

Pediatria Geral

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Neonatologia, Pediatria Clínica, Terapia Intensiva

2ª EDIÇÃO

Alfredo Elias Gilio
Ana Maria de Ulhoa Escobar
Sandra Grisi

Hospital Universitário HU USP

Atheneu

PEDIATRIA GERAL

Hospital Universitário da Universidade
de São Paulo – Neonatologia,
Pediatria Clínica, Terapia Intensiva

2ª edição



www.atheneu.com.br
(21) 99165-6798 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

PEDIATRIA GERAL

Hospital Universitário da Universidade de São Paulo – Neonatologia, Pediatria Clínica, Terapia Intensiva

2ª edição

Editores

Alfredo Elias Gilio

Ana Maria de Ulhoa Escobar

Sandra Grisi

Editores Associados

Albert Bousso

Andréa Maria Cordeiro Ventura

Denise Ballester

Denise Swei Lo

Edna Maria de Albuquerque Diniz

Eloisa Correa de Souza

Rafael Yanes Rodrigues da Silva

Selma Lopes Betta Ragazzi

Silvia Maria Ibidi

Hospital Universitário USP

Atheneu

Rio de Janeiro • São Paulo

2022

EDITORA ATHENEU

São Paulo — *Rua Maria Paula, 123 – 18º andar*
Tel.: (11)2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — *Rua Bambina, 74*
Tel.: (21)3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Equipe Atheneu
PRODUÇÃO EDITORIAL/DIAGRAMAÇÃO: Villa d'Artes

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

P394

2. ed.

Pediatria geral : neonatologia, pediatria clínica, terapia intensiva / editores Alfredo Elias Gilio, Sandra Grisi, Ana Maria de Ulhoa Escobar. - 2. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2022.

: il. ; 28 cm.

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-65-5586-500-4

1. Pediatria. I. Universidade de São Paulo. Hospital Universitário. II. Gilio, Alfredo Elias. III. Grisi, Sandra. IV. Escobar, Ana Maria de Ulhoa. V. Título.

22-76474 CDD: 618.92
CDU: 618.92

Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643

09/03/2022 11/03/2022

GILIO, A. E.; ESCOBAR, A. M. U.; GRISI, S.
Pediatria Geral – Hospital Universitário da Universidade de São Paulo – Neonatologia, Pediatria Clínica, Terapia Intensiva, 2ª edição

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2022.

PARTE 1

PEDIATRIA CLÍNICA

Coordenadoras

Selma Lopes Betta Ragazzi
Denise Swei Lo
Eloisa Correa de Souza

1

A Criança com Febre

1.1 Febre – Fisiopatologia e Tratamento

■ Beatriz Marcondes Machado ■ Gil Kruppa Vieira

Introdução

A febre é muitas vezes o primeiro sinal clínico percebido pelos pais e um dos motivos mais frequentes que os fazem procurar o atendimento médico de emergência ou ambulatorial. Estima-se que febre seja a queixa primária em 30% dos atendimentos pediátricos e que pelo menos dois terços das crianças, antes de completarem 3 anos, são levadas, pelo menos uma vez, ao pediatra por uma doença febril aguda.

Apesar de ser uma das queixas mais comuns, a febre é responsável por grande ansiedade dos pais. Mitos e ideias errôneas sobre febre são relatados por pais e cuidadores. A fobia da febre é situação bem descrita na literatura médica.

A presença de febre é reconhecida como um sinal cardinal de doença desde os primórdios da História. Textos de Hipócrates (460-357 a.C.) explicavam a febre por meio da doutrina dos "quatro humores" – sangue, fleuma, bile negra e bile amarela – e, como esta última estava associada com o elemento fogo, achava-se que a febre fosse causada pelo seu excesso. A febre era considerada um sinal benéfico porque o aumento de calor ou "fogo" causado pelo excesso de bile amarela "cozinharia" a infecção do paciente. Galeno (130-201 d.C.) identificou a febre por intermédio da observação dos seus sinais e sintomas como cefaleia, sensação de frio, lassidão, pulso rápido, urina avermelhada e grossa, sede, perda de apetite, calor e insônia. Na Idade Média (467-1543 d.C.), a doença tinha como base ensinamentos bíblicos e a febre era vista como castigo divino. Ao redor de 1870, a monitorização da temperatura corporal já tinha seu valor diagnóstico reconhecido em vários países. Nesta época, Carl Reinhold August Wunderlich (1815-1877) mostrou o valor do termômetro na prática médica descrevendo, por meio de gráficos, o comportamento da variação da temperatura nas várias doenças. Suas observações apontaram os benefícios da medida da temperatura corpórea e estabeleceram a termometria como rotina em pacientes hospitalizados.

Definição

A febre caracteriza-se pela elevação da temperatura corpórea como parte de uma resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de estímulos, mediada e controlada pelo sistema nervoso central (SNC). Embora decorra mais frequentemente de um processo infeccioso, qualquer evento inflamatório, neoplásico, imunológico ou traumático pode desencadear a febre.

A temperatura corporal é controlada pelo centro termorregulador ou termostato hipotalâmico. O centro termorregulador localiza-se na região pré-óptica do hipotálamo anterior e tem um ponto de ajuste (*set-point*).

Medida da temperatura

A temperatura corporal depende de vários fatores incluindo a hora do dia, local anatômico em que é medida, idade, sexo, dieta, temperatura ambiental, vestuário, entre outros. A temperatura do corpo varia no decorrer do dia, sendo mais baixa durante a madrugada e pela manhã e mais elevada no final da tarde. A amplitude média de variação é de 0,5 ºC. As crianças tendem a ter uma temperatura corpórea mais alta do que os adultos, em vista

da sua maior área de superfície corpórea em relação ao peso corporal e da maior taxa metabólica.

A medição da temperatura é mais difícil do que parece, uma vez que existe uma grande variedade de dispositivos e locais. Tradicionalmente, a temperatura retal é considerada padrão-ouro para a medida da temperatura, pois é a medida que mais se aproxima da temperatura central. Entretanto, essa técnica é extremamente desconfortável e assustadora, além de não ser capaz de detectar rápidas variações de temperatura, pois o reto não tem termorreceptores. A medida da temperatura em outros locais como boca, axila, tímpano ou pele tem maiores variações e é menos confiável.

No Brasil, a medida da temperatura axilar é a mais difundida e está culturalmente incorporada. Embora não tão precisa quanto a temperatura retal, a medida da temperatura axilar é adequada para triagem clínica. A precisão conseguida com a temperatura retal reserva-se para estudos.

Em decorrência das inúmeras variáveis que afetam a temperatura, não há um valor específico para definição da febre. Entretanto, os valores geralmente utilizados são: temperatura retal acima de 38,3 °C; temperatura oral maior que 38 °C; e temperatura axilar acima de 37,8 °C.

Regulação normal da temperatura

O ser humano é homeotérmico e, portanto, capaz de manter a temperatura corpórea dentro de valores relativamente estreitos (35 a 42 °C), dentro de certos limites das variações da temperatura ambiente.

A temperatura corpórea é controlada por um elaborado sistema termorregulador, que modula a produção e a perda de calor para que a temperatura central se mantenha dentro dos níveis normais. O calor é produzido internamente como produto de todos os processos metabólicos e dissipado através da superfície corpórea e da respiração. Os mecanismos termorreguladores responsáveis por este equilíbrio são o aumento ou a diminuição do ritmo metabólico, a variação do fluxo sanguíneo na pele (vasodilatação ou vasoconstrição), a variação da evaporação de água (suor ou taquipneia) e as mudanças comportamentais.

Neurônios da região pré-óptica, localizados no hipotálamo anterior e hipotálamo posterior, recebem sinais tanto de nervos periféricos, por estímulos de termorreceptores localizados na derme, como da temperatura do sangue, que banha a região hipotalâmica.

Fisiopatologia da febre

A febre é uma das manifestações de uma reação fisiológica altamente coordenada e complexa que envolve o aumento da temperatura corporal mediada por citocinas, produção de proteínas de fase aguda e ativação do sistema endócrino e imunológico.

Os agentes que desencadeiam febre são denominados "pirógenos exógenos" (agentes infecciosos, toxinas, entre outros). Estes estimulam a síntese e a liberação de citocinas pirogênicas por leucócitos polimorfonucleares ou células reticuloendoteliais no sangue ou tecidos. As citocinas envolvidas na gênese da febre, e resposta inflamatória em geral, são: interleucina-1(IL-1); interleucina-6 (IL-6); fator de necrose tumoral (TNF); e interferon (IFN).

Essas citocinas entram na corrente sanguínea e estimulam a produção hipotalâmica de prostaglandinas, principalmente a prostaglandina E_2 (PGE_2), acarretando a elevação do ponto de ajuste do termostato hipotalâmico. As citocinas têm seu maior efeito na rica rede vascular próxima a grupos de neurônios na área pré-óptica do hipotálamo anterior, conhecidos como "órgãos periventriculares", nos quais não há a barreira hematoencefálica. Esses órgãos se constituem de pequenos grupos de células neuronais ao redor da borda do sistema ventricular, que contêm capilares fenestrados e permitem que os neurônios entrem diretamente em contato com substâncias da corrente sanguínea.

Uma vez reajustado o termostato hipotalâmico, vários mecanismos termorreguladores são desencadeados para aumentar a temperatura corpórea até a nova temperatura de referência. A resposta fisiológica consiste em gerar calor (aumento da atividade muscular e da taxa metabólica) e minimizar as perdas (vasoconstrição cutânea e diminuição da sudorese), associadas às alterações comportamentais que ajudam a modular a temperatura. Este processo continua até que a temperatura corpórea se equilibre com o novo ponto de ajuste. Neste momento, de elevação da temperatura corpórea, a criança pode apresentar sintomas como tremores, calafrio, extremidades frias e sensação de frio (Figura 1.1).

Quando a estimulação no termostato termina, a temperatura hipotalâmica é ajustada para valores mais baixos e, então, inicia-se o processo de perda de calor, através da vasodilatação e sudorese (evaporação), somadas às mudanças comportamentais. A criança se encontra com bochechas avermelhadas, sudorese, sensação de calor e sede.

Além de causar febre, as citocinas pirogênicas aumentam a síntese das proteínas de fase aguda pelo fígado, diminuem os níveis séricos de ferro e zinco, provocam leucocitose e aceleram a proteólise do músculo esquelético. A IL-1 também induz as ondas lentas do sono, talvez explicando a sonolência frequentemente associada à febre. O aumento da prostaglandina E_2 (PGE_2) periférica pode explicar as mialgias e artralgias que geralmente acompanham a febre. O aumento da frequência cardíaca é uma resposta fisiológica normal à febre.

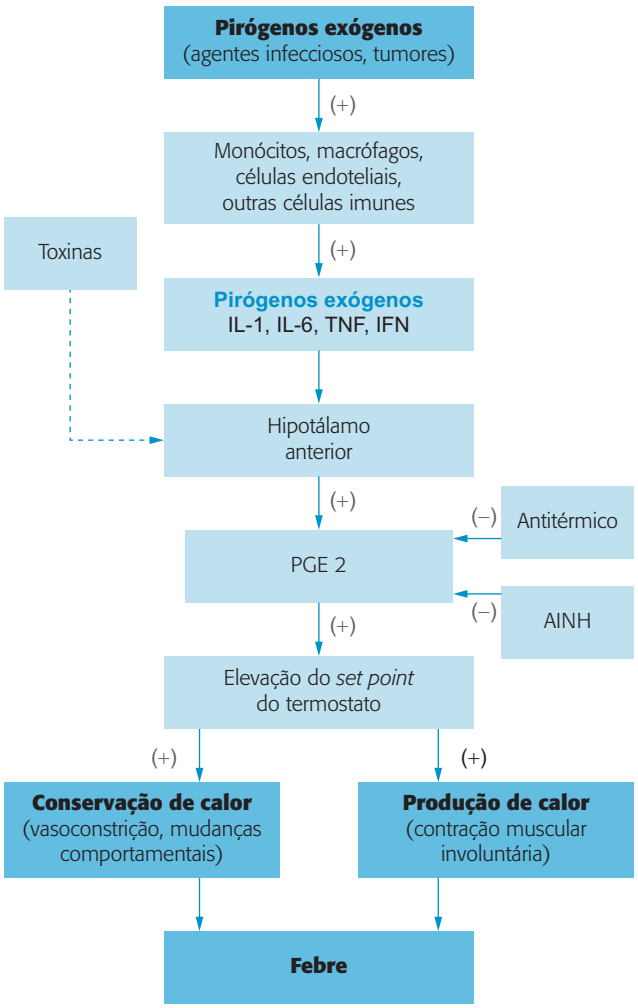


Figura 1.1 Mecanismo fisiopatológico da febre.

IL-1: interleucina-1; IL-6: interleucina-6; TNF: fator de necrose tumoral; IFN: interferon; PGE 2: prostaglandina E_2; AINH: anti-inflamatório não hormonal.

Fonte: Adaptada de Dalal *et al.*, 2006.

Febre e hipertermia

A hipertermia difere da febre tanto nas bases fisiopatológicas como no tratamento. Enquanto a febre resulta de uma resposta termorreguladora do hipotálamo pela ação de citocinas circulantes, a hipertermia decorre da sobrecarga dos mecanismos termorreguladores do corpo sem alteração do ponto de ajuste do centro termorregulador. A hipertermia pode ser causada pela produção excessiva de calor, diminuição na dissipação de calor ou disfunção do termostato hipotalâmico, ou seja, o corpo produz ou absorve mais calor do que pode dissipar. A hipertermia ocorre, por exemplo, quando há exposição a ambiente muito quente por muito tempo, como é o caso de uma criança pequena presa num carro fechado num dia de calor intenso. O tratamento da febre pode ser opcional, enquanto o da hipertermia é mandatório mediante resfriamento externo e hidratação.

Vantagens e desvantagens da febre

A febre é parte integrante da resposta inflamatória e como tal tem importante papel no combate à infecção. A longa história evolutiva da febre sustenta a hipótese de que ela seja uma resposta adaptativa à infecção. Seria improvável que um processo tão energeticamente dispendioso, que acompanha as espécies durante milhares de anos, não tenha tido efeito seletivo.

Muitos estudos realizados em modelos animais e estudos *in vitro* demonstraram que várias funções imunológicas, como aumento da migração de neutrófilos, aumento da atividade bactericida dos neutrófilos, aumento da produção e atividade do interferon, aumento da proliferação de células T, são aceleradas por elevações modestas da temperatura.

Por outro lado, a febre está associada com o aumento da taxa metabólica, aumento do consumo de oxigênio e produção de CO_2, além do aumento da demanda do sistema cardiovascular e pulmonar. Para uma criança normal estas alterações não acarretam grandes prejuízos, porém, em crianças em choque ou com anormalidades cardiopulmonares, podem ensejar sua piora clínica. Além disso, a febre pode precipitar crises convulsivas febris em crianças susceptíveis e associar-se a outras manifestações neurológicas como irritabilidade, delírio, desorientação e alucinações. Finalmente, a febre pode propiciar efeitos indesejáveis como prostração, irritabilidade, desorientação, taquicardia ou taquipneia.

Quando tratar a febre

O tratamento da febre representa uma obsessão para a maioria dos médicos e para o público em geral. Essa atitude advém da falta de informação, de receios infundados e de expectativas irreais sobre o controle da febre. A grande maioria dos pais vê a febre como perigo; consideram-na a doença em si; entendem que a temperatura subirá indefinidamente e poderá causar dano cerebral ou até resultar em morte.

A maioria dos processos febris agudos é autolimitada e a febre é somente uma das manifestações da resposta inflamatória. Os efeitos da febre mais comuns são geralmente inofensivos, sendo transitórios e tratáveis, cabendo ao pediatra lembrar que o mais importante é o quão doente a criança se apresenta, e não o valor de sua temperatura.

As decisões relativas ao tratamento da febre em crianças devem ser feitas caso a caso, dependendo das circunstâncias clínicas (p. ex., presença de doença de base, nível de desconforto etc.). Não há evidências de que a redução da febre diminui a morbidade ou mortalidade de uma doença infecciosa febril.

A utilização de medicamentos antitérmicos não muda o curso da doença. A principal indicação do uso de antitérmicos é o alívio do desconforto da criança. A escolha

do antitérmico deve ser cuidadosa, evitando-se o uso de medicamentos que apresentam outras ações além da antitérmica. É de extrema importância não esquecer que o uso de qualquer medicamento traz sempre o risco de efeitos colaterais. Os antitérmicos habitualmente recomendados para tratar crianças com febre são paracetamol, dipirona e ibuprofeno. A terapia combinada de antitérmicos pode aumentar os erros de medicação e os eventos adversos sendo, portanto, desencorajada. A aspirina, ou qualquer medicamento que contenha aspirina, não deve ser dado para criança menor que 15 anos de idade para tratamento da febre por causa de suas frequentes reações alérgicas e gastrointestinais, assim como interações indesejadas com algumas doenças virais. Na Tabela 1.1 estão listados os antitérmicos habitualmente usados com suas respectivas doses, apresentações e efeitos adversos.

Tabela 1.1 Principais antitérmicos utilizados para a faixa etária pediátrica.

	Paracetamol	Dipirona	Ibuprofeno
Faixa etária	Desde RN	Após 3 meses	Após 6 meses
Administração	VO / VR	VO / VR / IM / IV	VO
Dose (até 6/6 horas)	10-15 mg/kg/dose	10-20 mg/kg/dose	5-10 mg/kg/dose
Efeitos Adversos	Sintoma GI, insuficiência hepática, erupções cutâneas	Sintoma GI, insuficiências renal e hepática, discrasia sanguínea, erupções cutâneas	Sintoma GI, prolongamento tempo sangramento, cefaleia, tonturas, retenção de líquidos, erupções cutâneas, discrasia sanguínea
Apresentações	Solução oral de 100 e 200 mg/mL; Comprimido de 500 e 750 mg; Supositório de 200 mg	Solução oral de 500 mg/mL; Comprimido de 500 mg; Ampolas de 500 mg/mL; Supositório de 300 mg	Solução oral de 50 e 100 mg/mL; Comprimido de 400 e 600 mg

RN: recém-nascido; VO: via oral; VR: via retal; IM: intramuscular; IV: intravenoso; GI: gastrointestinal.

Fonte: Adaptada de Bricks *et al.*, 2006.

Os meios físicos como banho e compressas não têm valor quando usados isoladamente, pois não atuam no mecanismo fisiopatológico da febre. As compressas ou banhos devem ser mornos (por volta de 30 °C) e podem ser utilizados como mediada coadjuvante, de preferência após o uso de antitérmico e no momento em que a febre começa a ceder. Devem ser realizados somente se trouxer evidente conforto para a criança e não causar mais transtornos para os pais. O álcool não deve ser utilizado, pois pode ser absorvido pela pele e causar toxicidade sistêmica. A criança deve ser mantida com roupas adequadas para a temperatura ambiente e deve-se estimular a ingestão de líquidos e o repouso.

Considerações finais

O conhecimento adequado e atualizado sobre a fisiopatologia da febre, seus riscos e benefícios e sobre as opções e indicações de tratamento é fundamental para que os pediatras exerçam seu papel educativo e, portanto, contribuam para que os pais e familiares possam ter um comportamento mais seguro e tranquilo na abordagem dos episódios febris de seus filhos.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Barbi E, Marzuillo P, Neri E, Naviglio S, Krauss BS. Fever in children: pearls and pitfalls. Children (Basel). 2017;4(9):81.
2. Bonadio WA. Defining fever and other aspects of body temperature in infants and children. Pediatr Ann. 1993;22:628.
3. Bricks LF. Tratamento da febre em crianças. Pediatria. São Paulo. 2006;28(3):155.
4. Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, Principi N, Longhi R, Tovo PA, et al. Italian Pediatric Society Panel for the management of fever in children 2016 update of the Italian Pediatric Society guidelines for management of fever in children. J Pediatr. 2017;80:177-183.
5. Dalal S, Zhukovsky DS. Pathophysiology and management of fever. The Journal of Supportive Oncology. 2006;4(1):9.
6. Dinarello CA. Thermoregulation and the pathogenesis of fever. Infect Dis Clin North Am. 1996;10(2):433.
7. Gensini GF, Conti AA. The evolution of the concept of 'fever' in the history of the medicine: from pathological picture per se to clinical epiphenomenon (and vice versa), J Infect. 2004;49:85.
8. Kluger MJ. Fever Revisited. Pediatrics. 1992;90(6):846.
9. Mackowiak PA. A Symposium Marking 4 Millenia of Antipyretic Pharmacotherapy. Clin Infect Dis. October 2000;31(Suppl 5):S153.
10. Mackowiak PA. Concepts of fever: recent advances and lingering dogma. Clin Infect Dis. 1997;25:119.
11. Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. N Engl J Med. 1994;330(26):1880.
12. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, et al. Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double blind study. Clin Pediatr. 2001;40:313-324.
13. Zomorrodi A, Attia MW. Fever: parental concerns. Clin Ped Emerg Med 2008;9:238.

1.2 Febre sem Sinais Localizatórios

■ Beatriz Marcondes Machado ■ Alfredo Elias Gilio

Introdução

A febre é uma queixa comum, que geralmente faz os pais procurarem atendimento médico para a criança. Aproximadamente 25% de todas as consultas, na emergência, são motivadas por febre e pelo menos dois terços das crianças visitam um pediatra em razão de uma doença febril aguda antes de completarem 3 anos. O médico precisa decidir as implicações da febre com base nas observações dos pais e no exame físico.

Em geral, a origem da febre pode ser esclarecida após uma anamnese detalhada e um exame físico completo. Entretanto, em aproximadamente 20% dos casos, o pediatra pode estar diante de uma criança febril cujo foco de infecção não é identificado após a avaliação inicial.

A maioria dessas crianças apresenta doença infecciosa aguda autolimitada ou está em fase prodrômica de uma doença infecciosa benigna. Poucas têm infecção bacteriana grave que, muitas vezes, é difícil de ser excluída clinicamente. Dessa forma, o grande desafio dos pediatras nesta situação reside na diferenciação entre os processos febris de uma doença benigna autolimitada e aqueles poucos que podem ter uma doença bacteriana grave.

Definições

Febre é definida como a elevação da temperatura mediada e controlada pelo sistema nervoso central (SNC). É parte integrante da resposta inflamatória e, como tal, tem importante papel no combate à infecção. Em decorrência das inúmeras variáveis que afetam a temperatura corpórea, não há consenso entre os vários autores a respeito do valor específico para definição da febre em crianças. A medida mais confiável da temperatura corpórea é aquela tomada por via oral ou retal. Em geral, os parâmetros utilizados para crianças são os seguintes valores: temperatura retal acima de 38,3 °C; temperatura oral maior que 38 °C; e temperatura axilar acima de 37,8 °C.

No Brasil, a medida da temperatura axilar é a mais difundida e está culturalmente incorporada. Embora não tão precisa quanto a temperatura retal, a medida da temperatura axilar é adequada para triagem clínica. A precisão obtida com a temperatura retal reserva-se para estudos.

Febre sem sinais localizatórios (FSSL) é a ocorrência de febre com menos de 7 dias de duração, em uma criança cuja história clínica e cujo exame físico cuidadosos não revelam a causa da febre. Importante observar que FSSL não é sinônimo de criança com febre e exame físico normal, pois a causa da febre pode estar na história, como em uma criança com disenteria e febre. Neste caso, o exame físico pode ser normal, mas há uma razão óbvia para a febre e o quadro não deve ser considerado de FSSL.

Infecções bacterianas graves (IBG) são todas as infecções nas quais o atraso no respectivo diagnóstico pode acarretar risco de morbidade ou até mortalidade. O conceito de IBG inclui infecção urinária, pneumonia, bacteremia oculta, meningite bacteriana, artrite séptica, osteomielite e celulite.

Bacteremia oculta (BO) refere-se à presença de bactéria em hemocultura numa criança febril sem aparência toxêmica, evidência de sepse ou infecção localizada e com pouco ou nenhum achado clínico ao exame físico e que, portanto, se encaixa no conceito de FSSL. A maioria dos episódios de BO apresenta resolução espontânea. Entretanto, ocasionalmente, algumas crianças podem evoluir com bacteremia persistente, com risco de ocorrer complicações sérias como pneumonia, meningite, artrite séptica, osteomielite, sepse e morte. A prevalência de BO depende muito da cobertura vacinal. A introdução de vacinas conjugadas para *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* ocasionou uma redução significativa na taxa de BO e de doença invasiva por esses agentes. A incidência de BO nas crianças com FSSL caiu de 5% (pré-vacinação) para menos de 1% (pós-vacinação).

Avaliação da criança com febre sem sinais localizatórios

Avaliação clínica

Na avaliação clínica, leva-se em consideração o estado geral, a idade, a situação vacinal e o valor da temperatura da criança.

A relação entre **toxemia** e presença de IBG está bem estabelecida, principalmente nas crianças sem vacinação completa para hemófilos, pneumococo e meningococo. Dessa forma, toda criança com FSSL e comprometimento do estado geral, independente da idade e do valor da temperatura, deve ser avaliada criteriosamente com admissão hospitalar, triagem laboratorial para sepse e introdução de antibiótico.

A idade é um grande marcador. Nos menores de 3 meses de idade, vários aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos e etiológicos são diferentes das outras crianças. O exame físico nesta faixa etária é mais complexo, as mudanças comportamentais são de difícil avaliação e as manifestações clínicas das infecções bacterianas são frequentemente pouco específicas, dificultando seu reconhecimento. Portanto, as IBG são mais comuns nos menores de 3 meses de idade, principalmente nos recém-nascidos (RN). As taxas de IBG decrescem progressivamente com a idade, sendo o risco bem menor nos maiores de 3 anos de idade.

O risco de IBG aumenta proporcionalmente com o valor da **temperatura**, especialmente nas crianças sem vacinação.

A avaliação clínica, embora seja um bom instrumento, não consegue identificar todas as crianças com IBG, mesmo quando feita por pediatras experientes. Portanto, com intuito de identificar precocemente a criança com risco de IBG, são associados, aos parâmetros clínicos, exames laboratoriais.

Avaliação laboratorial

Na avaliação laboratorial, os exames geralmente utilizados são o de urina, o leucograma e a radiografia de tórax. Atualmente discute-se a inclusão das provas de fase aguda e da pesquisa de vírus respiratórios em secreção de nasofaringe.

O **exame de urina** é bastante importante na avaliação das crianças com FSSL, pois a infecção urinária (IU) é a causa mais comum de IBG nas crianças com FSSL na grande maioria dos estudos. A prevalência geral de IU em crianças febris menores de 2 anos de idade é de 5%. Nos meninos menores de 12 meses, a prevalência de IU é de 3% e, nas meninas abaixo de 24 meses, de 8%. No lactente menor de 3 meses de idade, a prevalência é de 7,5% nas meninas, de 20% nos meninos não circuncidados e de 2,5% nos meninos circuncidados. Além disso, nos menores de 3 meses, a IU é a infecção bacteriana mais comum como causa da febre, respondendo por aproximadamente 30% de todas as infecções bacterianas.

Sinais e sintomas clássicos de IU podem estar presentes, porém são de difícil reconhecimento, principalmente nas crianças sem controle esfincteriano. Em geral, os sintomas são inespecíficos incluindo vômito, diarreia, irritabilidade e inapetência. Muitos estudos têm mostrado que as crianças menores de 2 anos podem apresentar, como única manifestação de IU, a febre.

O exame de urina é útil como indicativo de IU: a presença de leucocitúria tem sensibilidade de 77% e especificidade de 89%; a pesquisa de leucócito-esterase, sensibilidade de 84% e especificidade de 78%; e a presença de nitrito, sensibilidade de 50% e especificidade de 98%. A bacterioscopia de urina apresenta sensibilidade de 93% e especificidade de 95%, entretanto não é um exame disponível na maioria dos serviços.

Os exames iniciais de triagem são úteis, embora a confirmação de IU seja somente possível com a urocultura. Vale ressaltar que o método e a técnica de coleta de urina são muito importantes. Nas crianças sem controle esfincteriano, a coleta da urocultura deve ser feita por cateterização vesical, pois a coleta por saco coletor apresenta altas taxas de falso positivo. Nas crianças com controle esfincteriano, a coleta pode ser feita por jato médio.

Alguns autores encontraram, no **leucograma**, uma forte correlação entre a elevação do número total de leucócitos e a prevalência de IBG, principalmente nas crianças não vacinadas. As taxas de bacteremia com número total de leucócitos acima de 20.000/mm^3 chegam a 8,2%. A contagem total de neutrófilos acima de 10.000/mm^3 ou o total de formas jovens acima de 1.500/mm^3 também são considerados fatores de risco para IBG.

Para os lactentes abaixo de 3 meses de idade, os lactentes jovens, o número total de leucócitos de 15.000/mm^3 é considerado útil para separar os casos com FSSL em dois grupos: alto; e baixo risco. O número total de leucócitos abaixo de 5.000/mm^3 também é considerado fator de risco para IBG, no RN e lactente jovem.

A **radiografia de tórax** não é necessária na avaliação de todas as crianças com FSSL porque muitos estudos encontraram baixa incidência de pneumonia em crianças com febre sem sinais e/ou sintomas de doença respiratória. Contudo, encontra-se prevalência relativamente elevada de pneumonia oculta em crianças com FSSL com temperatura > 39 ºC e número total de leucócitos > 20.000/mm^3 mesmo nas crianças vacinadas para pneumococo e hemófilos.

Diversos estudos têm sido feitos avaliando-se o uso de **marcadores inflamatórios**, tais como proteína C-reativa (PCR) e procalcitonina (PCT) para estimar o risco de IBG nas crianças com FSSL. A presença de PCR e PCT elevadas estão associadas com IBG. A PCR aumenta mais lentamente que a PCT, portanto esta última é mais sensível para identificação de IBG em crianças com febre com menos de 12 horas. A acurácia diagnóstica da PCR e da PCT para diagnóstico de IBG nas crianças com FSSL é semelhante. Entretanto, a PCT é muito menos disponível do que a PCR.

As escolhas dos valores de PCR e PCT dependerão se estes marcadores serão utilizados para excluir ou incluir os casos de IBG. Tendo por objetivo a identificação de IBG nas crianças com FSSL, os níveis de corte de 80 mg/L para a PCR ou 2 ng/mL para PCT apresentam especificidade de 90% e sensibilidade de 40% a 50%. Para descartar IBG, os níveis de corte de 20 mg/L para PCR ou

0,5 ng/mL para PCT apresentam sensibilidade de 80% e especificidade de 70%.

A disponibilidade de recursos laboratoriais para se diagnosticar infecção viral melhorou nos últimos anos e os testes rápidos para **pesquisa de vírus** (teste por imunofluorescência, imunocromatografia, anticorpo fluorescente) são considerados uma opção a ser realizada nos serviços de emergência, estando cada vez mais disponíveis no nosso meio. A pesquisa de vírus por reação em cadeia de polimerase é considerada o padrão-ouro. Entretanto, não é um exame disponível na maioria dos serviços. Estudos recentes revelam uma menor taxa de IBG nas crianças com FSSL e infecção viral documentada, o que acarreta diminuição na solicitação de exames laboratoriais, no número de retornos hospitalares e, inclusive, na utilização de antibioticoterapia empírica.

Inúmeros vírus são responsáveis por doenças febris em crianças, que podem se apresentar inicialmente como FSSL, tais como herpesvírus humano 6, enterovírus, adenovírus e influenza. No Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), a pesquisa de vírus respiratórios em secreção de nasofaringe por imunofluorescência indireta é realizada com frequência e inclui a pesquisa de adenovírus, vírus influenza A e B, vírus sincicial respiratório e vírus parainflueza 1, 2 e 3. Num estudo, conduzido em crianças com FSSL atendidas no serviço de emergência pediátrica deste hospital, foi identificado vírus respiratório em cerca de 24% destas crianças, sendo o adenovírus o agente mais detectado, seguido do parainfluenza 3 e da influenza A.

Além desses vírus, a dengue também pode se apresentar como febre sem sinais localizatórios na criança menor de 24 meses. Embora a investigação para dengue não esteja incluída nos protocolos de atendimento das crianças com FSSL, a epidemiologia da doença deverá ser levada em conta na abordagem dessas crianças.

Abordagem da criança com FSSL

Com o intuito de padronizar a abordagem e diagnosticar, precocemente, as infecções bacterianas graves, várias estratégias foram elaboradas para a avaliação de uma criança menor de 3 anos de idade com FSSL, utilizando-se a associação de critérios clínicos e laboratoriais. Os critérios mais difundidos são o de Rochester e o protocolo de Baraff e colaboradores.

O critério de Rochester procura separar os lactentes jovens em dois grupos: alto; e baixo risco para presença de IBG na vigência de FSSL. O protocolo de Baraff estratifica as crianças com FSSL em três grupos etários distintos para efeitos de avaliação e, ainda, dentro de cada faixa etária, em baixo e alto risco para IBG.

No HU-USP, utiliza-se protocolo de atendimento para as crianças com FSSL de 0 a 36 meses de idade (Figura 1.2). Atualmente com a maior disponibilidade da pesquisa de vírus respiratório e introdução das vacinas para pneumococo e meningococo no calendário nacional, a avaliação da criança com FSSL pode ser mais observacional, depois de afastada infecção urinária.

Inicialmente, as crianças com FSSL até 36 meses são avaliadas em relação à presença ou não de comprometimento do estado geral (toxemia). Essa avaliação deve ser feita com a criança afebril, pois a própria febre pode deixar o paciente com variados graus de prostração. O aspecto toxêmico é definido como a presença de algum grau de inabilidade de interagir com os pais ou responsáveis, irritabilidade, alteração do nível de consciência, hipoatividade, hipotonia, letargia, hiper ou hipoventilação, hipotensão, taquicardia, sinais de má perfusão periférica ou cianose.

Toda criança com comprometimento do estado geral, independentemente da idade, deve ser hospitalizada, investigada para sepse e tratada com antibióticos. A investigação para sepse compreende coleta de hemograma completo, hemocultura, sedimento urinário, urocultura, LCR (análise bioquímica, coloração de Gram e cultura), radiografia torácica e, quando indicada, coprocultura.

A avaliação das crianças sem comprometimento do estado geral é estratificada de acordo com a faixa etária e risco de infecção bacteriana grave (IBG).

- Recém-nascidos (< 30 dias de vida): devem ser hospitalizados, submetidos à investigação para sepse e receber antibioticoterapia até o resultado das culturas, pois o risco de IBG nesta faixa etária é maior. Como terapêutica empírica inicial, podem-se utilizar ampicilina e cefalosporina de 3ª geração (cefotaxime).
- Lactentes jovens (30 a 90 dias de vida): **são avaliados quanto ao risco de IBG por meio dos critérios de Rochester** (Quadro 1.1). O lactente jovem deverá preencher todos os critérios para ser considerado de baixo risco. De acordo com o resultado da avaliação de risco, a seguinte conduta é sugerida:
- Baixo risco: prescrição de antitérmicos e reavaliação obrigatória em 24 horas, ou antes, caso haja qualquer piora.
- Alto risco: internação, coleta de exames laboratoriais (hemocultura, urocultura, liquor), radiografia de tórax e introdução de antibioticoterapia empírica (se liquor alterado, ampicilina e cefalosporina de terceira geração e se liquor normal cefalosporina de terceira geração apenas).

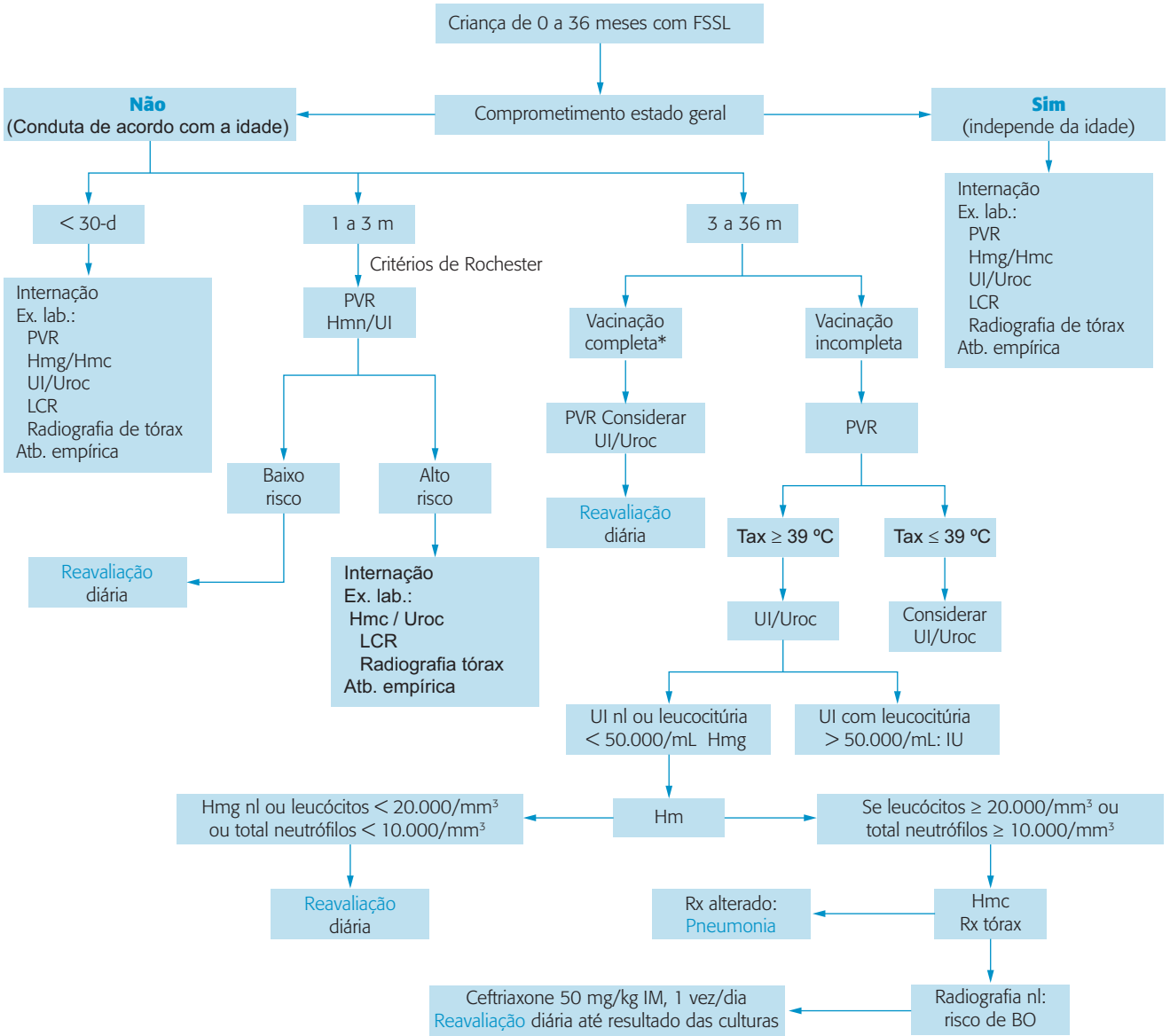


Figura 1.2 Estratégia para o atendimento e seguimento das crianças até 36 meses com febre sem sinais localizatórios.

Atb: antibioticoterapia; BO: bacteremia oculta; d: dias; Hmc: hemocultura; Hmg: hemograma; IM: intramuscular; IU: infecção urinária; LCR: líquido cefalorraquidiano; m: meses; nl: normal; PVR: pesquisa de vírus respiratório; UI: sedimento urinário; Uroc: urocultura; Tax: temperatura axilar.

Fonte: Desenvolvida pela autoria.

*Vacinação completa: pelo menos duas doses da vacina conjugada para *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis.*

Quadro 1.1 Critério de Rochester para avaliação de risco em lactentes jovens febris.

Critérios de baixo risco para infecção bacteriana grave	
Critérios clínicos ● Previamente saudável. ● Nascido a termo e sem complicações durante hospitalização no berçário. ● Sem aparência tóxica e sem evidência de infecção bacteriana ao exame físico. ● Sem doença crônica.	**Critérios laboratoriais** ● Contagem de leucócitos entre 5 e 15.000/mm³ ● Contagem absoluta de bastonetes < 1.500/mm³ ● Microscopia de sedimento urinário com contagem ≤ 10 leucócitos/campo. ● Microscopia de fezes com contagem ≤ 5 leucócitos/campo nas crianças com diarreia.

Fonte: Desenvolvido pela autoria.

- Entre 3 e 36 meses: as crianças são subdivididas em dois grupos de acordo com a situação vacinal.
- Vacinação completa (crianças que receberam pelo menos duas doses das vacinas para hemófilos, pneumococo e meningococo): considerar a coleta de exame de urina e urocultura e, caso esteja disponível, a coleta de pesquisa de vírus respiratório. O risco de IU como infecção bacteriana oculta persiste, mesmo nas crianças vacinadas.
- Vacinação incompleta (por causa da própria idade ou porque não receberam as vacinas): realizar a pesquisa de vírus respiratórios (quando disponível) e, a seguir, a conduta depende da temperatura axilar:

a. Temperatura ≤ 39 ºC: considerar a coleta de exame de urina e urocultura (cateterização vesical nas crianças sem controle esfincteriano e jato médio nas com controle esfincteriano) uma vez que a infecção urinária é a infecção bacteriana mais prevalente. Esta coleta está especialmente indicada nos meninos menores de 12 meses de idade e nas meninas menores de 24 meses de idade. Com resultado do exame normal, a conduta é observação clínica, com reavaliação diária e utilização de antitérmicos usuais até a resolução da febre ou a identificação do foco infeccioso.

b. Temperatura > 39 ºC: inicia-se a avaliação com coleta de exame de urina e urocultura (cateterização vesical nas crianças sem controle esfincteriano e jato médio nas com controle esfincteriano). Na presença de leucocitúria ≥ 50.000/mL, há uma nítida correlação com urocultura positiva; sendo assim, opta-se pelo início do tratamento para IU enquanto se aguarda o resultado da urocultura. Considera-se urocultura positiva o crescimento ≥ 50.000 UFC/mL quando colhida por cateterização vesical ou crescimento ≥ 100.000UFC/mL quando colhida por jato médio. Na presença de sedimento urinário normal ou leucocitúria < 50.000/mL, dá-se seguimento à investigação laboratorial com a coleta de hemograma completo (com a opção de coletar também a hemocultura por uma questão de praticidade). Caso o número de leucócitos seja > 20.000/mm^3 ou o total de neutrófilos seja > 10.000/mm^3, indica-se a realização de radiografia de tórax (mesmo sem sinal ou sintoma respiratório) para afastar pneumonia oculta. Afastada pneumonia, há risco aumentado de bacteremia oculta (colher hemocultura se não colhida ainda). Neste caso, muitos autores recomendam antibioticoterapia empírica com ceftriaxone intramuscular (50 mg/kg), com retorno diário para reavaliação clínica e verificação do andamento da hemocultura. A escolha do ceftriaxone baseia-se no seu espectro antimicrobiano além da duração prolongada da ação. O tratamento da BO com ceftriaxone IM reduz a chance da progressão da bacteremia para infecções bacterianas graves, principalmente meningite, em aproximadamente 75%.

O tempo médio para o crescimento de agentes patogênicos na hemocultura é de aproximadamente 15 horas. Na reavaliação em 24 horas, caso haja crescimento de *S. pneumoniae* na hemocultura e a criança esteja bem e afebril, está indicada uma segunda dose de ceftriaxone IM e o restante do tratamento com penicilina ou amoxicilina por via oral. Se a criança ainda se apresentar febril e não estiver clinicamente bem, ou houver crescimento de *N. meningitidis, H. influenzae,* ou qualquer outro agente que não *S. pneumoniae*, estão indicadas hospitalização, nova coleta de culturas e antibioticoterapia ditada pelas culturas. Nesta faixa etária, a decisão de realizar punção lombar baseia-se exclusivamente na suspeita clínica.

A reavaliação clínica diária das crianças com FSSL é fundamental e deve ser realizada até resolução do quadro, resultados finais das culturas, quando colhidas, e/ou identificação do foco da febre.

Considerações finais

As crianças com FSSL, frequentemente, se apresentam no pronto-socorro, e ainda existe pouca uniformidade para a sua avaliação e seguimento. Isso provavelmente ocorre porque, em diferentes regiões, tem-se população com incidências de FSSL e de IBG distintas, cobertura vacinal e possibilidade de triagem laboratorial, extremamente variáveis.

O diagnóstico e o seguimento, destas crianças, continuam sendo objetos de intensa discussão e evoluem constantemente com o resultado de inúmeras pesquisas, otimização das técnicas de laboratório, utilização de novos marcadores de IBG, estudos para identificação rápida de vírus e controle de doenças virais, assim como o advento de novas vacinas.

Independentemente da opção de manejo das crianças com FSSL, nenhuma estratégia eliminará todos os riscos ou restringirá a antibioticoterapia apenas aos pacientes realmente bacterêmicos. Portanto, a avaliação clínica cuidadosa e a reavaliação diária são insubstituíveis e devem sempre ser realizadas. A conduta do pediatra também dependerá dos recursos do serviço onde trabalha, da condição sociocultural da família do paciente, da disponibilidade desta para trazer a criança para reavaliação e da compreensão dos riscos. Cada profissional ou serviço de saúde deve procurar adaptar a conduta ao perfil de seus profissionais e de sua clientela.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

American Academy of Pediatrics. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial ICU in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics. 2011;128(3):595-610.

Arora R, Mahajan P. Evaluation of child with fever without source: review of literature and update. Pediatr Clin North Am. 2013;60(5):1049-62.

Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR, et al. Practice guideline for the management of infants and children with fever without source 0-36 months of age. Pediatrics.1993;92:1-12.

Baraff LJ. Management of infants and young children with fever without source. Pediatr Ann. 2008;37:673-9.

Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. Acta Paediatr. 2012;101:271–277.

Byington CL, Enriquez FR, Hoff C, Tuohy R, Taggart EW, Hillyard DR, et al. Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. Pediatrics. 2004;113(6):1662-6.

Greenhow TL, Hung YY, Herz A. Bacteremia in children 3 to 36 months old after introduction of conjugated pneumococcal vaccines. Pediatrics. 2017;139(4).

Irwin AD, Drew RJ, Marshall P, et al. Etiology of childhood bacteremia and timely antibiotics administration in the emergency department. Pediatrics. 2015;135:635.

Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection-an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. Pediatrics.1994;94(3):390-6.

Machado BM, Cardoso DM, De Paulis M, Escobar AMU, Gilio AE. Febre sem sinais localizatórios: avaliação de um protocolo de atendimento. J Pediatr. Rio de Janeiro. 2009;85(5):426-32.

Machado BM, Gilio AE. Febre sem sinais localizatórios. In: Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. 4. ed. São Paulo: Manole, 2017,p: 899-903.

Manzano S, Bailey B, Gervaix A, Cousineau J, Delvin E, Girodias JB. Markers for bacterial infection in children with fever without source. Arch Dis Child. 2011;96(5):440-6.

Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, et al. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. Acad Emerg Med. 2007;14:243-9.

Smitherman HF, Caviness AC, Macias CG. Retrospective review of serious bacterial infections in infants who are 0 to 36 months of age and have influenza A infection. Pediatrics. 2005;115:710-8.

Trippella G, Galli L, De Martino M, Lisi C, Chiappini E. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15:1-17.

Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. BMJ. 2011;342:d3082.

Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi-Hoffnung L, Livni G, Amir J, Bilavsky E. Month-by-month age analysis of the risk for serious bacterial infections in febrile infants with bronchiolitis. Clin Pediatr (Phila). 2011;50(11):1052-6.

1.3 Febre de Origem Indeterminada

■ Alfredo Elias Gilio

Introdução

Febre de origem indeterminada (FOI) é definida como a presença de febre, com temperatura axilar maior que 37,8 ºC, por pelo menos 8 dias, que esteja sem diagnóstico após uma história clínica cuidadosa, exame físico detalhado e avaliação laboratorial inicial. Não há consenso sobre quais seriam esses exames laboratoriais, mas geralmente se considera que esta avaliação deva incluir hemograma completo, exame de urina tipo I, urocultura e radiografia de tórax.

É fundamental que não se confunda FOI com febre sem sinais localizatórios (FSSL), que é a situação de febre com menos de 1 semana de duração, na qual a história clínica e o exame físico cuidadosos não estabeleceram a causa. O diagnóstico diferencial e a abordagem da FSSL são muito diferentes da FOI (ver Capítulo 1.2 – Febre sem sinais localizatórios).

Outro aspecto muito importante é a definição exata de febre. Em nosso meio, o hábito é a medida da temperatura axilar. Com este tipo de medida, considera-se febre a temperatura axilar maior do que 37,8 ºC. Dessa forma, algumas crianças, especialmente os lactentes, pela própria variação circadiana da temperatura, podem ter ao final do dia temperatura axilar acima de 37 ºC. Desde que não ultrapasse 37,8 ºC, na verdade não se caracteriza febre e, portanto, não se pode falar em FOI nesses casos.

Etiologia

As doenças responsáveis por FOI em crianças são diferentes daquelas dos adultos. Os três grandes grupos de doença causadores de FOI nas crianças e adolescentes são, nesta ordem: doenças infecciosas; doenças reumatológicas; e neoplasias. Existe um quarto grupo que não se encaixa nos três anteriores, denominado "miscelânea". Como regra geral, é mais provável que a FOI seja causada por uma manifestação não usual de uma doença comum do que por uma doença rara. Muitas vezes, o diagnóstico etiológico da FOI não é estabelecido.

As principais etiologias da FOI em crianças e adolescentes podem ser observadas no Quadro 1.2.

Quadro 1.2 Principais etiologias da FOI em crianças e adolescentes.

Doenças Infecciosas Generalizadas
● Mononucleose infecciosa
● Toxoplasmose
● Infecção por citomegalovírus
● Doença da arranhadura do gato (forma sistêmica)
● Salmoneloses
● Tuberculose pulmonar ou extrapulmonar
● Leptospirose
● Malária
● Riquetsioses
● Histoplasmose
● Brucelose
● Tularemia
● HIV
Doenças Infecciosas Localizadas
● Mastoidite
● Sinusite
● Endocardite bacteriana
● Infecção urinária
● Osteomielite
● Pioartrite
● Hepatite
● Abscesso intra-abdominal
Doenças Reumatológicas
● Artrite idiopática juvenil
● Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
● Poliarterite nodosa
Doenças Neoplásicas
● Leucemia linfocítica aguda
● Linfomas
● Neuroblastoma
Miscelânea
● Febre por droga
● Alteração do sistema nervoso central
● Diabetes *insipidus*
● Doença de Kawasaki
● Doença inflamatória intestinal
● Disautonomia familiar
● Febre fictícia
● Linfo-histiocitose hemofagocítica
● Febres periódicas

Fonte: Desenvolvido pela autoria.

Será apresentado a seguir um pequeno resumo de cada uma dessas etiologias, com ênfase na suspeita clínica e no diagnóstico. Foge ao objetivo deste texto uma descrição detalhada de cada uma delas, inclusive do seu tratamento.

Doenças infecciosas generalizadas

Mononucleose infecciosa

Manifesta-se clinicamente por febre, faringite exsudativa, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. Entretanto, alguns casos atípicos podem se manifestar por febre e sintomas gerais inespecíficos, ensejando um quadro de FOI. A presença de atipia linfocitária no hemograma pode sugerir o diagnóstico, assim como a presença de *rash* cutâneo, que é frequentemente desencadeado pelo uso de penicilina ou ampicilina. O diagnóstico é confirmado por sorologia.

Toxoplasmose

Na criança imunocompetente, a infecção adquirida pelo *Toxoplasma gondii* geralmente é assintomática. Nos casos sintomáticos, os principais achados são: mal-estar; febre; dor de garganta; mialgia; e linfadenopatia, geralmente cervical. Ocasionalmente pode surgir hepatoesplenomegalia e raramente coriorretinite.

Geralmente o curso clínico é limitado, mas alguns casos podem apresentar febre com duração superior a 8 dias. A epidemiologia de contato com gatos pode levantar a suspeita diagnóstica. A confirmação deve ser realizada mediante sorologia.

Infecção por citomegalovírus

Na criança, geralmente a infecção é assintomática. Nos adolescentes, é comum o desenvolvimento de um quadro semelhante à mononucleose, com febre prolongada e hepatite leve. Para o diagnóstico, o vírus pode ser isolado a partir de urina, faringe ou leucócitos do sangue periférico. Outro método diagnóstico é a sorologia.

Doença da Arranhadura do Gato (forma sistêmica)

A doença da arranhadura do gato é causada por um bacilo Gram-negativo, *Bartonella hanselae*. A manifestação mais comum é a linfadenopatia regional com febre e sintomas gerais em 30% dos casos. Geralmente uma pápula é visível no local da inoculação. Nos casos sistêmicos, surgem febre prolongada e hepatoesplenomegalia. A ultrassonografia abdominal pode revelar múltiplos nódulos hepáticos e esplênicos.

Em algumas séries, é uma das causas mais comuns de FOI em crianças. O contato íntimo com gatos pode sugerir o diagnóstico, que deve ser confirmado por meio de sorologia.

Salmoneloses

As salmonelas não tifoides geralmente causam diarreia aguda, acompanhada de dor abdominal e febre. A *Salmonella typhi* e alguns outros sorotipos podem causar um quadro sistêmico caracterizado por febre, mal-estar, dor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia e confusão mental. No quadro clássico, ocorre dissociação entre pulso e temperatura, podendo-se observar frequência cardíaca normal ou mesmo bradicardia em presença de febre alta.

O diagnóstico é confirmado pelo isolamento da Salmonella sp em sangue, urina ou fezes.

Tuberculose pulmonar ou extrapulmonar

É uma causa importante de FOI em crianças, especialmente os casos com manifestações extrapulmonares. Na suspeita de tuberculose, a radiografia de tórax e o teste tuberculínico devem ser solicitados, assim como uma avaliação muito criteriosa de todos os contatos domiciliares. A interpretação do teste tuberculínico, nas crianças previamente vacinadas com a vacina BCG, sempre é um pouco mais difícil. De qualquer forma, considera-se que teste tuberculínico com indução maior do que 5 mm deve ser valorizado em crianças que receberam o BCG há mais de 2 anos e acima de 10 mm naquelas que receberam BCG há menos de 2 anos ou não vacinados.

Leptospirose

É uma doença febril aguda causada por espiroquetas do gênero Leptospira. Caracteriza-se por febre, calafrios, cefaleia, náuseas, vômitos e *rash* cutâneo. Podem ocorrer também icterícia e sinais e sintomas de insuficiência renal. Frequentemente ocorrem sufusão conjuntival e mialgias intensas de panturrilha e região lombar. A Leptospira é excretada pela urina de vários animais, especialmente o rato. O contato com urina desses animais geralmente ocorre quando há contato com água contaminada, por exemplo, nas enchentes.

O diagnóstico pode ser feito pelo isolamento da Leptospira em sangue, urina ou por sorologia.

Malária

Caracteriza-se por febre alta, calafrios, tremores e esplenomegalia. No hemograma, anemia e trombocitopenia são comuns. Na história, é muito importante que se investiguem viagens para regiões endêmicas. Muitas vezes, o intervalo entre as viagens e as manifestações clínicas pode ser longo.

O diagnóstico é feito pelo exame do esfregaço sanguíneo ou pela técnica da gota espessa, que é mais sensível.

Riquetsioses (Febre Maculosa Brasileira)

É causada pela bactéria *Rickettsia rickettsi*, transmitida pelo carrapato *Amblyomma cajennense*. No Brasil, a doença ocorre nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Espírito Santo e Bahia.

A doença caracteriza-se por febre, mialgia e cefaleia. A febre geralmente dura de 2 a 3 semanas. O exantema surge entre o 3º e o 5º dia da doença e começa com máculas eritematosas nos tornozelos e punhos que se propagam para tronco, face, pescoço, palma das mãos e planta dos pés. Sem tratamento, a doença pode evoluir para formas graves com acometimento do sistema nervoso central (SNC), dos pulmões e dos rins. O diagnóstico pode ser feito pela cultura da riquetsia no sangue, por sua identificação por técnica de reação em cadeia pela *polimerase* (PCR) no sangue ou por sorologia.

Histoplasmose

Geralmente a infecção pelo *Histoplasma capsulatum* é assintomática. A doença clássica, nos pacientes com sintomas, é uma forma pulmonar aguda com dor torácica, adenopatia hilar e infiltrado pulmonar leve. Existe uma forma progressiva disseminada, que se caracteriza por febre prolongada, hepatoesplenomegalia, adenopatia, pancitopenia e sangramento gastrointestinal. O envolvimento do SNC é comum.

O agente etiológico é um fungo que cresce em solo úmido. Seu crescimento é facilitado pelas excreções de morcegos e aves. A infecção é adquirida pela inalação dos esporos. A epidemiologia de visita a locais com fezes de morcegos, como cavernas, pode auxiliar na suspeita clínica. O diagnóstico pode ser feito pelo isolamento do agente ou por sorologia.

Brucelose

É causada por várias espécies de Brucella sp. Geralmente em crianças, a doença é leve e autolimitada. Em alguns casos, a doença pode ser grave e caracteriza-se por febre, sudorese noturna, fraqueza, mal-estar, artralgia, mialgia, dor abdominal e cefaleia. Pode cursar com hepatoesplenomegalia, elevação discreta das enzimas hepáticas e linfocitopenia.

O contato com produtos animais, especialmente leite ou queijo não pasteurizado, é um importante achado epidemiológico. O diagnóstico pode ser confirmado por sorologia.

Tularemia

É causada por um cocobacilo Gram-negativo – *Francisella tullarensis*. As principais fontes de infecção humana são coelhos e carrapatos, mas o microrganismo pode estar presente em vários outros animais.

O quadro clínico é de início abrupto com febre, calafrios, mialgia e cefaleia. Pode ocorrer uma lesão maculopapular na porta de entrada, com ulceração subsequente. A linfadenopatia regional também é comum. Os quadros sistêmicos podem cursar com febre alta, hepatomegalia e esplenomegalia. O diagnóstico é estabelecido por sorologia.

HIV

A infecção aguda pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) geralmente causa febre de curta duração, mas eventualmente pode cursar com febre prolongada. Com a doença instalada, várias infecções podem cursar como FOI (ver Capítulo 13 – Infecção pelo HIV).

Doenças infecciosas localizadas

Mastoidite

No 1º ano de vida, as infecções respiratórias e suas complicações são causas mais frequentes de FOI do que nas crianças mais velhas. Mastoidite, geralmente, é uma complicação de uma otite média aguda não diagnosticada e não tratada. Nos lactentes, muitas vezes, o diagnóstico pode ser retardado por causa de sintomas inespecíficos e pela ausência dos clássicos sinais de hiperemia e abaulamento da mastoide, que podem ser tardios.

A confirmação diagnóstica é realizada com tomografia da mastoide.

Sinusite

A maioria das sinusites evolui sem febre ou com período curto de febre. Geralmente, são complicações de episódios de infecções de vias aéreas superiores ou consequência de obstrução nasal crônica nas crianças com rinite (ver Capítulo 2.1 – Infecções de Vias Aéreas Superiores). Entretanto, alguns casos podem evoluir com febre prolongada e poucos sintomas respiratórios ou a família e o médico não valorizam os sintomas respiratórios que já existiam.

A confirmação diagnóstica pode ser feita com radiografia simples de seios da face ou tomografia.

Endocardite bacteriana

É uma causa importante de FOI e que sempre deve ser lembrada. É mais comum nas crianças com alteração anatômica cardíaca prévia e nem sempre o seu diagnóstico é fácil, especialmente nas crianças que já receberam antibioticoterapia ou apresentam acometimento do lado direito do coração.

A presença de sopro cardíaco, anemia e leucocitose no hemograma, associada a alterações de provas de fase aguda, pode ser sugestiva.

A realização de várias hemoculturas, na ausência de antibioticoterapia, é fundamental para o diagnóstico. O ecocardiograma é essencial e deve ser realizado por profissional experiente neste tipo de exame em crianças.

Infecção urinária

É uma das causas mais comuns de FOI em crianças. Geralmente a dificuldade do diagnóstico está na coleta adequada do exame de urina, ensejando interpretações errôneas dos resultados. Outra causa de erro é a coleta da cultura de urina em vigência de antibioticoterapia.

No que diz respeito à coleta dos exames de urina, vale lembrar que a urocultura em lactentes, sem controle esfincteriano, deve ser colhida por sondagem vesical ou por

punção suprapúbica porque, nesta faixa etária, a coleta por saco coletor tem altas taxas de falso-positivo (ver Capítulo 3 – Infecção do trato urinário).

Osteomielite

Geralmente as crianças com osteomielite apresentam febre alta e dor localizada. Entretanto, em crianças pequenas que não verbalizam, pode ser difícil identificar o quadro doloroso. Além disso, algumas localizações são de identificação mais difícil, como os ossos da pelve. Porém, muitas vezes as crianças protegem o membro acometido, evitando usá-lo, ou mantendo posição antálgica e isso pode chamar a atenção para o diagnóstico.

A confirmação diagnóstica da osteomielite pode ser feita com exames de imagem: tomografia ou ressonância magnética. O mapeamento ósseo com radioisótopos também é útil. Vale a pena lembrar que as alterações visíveis à radiografia simples são tardias (ver Capítulo 10.2 – Osteomielite Aguda).

Pioartrite

Em geral, a pioartrite manifesta-se claramente com edema, calor, dor e limitação do movimento da articulação acometida, além de febre. Entretanto, nas crianças pequenas, especialmente em articulações que não apresentam manifestações tão evidentes, como no quadril, o diagnóstico pode ser retardado e a criança apresentar-se com um quadro de FOI.

Da mesma forma como mencionado para a osteomielite, os exames de imagem – tomografia ou ressonância – são úteis para o diagnóstico. A ultrassonografia pode detectar precocemente a presença de líquido na articulação.

Hepatite viral

Os quadros de hepatite aguda podem ser assintomáticos, cursar com sintomas inespecíficos ou com o quadro mais habitual de febre de curta duração, icterícia, vômitos e mal-estar. Ocasionalmente, esses sintomas não são tão evidentes e a febre se prolonga. O diagnóstico pode ser suspeitado pela dosagem das transaminases e a confirmação deve ser feita pela sorologia.

Abscesso intra-abdominal

Qualquer tipo de abscesso intra-abdominal pode causar FOI. Muitas vezes, esses pacientes não têm sintomas abdominais ou gastrointestinais que possam levantar a suspeita diagnóstica. Entretanto, qualquer cirurgia abdominal prévia e/ou doença gastrointestinal deve levantar a suspeita. Esses abscessos podem ser hepáticos, perinefréticos ou pélvicos.

Nas crianças com abscesso hepático, geralmente há hepatomegalia e dor importante à percussão do fígado.

Os exames de imagem, ultrassonografia e tomografia, geralmente identificam esses abscessos.

Doenças reumatológicas

Em crianças, são o segundo grupo de causas de FOI. As mais comuns são artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico juvenil e poliarterite nodosa.

Artrite idiopática juvenil

É uma doença de etiologia desconhecida que se caracteriza pela presença de sinovite crônica e que pode se apresentar sob três formas:

- Poliarticular: acomete cinco ou mais articulações;
- Pauciarticular: acomete quatro ou menos articulações;
- Sistêmica: caracteriza-se por febre intermitente, artrite, *rash* cutâneo, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia.

A forma sistêmica é a que geralmente se apresenta como FOI. A febre pode preceder os outros sinais e sintomas por semanas ou meses. O hemograma geralmente apresenta anemia, leucocitose e plaquetose. As provas de fase aguda costumam estar alteradas.

A presença de iridociclite, identificada pelo exame de lâmpada de fenda, está associada à forma pauciarticular.

O fator reumatoide e os anticorpos antinucleares devem ser solicitados, mas podem ser negativos e, muitas vezes, o diagnóstico só poderá ser confirmado após um tempo de observação e seguimento.

Lúpus eritematoso sistêmico juvenil

É uma doença autoimune caracterizada por disfunção dos linfócitos T, hiper-reatividade dos linfócitos B e produção de autoanticorpos para múltiplos antígenos. Acomete múltiplos órgãos e sistemas e tem várias formas de apresentação clínica.

A febre é muito comum e, geralmente, aparece nas reativações da doença. A suspeita clínica deve ser feita se houver outros achados sugestivos: eritema malar; fotossensibilidade; úlcera de mucosa oral ou nasal; artrite; serosites; alterações renais (especialmente proteinúria); alterações hematológicas (anemia, leucopenia, linfopenia e plaquetopenia).

Os fatores antinúcleo são fundamentais para o diagnóstico e têm altas taxas de positividade.

Poliarterite nodosa

É uma doença rara em crianças. Caracteriza-se por um processo inflamatório das artérias de pequeno e médio calibres.

As manifestações clínicas principais são febre, anorexia, fraqueza e manifestações cutâneas, que incluem *rash* eritematoso, lesões nodulares, petéquias, púrpura, úlceras e edema. Algumas crianças têm lesões cutâneas

nodulares, artrite ou artralgia. Pode haver envolvimento renal, pulmonar ou do SNC.

O diagnóstico pode se confirmado por biópsia das lesões.

Neoplasias

São o terceiro grupo de causas de FOI em crianças. Geralmente, esses pacientes apresentam também outros sinais e sintomas, além da febre, que podem orientar para o diagnóstico. As principais neoplasias como causa de FOI são leucemia linfocítica aguda, linfomas e neuroblastoma.

Leucemia linfocítica aguda

É a neoplasia mais comum da infância. Decorre da proliferação desordenada de uma célula progenitora, com infiltração neoplásica da medula óssea e dos demais órgãos.

Os achados clínicos mais comuns são febre, hepatomegalia, esplenomegalia, palidez e dores ósseas. Muitas vezes, a febre é o sintoma proeminente e esses pacientes podem se apresentar como FOI.

O hemograma revela anemia e trombocitopenia em mais de 75% dos casos. O diagnóstico é confirmado pela presença de blastos no mielograma.

Linfoma

Podem ser classificados em duas categorias: doença de Hodgkin e linfoma não Hodgkin. Ambos podem cursar com febre prolongada. Cursam com adenomegalia cervical ou de outras localizações que levantam a suspeita diagnóstica. A confirmação deve ser confirmada com biópsia.

Neuroblastoma

Geralmente, caracterizam-se por massa na região cervical, intratorácica ou no abdome. As dores ósseas são frequentes. Metástases para a órbita podem causar proptose e equimose. O diagnóstico é confirmado por biópsia.

Miscelânea

Sob esta denominação, encontram-se várias doenças que não se encaixam nos três grupos anteriores.

Febre por droga

Os medicamentos podem causar febre por dois mecanismos: interferência na termorregulação ou reação alérgica. As drogas que interferem na termorregulação são fenotizíanicos, anticolinérgicos e epinefrina, mesmo com uso tópico. Por reação alérgica, praticamente todas as drogas podem causar febre, sobretudo os antimicrobianos e os anticonvulsivantes. Entre os antimicrobianos, o grupo mais comum é o dos betalactâmicos.

Não há uma relação evidente entre o tempo de uso da droga e o surgimento da febre. Também não há padrão específico da febre, que pode ser baixa ou alta, contínua ou intermitente. O diagnóstico de febre por droga depende de um alto grau de suspeita e deve ser feito por exclusão. Vale a pena lembrar que geralmente a febre desaparece em 48 a 72 horas após a suspensão da droga, mas pode perdurar por 1 semana ou mais.

Alteração do sistema nervoso central

Crianças com alterações graves do SNC podem ter alterações na termorregulação e apresentarem-se com febre prolongada. Nesses casos, chama a atenção que não há sinais clínicos das febres inflamatórias, ou seja, não há palidez cutânea e tremores quando a temperatura está subindo, assim como não há vasodilatação periférica e sudorese quando a temperatura está cedendo. Outro achado nestes casos é que geralmente não há alteração das provas de fase aguda.

Diabetes *insipidus*

Nos lactentes e crianças pequenas, a identificação da poliúria e polidipsia às vezes é difícil. Esses pacientes podem ter graus variáveis de desidratação e hipernatremia, que podem passar despercebidos e manifestarem-se com febre. O diagnóstico pode ser estabelecido pela dosagem sérica e urinária de sódio e osmolaridade.

Doença de Kawasaki

Geralmente as crianças com doença de Kawasaki apresentam o quadro clássico de febre, conjuntivite seca, exantema, lesões de mucosa oral, adenomegalia cervical e alterações de extremidade (ver Capítulo 15 – Doença de Kawasaki). Entretanto, existem casos com quadro clínico incompleto e outras vezes esses sinais já desaparecerem ou não foram adequadamente valorizados e a febre ainda permanece. Uma história detalhada e um exame físico cuidadoso, visando especialmente manifestações mais tardias, como descamação de mãos e pés, e o hemograma com plaquetose, que surge na 2ª semana de doença, podem sugerir o diagnóstico.

Doença inflamatória intestinal

Febre é um achado frequente nas crianças com doença inflamatória intestinal, tanto na doença de Crohn como na retocolite ulcerativa. Muitas vezes, a febre precede os sintomas gastrointestinais, principalmente na doença de Crohn. A tomografia abdominal é útil para o diagnóstico, que deve ser confirmado com trânsito intestinal.

Disautonomia familiar

É uma doença autossômica recessiva que afeta crianças de origem dos judeus asquenazes. Caracteriza-se por alteração na sensibilidade nervosa periférica e no controle autonômico. Há incoordenação à deglutição, labilidade de pressão arterial, ausência de sensibilidade à dor e controle inadequado da temperatura, podendo evoluir com períodos prolongados de febre.

Febre fictícia

Refere-se à situação em que há manipulação da medida da temperatura por um familiar ou pela própria criança ou adolescente. Deve-se suspeitar de febre fictícia quando há desproporção entre os valores de temperatura e os outros achados, como frequência cardíaca e mal-estar; quando há queda rápida da temperatura sem sudorese ou outras manifestações, e quando as provas de fase aguda são absolutamente normais.

Para estes casos, uma breve internação, com medida da temperatura pela equipe de enfermagem, identifica o problema.

Linfo-histiocitose hemofagocítica

É uma doença em que ocorre proliferação descontrolada de linfócitos e histiócitos ativados, acarretando uma hemofagocitose e desregulação da liberação de citocinas. Pode ser desencadeada por infecção, doença imunológica, doença maligna ou drogas. O quadro se caracteriza por febre prolongada, hepatoesplenomegalia, citopenias e elevação da ferritina. Podem ocorrer também outras disfunções orgânicas, como coagulopatia e insuficiência respiratória. A doença é grave e a taxa de mortalidade é elevada.

Febres periódicas

Nestes casos, em geral, os episódios de febre repetem-se periodicamente e têm curta duração. Entretanto, excepcionalmente podem se apresentar como FOI. Várias doenças já foram descritas e algumas são classificadas como autoinflamatórias. As mais comuns são febre do Mediterrâneo, síndrome de hiper IgD e neutropenia cíclica.

A febre do Mediterrâneo é uma doença de herança autossômica recessiva que se caracteriza por episódios de febre e inflamação das serosas. A síndrome de hiper IgD também tem herança autossômica recessiva e caracteriza-se por febre, lesões cutâneas, sintomas abdominais e envolvimento articular. A neutropenia cíclica se caracteriza por períodos de neutropenia com intervalos regulares entre 15 e 35 dias. Nos períodos de neutropenia, frequentemente os pacientes apresentam febre.

Abordagem diagnóstica

Na criança que está clinicamente bem e estável, é possível iniciar a investigação em âmbito ambulatorial. Entretanto, a internação muitas vezes é necessária por várias razões: facilitar a realização de alguns exames; confirmar a presença de febre; observar a criança com e sem febre; realizar o exame físico repetidamente. Na abordagem da criança com FOI, as principais medidas são uma história clínica muito detalhada e um exame físico minucioso. Frequentemente, é necessário retomar a anamnese e o exame físico várias vezes até que se identifique algum detalhe que possa auxiliar no diagnóstico. Aproximadamente um quarto das crianças com FOI desenvolvem alguma alteração no exame clínico no decorrer da evolução que não estava presente no início.

Anamnese

Na anamnese, é fundamental que se caracterize muito claramente a febre. É necessário que se saiba quem mede a temperatura, que tipo de termômetro está sendo utilizado e se a própria pessoa que está verificando a temperatura está apta a fazer a leitura correta, especialmente nos termômetros de mercúrio. Outra questão importante é se mais alguém confirma a temperatura. A descrição do estado da criança com e sem febre é fundamental. Criança que fique prostrada, mesmo na ausência de febre, sempre é motivo de preocupação. O padrão clássico de febre mediada pela liberação de citocinas com vasoconstrição periférica (mãos e pés frios) e tremores quando a temperatura está subindo, e calor e sudorese quando a febre está cedendo, ocorre nas doenças infecciosas, reumatológicas e nas neoplasias. A ausência deste padrão sugere ausência de resposta inflamatória como ocorre na febre de origem central, no diabetes *insipidus* ou na febre fictícia.

O padrão de febre – intermitente, sustentada, remitente ou recorrente – tem sido muito estudado. Entretanto, exceto para malária, que tem a febre com periodicidade bem estabelecida, para as outras etiologias o padrão de febre tem baixas sensibilidade e especificidade para auxiliar no diagnóstico.

Exposição a animais ou a pessoas doentes sempre deve ser investigada e, muitas vezes, é relegada a um segundo plano pelo médico ou pela família. É fundamental que se levantem todos os contatos recentes da criança, tanto com pessoas doentes como com animais, incluindo os animais domésticos e as viagens. Por exemplo, ingestão de leite não pasteurizado deve lembrar a possibilidade de brucelose, contato com água de enchente levanta a suspeita de leptospirose.

A história das intervenções cirúrgicas é fundamental, especialmente as cirurgias que podem evoluir com complicações infecciosas que tenham manifestações inespecíficas, como as cirurgias abdominais que podem desenvolver abscessos intra-abdominais.

O uso de qualquer medicação deve ser relatado e investigado, particularmente as medicações de uso prolongado e que possam ser causa de FOI, como os anticonvulsivantes.

Uma recomendação útil na fase de investigação ambulatorial é pedir para a família fazer um relatório diário da febre anotando o horário, o valor da temperatura, o local da medida, o tipo de termômetro utilizado, a presença de sinais e sintomas associados e a resposta aos antipiréticos.

Exame físico

O exame físico deve ser completo, minucioso e, muitas vezes, é necessário que seja repetido para que se identifique uma alteração sugestiva. De preferência, o exame deve ser realizado na presença de febre para

avaliar adequadamente o comprometimento do estado geral, a presença de sinais e de sintomas das febres por reação inflamatória se explica pelo fato de alguns sinais aparecem apenas na presença de febre, como o *rash* cutâneo da artrite idiopática juvenil.

No exame da orofaringe, podem-se encontrar hiperemia e lesões nos lábios que são sugestivas da doença de Kawasaki; a presença de exsudato em amígdalas sugere mononucleose infecciosa e a hipertrofia gengival levanta a suspeita de leucemia.

No exame da pele, a presença de qualquer tipo de exantema ou *rash* deve ser bem observada, inclusive com avaliações repetidas, pois pode ser o indicativo para riquetsioses ou artrite idiopática juvenil. O eritema malar é sugestivo de lúpus eritematoso.

No exame dos olhos, a conjuntivite bulbar seca pode ser sugestiva de doença de Kawasaki ou de leptospirose. O exame do fundo de olho é útil e pode revelar retinopatia sugestiva de poliarterite nodosa. O exame com lâmpada de fenda identifica uveíte, que é uma manifestação de artrite idiopática juvenil.

A avaliação das cadeias ganglionares em busca de adenomegalias, tanto localizadas como generalizadas, é fundamental. Muitas vezes, na investigação, indica-se biópsia ganglionar.

No exame do aparelho cardiocirculatório, deve-se prestar especial atenção à presença de sopros, que pode ser um indicativo de endocardite bacteriana.

No exame do abdome a presença de hepatoesplenomegalia geralmente está associada a doenças infecciosas, como a salmonelose ou a endocardite bacteriana, mas pode estar associada a neoplasias.

No exame músculo esquelético, deve-se prestar especial atenção aos pontos dolorosos que podem indicar a presença de osteomielite.

O exame da região genital e anal é importante porque pode identificar sinais de inflamação pélvica ou abscesso perirretal.

Avaliação laboratorial

Um dos erros mais frequentes na abordagem das crianças com FOI é a realização desordenada e agressiva de muitos exames laboratoriais ao mesmo tempo. Especialmente nas crianças e adolescentes em bom estado, é possível programar uma investigação laboratorial ordenada, ao mesmo tempo em que se realizam reavaliações periódicas da anamnese e do exame físico.

De maneira geral, iniciamos a nossa investigação com os seguintes exames: hemograma completo; provas de fase aguda – proteína C-reativa quantitativa ou velocidade de hemossedimentação; hemocultura aeróbia e anaeróbia (três pares); urina tipo I e urocultura; radiografia de tórax; teste tuberculínico e sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV).

No hemograma, a contagem total de leucócitos e a contagem total de neutrófilos não têm o mesmo significado que na febre sem sinais localizatórios (ver Capítulo 1.2 – Febre sem sinais localizatórios). Entretanto, leucocitoses mais elevadas podem aparecer em doenças infecciosas como endocardite ou doenças do tecido conjuntivo, como artrite reumatoide juvenil. A presença de atipia linfocitária sugere uma infecção viral, especialmente mononucleose infecciosa.

As provas de fase aguda são bastante inespecíficas, mas têm o seu valor. Quando estão completamente normais, sugerem uma causa não inflamatória ou febre fictícia. Quando estão alteradas, podem ser úteis para o seguimento.

As hemoculturas podem identificar bacteremia, especialmente nos casos de endocardite bacteriana ou febre tifoide.

A coleta adequada dos exames de urina é fundamental na avaliação das crianças com FOI. Uma das causas mais comuns de erro na avaliação dessas crianças é a coleta inadequada dos exames de urina. Neste sentido, vale lembrar que a urocultura, em lactentes sem controle esfincteriano, deve ser colhida por sondagem vesical ou punção suprapúbica. A coleta por saco coletor, nesta faixa etária, tem altas taxas de falso positivo.

A radiografia de tórax sempre deve ser realizada na investigação de FOI, mesmo que não haja sinais e sintomas respiratórios. É útil não só para avaliação dos campos pulmonares e da imagem cardíaca, como também para a presença de adenomegalias, principalmente em região de mediastino.

Geralmente após a primeira fase da investigação e, caso a criança ainda mantenha febre e não tenham surgido novas evidências na história e no exame físico, devemos ampliar a investigação. Os exames que solicitamos nesta fase são os seguintes:

- sorologia para mononucleose, citomegalovírus, toxoplasmose e hepatites virais;
- ecocardiograma para avaliação de endocardite bacteriana;
- avaliação reumatológica com pesquisa de anticorpo antinuclear e pesquisa de fator reumatoide;
- exames de imagem: ultrassonografia ou tomografia abdominal.

Numa terceira fase e, dependendo da apresentação clínica e da epidemiologia, podemos solicitar exames adicionais:

- sorologia para brucelose se houver exposição a leite ou queijo não pasteurizado;
- sorologia para leptospirose e hepatites;
- tomografia de seios da face e mastoide nos casos em que há suspeita de sinusite ou mastoidite, geralmente após quadro de infecção de vias aéreas superiores;
- trânsito intestinal quando há suspeita de doença inflamatória crônica intestinal;

- mielograma quando há suspeita de leucemia;
- mapeamento ósseo quando há suspeita de osteomieleite;
- biópsia ganglionar quando há adenomegalia e suspeita de linfoma ou tuberculose.

Princípios do tratamento

Alguns pontos são importantes e devem nortear o tratamento das crianças com FOI. Um dos grandes dilemas é a utilização ou não de tratamentos empíricos. Embora haja geralmente grande ansiedade da família e do próprio médico, não se devem utilizar antimicrobianos empiricamente sem um diagnóstico claro, a menos que o estado geral da criança não permita. Os antimicrobianos frequentemente servem apenas para postergar o diagnóstico correto, trazem risco de superinfecção, muitas vezes acarretam efeitos colaterais e podem ser responsáveis pela manutenção da febre, especialmente os antibióticos betalactâmicos. Os anti-inflamatórios também não devem ser utilizados empiricamente porque podem mascarar a evolução de muitas doenças, sobretudo das doenças do tecido conjuntivo. Os antitérmicos que utilizamos regularmente são o acetaminofeno ou a dipirona. Os corticosteroides são proibidos na abordagem empírica das crianças com FOI porque não só podem mascarar o diagnóstico, como também retardá-lo e piorar o prognóstico da doença, como ocorre na leucemia linfocítica aguda

Prognóstico

Ao contrário dos adultos, as crianças com FOI geralmente têm uma doença tratável ou de bom prognóstico. Mesmo os casos em que não se chega a um diagnóstico, o prognóstico, de maneira geral, é bom. Em muitos casos, o diagnóstico se estabelece mais tardiamente, como nas doenças reumatológicas.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Akpede GO, Akenzua GI. Mangemeng of children with prolonged fever of unknown origin and difficulties in the management of fever of unknown origin in children in developing countries. Paediatr Drugs. 2001;3:247.

Chantada G, Casak S, Daza Plata J, et al. Children with fever of unknown origin in Argentina: an analyses of 113 cases. Pediatr Infect Dis J. 1994;13: 260-263.

Cho CY, Lai CC, Lee ML, et al. Clinical analysis of fever of unknown origin in children: a 10-year experience in a northern Taiwan medical center. J Microbiol Immunol Infect. 2017; 50:40.

Chusid MJ. Fever of unknown origin in childhood. Pediatr Clin North Am. 2017;64:205.

Cogulu O, Koturoglu G, Kurugol Z, et al. Evaluation of 80 children with prolonged fever. Pediatr Int. 2003; 45:564.

Comissão de Tuberculose da SBPT, Grupo de Trabalho das Diretrizes para Tuberculose da SBPT. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2009; 35(10);1018-1048.

Finkelstein JA, Christiansen CL, Platt R. Fever in pediatric primary care: occurrence, management and outcomes. Pediatrics. 2000; 105:260.

Mackowiak PA, Durack DT. In: Mandell, Bennet, Dolin, Fever of unknown origin ed. Principles and practice of infectious diseases. 7. ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:779–789.

Palazzi D. Fever of unknown origin in children: Etiology. Disponível em: www.uptodate.com.

Palazzi D. Fever of unknown origin in children: Evaluation. Disponível em: www.uptodate.com.

Pasic S, Minic A, Djuric P, et al. Fever of unknown origin in 185 pediatric patients: a single-centre experience. Acta Paediatr. 2006; 95:463.

1.4 Covid-19

■ Alfredo Elias Gilio

Introdução

Os coronavírus são RNA vírus com ampla distribuição entre humanos, outros mamíferos e aves. São classificados em alfa, beta, delta e gamacoronavírus. Os alfacoronavírus 229E e NL63 e os betacoronavírus HKU1 e OC43 são conhecidos há bastante tempo e geralmente causam doença do trato respiratório superior ou pneumonias leves.

Mais recentemente, surgiram novos betacoronavírus: em 2002 surgiu o SARS-Cov1; em 2012, o MERS-Cov; e, em 2019, o SARS-Cov2. O SARS-Cov1 surgiu na China e disseminou-se por outros 28 países. Causava uma síndrome respiratória aguda grave. Foram descritos aproximadamente 8 mil casos com letalidade de 9,6%. O MERS-Cov se disseminou no Oriente Médio, causou aproximadamente 2.500 casos, com letalidade de 34%.

No final de 2019, surgiu o SARS-Cov2 (*severe acute respiratory syndorme coronavírus 2*) como agente etiológico de casos graves de pneumonia em Wuhan, na China. Este agente rapidamente se espalhou pelo mundo todo. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) denominou a doença causada pelo SARS-Cov2 como Covid-19 e, em março de 2020, foi decretada uma pandemia.

As crianças e adolescentes são menos afetadas do que os adultos. Além disso, apresentam risco muito menor de desenvolver quadros graves quando comparadas com os adultos.

Transmissão

O principal meio de transmissão é pessoa a pessoa por via respiratória. A transmissão ocorre por gotículas liberadas na fala, tosse ou espirro. As gotículas contendo o vírus geralmente não vão além de 2 metros de distância.

O vírus SARS-Cov2 já foi detectado no sangue e nas fezes, mas não se considera a transmissão fecal-oral importante do ponto de vista epidemiológico.

Nos casos leves, a excreção viral dura geralmente 10 dias. Nos casos graves, a excreção viral pode durar 20 dias ou mais. A transmissão pode ocorrer por pacientes assintomáticos e também durante o período de incubação da doença.

Manifestações clínicas

O período de incubação pode ser de até 14 dias, mas geralmente é de 4 a 5 dias.

Os sintomas mais comuns em crianças são: febre; tosse seca ou produtiva; mialgia; astenia; dor de garganta; coriza; e, muitas vezes, vômitos e diarreia.

Deve-se ressaltar que as crianças podem apresentar sintomas gastrointestinais sem sintomas respiratórios.

Algumas crianças apresentam manifestações cutâneas incaracterísticas, tais como *rash* maculopapular, *rash* urticariforme ou nódulos avermelhados na porção distal dos dedos.

Em crianças abaixo de 12 meses de idade, tem sido frequente a apresentação como febre sem sinais de localização.

Embora tenham sido descritos casos graves e até fatais em crianças, a maioria dos casos é leve ou assintomática. Numa revisão sistemática com mais de 7 mil casos, verificou-se que 15% eram assintomáticos; 42%, leves; 39%, moderados (com evidência radiológica de pneumonia sem hipoxemia); 2%, graves (com dispneia e hipoxemia); e apenas 0,7%, críticos (com insuficiência respiratória ou choque). Neste estudo, a mortalidade foi de 0,08%. Não se sabe exatamente a razão de os casos serem mais leves em crianças. As principais hipóteses são: resposta imune menos intensa nas crianças; interferência viral com outras infecções de trato respiratório comuns nas crianças; e expressão reduzida do principal receptor para o SARS-Cov2 em crianças, que é a enzima conversora de angiotensina (ECA).

Os principais fatores de risco para evolução mais grave em crianças e adolescentes são: doença pulmonar crônica (incluindo asma); doença cardíaca congênita; supressão imune; doenças oncológicas e hematológicas e obesidade.

Exames laboratoriais

A maioria das crianças apresenta hemograma normal. Aproximadamente 15% evoluem com leucopenia, neutropenia ou linfopenia.

Os marcadores inflamatórios como proteína C-reativa (PCR) e procalcitonina estão elevados em aproximadamente um terço dos casos. A elevação de desidrogenase lática (DHL) também é comum.

Os casos graves costumam apresentar elevações importantes das provas de fase aguda (PCR, procalcitonina, ferritina, interleucina 6 e D-dímero). Nestes casos, também é comum a alteração da função renal com aumento de ureia e creatinina.

Exames de imagem

Os achados nos exames de imagem são muito variáveis. Nos casos leves ou na fase inicial da doença, geralmente a radiografia de tórax é normal. Nos casos mais graves, as alterações são frequentes e a radiografia de tórax pode mostrar sinais de pneumonia, geralmente nas regiões periféricas pulmonares. Opacificações em aspecto

de "vidro fosco" e imagens de consolidação aparecem nos casos mais graves.

A tomografia de tórax mostra lesões mais precocemente. As lesões típicas são opacificações com aspecto de "vidro fosco" unilaterais ou bilaterais.

A ultrassonografia pulmonar pode ser útil identificando consolidações e espessamentos dos septos interlobulares.

Confirmação diagnóstica

O padrão-ouro para a confirmação diagnóstica da covid-19 é a reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-PCR) do material obtido de *swab* de nasofaringe. A sensibilidade da reação depende da fase da doença. O ideal é a coleta no 3º dia, a partir do início dos sintomas.

O *swab* faríngeo apresenta positividade mais baixa. Nos pacientes graves, que estão intubados, pode-se realizar o exame a partir do lavado broncoalveolar.

Os testes sorológicos podem ser úteis para identificar pacientes na fase mais tardia da doença (entre 9 e 14 dias após o início dos sintomas). Podem ser negativos na fase inicial da doença. Os testes podem ser de dois tipos: os testes rápidos; e os testes laboratoriais. Os testes rápidos podem detectar IgM, IgG ou anticorpos totais no plasma, sangue total ou saliva. Os testes laboratoriais utilizam técnica de enzimaimunoensaio ou quimiluminescência. De maneira geral, os testes laboratoriais são mais sensíveis e específicos do que os testes rápidos.

A maioria dos pacientes apresenta soroconversão 2 semanas após o início dos sintomas. O pico de IgM ocorre 7 a 14 dias após o início dos sintomas e o pico de IgG ocorre em alguns casos simultaneamente e em outros pacientes após 2 a 3 semanas.

Síndrome inflamatória multissistêmica

É uma condição rara e grave descrita inicialmente na Europa e nos Estados Unidos. Os achados clínicos são muito similares à doença de Kawasaki e à síndrome do choque tóxico.

Na maioria dos relatos, nota-se um intervalo de 3 a 4 semanas entre o pico da covid-19 numa região e o aumento dos casos da síndrome.

A sua fisiopatologia ainda é desconhecida, mas sugere-se que resulte de uma resposta imune anormal ao vírus.

Os principais achados clínicos da síndrome são: febre persistente (com mediana de duração de 4 a 6 dias); sintomas gastrointestinais como dor abdominal, vômitos e diarreia; *rash* cutâneo; conjuntivite; envolvimento de mucosas; cefaleia ou letargia; sintomas respiratórios; dor de garganta; mialgia; edema de mãos e pés; e linfadenopatia.

A febre é uma marca da doença: na maioria dos casos, é elevada e, muitas vezes, dura mais de 5 dias. Os sintomas gastrointestinais são muito comuns. A dor abdominal é intensa e suscita, muitas vezes, suspeita de apendicite. Alguns casos evoluem para choque com necessidade de uso de drogas vasoativas. Nestes casos, a disfunção miocárdica é frequente.

Existem dois padrões com critérios diagnósticos para a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças. O critério do Centro de Controle de Doenças do Estados Unidos (Quadro 1.3) e o critério da OMS (Quadro 1.4).

Quadro 1.3 Critérios diagnósticos da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças do Centro de Controle de Doenças do Estados Unidos (CDC).

Todos os quadros de critérios devem ser preenchidos
1) Idade < 21 anos
2) Apresentação clínica: a) Febre > 38 °C documentada ou referida b) Achados laboratoriais de inflamação (incluindo qualquer um dos seguintes): ● Aumento de PCR ● Aumento de VHS ● Aumento de fibrinogênio ● Aumento de procalcitonina ● Aumento do D-dímero ● Aumento da ferritina ● Aumento do DHL ● Aumento da interleucina 6 ● Neutrofilia ● Linfocitopenia ● Hipoalbuminemia c) Envolvimento multissistêmico (2 ou mais sistemas envolvidos) ● Cardiovascular (choque, troponina elevada, ecocardiograma alterado, arritmia) ● Respiratório (pneumonia, desconforto respiratório, embolismo) ● Renal (insuficiência renal) ● Neurológico (convulsão, meningite asséptica) ● Hematológico (coagulopatia) ● Gastrointestinal (dor abdominal, vômitos, diarreia, elevação de enzimas hepáticas, íleo, sangramento gastrointestinal) ● Dermatológico (eritrodermia, mucosite, *rash*) ● Doença grave que requer hospitalização
3) Sem outro diagnóstico plausível
4) Infecção recente ou atual com SARS-Cov2 ou exposição Qualquer um dos seguintes: ● RT-PCR positiva para SARS-Cov2 ● Sorologia positiva para SARS-Cov2 ● Teste de antígeno positivo ● Exposição para Covid19 nas últimas 4 semanas

VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C-reativa; RT-PCR: reação em cadeia de polimerase em tempo real.

Fonte: Adaptado de Centers fo Disease Control and Prevention Health Alert NetworK (HAN). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp (18 maio 2020).

Quadro 1.4 Critérios diagnósticos da síndrome inflamatória multissistêmica da Organização Mundial da Saúde.

Todos os 6 critérios devem ser preenchidos
1) Idade 0 a 19 anos
2) Febre por 3 ou mais dias
3) Sinais clínicos de envolvimento multissistêmico (pelo menos 2 dos seguintes) a) *Rash*; conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés) b) Hipotensão ou choque c) Disfunção cardíaca, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias d) Evidência de coagulopatia e) Sintomas gastrointestinais (diarreia, vômitos ou dor abdominal)
4) Marcadores elevados de inflamação (VHS, PCR ou procalcitonina)
5) Nenhuma outra causa óbvia
6) Evidência de infecção por SARS-Cov2 (qualquer uma das seguintes) a) Teste RT-PCR positivo para SARS-Cov2 b) Sorologia positiva c) Teste de antígeno positivo d) Contato com indivíduo com covid-19

VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C-reativa; RT-PCR: reação em cadeia de polimerase em tempo real.

Fonte: Adaptado de World Health Organization. Multisysstem Inflammatory Syndrome in children and adolescentes with COVI-19. Scientific Brief.2020. Disponível em https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflamatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19 (18 maio 2020).

Os achados laboratoriais dos marcadores de inflamação se correlacionam com a gravidade da doença. Crianças que evoluem com choque geralmente apresentam valores mais elevados de PCR; maiores contagens de neutrófilos, menores contagens de linfócitos e níveis mais baixos de albumina.

Exames de imagem

Ecocardiograma: os achados mais frequentes são depressão da função miocárdica, anormalidades das coronárias, regurgitação mitral e derrame pericárdico.

Radiografia de tórax: a maioria dos pacientes com a síndrome inflamatória multissistência tem radiografia de tórax normal.

Ultrassonografia de abdome: pode revelar líquido livre na cavidade ou sinais de processo inflamatório com ileíte terminal ou adenite mesentérica.

Muitos casos preenchem os critérios para doença de Kawasaki completa ou incompleta. Entretanto, existem diferenças entre essas doenças: a síndrome inflamatória multissistêmica geralmente afeta crianças mais velhas e adolescentes enquanto a doença de Kawasaki afeta geralmente crianças menores de 5 anos; as alterações hemodinâmicas são mais comuns na síndrome inflamatória, enquanto os aneurismas de coronária são mais comuns na doença de Kawaski; os sintomas gastrointestinais são mais comuns na síndrome inflamatória do que na doença de Kawasaki.

O conhecimento atual sobre a síndrome inflamatória multissistêmica ainda é bastante incompleto. De qualquer forma, o que se recomenda é a utilização dos critérios para diagnóstico, com ênfase na evidência de infecção por SARS-Cov2 para que se possa fechar esse diagnóstico.

Tratamento

Nas crianças, a maioria dos casos é leve e pode ser tratada apenas com medicação sintomática para febre, dor ou vômitos. Garantir a hidratação nas crianças com vômitos e diarreia é fundamental. Nos casos moderados e graves, as medidas de suporte são fundamentais. Entre essas medidas, as mais importantes são o suporte respiratório, equilíbrio hidroeletrolítico e suporte hemodinâmico.

Suporte respiratório

As crianças que apresentam comprometimento respiratório podem necessitar de oxigênio. O uso de cateter nasal de alto fluxo pode acarretar maior dispersão no ambiente das partículas contendo o vírus e, por essa razão, deve ser adotado apenas em ambientes com todas as condições de prevenção de transmissão.

A ventilação não invasiva pode ser tentada com o objetivo de evitar intubação nos pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica. Geralmente utiliza-se sistema tipo Bipap com o objetivo de manter $SatO_2 \geq 92\%$. Nos casos mais graves, são necessárias a intubação e a ventilação mecânica.

Suporte hemodinâmico

Nas crianças com choque, devem ser utilizadas as medidas rotineiras com reposição de volume e, caso necessário, utilizar drogas vasoativas, particularmente epinefrina e norepinefrina.

Tratamento farmacológico

Não há até o momento um tratamento farmacológico comprovadamente eficaz para a covid-19. Além disso, a grande maioria dos estudos foi realizada em adultos e os resultados não necessariamente podem ser extrapolados para crianças. Por todas essas razões, de rotina não utilizamos tratamento farmacológico para a covid-19 em crianças e adolescentes. A seguir, descreveremos a situação atual do conhecimento dos principais tratamentos farmacológicos descritos.

Remdesivir é um antiviral que age inibindo a RNA-polimerase viral. Estudos em adultos com quadros graves, mas não críticos, sugerem um benefício moderado. Em crianças, os estudos estão ainda em andamento.

A dose preconizada para crianças com doença grave e com peso abaixo de 40 kg é de 5 mg/kg por via endovenosa (EV) no 1º dia, seguida por 2,5 mg/kg EV nos dias 2 a 5. Não deve ser utilizada se houver insuficiência renal ou alteração de transaminases.

Lopinavir/ritonavir são antivirais aprovados para uso em HIV. Apresentam atividade *in vitro* para SARS-Cov2, mas estudos controlados não mostraram eficácia. Dessa forma, não são recomendados.

Hidroxicloroquina e cloroquina são drogas utilizadas para tratamento de malária e algumas doenças autoimunes. Apresentam atividade *in vitro* contra o SARS-Cov2, mas os estudos clínicos não comprovaram a sua eficácia. Dessa forma, não devem ser utilizados de rotina.

Azitromicina é um antimicrobiano do grupo dos macrolídeos que foi utilizado com cloroquina e hidroxicloroquina para tratamento, mas os resultados não mostraram eficácia.

Dexametasona tem sido utilizada em adultos com quadros graves que requerem oxigênio ou necessidade de ventilação mecânica com bons resultados. Pode ser benéfica em crianças com quadros graves que estejam em ventilação mecânica ou que necessitem de oxigênio e sejam de risco para evolução desfavorável. A dose preconizada é de 1,5 mg/kg por via oral (VO) ou EV (máximo de 6 mg) uma vez ao dia por até 10 dias.

Tratamento da síndrome inflamatória multissistêmica

A maioria das crianças com síndrome inflamatória multissistêmica deverá ser tratada em ambiente hospitalar. Os casos com alterações hemodinâmicas ou respiratórias graves deverão ser tratados em terapia intensiva.

A abordagem dependerá da forma de apresentação. Para as crianças com choque, as medidas iniciais de ressuscitação volêmica devem ser realizadas o mais precocemente possível. Com frequência, esses casos apresentam choque refratário apenas a volume e, por esta razão, muitas vezes é necessário o uso de drogas vasoativas. Epinefrina e norepinefrina são as drogas de escolha após a ressuscitação volêmica.

Para os casos graves com alterações hemodinâmicas ou para aqueles que preenchem os critérios de doença de Kawasaki completa ou incompleta (ver Capítulo 15 – Doença de Kawasaki) recomenda-se tratamento com gamaglobulina endovenosa e aspirina. A dose geralmente utilizada de gamaglobulina é de 2 g/kg por EV em 8 a 12 horas. A dose de aspirina é de 30 a 50 mg/kg/dia (máximo de 4 g/dia) por via oral em quatro doses diárias até melhora da febre. Depois disso, a dose pode ser reduzida para 3 a 5 mg/kg/dia em dose única diária. Para os casos que não respondem com melhora clínica e desaparecimento da febre nas primeiras 36 a 48 horas, recomenda-se nova dose de gamaglobulina e, se após a segunda dose de gamaglobulina, a febre não ceder, recomenda-se prednisolona na dose de 2 mg/kg/dia por via endovenosa em três doses diárias por 10 dias.

No momento, outros tratamentos como inibidores da interleucina-1 (anakinra), inibidores da interleucina-6 (tocilizumab) e soro de convalescentes ainda não estão estabelecidos e não devem ser utilizados de rotina.

As crianças e adolescentes com síndrome inflamatória multissistêmica estão sob risco aumentado de complicações trombóticas. Os casos devem ser cuidadosamente avaliados a esse respeito, em especial os pacientes que evoluem com instabilidade hemodinâmica ou insuficiência renal. Nestes casos, pode-se considerar a infusão contínua de heparina.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Borghesi A, Zigliani A, Masciullo R, et al. Radiographic severity index in COVID-19 pneumonia: relationship to age and sex in 783 italian patients. Radiol Med. 2020;125(5):461-4. doi:10.1007/s11547-020-01202-1.

Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, Rodrigues IS, Delgado AF. COVID-19 Diagnostic and management protocol for pediatric patients. Clinics. 2020;75e1894.

Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, et al. Serodianostics for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2: a narrative review. Ann Intern Med. 2020; M20-2854. Doi: 10.7326/M20-2854.

Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-Cov-2. Cochrane Database Sys Rev. 202;(6):CD013652. doi: 10.1002/14651858.CDO 13652.

Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics. 2020;145(6). Epub 2020 Mar 16.

Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem infammatory syndrome in US children and adolescents. N Engl J Med. 2020; July2 doi: 10.1056/NEJMoa2021680.

Ferranti JF, Rodriguez SI, Motta E, Johnston C, de Carvalho WB, Delgado AF. Beyond ventilatory support: challenges in general practice and in the treatment of critically ill children and adolescentes with SARS-Cov2 infection. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020;66(4):521-7 doi: 10.1590/1806-9282.66.4.52.1.

Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review Eur J Pediatr. 2020;179 (7):1029.

Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-Cov2 infection in children. N Engl J Med. 2020;382(17):1663. Epub 2020 Mar 18.

Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. SARS-Cov2 (COVID-19) What do we Know about children? A systematic review. Clin Infect Dis 2020.

Raoof S, Nava S, Carpati C, et al. How i do it: High flow non-invasive ventilation and awade (nontintubation) proning in covid-19 patients with respiratory failure. Chest 2020; S001203692 (20)31910-3 doi: 10.1016/j.chest.2020.07.013.

Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (covid-19). A review. JAMA. 2020;323(18);1824-36 doi: 10.1001/mama.2020.6019.

Wiersing WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmissionn, diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA 2020 doi:10.1001/jama.2020.12839.

Xia W, Shao J, Guo Y. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: diferente points from adults. Pediatr Pulmonol. 2020;55(5):1169-74 doi: 10.1002/ppul.24718.

Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention optons in children. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(5):355-368.