entre os 3 e os 4 meses de idade o limite superior da temperatura retal normal é 37,8°C, valor mantido durante o primeiro ano de vida. Após os 12 meses de idade os valores de temperatura retal correspondem a uma média de 37,6°C a 37,8 °C.

Em adultos, a febre ocorre com uma temperatura mínima de 2 DP acima da temperatura corporal média, o que corresponde a um intervalo entre 37,5°C a 37,7°C ¹. Em idosos, a existência de febre pode-se definir por temperaturas orais iguais ou superiores a 37,2°C,

temperaturas retais persistentes acima de 37,5°C, ou ainda por um aumento igual ou superior a 1,3°C nos valores de temperatura basais normais do idoso. Os valores de temperatura febril no idoso podem apresentar maior variabilidade devido à diminuição das respostas termorreguladoras por declínio das funções vasomotora e sudatória, a par com a ineficiência na produção de pirogênicos endógenos e a dificuldade de acesso destes a partir da corrente sanguínea através dos órgãos circunventriculares hipotalâmicos ⁵².

7. Febre em Viajantes Regressados

A febre em viajantes regressados tem como causas mais frequentes a infeção por malária ³⁴, hepatite viral ⁵³, infeção do trato respiratório (trato respiratório superior, pneumonia e bronquite), infeção do trato urinário, disenteria, dengue ⁵⁴, febre entérica ⁵⁵, tuberculose ⁵⁶, rickettsiose ⁵⁷, infeção aguda por VIH ⁵⁸ e abscesso hepático amebiano ⁵⁹ (Tabela 11). As que se apresentam mais frequentemente sob a forma de uma febre de origem desconhecida são a malária, a febre tifóide e infeção aguda por VIH ¹⁸. Neste grupo de doenças é essencial tomar conhecimento das datas de chegada e partida, trajeto realizado, possibilidade de exposição a vetores e história de vacinação.

Tabela 11. Doenças comuns em viajantes regressados com febre

Doenças	Regiões com maior prevalência	Sinais e sintomas concomitantes
Malária	África; Ásia; América Central e América do Sul	Fadiga, cefaleias, náuseas, vômitos, diarreia, hepatomegalia, esplenomegalia
Hepatite viral	África, América do Sul, Europa do Leste, Ásia	Mal-estar, fadiga, mialgia, artralgia, cefaleias, anorexia, náuseas, vômitos, urina escura e fezes claras, icterícia
Disenteria		Dor abdominal, tenesmo, diarreia, hematoquêsia
Dengue	Trópicos (35° Norte a 35° Sul) especialmente Sudeste Asiático; Sul do Pacífico, América Central e Caraíbas	Dor músculo-esquelética, dor lombar, cefaleias, exantema macular difuso, anorexia, náuseas, vômitos, hiperestesia cutânea; petéquias nas superfícies extensoras dos membros, equimoses
Febre entérica	Índia, Nepal, Paquistão, Bangladesh	Hepatoesplenomegalia, dor abdominal, sintomas neuropsiquiátricos
Tuberculose	Somália, Etiópia e Eritreia; Índia, Vietname, Camboja, Filipinas, China e Coreia; Equador, Haiti, Honduras, El Salvador, Guatemala, Peru e México;	Suores noturnos, dor torácica, tosse, hemoptise, anorexia, perda ponderal
Rickettsiose	Áreas rurais em todos os continentes	Febre, exantema, cefaleias, escara de inoculação, linfadenopatia localizada, hiperemia conjuntival, hepatoesplenomegalia
Infeção aguda por VIH	África subsariana; América do Norte e do Sul	Fadiga, dores musculares, linfadenopatia, exantema, perda ponderal, tosse seca, náuseas, vômitos, diarreia
Abcesso hepático amebiano	América do Norte e do Sul; México; Sudeste asiático; Índia, Este e Sudeste de África	Tosse, dor abdominal persistente no hipocôndrio direito e/ou epigastro, dor pleurítica, dor referida ao ombro direito, náuseas, vômitos, distensão abdominal, diarreia, obstipação, hepatomegalia

TIPOS DE FEBRE

1. Introdução

Desde a antiguidade que existem registos da medição da febre, pelo menos três vezes por dia, e da avaliação de padrões de evolução no tempo da temperatura, para a extrapolação de conclusões fisiopatológicas com base neste sinal³¹. Existem relatos de Aulus Gellius (século II d.C) de febres com determinadas variações de temperatura no tempo e a sua utilização no diagnóstico e tratamento de doenças. As civilizações grega e romana já distinguiam o padrão paroxístico típico da malária, com o qual relacionavam o ciclo de vida do parasita *Plasmodium*. Mas foi Akhawayni (século X d.C) que, num livro escolar, associou diversos padrões de febre a diferentes curvas gráficas de temperatura. Este autor distinguia quatro subtipos diferentes de febre, que se podiam sobrepor, resultando essa sobreposição numa gama extensa de apresentações de febre possíveis. Em 1868, Carl Wunderlich baseou-se na medição de aproximadamente 1 milhão de temperaturas axilares em 25000 doentes durante um período de 16 anos de estudo, documentando a variação de temperatura em indivíduos normais e em diferentes doenças, sedimentando o conceito de “curva febril” que viria a ser ensinado como componente das técnicas de diagnóstico e acompanhamento, principalmente na área das doenças infecciosas^{27,60}.

2. Classificação

A febre pode ser classificada consoante a temperatura atingida, a sua duração e a variação de valores num intervalo de tempo. A sua interpretação diagnóstica e prognóstica tem de ser realizada a par com a avaliação do estado geral do doente¹⁶.

2.1. Temperatura

Usando como referência valores de temperatura retal, o método mais preciso de avaliação da temperatura corporal nuclear, a febre de baixo grau compreende valores entre 38,1°C e 39,0°C (100,5°F a 102,2°F), a febre de grau moderado 39,1°C a 40,0°C (102,2°F a 104,0°F) e a febre de alto grau 40,1°C a 41,1°C (104,1°F a 106,0°F), denominando-se hiperpirexia se superior a 41,1°C (106,0°F).

2.2. Duração

No que diz respeito à duração, a febre aguda tem duração inferior a 7 dias, a subaguda persiste entre 7 e 14 dias e a crónica excede 14 dias de duração.

As febres agudas são comuns em doenças de etiologia infecciosa como as infeções do trato respiratório superior. As febres subagudas podem ocorrer em doenças como a febre tifóide ou nos abscessos intra-abdominais. E, se não tratadas, as febres agudas e subagudas podem evoluir para crónicas. A febre crónica é comum no contexto de doenças bacterianas crónicas como a tuberculose, infeções virais crónicas como a que ocorre pelo VIH, neoplasias e doenças do tecido conjuntivo ¹⁶.

2.3. Evolução

Em termos da sua evolução, os padrões de variação de febre melhor estudados são o contínuo, intermitente, remitente, recorrente/recidivante e a febrícula. Pode ainda ocorrer a febre com picos matinais. Os mecanismos fisiopatológicos na base destes padrões têm em

consideração o ciclo de vida do agente infeccioso e a alteração na libertação de citocinas e ocorrem numa variedade de patologias (Tabela 11).

O uso indiscriminado de antipiréticos, glicocorticóides e antibióticos, pode impedir a identificações dos padrões febris clássicos ²⁹.

2.3.1. Padrão Contínuo

O padrão contínuo de febre inicia-se subitamente e sofre pequenas flutuações de valores com um desvio padrão inferior ou igual a 1°C ao longo de 24 horas ⁶¹ sem que seja atingido qualquer valor normal durante este período (Figura 1). O padrão, tipicamente, prolonga-se por 3 ou 4 dias com pequenas variações diárias ⁶¹. Este tipo de febre é característico de doenças com bacteriemia persistente, como a febre tifóide, pneumonia lobar por gram-negativos (e a sua persistência nos alvéolos), endocardite infecciosa, meningite bacteriana e infeções do trato urinário ¹⁶.

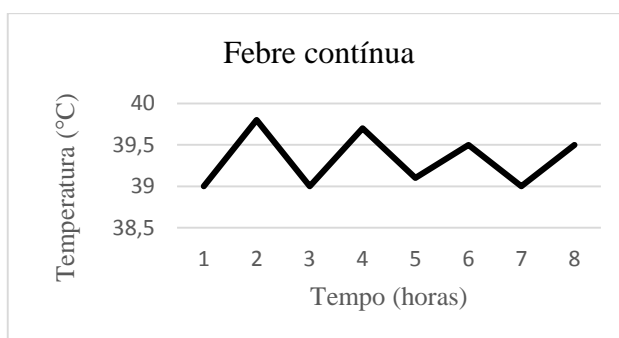


Figura 1. Padrão de evolução da temperatura na febre contínua

2.3.2. Padrão Intermitente

No padrão intermitente a febre ocorre exclusivamente durante um determinado número de horas, regressando a valores fisiológicos pelo menos uma vez em cada 24 horas (Figura 2)²⁹. O padrão é encontrado em doenças que envolvem bacteriemias intermitentes, como é o caso da malária, tuberculose miliar, schistosomiase, leptospirose, borreliose, kala-azar (febre dupla quotidiana), infeções piogénicas e em linfomas. Pode ser uma manifestação rara mas típica do linfoma de Hodgkin¹⁶.

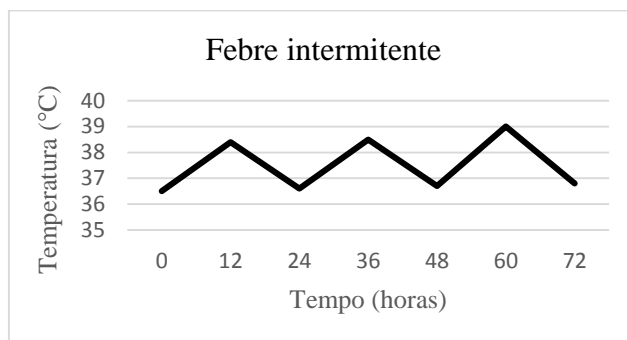


Figura 2. Padrão de evolução da temperatura na febre intermitente

2.3.3. Padrão Remitente

A febre remitente define-se por flutuações de valores superiores a 1°C sem que se atinjam valores normais no período de tempo avaliado (Figura 3). Surge em associação com doenças infecciosas como a brucelose, endocardite infecciosa e rickettsiose. Pode ter uma duração longa. Muitas vezes é causada por *Streptococcus* β -hemolítico que persiste nas válvulas cardíacas, estando a sua variação relacionada com a proliferação deste microrganismo⁶¹.

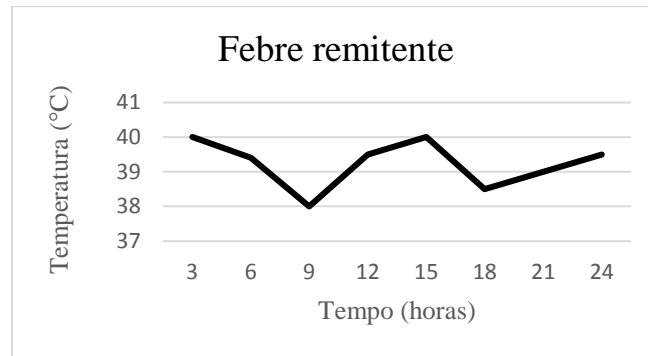


Figura 3. Padrão de evolução da temperatura na febre remitente

2.3.4. Padrão Recorrente ou Recidivante

Neste padrão existe alternância entre períodos febris e períodos afebris, que compreendem dias ou semanas de intervalo (Figura 4). Pode ser descrito nas síndromes hereditárias auto-inflamatórias, malária, brucelose, na doença de Hodgkin ²⁹, no contexto de tratamento parcial de doenças infecciosas bem sedimentadas com abscessos que libertam citocinas pirogênicas na corrente sanguínea intermitentemente, nas espiroquetemias como a borreliose face à variação antigénica das espiroquetas ou na exposição a novos antígenos (como por exemplo alérgenos na pneumonite sensitiva) ¹⁶.

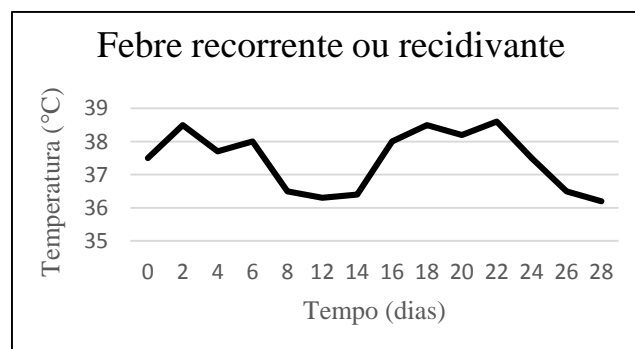


Figura 4. Padrão de evolução da temperatura na febre recorrente

2.3.5. Febrícula

Na febrícula a temperatura é inferior a 38°C, e frequentemente acompanhada de sudorese. Apresenta aumentos diários inferiores a 1°C e tem predomínio vespertino, nomeadamente entre as 16 e as 18 horas. Tem habitualmente uma duração prolongada, de uma semana ou mais. É típica de patologias como a linfadenite mesentérica, tuberculose pulmonar e outros distúrbios com bacteriemia baixa em fase inicial, como a tonsilite, os abscessos dentários ou a colecistite aguda ^{29,61}.

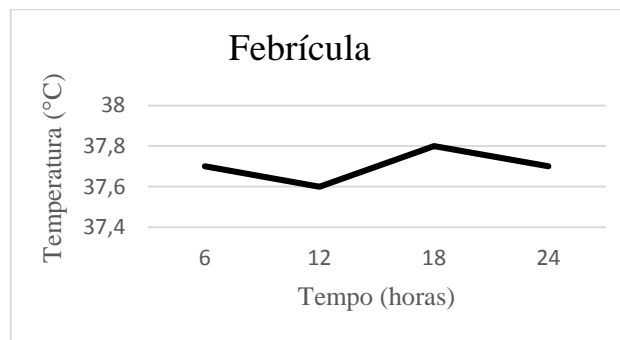


Figura 5. Padrão de evolução da temperatura na febrícula

2.3.6. Febre com Picos Matinais

Em indivíduos saudáveis, as variações diurnas da temperatura refletem o ritmo circadiano de produção de hormonas esteróides provenientes das glândulas adrenais. Quando os doentes têm doenças infecciosas febris, a febre representa um acentuar da variação da temperatura normal, logo os picos de febre serão vespertinos ou noturnos. Esta observação é útil porque doenças que manifestam picos de temperatura durante a manhã, apesar de raras, sobressaem pelo contraste com o padrão usual. Conhecem-se três entidades caracterizadas por picos de temperatura durante a manhã: febre tifóide, poliarterite nodosa e tuberculose miliar ⁶².

Tabela 12. Tipos de febre e patologias

Tipo de febre	Doenças
Contínuo	Febre tifóide Pneumonia lobar por gram-negativos Endocardite infecciosa Meningite bacteriana Infecção do trato urinário
Intermitente	Malária Tuberculose miliar Schistosomíase Leptospirose Borreliose Kala-azar Infecção piogénica Linfoma
Remitente	Brucelose Endocardite infecciosa Rickettsiose
Recorrente ou recidivante	Síndromes hereditárias auto-inflamatórias Malária Brucelose Doença de Hodgkin Espiroquetemia
Febrícula	Linfadenite mesentérica Tuberculose pulmonar Tonsilite Abscessos dentários Colecistite aguda
Picos matinais	Febre tifóide Periarterite nodosa Tuberculose miliar

3. Patologias com padrões febris característicos

3.1. Febre Tifóide

A febre tifóide é uma doença infecciosa transmitida pela bactéria *Salmonella typhi*, e decorre da ingestão de água ou alimentos contaminados pelas fezes de um indivíduo infetado.

Nesta doença, a febre assume o carácter de contínua por não variar mais de 1°C em 24 horas. Ocorre tipicamente um aumento em “degraus” até atingir um “planalto” elevado, e após

terapêutica a defervescência ocorre por lise, gradualmente ao longo de dias. A bradicardia relativa ocorre em fases tardias, durante a segunda ou terceira semana de doença ³⁸.

3.1. Malária

A malária é uma doença infecciosa, transmitida pela inoculação de parasitas *Plasmodium* através da picada do mosquito *Anopheles*.

O ciclo de vida no eritrócito tem a duração de 48 horas para as espécies *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale* ou a duração de 72 horas no caso do agente infeccioso ser o *P. malariae* ³⁴. Consoante a duração do seu ciclo de vida e consequente libertação de parasitas do interior dos eritrócitos para a circulação, ocorre febre cíclica (febre do tipo intermitente), que dura apenas algumas horas, e que se manifesta segundo um padrão terciário (com dois dias de intervalo) para parasitas com ciclos de vida que rondam as 48 horas ou um padrão quaternário (como três dias de intervalo) quando o ciclo de vida dura cerca de 72 horas.

Uma vez no interior do organismo humano, os parasitas e as suas toxinas entram na circulação sanguínea e atingem o fígado. No fígado, ao ocorrer rutura dos esquizontes e consequente libertação de merozoítos há uma resposta inflamatória, com intervenção de células fagocíticas e ativação de citocinas pirogênicas. Quando entram novamente na corrente sanguínea os parasitas sofrem replicação no interior dos eritrócitos, que culmina com a rotura dos últimos e a doença é assintomática até que seja atingido um limiar de ativação pirogênico. Existem evidências de que uma carga parasitária específica será necessária para desencadear uma resposta febril e que a carga parasitária, duração do ciclo eritrocítico, tipo de toxinas libertadas, características genéticas e resposta imunitária do hospedeiro modulam os padrões de febre nesta doença ^{16,27,34}.

Outra característica proeminente da malária é que, quando sujeita a terapêutica por antimaláricos eficazes, ocorre uma fase de defervescência por crise, com a duração de algumas horas ³⁴.

O pigmento hemozoina é um marcador da presença do parasita e suas toxinas no fígado, pulmões, baço, cérebro, placenta e outros tecidos com grande vascularização como os rins. Será o fígado a ter maior relevância na resposta febril pelo seu papel na filtração do sangue pelas células de Kupffer, a par com os macrófagos dos alvéolos pulmonares.

A hemozoina e também o glicosilfosfadilinositol (GPI) são as duas toxinas *major* nesta doença, que conseguem reconhecer TLR. A apresentação do ADN do parasita coberto com hemozoina estimula o TLR9 a nível intracelular e o GPI, reconhecido pelo TLR2, estimula a na produção de TNF- α por macrófagos.

Estudos *in vitro* de culturas do parasita em eritrócitos mostraram que, por um lado, que as temperaturas elevadas diminuem o crescimento de culturas de *Plasmodium falciparum*, nomeadamente a 23%, 66% e 100% após 2, 8 e 16 horas de cultura. Noutro estudo, verificou-se também que a exposição frequente a temperaturas elevadas acelerou o desenvolvimento do parasita para o estágio de trofozoito, sugerindo que o parasita pode ter desenvolvido mecanismos de defesa face aos picos febris característicos da doença ³⁴.

3.2. Doença de Pel-Ebstein

Associa-se à doença de Hodgkin. Caracteriza-se por uma febre baixa intermitente com 3-10 dias de febre e 3-10 dias sem febre, desencadeada pela libertação cíclica de citocinas e pela necrose dos nódulos linfáticos e das células estromais ¹⁶.

3.4. Tuberculose Miliar

A tuberculose miliar pode surgir devido a infeção primária em crianças ou a tuberculose crónica não tratada, em adultos ¹⁸. A febre que assume um padrão intermitente pode ser o único sinal, apresentando-se como uma febre de origem desconhecida. Febre paroxística quotidiana (que ocorre duas vezes por dia) e suores noturnos são outra apresentação frequente. Os picos de febre durante a manhã são uma importante pista para o diagnóstico em doentes com tuberculose miliar, concomitantemente com a variação de temperatura normal diurna que é acentuada ao fim do dia ⁶².

3.5. Brucelose

Previamente designada de “febre ondulante”, a brucelose exemplifica os padrões remitente ou recorrente de febre. Na infeção humana, é causada pelos agentes: *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis* e *Brucella canis*. O período de incubação é usualmente de 1 a 4 semanas, mas pode estender-se a meses. Acompanha-se de artralgias e fadiga em 75% a 100% dos casos. Seguem-se relatos de sudorese com odor desagradável, anorexia, mialgias e dorsalgias. É comum o doente apresentar-se com hepatomegalia em um terço dos doentes, seguida de esplenomegalia, artrite periférica, sacroileíte, edema escrotal, rigidez cervical e linfadenopatias.

CONCLUSÃO

Na prática clínica, é essencial para o médico perceber como se processam os mecanismos fisiológicos de termorregulação corporal, para que possa compreender as alterações fisiopatológicas que conduzem à alteração dos valores de temperatura corporal.

A integridade dos TRP é essencial para a captação de estímulos térmicos e a manutenção da função da medula espinhal, tronco cerebral e hipotálamo é obrigatória para o correto processamento destes estímulos.

Para o sucesso de respostas efetoras de regulação térmica, é importante que os sistemas circulatório, muscular e endócrino funcionem corretamente, a par com a normal função das capacidades intelectuais, para que as respostas comportamentais possam ocorrer.

Na interpretação dos valores individuais de temperatura, não podemos esquecer que entre diferentes indivíduos, os valores normais de temperatura corporal e a capacidade de resposta termorreguladora podem variar, em função de fatores como o ritmo circadiano, alterações endócrinas e a idade, e também que os valores de temperatura corporal variam em décimas de grau consoante o local de medição.

Quando é identificado um aumento da temperatura corporal num doente é importante perceber se o aumento corresponde a febre ou se o indivíduo esteve ou está exposto a fatores que alteram a produção ou a dissipação de calor, como ocorre após a toma de alguns fármacos ou nas patologias hipermetabólicas.

Na febre, o aumento de temperatura fora do intervalo de valores fisiológicos ocorre por estimulação exógena ou endógena, via circulatória ou neuroendócrina, através de um acerto de temperatura estabelecido pelo sistema nervoso central. O conhecimento das vias de indução e

manutenção da resposta febril é fulcral para perceber os sinais e sintomas que constituem a síndrome febril.

A síndrome febril pode apresentar particularidades com utilidade diagnóstica e prognóstica, como a presença do sinal de Faget ou a ocorrência de convulsões. E a febre como sinal clínico, cujos valores variam no tempo, por exemplo segundo um padrão contínuo, intermitente ou associado a picos matinais, pode ser utilizada, de forma contextualizada, na investigação diagnóstica.

A observação de padrões de febre característicos é muitas vezes condicionada por fatores como a toma de fármacos, infeções por mais que um agente, estados de malnutrição ou imunossupressão. Contudo, quando identificados, como no caso da febre tifóide, malária, doença de Pel-Ebstein, tuberculose miliar e brucelose, revelar-se-ão úteis, sobretudo em locais com acesso limitado a meios complementares de diagnóstico ou quando se tem em consideração um elevado número de possibilidades diagnósticas, permitindo direccionar e adaptar a seleção de métodos de investigação, influenciar a abordagem terapêutica e as perspectivas prognósticas.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Anabela Mota Pinto e ao Mestre Rui Gradiz pela autorização concedida para a realização da tese na área da Fisiopatologia e pelo apoio, disponibilidade e orientação na realização do trabalho.

À Dr.^a Helena Donato, diretora do Serviço de Documentação dos CHUC, pela formação na área de pesquisa Bibliográfica.

Ao Dr. Joaquim Manuel Ferreira de Oliveira, do Serviço de Infeciologia dos CHUC, pela disponibilização de literatura atual na área das doenças infecciosas.

À minha família e amigos pelo incentivo e apoio.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH: Hormona Adrenocorticotrófica

AD: Autossômica Dominante

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AMPc: Adenosina 3',5'-Monofosfato Cíclico

AP-1: Proteína Ativadora-1

AR α -1: Recetor Adrenérgico α -1

AR: Autossômica Recessiva

ARN: Ácido Ribonucleico

ATP: Trifosfato de Adenosina

AVC: Acidente Vascular Cerebral

AVP: Vasopressina

BCG: Bacilo Calmette-Guérin

BHE: Barreira Hematoencefálica

BS: Síndrome de Blau

CAPS: Síndrome Periódica Associada à Crioporina

COX-2: Cicloxigenase 2

DP: Desvio Padrão

dsRNA: Ácido Ribonucleico de Cadeia Dupla

EP1: Recetor 1 da Prostaglandina E2

EP3: Recetor 3 da Prostaglandina E2

FCAS: Síndrome Autoinflamatória Familiar Associada ao Frio

FMF: Febre Mediterrânica Familiar

GABA: Recetor do Ácido Gama Aminobutírico

GPI: Glicosilfosfadilinositol

HIDS: Síndrome de Hiper-IgD

HSP: Proteínas de Choque Térmico

IFN: Interferão

IL: Interleucina

IL-1 RA: Antagonista do Recetor da IL-1

IL- α : Interleucina 1- α

IL-1 β : Interleucina 1- β

IL-6: Interleucina-6

IL-6R: Recetor da IL-6

IL-10: Interleucina-10

ITU: Infecção do Trato Urinário

J: Joule

LPS: Lipopolissacarídeo

MSHE- α : Hormona Estimuladora dos Melanócitos α

MWS: Síndrome de Muckle-Wells

NOMID: Doença Inflamatória Multissistémica de Início Neonatal

NF- κ B: Fator de Transcrição Nuclear- κ B

PAPA: Síndrome da Artrite Piogénica Estéril, Pioderma Gangrenoso e Acne

CRP: Proteína C reativa

PGE2: Prostaglandina E2

ssRNA: Ácido ribonucleico de cadeia simples

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral α

TNF- β : Fator de Necrose Tumoral β

TRP: Recetores de Potencial Transitório

TRAPS: Síndrome Periódica Associada aos Recetores do TNF

TRH: Hormona Libertadora de Tireotrofina

TSH: Hormona Estimulante da Tiróide

T ($^{\circ}$ C): Temperatura (em graus Celsius)

T ($^{\circ}$ F): Temperatura (em graus Fahrenheit)

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

W: Watt

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herzog, L. & Phillips, S. G. Addressing concerns about fever. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 50, 383–390 (2011).
2. Dai, Y. T. & Lu, S. H. What's missing for evidence-based fever management? Is fever beneficial or harmful to humans? *Int. J. Nurs. Stud.* 49, 505–507 (2012).
3. Niven, D. J., Leger, C., Stelfox, H. T. & Laupland, K. B. Fever in the Critically Ill: A Review of Epidemiology, Immunology, and Management. *J. Intensive Care Med.* 27, 290–297 (2012).
4. Mota-Pinto, A. in *Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações* 65–77 (Lidel, Edições Técnicas, 2013).
5. Hernandez, M., Cutter, T. W. & Apfelbaum, J. L. *Hypothermia and hyperthermia in the ambulatory surgical patient. Clinics in Plastic Surgery* 40, 429–438 (Elsevier Inc, 2013).
6. Kiekkas, P. *et al.* Fever and standard monitoring parameters of ICU patients: A descriptive study. *Intensive Crit. Care Nurs.* 23, 281–288 (2007).
7. Hall, J. E. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Body Temperature Regulation, and Fever*, 867–877 (2011).
8. Patapoutian, a. TRP Channels and Thermosensation. *Chem. Senses* 30, i193–i194 (2005).
9. McGlone, F. & Reilly, D. The cutaneous sensory system. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 148–159 (2010).
10. Kothari, V. M. & Karnad, D. R. New onset fever in the intensive care unit. *J. Assoc. Physicians India* 53, 949–953 (2005).
11. Zhang, L., Jones, S., Brody, K., Costa, M. & Brookes, S. J. H. Thermosensitive transient receptor potential channels in vagal afferent neurons of the mouse. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 286, G983–G991 (2004).
12. Clapham, D. E. & Miller, C. Inaugural Article: A thermodynamic framework for understanding temperature sensing by transient receptor potential (TRP) channels. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 19492–19497 (2011).
13. Nakamura, K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* (2011).
14. Schortgen, F. Fever in sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 78, 1254–1264 (2012).

15. Sessler, D. I. Thermoregulatory defense mechanisms. *Crit. Care Med.* 37, S203–S210 (2009).
16. Ogoina, D. Fever, fever patterns and diseases called “fever” - A review. *J. Infect. Public Health* 4, 108–124 (2011).
17. Francesco, C. Brown Adipose Tissue - When It Pays To Be Inefficient. *N Eng J Med.* 29, 997–1003 (2009).
18. John, M. B., Raphael, D. & Blaser. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* (ELSEVIER SAUNDERS, 2015).
19. Sacks, H. & Symonds, M. E. Anatomical locations of human brown adipose tissue: Functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 62, 1783–1790 (2013).
20. Blatteis, C. M. Endotoxic fever: New concepts of its regulation suggest new approaches to its management. *Pharmacol. Ther.* 111, 194–223 (2006).
21. Conti, F. Termoregolazione in *Fisiologia Medica* (Ermes, 2005).
22. Robins, H. I., Brandt, K. & Longo, W. L. Pathophysiology and management of fever revisited. *J. Support. Oncol.* 4, 265–266; author reply 266 (2006).
23. Gomolin, I. H., Aung, M. M., Wolf-Klein, G. & Auerbach, C. Older is colder: Temperature range and variation in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53, 2170–2172 (2005).
24. Gasim, G. I., Musa, I. R., Abdien, M. T. & Adam, I. Accuracy of tympanic temperature measurement using an infrared tympanic membrane thermometer. *BMC Res. Notes* 6, 194 (2013).
25. Carleton, E., Fry, B., Mulligan, A., Bell, A. & Brossart, C. Advances Temporal artery thermometer use in the prehospital setting. 14, 7–13 (2012).
26. Gordon, C. J. Thermophysiological responses to hyperthermic drugs: extrapolating from rodent to human. *Prog. Brain Res.* 162, 63–79 (2007).
27. Sajadi, M. M., Bonabi, R., Sajadi, M. R. M. & MacKowiak, P. a. Akhawayn?? and the first fever curve. *Clin. Infect. Dis.* 55, 976–980 (2012).
28. Broom, M. Physiology of fever. *Paediatr. Nurs.* 19, 40–44 (2007).
29. Rui Gradiz; Anabela M. Pinto. in *Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações* 233–242 (Lidel, Edições Técnicas, 2013).
30. Estes, J. W. Quantitative observations of fever and its treatment before the advent of short clinical thermometers. *Med. Hist.* 35, 189–216 (1991).
31. Bartfai, T. & Conti, B. Fever. *Neurosciences* 490–503 (2011).

32. Owen, J. Innate Immunity in *Kuby Immunology* (W. H. Freeman, 2013).
33. Blasius, A. L. & Beutler, B. Intracellular Toll-like Receptors. *Immunity* 32, 305–315 (2010).
34. Oakley, M. S., Gerald, N., McCutchan, T. F., Aravind, L. & Kumar, S. Clinical and molecular aspects of malaria fever. *Trends Parasitol.* 27, 442–449 (2011).
35. Roth, J., Zeisberger, E., Vybíral, S. & Janský, L. Endogenous antipyretics: neuropeptides and glucocorticoids. *Front. Biosci.* 9, 816–826 (2004).
36. Singh, I. S. & Hasday, J. D. Fever, hyperthermia and the heat shock response. *Int. J. Hyperthermia* 29, 423–35 (2013).
37. Thompson, H. J. Fever : a concept analysis. *J Adv Nurs* (2005).
38. Cunha, B. a. Teaching fever aphorisms: Osler revisited. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 26, 371–373 (2007).
39. Thompson, H. J., Pinto-Martin, J. & Bullock, M. R. Neurogenic fever after traumatic brain injury: an epidemiological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 614–619 (2003).
40. Herlich, A. Perioperative temperature elevation: Not all hyperthermia is malignant hyperthermia. *Paediatr. Anaesth.* 23, 842–850 (2013).
41. Timothy, J., Thapa, a. & Agrawal, A. Neurogenic fever. *Singapore Med. J.* 48, 492–494 (2007).
42. Bohman, L.-E. & Levine, J. M. Fever and therapeutic normothermia in severe brain injury: an update. *Curr. Opin. Crit. Care* 20, 182–8 (2014).
43. Bow, E. J. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Semin. Hematol.* 46, 259–268 (2009).
44. Tolan, R. W. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. *Clin. Pediatr. (Phila).* 49, 207–213 (2010).
45. Manfredi, R., Calza, L. & Chiodo, F. Primary cytomegalovirus infection in otherwise healthy adults with fever of unknown origin: A 3-year prospective survey. *Infection* 34, 87–90 (2006).
46. Cross, J. H. Fever and fever-related epilepsies. *Epilepsia* 53, 3–8 (2012).
47. Kang, J.-Q., Shen, W. & Macdonald, R. L. Why does fever trigger febrile seizures? GABAA receptor gamma2 subunit mutations associated with idiopathic generalized epilepsies have temperature-dependent trafficking deficiencies. *J. Neurosci.* 26, 2590–2597 (2006).

48. Kaila, S. S. D. S. C. R. S. V. B. S. K. M. S. T. S. J. V. K. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med* 23, 333–336 (2006).
49. Strickland, M. & Stovsky, E. Fever Near the End of Life #256. *J. Palliat. Med.* 15, 947–948 (2012).
50. Hoffman, H. M. & Simon, A. Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. *Nat. Rev. Rheumatol.* 5, 249–256 (2009).
51. Simon, A. & van der Meer, J. W. M. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 292, R86–R98 (2007).
52. Yoshikawa, T. T., Editor, S. & Marrie, T. J. SPECIAL SECTION : Aging and infectious diseases Community-Acquired Pneumonia in the Elderly. 1066–1078 (2001).
53. Dienstag, J. L. & Delemos, A. S. in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 1, 1439–1468 (ELSEVIER SAUNDERS, 2015).
54. Stephen J. Thomas, Timothy P. Endy, Alan L. Rothman, A. D. B. Flaviviruses (Dengue, Yellow Fever, Japanese Encephalitis, West Nile Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis, Kyasanur Forest Disease, Alkhurma Hemorrhagic Fever, Zika). 1891–1892 (2015).
55. Calderwood, R. C. L. S. B. in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 1238–1247 (ELSEVIER SAUNDERS, 2015).
56. Daniel W. Fitzgerald, Timothy R. Sterling, and D. W. H. in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 2807–2818 (ELSEVIER SAUNDERS, 2015).
57. Didier Raoult. in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 2194–2197 (ELSEVIER SAUNDERS, 2015).
58. Cremer, O. L. & Kalkman, C. J. Cerebral pathophysiology and clinical neurology of hyperthermia in humans. *Prog. Brain Res.* 162, 153–169 (2007).
59. William A. Petri, Jr., R. H. in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 3053–3055 (ELSEVIER SAUNDERS, 2015).
60. Mackowiak, P. a & Worden, G. Carl Reinhold August Wunderlich and the evolution of clinical thermometry. *Clin. Infect. Dis.* 18, 458–467 (1994).
61. G. M. Pontieri, M. A. Russo, L. F. *Patologia Generale.* (PICCIN, 2012).
62. Cunha, B. a., Krakakis, J. & McDermott, B. P. Fever of unknown origin (FUO) caused by miliary tuberculosis: Diagnostic significance of morning temperature spikes. *Hear. Lung J. Acute Crit. Care* 38, 77–82 (2009).

