

ARTIGO DE REVISÃO

FEBRE DE ORIGEM INDETERMINADA: PRECEITOS, PISTAS CLÍNICAS E EXAMES COMPLEMENTARES

José Roberto Lambertucci e Rogério Gerspacher-Lara

Dez preceitos, vinte pistas clínicas e os exames complementares úteis na avaliação inicial dos pacientes com febre de origem indeterminada (FOI) são apresentados pelos autores.

Palavras-chaves: Febre. Febre de origem indeterminada. Febre obscura. Febre prolongada.

O conceito de febre de origem indeterminada (FOI), no indivíduo imunocompetente, fundamenta-se em três condicionamentos formulados no estudo clássico de Petersdorf e Beeson em 1961²¹: 1. doença com duração mínima de três semanas; 2. temperatura axilar igual ou superior a 38,3°C em várias ocasiões e, 3. indeterminação da causa após investigação clínica minuciosa por pelo menos uma semana. Esta definição procura excluir as causas agudas de febre, especialmente, as doenças viróticas e bacterianas autolimitadas, além da febre habitual.

O espectro das doenças que se apresentam como FOI tem variado através dos anos sob a influência de efeitos nutricionais, higiênicos e ambientais. Outros fatores, como a idade do paciente, a origem, o estado imunológico prévio (imunocompetente ou imunodeprimido), efeitos iatrogênicos, e a instituição em que o indivíduo é avaliado interferem na distribuição de sua etiologia^{13 26}.

Classicamente, agrupam-se as principais causas de FOI em doenças infecciosas, neoplásicas, imunológicas, miscelânea e sem diagnóstico (Figura 1)^{6 13 16 19 20 26}.

A febre de origem indeterminada representa grande desafio ao conhecimento e à argúcia do médico. Neste artigo, os autores apresentam princípios gerais que objetivam nortear o raciocínio clínico no momento do encontro do médico com o seu paciente com febre prolongada.

PRECEITOS

Alguns procedimentos ou condutas devem se incorporar à rotina do clínico que examina o paciente com FOI. Estes procedimentos, aqui chamados de preceitos, podem, a princípio, ser considerados óbvios (Tabela 1); eles o são. A desobediência a eles, entretanto, tem-se responsabilizado pelo fracasso no encaminhamento do diagnóstico correto na maioria dos casos que examinamos¹⁴.

I. Certifique-se de que o paciente tem febre

O paciente tem febre, quando a temperatura axilar encontra-se acima de 37,3°C. Nos casos de FOI no paciente imunocompetente, o critério adotado inclui a necessidade de o indivíduo apresentar temperatura axilar superior a 38,3°C, em várias ocasiões. De maneira ideal, o paciente deve ser hospitalizado e permanecer sob observação por pelo menos uma semana. A temperatura axilar deverá ser anotada, no mínimo, quatro vezes durante o dia e excluídas as causas de erro na medição da temperatura corporal.

Neste ponto, três aspectos devem ser considerados:

1. Como conduzir o caso de indivíduo imunocompetente com temperatura axilar entre 37,3°C e 38,3°C?

Como regra geral, os pacientes com temperatura axilar nestes níveis apresentam doença autolimitada e de curta duração, não ultrapassando três semanas. Há, entretanto, exceções. Os imunodeprimidos (por doença associada ou por medicamentos), os idosos⁵ e aqueles com tuberculose peritoneal podem apresentar doença de longa duração com temperatura axilar pouco elevada.

Cumpra chamar a atenção para três outras síndromes que cursam com febre baixa: a febre

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.
Endereço para correspondência: Prof. José Roberto Lambertucci, Departamento de Clínica Médica, Av. Alfredo Balena 190, 30130-100 Belo Horizonte, MG.
Recebido para publicação em 26/08/93.

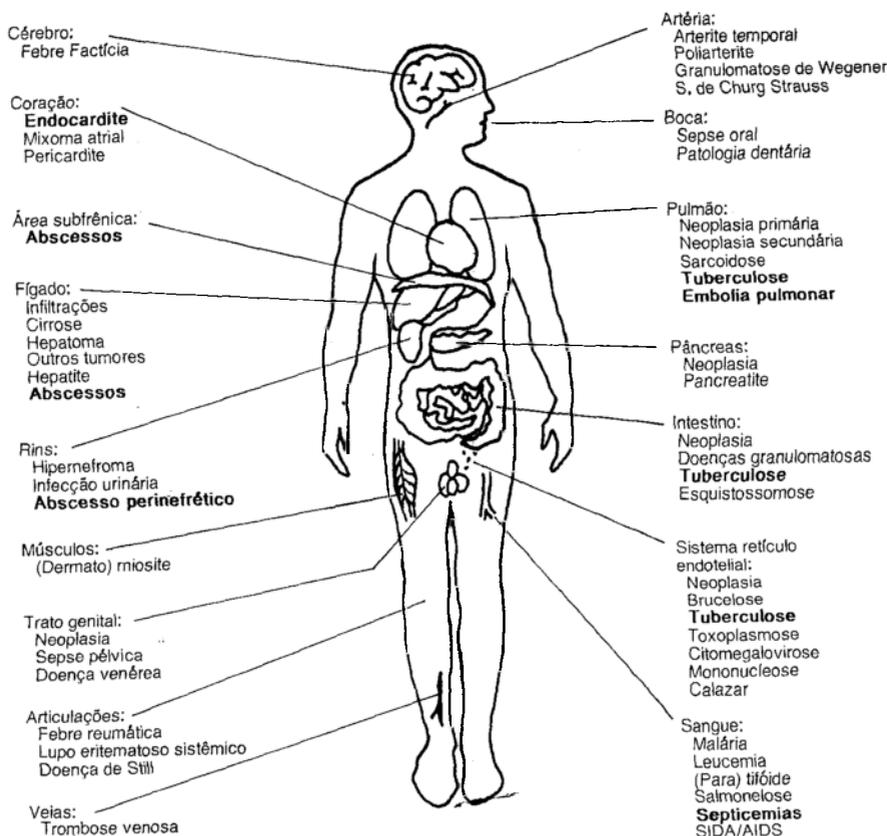


Figura 1 - Locais e causas de febre de origem indeterminada.
(Doenças potencialmente graves e tratáveis em negrito).

Tabela 1 - Os preceitos.

1. Certifique-se de que o paciente tem febre
2. O exame clínico deve ser sistematizado, minucioso e repetido
3. Exclua doenças potencialmente graves e tratáveis
4. Exclua febre provocada por medicamentos
5. Procure trabalhar com exames complementares de qualidade
6. Pense sempre em associação de doenças
7. Defina critérios para a indicação de terapêutica de prova e para laparotomia exploradora
8. Esteja presente quando outros colegas forem chamados a opinar
9. Mantenha boa relação médico-paciente
10. Há um tempo para agir e um tempo para esperar

psicogênica, a hipertemia habitual e o aumento da temperatura após a ovulação. As duas primeiras se confundem: os indivíduos são jovens, a maioria do sexo feminino, apresentam-se com febre contínua ou intermitente no decorrer de vários anos. Associam-se sintomas tais como cansaço fácil, insônia, cefaléia e dores no corpo incharacterísticas, sem qualquer achado ao exame clínico ou alterações nos exames de laboratório¹³.

O ciclo menstrual evoca também flutuações periódicas na temperatura corporal. Na mulher jovem, a temperatura retal pré-ovulatória é de 0,5°C mais baixa do que a temperatura na fase pós-ovulatória. Estas flutuações fisiológicas são comandadas pelo termostato hipotalâmico.

2. Identificar o indivíduo com febre factícia ou fraudulenta.

O termo febre factícia (FF) ou fraudulenta refere-se à síndrome que inclui duas situações: 1. simulação de febre através de manipulação do termômetro e de outras manobras para alterar a leitura ou anotação da temperatura; e 2. indução de doenças através da autoinjeção de toxinas ou de material contaminado com bactérias¹.

A febre factícia representa cerca de um a três por cento dos casos de FOI nas séries de diferentes autores. A FF predomina em mulheres jovens, geralmente indivíduos que trabalham na área da saúde (médicos, enfermeiros, psicólogos) e apresentam antecedentes psiquiátricos. O próprio médico deve anotar a temperatura do paciente, algumas vezes, para certificar-se de que não há manipulação do termômetro.

3. Hipertemia ou febre?

A febre se define pela elevação primária da temperatura do termostato hipotalâmico e, a seguir, de todo o corpo. Na hipertemia, a temperatura do corpo se eleva enquanto a temperatura do termostato se mostra inalterada. As causas de hipertemia incluem: aumento da temperatura ambiente (locais muito quentes como o deserto, os altos-fornos), bloqueio na eliminação de calor (agasalhamento excessivo em crianças, medicamentos do tipo atropina que bloqueiam a função das glândulas sudoríparas) e por aumento da produção interna de calor (exercício físico, aumento do metabolismo basal no hipertireoidismo e no feocromocitoma, efeito colateral dos inibidores da MAO e de alguns anestésicos).

II. O exame clínico deve ser sistematizado, minucioso e repetido

Se o exame clínico for sistematizado e minucioso a probabilidade de se definir o diagnóstico é muito boa.

Alguns exames são negligenciados, com frequência, pelos clínicos, na primeira consulta. Eles são: o exame da região perianal, o toque retal e a palpação dos testículos, o exame da tireóide, o exame ginecológico, o exame neurológico e a oftalmoscopia. A ausculta cardíaca em ambiente com isolamento acústico e com manobras que aumentem a intensidade dos sopros pode ajudar em alguns casos.

A oftalmoscopia deve ser repetida a cada três dias. Além da retinoscopia, o exame deve incluir a avaliação dos vasos da conjuntiva, com lente de

aumento, em busca de sinais de trombose (encontrados, por exemplo, nas endocardites).

O paciente deve ser reexaminado diariamente. Confirmar-se-ão informações já anotadas, utilizando-se a mesma pergunta ou de preferência buscando a mesma informação sob novo ângulo. O raciocínio clínico deve ser elaborado sobre informações seguras e dados objetivos do exame clínico. Cumpre pesquisar, com detalhes, a origem étnica e o comportamento, os hábitos e o funcionamento do organismo antes de o paciente adoecer.

Anotar-se-ão as opiniões dos familiares sobre a doença e sobre o doente.

O peso corporal deve ser medido e anotado semanalmente. Febre prolongada associada à perda de peso rápida e progressiva sugere câncer.

III. Exclua doenças potencialmente graves e tratáveis

A endocardite bacteriana, os abscessos intra-abdominais, a tuberculose miliar, as doenças das vias biliares (principalmente em idosos e diabéticos), o tromboembolismo pulmonar e as infecções em indivíduos imunodeprimidos representam as maiores causas de morte evitáveis nos pacientes com FOI. A propedêutica inicial deve ser orientada no sentido de excluí-las.

IV. Exclua febre provocada por medicamentos

A febre por medicamentos corresponde a 3 a 5% das reações a essas substâncias. Peterdorf e Beeson²¹ referem apenas um caso de febre, atribuída à fenil-hidantoína, em seus 100 pacientes com FOI. Lambertucci e Pompeu¹⁴ anotaram um caso de "síndrome semelhante ao lupo", com febre induzida por propiltiouracil, em 55 pacientes com FOI.

Teoricamente, qualquer medicamento pode causar febre. A probabilidade de reação a medicamento aumenta com a duração e com o número de cursos terapêuticos. Como grupo, os antimicrobianos são os que produzem febre com maior frequência e, entre eles, as penicilinas ocupam o primeiro plano. Individualmente, no entanto, alfametildopa e quinidina encontram-se entre os principais agentes pirogênicos.

Como regra geral, deve-se considerar todo medicamento como suspeito. No paciente com FOI, a interrupção ou substituição de todos os

medicamentos, na fase inicial de avaliação, por tempo adequado (variável para cada agente), pode poupar tempo e sofrimento aos envolvidos.

V. Procure trabalhar com exames complementares de qualidade

O indivíduo que realiza o exame deve conhecer a história da doença do paciente e possuir experiência com o teste requisitado. O médico deve saber qual o laboratório e qual o serviço que melhor executam determinado exame e deve manter contato pessoal com o examinador. Essa conduta mostra-se decisiva na maioria dos casos. À guisa de exemplo, pode-se citar o caso da malária: o examinador experiente consegue ver várias hemácias parasitadas em um esfregaço, enquanto o principiante pode considerar o exame negativo.

VI. Pense sempre em associação de doenças

A tuberculose deve ser sempre considerada como segunda doença no paciente com FOI. O diabético com infecção urinária ou com colecistite pode ter tuberculose associada. A tuberculose miliar foi a causa da morte em paciente com salmonelose septicêmica prolongada relatada por Lambertucci e colaboradores^{11 12}. A amebíase hepática, a esquistossomose aguda¹⁵ e a ascaridíase podem se associar ao abscesso piogênico do fígado.

As doenças ou tratamentos que causam imunossupressão e a senilidade favorecem o aparecimento de doenças múltiplas.

VII. Defina critérios para a indicação de terapêutica de prova e laparotomia exploradora

Constituem indicações para terapêutica de prova: a. doenças graves, rapidamente progressivas e b. doenças crônicas progressivas cuja causa permaneça obscura, apesar da realização dos exames indicados, restando uma ou duas doenças tratáveis. Deve-se atribuir significação diagnóstica à terapêutica de prova: uma doença - um medicamento específico. Cumpre ainda rever a dose eficaz e o tempo adequado de uso para o início de ação do medicamento escolhido. Os testes terapêuticos para algumas doenças, às vezes, são diagnósticos, como o uso de colchicina na febre familiar do Mediterrâneo e a aspirina na doença de Still.

A laparotomia exploradora na FOI deve ser

procedimento cuidadosamente planejado e realizado por equipe motivada e consciente do problema clínico. A cirurgia representa etapa final na propedêutica, quando foram esgotados os recursos laboratoriais e de imagem. Restringiram-se as indicações da laparotomia exploradora com o advento dos novos métodos de imagem e da laparoscopia. Na ausência de qualquer sinal ou sintoma de doença abdominal torna-se pouco provável que o paciente se beneficie da cirurgia. Constituem sinais clínicos de doença intra-abdominal: dor abdominal, anemia e perda de peso progressivo, icterícia, ascite, hepatomegalia e/ou esplenomegalia, massas abdominais e alterações da função hepática.

Em cerca de 40% das laparotomias, indicadas para esclarecimento de FOI, serão diagnosticadas neoplasias. Outros 35% revelarão infecções (tuberculose, abscessos ocultos ou doenças das vias biliares), enquanto o restante fica por conta de uma variedade de doenças, predominando granulomatoses não-caseosas e arterites. Os pacientes com laparotomia negativa constituem enigma diagnóstico.

VIII. Esteja presente, quando outros colegas forem chamados a opinar

Mantenha sempre contato pessoal com todos os médicos e agentes de saúde envolvidos no cuidado do paciente.

IX. Mantenha boa relação médico-paciente

Só o médico com interesse genuíno pelo paciente é capaz de ajudá-lo. O sucesso na relação médico-paciente encontra-se na dependência de uma série de fatores, tais como: afeto, conhecimento, disponibilidade, experiência e empatia. A dose adequada de cada um desses fatores é variável e constitui talento individual saber combiná-los em cada situação.

Alguns elementos, entretanto, devem ser sempre cultivados: 1. o exame minucioso e inteligente possui uma magia irresistível; 2. a disposição para o diálogo franco e o esclarecimento detalhado da conduta e dos problemas envolvidos na avaliação dos casos com febre prolongada confortam o paciente e a família; 3. o líder em cada família deve ser identificado e transformado em aliado; 4. se houver médico na família ou médico da família, ele deve ser convidado a participar das decisões.

X. Há um tempo para agir e um tempo para esperar

No paciente com anemia progressiva, perda de peso rápida, icterícia progressiva, leucocitose com desvio para a esquerda e instabilidade hemodinâmica, a ação deve ser pronta. Excluídas as urgências, o tempo deve ser controlado com sabedoria. A espera vigilante mostra-se freqüentemente recompensadora. As doenças se identificam com o correr dos dias.

Como regra geral, as doenças infecciosas são diagnosticadas nos primeiros três meses de febre. De três meses a um ano predominam as doenças neoplásicas. A partir de um ano, as imunológicas.

PISTAS CLÍNICAS

Algumas combinações de sintomas e sinais e achados laboratoriais sugestivos de determinadas doenças mostram-se tão repetitivos que devem ser memorizadas e as causas mais prováveis investigadas em todos os pacientes com febre obscura:^{7 8 16 17 18 23 25}

1. A concentração sérica da fosfatase alcalina eleva-se na arterite temporal, no hipernefroma e nas tireoidites. Com maior freqüência indica envolvimento hepático (colestático ou infiltrativo) e doença óssea;
2. trombocitose (com número de plaquetas superior a 600.000/mm³) sugere câncer, infecção bacteriana ou fúngica, além de deficiência de ferro;
3. o encontro de hemácias nucleadas no sangue periférico, na ausência de hemólise, sugere invasão neoplásica da medula óssea ou tuberculose miliar;
4. dor esternal sugere invasão da medula óssea ou osteomielite;
5. dor testicular sugere poliarterite;
6. febre e dor lombar no paciente idoso sugere endocardite;
7. sensação de dor no músculo trapézio sugere abscesso subdiafragmático;
8. febre, leucopenia e baço palpável em homem de meia idade faz pensar em tuberculose ou linfoma;
9. febre associada com hematúria sugere poliarterite, endocardite e lupus eritematoso

sistêmico;

10. as provas de função hepática podem ser normais em pacientes com granulomatoses hepáticas (a biópsia hepática é diagnóstica);
11. dor muscular intensa, eosinofilia e asma brônquica, sugerem vasculite granulomatosa eosinofílica (Síndrome de Churg-Strauss⁴);
12. abscessos do fígado podem estar presentes com provas de função hepática normais (a ultrasonografia e a tomografia computadorizada podem fornecer resultados falso-negativos);
13. nódulos no epidídimo sugerem tuberculose ou tumor;
14. doença granulomatosa do intestino ocorre em qualquer idade;
15. a desidrogenase láctica (LDH) encontra-se elevada na maioria dos pacientes infectados por *Pneumocystis carinii*;
16. as doenças intra-abdominais nos idosos mostram-se pouco sintomáticas. Quando, nesses pacientes, houver queixas indefinidas referidas ao abdome, pensar em apendicite, diverticulite e colecistite;
17. proteinemia C reativa acima de 10mg/dl sugere infecção bacteriana¹⁰;
18. o exame da medula óssea é valioso para o diagnóstico da febre tifóide, histoplasmose, tuberculose, brucelose, linfomas e leucemias. Em vários casos em que o mielograma é pouco informativo a biópsia de medula óssea pode definir o diagnóstico;
19. a polimialgia reumática e/ou a arterite de células gigantes são responsáveis por cerca de 25 % dos casos de FOI em pacientes com mais de 65 anos de idade e podem se manifestar inicialmente com dor na língua ou claudicação da mandíbula;
20. hepatite alcoólica e cirrose hepática podem induzir elevação da temperatura axilar acima de 39°C, na ausência de bacteriemia.

EXAMES COMPLEMENTARES

Embora a clínica seja fundamental para a compreensão do quadro apresentado pelo paciente, o diagnóstico definitivo exigirá, com freqüência, que um ou mais exames complementares sejam realizados. Mesmo quando o diagnóstico for

eminentemente clínico, como na febre factícia ou na doença de Still, este só será aceito após propedêutica laboratorial mínima.

Qualquer algoritmo proposto para a elucidação da FOI sofrerá limitações, pois em cada centro haverá equipes com experiências diversas e graus diferentes de acesso aos métodos diagnósticos. A nosologia prevalente em cada série influi na importância atribuída aos exames complementares e, portanto, na ordem com que são requisitados. O estado geral do paciente e o ritmo com que a doença evolui determinam também o tipo e a velocidade com que são realizados os exames complementares.

As vasculites representam, com frequência, desafio diagnóstico, mesmo após a realização dos exames complementares adequados. Recentemente, os anticorpos contra proteínas do citoplasma dos neutrófilos (c-ANCA - cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies) pesquisados pela técnica de imunofluorescência ganharam importância clínica; o teste tem-se mostrado sensível e específico para o diagnóstico da *granulomatose de Wegener*. Outros padrões de fluorescência (p-ANCA) poderão auxiliar no diagnóstico de outras vasculites e glomerulonefrites⁹.

Sugeriu-se, recentemente, o uso do naproxeno ou da indometacina na diferenciação das febres de origem infecciosa das febres de provável origem neoplásica^{3 24}. O seu valor no diagnóstico da febre de origem indeterminada, entretanto, ainda não foi estabelecido. A pouca experiência acumulada depõe contra a segurança do seu uso no diagnóstico da FOI.

Alguns exames complementares, como o hemograma, a radiografia do tórax, a velocidade de eritrossedimentação, os testes sorológicos negativos que podem vir a tornar-se positivos, devem ser repetidos periodicamente.

Nas Tabelas 2 e 3 apresentam-se, respectivamente, a relação de exames complementares e de imagem úteis para o diagnóstico de FOI, indicando quais serão provavelmente mais informativos na avaliação inicial. Os demais deverão ser realizados de acordo com a orientação fornecida pela clínica e pelos exames iniciais.

Tabela 2 - Exames complementares laboratoriais na FOI.

Hematologia e bioquímica sanguínea
· hemograma e hematoscopia*
· velocidade de eritrossedimentação (30 e 60 minutos)*
· pesquisa de hematozoários em gota espessa*
· transaminases, fosfatase alcalina*, bilirrubinas,
· eletroforese de proteínas*
· uréia, creatinina e glicose no soro*
· ácido úrico e calcemia
· hormônios tireoidianos (T3 e T4)*
· desidrogenase lática (LDH)
· eletroforese de hemoglobina
· ferritina sérica e capacidade de ligação do ferro
Culturas
· hemoculturas*
· urina e fezes
· escarro, lavado gástrico, derrame pleural, líquido ascítico, líquor
· medula óssea
Urina e fezes
· rotina de urina (elementos anormais e sedimentoscopia)*
· exame parasitológico de fezes*
· pesquisa de sangue oculto nas fezes
· retossigmoidoscopia com biópsia
Sorologia**
· antiestreptolisina O (ASLO)*
· fator antinúcleo (FAN)*
· fator reumatóide
· VDRL e FTA-ABS*
· imunofluorescência para tripanosomíase americana
· pesquisa de anti-VEB (mononucleose infecciosa)
· anticorpos antitoxoplasma (IgM e IgG)*
· anticorpos anticitomegalovírus*
· reações de aglutinação anti- <i>Brucella</i> e anti- <i>Salmonella</i>
· reação de aglutinação para o calazar
· anti-VIH*
· anti-VHB (HbsAg, IgG e IgM anti-HBc)
· proteína C reativa (PCR) quantitativa*
· c-ANCA (granulomatose de Wegener)
· imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE)*
· complemento sérico (C3)
Testes cutâneos
· PPD - se negativo, realizar outros testes cutâneos (tricroftina, candidina, <i>Aspergillus</i>) para excluir anergia*
Biópsias
· medula óssea
· fígado (de preferência sob visão laparoscópica)*
· linfonodos
· musculares (vasculites)
· vasculares (arterite temporal)

* exames úteis no rastreamento inicial

** colha amostra de soro na 1ª consulta e mantenha-o congelado

Tabela 3 - Exames complementares de imagem na FOI.

Radiologia convencional: abdome, coluna vertebral, ossos longos, crânio, tórax*, dentes* e seios paranasais*

Ultra-sonografia (USG)*

Ecocardiografia transtorácica e transesofágica*

Tomografia computadorizada (TC)*

Ressonância nuclear magnética

Medicina nuclear: Índio111 - ligado a leucócitos; Ga67 para abscessos e tumores (geralmente empregado após US e TC negativos)

Mapeamento de pulmão*, mapeamento ósseo; mapeamento de tireóide*

Trânsito intestinal*, enema opaco

Angiografias, colangiografias, linfografias

* Exames úteis no rastreamento inicial. A ultra-sonografia e a tomografia computadorizada podem orientar as punções com agulha.

SUMMARY

Ten guidelines, twenty clinical clues and a list of laboratory tests, emphasizing those most valuable in the initial investigation of patients with fever of undetermined origin (FUO), are presented by the authors.

Key-words: Fever. Fever of undetermined origin (FUO).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aduan RP, Fauci AS, Dale DC. Factitious fever and self induced infection. A report of 32 cases and review of the literature. *Annals of Internal Medicine* 90:230-242, 1979.
2. Amato Neto V, Mendonça JS. Febre de Origem Indeterminada. Editora Savier, São Paulo, 1984.
3. Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *American Journal of Medicine* 76:597-603, 1983.
4. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. *American Journal of Pathology* 27:277-302, 1951.
5. Dias CB. O idoso. In: Lambertucci JR (ed) Febre: Diagnóstico e tratamento. Editora Medsi Ltda, Rio de Janeiro p.211-216, 1991.
6. Ferrari TCA. Contribuição ao estudo da febre de origem indeterminada (FOI) em Minas Gerais. Tese de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1991.
7. Guerne PA, Weisman MH. Palindromic rheumatism: part of or apart from the spectrum of rheumatoid arthritis. *American Journal of Medicine* 93:451-460, 1992.
8. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clinical Infectious Diseases* 15:968-973, 1992.
9. Klallenberg CMM, Mulder AHL, Tervaert JWC. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies: A still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *American Journal of Medicine* 93:675-682, 1992.
10. Kushner I. C-Reactive Protein and the acute-phase response. *Hospital Practice* 25:13-28, 1990.
11. Lambertucci JR, Neves J. Associação *Salmonella-Schistosoma mansoni* - *Mycobacterium*: relato de um caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina* 67:53-54, 1993.
12. Lambertucci JR, Pereira FAS, Marinho RP, Neves J, Ferreira MD. Associação *Salmonella-S. mansoni*: análise de 104 casos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 24(supl. II):76, 1991.
13. Lambertucci JR, Pinto da Silva RA. Febre. In: Lopez M, Laurentys de Medeiros J (eds) *Semiologia Médica*. Livraria Editora Atheneu, Rio de Janeiro p.71-86, 1990.
14. Lambertucci JR, Pompeu FR. A febre de origem indeterminada em Minas Gerais. In: Lambertucci JR (ed) Febre: Diagnóstico e Tratamento. Editora Medsi Ltda, Rio de Janeiro p.283-311, 1991.
15. Lambertucci JR, Teixeira R, Navarro MMM, Coelho PMZ, Ferreira MD. Liver abscess and schistosomiasis. A new association. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 23:239-240, 1990.
16. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine* 61:269-293, 1982.
17. Leroy EC. The Systemic Vasculitides. *Hospital Practice* 27:77-88, 1992.
18. Lightfoot RW. Palpable purpura: identifying the cause. *Hospital Practice* 27:39-47, 1992.
19. Pereira NG, Galhardo MCG, Zajdenverg R. Febre de origem obscura. *Jornal Brasileiro de Medicina* 62:60-85, 1992.
20. Petersdorf RG. Fever of unknown origin: an old friend revisited. *Archives of Internal Medicine* 152:21-22, 1992.
21. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 40:1-30, 1961.
22. Pinto da Silva RA, Curcio NG, Ricardo Filho OP, Dias MA. Punção biópsia com agulha fina guiada pela ultrasonografia: análise de 46 punções. *Radiologia Brasileira* 23:103-107, 1990.
23. Shapiro MF, Greenfield S. The complete blood count and leukocyte differential count: an approach to their rational application. *Annals of Internal Medicine* 106:65-74, 1987.
24. Silberman HR, McGinn FG, Kremer WB. Control of fever in Hodgkin's disease by indomethacin. *Journal of the American Medical Association* 194:127-130, 1985.
25. Sox HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. *Annals of Internal Medicine* 104:515-523, 1986.
26. Weiss AB, Heller DR, Schimenti RJ, Montgomery RL, Kapila R. The febrile parenteral drug user: a prospective study in 121 patients. *The American Journal of Medicine* 94:274-280, 1993.