

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO  
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

MARCOS VINICIUS DE BARROS PINHEIRO

**Artrite séptica em joelho: um relato de caso**

Duque de Caxias

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO  
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

MARCOS VINICIUS DE BARROS PINHEIRO

**ARTRITE SÉPTICA EM JOELHO: UM RELATO DE CASO**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

**Orientador: Professor André Luiz de Campos Pessoa**

Duque de Caxias

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO  
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

MARCOS VINICIUS DE BARROS PINHEIRO

**ARTRITE SÉPTICA EM JOELHO: UM RELATO DE CASO**

Aprovado pela banca:

Prof. \_\_\_\_\_

Prof. \_\_\_\_\_

Em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2022.

Duque de Caxias

2022

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha família e amigos, que foram o suporte e alicerce de tudo, minha esposa (Amanda) e filha (Antônia) pelo amor e resiliência.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por ter nos guiado e iluminado nossas mentes, principalmente nos momentos de dificuldade.

A família pelo apoio e suporte, por serem nossa base e ser alento quando somos incapazes.

Aos nossos amigos pela compreensão nas ausências.

Ao Professor André Luiz de Campos Pessoa pelo tempo e atenção, se fez fundamental para o trabalho e orientando para vida.

A todos os mestres que tivemos durante essa jornada, pelos ensinamentos.

## EPÍGRAFE

*“Eu quase que nada sei. Mas desconfio de muita coisa”.*

Guimarães Rosa, Grande Sertão: Veredas

## RESUMO

**Introdução:** Pacientes com artrite séptica são observados regularmente na prática hospitalar diária sendo uma bacteriana aguda do joelho é uma emergência ortopédica e, se não for tratada, pode resultar em degradação substancial da articulação. **Objetivos:** Apresentar por meio de relato de caso, manifestações da doença com ênfase no acometimento da articulação do joelho, pontuando os aspectos do manejo do paciente. **Métodos:** Foram analisados cerca de 34 artigos relevantes ao assunto para realizar uma breve revisão de literatura acerca do tema, correlacionado a consultas com anamnese, exame físico e exames complementares, que auxiliaram nas informações contidas neste trabalho. **Resultado:** Paciente, 55 anos, masculino, inicia dor na articulação do joelho esquerdo, com intensificação da dor nos dias seguintes. Ao procurar a emergência de serviço hospitalar, após a realização de avaliação clínica e exames laboratoriais, a principal suspeita diagnóstica foi artrite séptica. O tratamento inicial antimicrobiano empírico, com coleta e avaliação de líquido sinovial e medicações sintomáticas. Posteriormente paciente internado, manteve o quadro articular, resultado de microbiologia demonstraram infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina – MRSA iniciando antimicrobiano Daptomicina endovenoso por 3 semanas. Após o período o paciente apresentou melhoras e alta hospitalar. **Conclusão:** Artrite séptica bacteriana aguda do joelho é uma emergência ortopédica que requer diagnóstico oportuno. Alta suspeita clínica, avaliação diagnóstica completa, início precoce de cuidados médicos são essenciais para a gestão bem-sucedida da artrite séptica do joelho.

**Palavras-chave:** Artrite Séptica, *Staphylococcus aureus*, MRSA

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients with septic arthritis are regularly observed in daily hospital practice being an acute bacterial of the knee is an orthopedic emergency and, if left untreated, may result in substantial joint degradation. Objectives: To present through case report manifestations of the disease with emphasis on the involvement of the knee joint, scoring the aspects of patient management. **Methods:** About 34 articles relevant to the subject were analyzed to conduct a brief literature review on the subject, correlated with anamnesis consultations, physical examination and complementary exams, which helped in the information contained in this study. **Case report:** A 55-year-old male patient starts pain in the left knee joint, with pain intensification in the following days. When seeking the emergency of hospital service, after clinical evaluation and laboratory tests, the main diagnostic suspicion was septic arthritis. The initial empirical antimicrobial treatment, with collection and evaluation of synovial fluid and symptomatic medications. Subsequently hospitalized patient, maintained joint picture, result of microbiology demonstrated infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA starting intravenous Daptomycin antimicrobial for 3 weeks. After the period, the patient presented improvements and hospital discharge. **Conclusion:** Acute bacterial septic arthritis of the knee is an orthopedic emergency that requires timely diagnosis. High clinical suspicion, complete diagnostic evaluation, early onset of medical care are essential for successful management of septic arthritis of the knee.

Keywords: Septic Arthritis, *Staphylococcus aureus*, MRSA

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR - Bacilo álcool ácido resistente

BCG - Bacillus Calmette-Guérin

CA-MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina origem comunidade

CIM - Concentração Mínima Inibitória

CDC Center for Disease Control and Prevention

HAS – Hipertensão arterial sistólica

IGD - Infecção Gonocócica Disseminada

IM - Intramuscular

IV - Intravenoso

LILACS - Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde

MRSA - *S. aureus* Resistente a Meticilina

MSSA - *S. aureus* Sensível a Meticilina

PCR - Proteína C Reativa

PCR1 - Polymerase Chain Reaction

PMN – Polimorfonucleares

RHZE - Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol

SciELO - Scientific Electronic Library Online

TB - Tuberculose

TBEP – Tuberculoses extrapulmonar

VHS Velocidade de Hemossedimentação

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> - Regime de tratamento da artrite séptica bacteriana com antimicrobianos de acordo com o patógeno ..... | 27 |
| <b>Tabela 2</b> - Classificação de Gächter da artrite séptica bacteriana do joelho.....                                 | 27 |
| <b>Tabela 3</b> - Resultado do Antibiograma de amostra de líquido sinovial – 01/04/22.....                              | 34 |
| <b>Tabela 4</b> - Resultado do Antibiograma de amostra de líquido sinovial – 16/04/22.....                              | 35 |

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Membro inferior esquerdo, paciente E. V. S., no dia 02/04/22 .....34

**Figura 2** - Membro inferior esquerdo, paciente E. V. S., no dia 06/04/22.....35

## SUMÁRIO

|                                             |           |
|---------------------------------------------|-----------|
| <b>1 – INTRODUÇÃO .....</b>                 | <b>13</b> |
| <b>2 – REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>        | <b>15</b> |
| <b>3 – OBJETIVOS .....</b>                  | <b>31</b> |
| <b>4 – MATEIRAL E MÉTODOS .....</b>         | <b>32</b> |
| <b>5 – RESULTADOS .....</b>                 | <b>33</b> |
| <b>6 – DISCUSSÃO .....</b>                  | <b>37</b> |
| <b>7 – CONCLUSÃO.....</b>                   | <b>42</b> |
| <b>8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b> | <b>43</b> |
| <b>9 – ANEXO .....</b>                      | <b>50</b> |

## 1 – INTRODUÇÃO

A artrite séptica (infecciosa ou não gonocócica) é sinônimo de infecção em uma articulação que geralmente decorrem da interação de patógenos pertencentes ao grupo de bactérias, vírus ou fungos resultando em uma resposta inflamatória sinovial, cuja evolução pode ser aguda, subaguda ou crônica (BARITEAU *et al.*, 2014). A artrite séptica bacteriana geralmente é monoarticular envolvendo uma grande articulação, como o quadril ou joelho; no entanto, também pode ocorrer artrite séptica de forma poliarticular envolvendo articulações múltiplas (VASCONCELOS, 2019). A artrite gonocócica resulta da propagação hematogênica do patógeno *Neisseria gonorrhoeae*, tendo como porta de entrada uma infecção de mucosa adquirida sexualmente. Apesar de serem afecções de menor frequência, as artrites fúngicas merecem atualmente maior atenção médica, pois sua incidência vem aumentando. A apresentação é em geral indolente, mas também pode ser aguda e disseminada nos pacientes imunossuprimidos (BARITEAU *et al.*, 2014).

A artrite séptica é uma emergência médica e a sua demora em estabelecer o diagnóstico para iniciar o tratamento pode causar lesão articular irreversível além de aumentar a mortalidade (SINGHT, 2017). Estudos demonstraram que taxas de mortalidade hospitalar por artrite séptica variaram de 7 a 15% (MATHEUS *et al.*, 2010; KHAN *et al.*, 2013; LONG *et al.*, 2019). A mortalidade a longo prazo em pacientes idosos com artrite séptica é aumentada devido ao aumento de comorbidades predisponentes (WU *et al.*, 2017). Aditivamente a artrite pós-traumática, osteomielite e osteonecrose são consequências da doença que podem desencadear sequelas incapacitantes nos indivíduos (MCBRIDE *et al.*, 2019).

A artrite séptica é uma importante hipótese diagnóstica em um paciente adulto com uma articulação agudamente quente, edemaciada e/ou dolorosa. Observou-se que esta condição afeta mais comumente o joelho enquanto comparado a outras articulações que também são frequentemente envolvidas como quadril, ombro, tornozelo, cotovelo e punho (BORZIO *et al.*, 2016).

A patogênese dessa condição está classicamente descrita em três principais mecanismos básicos: inoculação direta, disseminação contígua e disseminação hematogênica (MCBRIDE *et al.*, 2019).

O diagnóstico de artrite séptica permanece clinicamente desafiador como articulação acometida de forma aguda apresentando dor e edema que pode também ser um indicativo de trauma, artropatia, artrite reumatóide, osteoartrite ou várias doenças sistêmicas doenças de apresentações clínicas semelhantes (SHAH *et al.*, 2007). O manejo clínico, a análise do líquido articular nem sempre são suficientes para diferenciar as artrites. A cultura do líquido sinovial é o padrão ouro atual para o diagnóstico de artrite séptica do adulto (GUPTA *et al.*, 2003).

Avaliação clínica, diagnóstico e tratamento em tempo oportuno são imperativos para a preservação da articulação acometida. Diante de um caso de artrite séptica, uma variedade de dados pode ser incorporada para auxiliar na tomada de decisão clínica. Isso pode, em última análise, pode retardar o tratamento definitivo, levando a diagnósticos imprecisos e procedimentos cirúrgicos desnecessários, além de resultar em aumento do risco de morbidade e mortalidade. Da mesma forma, a incerteza do diagnóstico também pode levar a consultas e condutas desnecessárias de subespecialidades médicas para aqueles casos em que a artrite séptica é particularmente improvável.

## 2 – REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 - Etiologia

A artrite séptica é geralmente tem uma apresentação etiológica monomicrobiana, entretanto numerosos patógenos são capazes de causar artrite séptica. A microbiologia da artrite séptica depende em parte do mecanismo de infecção e de exposições epidemiológicas relevantes. A artrite séptica bacteriana (não gonocócica) é a forma mais potencialmente perigosa e destrutiva de artrite aguda. Os organismos causadores mais comuns permanecem as espécies estafilocócicas (40,6%), estreptocócicas (28%) e o *S. pneumoniae* entre 6% e 9% (RYAN *et al.*, 1997; ROSS *et al.*, 2003).

O *Staphylococcus aureus* (incluindo o *S. aureus* resistente à meticilina - MRSA) é a causa mais comum de artrite séptica em adultos, onde tem sido o patógeno predominante responsável por 40% a 50% dos casos, onde 6% a 22% dos isolados de *S. aureus* sendo identificados como MRSA, mas não está claro como ele difere da artrite séptica do *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA). Estudos sugerem o envolvimento frequente de MRSA em infecções osteoarticular e também relacionados a procedimentos ortopédicos (MINGUEZ *et al.*, 2015; PATEL *et al.*, 2008). A artrite séptica por MRSA está classicamente associada a uma hospitalização longa, antibioticoterapia prolongada e intervenções cirúrgicas (LATHA *et al.*, 2019; ROSS *et al.*, 2005).

Outros organismos gram-positivos, como estreptococos, também são importantes causas potenciais de artrite séptica como *Streptococcus pneumoniae*. Este responsável por uma pequena porcentagem de casos em adultos, agente patogênico habitual em humanos. Também pode causar infecções do ouvido médio, vias aéreas superiores e pulmões por extensão local direta a partir de uma colonização nasofaringe (ROSS *et al.*, 2003). As infecções ósseas e articulares por *S. pneumoniae* geralmente ocorrem em pacientes imunocomprometidos e de forma monoloculares (RAAD *et al.*, 2004; DUBOST *et al.*, 2004).

A artrite séptica por bacilos gram-negativos geralmente ocorre em adultos mais velhos, em pacientes com imunossupressão subjacente ou usuários de drogas intravenosas também pode ocorrer como uma complicação do trauma. Pacientes com imunossupressão

subjacente e usuários de drogas intravenosas estão em risco de infecção devido a *Pseudomonas aeruginosa*, (SHIRTLIFF & MADER, 2002; CENDRA & TORRENTS, 2021). As cepas de *P. aeruginosa* são onipresentes, mas são mais conhecidas por seus efeitos em infecções crônicas, e crescem como biofilmes, o que resulta em altas taxas de resistência a antibióticos, resultando em morbidade e mortalidade (BOTELHO *et al.*, 2019 ; PANG *et al.*, 2019). Biofilmes são comunidades bacterianas que aderem a superfícies biológicas ou abióticas e são envoltas em uma matriz altamente hidratada autoproduzida (CENDRA E TORRENTS, 2021).

Em pacientes jovens sexualmente ativos, a monoartrite aguda não traumática é mais frequentemente causada por *Neisseria gonorréia*. O alto risco de contaminação pelo patógeno decorre da sua presença em locais como: orofaringe, vagina, colo do útero, uretra ou ânus (VISSER, 2009). A infecção gonocócica disseminada (DGI) ocorre quando o organismo entra na corrente sanguínea. Estima-se que cerca de 0,5 a 3% dos pacientes com infecção gonocócica apresentem DGI (GOLDENBERG *et al.*, 2015). O local que é mais comumente afetado são as articulações, dentre o joelho segue sendo o mais frequente, seguido pelo o punho (ARROZ, 2005).

Os organismos fúngicos se apresentam-se insidiosamente e podem ser mais difíceis de diagnosticar artrite séptica (PÉREZ-CANTERO *et al.*, 2020). Nos últimos anos, com o aumento da população de pacientes imunossuprimidos, houve um aumento nas infecções fúngicas invasivas, incluindo as causadas por *Aspergillus spp*, *Candida spp* e *Cryptococcus* (GAMALETSOU *et al.*, 2017). O aumento do número de pacientes imunocomprometidos em risco em conjunto com as técnicas de diagnóstico aprimoradas por meio de métodos moleculares, levaram a um aumento impressionante do número de infecções fúngicas identificadas relatadas em todo o mundo (KOUTSERIMPAS *et al.*, 2019; PÉREZ-CANTERO *et al.*, 2020).

A artrite por *Aspergillus spp* representa uma forma grave de aspergilose invasiva. Embora o *A. fumigatus* seja o agente etiológico mais comum, sendo responsável por aproximadamente 80% dos casos, o *A. flavus* e o *A. terreus* também podem causar infecções (YOON *et al.*, 2015). A artrite por *Aspergillus* surge principalmente como processo

hematogênico em pacientes imunossuprimidos, enquanto como inoculação direta em indivíduos imunocompetentes, como exemplo aqueles pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas ou vítimas de trauma (GAMALETSOU *et al.*, 2017; YOON *et al.*, 2015). Assim com a aspergilose, as artrites por *Fusarium spp*, *Curvularia spp*, *Trichosporum asahii*, *Scedosporium apiospermum* podem ser observados tanto em pacientes imunocompetente como em imunocomprometidos. Em indivíduos saudáveis, apesar de alguma sobreposição, os fungos dimórficos como *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma*, *Blatomyces* e *Sporothrix*, são mais comumente isolados em regiões endêmicas. (VASCONCELOS *et al.*, 2019).

A tuberculose (TB) extrapulmonar (EP) é uma forma menos comum de infecção por tuberculose isolada ocorre em cerca de 1/3 de todos os pacientes com a doença e ocorrem em mais da metade de todos os casos concomitantemente com forma pulmonar. Em pacientes com TBEP, as apresentações mais comuns são linfadenite do pescoço (7,2%), meningite (7,2%), peritonite (4,7%) e vertebral (3,4%). A TB no sistema musculoesquelético é rara, com incidência combinada inferior a 1% (KANG *et al.*, 2020). A artrite séptica da TB de uma articulação pode apresentar-se como dor e inchaço nas articulações subagudas a crônicas. Se o diagnóstico for tardio, a doença pode progredir causando destruição severa da cartilagem e subluxação ou luxação articular (RODRIGUEZ-TAKEUCHI *et al.*, 2019).

## 2.2 - Epidemiologia

A incidência em geral da artrite séptica é de 2 a 12 casos por 100.000 pessoas, mas varia de acordo com a presença de fatores de risco (HASSAN *et al.*, 2017; KENNEDY *et al.*, 2015). A artrite séptica é mais comum em crianças do que em adultos. A incidência de artrite séptica atinge o pico entre as idades de 2 e 3 anos e tem predominância no sexo masculino (2:1). Os fatores de risco em adultos incluem idade acima de 80 anos, diabetes mellitus, artrite reumatoide, cirurgia articular recente, prótese articular, injeção intra-articular prévia, infecções de pele e úlceras cutâneas, vírus da imunodeficiência humana, osteoartrite, atividade sexual (especialmente em casos de suspeita de gonococo) (VASCONCELOS *et al.*, 2019; HOROWITZ *et al.*, 2011; MARGARETTEN *et al.*, 2007).

A artrite séptica bacteriana é uma doença relativamente rara com incidência estimada que varia de 2 a 6 casos por 100.000 habitantes por ano, podendo chegar em algumas populações específicas como os aborígenes australianos a 29,1 casos por 100.000 habitantes por ano, no Brasil não há dados oficiais. (VASCONCELOS *et al.*, 2019; COSTA *et al.*, 2011). Não há diferença estatística entre a predominância quanto ao sexo em vários estudos, porém a grande maioria apresenta leve predomínio do sexo masculino que varia de 52% a 74%. Parece que esta diferença diminui na população idosa com mais de 70 anos, havendo predomínio feminino, que pode chegar a 72%.<sup>13,15</sup> (VASCONCELOS *et al.*, 2019; GAVET *et al.*, 2005).

A artrite gonocócica ocorre em 0,5 a 3% dos pacientes com infecção de mucosa não tratada, causa mais comum em de artrite séptica aguda em jovens sexualmente ativos. Contudo, esta não parece ser a verdadeira realidade nos países em desenvolvimento, onde a artrite gonocócica continua sendo uma doença prevalente, apesar de poucos serem os dados destes países (VASCONCELOS *et al.*, 2019, GOLDENBERG *et al.*, 2015; MATHEWS *et al.*, 2010). Estudos realizados na década de 1990, *Neisseria gonorrhoeae* foi identificada como patógeno causador de 1,7% na França, 0,6% no Reino Unido, 1,0% na Holanda e na Europa Ocidental menos de 1,6%, ao contrário dos Estados Unidos, onde tal bactéria é responsável por cerca de 16% a 33% dos casos de artrite séptica (CDC, 2016; ECDC, 2016; BARDIN, 2003). No Brasil a gonorreia não é uma doença de notificação compulsória sendo difícil estudos epidemiológicos assim como estimativa de sua incidência (VASCONCELOS *et al.*, 2019). A distribuição quanto ao sexo revela forte predomínio feminino representando cerca de 3 a 4 vezes mais casos de artrite séptica gonocócica do que em homens, que pode ser explicado pela maior frequência de infecção de mucosa assintomática nestas pacientes (VASCONCELOS *et al.*, 2019; BARDIN, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2000;).

A TB continua sendo um importante problema de saúde pública mundial. Estima-se que em 2019, no mundo, cerca de dez milhões de pessoas desenvolveram doença e 1,2 milhão morreram devido à doença (KANG *et al.*, 2020; RODRIGUEZ-TAKEUCHI *et al.*, 2019). Em 2020, o Brasil registrou 66.819 casos novos de TB, com um coeficiente de incidência de 31,6 casos por 100 mil habitantes. Em 2019, foram notificados cerca de 4,5 mil óbitos pela doença, com um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes. O acometimento

extrapulmonar representa cerca de 10% dos casos, e eles são classificados segundo sua localização e deste total, 50% estão relacionados ao sistema musculoesquelético (BRASIL, 2021).

Embora artrites por fungos possam ocorrer em indivíduos saudáveis, é nos imunocomprometidos ou cronicamente doentes que se observa o aumento da frequência e da diversidade de patógenos, mas sem dados oficiais (GAMALETSOU *et al.*, 2017; YOON *et al.*, 2015). Em especial nacionalmente, nas últimas duas décadas, a frequência de artrites por *Candida* vem aumentando em paralelo à maior incidência desse patógeno em pacientes hospitalizados e/ou cronicamente doentes, submetidos a múltiplas intervenções e ao uso prolongado de antimicrobianos de amplo espectro (VASCONCELOS *et al.*, 2019).

### **2.3 – Patogenia**

A artrite séptica bacteriana frequentemente demonstra uma bacteremia oculta, pois a sinóvia é altamente vascularizada não apresenta uma membrana limitante e protetora, desta forma fica vulnerável ao crescimento bacteriano. O patógeno alcança o espaço articular geralmente pela disseminação hematogênica a partir de um processo infeccioso a distância. A artrite séptica também pode resultar de lesão direta, feridas por punção e injeções intra-articulares, assim com a disseminação contígua da osteomielite adjacente (HASSAN *et al.*, 2017). Independentemente da via de acesso à articulação, o processo fisiopatológico evolui com a proliferação bacteriana no líquido sinovial, seguido de aumento da atividade fagocítica das células sinoviais e dos polimorfonucleares que aportam na membrana sinovial. As citocinas inflamatórias e proteases mediam a destruição articular. Alguns fatores desempenham um papel no dano articular como toxinas bacterianas e componentes da superfície microbiana (adesinas estafilocócicas). Dentro de poucas horas, a sinóvia torna-se infectada, levando à sua proliferação e provocando degradação enzimática, neovascularização e desenvolvimento do tecido de granulação. À medida que elementos purulentos se acumulam, a pressão intra-articular aumenta e o fluxo sanguíneo sinovial fica tamponado, resultando em anóxia dessa cartilagem e contribuindo para a necrose (SMITH *et al.*, 2018; HOROWITZ *et al.*, 2011; MARGARETTEN *et al.*, 2007).

Na infecção gonocócica a propagação para as articulações e outros tecidos depende de fatores específicos do hospedeiro, de características da bactéria e possivelmente fatores imunológicos (BARDIN, 2003). As características de algumas cepas de gonococos influenciam na sua virulência, na resistência à atividade bactericida mediada pelo complemento e no risco de infecção disseminada (RICE, 2005). A imunopatogênese da artrite gonocócica é incerta. A hipótese de que a inflamação, em vez da invasão microbiana direta, causa os achados clínicos é apoiada pela frequente ausência de crescimento na cultura no sangue, pele e líquido sinovial durante infecção disseminada. Deposição de complexos imunes pode desempenhar um papel na perpetuação da inflamação articular (VASCONCELOS *et al.*, 2019; GOLDENBERG *et al.*, 2015).

A patogênese da artrite por TB ocorre principalmente pela via hematogênica após a infecção num sítio primário como pulmão ou linfonodo, mas pode ocorrer também por contiguidade (LEONARD *et al.*, 2017). Assim a micobactéria infecta os macrófagos e se torna intracelular. Uma vez dentro das células, a micobactéria provoca uma reação celular que afeta o microambiente alterando o pH celular e produzindo uréase e outras enzimas para se proteger da atividade fagocítica do hospedeiro (HOGAN *et al.*, 2017).

As artrites fúngicas ocorrem principalmente por via hematogênica, com envolvimento de múltiplos órgãos e/ou com envolvimento articular isolado (CHAPMAN *et al.*, 2008). As articulações também podem ser atingidas por contiguidade com focos ósseos ou tecidos adjacentes, ou por inoculação direta (decorrentes de procedimentos cirúrgicos) durante o implante de próteses, órteses, cateteres, instrumentação do espaço articular, artrocenteses diagnósticas ou terapêuticas, traumas penetrantes ou corpos estranhos (BARITEAL *et al.*, 2014). Em indivíduos sem comprometimento imunológico, a infecção é tipicamente introduzida dessa forma assim como infecções produzidas por exposições nosocomiais, inserção de dispositivos invasivos e usuários de drogas endovenosas (HENRY *et al.*, 2017; BUDERMAN *et al.*, 2012).

## **2.4 – Clínica**

Nos pacientes com artrite séptica bacteriana a duração média da sintomatologia antes da admissão hospitalar varia de 3 a 12 dias (MCBRIDE *et al.*, 2019). A manifestação clínica mais importante é a dor tanto em repouso quanto ao movimento seguido do aumento de volume articular calor, amplitude de movimento limitada, claudicação, recusa em usar ou mover a articulação afetada (pseudoparalisia) (ANDREASEN *et al.*, 2017; BORZIO *et al.*, 2016). Ocorre a instalação de quadro febril súbito, calafrios quando há bacteremia e queda do estado geral e outras manifestações incluem limitação de movimento articular. O acometimento costuma ser monoarticular (80 a 90%), súbito, doloroso, com derrame articular e limitação acentuada dos movimentos ativos e passivos da articulação. A articulação mais acometida é do joelho em 50% dos pacientes seguido pela articulação do quadril (15%), tornozelo (9%), cotovelo (8%), punho (6%) e ombro (5%), apresentando uma amplitude de movimento é limitada e a palpação pode estar associada à dor. O acometimento do esqueleto axial é raro (MATHEWS *et al.*, 2007). As manifestações sistêmicas são prostração, febre, taquicardia, agitação/irritabilidade, diminuição do apetite. A febre está presente em 40% a 60% dos pacientes, mas é um achado inespecífico (MCBRIDE *et al.*, 2019). Ao exame físico, podem apresentar dermatite, tenossinovite, artrite não erosiva e padrão migratório de artrite (GUPTA *et al.*, 2003).

Na artrite gonocócica, em linhas gerais, o quadro articular clássico é a poliartrite migratória, acometendo principalmente grandes articulações descrito como "artrite bailarina", com a possibilidade de migrar de articulação em articulação até a fixação em uma delas. Pode ocorrer tenossinovite principalmente em mãos, punhos, tornozelos e joelhos, associada, com edema de partes moles e dor desproporcional aos achados de exame físico (ALMEIDA *et al.*, 2010). Assim as manifestações clínicas da artrite gonocócica estão relacionadas com fase da doença. Na fase bacteriêmica apresenta uma tríade de tenossinovite, dermatite e poliartralgia, conhecida como síndrome artrite-dermatite ou pode apresentar-se como artrite supurativa. O quadro articular pode ser aditivo ou migratório, tenossinovite (67%), febre alta (60%), calafrios e dermatite (75%) (BARDIN *et al.*, 2003). A tenossinovite ocorre com maior frequência em dorso das mãos, dedos e pés. Pode durar de 48 a 72 horas e se resolver espontaneamente. Na fase da artrite supurativa ocorre monoartrite de grandes articulações periféricas (BELKACEM *et al.*, 2013, CDC, 2016). As manifestações graves incluem endocardite, miocardite, defeitos de condução, pericardite, osteomielite, piomiosite, hepatite,

meningite e síndrome respiratória do adulto. Na maioria dos pacientes os sintomas geniturinários, anorretais ou faríngeos são esporádicos, apesar da infecção gonocócica nesses sítios poder ser identificada em 70% a 80% deles ou em seus parceiros sexuais (VASCONCELOS, 2019). As hemoculturas são positivas em menos de um terço dos casos em que esses sintomas estão presentes (VIDAURRAZAGA & PERLMAN, 2019).

O quadro clínico da artrite por TB se desenvolve de maneira insidiosa e as manifestações clínicas variam de acordo com o local envolvido, estágio da doença e presença de complicações (TOM, 2017). Geralmente acomete de sítio único, mas em pacientes imunossuprimidos ou portadores do HIV vários focos podem ocorrer simultaneamente. Na forma articular periférica da TB há tendência de acometimento das articulações de carga. Em mais de 90% das vezes se apresenta como monoartrite erosiva, crônica e insidiosa, e os locais envolvidos são quadris, joelhos, costelas, sacro e esternoclaviculares (PLESEA *et al.*, 2017). No exame físico estão presentes sinais flogísticos como dor (pode limitar a mobilidade e deambulação) eritema, calor, edema por derrame articular e hipertrofia sinovial. A deformidade e anquilose articulares podem ocorrer com a evolução da artrite (WHO, 2017).

As artrites fúngicas estão na lista das artrites infecciosas crônicas, sendo comumente sua apresentação de modo monoarticulares e eventualmente oligoarticulares. Apresenta início insidioso e curso indolente, subagudo ou crônico (BARITEAU *et al.*, 2014). A escassez de achados clínicos associada ao risco de dano cartilaginoso pode resultar em artrose secundária com potencial perda da função articular (GAMALETSOU *et al.*, 2017). Pode acometer todas as articulações, sendo as dos joelhos as mais frequente. O derrame articular geralmente é discreto. Nos pacientes imunocompetentes, ao exame articular encontramos geralmente uma monoartrite com discretos sinais flogísticos (YOON *et al.*, 2015).

Na inspeção e palpação, podemos constatar que o aumento do volume articular, a dor, o calor e o rubor são discretos. Pode haver postura antálgica, com certo grau de flexão articular. Nos pacientes imunossuprimidos, os principais achados sistêmicos podem estar presentes, indicando a disseminação por via hematogênica. A presença de dor localizada, edema e outros sinais típicos de inflamação, onde a cronicidade da doença pode desenvolver drenagens fistulosas e extensão para tecidos moles (KOUTSERIMPAS *et al.*, 2021).

## 2.5 – Exames Complementares

Na avaliação da suspeita de artrite séptica bacteriana inclui artrocentese com análise do líquido sinovial, exames laboratoriais e de imagem. Os exames de velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR), os quais podem apresentar valores elevados. Importante ressaltar que nas situações clínicas não infecciosas, esses marcadores também se elevam (LI *et al.*, 2004).

As hemoculturas devem ser obtidas e possuem taxas de positividade em torno de 50%. No exame de hemograma, embora inespecífico, pode revelar uma leucocitose. A investigação por imagem pode ser realizada por diversas técnicas como a radiografia simples, esta pode evidenciar uma osteomielite adjacente também pode conter ar e/ou ar-fluido (ROSEN *et al.*, 2009). A ultrassonografia (US) ferramenta de imagem devido à sua capacidade de fornecer informações em tempo real que pode ser útil na quantificação do derrame articular, bem como alteração no fluxo *doppler* na sinóvia (MATHEWS *et al.*, 2010). A tomografia computadorizada (TC) ela auxilia no diagnóstico quando há envolvimento de quadril, ombros, esternoclavicular e sacroilíaca. A ressonância magnética (RM) é excelente na detecção de irregularidades em tecidos moles e edema ósseo e é útil para identificar osteomielite, tem sua melhor otimização quando utilizada na fase inicial, que pode demonstrar edema nas partes moles, sinovite, osteomielite e a mensuração do derrame articular (ROSEN *et al.*, 2009).

O hemograma na artrite gonocócica demonstra um quadro de leucocitose, por conta das células polimorfas nucleares uma elevação de velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa que são frequentes, mas inespecíficas (RICE, 2005). As hemoculturas apresentam uma positividade em torno de 50% dos casos, principalmente em pacientes na fase bacteriêmica, onde duas hemoculturas devem ser obtidas para descartar outras bacteremias, assim como, tenha uma suspeita de *Neisseria gonorrhoeae*, deve-se coletar material para realização de culturas do colo do útero, reto e garganta (VIDAURRAZAGA & PERLMAN, 2019). Uma coleta para análise do líquido sinovial por meio de artrocentese, deve ser realizada para avaliação da celularidade, Gram e cultura, em todo paciente com derrame articular. A característica do líquido é inflamatório, com contagem de leucócitos entre 10.000 a 100.000 células/mm<sup>3</sup>. No exame do Gram revela diplococos Gram-negativos

em menos de 25% e as culturas são positivas em menos de 50% dos casos (VASCONCELOS *et al.*, 2019). Os testes de amplificação de ácido nucleico são os mais sensíveis e são positivos em mais de 90% dos pacientes não tratados. Os exames de imagem geralmente não são necessários para o diagnóstico de artrite gonocócica pouco acrescentam em relação ao exame físico, apesar de mais sensíveis na detecção de artrite e tenossinovite (BURNS, 2018).

Na artrite por TB, deve ser dada atenção em áreas endêmicas, as manifestações osteoarticulares associadas aos achados clínicos e radiográficos podem auxiliar na identificação dos casos de TB (HOGAN *et al.*, 2017). A velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa frequentemente estão elevadas, mas são pouco específicas (CHEN *et al.*, 2016). O uso de testes moleculares para detectar a presença da micobactéria tem o potencial de melhorar a capacidade de diagnóstico. Os testes de amplificação de ácido nucleico têm demonstrado uma alta sensibilidade e especificidade para amostras respiratórias positivas para BAAR, entretanto os dados sobre a utilidade desses testes para TB extrapulmonar são limitados (NOVATNACK *et al.*, 2015). O teste tuberculínico geralmente apresenta resultado positivo, mas sua utilidade pode ser prejudicada pela fraca resposta imune de pacientes imunossuprimidos e erros de aplicação do teste, fazendo com que o mesmo tenha pouco valor prático em regiões de alta prevalência de TB e com vacinação generalizada de Bacillus-Calmette-Gurin (BCG) (YAZICI *et al.*, 2016; RAHMAN *et al.*, 2016).

Nas artrites fúngicas tem a importância dos marcadores inflamatórios sistêmicos podem apresentar resultado normais ou pouco elevados (BARITEAU *et al.*, 2014). Os exames de imagem tipicamente não são utilizados para diagnósticos. O exame direto ou a coloração de Gram de esfregaços de líquido sinovial geralmente tem pouca sensibilidade na sua utilização para visualização do fungo (KOHLI, 2005). As contagens de leucócitos na análise do líquido sinovial frequentemente são semelhantes às encontradas em artrites inflamatórias não infecciosas, os níveis de glicose podem estar normais ou diminuídos e as culturas de rotina são frequentemente negativas (OHL, 2010). Pode ser realizado a amplificação do DNA do fungo por reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificação fúngica (BUDERMAN *et al.*, 2012). As colorações especiais podem ser utilizadas para identificar fungos nos tecidos. As culturas de fungo podem ser obtidas a partir do sangue, líquido e

tecido sinovial, entretanto os fungos normalmente necessitam um período longo de incubação e meios de cultivo específicos (PAPPAS *et al.*, 2016).

## **2.6 - Diagnóstico**

Na artrite séptica bacteriana a análise dos achados e sintomas é necessário para o diagnóstico associado ao exame do líquido sinovial. Este é o principal exame para o diagnóstico a partir de material aspirado da articulação afetada que deve ser coletado preferencialmente antes de iniciar qualquer antimicrobiano. No líquido sinovial deve ser analisado a coloração pelo método de Gram, contagem de leucócitos, cultura e pesquisa de cristais (STIRLING *et al.*, 2014; MATHEUS *et al.*, 2010; MARGARETTEN *et al.*, 2007).

Na artrite gonocócica o diagnóstico definitivo é feito pela identificação da *N. gonorrhoeae* em amostra de sangue, líquido ou tecido sinovial, lesão cutânea ou outro local não mucoso. Caso estas forem negativas, o diagnóstico presuntivo pode ser feito em um paciente com evidência microbiológica de *N. gonorrhoeae* em mucosa e uma apresentação clínica compatível com artrite gonocócica (HILL *et al.*, 2016; CDC, 2016). Para os casos onde todos os testes microbiológicos forem negativos, o diagnóstico é assumido com base em uma apresentação clínica típica, ausência de causa alternativa e resposta à terapia apropriada (VIDAURRAZAGA & PERLMAN, 2019).

O diagnóstico definitivo da artrite por TB, ocorre com a identificação da por técnicas histológicas ou microbiológicas no tecido acometido. O material pode ser obtido por meio de punção por agulha ou biópsia que podem ser guiadas por US, TC ou RM. O isolamento do agente pode ser feito por pesquisa direta com a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), cultura ou reação em cadeia da polimerase (PCR) (LIAO *et al.*, 2017; YAZICI *et al.*, 2016; RAHMAN *et al.*, 2016).

Na artrite fúngica o diagnóstico pode ser difícil devido ao fato de que a apresentação tem grande variação. O diagnóstico definitivo é obtido por meio de realização de culturas e/ou histopatologia, que pode ajudar a direcionar a melhor terapia para um determinado fungo (GAMALETSOU *et al.*, 2017; BARITEAU *et al.*, 2014).

## 2.7- Tratamento

No tratamento clínico é fundamental iniciar antimicrobiano o mais rápido possível quando há suspeita de artrite séptica (Tabela 1) (ELSISSY *et al.*, 2020; VASCONCELOS *et al.*, 2019). Na suspeita de artrite séptica bacteriana recomenda-se terapia antibiótica inicial, baseada no quadro clínico nos fatores de risco e no conhecimento da resistência antibiótica. É apropriado para obter amostras da hemocultura e líquido sinovial antes do início do tratamento com antimicrobiano. A análise da coloração pelo Gram deve ser usada até que o resultado de cultura possa revelar o patógeno acometido para o direcionamento do uso do antimicrobiano (VARONESI, 2021; NADE, 2003). A duração da terapia antibiótica requer um período de 2 a 4 semanas, inicialmente com antibióticos por via parenteral, mas o tratamento pode ser convertido para via oral desde que o quadro clínico esteja com evolução favorável, e que a droga tenha equivalência de espectro e biodisponibilidade adequada (VARONESI, 2021; VASCONCELOS *et al.*, 2019; SHARFF *et al.*, 2013).

No tratamento cirúrgico os objetivos incluem descompressão, lavagem, desbridamento, e, em alguns casos, sinovectomia (SCHRODER *et al.*, 2016). A drenagem da articulação por meio de artrocentese com agulha ou via cirúrgica, com a artroscopia ou artrotomia, sendo considerada essencial para o adequado manejo da artrite séptica. Nos casos de artrite séptica de joelho, ombro e punhos, quando se opta pelo método cirúrgico de drenagem, a artroscopia geralmente é preferível, enquanto para as infecções em quadril a drenagem aberta (artrotomia) geralmente é preferida (VASCONCELOS *et al.*, 2019; BOHLER *et al.*, 2016).

A artrocentese por agulha pode ser realizada diariamente com a utilização de articulações de fácil acesso, como o joelho, permitindo que a cada aspiração avaliar a citologia do líquido sinovial, colher cultura e, assim, acompanhar, juntamente com a evolução clínica, a resposta terapêutica e permitindo determinar o estágio da infecção definido pela classificação de Gachter, esta pode ajudar a reconhecer quais pacientes podem necessitar de sinovectomia extensa e quais pacientes estão maior risco de exigir um segundo desbridamento (Tabela 2) (BOHLER *et al.*, 2016; AIM *et al.*, 2015; HUNTER *et al.*, 2015).

Tabela 1 - Regime de tratamento da artrite séptica bacteriana com antimicrobianos de acordo com o patógeno

| Patógeno                                                          | Antimicrobiano                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sem resultado do Gram (terapia inicial empírica)</b>           | Vancomicina 1 g a cada 12 horas para pacientes imunocompetentes ou combinada a Cefalosporina de 3ª geração em imunodeprimidos               |
| <b><i>S. aureus</i> / MSSA</b>                                    | Cefazolina 2 g, endovenosa, a cada 8 horas ou Oxacilina 2 g, endovenosa, a cada 4 horas ou Vancomicina ou Cindamicina.                      |
| <b><i>S. aureus</i> / MRSA</b>                                    | Vancomicina 1 g a cada 12 horas ou Linezolida 600 mg a cada 12 horas ou Teicoplanida ou Daptomicina                                         |
| <b><i>Coagulase-negative Staphylococcus species</i></b>           | Vancomicina 1 g a cada 12 horas ou Linezolida 600 mg a cada 12 horas; Nafcilina 2 g a cada 6 horas ou Clindamicina 900 mg a cada 8 horas    |
| <b><i>Coco Gram positivo</i></b>                                  | Bancomicina 15 a 20 mg/kg/dose, endovenosa, a cada 8 ou 12 horas.                                                                           |
| <b><i>Bacilo Gram-negativo</i></b>                                | Ceftriaxona 2 g, endovenosa, a cada 24 horas, Cefotaxima 2 g, endovenosa, a cada 8 horas ou Ceftazidima 1 a 2 g, endovenosa, a cada 8 horas |
| <b><i>Streptococos do grupo A, S. pyogenes, S. agalactiae</i></b> | Penicilina G 2 milhões de unidades a cada 4 horas ou Ampicilina 2 g a cada 6 horas                                                          |
| <b><i>Enterococcus species</i></b>                                | Ampicilina 2 g a cada 6 horas ou Vancomicina 1 g a cada 12 horas                                                                            |
| <b><i>Escherichia coli</i></b>                                    | Ampicilina-Sulbactam 3 g a cada 6 horas                                                                                                     |
| <b><i>Proteus mirabilis</i></b>                                   | Ampicilina 2 g a cada 6 horas ou Levofloxacina 500 mg ao dia                                                                                |
| <b><i>P. vulgaris, P. rettgeri, Morganella morganii</i></b>       | Cefotaxima 2 g de 6 em 6 horas, Imipenem 500 mg de 6 em 6 horas ou Levofloxacina 500 mg por dia                                             |
| <b><i>Serratia marcescens</i></b>                                 | Cefotaxima 2 g de 6 em 6 horas                                                                                                              |
| <b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>                              | Ceftazidima combinada a aminoglicosídeo (Gentamicina 3 a 5 mg/kg por dia divididos em 2 a 3 doses)                                          |
| <b><i>Bacteroides fragilis</i></b>                                | Clindamicina 900 mg a cada 8 horas ou Metronidazol 500 mg a cada 8 horas                                                                    |

Adaptado (ELSISSY *et al.*, 2020; VARONESI, 2021)

Tabela 2 - Classificação de Gächter da artrite séptica bacteriana do joelho

| Estágio    | Achados artroscópicos                                         | Achados radiográficos                                   |
|------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>I</b>   | Opacidade do líquido, vermelhidão da membrana sinovial        | Sem alterações radiográficas                            |
| <b>II</b>  | Inflamação grave, deposição fibrinosa e pus                   | Sem alterações radiográficas                            |
| <b>III</b> | Espessamento da membrana sinovial, formação de compartimentos | Sem alterações radiográficas                            |
| <b>IV</b>  | Extensão da fibrose com infiltração da cartilagem             | Osteólise subcondral, possíveis erosões ósseas e cistos |

Adaptado (ELSISSY *et al.*, 2020)

Durante todo o tratamento do quadro infeccioso recomendam-se medidas fisioterápicas com objetivo de evitar contraturas, promover mobilização, manutenção ou ganho gradual de amplitude de movimentos (ELSISSY *et al.*, 2020).

O tratamento para artrite gonocócica depende da gravidade da doença e do quadro clínico. A hospitalização está indicada quando o diagnóstico não está bem definido, em pacientes com artrite purulenta franca ou com sintomas de difícil alívio. Pacientes com artrite gonocócica podem necessitar de períodos de tratamento mais longos e mais agressivo do que a infecções não disseminada (RICE *et al.*, 2015). Devido ao histórico de resistência a antimicrobianos da *N. gonorrhoeae*, o uso de penicilinas, tetraciclina e fluoroquinolonas não está mais recomendado (OLIVEIRA, 2000). O antimicrobiano de escolha é o Ceftriaxona 1g EV ou IM a cada 24 h por pelo menos 7 dias, associado com Azitromicina 1g via oral em dose única. A opção alternativa pode ser realizada com a Ceftizoxima ou Cefotaxima, ambos 1g EV a cada 8 h e associados com Azitromicina (BARDIN *et al.*, 2003). Assim com a Doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia, durante 7 dias, pode ser usada como alternativa à Azitromicina, juntamente com as cefalosporinas (VASCONCELOS *et al.*, 2019).

A melhora clínica para artrite gonocócica é rápida, dentro de 24-48 h do início da antibioticoterapia, o que ajuda na confirmação dos casos com diagnóstico presumido. O parceiro sexual, com contato até dois meses antes do diagnóstico, devem ser tratados tanto para *N. gonorrhoeae* como para clamídia. O antimicrobiano de escolha é a Ceftriaxona 250mg IM associado a Azitromicina 1g via oral, em dose única, ou a Doxiciclina 100mg duas vezes ao dia por 7 dias. Existem alguns relatos da recomendação de dose única de cefixima 400 mg via oral para tratar o parceiro, em casos que o Ceftriaxona não esteja disponível. Para aliviar a dor e evitar a articulação recorrente derrame, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais pode ser benéfico (RICE *et al.*, 2015). Na presença de derrame purulento, punção articular deve ser realizada. Drenagem aberta ou artroscópica pode ser indicada em raras situações. Pacientes que não melhoram apenas com antibióticos, provavelmente requerem cirurgia e drenagem das articulações afetadas (LOHANI *et al.*, 2016).

O tratamento precoce e adequado da artrite por TB é capaz de prevenir a perda de função e de mobilidade, além das sequelas de deformidades das articulações acometidas. A

abordagem de seleção da terapia para a TB pulmonar também se aplica às formas extrapulmonares. O Programa Nacional de Controle da Tuberculose acrescentou o Etambutol (E) ao esquema inicial, RHZ (Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida), com o objetivo de eliminar o risco de falência e de recidiva nos pacientes com resistência primária isolada à H ou à R (BRASIL, 2021; WHO, 2020). O Ministério da Saúde do Brasil propõe para casos novos e retratamento (recidiva e reingresso após abandono) de TB que apresentem doença em adultos e adolescentes ( $\geq 10$  anos de idade) consiste em dois meses de fase intensiva com Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamina (P) e Etambutol (E), por de 10 meses de manutenção com RH. (BRASIL, 2021). A espondilite tuberculosa resistente a drogas é um problema de saúde emergente. O teste de sensibilidade à droga é dificultado pela aquisição de amostras de tecido ou secreção. Aqueles casos de TB de uma articulação do quadril ou joelho que leva à osteoartrite secundária muitas vezes precisará de cirurgia de substituição articular para aliviar os sintomas do paciente (DOJODE *et al.*, 2018; LIAO *et al.*, 2017).

Nas artrites fúngicas para a obtenção de resultados terapêuticos mais favoráveis, recomenda-se a abordagem combinada do tratamento medicamentoso com o cirúrgico (VASCONCELOS *et al.*, 2019). Os antifúngicos para essas infecções incluem triazóis na sua formulação com ou sem flucitosina, o fluconazol, os novos triazólicos de amplo espectro (Itraconazol, Voriconazol e Posaconazol) a classe das equinocandinas (Caspofungina, Micafungina e Anidulafungina) e Anfotericina B (AFT) são os antifúngicos recomendados para o tratamento da principalmente da aspergilose invasiva, possuindo ação fungicida, enquanto as equinocandinas podem ser úteis, possuindo apenas efeito estático. Em 2003, o Voriconazol foi introduzido como opção de tratamento e, desde então, esse agente foi comprovado a droga de escolha, pois apresenta as características dos compostos azólicos, como hepatotoxicidade moderada e nefrotoxicidade menor em comparação com todas as anfotericinas formulações (ZHANG *et al.*, 2021; HERBRECHT *et al.*, 2003).

O Itraconazol tem absorção errática e diversas interações medicamentosas, sendo recomendado que seus níveis séricos sejam dosados após pelo menos duas semanas de uso, para se assegurar a adequada biodisponibilidade. O tempo de tratamento das artrites fúngicas é prolongado, as recidivas são relativamente comuns e o isolamento e identificação do fungo facilitam o manejo (BARITEAU *et al.*, 2014).

Na artrite fúngicas a intervenção cirúrgica deve ser feita a coleta de líquido sinovial e tecido sinovial para fins de cultura (PATTERSON *et al.*, 2016). O desbridamento aberto ou por artroscopia deve ser considerado nos casos de infecções confirmadas, pois melhoram a evolução com a terapêutica antifúngica (PAPPAS *et al.*, 2016; BUDERMAN & FLAHERTY, 2012).

### **3 – OBJETIVOS**

#### **3.1- Objetivo Geral**

- Descrever um relato de caso de artrite séptica bacteriana no joelho de indivíduo adulto.

#### **3.2- Objetivos Específicos**

- Realizar revisão não sistemática da literatura sobre a artrite séptica em indivíduos adultos assim como a manifestação na articulação do joelho, pontuando os aspectos clínicos, laboratoriais, tratamento e o desfecho.
- Descrever as principais manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da artrite séptica por *S. aureus* resistente a meticilina (oxacilina) MRSA.

## **4 – MATERIAIS E METÓDOS**

Foi realizado um relato de caso de um paciente adulto com suspeita inicial de artrite séptica desde a admissão hospitalar da história clínica até o seu desfecho clínico. As informações são decorrentes de consultas do paciente contendo dados sobre anamnese, exame físico e exames complementares, condutas clínica e cirúrgica descritas no prontuário do paciente.

Paralelamente, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nos idiomas inglês e português de artigos de revisão e relatos de caso sobre o tema em bibliotecas virtuais online como SciELO (Scientific Eletronic Library Online), PubMed (Public/Publisher MEDLINE) e LILACS (Literatura latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Google Acadêmico utilizando os descritores “knee septic arthritis”, “septic arthritis”, “Rheumatological effects”, “Arthritis”.

Foram incluídos artigos relevantes ao assunto, sendo utilizados critérios de inclusão como período de 2005 a 2022, idiomas português e inglês e temas sobre artrite séptica, manifestação musculoesquelética e os critérios de exclusão foram artigos fora do intervalo e idiomas não supracitados. Para ampliar os resultados as referências bibliográficas destes trabalhos foram analisadas e outros estudos de casos incluídos. Capítulos de livros, artigos de revisão e outros trabalhos analisando outros aspectos da artrite séptica assim com textos e sites oficiais também foram revisados.

## 5 – RESULTADO

Paciente E. V. S., masculino, 55 anos, residente de no município de Queimados no Estado do Rio de Janeiro, com atividade laboral de motorista, apresentando as comorbidades: HAS, doença vascular periférica, diabetes mellitus tipo 2 e hidrocefalia. Refere viagem de férias a cidade de Natal no Rio Grande do Norte, onde no dia 21/03/22, iniciou dor na articulação do joelho esquerdo, que intensificou no dia 23/03/22. Medicou-se por conta própria com Ibuprofeno 400mg e Dipirona 500mg por 2 dias com discreta melhora da dor, porém com dificuldade de deambulação. No dia 25/03, com a intensificação da dor, procurou serviço médico de pronto atendimento na cidade onde estava, no atendimento médico foi realizado infiltração com corticoide no joelho esquerdo, analgésico intramuscular e prescrição de AINE para casa. O paciente relatou que saiu do hospital andando e quase sem dor na articulação, conseguindo retornar ao Rio de Janeiro no dia 26/03/22. No dia 27/03/22, procurou o serviço de emergência de um hospital privado no município de Duque de Caxias, após avaliação médica já fora internado apresentando dor intensa no joelho esquerdo com sinais flogísticos, sem melhora com uso antiinflamatórios não esteroidais ou analgésico. Há 7 dias referiu infecção do trato urinário, com uso de Ciprofloxacino 500mg a cada 12 horas por 7 dias com melhora. O hemograma na admissão apresentou leucocitose  $14,3 \times 10^3 \mu\text{L}$  e PCR 42,6 mg/L Foi colhido material para hemocultura na emergência e iniciado empiricamente o antibiótico, Clindamicina 600mg a cada 8 horas, sem coleta de material da articulação do joelho.

- 29/03/22 – Foi realizado avaliação pelo serviço de ortopedia na unidade semi intensiva, com coleta de material articular de aspecto purulento. No período a tarde em regime de urgência foi realizada sinvectomia com lavagem extensa da articulação do joelho esquerdo, mantendo o uso do antibiótico Clindamicina (27/03 a 01/04) e Ciprofloxacino (29/03 a 01/04) e no resultado do exame de gram do líquido sinovial apresentou cocos gram positivos.
- 30/03/22- Realizado eletrocardiograma sem alterações. O exame de ecocardiografia que apresentou ventrículos esquerdo e direito com diâmetros cavitários, espessura normais e função sistólica global do ventrículo esquerdo preservada em repouso, regurgitação válvula mitral leve e refluxo de válvula tricúspide leve.
- 01/04/2022 - Com resultado das culturas do líquido sinovial (01/04/22) e hemocultura apresentando resultado positivo para o microrganismo isolado *Staphylococcus aureus*

(MRSA) (Tabela 3). Após resultado a cultura e antibiograma iniciou o uso do antimicrobiano Daptomicina 500mg endovenoso a cada 24 horas por 14 dias.

**Tabela 3: Resultado do Antibiograma de amostra de líquido sinovial – 01/04/22**

| Antimicrobiano             | Categoria     | CIM         |
|----------------------------|---------------|-------------|
| Benzilpenicilina           | Resistente    | $\geq 0,5$  |
| Ceftarolina                | Sensível      | 1           |
| Clindamicina               | Resistente    | $\geq 4$    |
| Daptomicina                | Sensível      | 0,5         |
| Eritromicina               | Sensível      | $\leq 0,25$ |
| Gentamicina                | Sensível      | $\leq 0,5$  |
| Levofloxacina              | Intermediário | $\leq 0,12$ |
| Linezolida                 | Sensível      | 2           |
| Oxacilina                  | Resistente    | $\geq 4$    |
| Rifampicina                | Sensível      | $\leq 0,03$ |
| Sulfametoxazol/Trimetropim | Sensível      | $\leq 10$   |
| Teicoplanina               | Sensível      | $\leq 0,5$  |
| Vancomicina                | Sensível      | 1           |

\* CIM – Concentração Inibitória Mínima

○ 02/04/22

Figura 1: Membro inferior esquerdo, paciente E. V. S., no dia 02/04/22



○ 06/04/22 – Realizado ressonância magnética no joelho e tornozelo. O tornozelo apresentou discreto aumento de sinal medular ósseo da fíbula com tênues focos de hipossinal em T1 e realce pelo meio de contraste, não podendo afastar, no contexto clínico a possibilidade de acometimento inflamatório e infeccioso associado. Discreta infiltração do subcutâneo e espessamento da pele junto a fíbula distal. Lesão irregular, lobulada com margens parcialmente definidas localizadas na região metadiafisária do fêmur esquerdo. O joelho apresentou áreas de degeneração do corpo e corno posterior do menisco medial associado a edema dos planos paramenisciais envolvendo os planos periligamentares da face medial do joelho. Volumoso derrame articular com extensão para o subcutâneo por meio da ruptura do retináculo lateral, espessamento periférico e

extensa infiltração líquida da gordura adjacente e com extensão para fossa poplíteia sugerindo sinovite.

- 07/04/22- Realizado de urgência nova sinvectomia com lavagem extensa da articulação do joelho esquerdo mantendo o uso de Daptomicina 500mg a cada 24horas e solicitação de acompanhamento com serviço de fisioterapia.

Figura 2: Membro inferior esquerdo, paciente E. V. S., no dia 06/04/22



- 14/04 – Realizado uma ultrassonografia na coxa esquerda, apresentando uma extensa coleção líquida purulento medindo 12,5 x 1,0 x 4,0cm e infiltração edematosas subcutânea na face lateral da coxa. Coletado material líquido da coxa esquerda para realização de cultura e antibiograma.
- 16/04 - Resultado positivo para o microrganismo isolado *Staphylococcus aureus* (MRSA) em 16/04/22 no líquido sinovial do joelho e na hemocultura MRSA (Tabela 4).

**Tabela 4: Resultado do Antibiograma de amostra de líquido sinovial – 16/04/22**

| Antimicrobiano             | Categoria     | CIM         |
|----------------------------|---------------|-------------|
| Benzilpenicilina           | Resistente    | $\geq 0,5$  |
| Ceftarolina                | Sensível      | 0,5         |
| Clindamicina               | Sensível      | 0,25        |
| Daptomicina                | Sensível      | 0,5         |
| Eritromicina               | Sensível      | $\leq 0,25$ |
| Gentamicina                | Sensível      | $\leq 0,5$  |
| Levofloxacina              | Intermediário | $\leq 0,25$ |
| Linezolida                 | Sensível      | 2           |
| Oxacilina                  | Resistente    | $\geq 4$    |
| Rifampicina                | Sensível      | $\leq 0,03$ |
| Sulfametoxazol/Trimetropim | Sensível      | $\leq 10$   |
| Teicoplanina               | Sensível      | $\leq 0,5$  |
| Vancomicina                | Sensível      | 1           |

\* CIM – Concentração Inibitória Mínima

- Realizada nova sinvectomia com lavagem extensa da articulação do joelho esquerdo mantendo o uso de Daptomicina endovenoso 500mg a cada 24horas por mais uma semana e solicitação de acompanhamento com serviço de fisioterapia
  
- 23/04/22– Paciente clinicamente estável, glicemias controladas, eupneico em ar ambiente com queixas álgicas melhores assim como mobilidade articular. Iniciado antimicrobiano Daptomicina 500mg endovenoso 01/04 (D1) com uso por 21 dias com alta hospitalar. Realizado prescrição de Sulfametoxazol 800mg + Trimetroprima 160mg a cada 12 horas por 3 semanas. Alta hospitalar

## 6 – DISCUSSÃO

A abordagem deste trabalho procurou descrever um caso de artrite séptica localizada no joelho de um paciente admitido em um hospital privado de alta complexidade e fazer uma revisão atualizada da literatura sobre o tema, buscando os aspectos mais relevantes da terapêutica.

No caso clínico descrito de artrite séptica no joelho, o paciente apresentava diabetes mellitus como principal comorbidade sendo este um importante fator de risco doença. Vale destacar que o paciente, anterior a admissão hospitalar, foi realizado uma injeção articular no joelho de corticoide no hospital anterior. Estudos demonstraram a associação com a artrite séptica, em relação ao comprometimento do sistema imunológico, comorbidades e afecção articular prévia e injeção intra-articular (ELSISSY *et al.*, 2020; VASCONCELOS *et al.*, 2019; HOROWITZ *et al.*, 2011; KHERANI *et al.*, 2007; MARGARETTEN *et al.*, 2007). Para tal procedimento, faz necessário a necessidade diagnóstico mais apurado, a fim de afastar tumores e infecções. São contraindicações absolutas para seu uso de injeção articular na suspeita de infecção, bacteremia, presença de prótese articular, lesão ou fratura recente, ulceração ou celulite periarticular, osteomielite adjacente e distúrbios de coagulação (GALIC *et al.*, 2000; CHENG *et al.*, 2012).

O relato de caso aborda paciente do sexo masculino. Estudos demonstraram não existir predominância quanto ao sexo, porém apresenta um discreto predomínio do sexo masculino, com redução da diferença na população idosa (VASCONCELOS *et al.*, 2019; GAVET *et al.*, 2005).

A artrite séptica acometeu apenas a articulação de um dos joelhos. Estudos apontam que o acometimento costuma ser monoarticular acometendo a maioria dos casos, no entanto, pode apresentar também sob forma poli articular em aproximadamente 22% dos pacientes (KENNEDY *et al.*, 2015). Apresentou-se de forma súbita, dolorosa, com derrame articular e limitação acentuada dos movimentos, conforme já descrito. A febre está presente em 40% a 60% dos pacientes, mas é um achado inespecífico (MCBRIDE *et al.*, 2019), entretanto o paciente estava em uso contínuo de antitérmico que pode ter um fator de confusão. No

entanto, idosos e pacientes com diabetes mellitus mal controlados podem apresentar-se afebris e assintomáticos (MORGAN *et al.*, 1996).

O paciente do relato teve como etiologia da artrite séptica o isolamento de MRSA (líquido sinovial). Dentre as etiologias associadas à artrite séptica, *S. aureus* tem sido o patógeno predominante responsável para 40%-50% dos casos, destes 6% a 22% dos casos foram identificados como MRSA, sugerindo o envolvimento frequente de MRSA em infecções ósseas e articulares (LATHA *et al.*, 2019; OKANO *et al.*, 2011). Estudos relataram que a artrite séptica por MRSA está associada classicamente a uma hospitalização de cursos mais longos onde a infecção das articulações tem uma maior probabilidade de ser tratadas inadequadamente. Um outro fato relevante deve-se ao aumento dos casos por MRSA adquirido na comunidade (CA-MRSA) onde essas infecções observadas acometem adultos, adustos jovens ou crianças sem histórico de internação ou outro fato de risco (ARNOLD *et al.*, 2006; MARTINEZ-AGUIAR *et al.*, 2004).

Um estudo para investigar a relação entre a positividade da cultura articular e a triagem nasal de MRSA na artrite séptica por MRSA, revelou que a triagem nasal de MRSA tem baixa sensibilidade (59%) e alta especificidade (96%) para artrite séptica por MRSA durante a admissão hospitalar (GOBAO *et al.*, 2020). A baixa correlação com a colonização por MRSA e artrite séptica nativa de MRSA pode ser em parte devido ao fato de que os espaços articulares são estruturas fechadas que normalmente não têm comunicação direta com a pele sobrejacente, onde o MRSA frequentemente coloniza. Além disso, a presença de MRSA nas narinas pode não ser totalmente representativa da colonização de MRSA em outras partes do corpo, como a pele, através da qual outros mecanismos de infecção podem ser introduzidos (ROSS *et al.*, 2017).

Outra forma de apoio ao diagnóstico, além da estabelecida na suspeita clínica, é através da realização de uma punção diagnóstica da articulação acometida, para verificação do aspecto líquido sinovial e celularidade. No relato de caso, o aspecto do líquido da punção apresentou com aspecto purulento. O líquido sinovial purulento com entre 50.000 e 150.000 células/ $\mu$ L com predomínio de polimorfonucleares (PMN), se caracteriza como líquido sinovial séptico (MILLER *et al.*, 2018). Couderc e colaboradores realizaram um estudo

prospectivo para determinar a sensibilidade e especificidade sinais clínicos e valores laboratoriais em suspeita de artrite séptica. A análise multivariada revelou que nenhum sinal clínico ou exame laboratorial isolado (excluindo cultura positiva do líquido sinovial) é conclusivo para o diagnóstico de artrite séptica. O único achado clínico que eles estão associados a um diagnóstico da artrite séptica foi calafrios (COUDERC *et al.*, 2015).

Na suspeita de artrite séptica recomenda-se realizar os exames laboratoriais como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR), os quais podem estar elevados (LI *et al.*, 2004). Situação descrita no relato de caso, onde o VHS e PCR demonstraram-se aumentados. Deve-se levar em conta que, em situações clínicas não infecciosas, esses marcadores também se elevam. Nos casos confirmados de artrite séptica podem ser úteis na monitorização da resposta terapêutica. Hemoculturas devem ser obtidas e possuem taxas de positividade em torno de 50%. O hemograma, embora inespecífico, pode revelar leucocitose (GOLDENBERG *et al.*, 2020). O paciente do apresentou hemograma com leucocitose.

A aspiração conjunta com sinovial a análise de fluidos por meio do exame de cultura é essencial, para identificação etiológica do agente bacteriano, assim como a indicação terapêutica do antimicrobiano (GOLDENBERG *et al.*, 2020; VASCONCELOS, 2019; MATHEWS *et al.*, 2010). Foi realizado cultura de líquido sinovial em dois momentos distintos do paciente do relato, foi coletado sendo que no primeiro momento antes do início do tratamento e no terço final do uso do antimicrobiano.

Investigação por imagem pode ser realizada por diversas técnicas como radiografia simples, ultrassonografia, cintilografia óssea, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Estas modalidades, embora avaliem a integridade da articulação, a presença e a extensão de inflamação, não oferecem de forma acurada a distinção entre infecção e inflamação (VASCONCELOS, 2020). No paciente do relato foram realizados os exames de imagem como a ressonância magnética do joelho e ultrassonografia, com resultados compatíveis de atrite séptica.

O manejo do paciente envolveu inicialmente antibioticoterapia empírica (após coleta de material para cultura) na suspeita de artrite séptica, que pode ser adequada de acordo com os achados laboratoriais (SHARFF *et al.*, 2013). Sendo apropriado obtenção amostras da hemocultura e o líquido sinovial antes do início do antimicrobiano (NADE, 2003). A maioria das recomendações em relação aos esquemas iniciais de antimicrobianos tem atualmente como base a opinião de especialistas. Sendo este usado como critério de recomendação baseado na suspeita organismos e a flora comum de uma determinada região (SHARFF *et al.*, 2013; CLERC *et al.*, 2011; MATHEWS *et al.*, 2010). Após o resultado da cultura e antibiograma, o paciente do relato, fez uso do antimicrobiano indicado na literatura para MRSA (ELSISSY *et al.*, 2020; VARONESI, 2021). A duração ideal do tratamento com antibióticos permanece incerta (MATHEWS *et al.*, 2010). Neste paciente do relato, foi seguido recomendações que afirmam que no quadro de bacteremia, mas sem evidência de endocardite infecciosa, uso de antibioticoterapia parenteral que é geralmente prescrita por quatro semanas. Mas, se não houver evidência de bacteremia ou endocardite, pode ser utilizado por duas semanas de antibioticoterapia parenteral seguidas de duas semanas oral. No entanto, a decisão deve ser tomada com base no padrão de sensibilidade do organismo e na avaliação clínica (MATHEWS *et al.*, 2010).

Associado ao uso de antimicrobiano o paciente do relato, realizou drenagem da articulação do joelho, pois na artrite séptica aguda é uma emergência ortopédica e atrasos no tratamento pode resultar em degradação articular, osteonecrose e instabilidade na articulação (HUNTER *et al.*, 2015). Os objetivos do tratamento cirúrgico incluem descompressão, lavagem, desbridamento, e, em alguns casos, sinovectomia (SCHRODER *et al.*, 2016). Existe um debate sobre a melhor método cirúrgico para atingir essas metas. As opções atualmente incluem aberto tratamento por cirúrgico como: artrotomia, artroscopia desbridamento ou agulha fechada em série aspiração (ELSISSY *et al.*, 2020; PERES *et al.*, 2016; BOHLER *et al.*, 2016; AIM *et al.*, 2015). Ravindran e colaboradores realizou estudo comparando retrospectivamente pacientes que receberam tratamento não cirúrgico com aspiração seriada com agulha fechada com pacientes que receberam tratamento cirúrgico (artroscopia ou artrotomia com lavagem articular) para artrite séptica comprovada por cultura artrite. Os resultados apontaram que o grupo de tratamento não cirúrgico tendeu a maiores chances de

recuperação completa em comparação com o grupo de tratamento cirúrgico, mas esse achado não foi significativo (RAVINDRAN *et al.*, 2009).

Em suma, o paciente do estudo foi avaliado de maneira geral, sendo levado em consideração o quadro clínico apresentado, associado com as comorbidades e fatores de risco para infecção. O diagnóstico clínico apoiado nos exames complementares (laboratoriais, cultura do líquido sinovial, exames de imagem) e início de antimicrobiano empírico oportuno com e posterior a adequação, baseado no antibiograma, tudo promoveu um manejo terapêutico com resultados positivos na debelação do processo infeccioso na articulação do joelho. Consequentemente uma melhora clínica que acarretou alta hospitalar do paciente em pouco mais de três semanas de tratamento.

## 7 – CONCLUSÃO

Artrite séptica bacteriana aguda do joelho é uma emergência ortopédica que requer diagnóstico mais breve possível.

Pacientes com diabetes e história de injeções de corticosteroides na articulação tem risco aumentado de artrite séptica.

O diagnóstico é melhor alcançado pela associação da apresentação clínica do paciente, conhecimento dos fatores de risco e valores laboratoriais.

Quando alta suspeita de artrite séptica existe, é fundamental obter hemoculturas e cultura de material aspirado do líquido sinovial como identificação do agente etiológico e direcionar a terapêutica antimicrobiana.

O *S. aureus* representa um dos patógenos mais frequentemente isolados, aumento envolvimento de MRSA nos casos de artrite séptica.

O tratamento imediato é essencial, esse inclui o início de antibióticos em além de do tratamento cirúrgico ou artroscópico quando for necessário.

Alta suspeita clínica, avaliação diagnóstica completa, além ao início precoce de cuidados médicos são essenciais para a gestão terapêutica bem-sucedida da artrite séptica do joelho.

## 8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. AIM F, DELAMBRE J, BAUER T, HARDY P. **Efficacy of arthroscopic treatment for resolving infection in septic arthritis of native joints.** Orthop Traumatol Surg Res. 2015 Feb;101(1):61-4. Epub Jan 23, 2015.
2. ALMEIDA SCL, JOAQUIM LF, SCHWARTZMANN PV, RORIZ-FILHO JS, MORIGUTI JC. **Avaliação do paciente com artrite.** Medicina (Ribeirão Preto).;43:283-91, 2010.
3. ANDREASEN RA, ANDERSEN NS, JUST SA, CHRISTENSEN R, HANSEN I. **Prognostic factors associated with mortality in patients with septic arthritis: a descriptive cohort study.** Scand J Rheumatol. Jan;46(1):27-32, 2017.
4. ARNOLD SR, ELIAS D, BUCKINGHAM SC, THOMAS ED, NOVAIS E, ARKADER A, et al., **Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus.** J Pediatr Orthop.;26(6):703-8, 2006.
5. ARROZ PA **Gonococcal arthritis (disseminated gonococcal infection)** Infect Dis Clin North Am. 2005; 19 (4):853-861. doi: 10.1016/j.idc..07.003, 2005.
6. BARDIN T. **Gonococcal arthritis.** Best Pract Res Clin Rheumatol Apr;17(2):201-8, 2003.
7. BARITEAU JT, WARYASZ GR, MCDONNELL M, FISCHER SA, HAYDA RA, BORN CT. **Fungal osteomyelitis and septic arthritis.** J Am Acad Orthop Surg.;22:390-401, 2014.
8. BOHLER C, DRAGANAM, PUCHNER S, WINDHAGER R, HOLINKA J. **Treatment of septic arthritis of the knee: a comparison between arthroscopy and arthrotomy.** Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. Oct;24(10):3147-54. Epub 2015 May 28, 2016.
9. BORZIO R, MULCHANDANI N, PIVEC R, KAPADIA BH, LEVEN D, HARWIN SF, URBAN WP. **Predictors of septic arthritis in the adult population.** Orthopedics. 2016 Jul 1;39(4):e657-63. Epub Jun 13, 2016.
10. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil** Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
11. BUDERMAN EM, FLAHERTY JB. **Fungal infections of bone and joint.** In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB. Kelley's textbook of rheumatology. 9th. ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
12. BURNS JE, GRAF EH. **The brief case: disseminated Neisseria gonorrhoeae in an 18-Year-Old female.** J Clin Microbiol;56(4), 2018.

13. CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Sexually transmitted disease surveillance 2016**. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2017.
14. CHEN CH, CHEN YM, LEE CW, et al. **Early diagnosis of spinal tuberculosis**. J Formos Med Assoc.;115:825-36, 2016.
15. CHENG OT, SOUZDALNITSKI D, VROOMAN B, CHENG J. **Evidence-based knee injections for the management of arthritis**. Pain Med; 13(06):740–753, 2012.
16. CHAPMAN SW, DISMUKES WE, PROIA LA, BRADSHAW RW, PAPPAS PG, THRELKELD MG, et al. **Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America**. Clin Inf Dis.;46:1801-12, 2008.
17. CLERC O, PROD'HOM G, GREUB G, ZANETTI G, SENN L. **Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy**. J Antimicrob Chemother. 2011 May;66(5):1168-73. Epub 2011.
18. COSTA I, LIMA F, YOSHINARI N. **Artrite infecciosa. Reumatologia para o clínico**. 2ª edição. Roca;. p. 309-18, 2011.
19. COUDERC M, PEREIRA B, MATHIEU S, SCHMIDT J, LESENS O, BONNET R, SOUBRIER M, DUBOST JJ. **Predictive value of the usual clinical signs and laboratory tests in the diagnosis of septic arthritis**. CJEM. Jul;17(4):403-10, 2015.
20. DUBOST JJ, SOUBRIER M, DE CHAMPS C. **Septic arthritis streptococcal in adults. Study of 55 cases with literature review**. Joint Bone Column; 71 :303–11, 2004.
21. ELSISSY JG, LIU JN, WILTON PJ, NWACHUKU I, GOWD AK, AMIN NH. **Bacterial Septic Arthritis of the Adult Native Knee Joint: A Review**. JBJS Rev.;8(1): 2020.
22. ECDC. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Annual Epidemiological Report 2016 – Gonorrhoea**. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016.
23. GALI JC, CAETANO EB, SANTORO AG, RODRIGUES LMR, SILVA MF. As infiltrações são mesmo prejudiciais?. Rev Bras Ortop.;35(5): 2000.
24. GAMALETSSOU MN, RAMMAERT B., BUENO MA, SIPSAS NV, MORIYAMA B., KONTOYIANNIS DP, ROILIDES E., ZELLER V., TAJ-ALDEEN SJ, HENRY M., et al., **Arthritis by Aspergillus: Analysis of clinical manifestations, diagnosis and treatment of 31 reported cases**. Med. Mycol. ; 55 :246-254, 2017.
25. GAVET F, TOURNADRE A, SOUBRIER M, RISTORI JM, DUBOST JJ. **Septic arthritis in patients aged 80 and older: a comparison with younger adults**. J Am Geriatr Soc Jul;53(7):1210-3, 2005.

26. GOBAO, VALERIE C et al., **Risk Factors, Screening, and Treatment Challenges in Staphylococcus aureus Native Septic Arthritis**. Open forum infectious diseases vol. 8,1 ofaa593. 18 Dec. 2020.
27. GOLDENBERG, DON L. SEXTON, DANIEL J. **Septic arthritis in adults**. Post TW, ed. UpToDate, 2015.
28. GUPTA MN, STURROCK RD, FIELD M. **Prospective comparative study of patients with culture proven and high suspicion of adult onset septic arthritis**. Ann Rheum Dis.; 62(4):327–31, 2003.
29. HASSAN AS, RAO A, MANADAN AM, BLOCK JA. **Peripheral Bacterial Septic Arthritis: Diagnostic and Treatment Review**. J Clin Rheumatol. dec; 23 (8):435-442, 2017.
30. HENRY MW, MILLER AO, WALSH TJ, BRAUSE BD. **Fungal musculoskeletal infections**. Infect Dis Clin N Am.;31:353-68, 2017.
31. HILL SA, MASTERS TL, WACHTER J. **Gonorrhea - an evolving disease of the new millennium**. Microb Cell;3(9):371–89, 2016.
32. HOGAN JI, HURTADO RM, NELSON SB: **Mycobacterial musculoskeletal infections**. Infect Dis Clin North Am., 31:369-382, 2017.
33. HOROWITZ DL, KATZAP E, HOROWITZ S, BARILLA-LABARCA ML. **Septic arthritis approach**. I'm Fam's doctor. September 15, 84(6):653-60, 2011.
34. HUNTER JG, GROSS JM, DAHL JD, AMSDELL SL, GORCZYCA JT. **Risk factors for failure of a single surgical debridement in adults with acute septic arthritis**. J Bone Joint Surg Am. Apr 1;97(7):558-64, 2015.
35. KANG W, YU J, DU J. **The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: a large-scale multicenter observational study**. Plos One. ; 15 :0, 2020.
36. KENNEDY N, CHAMBERS ST, NOLAN I, GALLAGHER K, WERNO A, BROWNE M. **Native joint septic arthritis: epidemiology, clinical features, and microbiological causes in a New Zealand population**. J Rheumatol.;42(12):2392–7, 2015.
37. KOHLI R, SUSAN H. **Fungal arthritis and osteomyelitis**. Infect Dis Clin N Am.;19:831-51. 2005.
38. KOUTSERIMPAS C., ZERVAKIS SG, MARAKI S., ALPANTAKI K., IOANNIDIS A., KOFTERIDIS DP, SAMONIS G. **Candida non-albicans prosthetic joint infections: A systematic review of treatment**. World J. Clin. Cases. ; 7 :1430-1443, 2019.

39. KOUTSERIMPAS, C.; CHAMAKIOTI, I.; ZERVAKIS, S.; RAPTIS, K.; ALPANTAKI, K.; KOFTERIDIS, D.P.; VRIONI, G.; SAMONIS, G. **Non-Candida Fungal Prosthetic Joint Infections**. *Diagnostics*, 11, 1410, 2021.
40. LATHA T, ANIL B, MANJUNATHA H, CHIRANJAY M, ELSA D, BABY N. **MRSA: the leading pathogen of orthopedic infection in a tertiary care hospital, South India**. *Afr Health Sci.*;19(1):1393–401, 2019.
41. LEONARD M, BLUMBERG H. **Musculoskeletal tuberculosis**. *Microbiol Spectrum*. 2017;5:TNMI7-0046, 2017.
42. LI SF, HENDERSON J, DICKMAN E, DARZYNKIEWICZ R. **Laboratory tests in adults with monoarticular arthritis: can they rule out a septic joint?** *Acad Emerg Med*. Mar;11(3):276-80, 2004.
43. LIAO Q, SHEPHERD JG, HASNIE S. **Mycobacterium tuberculosis of the elbow joint** . *BMJ Case Rep.*, 6:bcr2017222735, 2017.
44. LOHANI S, NAZIR S, TACHAMO N, PATEL N. **Disseminated gonococcal infection: an unusual presentation**. *J Community Hosp Intern Med Perspect*;6 (3):31841, 2016.
45. LONG B, KOYFMAN A, EVALUATION GOTTLIEB M. **Management of Septic Arthritis and its mimics in the emergency department**. *West J Emerg Med.*;20(2):331–41, 2019.
46. KHAN F, ABU-KHATTABM, BAAGAR K,MOHAMED SF, ELGENDY I, ANAND D, et al. **Characteristics of patients with definite septic arthritis at Hamad general hospital, Qatar: a hospital-based study from 2006 to 2011**. *Clin Rheumatol.*;32(7):969–73, 2013.
47. MARGARETTEN ME, KOHLWES J, MOORE D, BENT S. **Does this adult patient have septic arthritis?** *JAMA*. Apr 04; 297(13):1478-88, 2007.
48. MARTÍNEZ-AGUILAR G, AVALOS-MISHAAN A, HULTEN K, HAMMERMAN W, MASON EO JR, KAPLAN SL. **Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin susceptible Staphylococcus aureus musculoskeletal infections in children**. *Pediatr Infect Dis J*. 23(8):701–6, 2004.
49. MATHEWS CJ, KINGSLEY G, FIELD M, JONES A, WESTON VC, PHILLIPS M, WALKER D, COAKLEY G. **Management of septic arthritis: a systematic review**. *Ann Rheum Dis*. Apr;66(4):440-5, 2007.
50. MATHEWS CJ, WESTON VC, JONES A, FIELD M, COAKLEY G. **Bacterial septic arthritis in adults**. *Lancet.*;375(9717):846–55, 2010.
51. MCBRIDE S, MOWBRAY J, CAUGHEYW,WONG E, LEUY C, SIDDIQUI A. **Epidemiology, management and outcomes of large and small native joint septic arthritis in adults**. *Clin Infect Dis.*;70:271–9, 2019.

52. MILLER JM, BINNICKER MJ, CAMPBELL S, et al.,: **A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018.** Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis., 67:e1-e94, 2018.
53. MINGUEZ S, MOLINOS S, MATEO L. **Septic arthritis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in adults.** Reumatol Clin. ;11(novembro-dezembro (6)):381–386, 2015.
54. MORGAN DS, FISHER D, MERIANOS A, CURRIE BJ. **An 18 year clinical review of septic arthritis from tropical Australia.** Epidemiol Infect Dec;117(3):423-8, 1996.
55. NADE S. **Septic arthritis.** Best Pract Res Clin Rheumatol. Apr;17(2):183-200, 2003.
56. NOVATNACK ES, PROTZMAN NM, KANNANGARA S, BUSCH MF: **Elbow mycobacterium tuberculosis in America .** J Glob Infect Dis., 7:44-45, 2015.
57. OHL CA. **Infectious arthritis of native joints.** In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7.ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier;; p. 1443-56, 2010.
58. OKANO T, ENOKIDA M, OTSUKI R, HAGINO H, TESHIMA R. **Recent trends in adultonset septic arthritis of the knee and hip: retrospective analysis of patients treated during the past 50 years.** J Infect Chemother.;17(5):666–70, 2011.
59. OLIVEIRA GP, HAJJAR LA, BRAZ TM. **Gonorrhea.** Rev Soc Bras Med Trop Sep-Oct;33(5):451-64. Portuguese, 2000.
60. PAPPAS PG, KAUFFMAN CA, ANDES DR, CLANCY CJ, MARR KA, OSTROSKY-ZEICHNER L, et al., **Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Disease Society of America.** Clin Inf Dis.;62:409-17, 2016.
61. PATEL A, CALFEE RP, PLANTE M, FISCHER SA, ARCAND N, BORN C. **Methicillin-resistant staphylococcus aureus in orthopedic surgery.** J Bone Joint Surg Br.; 90 (11):1401–1406, 2008.
62. PATTERSON TF, THOMPSON GR, DENNING DW, FISHMAN JA, HADLEY S, HERBRECHT R, et al., **Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society fo America.** Clin Inf Dis.;63:433-42, 2016.
63. PERES LR,MARCHITTO RO, PEREIRA GS, YOSHINO FS, DE CASTRO FERNANDES M, MATSUMOTO MH. **Arthrotomy versus arthroscopy in the treatment of septic arthritis of the knee in adults: a randomized clinical trial.** Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. Oct;24(10):3155-62, 2016.

64. PÉREZ-CANTERO A., LÓPEZ-FERNÁNDEZ L., GUARRO J., CAPILLA J. **Azole Resistance Mechanisms in Aspergillus: Update and Recent Advances.** Int. J. Antimicrob. Agents. ; 55 :105807. 2020.
65. PLEŞEA IE, ANUŞCA DN, PROCOPIE I, et al. **The clinical-morphological profile of bone and joints tuberculosis – our experience in relation to literature data.** Rom J Morphol Embryol.;58:887-907, 2017.
66. RAHMAN J, PATEL A, LAM F. **Primary tuberculosis of the elbow joint: a case report .** Musculoskeletal Care, 14:166-168, 2016.
67. RAVINDRAN V, LOGAN I, BOURKE BE. **Medical vs surgical treatment for the native joint in septic arthritis: a 6-year, single UK academic centre experience.** Rheumatology (Oxford). Oct;48(10):1320-2, 2009.
68. RICE PA. **Gonococcal arthritis (disseminated gonococcal infection).** Infect Dis Clin North Am;19(4):853–61, 2005.
69. RODRIGUEZ-TAKEUCHI SY, RENJIFO ME, MEDINA FJ. **Extrapulmonary tuberculosis: pathophysiology and imaging findings.** Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. ; 39 :2023-2037, 2019.
70. ROSEN A, LECOMTE MD, OSSIANI M, PIRAN A. **Imaging of infection. In: Imaging of arthritis and metabolic bone disease.** 1st ed. Mosby;. p314-39, 2009.
71. ROSS JJ, DAVIDSON L. **Resistant to methicillin Staphylococcus aureus septic arthritis: an emerging clinical syndrome.** Rheumatology (Oxford). ; 44 (9):1197-1198, 2005.
72. ROSS JJ, SALTZMAN CL, CARLING P. **Pneumococcal septic arthritis: review of 190 cases.** Clin Infect Dis ; 36 :319–27, 2003.
73. ROSS JJ. **Septic arthritis of native joints.** Infect Dis Clin North Am; 31:203–18, 2017.
74. RYAN MJ, KAVANAGH R, WALL PG. **Bacterial joint infections in England and Wales: analysis of bacterial isolates over a four-year period.** Br J Rheumatol ; 36 :370–3, 1997.
75. SCHRODER JH, KR UGER D, PERKA C, HUFELAND M. **Arthroscopic treatment for primary septic arthritis of the hip in adults.** Adv Orthop. Oct 5; 2016.
76. SHAH K, SPEAR J, NATHANSON LA, MC CAULEY J, EDLOW JA. **Does the presence of Crystal arthritis rule out septic arthritis?** J Emerg Med.;32(1):23–6, 2007.
77. SHARFF KA, RICHARDS EP, TOWNES JM. **Clinical management of septic arthritis.** Curr Rheumatol Rep. Jun;15(6):332, 2013.

78. SHIRTLIFF ME, MADER JT. **Acute septic arthritis.** Clin Microbiol Rev. Oct;15(4):527-44. 2002.
79. SINGH JA, YU S. **The burden of septic arthritis in U.S. hospitalization: A national study.** PLoS One. ; 12 (8):e0182577, 2017.
80. SMITH IDM, MILTO KM, DOHERTY CJ, AMYES SGB, SIMPSON AHRW, HALL AC. **A potential key role for staphylococcus aureus alpha-hemolymolysis in mediating the death of conndrocytes in septic arthritis.** Res bone joint. Jul; 7(7):457-467, 2018.
81. STIRLING P, FAROUG R, AMANAT S, AHMED A, ARMSTRONG M, SHARMA P, QAMRUDDIN A. **Falsenegative rate of gram-stain microscopy for diagnosis of septic arthritis: suggestions for improvement.** Int J Microbiol. Feb 83085713, 2014.
82. TOM S. **Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology.** 2-volume set. 10. ed. J Rheumatol.;44:964, 2017.
83. VASCONCELOS, J T ., et al., **Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia.** 1. ed. Barueri [SP]: Manole, 2019.
84. VIDAURRAZAGA MM, PERLMAN DC. **A case of purulent gonococcal arthritis.** IDCases;19:e00662, 2019.
85. VISSER S, TUPPER J. **Septic until proven otherwise: approach and treatment of septic joint in adult patients.** Can Fam Doctor. April; 55 (4):374-5, 2009.
86. WU CJ, HUANG CC, WENG SF, CHEN PJ, HSU CC, WANG JJ, GUO HR, LIN HJ. **Septic arthritis significantly increased long-term mortality in geriatric patients.** BMC Geriatr. August 9; 17 (1):178, 2017.
87. YAZICI A, KAYAN G, YAYLACI S, et al.,: **Tuberculous arthritis of the elbow joint: a case report .** Eur J Rheumatol., 3:142-143, 2016.
88. YOON, P.W.; SONG, J.H.; YOON, K.S.; CHANG, J.S.; KIM, H.J.; RHYU, K.H. **Aspergillus Septic Arthritis of the Hip in an Immunocompetent Middle-aged Female with Undiagnosed Recurrent Pulmonary Aspergillosis.** Hip Pelvis, 27, 196–200, 2015.
89. ZHANG, J.; DEBETS, A.J.M.; VERWEIJ, P.E.; SNELDERS, E. **Azole-Resistance Development; How the Aspergillus fumigatus Lifecycle Defines the Potential for Adaptation.** J. Fungi, 7, 599. 2021

## 9 – ANEXOS

### Anexo 1 - Resultado de exames laboratoriais do paciente E.V.S.

|                          | 26/mar  | 27/mar   | 28/mar     | 30/mar     | 04/abr     | 10/abr  | 16/abr  | 20/abr  | 23/abr  |
|--------------------------|---------|----------|------------|------------|------------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Hemoglobina</b>       | 10      | 9,9      | 10         | 10         | 9          | 9,1     | 8,8     | 7,5     | 7,1     |
| <b>Hematócrito</b>       | 37,6    | 38,5     | 40,4       | 40,4       | 37         | 35      | 30      | 25      | 32,3    |
| <b>Leucócitos</b>        | 15.300  | 14.300   | 12.400     | 12.100     | 11.000     | 12.700  | 13.800  | 10.500  | 9.600   |
| <b>Plaquetas</b>         | 123.000 | 140.000  | 166.000    | 183.000    | 250.000    | 430.000 | 480.000 | 550.000 | 678.000 |
| <b>PCR</b>               | 87,3    | 83,6     |            |            |            |         |         |         |         |
| <b>Ureia</b>             | 63      | 40       | 48         | 45         | 40         |         |         |         |         |
| <b>Creatinina</b>        | 0.83    | 0.47     | 0.45       | 0.45       | 0.45       |         |         |         |         |
| <b>Sódio</b>             | 135     | 136      | 137        | 137        | 137        | 136     | 135     | 137     | 137     |
| <b>Potássio</b>          | 4.8     | 4.8      | 4.9        | 4.9        | 4.9        | 4.8     | 4,5     | 4,5     | 4.3     |
| <b>Cálcio</b>            | 1.14    |          |            |            |            |         |         |         |         |
| <b>Ca iônico</b>         |         | 1.15     | 1.07       | 1.07       | 1.07       |         |         |         |         |
| <b>Fósforo</b>           |         |          | 3.9        | 3.9        | 3.9        |         |         |         |         |
| <b>Magnésio</b>          |         |          | 1.9        | 1.9        | 1.9        | 1.9     | 1.9     | 1.9     | 1.8     |
| <b>Bilirrubina total</b> |         | 0.67     | 0.64       | 0.64       | 0.64       |         |         |         |         |
| <b>BD/BI</b>             |         | 0.49/0.1 | 0.58/ 0.06 | 0.58/ 0.06 | 0.58/ 0.06 |         |         |         |         |
| <b>PCR-T</b>             | 33.1    | 33.6     | 42.6       | 42.6       | 42.6       | 30      | 25      | 13      | 14      |
| <b>Lactato</b>           | 1.2     | 0.7      | 1.9        | 1.9        | 1.9        |         |         |         |         |