

**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL
RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**

GIULIANNA DE SOUSA BRASILEIRO ARAUJO

**Febre sem sinais localizatórios: proposta de protocolo clínico de
atendimento às crianças menores de 36 meses em emergência pediátrica**

MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO EM PEDIATRIA

**Brasília – DF
2009**

www.paulomargotto.com.br

GIULIANNA DE SOUSA BRASILEIRO ARAUJO

Febre sem sinais localizatórios: proposta de protocolo clínico de atendimento às crianças menores de 36 meses em emergência pediátrica

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Pediatria do Hospital Regional da Asa Sul, como requisito parcial para conclusão da Especialização em Pediatria.

Orientador: Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro

Brasília – DF

2009

ARAUJO, Giulianna de Sousa Brasileiro

Febre sem sinais localizatórios: proposta de protocolo clínico de atendimento às crianças menores de 36 meses em emergência pediátrica / Giulianna de Sousa Brasileiro Araujo. Brasília: Hospital Regional da Asa Sul, 2009.

viii, 57f.

Monografia da Especialização em Pediatria – Hospital Regional da Asa Sul – Programa de Residência Médica em Pediatria

Orientador: Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro

Fever without a source: new guideline for the clinical management of children younger than 36 months in pediatrics emergency

1 Febre sem sinais localizatórios 2. Crianças 3. Bacteremia oculta
4. Infecções bacterianas

“Disseram-vos que a vida é escuridão e, no vosso cansaço, repetis o que os cansados vos disseram.

E eu vos repito ser a vida escuridão, exceto quando há um impulso.

E todo impulso é cego, exceto quando há saber.

E todo saber é vão, exceto quando há trabalho.

E todo trabalho é vazio, exceto quando há amor...
quando trabalhais com amor, vós vos unis a vós
próprios e uns aos outros e a Deus.

E que é trabalhar com amor?

É pôr nas coisas que fazeis, mesmo as mais
simples, um sopro de vossa alma...”

KHALIL GIBRAN

DEDICATÓRIA

À minha mãe, DIDA, exemplo de mãe e de mulher, pela dedicação, carinho e amor incondicional.

Ao meu pai, CARLOS, pela presença constante em minha vida e pelos valores preciosos ensinados.

Ao meu namorado, EDUARDO, pelo apoio, confiança e, principalmente, pelo companheirismo.

A toda minha FAMÍLIA, que me ensina a cada dia a importância da união.

Ao HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL, por ter se tornado um dos cenários mais importantes da minha vida, que esta monografia seja útil para o serviço.

Às CRIANÇAS com febre sem sinais localizatórios, grande inspiração, que essa monografia traga algum benefício para elas.

AGRADECIMENTOS

A concretização deste trabalho foi decorrente de muito esforço e simboliza a ação de um grupo de pessoas muito especiais, sem cuja ajuda seria impossível esta realização. Assim, agradeço imensamente:

- Ao meu orientador, Dr. JEFFERSON AUGUSTO PIEMONTE PINHEIRO, sempre tão paciente, educado e, principalmente, dedicado. Obrigada pelo interesse que mostrou pelo tema, por todas as experiências compartilhadas e por ter me aceitado nos “últimos minutos do segundo tempo”.
- Aos staffs, ou melhor, aos mestres, pela infinidade de conhecimentos ensinados e por terem aumentado o meu amor pela pediatria, em especial, Dr. CARLOS ALBERTO MORENO ZACONETA, Dr. RAULÊ DE ALMEIDA, Dra. ANTONELLA NASCIMENTO, Dra. LISLIÊ CAPOULADE, Dra. MARISTELA BARBOSA, Dra. MARIANA GADELHA, Dr. BRUNO VAZ DA COSTA, Dra. THEREZA RIBEIRO, Dra. DENISE NOGUEIRA e Dr. FILIPE LACERDA.
- Aos COLEGAS DE RESIDÊNCIA, que amenizaram esse momento difícil da vida, fico muito feliz por ter conhecido vocês e criado fortes laços de amizade.
- A DEUS, força de amor que guia os nossos caminhos, sem o qual nada seria possível.

IV

RESUMO

Febre é a queixa mais comum apresentada em emergências pediátricas, fonte de preocupação para pais e médicos, geralmente indicando infecção. A maioria das crianças apresenta causas identificáveis para febre, porém um número significativo apresenta febre sem sinais localizatórios (FSSL), e destas um pequeno número pode apresentar infecções bacterianas sérias (IBS). Deste modo, objetivamos criar um protocolo de atendimento para crianças com FSSL menores de 36 meses de idade atendidas no HRAS, com base em revisão da literatura existente, buscando adequar à realidade do serviço. Dividimos as crianças em três grupos: neonatos, lactentes jovens (29 dias a 3 meses) e crianças de 3 a 36 meses. Quanto menor a idade e maior a temperatura, maior o risco de infecção bacteriana séria. A taxa de IBS pode chegar a 28% em neonatos e 10 – 15% em crianças de 29 dias a 3 meses. Desse modo, o manejo dessas crianças costuma ser mais agressivo, com indicação de punção lombar e antibioticoterapia na maioria dos casos. Em crianças de 3 a 36 meses, a temperatura considerada de risco para bacteremia oculta (BO) e IBS é maior ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) e as crianças de risco merecem investigação. A punção lombar deve ser realizada apenas em casos selecionados ou com clínica compatível, uma vez que nessa faixa etária é raro meningite se manifestar como FSSL, e quando ocorre geralmente é secundária a BO. A epidemiologia da BO vem se modificando desde a introdução da vacina para HIB nos Estados Unidos em 1990, e mais recentemente da vacina anti-pneumocócica em 2000, sendo discutidos os protocolos existentes. No Brasil, esta última vacina ainda não é disponível na rede pública para toda população e acreditamos ser fundamental a liberação desta, para reduzir custos com internações, antibioticoterapia e exames em crianças com FSSL.

ABSTRACT

Fever is the most common complaint presented in pediatric emergency departments, a source of concern for parents and doctors and usually indicates infection. Most children have identifiable causes of fever. However, a significant number of children have fever without source (FWS) and a small number of these may have serious bacterial infections (SBI). Thus, we aimed to create a protocol for managing children with FWS less than 36 months of age that are attended in HRAS, based on literature review and we pursued to adapt it to the reality of the service. The children were divided into three groups: newborns, young infants (29 days to 3 months) and children aged 3 to 36 months. The risk of serious bacterial infection is greater as the children are younger and as the temperature raises. The rate of SBI can reach 28% in newborns and 10 - 15% in children aged 29 days to 3 months. Thus, the management of these children is often more aggressive, with an indication of lumbar puncture and antibiotics in most cases. In children aged 3 to 36 months, the temperature considered at risk for occult bacteremia (OB) and SBI is higher (≥ 39 °C) and children at risk should be investigated. Lumbar puncture should be performed only in selected cases with compatible signs and symptoms, since in this age group meningitis rarely manifests as FWS, and when it occurs it is usually secondary to OB. The epidemiology of OB has been changing since the introduction of HIB vaccine in the United States in 1990 and more recently the pneumococcal vaccine in 2000, and the former protocols have been reassessed. In Brazil, the latter vaccine is not yet available in the public health system for the entire population and we believe that this measure is necessary in order to reduce costs on hospitalization, antibiotic treatment and exams in children with FWS.

LISTA DE ABREVIAÇÕES

AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
BAN	Batimento de asa de nariz
BO	Bacteremia oculta
bpm	Batimentos por minuto
EAS	Elementos anormais de sedimento
EUA	Estados Unidos da América
EV	Endovenoso
FOI	Febre de origem indeterminada
FSSL	Febre sem sinais localizatórios
GIG	Grande para idade gestacional
HIB	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B
HRAS	Hospital Regional da Asa Sul
HSV	Herpes Simplex Virus
IBS	Infecção bacteriana séria
IgD	Imunoglobulina D
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IM	Intramuscular
INF-γ	Interferon γ

ITU	Infecção do trato urinário
irpm	Incursões respiratórias por minuto
IVAS	Infecção de vias aéreas superiores
I/T	Neutrófilos imaturos sobre neutrófilos totais
NI	Neutrófilos imaturos
NT	Neutrófilos totais
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PGE₂	Prostaglandina E ₂
PCR	Proteína C reativa

VII

Pn7	Vacina heptavalente contra <i>Streptococcus pneumoniae</i>
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido pré-termo
RNT	Recém-nascido a termo
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema nervoso central
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor</i> (Fator de Necrose Tumoral) α
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VO	Via oral
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

ÍND ^{VIII}

Resumo	V
Abstract	VI
Lista de abreviaturas	VII
1. Introdução	1
2. Objetivos	8
3. Materiais e Métodos	10
3.1. Definições adotadas	11
3.2. Normas bibliográficas adotadas	11
4. Discussão	12
4.1. FSSL no período neonatal (0 a 28 dias)	14
4.1.1. Protocolo de FSSL em Recém-nascidos (0 a 28 dias)	21

4.2. FSSL em lactentes de 29 dias a 3 meses	22
4.2.1. Protocolo de FSSL em lactentes de 29 dias a 3 meses	28
4.3. FSSL em crianças de 3 a 36 meses	29
4.3.1. Protocolo de FSSL em crianças de 3 a 36 meses	37
4.4. Mitos e controvérsias sobre febre	38
5. Conclusões	40
6. Referências Bibliográficas	42

1. INTRODUÇÃO

A febre é a principal queixa no atendimento de emergência em pediatria.^{1,2,3,4,5} Geralmente indica infecção e é fonte de preocupação para pais e médicos. Nos Estados Unidos (EUA), a febre é responsável por aproximadamente 5,4 milhões de consultas em serviços de emergência pediátrica anualmente.⁵ A maioria das crianças possui causas identificáveis para a febre, porém, um número significativo de crianças, aproximadamente 6 a 14%,⁵ podendo chegar a 30% nas crianças entre 3 e 36 meses,⁶ apresenta febre sem sinais localizatórios (FSSL). Essas crianças merecem atenção particular dos profissionais de saúde devido ao fato de muitas vezes infecções virais e infecções bacterianas graves serem inicialmente indistinguíveis.^{4,5}

Febre é um aumento controlado na temperatura do corpo acima de valores normais para o indivíduo. A temperatura corporal é regulada por neurônios termossensitivos localizados no hipotálamo que respondem a mudanças na temperatura sanguínea, bem como por conexões neurais diretas através de receptores para quente e frio localizados na pele e nos músculos.⁷

Respostas termorregulatórias incluem redirecionamento sanguíneo de leitos vasculares cutâneos (vasodilatação ou vasoconstrição), aumento ou diminuição da

sudorese, tremores, regulação do volume extracelular e respostas comportamentais, como procurar por ambientes mais quentes ou frios.⁷

A temperatura normal do corpo varia a cada dia num padrão regular. Esse ritmo circadiano da temperatura resulta numa temperatura mais baixa no início da manhã e aproximadamente 1°C maior no final da tarde e início da noite.⁷

A febre é regulada do mesmo modo que a temperatura normal é mantida em ambientes frios, a diferença é que o termostato do corpo é reprogramado em uma temperatura maior, em resposta a pirógenos endógenos, principalmente as citocinas (IL-1, IL-6 TNF- α e IFN- γ). Várias toxinas, microorganismos e outros produtos patogênicos podem funcionar como “pirógenos exógenos”, que são substâncias capazes de estimular macrófagos e outras células inflamatórias a produzir pirógenos endógenos, que por sua vez estimulam diretamente o hipotálamo a produzir prostaglandina E₂ (PGE₂), capaz de reprogramar a temperatura do termostato. A transmissão neuronal do hipotálamo provoca a conservação e a geração de calor, elevando assim a temperatura corporal.⁷

Outras substâncias, como complexo antígeno-anticorpo na presença do complemento, produtos de linfócitos, ácidos biliares e metabólitos de esteróides androgênicos, não são pirógenos endógenos, mas também estimulam a sua produção. A endotoxina é uma das poucas substâncias que podem tanto afetar diretamente a termorregulação como induzir a liberação de pirógenos endógenos.⁷

A febre pode ser causada por infecções, vacinas, agentes biológicos (fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos, interferons, interleucinas), injúria tecidual (infarto, embolismo pulmonar, trauma, injeções intramusculares, queimadura), neoplasias (leucemia, linfoma, doença metastática), drogas (cocaína, anfotericina B, febre medicamentosa), transtornos imunológicos-reumatológicos (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide), doenças inflamatórias (doenças inflamatórias intestinais), doenças granulomatosas (sarcoidose), distúrbios endócrinos (tireotoxicose, feocromocitoma), distúrbios metabólicos (gota, uremia, erros inatos do metabolismo, hiperlipidemia tipo 1), doenças genéticas (febre familiar do Mediterrâneo) e entidades desconhecidas ou pouco compreendidas. A febre factícia ou auto-induzida pode ocorrer por manipulação do termômetro ou injeção de material pirogênico.⁷

Em humanos, o aumento na temperatura é associado com diminuição da reprodução microbiana e aumento da resposta inflamatória. A maioria das evidências sugere que a febre é uma resposta adaptativa e deve ser tratada somente em circunstâncias selecionadas.

Entretanto, a febre aumenta o consumo de oxigênio, a produção de dióxido de carbono e o débito cardíaco e pode exacerbar a insuficiência cardíaca em pacientes com doenças cardíacas ou anemia crônica (como na anemia falciforme), insuficiência respiratória naqueles com doença pulmonar crônica e instabilidade metabólica em crianças com diabetes mellitus ou erros inatos do metabolismo.⁷

Temperaturas menores do que 39°C em crianças saudáveis geralmente não necessitam de tratamento. À medida que a temperatura torna-se maior ocorre um aumento na sensação de desconforto e a administração de antipiréticos geralmente promove um alívio ao paciente, mas não modifica o curso da doença. A terapia antipirética é benéfica ao paciente de alto-risco, com doenças crônicas cardiopulmonares, metabólicas ou neurológicas.⁷ O declínio da temperatura após o uso do antipirético não distingue uma infecção bacteriana séria (IBS) de outras infecções virais menos sérias.^{1,2,7}

A aferição da temperatura é provavelmente o procedimento mais realizado em crianças doentes. A técnica ideal para aferir a temperatura deveria ser rápida, indolor, reproduzível e refletir apuradamente a temperatura central. Temperaturas retais e orais são consideradas como temperaturas que mais se aproximam da temperatura central. Entretanto, a aferição da temperatura retal é inconveniente, desconfortável e potencialmente perigosa em crianças pequenas. A temperatura oral requer cooperação, que pode ser difícil de conseguir em crianças. A temperatura axilar é a mais comumente utilizada por ser segura e conveniente, porém existem dados conflitantes sobre a sua acurácia.⁸

Uma variedade de temperaturas tem sido utilizada para definir febre, a mais comumente aceita é a temperatura retal maior ou igual a 38°C,^{1,2,3,4,6} valor proveniente de estudos realizados por Wunderlich, nos quais foram feitas 1 milhão de aferições em 25.000 pacientes e determinado que esta temperatura seria o limite superior da normalidade.⁹ O uso da temperatura retal é considerado o método mais confiável de aferição da temperatura em neonatos e lactentes, sendo utilizada na maioria dos protocolos e estudos epidemiológicos.¹⁰

O NICE *guideline* (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) preconiza que a temperatura oral e retal não devem ser utilizadas de rotina para medir a temperatura corporal em crianças menores de cinco anos, considerando nesses casos a temperatura axilar por termômetro eletrônico (em neonatos) e eletrônicos ou químicos em crianças de um mês a cinco anos.⁴

Não existe nenhum valor aditivo ou equação universalmente aceita capaz de prever o valor da temperatura retal/oral baseando-se na temperatura axilar.^{8,11} Um artigo de revisão que incluiu 20 estudos (n = 3201) para meta-análise sobre comparação da temperatura retal e axilar mostrou uma diferença de temperatura média (temperatura retal menos a axilar) de 0,25°C para termômetros de mercúrio e de 0,95°C para termômetros eletrônicos.¹² Existe na literatura brasileira, o conceito de febre como temperatura axilar maior que 37,8°C.¹³

O termo Febre Sem Sinais Localizatórios é utilizado quando após anamnese e exame físico minuciosos nenhuma fonte de infecção é encontrada em uma criança não toxêmica, sem doença de base.^{5,6,14} Geralmente, é uma doença aguda e a febre está presente por um período menor que uma semana.⁶ A temperatura a partir da qual é necessária investigação depende da idade.¹⁴

A maioria das crianças com febre sem sinais localizatórios terá infecções virais auto-limitadas, entretanto, existe um risco destes pacientes apresentarem infecção bacteriana séria (IBS), incluindo bacteremia oculta (BO), infecção do trato urinário (ITU), pneumonia oculta e meningite bacteriana em seu estágio inicial.¹⁴ Alguns estudos citam também celulite, osteomielite, artrite séptica e gastroenterite bacteriana.³ Devido ao fato de não existir nenhum exame clínico ou laboratorial isolado (ou em combinação com outros) capaz de prever com segurança a existência de infecção bacteriana grave em crianças com bom estado geral, a avaliação dessas crianças é controversa e depende do uso de protocolos.⁵

A avaliação e abordagem das crianças febris vêm evoluindo a passo rápido, como resultado dos seguintes fatores: (1) a quantidade de pesquisa conduzida nesse sentido, (2) a introdução da vacina para *Haemophilus influenzae* tipo B (HIB), (3) a vacina heptavalente para *Streptococcus pneumoniae* (Pn7), e (4) a evolução dos métodos diagnósticos e terapêuticos. Desse modo, existe um consenso geral que a incidência de infecções bacterianas graves apresentará um decréscimo significativo nos próximos anos.¹⁵

Atualmente, a abordagem das crianças com FSSL varia de acordo com a faixa etária. Tradicionalmente, os pacientes são divididos em três grupos: neonatos (0 a 28 dias), lactentes de 1 a 3 meses e crianças de 3 a 36 meses.^{1,2,14} Essa divisão se dá devido aos diferentes agentes patogênicos que podem afetar as distintas faixas etárias e pelo risco aumentado de IBS em crianças menores de três meses. Neonatos podem adquirir infecções comunitárias, mas também estão sob risco de infecções neonatais tardias adquiridas no

período perinatal. Crianças menores de três meses tem maior probabilidade de apresentar sinais limitados de infecção.⁶ A faixa etária de 3 a 36 meses está sob maior risco de apresentar bacteremia oculta.¹

Bacteremia oculta é definida como a presença de bactéria no sangue de uma criança que não aparenta estar clinicamente séptica ou toxêmica.^{5,15} A epidemiologia da bacteremia oculta tem se modificado substancialmente desde 1970. Antes da introdução da vacina conjugada para HIB em 1990, a prevalência de BO variava de 2,4 a 11,6% em todas as crianças com FSSL. *Streptococcus pneumoniae* era responsável por 50 a 90% dos casos, 3 a 25% era devido ao *H. influenzae* e o restante devido a espécies de *Salmonella* e *Neisseria meningitidis*. Após a introdução da vacina para HIB, houve um decréscimo de 96% na incidência de doença invasiva pelo HIB.⁵

A incidência de bacteremia oculta antes da vacina pneumocócica conjugada ser liberada para toda a população nos EUA em 2000 era de 1,5%.^{1,6} O *S. pneumoniae* continua um grande problema para a saúde pública, responsável por 1,2 milhões de mortes em crianças menores de 2 anos.⁵ Estudos iniciais nos EUA, após a liberação da vacina, têm mostrado uma eficácia de pelo menos 90% na prevenção de doenças infecciosas invasivas¹⁶ e mostram também que a taxa de incidência de bacteremia oculta pneumocócica caiu para menos de 1%.⁵

Doenças febris podem se prolongar por um período maior do que o esperado para o diagnóstico clínico estabelecido (por exemplo, mais de 10 dias para infecções do trato respiratório ou mais de três semanas para mononucleose). Quando isso ocorre, define-se como febre prolongada. Febre recorrente é o termo usado quando em uma única doença a febre remite e recidiva (algumas vezes em relação à descontinuação da antibioticoterapia). Por outro lado, febre periódica é definida como episódios recorrentes de doença na qual febre é o sintoma cardinal, outros sintomas associados são semelhantes e previsíveis e a duração dos episódios é de dias a semanas, com intervalos de semanas a meses completamente sem sintomatologia.¹⁷

O diagnóstico e tratamento de pacientes com febre prolongada, recorrente ou periódica requerem uma anamnese completa com revisão extensiva dos sistemas e sinais para estabelecer os primeiros sintomas e principais características da doença, seu passado médico, definir o padrão da febre e entender o contexto da doença na família do paciente.¹⁷

Febre de Origem Indeterminada (FOI) é outro termo bastante utilizado na literatura para doenças febris complexas de difícil diagnóstico.¹⁸ Em adultos, FOI é definida como

febre maior ou igual a 38,3°C por 3 semanas ou mais que permanece sem diagnóstico após 3 dias de investigação intra-hospitalar (alguns autores consideram uma semana de avaliação extensiva¹⁷) ou por duas ou mais consultas ambulatoriais.¹⁹ Nesse grupo, em média infecções são responsáveis por 26% dos casos, neoplasias por 13% e doenças não infecciosas inflamatórias por 24%, 30% permanece sem diagnóstico, sendo que destes, três quartos recuperam-se espontaneamente.¹⁷

Para fins de conduta, FOI em crianças é considerada apenas após um mínimo de 14 dias de febre diária ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$) sem causa aparente, após realização de exame físico seriado e exames laboratoriais de triagem. Essa definição exclui: presença de sintomas respiratórios agudos e auto-limitados protraídos, mas decrescentes; febre periódica bem documentada; e episódios repetidos e não relacionados de febre com causas identificáveis.¹⁷ Em outras fontes, o termo FOI em crianças deve ser reservado para aquelas com febre documentada por um profissional de saúde cuja causa não pôde ser identificada após um período de três semanas de avaliação ambulatorial ou após uma semana de avaliação intra-hospitalar. Pacientes com febre que não preenchem esses critérios e, especialmente, aqueles admitidos no hospital sem sítio aparente de infecção ou sem um diagnóstico não-infeccioso, devem ser considerados como portadores de febre sem sinais localizatórios. A maioria destes pacientes desenvolve uma manifestação clínica adicional em um curto período de tempo que confirma a natureza infecciosa da doença.⁶

As principais causas de FOI em crianças são doenças infecciosas e reumatológicas (doenças do tecido conjuntivo ou auto-ímmunes). Neoplasias devem ser intensamente investigadas, apesar de a maioria das crianças com doenças malignas não apresentarem febre como sinal isolado. A possibilidade de febre induzida por drogas deve ser considerada se o paciente estiver em uso de algum medicamento.⁶

Em virtude da alta incidência de diversos processos infecciosos de quadro clínico inespecífico na vigência de febre, o tema passou a ter grande relevância em pediatria. Mesmo sabendo que a grande maioria dessas crianças terá infecções virais auto-limitadas, o subdiagnóstico de infecções bacterianas graves pode ter sérias conseqüências, como internações em UTIs, complicações, seqüelas, estresse emocional para os pais e óbitos que poderiam ser prevenidos. O desafio na avaliação da criança com febre está em balancear a minimização do risco ao paciente com os custos que podem advir dos exames, tratamentos e internações. Em função disso, objetivamos criar protocolo clínico de avaliação e

investigação da febre sem sinais localizatórios em pediatria buscando melhorar o atendimento e minimizar os riscos de complicações para estes pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

Apresentar ao pediatra geral noções atualizadas sobre febre sem sinais localizatórios e criar um protocolo clínico de avaliação, investigação e conduta na FSSL em crianças menores de 36 meses que melhor se adapte à realidade do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados MEDLINE, MDCONSULT, LILACS-BIREME e COCHRANE, sendo selecionados artigos publicados nos últimos vinte anos, abordando febre sem sinais localizatórios em crianças menores de três anos. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) febre sem sinais localizatórios; 2) crianças; 3) bacteremia oculta; 4) infecções bacterianas.

A pesquisa bibliográfica incluiu livros-texto, artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, sendo selecionados de acordo com os critérios do Centro Oxford de Evidência. Após união das informações mais relevantes, adaptamos os protocolos já existentes na literatura ao nosso serviço e propusemos uma nova abordagem.

3.1. Definições Adotadas:

- **Febre:** temperatura axilar maior ou igual a $37,8^{\circ}\text{C}^{13}$ por pelo menos 1 hora, observada no pronto-socorro ou referida pelo acompanhante.
- **Febre sem sinais localizatórios:** febre em crianças não toxêmicas, sem doença de base, por um período menor do que 7 dias, quando após anamnese e exame físico minuciosos nenhuma fonte de infecção foi encontrada.^{6,14}
- **Lactentes jovens:** crianças de 29 dias de vida a 3 meses de idade.
- **Bacteremia oculta:** presença de bactéria identificada no sangue de uma criança sem um sítio localizado de infecção que não aparenta estar clinicamente séptica ou toxêmica.
- **Infecção bacteriana séria:** bacteremia oculta, infecção do trato urinário, pneumonia, osteomielite, meningite e sepse.

3.2. Normas Bibliográficas Adotadas

- Referências: adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

4. DISCUSSÃO

A febre é uma resposta fisiológica que pode resultar da introdução de um patógeno no organismo e exerce um papel na fisiopatologia desta infecção. Apesar de ser o sintoma mais comum apresentado no pronto-socorro de pediatria, sempre traz ansiedade tanto para os pais quanto para os pediatras, principalmente quando não é possível localizar a infecção responsável pela febre.

A dificuldade em se estabelecer um diagnóstico ainda que presuntivo, principalmente em lactentes menores de três meses de idade, aliada à possibilidade de se tratar de processo infeccioso grave, propiciou o aparecimento na literatura de protocolos com a intenção de definir parâmetros clínicos ou laboratoriais indicativos de processos de maior gravidade que determinariam condutas terapêuticas mais contundentes, independentemente do estabelecimento da real e efetiva etiologia do quadro infeccioso.²⁰

Existe, atualmente, uma grande variedade de protocolos propostos, a maioria norte-americanos, para febre sem sinais localizatórios, com suas semelhanças e particularidades. Entretanto, o que se observa é que muitas condutas tomadas na emergência não seguem qualquer tipo de protocolo, podendo acarretar em internações desnecessárias, uso abusivo de antibióticos e, principalmente, no subdiagnóstico de infecções graves. Diante desse fato, se faz necessária uma padronização de condutas em cada serviço de pediatria, com protocolos que se adaptem à realidade daquele setor e daquela população.

A avaliação de uma criança com febre deve iniciar com uma história detalhada obtendo-se dados relevantes para presença de doenças infecciosas, incluindo antecedentes maternos e do nascimento, imunizações recentes (febre pode ocorrer 12 a 24 horas após a vacinação por DPT e durar de 24 a 48 horas) e status vacinal, contatos com pessoas doentes, viagens recentes a áreas endêmicas para alguma doença (ex. malária), doença grave ou cirurgias recentes, nível de atividade, sonolência ou irritabilidade, aceitação da dieta, vômitos, hábito intestinal, estado de hidratação (diurese), mudanças no padrão respiratório, doenças crônicas, desenvolvimento neuropsicomotor e presença de lesões de pele.²¹

Os sinais clínicos ainda são os parâmetros mais confiáveis. Devem ser obrigatória e cuidadosamente observadas e valorizadas no exame físico as condições gerais do paciente, em especial: tipo de choro, reação à estimulação do exame físico, presença de palidez ou cianose e atitude geral (alerta ou não). Lactentes que se mostram apáticos, gementes, pálidos, cianóticos ou com pouca resposta de desconforto ao exame físico demonstram

sinais claros de alerta de provável quadro grave e, se infeccioso, possivelmente bacteriano.²⁰

Crianças com febre e aparência toxêmica, com queda do estado geral, geralmente são internadas e conduzidas do mesmo modo, baseando-se no protocolo de sepse, que inclui: internação, realização de exames (hemograma completo, hemocultura, EAS, urocultura, bacterioscópico de urina, líquido para quimiocitológico, cultura, bacterioscopia e látex) e antibioticoterapia, independente da idade e dos fatores de risco.^{1,2,13} O grande desafio é quando estamos diante de uma criança com febre, por vezes alta, e um bom estado geral, uma vez que estas crianças também estão sob risco de apresentarem uma infecção potencialmente grave com risco de morbidade e mortalidade.

A divisão em faixa etária é importante devido aos diferentes patógenos que podem afetar cada faixa etária, ao aumento do risco de infecções bacterianas sérias quanto menor a idade, principalmente no período neonatal, e por já existir essa divisão na maioria nos protocolos que serão utilizados como base. Adotaremos as seguintes faixas etárias para a abordagem de febre sem sinais localizatórios: neonatos (0 a 28 dias), lactentes jovens (de 29 dias a 3 meses de idade) e crianças de 3 a 36 meses.^{1,2,3,14}

4.1. FSSL no período neonatal (0 a 28 dias)

Os recém-nascidos estão particularmente sob um alto risco de apresentarem infecção bacteriana séria (IBS). Apesar de a maioria desses pacientes obter diagnóstico final de infecção viral inespecífica, aproximadamente 12 a 28% de todos os neonatos febris admitidos na emergência pediátrica possuem uma IBS (dados dos EUA).²

As bactérias que mais infectam esse subgrupo possuem alta virulência, são elas: *Streptococcus* do grupo B, *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*. Estreptococos do grupo B são patógenos comuns nessa faixa etária e estão associados a altas taxas de meningite (39%), infecções em outros focos que não SNC (10%) e sepse (7%). Apesar de uma minoria dos recém-nascidos apresentarem infecção por *S. pneumoniae*, entre os infectados a taxa de mortalidade é de 14%. Além disso, os neonatos estão sob maior risco de apresentarem seqüelas sérias de infecções virais (como na meningite por herpes simples).¹ Por todos esses fatores e devido à incapacidade do exame físico predizer infecção grave nesses pacientes, os protocolos atuais propõem uma abordagem mais agressiva para esse grupo.

Nos Estados Unidos, a sepse é a sexta causa de morte entre recém-nascidos e a oitava causa de morte em crianças durante o primeiro ano de vida. A incidência de sepse neonatal é de um a cinco por 1000 nascidos vivos. Os sintomas são inespecíficos, freqüentemente a febre é o único sintoma e muitas vezes esses recém-nascidos possuem inicialmente um bom estado geral.²²

As manifestações clínicas de infecção bacteriana neonatal podem incluir entre outros sintomas: febre, hipotermia, apatia, hipotonia, choro fraco, sucção débil, enchimento capilar > 3 segundos, desconforto respiratório, distensão abdominal, vômitos e apnéias.²³

A sepse neonatal é classificada como precoce ou tardia, com base no tempo de apresentação. Não existe um consenso na literatura sobre as definições, sepse precoce é definida como aquela que ocorre até 48 horas do nascimento, porém, alguns a definem como até 6 dias do nascimento. Sepse tardia geralmente é definida como aquela que aparece após a primeira semana de vida. Essa divisão é importante, pois a sepse precoce geralmente é causada por microorganismos adquiridos durante o parto, enquanto a sepse tardia apenas ocasionalmente é um resultado de transmissão vertical, em geral, é causada por microorganismos comunitários ou nosocomiais.²²

São fatores de risco para sepse precoce: ruptura de membranas materna por um período maior que 12 horas, febre ou infecção bacteriana materna no intraparto, corioamnionite, taquicardia fetal (batimento cardíaco fetal > 160 bpm), fisiometria positiva (líquido amniótico fétido), colonização materna por estreptococo do grupo B, leucocitose materna, gestação gemelar e prematuridade.²³ Outros fatores de risco para sepse neonatal incluem história de imunodeficiência, erro inato do metabolismo, presença de derivação ventriculoperitoneal, acesso central e necessidade de cateterização vesical recorrente (ex. bexiga neurogênica por mielomeningocele).²²

Um fator importante a ser lembrado é que a desidratação por baixa ingestão de leite é considerada por alguns autores a causa mais freqüente de febre em recém-nascido de termo em bom estado geral, sem fatores de risco para infecção e sem outras alterações no exame físico, exceto sinais de desidratação, na primeira semana de vida.^{24,25} Existem algumas situações que aumentam a probabilidade da febre ser por baixa ingesta, são elas: febre nos primeiros dias de vida, mais freqüente entre o segundo e o quinto dia; ausência de fatores de risco para infecção; parto cesáreo; mães inexperientes (primeiro filho) e com dificuldade de amamentação; pouco leite, mamilo invertido, mamas ingurgitadas ou fissuras ao exame das mamas; RN que suga pouco ou mal; doenças que predisõem à

dificuldade de sucção (Síndrome de Down, fenda palatina, micrognatia); RN grande para idade gestacional (GIG); RN com pouca diurese; perda de mais de 10% do peso de nascimento; exame segmentar normal ou desidratação de grau variável; algum grau de icterícia; hemograma sem alterações e hipernatremia.²³ Sendo assim, a baixa ingesta deve ser considerada na avaliação inicial de RN febril com menos de 7 dias de vida e sem sinais sugestivos de infecção.

Existem três grandes estudos realizados com o objetivo de propor estratégias de conduta, que são universalmente citados quando se fala em FSSL. Os critérios de Rochester (1985) foram propostos para crianças menores de 2 meses, os de Boston (1992) incluíam crianças entre 1 e 3 meses e os de Philadelphia (1993) foram realizados para crianças de 29 dias a 3 meses. Nenhum deles foi realizado especificamente para faixa etária neonatal.^{1,2} Adicionalmente, alguns estudos avaliaram a aplicabilidade dos critérios de Rochester e Philadelphia para faixa etária de 1 a 28 dias e mostraram um número aumentado de infecções bacterianas graves que foram negligenciados nesse grupo.¹⁴

Na avaliação de um recém-nascido febril, uma história detalhada e um exame físico completo são igualmente importantes. Exames laboratoriais são essenciais, pois a maioria dos recém-nascidos possui sintomas inespecíficos ou apenas a febre. Aceita-se que hemocultura, EAS, urocultura e contagem periférica de leucócitos com diferencial são recomendados para todos os pacientes. A realização de punção lombar é controversa, a maioria dos artigos recomenda a análise do líquido cefalorraquidiano para todos os recém-nascidos febris,^{1,2,14} entretanto, não é obrigatória quando há forte suspeita de baixa ingesta.²³ Eletrólitos e glicemia capilar devem ser solicitados.²³ Ademais, a internação, independente dos resultados dos exames, deve ser realizada em todos os recém-nascidos febris, uma vez que existe uma escassez de estudos prospectivos com essa faixa etária e devido às limitações inerentes à avaliação dos neonatos e às dificuldades de se conseguir um seguimento até que se possa descartar de vez uma infecção.^{1,2,14}

Os estudos sugerem que a cultura de urina seja obtida via cateterização uretral ou por punção suprapúbica, pois a coleta por saco coletor tem altas taxas de contaminação.^{1,2} Uma urocultura negativa por saco coletor pode ser útil para descartar uma infecção do trato urinário, porém, resultados duvidosos ou positivos devem ser confirmados com cateterização uretral ou punção suprapúbica. Uma amostra com mais de 10 leucócitos por campo e um número significativo de células epiteliais deve ser considerada contaminada.¹⁵ Um EAS com ≥ 10 leucócitos/campo e/ou bactérias na bacterioscopia e/ou presença de

nitrito positivo é sugestivo de ITU.²² O teste do nitrito tem alta especificidade, porém baixa sensibilidade.¹⁵ Recém-nascidos com infecção do trato urinário confirmada devem ser submetidos a ecografia de rins e vias urinárias para afastar malformações congênitas.²³

A análise do líquor em neonatos possui valores diferentes dos encontrados em lactentes maiores.²² Valores sugestivos de meningite são: contagem de leucócitos ≥ 20 células/mm³, proteínas ≥ 100 mg/dL e glicose menor do que 80% da glicemia.²⁶

Radiografia de tórax, na maioria dos estudos, é sugerida apenas na presença de sintomas respiratórios.^{1,2,3,14,15} Porém, em um estudo recente sobre sepse neonatal, a radiografia de tórax é indicada para todos os pacientes com sintomas respiratórios e/ou com febre.²² Exame também sugerido em uma revisão sobre RN febril quando há suspeita de infecção bacteriana.²³

O valor da contagem de leucócitos para considerar um lactente como de baixo risco é quando está entre 5.000 e 15.000/mm³ (em alguns estudos até 20.000). Entretanto, mesmo quando dentro desta faixa, o valor preditivo negativo (VPN) é baixo para IBS em neonatos, e valores acima ou abaixo dessa faixa de normalidade não são específicos para infecção bacteriana.²² A presença de células imaturas também é um dado importante, o nível de corte utilizado é de 1.500/mm³ bastões e a relação neutrófilos imaturos sobre totais (I/T) é $\leq 0,2$.^{1,2,14,22} É importante lembrar que estes valores foram estipulados para lactentes menores de 3 meses.

Um estudo que avaliou a aplicabilidade dos critérios de Rochester na faixa etária neonatal mostrou que não houve diferença estatística significativa com relação à idade em dias, temperatura e contagem de leucócitos entre os 22 recém-nascidos que possuíam infecção bacteriana séria e os 112 que não possuíam esse tipo de infecção. Porém, pacientes com infecção bacteriana séria tinham significativamente mais neutrófilos imaturos.²⁷ Desse modo, podemos pressupor que o valor da contagem de leucócitos totais considerado normal para recém-nascidos é diferente do valor de 5.000 a 15.000 aceito para lactentes.

Os limites de referência superiores e inferiores para neutrófilos no sangue de recém-nascido (RN) foram descritos por Manroe, Rosenfield e cols em 1979, e por Mouzinho, Rosenfield e cols em 1994. Estes últimos para recém-nascidos com peso ao nascer abaixo de 1.500 gramas. Foram construídos três gráficos a partir desses valores, com o número de neutrófilos totais (FIGURA 1), o número de neutrófilos imaturos (FIGURA 2) e a relação I/T (FIGURA 3) pelo tempo de vida do recém-nascido em horas,

sendo estes gráficos considerados como critérios de Manroe. Na Unidade de Neonatologia do HRAS, considera-se leucocitose em neonatos um valor de leucócitos totais acima de $25.000/\text{mm}^3$ e leucopenia um valor inferior a $5.000/\text{mm}^3$. Na ausência de leucocitose ou leucopenia, um hemograma é considerado anormal quando tem pelo menos duas alterações nos critérios de Manroe.²⁶

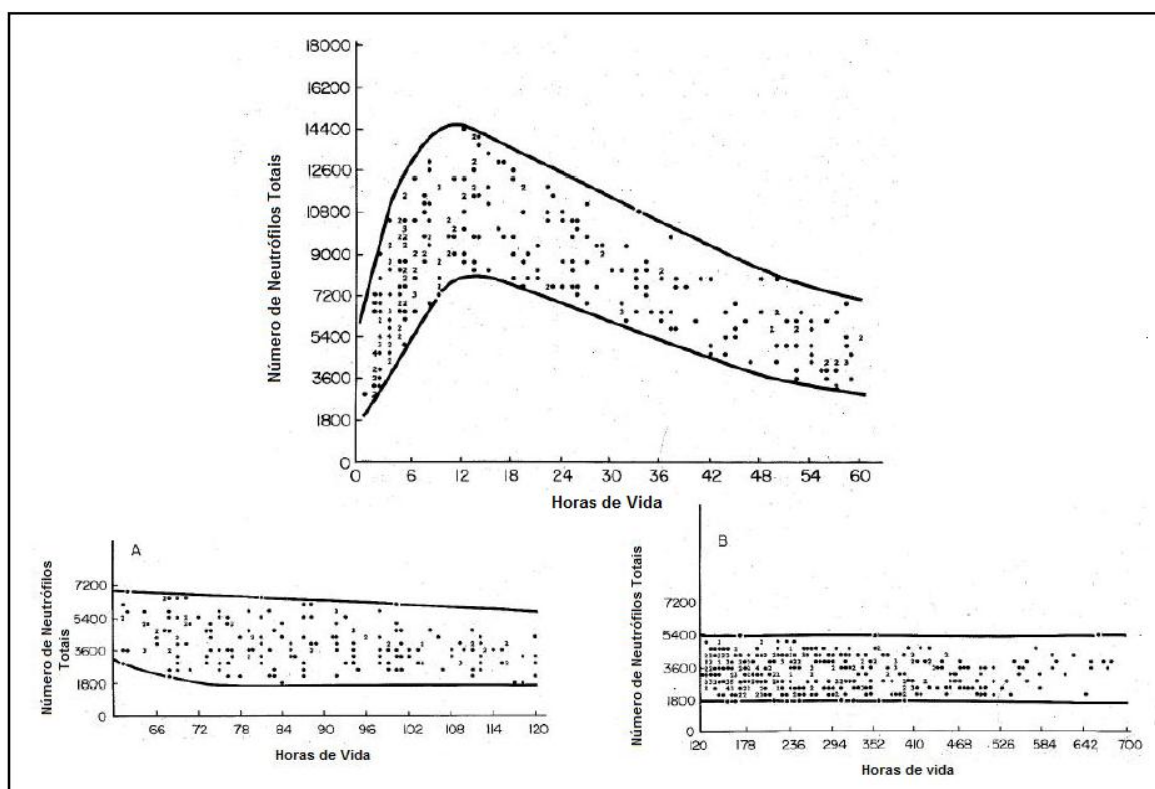


FIGURA 1 - Número de Neutrófilos Totais x Horas de vida
FONTE: Adaptado de Margotto e cols.²⁵

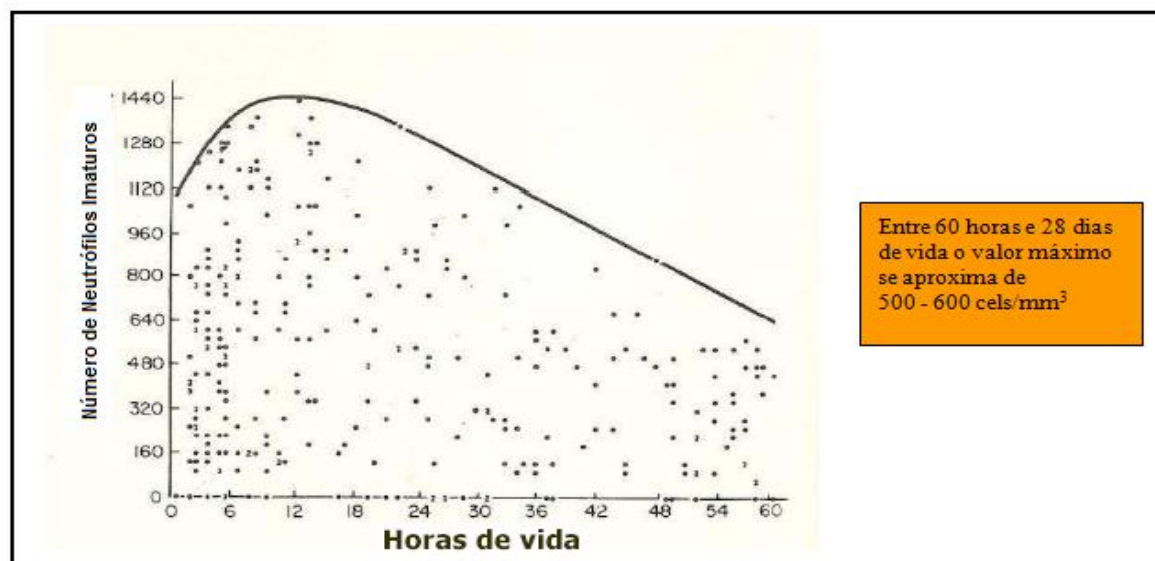


FIGURA 2 - Número de Neutrófilos Imaturos x Horas de vida
FONTE: Adaptado de Margotto e cols.²⁵

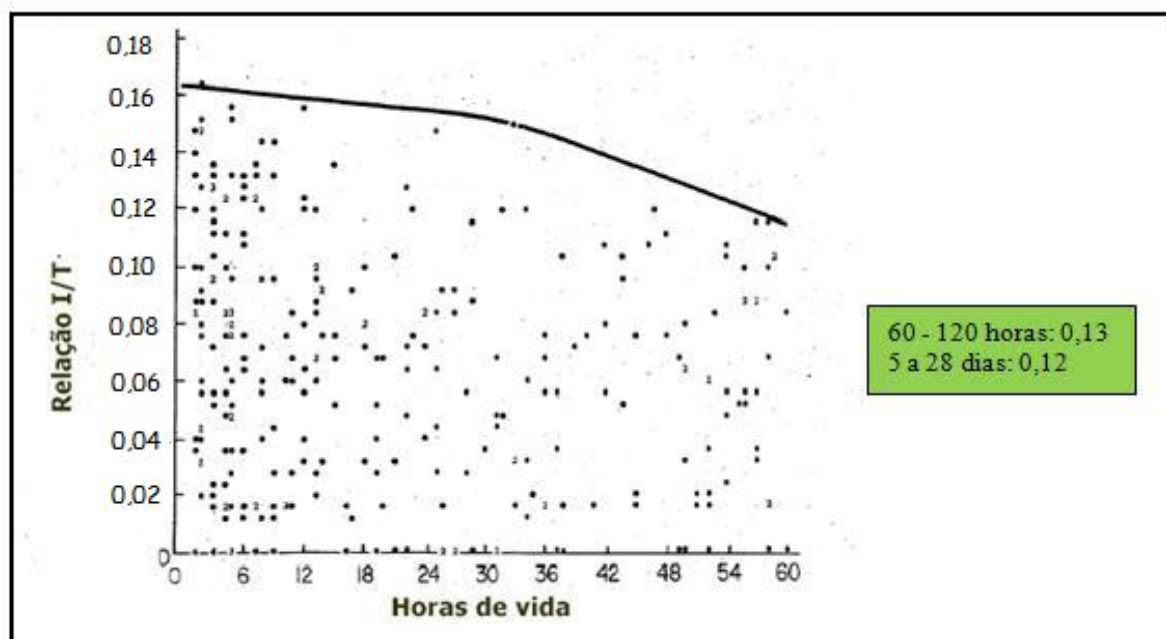


FIGURA 3 – Relação I/T x Horas de vida
FONTE: Adaptado de Margotto e cols.²⁵

A proteína C reativa (PCR) é um marcador de fase aguda, inespecífico de inflamação, produzido pelo fígado. Geralmente é utilizado para auxiliar o diagnóstico de infecção e decidir sobre a duração do tratamento. No período perinatal é interessante, pois a administração de antibióticos no intraparto pode negativar resultados de hemoculturas colhidas após o nascimento.²² Sabe-se que a PCR começa a aumentar com 4 a 6 horas após o início da inflamação e dobra seu valor a cada 6 horas, com seu pico aproximadamente com 36 – 50 horas.²⁸ Desse modo, a PCR tem maior significado quando obtidos valores seriados. Por exemplo, em um estudo com 134 recém-nascidos com cultura positiva comprovando sepse tardia, a sensibilidade aumentou de 61,5% para 84,4% quando se obteve uma segunda PCR, e o valor preditivo negativo aumentou de 82% para 94,6%. A especificidade e o valor preditivo positivo chegaram a 74,6% e 47,4%, respectivamente.²²

Estudos mostram que o valor da PCR é dependente do tempo de duração da febre, sugerindo que é mais confiável quando colhido após 12 – 24 horas da febre, tem alta sensibilidade e valor preditivo negativo (duas PCRs normais, excluindo coleta ao nascimento, tem um valor preditivo negativo de 99%). Em casos de sepse, a PCR aumenta após 24 – 48 horas, pois primeiro ocorre a invasão bacteriana, em seguida a liberação das citocinas, e estas é que vão provocar a liberação hepática da PCR.²⁶

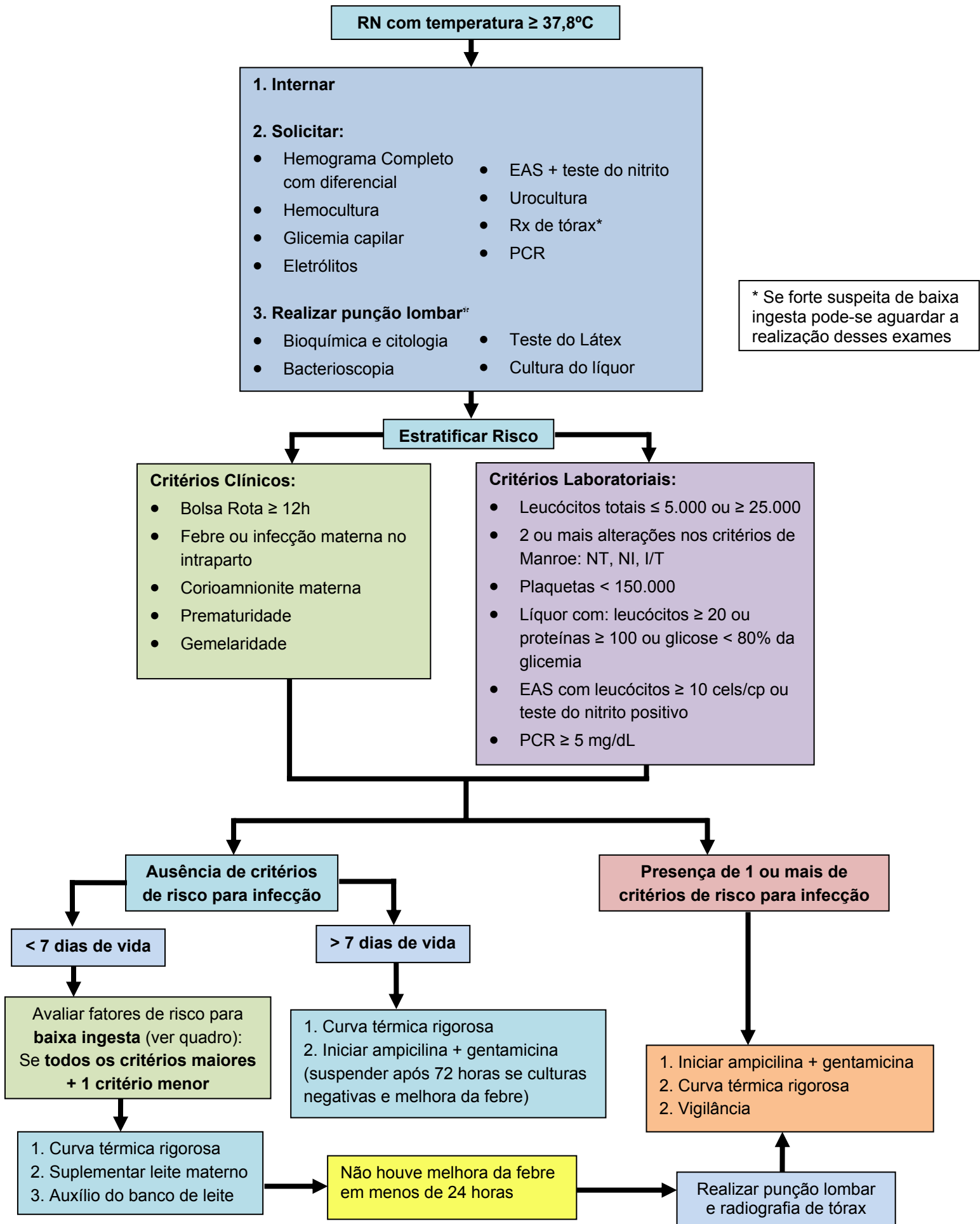
Existe uma dificuldade em definir o ponto de corte para a PCR. Observou-se que uma PCR ≤ 5 mg/dL pode excluir uma infecção bacteriana séria com uma razão de verossimilhança de 0,087, correspondendo a um VPN de 98%, e uma probabilidade pós-teste $< 1,9\%$. Uma PCR > 9 mg/dL possui uma razão de verossimilhança (9,0) muito maior do que leucócitos ≥ 15.000 (1,9); porém, não é alta o suficiente para ser diagnóstica. Admite-se que uma PCR ≥ 7 mg/dL possui maior sensibilidade e especificidade para infecções bacterianas, mas não é necessariamente o valor clínico de maior validade.²⁹

Outra utilidade importante da PCR é como guia de tratamento. No estudo de Bomela e cols, realizado na África do Sul envolvendo 100 RNs com suspeita de sepse, o antibiótico foi suspenso se PCR ≤ 10 mg/L (1 mg/dL) e apenas 1 retornou ao antibiótico (hemocultura positiva). O valor preditivo negativo foi de 99%, ou seja, a PCR repetida estimou corretamente 99 de 100 RNs neste estudo como não requerendo antibioticoterapia posterior. No estudo de Ehl S e cols, em recém-nascidos com duas PCRs abaixo de 10 mg/L (1 mg/dL), hemograma normal e clínica discutível, o antibiótico foi suspenso no 4º/5º dia de vida (RN acima de 1500g ao nascer, não intubados e sem cateteres centrais). PCR menor que 10 mg/L (1mg/dL) determinado 24 horas após o início do antibiótico identificou corretamente 120 de 121 RNs como não necessitando do antibiótico posteriormente.²⁶

A maioria dos autores propõe que todo recém-nascido febril receba antibioticoterapia.^{1,2,6,14,30} Recomenda-se uma cefalosporina de terceira geração ou gentamicina, para cobrir gram-negativos entéricos, associada à ampicilina, para ampliar o espectro para *Listeria monocytogenes* e melhorar a cobertura para *Streptococcus* do grupo B.^{1,2} O tratamento com aciclovir deve ser iniciado prontamente mediante forte suspeita de infecção pelo herpes simplex (encefalite por HSV)²², o principal fator de risco é a infecção materna no período perinatal. Outros fatores constituem: parto vaginal, pleocitose e hiperproteínoorraquia no estudo do líquido, convulsões e lesões na pele, olhos e boca.²³ O uso do aciclovir deve ser considerado também se não houver resposta à antibioticoterapia.³

Em RNs menores de 7 dias de vida com forte suspeita de baixa ingesta e ausência de fatores de risco para infecção, o tratamento pode ser feito com suplementação de leite e a mãe deve receber auxílio do banco de leite. Com essas medidas, espera-se que haja uma melhora da febre em menos de 24 horas.²³ Nesses casos, é razoável aguardar a realização de punção lombar, radiografia torácica e antibioticoterapia. Assim, após revisão dos dados discutidos, propusemos o seguinte protocolo para a avaliação de febre no período neonatal.

4.1.1. Protocolo de FSSL em Recém-nascidos (0 a 28 dias)



FATORES DE RISCO PARA BAIXA INGESTA	
<p>Critérios maiores</p> <ul style="list-style-type: none"> • A termo, sem fatores de risco para infecção • Hemograma normal • Dificuldades na amamentação • Perda de mais de 10% do peso de nascimento 	<p>Critérios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parto cesárea • Algum grau de desidratação • Algum grau de icterícia • Hipernatremia • RN GIG

4.2. FSSL em lactentes de 29 dias a 3 meses

Em crianças febris menores de 3 meses, uma infecção viral pode ser identificada em cerca de 70% dos casos. Infecções bacterianas sérias, incluindo sepse, meningite, infecção do trato urinário, pneumonia, enterite, osteomielite, artrite séptica e bacteremia oculta, estão presentes em cerca de 10 – 15% de lactentes jovens previamente hígidos com temperatura retal maior ou igual a 38°C. Os germes responsáveis por estas infecções incluem *Streptococcus* do grupo B e *Listeria monocytogenes* (sepse neonatal tardia e meningite) e germes adquiridos na comunidade incluindo *Salmonella* (enterite), *Escherichia coli* (ITU), *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B (sepse e meningite) e *Staphylococcus aureus* (infecções osteoarticulares).⁶ As infecções bacterianas mais comuns nesta faixa etária são infecções do trato urinário, sendo a *E. coli* o patógeno mais identificado.^{1,2}

Em 1972, o HIB representava 19% de todas as culturas positivas em crianças febris que procuravam clínicas pediátricas norte-americanas. Após a disseminação do uso da vacina para HIB que iniciou em 1991, a epidemiologia de doenças bacterianas invasivas mudou drasticamente, sendo as infecções por esse germe quase erradicadas. Logo após a implementação da vacina houve um decréscimo de meningite por HIB de 94%. Em dois grandes estudos realizados em Boston e Philadelphia em meados da década de 90 foi observado que em 15.366 hemoculturas, não houve crescimento de HIB em nenhuma delas.¹ Desse modo, houve uma grande mudança na prevalência das infecções bacterianas com a introdução da vacina para o *Haemophilus influenzae* tipo B e mais recentemente com a vacina heptavalente para o *Streptococcus pneumoniae*.

Três grandes estudos foram realizados nos Estados Unidos com o objetivo de criar protocolos de atendimentos de crianças com FSSL. Os protocolos de Rochester e

Philadelphia propuseram estratificação dos lactentes menores de 2 e 3 meses, respectivamente, em baixo-risco e alto-risco, após realização de exames laboratoriais, com o intuito de reduzir o número de internações desnecessárias, enquanto os critérios de Boston avaliaram o uso de antibiótico empírico após avaliação completa de sepse incluindo punção lombar.¹⁴

Segundo os critérios de Rochester (1985) as crianças menores de 2 meses com FSSL consideradas de baixo-risco teriam: (1) nenhuma evidência de infecção no ouvido, pele, ossos ou articulações; (2) a contagem de leucócitos totais normal (5.000 a 15.000/mm³); (3) número absoluto de bastões normais ($\leq 1.500/\text{mm}^3$); e (4) ≤ 10 leucócitos/campo no sedimento urinário centrifugado. Apenas 1 de 144 crianças (0,7%) tinha infecção bacteriana grave (gastroenterite por *Salmonella*) e nenhuma apresentava bacteremia. Em contraste, entre os 89 lactentes que não possuíam 1 ou mais critérios de baixo risco, 22 (25%) tinham IBS ($p < 0,0001$) e 9 (10%) apresentavam bacteremia ($p < 0,0005$).¹⁷ A contagem de leucócitos nas fezes (considerada de baixo risco se ≤ 5 leucócitos/campo) foi posteriormente adicionada ao protocolo pelo grupo de Rochester, por considerarem esse dado como preditor de infecção oculta por *Salmonella*, incluindo bacteremia.¹⁴ O valor preditivo negativo desse estudo foi de 98,9% para infecção bacteriana grave.^{1,2}

Os critérios de Boston (1992) propunham a administração de ceftriaxona intramuscular antes da alta para crianças entre 1 e 3 meses com temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$, em bom estado geral, que possuíam ≤ 10 leucócitos/campo no líquido, ≤ 10 leucócitos no sedimento urinário ou teste de esterase leucocitária negativo, ≤ 20.000 leucócitos totais no sangue periférico e radiografia de tórax normal (quando esse exame era solicitado). Com essa conduta, 5,4% desses pacientes considerados de baixo risco foram identificados como portadores de infecção bacteriana grave (gastroenterite bacteriana, ITU ou bacteremia oculta),^{1,2} VPN de 94,6%.²⁹ Observa-se desse modo que quando se utiliza 20.000 como ponto de corte para os leucócitos, existem maiores taxas de IBS em crianças que não foram estratificadas como de alto risco.¹⁴

Segundo os critérios de Philadelphia (1993), as crianças entre 29 e 56 dias, com temperatura $\geq 38,2^\circ\text{C}$ e bom estado geral, eram consideradas de baixo risco quando apresentavam: ≤ 15.000 leucócitos totais em sangue periférico; relação neutrófilos imaturos/totais $\leq 0,2$; urinálise com menos de 10 leucócitos/campo ou sem bactéria na urina centrifugada; líquido com menos de 8 leucócitos/mm³ com bacterioscopia negativa;

radiografia de tórax normal (obtida em todos os pacientes); e análise das fezes negativa para sangue e com pouco ou nenhum leucócito à microscopia (obtida em pacientes com diarreia aquosa). Estes pacientes não eram tratados com antibióticos. Neste estudo, todos os pacientes que receberam diagnóstico final de IBS foram identificados pelos critérios de risco (65 de 747 pacientes). Em um estudo de *follow-up* do mesmo grupo (no qual febre foi definida como uma temperatura retal $\leq 38^{\circ}\text{C}$) de 422 crianças envolvidas no estudo, 43 (10%) possuíam IBS e todos os 101 pacientes identificados como baixo risco não possuíam esse tipo de infecção.^{1,2} A seguir, uma tabela comparativa dos 3 estudos (TABELA 1).

TABELA 1 – Protocolos de Manejo de Febre

	Boston	Philadelphia	Rochester
Idade em dias	28 a 89	29 a 56	0 a 60
Temperatura retal	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	$> 38^{\circ}\text{C}$	$\geq 38^{\circ}\text{C}$
Leucograma (baixo risco)	< 20.000	< 15.000	5.000 a 15.000
Análise do líquido	Sim	Sim	Não
Antibiótico	Sim	Não	Não
Radiografia de tórax	Não	Sim	Não
% de Infecção bacteriana séria quando baixo risco	5,4	0	1,1
Valor preditivo negativo	94,6%	100%	98,9%
Sensibilidade	Não estabelecida	100%	100%

FONTE: Adaptado de Santos E¹³

É importante lembrar que outros critérios são necessários para considerar um lactente jovem como de baixo risco, são eles: idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, pré-natal materno sem complicações, nenhum uso de antibiótico recente (nos últimos 7 dias), nenhuma cirurgia recente ou doença crônica.²¹

Com base nos protocolos citados acima, observamos que apenas os estudos de Rochester não incluíam análise do líquido entre os critérios de risco. A indicação de punção lombar nessa faixa etária de 29 dias a 3 meses tem sido controversa na literatura.^{1,2} A prevalência de meningite bacteriana em crianças menores de três meses é de 4,1 por 1000 e nenhum critério clínico ou laboratorial (como a contagem de leucócitos) é confiável no diagnóstico de meningite.^{1,2} Apesar da baixa taxa de meningite nessa faixa etária, a meningite pneumocócica pode cursar com seqüelas graves e permanentes, como retardo mental (19%), perda auditiva (17%), síndromes convulsivas (15%), paralisia (11%) e morte (7,7%).¹⁵

Em um estudo realizado por Bonsu BK e Harper MB (2003) para determinar a utilidade da contagem periférica de leucócitos no sangue (como único parâmetro) em identificar crianças (de 3 a 89 dias) que necessitariam de punção lombar, observou-se que admitindo-se a contagem de leucócitos de 5.000 a 15.000 e 5.000 a 20.000 como aceitáveis para baixo risco, 41% e 64% das crianças com meningite estariam erroneamente no grupo de baixo risco, respectivamente.³² Outro estudo mostrou que uma contagem de leucócitos abaixo de 5.000 aumentaria a chance de existir meningite (fato também observado pelo estudo citado anteriormente), diferentemente da contagem acima de 15.000, que aumentaria a chance de existir bacteremia.³³ Desse modo, a decisão de realizar punção lombar não deve se basear apenas no leucograma em lactentes jovens com FSSL.

A decisão de incluir radiografia de tórax na avaliação de crianças com FSSL pode ser difícil no departamento de emergência. A literatura mostra que a grande maioria das crianças com pneumonia apresenta sintomas respiratórios. Múltiplos estudos avaliaram o uso da radiografia de tórax na avaliação de crianças febris menores de três meses sem sintomas respiratórios. Uma meta-análise desses estudos reuniu um grupo de 361 lactentes jovens febris ($>38^{\circ}\text{C}$) e todos que não possuíam evidência clínica de doença pulmonar na anamnese ou no exame físico apresentavam radiografia de tórax normal, determinada por dois ou mais radiologistas. As características clínicas consideradas como potenciais evidências de doença pulmonar incluem: taquipnéia (> 50 irpm/min), crepitações, roncos, sibilos, coriza, gemência, estridor, batimento de asa de nariz, retrações costais ou tosse. Nesse mesmo estudo, um total de 256 crianças possuía pelo menos um desses achados clínicos de doença pulmonar. Destes, 85 (33,2%) tinham radiografia de tórax positiva para pneumonia.¹⁵

Recentemente, foi relatado que pneumonia oculta, definida como infiltrado pneumônico na radiografia de tórax de uma criança sem evidência clínica de pneumonia, pode estar presente em até 26% de crianças com FSSL menores que 5 anos, quando existe uma contagem de leucócitos maior que $20.000/\text{mm}^3$ e febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$. Porém, das 225 crianças febris avaliadas, nenhuma com esses parâmetros clínicos menor de 3 meses possuía achados de pneumonia à radiografia. Desse modo, as evidências apóiam a decisão de solicitar radiografia de tórax em lactentes jovens apenas se existirem sintomas respiratórios.¹⁵

A inclusão da oximetria de pulso como quinto sinal vital pode auxiliar no diagnóstico de pneumonia bacteriana oculta em lactentes.¹⁴ Um estudo observou um

aumento de 17% no diagnóstico de pneumonia após realização da oximetria de pulso.³⁴ Apesar de uma saturação de oxigênio normal não excluir a possibilidade de pneumonia, um valor baixo pode atentar para uma patologia pulmonar.³⁵

Poucos estudos avaliaram o papel da velocidade de hemossedimentação (VHS) no rastreio de infecções bacterianas, incluindo bacteremia, em crianças febris. O primeiro estudo com esse intuito incluiu 24 crianças com bacteremia, das quais 15 apresentavam bacteremia por *S. pneumoniae*. Os pesquisadores observaram que um VHS ≥ 30 mm/h foi similar em sensibilidade e valor preditivo positivo à contagem de leucócitos ≥ 15.000 (sensibilidade de 58% x 50%, VPP 16% x 15% para VHS e leucócitos totais, respectivamente). Um estudo posterior a este, realizado pelos mesmos autores, mostrou que um VHS ≥ 30 mm/h apresentou uma sensibilidade de 75%, significativamente maior que leucócitos ≥ 15.000 (30%), apesar das especificidades serem semelhantes (66%-77%). Entretanto, a maioria dos pacientes envolvidos nesses estudos apresentava infecções bacterianas sérias focais.³⁶

Todos os protocolos recomendam a realização da contagem periférica de leucócitos, EAS, urocultura e hemocultura para todos os lactentes jovens com FSSL. Sendo a infecção do trato urinário a IBS mais comum e por ser alto o risco de pielonefrite nessa faixa etária, recomendaremos no nosso protocolo EAS e urocultura para todos os pacientes entre 29 dias e 3 meses, utilizando como anormal leucócitos ≥ 10 /campo. Adicionaremos também o teste do nitrito, por ser disponível no nosso serviço e por sua alta especificidade para infecção do trato urinário. Utilizaremos o hemograma completo no lugar de apenas a contagem periférica de leucócitos, por ser alta a prevalência de anemia em menores de dois anos no nosso meio e pelo fato da plaquetopenia também fornecer informações valiosas. Por fim, recomendaremos a hemocultura como rastreio inicial, de acordo com os protocolos e não apenas se for optado por realizar antibioticoterapia.

Ishimine P (2006)¹ afirma que todos os lactentes jovens saudáveis, nascidos a termo, em bom estado geral e com exames laboratoriais normais, podem ser conduzidos a nível ambulatorial se existir a segurança de um retorno em 24 horas, se os pais tiverem condições de procurar imediatamente um serviço de saúde caso haja mudança no quadro clínico do paciente e se o médico atendente e os pais entenderem e concordarem com essa estratégia. Ceftriaxona, 50 mg/kg endovenoso (EV) ou intramuscular (IM) pode ser realizada antes da alta, mas não utilizar antibióticos nesse primeiro momento também é aceitável.^{1,2}

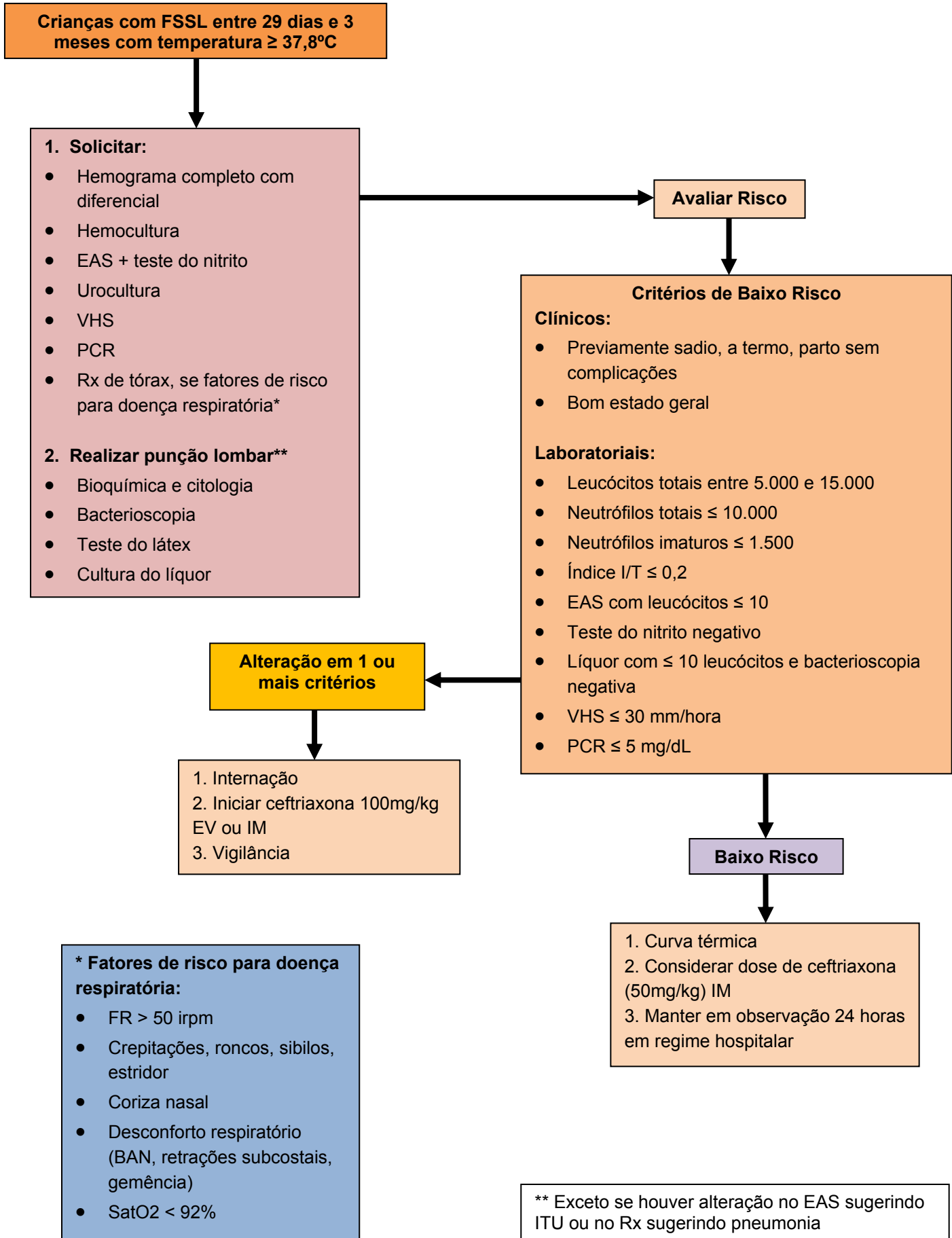
Pacientes nos quais não foi realizada punção lombar não devem receber antibióticos, uma vez que essa conduta pode prejudicar a avaliação de meningite se o paciente continuar febril na reavaliação. Em pacientes com estado geral comprometido ou que apresentaram resultados anormais nos exames, antibioticoterapia com ceftriaxona e internação devem ser realizados. Se houver suspeita de infecção por *Listeria*, ampicilina deve ser associada. Alguns estudos sugerem que crianças que receberam diagnóstico de ITU podem ser tratadas a nível ambulatorial, porém, nenhum grande estudo prospectivo mostrou evidências sobre a segurança dessa conduta.^{1,2}

Na realidade do nosso serviço, considerando que atendemos principalmente as classes sociais baixas, que não podemos assegurar um retorno em 24 horas e devido aos riscos inerentes a essa faixa etária, que são menores do que na faixa neonatal, mas ainda altos, optamos por recomendar a internação desses pacientes, independente dos resultados dos exames e a realização de punção lombar, a menos que alguma outra fonte de infecção (ex. ITU) tenha sido localizada. Se a febre não tiver sido presenciada no pronto-socorro ou aferida em domicílio, achamos razoável realizar curva térmica rigorosa durante a internação, colher os exames iniciais (hemograma, hemocultura, EAS e urocultura) e aguardar a confirmação da febre para realização de punção lombar, até resultados iniciais dos exames, mas ressaltamos que a observação de febre pela mãe deve sempre ser levada em consideração.

Banco e Veltri, em 1984, verificaram que a maioria das mães era capaz de subjetivamente determinar a ausência de febre em seus filhos, bem como de detectar febre, especialmente quando esta se aproximava de 38 °C. Quase vinte anos depois, Eyzaguirre e cols, no Chile, chegaram à mesma conclusão: a palpação materna do filho é método útil e confiável de detecção de febre, que não deve ser subestimado.³⁷

Acreditamos que a indicação de antibioticoterapia deve ficar a critério do médico atendente. Se todos os exames vierem normais, inclusive a análise do líquido, é aceitável não iniciar antibióticos, porém manter o paciente em meio hospitalar até que se possa descartar processo infeccioso grave, até que surjam sinais ou sintomas localizatórios ou até a obtenção dos resultados das culturas ou, pelo menos, da bacterioscopia do líquido. Outra opção é realizar uma dose de ceftriaxona (50 mg/kg) IM e manter o paciente em observação 24 horas. O protocolo proposto para faixa etária de 29 dias a 3 meses pode ser observado a seguir.

4.2.1. Protocolo de FSSL para pacientes entre 29 dias e 3 meses



4.3. FSSL em crianças de 3 a 36 meses

Crianças entre 3 e 36 meses são responsáveis por aproximadamente metade de todos os atendimentos pediátricos em emergência, sendo 15 a 25% destes para avaliação de doenças febris. Após avaliação clínica, 20% dessas crianças receberão diagnóstico de febre sem sinais localizatórios. Aproximadamente 6% de todas as visitas a emergências pediátricas correspondem a atendimentos de crianças com FSSL nesta faixa etária, em bom estado geral e previamente hípidas.¹⁵

A maioria das infecções bacterianas sem foco aparente em crianças maiores de três meses é causada por *Streptococcus pneumoniae* (em crianças não imunizadas), *Neisseria meningitidis* e *Salmonella* spp. (a última geralmente em associação com sintomas gastrointestinais). Outras causas de infecções bacterianas invasivas, como *Staphylococcus aureus*, geralmente são associadas a infecções focais. *Haemophilus influenzae* tipo B, considerado anteriormente como um importante causador de bacteremia oculta, tem se tornado raro.³⁰

Após a introdução da vacina para *Haemophilus influenzae* tipo B, houve um decréscimo na incidência de doença invasiva por todos os tipos desta bactéria de 96% entre crianças menores de cinco anos e de 99% quando considerado somente o HIB.¹⁵ Ao mesmo tempo, observou-se um aumento na porcentagem de doenças invasivas causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*. Na década de 90, *S. pneumoniae* representava 83% a 92% das hemoculturas positivas de crianças febris avaliadas em departamentos de emergência. A taxa de prevalência de bacteremia oculta variava de 1,6% a 1,9%. Em 1998, foram estimados 12.560 casos de doença pneumocócica invasiva (bacteremia, meningite e pneumonia) e 110 mortes nos Estados Unidos em crianças menores de dois anos de idade, com uma taxa de mortalidade de 1,4% (relativamente baixa por refletir o bom prognóstico dos casos de bacteremia).¹

Essa faixa etária de crianças foi o grupo que mais se beneficiou após a liberação da vacina anti-pneumocócica heptavalente em 2000 nos EUA, uma vez que a vacina é recomendada para crianças menores de 2 anos e deve ser administrada aos 2, 4, 6 e 12-15 meses.¹ Essa vacina cobre os sete sorotipos mais comuns do pneumococo responsáveis por aproximadamente 82% dos casos de infecções pneumocócicas invasivas e tem mostrado uma eficácia de 90% na redução destas infecções. Seu uso já vem mudando

consideravelmente a prevalência das infecções bacterianas nos Estados Unidos e por esse motivo novos protocolos vêm sendo propostos e os antigos rediscutidos.^{1,2}

Crianças entre 3 e 36 meses merecem investigação adicional quando apresentam temperatura retal $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ^{1,2,5,7,15,38} (diferentemente dos outros subgrupos), pois grandes estudos sobre bacteremia oculta mostraram ser este o ponto de corte a partir do qual existe um maior risco de bacteremia.^{1,2} Em outros artigos o ponto de corte foi de $39,5^{\circ}\text{C}$.^{14,36}

Nesta faixa etária, a anamnese tem maior valor, pois alguns pacientes já são capazes de comunicar suas queixas, e o exame físico é mais informativo. A aparência clínica das crianças é muito importante, apesar de um bom estado geral não excluir o risco de bacteremia. As principais infecções bacterianas sérias que se manifestam como FSSL nesse grupo são bacteremia oculta, ITU e pneumonia.^{1,2} As infecções bacterianas mais comuns que possuem sinais localizatórios são otite média, infecção de vias aéreas superiores (IVAS), pneumonia, enterite, osteomielite e meningite.⁶

A maior incidência de bacteremia entre crianças menores de 36 meses se deve em parte à deficiência imune na produção de anticorpos IgG para opsonização de antígenos de polissacarídeos presentes em bactérias encapsuladas. Nos Estados Unidos, *S. pneumoniae* era responsável por 90% dos casos de bacteremia oculta, *N. meningitidis* e *Salmonella* eram responsáveis pelo restante.⁶ Após a liberação da vacina Pn7, estudos norte-americanos mostram que a taxa de bacteremia caiu para menos de 1%,^{4,5} sendo seus principais germes causadores *Escherichia coli*, subtipos não-invasivos do *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *N. meningitidis*, *Salmonella spp* e *Streptococcus pyogenes*.⁵

Bacteremia por *E. coli* é mais comum em crianças menores de 12 meses, predomina entre crianças de 3 a 6 meses e está comumente associada à ITU. Em um estudo recente, todos os 27 pacientes identificados com bacteremia por *E. coli* possuíam ITU associada. *Salmonella* é responsável por 4% a 8% dos casos de bacteremia oculta, ocorrendo em 0,1% de todas as crianças entre 3 e 36 meses com temperaturas $\geq 39^{\circ}\text{C}$.²

Estudos mostram que os fatores de risco que indicam maior probabilidade de bacteremia oculta são: temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$, leucócitos totais $\geq 15.000/\text{mm}^3$ ou um aumento no número de neutrófilos absolutos ($>10.000/\text{mm}^3$)³, no número de bastões, na velocidade de hemossedimentação ou na PCR.⁶ A incidência de bacteremia nas crianças entre 3-36 meses cresce com o aumento do número de leucócitos totais e da temperatura, sendo maior quando $> 40^{\circ}\text{C}$.^{1,2,7,14,15} Na era pré-vacina anti-pneumocócica, o resultado de dois estudos combinados mostrou que a prevalência de bacteremia oculta pneumocócica em crianças

menores de 36 meses com FSSL e temperatura $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ foi de 1% naqueles com leucócitos $<15.000/\text{mm}^3$ e de 10% naqueles com leucócitos $\geq 15.000/\text{mm}^3$.¹⁴ Entretanto, nenhuma combinação de testes laboratoriais ou análise clínica possui grande acurácia na predição de bacteremia oculta.⁶

Evidências sugerem que a obtenção de hemoculturas de rotina nessas crianças tem pouco impacto no resultado final.³⁰ A maioria dos artigos sugere que seja solicitada hemocultura se houver alteração no leucograma (leucócitos totais <5.000 ou $>15.000/\text{mm}^3$ ou neutrófilos totais $>10.000/\text{mm}^3$). Solicitar hemocultura juntamente com o hemograma também é razoável, para aproveitar a punção venosa. É importante lembrar que hemoculturas de crianças infectadas tornam-se positivas em um tempo significativamente menor do que culturas contaminadas.³⁶

A maioria dos estudos mostra que radiografia de tórax não deve ser solicitada de rotina para todos os pacientes, apenas para aqueles com sintomas e/ou sinais respiratórios (taquipnéia, crepitações, desconforto respiratório, etc). Como já dito anteriormente, um estudo (Bachur e cols) demonstrou que pneumonia oculta estava presente em 26% das crianças menores que 5 anos com febre $> 39^{\circ}\text{C}$ e contagem de leucócitos ≥ 20.000 .^{5,15} Outro estudo demonstrou que a probabilidade de pneumonia aumenta com o aumento da duração da febre e na presença de tosse prolongada.⁵ Desse modo, radiografia de tórax nessa faixa etária deve ser solicitada na presença de sinais ou sintomas respiratórios, febre $> 39^{\circ}$ se leucocitose ≥ 20.000 ^{5,15} ou febre com duração maior que 3 dias⁵.

A infecção do trato urinário é a principal causa de infecção bacteriana séria em crianças com FSSL,⁵ sendo alto o risco de dano renal permanente após estas infecções.² A prevalência de ITU em crianças entre 2 meses e 2 anos com FSSL é de aproximadamente 3 a 7%.¹⁵ Em crianças maiores a infecção vem acompanhada de sintomas como disúria, polaciúria e dor abdominal, porém, em crianças menores os sintomas geralmente são inespecíficos.^{1,2}

Algumas crianças estão sob maior risco de apresentarem ITU, são elas: raça branca, sexo feminino, meninos não circuncidados, crianças com FSSL, temperaturas $\geq 39^{\circ}\text{C}$. Em meninas brancas menores de 2 anos com febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, a prevalência de infecção urinária chega a 16%.^{1,2} Gorelick e Shaw³⁹ propuseram a realização de exame de urina em meninas menores de 24 meses com temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, quando estas apresentavam 2 ou mais dos seguintes fatores de risco: idade < 12 meses, febre ≥ 2 dias, temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$, raça branca e nenhuma outra causa alternativa para a febre. Seguindo essa regra, a sensibilidade

foi de 95% a 99% e a taxa de falso-positivo foi de 69 a 90% para detectar meninas com ITU.^{39,40} Nenhuma regra existe para meninos, porém como a prevalência de ITU em meninos com menos de 6 meses é de 2,7%, exame de urina deve ser realizado em todos os meninos menores de 6 meses com FSSL. Do mesmo modo, é recomendável que exames de urina sejam realizados também em meninos não circuncidados menores de 12 meses, uma vez que a prevalência de ITU é 8 a 9 vezes maior do que em meninos circuncidados.^{1,2,40}

Estudos mostram que piúria não está presente no EAS em aproximadamente 20% das crianças febris com pielonefrite e urocultura positiva documentados. Evidências sugerem que a cultura de urina deve ser solicitada em conjunto com os outros estudos da urina (EAS, teste do nitrito, estearase leucocitária).¹⁵ Desse modo, pode-se admitir que EAS, teste do nitrito e urocultura devem ser solicitados para todas as meninas com FSSL menores de 24 meses e para todos os meninos menores de 12 meses, uma vez que no Brasil a grande maioria das crianças do sexo masculino não são circuncidadas.

Sem tratamento, a bacteremia oculta pode se resolver espontaneamente sem seqüelas, persistir ou provocar infecções localizadas, tais como meningite, pneumonia, celulite, pericardite, osteomielite e artrite séptica.⁶ A maioria das crianças apresentam bacteremia transitória com recuperação espontânea.^{1,2,30} Existem dados que indicam que aproximadamente 5 a 20% dos pacientes entre 3 e 36 meses com bacteremia oculta desenvolvem bacteremia persistente ou infecções localizadas, que correspondem a 0,3% de todas as crianças com FSSL nesta faixa etária. Destes, apenas 0,03% desenvolverão sepse ou meningite.¹⁵ Ademais, o risco de meningite entre crianças com bacteremia diminuiu substancialmente após a vacina para HIB, pois esse germe, importante causa de bacteremia e meningite anteriormente, foi virtualmente eliminado.³⁰ Esses dados apóiam a decisão de não realizar punção lombar de rotina para estes pacientes. Porém, a análise do líquido deve ser realizada na presença de sinais de alerta como: irritabilidade, letargia, sonolência, hipotonia ou toxemia.¹³

Em resumo, consideraremos a temperatura axilar de 39°C como a necessária para iniciar investigação em crianças de 3 a 36 meses, uma vez que o ponto de corte na literatura variou de 39°C a 39,5°C, que seria aproximadamente a diferença encontrada entre a temperatura retal e a axilar. Hemograma completo deve ser solicitado para todos os pacientes e hemocultura se leucócitos ≥ 15.000 e/ou neutrófilos $\geq 10.000/\text{mm}^3$ (a opção de solicitar hemocultura juntamente com hemograma também é válida), EAS, teste do nitrito e urocultura para todas as meninas menores de 24 meses e meninos menores de 12 meses.

Radiografia de tórax na presença de sinais ou sintomas respiratórios, leucócitos ≥ 20.000 (se febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$) ou febre por mais de 3 dias. VHS e PCR podem ser solicitados juntamente com o hemograma. Caso o resultado da PCR não seja disponibilizado no mesmo dia, resgatar na reavaliação juntamente com o resultado prévio ou final da hemocultura.

O papel de antibióticos nas crianças que apresentam risco de bacteremia é altamente controverso na literatura.^{1,2} A grande maioria das crianças com bacteremia oculta por pneumococo apresenta melhora espontânea sem terapia. Entretanto, um estudo retrospectivo realizado em Boston mostrou que crianças com bacteremia pneumocócica que não receberam antibioticoterapia eram mais propensas a apresentar febre persistente, bacteremia persistente e necessitarem de internação.¹⁴ Outro estudo retrospectivo mostrou que 28% dessas crianças não tratadas apresentaram bacteremia persistente ou infecção focal (4% tiveram meningite), sendo que no grupo de crianças que recebeu antibiótico oral ou parenteral apenas 5% apresentaram essas complicações.⁶

Baraff em sua revisão citou que antes da vacina anti-pneumocócica, 3% das crianças com bacteremia por pneumococo poderiam desenvolver meningite se não tratadas. Levando em consideração todas as crianças com FSSL nessa faixa etária com temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$, o risco de meningite pneumocócica seria muito menor (0,1%).¹⁴ Outro estudo mostrou que 3 a 6% das crianças com bacteremia por pneumococo desenvolvem meningite.³⁶

Infecções meningocócicas são causas infrequentes de bacteremia, porém estão associadas com altas taxas de morbidade e mortalidade. Dados combinados dos estudos sobre bacteremia oculta de Boston e Philadelphia mostraram que 0,02% das crianças que tinham aparência não toxêmica e temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ possuíam infecção meningocócica.^{1,2} Bacteremia oculta por meningococo, apesar de rara, tem complicações frequentes, incluindo meningite em 40% dos casos e morte em aproximadamente 4%.³⁶ São fatores de risco: contato com pacientes com doença meningocócica, períodos endêmicos para doença e presença de febre com petéquias. Assim, a solicitação de exames e o tratamento empírico de crianças sob alto risco para doença meningocócica devem ser realizados.^{1,2}

Atualmente, não há nenhum modo disponível de identificar prontamente pacientes com bacteremia.⁶ Alguns estudos citam que a reação em cadeia de polimerase será promissora para diagnóstico rápido (em menos de 6 horas) através da detecção de DNA

bacteriano no sangue dessas crianças, mas é um método ainda em estudo e de alto custo.⁴¹ Desse modo, a maioria dos artigos afirma que as crianças sob risco de bacteremia devem ser tratadas empiricamente, pois os dados mostram que ocorre uma diminuição na taxa de complicações e infecções bacterianas sérias.^{1,2,36}

Um consenso publicado em 1993, recomendava que crianças entre 3 e 36 meses com temperatura menor que 39°C com aparência não toxêmica poderiam ser observadas a nível ambulatorial sem realizar exames laboratoriais ou antibioticoterapia.⁶ Conduta essa apoiada por diversos outros estudos posteriores.^{3,13,14,38} Para pacientes com temperatura $\geq 39^\circ\text{C}$, duas opções eram sugeridas: (1) obter hemocultura e iniciar antibioticoterapia empírica (ceftriaxona, dose única 50 mg/kg, não excedendo 1g) ou (2) se leucócitos $\geq 15.000/\text{mm}^3$, obter hemocultura e iniciar antibioticoterapia empírica. Uma terceira opção, não citada nesse consenso seria não iniciar antibióticos e reavaliar em 24 horas.⁶

Um estudo mais recente considerou como nível B de recomendação a utilização de antibiótico empírico para crianças previamente hígdas, de 3 a 36 meses, com FSSL e uma temperatura $\geq 39^\circ\text{C}$ quando houver hemograma com ≥ 15.000 leucócitos/ mm^3 .¹⁵

Existe também grande divergência na literatura com relação a qual tipo de antibiótico utilizar. Um estudo retrospectivo comparou amoxicilina com placebo no tratamento de crianças febris e não mostrou diferença significativa nas taxas de infecções focais subseqüentes. Outro estudo retrospectivo demonstrou que pacientes com bacteremia tratados com antibiótico oral ou parenteral tiveram redução na duração da febre, na persistência da bacteremia e na admissão hospitalar.^{1,2} A maioria dos estudos mostram que não há diferença estatística entre a utilização de antibiótico oral ou IM nessas crianças.⁴¹

Entretanto, em um artigo que avaliou o uso de ceftriaxona IM x uso de amoxicilina oral (três doses) para prevenção de meningite e outras infecções bacterianas em crianças sob risco de bacteremia oculta foi observado que infecções focais definidas ocorreram significativamente menos no grupo da ceftriaxona do que no da amoxicilina, sendo que 100% dos germes identificados eram susceptíveis a ceftriaxona e 89% eram sensíveis à ampicilina (mesmo espectro da amoxicilina).⁴² Assim sendo, pode-se subentender que esse fato poderia ser resolvido ampliando-se o espectro da amoxicilina com o uso de amoxicilina com clavulanato. Contudo, apesar de antibióticos orais diminuir o risco de infecção bacteriana séria, ainda é incerto se eles reduzem o risco de meningite.¹ Pelo menos um estudo demonstrou que uma dose única de antibiótico parenteral na primeira

avaliação é capaz de erradicar bacteremia em pacientes com culturas positivas para *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo B, *Salmonella* e *N. meningitides*.³⁸

Apesar de a maioria dos estudos apoiar a decisão de antibioticoterapia nesses pacientes sob risco de bacteremia, alguns artigos defendem uma conduta mais expectante, levando em consideração que o uso abusivo de antibióticos e o aumento da resistência aos antimicrobianos vêm crescendo e se tornando cada vez mais preocupantes,⁴¹ além do aumento dos custos, dos efeitos adversos dos antibióticos e da interferência na reavaliação posterior (como na análise do líquido) que essa conduta pode provocar.³⁰

Friedlander JR e cols observaram que reservar a terapia antimicrobiana apenas para as hemoculturas comprovadamente positivas não se associou a um maior risco de desenvolvimento de infecções bacterianas sérias. Nesse mesmo estudo, os autores concluíram que seria necessário o tratamento de 1250 pacientes para prevenir uma IBS,⁴³ em contraste com um estudo realizado anteriormente que observou que seria necessário o tratamento de 414 crianças para prevenir uma IBS.⁴¹ Todavia, no serviço onde esse estudo de Friedlander JR e cols foi realizado, todas as crianças com febre eram contactadas de rotina por uma enfermeira em 48 horas para *follow-up* e os resultados da maioria das hemoculturas eram conseguidos em no máximo 18 horas.⁴³

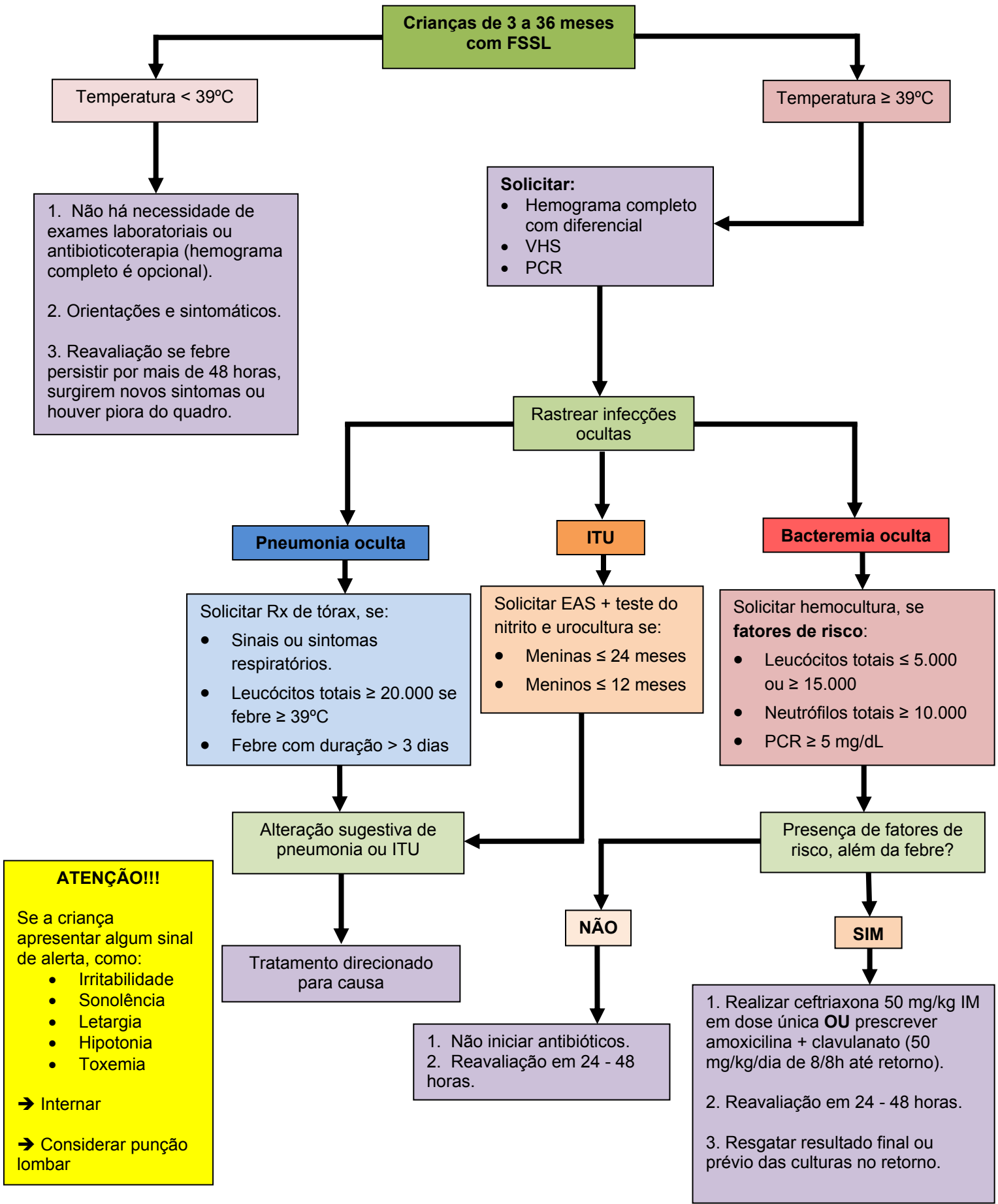
Crianças com hemocultura positiva por qualquer patógeno necessitam de reavaliação. Se elas apresentarem queda do estado geral, há necessidade de nova hemocultura, punção lombar, hospitalização e antibioticoterapia endovenosa.^{1,2} Se for isolado *S. pneumoniae* e a criança estiver bem, afebril e o exame físico continuar normal, uma segunda hemocultura deve ser obtida, caso a criança não tenha recebido antibiótico, e terapia antimicrobiana oral deverá ser prescrita por 7 a 10 dias,⁶ baseada no perfil de sensibilidade (se disponível).^{36,38} Pacientes com bacteremia pneumocócica que apresentarem febre persistente necessitam de nova hemocultura e, geralmente, punção lombar e internação são indicadas. O tratamento de crianças com bacteremia por *Salmonella* ainda é incerto, mas pacientes com bacteremia por meningococo deverão ser internados para receberem antibioticoterapia endovenosa.^{1,2} Se uma infecção for localizada, o tratamento deve ser direcionado para a causa.⁶

É importante lembrar que o Brasil é um país em que infecções por pneumococo e meningococo não são tão raras quanto nos EUA, onde a vacina anti-pneumocócica ainda não está disponível para toda a população e onde até mesmo infecções e bacteremia por *Haemophilus influenzae* tipo B ainda são passíveis de ocorrer, mesmo com a vacina

disponível no sistema público de saúde, devido à negligência, à longa distância de postos de saúde ou mesmo à falta de conhecimento da população, principalmente nas classes sociais mais baixas. Sendo assim, acreditamos que é mais seguro indicar antibioticoterapia profilática naqueles pacientes com fatores de risco (febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ e leucócitos totais ≥ 15.000 ou ≤ 5000 e/ou neutrófilos totais $\geq 10.000/\text{mm}^3$). Como opções de antibióticos, sugerimos ceftriaxona IM na dose de 50 mg/kg (única dose) ou amoxicilina com clavulanato via oral (VO) na dose de 50 mg/kg/dia até o retorno, que deverá ser realizado em 24 a 48 horas. A hemocultura, se não tiver sido solicitada, deverá ser colhida antes de se iniciar antibioticoterapia.

Apesar da vacina anti-pneumocócica heptavalente ainda não ser disponível no sistema público de saúde em nosso país, ela é disponibilizada em serviços privados e vem sendo realizada em muitas crianças. Desse modo, vale a ressalva que, em crianças de 3 a 36 meses com temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ que tenham recebido pelo menos 2 das 4 doses preconizadas da vacina Pn7, existe a opção de não realizar exames e antibióticos no primeiro momento se os pais assegurarem uma reavaliação em 24 - 48 horas.^{2,3,13,14}

4.3.1. Protocolo de FSSL para pacientes entre 3 e 36 meses



4.4. Mitos e controvérsias sobre febre

É importante ressaltar alguns aspectos relevantes quando se aborda o tema febre sem sinais localizatórios. A resposta (ou falta de resposta) após o uso do antipirético não distingue uma infecção bacteriana séria de outras infecções virais menos sérias.^{1,2,7,14,15} Lembrando que com freqüência os pais utilizam doses inadequadas dessas medicações.^{1,2} O que existe comprovadamente é uma relação entre o aumento do risco de bacteremia oculta e IBS com o aumento da temperatura, principalmente quando temperaturas maiores de 40°C.^{1,2,7,14,15} Um estudo observou que 38% das crianças menores de 3 meses com temperaturas maiores ou iguais a 40°C, possuíam IBS.^{1,2}

Neste trabalho, o conceito de febre sem sinais localizatórios foi utilizado apenas para crianças não-toxêmicas e sem doença de base, respeitando a definição encontrada na maioria das bibliografias utilizadas. Crianças que apresentam alguma doença de base que leve a algum grau de imunocomprometimento (doença falciforme, SIDA, síndrome nefrótica, doença neoplásica, uso de medicação imunossupressora, etc.) ou estão em regular estado geral ou toxêmicas, por si só já necessitam de investigação quando apresentam febre sem foco aparente, independente da idade, da temperatura ou da duração da febre.¹³

O termo sem sinais localizatórios é utilizado quando não há nenhum sinal ou sintoma que indique a localização da doença/infecção. Desse modo, a criança não deve apresentar nenhum sinal como meningismo, alteração do estado mental, desconforto respiratório, instabilidade hemodinâmica ou *rash* hemorrágico. A maioria dos pediatras concordariam que essas crianças merecem investigação.³⁸ Febre e vômitos, sem diarreia, não devem receber sempre o diagnóstico de gastroenterite. Outros diagnósticos devem ser considerados, incluindo infecções no sistema nervoso central, infecção do trato urinário, apendicite, intussuscepção e síndrome de Reye.⁴⁴

O exame físico pode revelar infecções localizadas e diminuir, desse modo, a necessidade de exames adicionais. Por exemplo, pacientes febris com infecções virais reconhecidas (ex. crupe, varicela e estomatite) possuem baixo risco de apresentarem bacteremia. Do mesmo modo, crianças febris com influenza A apresentam menores taxas de IBS.^{1,2}

Atualmente, vários medicamentos vêm sendo utilizados para o tratamento da febre. Acetaminofeno, aspirina e ibuprofeno são inibidores hipotalâmicos da cicloxigenase, inibindo desse modo a síntese de PGE₂. A aspirina não é mais recomendada no tratamento da febre em crianças e adolescentes, devido à associação com Síndrome de Reye. Acetaminofeno na dose de 10-15 mg/kg via oral a cada 6 horas não está associado a efeitos adversos significativos, entretanto, seu uso prolongado produz lesão renal e a superdosagem pode provocar falência hepática. Ibuprofeno, na dose de 5-10 mg/kg via oral a cada 6-8 horas, também é efetivo, mas pode causar dispepsia, sangramento gastrointestinal, diminuição do fluxo sanguíneo renal e raramente meningite asséptica, toxicidade hepática e anemia aplástica.⁷

No Brasil, o antipirético mais utilizado é a dipirona, que faz parte do grupo das pirazolonas, agindo diretamente no sistema nervoso central através de um efeito inibitório sobre os centros termorreguladores. Esta droga é disponível no mercado mundial há 80 anos, possui baixo custo e é comercializada em mais de 100 países. A dipirona foi retirada do mercado dos Estados Unidos após alguns trabalhos científicos mostrarem uma relação relativamente alta do uso da aminopirina (mesma família da dipirona) e agranulocitose. No entanto, ocorreram erros metodológicos nestes estudos e os resultados não se comprovaram em estudos posteriores e mais abrangentes. Em 1998, foi publicado um relatório pela Organização Mundial de Saúde (OMS) com uma avaliação comparativa acerca do uso de analgésicos incluindo a dipirona e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Foi então demonstrado que o risco absoluto de mortalidade associado à dipirona parece ser substancialmente menor comparado ao risco associado aos AINES.⁴⁵

Desse modo, a dipirona hoje em dia é considerada uma droga segura e pode ser usada como antipirético na dose de 10 a 25 mg/kg/dose a cada 6 horas, tendo a vantagem de possuir apresentações para uso EV ou IM na dose de 15 mg/kg/dose.⁴⁶ Banho morno (não alcoólico) é outro método recomendado para diminuição da temperatura.⁷

5. CONCLUSÕES

A febre sem sinais localizatórios é uma situação comum na prática pediátrica, traz angústia tanto para os pais quanto para os médicos, podendo gerar exames, tratamentos e internações desnecessárias; e, ao mesmo tempo, o manejo inadequado desta situação pode levar a quadros graves com riscos aos pacientes. A utilização de protocolos clínicos melhora o atendimento destas crianças, evitando possíveis complicações. Além disso, é de grande importância a implementação de medidas preventivas como a utilização de vacinas.

O Brasil encontra-se hoje na mesma situação em que os Estados Unidos estavam há 10 anos, quando a vacina para HIB já vinha sendo utilizada amplamente, mas a vacina anti-pneumocócica heptavalente ainda não havia sido liberada. A liberação desta vacina no Sistema Único de Saúde para toda a população seria de grande importância no cenário atual do Brasil, diminuindo a morbi-mortalidade e minimizando custos no atendimento de crianças com febre sem sinais localizatórios.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Ishimine P. Fever Without Source in Children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53: 167 - 94.
- 2 – Ishimine P. The evolving approach to the young child who has fever and no obvious source. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25: 1087 - 115.
- 3 – Sur DK, Bukont EL. Evaluating Fever of Unidentifiable Source in Young Children. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1805 - 11.
- 4 – Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) clinical guideline 47; 2007.
- 5 – Mahajan P, Stanley R. Fever in the Toddler-Aged Child: Old Concerns Replaced with New Ones. *Clin Pediatr Emerg Med* 2008; 9: 221 - 7.
- 6 – Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB. Fever Without a Focus. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, Saunders Elsevier, 18^a ed. 2007; 175: 1087 - 93.
- 7 – Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB. Fever. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, Saunders Elsevier, 18^a ed. 2007; 174: 1084 - 87.
- 8 – Lodha R, Mukerji N, Sinha N, Pandey RM, Jain Y. Is Axillary Temperature an Appropriate Surrogate for Core Temperature? *Indian J Pediatr* 2000; 67 (8): 571 - 4.
- 9 – Mackowiak PA. Concepts of fever. *Arch Intern Med* 1998; 158 (17): 1870 - 81.
- 10 – Barkin RM, Zugin DD. Fever. In *Marx: Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*, Mosby, Inc. 6^a ed. 2006; 165: 134 - 7.
- 11 – Chaturvedi D, Vilhekar KY, Chaturvedi P, Bharambe MS. Comparison of Axillary Temperature with Rectal or Oral Temperature and Determination of Optimum Placement Time in Children. *Indian Pediatr* 2004; 41: 600 - 3.
- 12 – Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people. *BMJ* 2000; 320: 1174 - 8.
- 13 – Santos E. Febre sem sinais localizatórios. In: *Pronto - Socorro*, Editora Manole, 1^a ed. 2009; 26: 343 - 52.
- 14 – Baraff LJ. Management of Fever Without Source in Infants and Children. *Ann Emerg Med* 2000; 36 (6): 602 - 14.
- 15 – ACEP Clinical Policies Committee, Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical Policy for Children Younger than Three Years Presenting to the Emergency Department with Fever. *Ann Emerg Med* 2003; 42 (4): 530 - 54.

- 16 – Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, Kailes SB, Riffenburgh RH. Pneumococcal Bacteremia in Febrile Infants Presenting to the Emergency Department Before and After the Introduction of the Heptavalent Pneumococcal Vaccine. *Ann Emerg Med* 2007; 49 (6): 772 - 7.
- 17 – Long SS, Edwards KM. Prolonged, Recurrent, and Periodic Fever Syndromes. In: Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, Churchill Livingstone 3^a ed. 2008; 17: 126 - 46.
- 18 – Cunha BA. Fever of Unknown Origin: Focused Diagnostic Approach Based on Clinical Clues from the History, Physical Examination, and Laboratory Tests. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 1137 - 87.
- 19 – Cunha BA. Fever of Unknown Origin: Clinical Overview of Classic and Current Concepts. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 867 - 915.
- 20 – Silvestrini WS. Queixas Frequentes em Ambulatório – Febre. Em: Tratado de Pediatria, Editora Manole, 1^a ed. 2007; 1795 - 802.
- 21 – Slater M, Krug SE. Evaluation of the infant with fever without source: an evidence based approach. *Emerg Med Clin North Am* 1999; 17 (1): 97 - 126.
- 22 – Robinson DT, Kumar P, Cadichon SB. Neonatal Sepsis in the Emergency Department. *Clin Pediatr Emerg Med* 2008; 9: 160 - 8.
- 23 – Zaconeta CAM, Margotto PR. Abordagem do recém-nascido febril. *PRORN* 2009; 6 (4): 145 - 62.
- 24 – Maayan-Metzger A, Mazkereth R, Kuint J. Fever in healthy asymptomatic newborns during the first days of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: F312 - F314.
- 25 – Tiker F, Gurakan B, Kilicdag H, Tarcan A. Dehydration: the main cause of fever during the first week of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004; 89: 373 - 74.
- 26 – Margotto PR, Vieira MG, Rocha MD. Infecções Bacterianas. Capítulo do livro Assistência ao Recém-Nascido de Risco, 3^a Edição, em preparação.
- 27 – Ferrera PC, Bartfield JM, Snyder HS. Neonatal Fever: Utility of the Rochester Criteria in Determining Low Risk for Serious Bacterial Infections. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 299-302.
- 28 – Pratt A, Attia MW. Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatr Int* 2007; 49: 31 - 5.
- 29 – Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-Reactive Protein in Febrile Children 1 to 36 Months of Age With Clinically Undetectable Serious Bacterial Infection. *Pediatrics* 2001; 108: 1275 - 79.

- 30 – Shapiro ED. Fever without Localizing Signs. In: Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, Churchill Livingstone 3^a ed. 2008; 16: 126 - 46.
- 31 – McCarthy PL. Commentary: The Febrile Infant. Pediatrics 1994; 94 (3): 397 - 99.
- 32 – Bonsu BK, Harper MB. Utility of the Peripheral Blood White Blood Cell Count for Identifying Sick Young Infants Who Need Lumbar Puncture. Ann Emerg Med 2003; 41 (2): 206 - 14.
- 33 – Bonsu BK, Harper MB. A Low Peripheral Blood White Blood Cell Count in Infants Younger than 90 Days Increases the Odds of Acute Bacterial Meningitis Relative to Bacteremia. Acad Emerg Med 2004; 11 (12): 1297 - 301.
- 34 – Mower WR, Sachs C, Nicklin EL, Safa P, Baraff LJ. Screening on Medical Management Department Triage Pulse Oximetry Effect of Routine Emergency. Chest 1995; 108: 1297 - 302.
- 35 – Mower WR, Sachs C, Nicklin EL, Baraff LJ. Pulse Oximetry as a Fifth Pediatric Vital Sign. Pediatrics 1997; 99 (5): 681 - 86.
- 36 – Kuppermann N. Occult Bacteremia in young febrile children. Pediatr Clin North Am 1999; 46 (6): 1073 - 109.
- 37 – Murahovschi J. A criança com febre no consultório. J Pediatr 2003; 79 (Supl. 1): S55 - S64.
- 38 – Steere M, Sharieff GQ, Stenklyft PH. Fever in children less than 36 months of age – Questions and strategies for management in the emergency department. J Emerg Med 2003; 25 (2): 149 - 57.
- 39 – Gorelick MH, Shaw KN. Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154 (4): 386 - 90.
- 40 – Gorelick MH, Hoberman A, Kearney D, et al. Validation of a decision rule identifying febrile young girls at high risk for urinary tract infection. Pediatr Emerg Care 2003; 19 (3): 162 - 64.
- 41 – Bulloch B, Craig WR, Klassen TP. The Use of Antibiotics to Prevent Serious Sequelae in Children at Risk for Occult Bacteremia: A Meta-analysis. Acad Emerg Med 1997; 4: 679 - 83.
- 42 – Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R, Steinberg J, Powell K, Christy C, Boenning DA, Overturf G, Jaffe D, Platt R. Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia. J Pediatr 1994; 124 (4): 504 - 12.
- 43 – Friedlander JR, Bandyopadhyay S, Bergholte J, Blackwell CD, Hennes H. Risk of Serious Bacterial Infection in Children With Fever Without a Source in the Post–

Haemophilus influenzae Era When Antibiotics Are Reserved for Culture-Proven Bacteremia. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 512 - 17.

44 – Baraff LJ. Editorial: Clinical Policy for Children Younger Than Three Years Presenting to the Emergency Department With Fever. Ann Emerg Med 2003; 42: 546 - 49.

45 – Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. J Clin Epidemiol 1998; 51 (12): 1357 - 65.

46 – Oliveira RG. Analgésicos e antipiréticos. In: Blackbook Pediatria, Editora Blackbook, 3ª ed. 2005; 3 - 5.