



## Fever of unknown origin in the puerperium: a case report

### *Febre de origem indeterminada em puerpério: um relato de caso*



Wanessa Klock Thiesen<sup>1\*</sup>, Sthéfani Klock Thiesen<sup>1</sup>, Alberto Angelo Sordi Lunardi<sup>1</sup>, Gabriela Eduarda König Ghiggi<sup>1</sup>, Altino Josué Junior Gonçalves<sup>1</sup>, Marcelo Pontual Cardoso<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz

<sup>2</sup> Médico obstetra e ginecologista, mestre em Saúde Materno-Infantil, docente do curso de medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz

Case Report

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 31 July 2020

Revised 1 August 2020

Accepted 13 August 2020

Available online 29 September 2020

Blind reviews

##### Keywords:

Infectology

Fever

Puerperium

#### ABSTRACT

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

#### RESUMO

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

#### Palavras-chave:

Infectologia

Febre

Puerpério

\* Corresponding author at:

wanessakt@hotmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-7750-7868>

## 1. Introdução

Febre de origem indeterminada (FOI) foi descrita pela primeira vez por Petersdorf e Beesom em 1961. Foi definida como temperatura de 101 F (38,3 °C) ou maior com uma duração mínima de três semanas sem um diagnóstico estabelecido, após uma semana de intensiva investigação hospitalar (BROWN; FINNIGAN, 2018).

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

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

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

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

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

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

## 2. Relato de caso

Trata-se de um trabalho de relato de caso clínico envolvendo um paciente, 31 anos, sexo feminino, raça negra, casada, evangélica, do lar, natural do Haiti e residente em Cascavel – PR. O processo de coleta dos dados seguiu os preceitos éticos conforme descrito por NETO *et al.*, (2019). A paciente, gestante de gemelares dicoriônicos e diâmnóticos, com idade gestacional de 36 semanas e 1 dia, veio encaminhada de outro Serviço para avaliação da vitalidade fetal, devido a pico hipertensivo (160x80 mmHg), que evoluiu para sonolência e vertigem, no dia 28 de dezembro de 2018. À admissão, apresentava-se assintomática, com movimentos e batimentos cardíacos fetais presentes. O exame laboratorial de admissão apontava Hemoglobina 10,2 g/dL, Hematócrito 31,1%, Ácido úrico 7,7 g/dL e Plaquetas 85.000, e devido a suspeita de Síndrome HELLP, realizou-se cesárea de caráter emergente.

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

Histórico ginecológico: Gesta 2, parto normal 1, aborto 0. Negou tabagismo e etilismo.

Após cesárea de emergência, paciente foi monitorizada em unidade de terapia intensiva (UTI) por quatro dias, período em que apresentou picos hipertensivos importantes, refratários à terapia medicamentosa. Associado ao quadro, a paciente

apresentou piora dos exames laboratoriais, em especial hemoglobina, hematócrito e plaquetas, necessitando de transfusão de cinco concentrados de hemácias.

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

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

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

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

## 3. Discussão

Por ser uma condição rara e ainda pouco explorada na literatura, não são bem conhecidos os aspectos epidemiológicos e clínicos, tampouco com relação à terapia ideal e prognóstico da FOI. Dessa forma, salienta-se a necessidade de investigação clínica apurada diante do quadro apresentado pelo paciente. A história inclui o começo dos sintomas e a mudança da severidade deles durante o tempo, outros sinais e sintomas emergindo ou desaparecendo durante o curso e especialmente o acompanhamento de qualquer sinal ou sintoma (*rash*, cefaleia ou dor abdominal) (KAYA *et al.*, 2013).

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

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

Durante a fase de investigação da afecção, o estudo laboratorial deve incluir uma contagem completa sanguínea com diferenciais, cultura sanguínea, exames rotineiros sanguíneos, incluindo enzimas hepáticas e bilirrubina, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, sorologias hepáticas (se as enzimas hepáticas estiverem anormais), urinanálise incluindo exame microscópico, urinocultura e raio x de tórax (KAYA *et al.*, 2013).

Diante de história, exame físico e estudos básicos que sugeriram certa doença, procedimentos invasivos podem ser necessários para diagnosticar ou confirmar diagnóstico presumido (KAYA *et al.*, 2013).

Ressalta-se a importância de determinar quais medicamentos e outras substâncias o paciente está utilizando, uma vez que o uso impróprio de antibióticos pode mudar o curso da doença e ainda dificultar o diagnóstico. Antipiréticos, esteroides e antiinflamatórios não esteroidais podem afetar o curso e o padrão da febre. Por outro lado, qualquer droga utilizada pelo paciente pode ser a causa da febre (KAYA *et al.*, 2013).

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

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

Brown e Finnigan (2018) afirmam que não há um contorno nítido sobre a abordagem diagnóstica da FOI. Por meio da história com foco na etiologia mais provável baseada nos sintomas do paciente, essa é a chave para identificar a origem da FOI. Consultas com subespecialistas (como infectologista, reumatologista, hematologista ou oncologista) são apropriadas em qualquer momento da avaliação (HERSCH *et al.*, 2014).

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

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

#### 4. Conclusão

Com base no exposto anteriormente, afere-se que a FOI permanece um desafio médico, uma vez que a sintomatologia presente é variável e inespecífica, o que dificulta e torna improvável a resolução diagnóstica imediata. A presença de febre isoladamente sugere arsenal muito amplo de diagnósticos diferenciais. Diante disso, o início relativamente precoce da investigação, sobretudo com extensa pesquisa clínica-cirúrgica e auxílio de exames complementares, pode

ter contribuído com a boa evolução da paciente, tendo em vista que a causa do quadro febril permanece desconhecida.

#### 5. Conflitos de interesse

Os autores relatam não haver conflito de interesse.

#### 6. Referências

- ARNOW, P.M.; FLAHERTY, J.P. Fever of unknown origin. **Lancet**, v. 350, n. 9077, p. 575-580, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07061-X)
- BLEEKER-ROVERS, C. P. *et al.* A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. **Medicine**, v. 86, n. 1, p. 26-38, 2007. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31802fe858>
- BROWN, I.; FINNIGAN, N. A. Fever of Unknown Origin (FUO). *In*: StatPearls [Internet]. **StatPearls Publishing**, 2018.
- HERSCH, E. C.; OH, R. C. Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults. **American family physician**, v. 90, n. 2, p. 91-96, 2014.
- JAFARI, S. *et al.* Epidemiology of Causes of Fever of Unknown Origin in an Academic Center: A Five-Year Evaluation from 2009 to 2014. **Archives of Clinical Infectious Diseases**, In Press, 2018. <https://doi.org/10.5812/archcid.69608>
- KAZANJIAN, P. H. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. **Clinical Infectious Diseases**, v. 15, n. 6, p. 968-973, 1992. <https://doi.org/10.1093/clind/15.6.968>
- KAYA, A. *et al.* The management and the diagnosis of fever of unknown origin. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 11, n. 8, p. 805-815, 2013. <https://doi.org/10.1586/14787210.2013.814436>
- KNOCKAERT, D. C.; VANDERSCHUEREN, Steven; BLOCKMANS, D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. **Journal of Internal Medicine**, v. 253, n. 3, p. 263-275, 2003. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01120.x>
- NETO, H.C.; CHAGAS, B.; SOARES, M.; LACHINSKI, R.; LINARTEVICH, V.F. Síndrome de Stevens-Johnson associada a Fenitoína em pós-operatório de hemorragia intraparenquimatosa cerebral: relato de caso. **Fag Journal of Health**, v.1, n.4, p. 169-184, 2019. <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i4.110>
- ROTH, A. R. *et al.* Approach to the adult patient with fever of unknown origin. **American Family Physician**, v. 68, n. 11, p. 2223-2228, 2003.
- UNGER, M. *et al.* Fever of unknown origin (FUO) revised. **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 128, n. 21-22, p. 796-801, 2016. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1083-9>
- YAMANOUCHI, M. *et al.* Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. **Internal medicine**, v. 53, n. 21, p. 2471-2475, 2014. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.2218>
- ZHOU, G.; ZHOU, Y.; ZHONG, C. *et al.* Retrospective analysis of 1,641 cases of classic fever of unknown origin. **Annals of Translational Medicine**, v. 8, n. 11, p. 690, 2020. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3875>