



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA - UFDPAr
BACHARELADO EM MEDICINA

JOÃO CÉSAR FERNANDES LIMA

**DESENVOLVIMENTO DE ARTRITE APÓS COVID-19: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

PARNAÍBA-PI

Janeiro de 2024

JOÃO CÉSAR FERNANDES LIMA

**DESENVOLVIMENTO DE ARTRITE APÓS COVID-19: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada ao curso de Bacharelado
em Medicina da Universidade
Federal do Delta do Parnaíba como
requisito para conclusão e aprovação
da graduação

Orientador: Prof Me. Deodato
Narciso de Oliveira Castro Neto.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos incluídos na revisão a partir dos resultados nas bases de dados, Parnaíba, Piauí, 2024.....11

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos conforme título, autores e ano, indivíduos/ tempo pós-covid-19, apresentação clínica, característica da artrite, tratamentos e prognóstico/resultados.....14

RESUMO

OBJETIVOS: realizar uma análise bibliográfica ampla sobre o padrão de acometimento articular e a eficácia do tratamento implementado para a artrite pós-COVID-19. **MÉTODOS:** Este estudo se trata de uma Revisão Sistemática de Literatura que foi conduzida de acordo com as recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). As buscas nas bases de dados foram realizadas no período de junho a agosto de 2023 nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Public Medical Literature Analysis Online* (PUBMED) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). **RESULTADOS:** 13 artigos foram incluídos nesta revisão, coletivamente os 13 estudos incluídos, sendo 11 relatos de caso e duas series de caso, descrevem o caso de 15 pacientes com manifestações de artrite viral inflamatória após infecção por SARS-CoV-2. Os casos variaram quando considerada a localização reumatológica, em oito indivíduos a apresentação foi monoarticular, enquanto nos outros sete as manifestações ocorreram em mais de uma articulação. Na maioria dos casos (n=8) a artrite acometeu articulação dos membros inferiores, sendo o joelho a articulação mais afetada. O tratamento medicamentoso utilizado nos estudos incluídos se deu pelo uso de analgésicos, corticoides e Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINE). Após o término do tratamento ou em um período de até quatro semana a maioria dos casos apresentou melhora dos sintomas e resolução da artrite.

PALVRAS-CHAVE: Artrite; COVID-19; Artrite Reativa; Inflamação; Síndrome Pós-COVID-19

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	7
METODOLOGIA.....	9
RESULTADOS	10
DISCUSSÃO	23
CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS	27
ANEXOS	29

INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19 foi um marco da sociedade contemporânea que trouxe mudanças complexas na forma como as sociedades se organizam e como as pessoas se relacionam (Maciel; Castro-Silva; Farias, 2020). Em todo o mundo, a COVID-19 foi responsável por mortes, sobrecarga dos sistemas de saúde, sofrimento psicológico, entre outros efeitos deletérios. O fim da emergência em saúde, decretada em 5 de maio de 2023, entretanto, não foi capaz de afastar os impactos gerados sobre a vida das pessoas, de forma direta ou indireta (Ioannidis, 2022).

Atualmente, a COVID-19 não representa de forma direta uma condição que gera pressão sobre os sistemas de saúde nem corresponde a uma causa importante de óbitos, quando comparada a outras condições. Isto ocorreu, sobretudo, porque a mobilização global para o enfrentamento da doença permitiu o rápido desenvolvimento e disponibilização de vacinas para a população, levando a uma drástica redução no número de casos graves e possibilitando que os serviços de saúde fossem capazes de lidar de forma mais eficiente com os doentes (Nguyen *et al.*, 2023).

Atualmente, vencido o estado de emergência, passaram a ter mais evidência e relevância os efeitos a longo prazo da infecção pelo SARS-CoV-2. A literatura científica atual denomina como “COVID longo”, ou “Síndrome pós-COVID”, o conjunto de sintomas apresentados por pacientes após a resolução do quadro agudo da infecção. Descreve-se na literatura atual sintomas como dispneia persistente, fadiga, dificuldade cognitiva, dores musculares e articulares, entre outros (Carod Artal, 2021).

A artrite é classicamente definida como o desenvolvimento de um processo inflamatório em articulações, quadro que pode ser primário, ou seja, consequência de um acometimento diretamente articular, ou secundário, como consequência a processos de adoecimento sistêmico (Singh; Vogelgesang, 2017). A etiologia do quadro de artrite é bastante variado, e as causas virais correspondem a aproximadamente 1% de todos os casos documentados, com variações dependentes da localização geográfica e climática (Parisi *et al.*, 2020).

O acometimento articular foi descrito na literatura pouco tempo após o início da pandemia da COVID-19 por estudos que analisaram casos de pacientes que se recuperaram da infecção aguda (Ono *et al.*, 2020; SARICAOGLU; HASANOGLU; GUNER, 2021). Quadros de artrite desenvolvidos após a COVID-19 logo de início

chamaram a atenção por sua frequência e relevância clínica para os pacientes acometidos, gerando dor em escala importante e limitação para a execução de atividades de vida diária. Além da dor, a clínica da artrite pós-COVID-19 logo de início se caracterizou pela ocorrência concomitante de limitação do movimento e edema com duração prolongada (Parisi *et al.*, 2020). A literatura atual descreve o quadro como capaz de reduzir a capacidade de trabalho e gerar sofrimento ao paciente, o que justifica a necessidade de entendimento da fisiopatologia do acometimento articular pós-COVID-19 e de quais abordagens terapêuticas são capazes de reverter o quadro (Kocyigit; Akyol, 2021).

Desse modo, dada a relevância clínica e epidemiológica da artrite como complicação desenvolvida após a infecção pelo SARS-CoV-2, o presente estudo tem como objetivo realizar uma análise bibliográfica ampla sobre o padrão de acometimento articular e a eficácia do tratamento implementado para a artrite pós-COVID-19.

METODOLOGIA

Este estudo se trata de uma Revisão Sistemática de Literatura que foi conduzida de acordo com as recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) para identificação e seleção dos estudos (referência) a fim de investigar as relações entre o surgimento de artrite após a infecção pelo SARS-CoV-2 bem como formas de tratamento e prognóstico.

Para a busca bibliográfica foram utilizadas as bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Public Medical Literature Analysis Online* (PUBMED) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). As pesquisas foram feitas utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e os Títulos de Assuntos Médicos (do inglês *Medical Subject Headings - MeSH*): *Arthritis, post-viral arthritis, COVID-19, SARS-CoV-2*. Com o objetivo de sistematizar e ampliar as buscas, foram utilizados os operadores booleanos "AND" e "OR", o que permitiu o acesso a todos os estudos que se enquadrassem na temática proposta de forma específica.

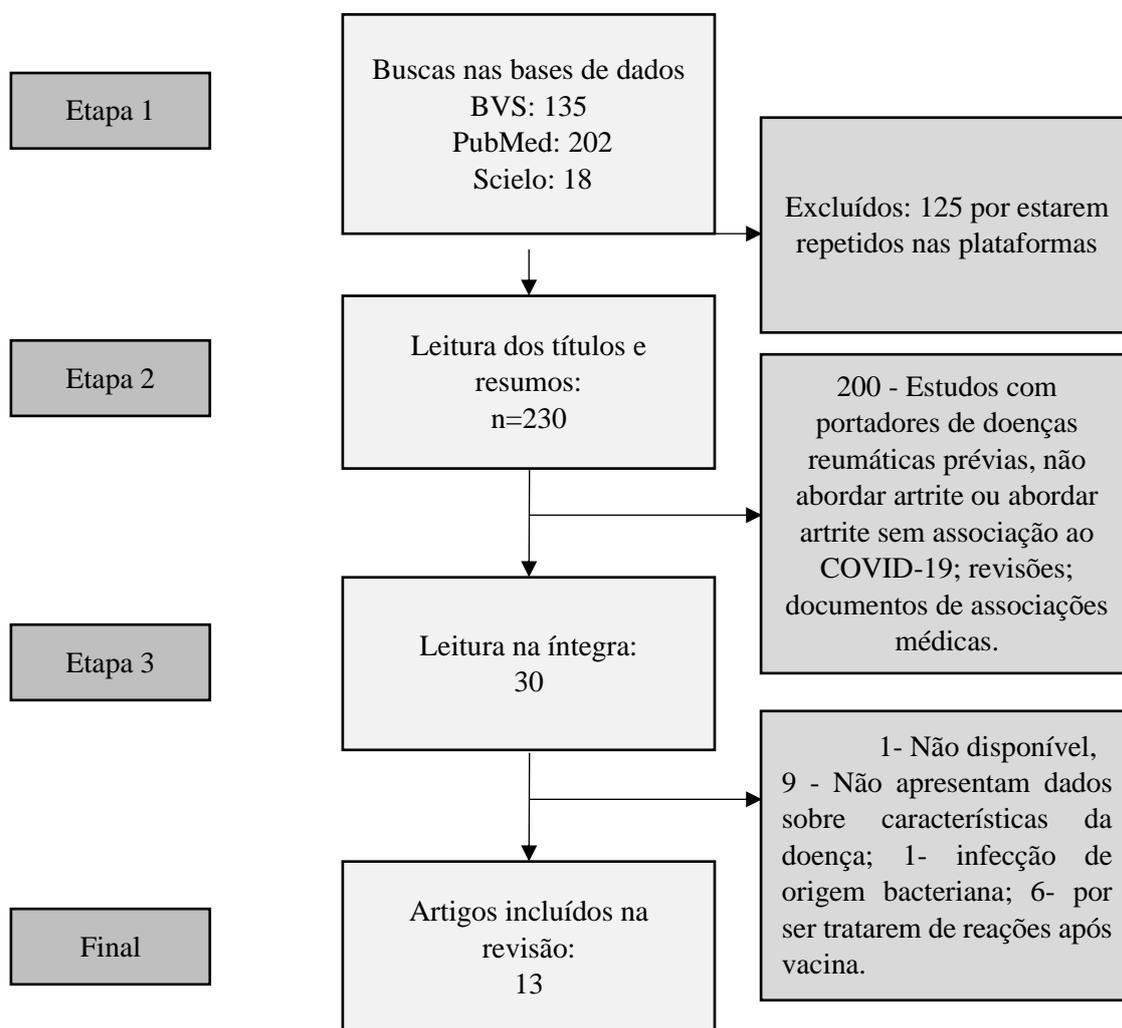
As buscas nas bases de dados foram realizadas no período de junho a agosto de 2023. Inicialmente consistiu na consulta às bases de dados utilizando expressões de busca por meio da associação dos descritores indexados no DeCS e no MeSH estruturados com operadores booleanos, concluída esta etapa, foram excluídas as duplicatas. A segunda etapa se deu com a leitura dos títulos e resumos das publicações levantadas após a primeira etapa. A terceira etapa consistiu na leitura integral das publicações incluídas após a análise de títulos e resumos, consistindo na análise do nível de evidência, teor metodológico e resposta à pergunta norteadora definida anteriormente.

Foram incluídos relatórios clínicos de seres humanos em língua inglesa e portuguesa que foram publicados entre os anos de 2020 e 2023. Foram excluídos estudos de revisão, estudos *in vitro*, em animais ou cadavéricos, além de estudos que apresentassem a manifestação de artrite em indivíduos com doenças prévias que pudessem cursar com essa manifestação ou que estivessem relacionados à vacinação contra COVID-19. Após a terceira etapa, todos os estudos incluídos tiveram suas informações extraídas e sintetizadas em uma planilha do programa *Microsoft Excel 2016*. Quando disponível foram extraídas as informações referentes a sexo, idade, período da manifestação após diagnóstico de COVID-19, apresentação clínica, característica da artrite, intervenções e tratamento e prognóstico da doença.

RESULTADOS

Quando realizadas as buscas com uso dos descritores nas bases de dados, foram encontradas 355 publicações. Após a delimitação temporal, exclusão de duplicatas e a análise de títulos e resumos, 30 estudos passaram para a etapa de análise e leitura na íntegra, resultando em um total de 13 artigos selecionados e que foram incluídos nesta revisão, correspondendo a 8,45% da busca inicial. A Figura 1 sintetiza os resultados das buscas em cada uma das etapas desta revisão.

Figura 1- Fluxograma de seleção dos artigos incluídos na revisão a partir dos resultados nas bases de dados, Parnaíba, Piauí, 2024.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Coletivamente os 13 estudos incluídos, sendo 11 relatos de caso e duas series de caso, descrevem o caso de 15 pacientes com manifestações de artrite viral inflamatória

após infecção por SARS-CoV-2 e são apresentados na tabela 1. A porcentagem de homens e mulheres acometidos foi de 53,33% e 46,67%, respectivamente. No que diz respeito ao momento da manifestação sintomáticas articulares, apenas um paciente teve apresentação simultânea com os sintomas e diagnóstico de COVID-19, enquanto no restante dos casos houve uma variação de 5 a 48 dias após a infecção aguda, sendo o início médio de aproximadamente 20 dias após a fase aguda da doença.

Os casos variaram quando considerada a localização reumatológica, em oito indivíduos a apresentação foi monoarticular, enquanto nos outros sete as manifestações ocorreram em mais de uma articulação. Na maioria dos casos (n=8) a artrite acometeu articulação dos membros inferiores, sendo o joelho a articulação mais afetada. Em dois casos as apresentações reumatológicas se apresentaram tanto em membros superiores quanto inferiores, em outros dois indivíduos as manifestações foram axiais, acometendo a articulação sacroilíaca (Colatutto *et al.*, 2021).

Os meios de investigação para diagnóstico da artrite variaram entre os casos, no entanto, a maioria relatou artrocentese e análise do líquido sinovial, seguido de radiografia e análises histoquímicas de biomarcadores. Os achados foram compatíveis com derrame articular e sinovite na maioria dos casos. É importante salientar que em um dos estudos não houve investigação minuciosa em decorrência do isolamento domiciliar.

O tratamento medicamentoso utilizado nos estudos incluídos se deu pelo uso de analgésicos, corticoides e Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINE). Este último representa a maior parte do tratamento de escolha nos casos apresentados, no entanto, apenas sete autores apresentam os medicamentos de escolha, sendo eles: Naproxeno sódico, Ibuprofeno, Etoricoxibe, Celecoxibe, Ácido Acetilsalicílico (AAS) e Diclofenaco, as doses e tempos de administração estão apresentadas na tabela 1. Apenas em dois estudos são descritas formas de administração invasivas, como injeções intra-articulares com administração de corticoides (Liew *et al.*, 2020; Ono *et al.*, 2020). Em quatro estudos foram aliados o uso de AINE e corticoides durante o curso do tratamento (Cincinelli *et al.*, 2021; Crivelenti *et al.*, 2021; Liew *et al.*, 2020; Ono *et al.*, 2020).

Após o término do tratamento ou em um período de até quatro semana a maioria dos casos apresentou melhora dos sintomas e resolução da artrite, exceto em dois casos em que foi relatado a presença de alterações nos exames de imagem compatível com sinovite (Parisi *et al.*, 2020) e ainda, alterações compatíveis com hipertrofia sinovial,

alteração na velocidade de hemossedimentação e rigidez matinal referidos em outro caso (Crivelenti *et al.*, 2021). É digno de nota que alguns autores não relatam tempo de melhora ou resolução da artrite.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos conforme título, autores e ano, indivíduos/ tempo pós-covid-19, apresentação clínica, característica da artrite, tratamentos e prognóstico/resultados.

TÍTULO/AUTOR/ANO	INDIVÍDUOS/TEMPO PÓS-COVID-19	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	CARACTERÍSTICA DA ARTRITE	TRATAMENTOS	PROGNÓSTICO/RESULTADOS
A case of SARS-CoV-2-associated arthritis with detection of viral RNA in synovial fluid. Kuschner <i>et al.</i> , (2021).	Sexo masculino, 78 anos. Com manifestação sintomática de artrite duas semanas após o início da infecção aguda por COVID-19	Dor crônica e intermitente no punho direito, associado a inchaço na região dorsal do punho direito, estendendo-se pelas faces radial e ulnar, sem qualquer eritema, equimose ou calor associado, com movimento limitado devido à dor e força de preensão intacta em todos os dedos. Foi realizada uma artrocentese para descartar artrite séptica, e análise de líquido sinovial por meio do RT-PCR foi positiva para SARS-CoV-2.	Artrite monoarticular reativa	O tratamento medicamentoso foi realizado por 7 dias com utilização de Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINE) Naproxeno sódico,	Durante o acompanhamento relatou resolução completa da dor e do inchaço após 4 dias de terapia, Além da resolução completa de outros sintomas virais.
A Case of Reactive Arthritis Secondary to Coronavirus Disease 2019 Infection.	Sexo masculino, 47 anos. Com início simultâneo aos	Ao exame, o joelho direito apresentou edema e grande derrame, também foi		Tratamento com etoricoxibe e triancinolona intra-articular no joelho.	Diminuição do derrame articular uma semana após o início do tratamento

Liew, 2020	sintomas de COVID-19	observado leve eritema e inchaço da glândula do pênis. Radiografia anteroposterior do joelho direito revelou derrame suprapatelar direito com leves alterações osteoartísticas. Artrocentese não foram observados cristais. A coloração de Gram sinovial, culturas de gonococos, bactérias e PCR de gonococos e clamídia foram negativas;	Artrite monoarticular reativa		
A case report of monoarthritis in a COVID-19 patient and literature review. Cincinelli <i>et al.</i> , (2021)	Sexo masculino, 27 anos. Apresentação dos sintomas reumatológicos duas semanas após diagnóstico de COVID-19.	Inchaço agudo e dor na primeira articulação metacarpofalangeana da mão direita.	Artrite monoarticular reativa	O tratamento inicial foi realizado com paracetamol e AINE, mas sem resolução do quadro. Posteriormente iniciado tratamento com prednisona oral 10 mg/dia com um esquema de redução gradual rápida	Após a descontinuação do esteroide, o paciente relatou ausência de dor ou limitação da amplitude de movimento e inchaço residual mínimo da articulação afetada e nenhum outro local articular foi posteriormente

					afetado por dor ou inchaço.
Acute arthritis following SARS-CoV-2 infection: About two cases. Brahem <i>et al.</i> , (2023).	Caso 1: sexo masculino, 47 anos. 20 dias após infecção por COVID-19; Caso 2: sexo feminino, 33 anos. 15 dias após infecção por COVID-19	Caso 1: dor e edema em joelho direito levando a impotência funcional significativa, prejudicando a capacidade de deambular. Caso 2: dor e edema em joelho esquerdo com diminuição da capacidade de deambular e piora de sono. Em ambos os casos foram avaliadas as radiografias que não apresentaram anormalidades. Além da realização de punção articular, onde a pesquisa de microcristais foi negativa, assim como a cultura do líquido sinovial.	Caso 1: artrite monoarticular viral; Caso 2: artrite monoarticular viral;	Caso 1: O tratamento foi baseado na imobilização e aplicação de gelo associada a analgésicos e Anti-inflamatórios Não Esteroides; Caso 2: Tratamento realizado com analgésicos e anti-inflamatórios	Caso 1: Melhora dos sintomas após o tratamento; Caso 2: resolução da artrite em 3 semanas com negatividade dos marcadores de inflamação.
Chronic arthritis related to SARS-CoV-2 infection in a pediatric patient: A case report. Crivelenti <i>et al.</i> , (2021).	Sexo feminino, 11 anos. Apresentação de sintomas cinco dias após o início de sintomas	Na admissão: febre, taquicardia e hipertensão, bom estado geral e não apresentava sintomas		Tratamento inicial: dose anti-inflamatória de AAS (1g a cada 8 horas);	Artrite clínica resolvida duas semanas após o uso de corticosteroides com retirada gradual da

	<p>respiratórios. Teste para COVID-19 positivo na quinta semana de acompanhamento.</p>	<p>respiratórios. Apresentava rash maculopapular difuso sem descamação, poupando a face, hiperemia conjuntival não supurativa bilateral, hiperemia leve nos arcos tonsilares e palpação dolorosa de tornozelos, punhos e cotovelos sem edema. Investigação negativa para doenças infecciosas; Três dias após: artrite grave nos tornozelos, joelhos, cotovelos, punhos e articulações interfalangeanas. 20 dias após: poliartrite nas articulações metacarpofalangeas, interfalangeanas, metatarsfalangeanas, tornozelo e joelho, acompanhada de sinovite articular detectada por ultrassonografia.</p>	<p>Artrite poliartricular viral;</p>	<p>Após seis semanas: iniciado corticoides 30mg/dia com redução gradual</p>	<p>medicação. Cinco meses após a criança permanece assintomática, exceto por queixas de rigidez matinal por 30 minutos e elevação da velocidade de hemossedimentação um mês após a retirada completa do corticosteroide. O controle ultrassonográfico detectou discreta hipertrofia sinovial.</p>
--	--	---	--------------------------------------	---	---

		Após seis semanas: artrite persistente.			
Post-COVID-19 Arthritis and Sacroiliitis: Natural History with Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study in Two Cases and Review of the Literature Colatutto <i>et al.</i> , (2021)	<p>Caso 1: Sexo feminino, 58 anos, com diagnóstico de hipotireoidismo. Apresentou início dos sintomas aproximadamente 1 mês após o diagnóstico da infecção por COVID-19.</p> <p>Caso 2: Sexo feminino, 53 anos. Apresentou início dos sintomas aproximadamente 3 semanas após o diagnóstico da infecção por COVID-19.</p>	<p>Caso 1: A paciente iniciou quadro de artralgia inflamatória e mialgia em ambas as cinturas pélvicas e nádegas. Ao exame físico, paciente apresentava dor articular sacroilíaca bilateral sem sensibilidade ou edema nas articulações periféricas e sem pontos de torção evocados.</p> <p>Caso 2: A paciente iniciou quadro muito semelhante à do caso 1, com desenvolvimento de dor em região da cintura pélvica, associada a dor de característica inflamatória em região dorsal. Ao exame físico, observou-se sensibilidade leve das</p>	<p>Caso 1: artrite monoarticular viral;</p> <p>Caso 2: artrite monoarticular viral;</p>	<p>Caso 1: Pela persistência dos sintomas e evidência de alterações inflamatórias em exames de imagem, foi instituído tratamento com AINES por um período de 10 dias, havendo remissão total dos sintomas e uso de AINES somente quando necessário de forma esporádica.</p> <p>Caso 2: Foi realizada terapia com AINES, sendo relatada melhora subjetiva, não evidenciada por alterações positivas nos exames realizados. Após o seguimento, paciente seguiu realizando uso esporádico de AINES conforme a necessidade.</p>	<p>Ambas as pacientes incluídas no estudo observaram evolução benigna e favorável do quadro de sacroileíte, sem complicações maiores.</p>

		articulações sacroilíacas, e RM evidenciou edema de medula óssea, achado sugestivo de sacroileíte.			
Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review Gasparotto <i>et al.</i> , (2021)	Paciente do sexo masculino, caucasiano, 60 anos, sem comorbidades relevantes conhecidas. O quadro de acometimento articular teve início 13 dias após a alta da internação hospitalar por COVID-19.	O paciente se apresentou ao departamento de emergência por quadro de cefaleia, astenia e dispneia, evoluindo para insuficiência respiratória, necessitando de intubação orotraqueal e internação em leito de terapia intensiva, evoluindo com melhora clínica importante, sendo extubado 10 dias após. 13 dias após a alta, o paciente iniciou quadro de edema, rubor, dor nas articulações do quadril, joelho e tornozelos direitos, associados a febre. Por conta da repercussão	Artrite viral poliarticular	Durante a internação hospitalar, foram realizados exames de imagem e exames laboratoriais que excluíram processos infecciosos agudos, comprovando a hipótese de artrite reativa. Foi então instituído tratamento ibuprofeno 600mg administrados por 1 mês.	Após realização do tratamento proposto, o paciente apresentou remissão completa do quadro, não apresentando novos episódios de artrite.

		sistêmica, foi indicada nova internação hospitalar.			
Reactive arthritis after COVID-19 infection Ono <i>et al.</i> , (2020)	Paciente do sexo masculino, 50, com histórico de esteatose hepática. Os sintomas articulares tiveram início 26 dias após o início dos sintomas da infecção pelo SARS-COV2 e 21 dias após a confirmação laboratorial.	Paciente iniciou quadro de febre, calafrios e fadiga com piora progressiva, evoluindo para insuficiência respiratória aguda com necessidade de intubação orotraqueal e internação em leito de terapia intensiva. Após 10 dias de extubação, ainda em ambiente hospitalar, paciente desenvolveu quadro de artrite bilateral aguda nos tornozelos, com entesite leve no tendão de Aquiles direito.	Artrite reativa poliarticular	Após serem descartadas causas diretas do quadro de artrite, foi definido diagnóstico de artrite reativa, sendo indicada terapia com AINES e injeção intra-articular de corticoides.	A abordagem terapêutica do quadro, no período de avaliação descrito pelo estudo, resultou apenas em melhora moderada do quadro.
Reactive Arthritis After COVID-19 Infection. Jali, (2020)	Paciente do sexo feminino, 39 anos que apresentou artrite 3 semanas após recuperação de uma infecção por COVID-19	Três semanas após o início da infecção, ela repentinamente começou a sentir dor nas articulações interfalangeanas proximais e distais das mãos. A dor na quinta articulação		O paciente recebeu celecoxibe durante duas semana	No acompanhamento posterior, dois meses após a última dose de AINE, a condição da paciente foi considerada normal, sem dor ou inchaço, e sem alterações nos exames de imagem.

		<p>proximal da mão esquerda estava associada a vermelhidão, inchaço e diminuição da amplitude de movimento. Os exames de imagem não apresentaram anormalidade. A velocidade de hemossedimentação e PCR estavam dentro da normalidade. Os testes para anticorpos antinucleares, e fator reumatoide foram negativos.</p>	Artrite reativa poliarticular		
<p>Reactive Arthritis Post-SARS-CoV-2. Queradogo <i>et al.</i>, (2021)</p>	<p>Paciente do sexo masculino, 45 anos, com histórico de hospitalização recente de 45 dias por pneumonia por COVID-19 desenvolveu uma poliartrite de início recente 48 dias após diagnóstico.</p>	<p>No terceiro dia após alta paciente apresentou dores significativas nos ombros, cotovelo esquerdo e joelho esquerdo, quatro dias após foi readmitido com piora da dor limitante e recorrência da febre. Joelho esquerdo apresentava edema, calor e ao exame de imagem foi observado</p>	Artrite reativa poliarticular	<p>Tratamento realizado com Prednisona oral. Recorrência tratada com redução gradual de esteroides.</p>	<p>Melhora significativa da dor e resolução da febre</p>

		eritema e derrame articular. Os Exames laboratoriais apresentavam aumento de hemossedimentação e PCR. Testes sorológicos negativos para investigação de artrite sépticas,			
Reactive arthritis after COVID-19: a case-based review. Kocyigit and Akyol, (2021)	Paciente do sexo feminino, 53 anos, com histórico de hipertensão arterial sistêmica. Aproximadamente 29 dias após o início dos sintomas da infecção pelo SARS-COV2, o paciente passou a apresentar sintomas articulares.	Após 14 dias da alta hospitalar, o paciente apresentou-se em um serviço de clínica médica e reabilitação com queixa de dor, edema, rubor, sensibilidade, rigidez matinal e limitação de movimento no joelho esquerdo. Ultrassonografia articular evidenciou derrame articular no joelho esquerdo e a cultura do líquido sinovial foi negativa para os agentes microbiológicos.	Artrite monoarticular reativa	Após descartadas outras etiologias, foi definido diagnóstico de artrite reativa e iniciado tratamento com diclofenaco 150mg/dia com duração de 6 semanas.	Após o tratamento, o paciente apresentou remissão completa do quadro de artrite, sem evidência de sinais inflamatórios ou alterações de marcha.
The first reactive arthritis case associated with COVID-19. Saricaoglu <i>et al.</i> , (2021)	Paciente do sexo masculino, 73 anos, internado por COVID-19, com	Oito dias após a conclusão do tratamento com COVID-19,		Foram realizadas radiografia e ultrassonografia com doppler, ambas	Resolução completa dos sintomas e normalização dos

	apresentação de sintomas articulares 8 dias após tratamento por COVID-19.	desenvolveram-se inchaço, vermelhidão, dor e sensibilidade nas primeiras articulações metatarsofalangeanas esquerdas, proximais e distais. No décimo dia, achados semelhantes apareceram nas segundas articulações interfalangeanas proximais e distais direitas. Ao mesmo tempo, foram detectados níveis acentuadamente elevados de PCR, ferritina e dímero D.	Artrite poliarticular reativa	apresentando resultados normais. O paciente foi tratado com AINE	marcadores laboratoriais
Viral arthritis and COVID-19. Parisi <i>et al.</i> , (2020)	Paciente do sexo feminino, 58 anos, que teve manifestação não grave de COVID-19. Com manifestação sintomática de artrite de tornozelo 25 dias após a infecção.	exames laboratoriais mostraram um ligeiro aumento na proteína C reativa, linfopenia relativa. Na Ultrassonografia com Doppler foi verificado hipertrofia sinovial no recesso anterior e lateral tibiotársico e tendinite de Aquiles.	Artrite monoarticular viral	Após confirmação de artrite foi iniciado AINEs (ibuprofeno 600 mg duas vezes ao dia)	A artralgia foi resolvida após ibuprofeno, mas o exame ultrassonográfico permaneceu estável após 30 dias do tratamento farmacológico e a sinovite ainda estava presente, mesmo na ausência de dor

Fonte: Elaborado pelos autores

DISCUSSÃO

Esta Revisão Sistemática apresenta um apanhado da literatura científica a respeito da manifestação de artrite durante a fase aguda ou após a infecção por SARS-CoV-2. O número de artigos incluídos pode refletir a exclusão de estudos que também incluíram a presença de doenças reumatológicas prévias ou a vacinação contra COVID-19. Identificamos 13 estudos que trazem dados demográficos, apresentações clínicas, tratamentos e prognóstico sobre 15 casos da condição reumatológica.

A incidência em homens e mulheres foi bem próxima, apresentando um pequeno predomínio no sexo masculino. Os sintomas articulares manifestaram-se principalmente como dor e edema articular e limitação da amplitude de movimento acometendo articulações bilaterais e unilaterais tanto em membros superiores quanto inferiores. Os diagnósticos mais comuns confirmado por exames de imagem foram sinovite e derrame articular. Tais dados corroboram com estudo que investigou artrite em pacientes após a vacinação contra COVID-19 (Liu; Wu; Xia, 2023) elucidando a suposição que a variação da artrite desencadeada pelo SARS-CoV-2 partilha de uma fisiopatologia semelhante à de outros agentes patogênicos conhecidos por causarem artrite reativa (Schett *et al.*, 2020).

Estudos anteriores apontam que coronavírus humanos endêmicos estão associados a um risco aumentado de desenvolver artrite reumatóide, os autores observaram que as infecções respiratórias causadas por outros coronavírus humano, vírus da parainfluenza e metapneumovírus coincidiram com um aumento da taxa de desenvolvimento de artrite (Joo *et al.*, 2019; Russell; Millar; Baillie, 2020; Schett *et al.*, 2020). A infecção por SARS-CoV-2 induz tempestades de citocinas impulsionadas por IL-6, IL-1 α , IL-1 β e TNF- α e que conhecidamente podem ser liberados tanto em tecido alveolares quanto articulares, essa é possivelmente a patogênese dos distúrbios musculoesqueléticos desencadeados pela infecção (Behrens; Koretzky, 2017; Joo *et al.*, 2019).

Quando consideramos a localização da manifestação reumatológica houve uma pequena diferença com prevalência de manifestações monoarticulares (8/15), nesse caso sendo o joelho a articulação mais acometida (7/8). Essa articulação foi acometida tanto em indivíduos do sexo masculino quanto feminino, como observamos no estudo de Brahem *et al.* (2023) que apresenta casos de dois indivíduos que desenvolveram sintomas de artrite em joelho, sendo o caso de um indivíduo do sexo masculino de 47 anos e outro

indivíduo do sexo feminino de 33 anos, em ambos os casos o início dos sintomas apresentou média de 15 dias após confirmação de infecção por covid-19 com sintomas leves durante a fase aguda da doença.

O tempo médio de manifestação sintomática de artrite foi de 20 dias após o diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2, no entanto a variação se apresentou entre 5 dias no estudo de Crivelenti e colaboradores (2021) que apresenta o caso de um paciente pediátrico, sexo feminino que desenvolveu artrite poliarticular que persistiu por mais de seis semanas. Enquanto Ouedraogo *et al.* (2021) traz o relato de caso de um indivíduo do sexo masculino que desenvolveu artrite poliarticular 48 dias após diagnóstico de COVID-19. Os dados apontam que o tempo de aparecimento dos sintomas reumatológicos não altera o quadro clínico da doença, haja vista que em ambos os casos a artrite acometeu tanto membros superiores quanto inferiores, apresentou elevação de hemossedimentação e alteração nos exames de imagem bem como recorrências durante o período de acompanhamento.

Os estudos incluídos nesta revisão têm como característica comum a instituição do tratamento com a administração de medicações com ação anti-inflamatória, associada a analgésicos simples e medidas não farmacológicas. A amostra do presente estudo apresenta ampla heterogeneidade em relação à duração do tratamento e à escolha do medicamento administrado. Migliorini *et al.* (2023), em revisão que reuniu séries de casos de artrite reativa pós-COVID também observaram resultado semelhante, demonstrando que não há, dentro da prática médica atual, consenso sobre qual o tratamento ideal para o quadro. Além das medicações administradas por via oral, dois dos estudos incluídos nesta revisão lançaram mão de administrações invasivas, com aplicações intra-articulares de corticosteroides. Os resultados apresentados, entretanto, são inconclusivos em relação a superioridade dessa abordagem, tendo em vista que, no estudo realizado por Ono *et al.*, (2020), foi observada melhora somente parcial do quadro articular, enquanto Liew *et al.*,(2020) não relatam a resolução do quadro. Estudos anteriores em quadros de artrite reativa, entretanto, demonstraram eficácia para o tratamento do quadro, o que justifica o desenvolvimento de novos estudos com o objetivo de avaliar essa terapêutica (Palazzi *et al.*, 2004; Toivanen, 2000).

A artrite reativa de origem viral, classe dentro da qual a artrite pós-COVID se enquadra, é conhecidamente um quadro benigno e autolimitado, mas que tem a capacidade de gerar impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes. A duração

do quadro de artrite, nos estudos incluídos foi bastante variável, com relato de melhora completa do quadro após 4 dias, como descrito por Kushner *et al.*, (2021), até a permanência dos sintomas por tempo não determinado e utilização de medicamentos sintomáticos conforme demanda. Essa variedade na duração dos sintomas, mesmo quando instituído tratamento específico é característica que também pode ser observado em outros tipos de artrite reativa pós-viral (Hill Gaston; Lillicrap, 2003; Toivanen, 2000). Apesar disso, a persistência dos sintomas por tempo indeterminado, como descrito por estudos incluídos nessa amostra reforça a necessidade do entendimento completo da fisiopatologia da artrite pós-COVID-19 e instituição de tratamento específico.

De modo geral, o presente estudo foi capaz de demonstrar que a artrite pós-COVID-19 é uma condição relativamente comum e que possui relativa semelhança com outros tipos de artrite reativa já conhecidas. As principais limitações do estudo são a ausência de estudos com desenho metodológico robusto, tais como ensaios clínicos randomizados e estudos de base populacional, o que termina por condicionar os achados à análise de estudos observacionais. Apesar disso, os resultados apresentados são capazes de fundamentar a abordagem terapêutica dos pacientes com artrite pós-COVID-19 com segurança.

CONCLUSÃO

Considerando o impacto deixado pela pandemia de COVID-19 e as diversas manifestações no organismo humano, é necessário que os profissionais de saúde estejam sensibilizados e compreendam como tem se dado o desenvolvimento de manifestações reumatológicas como a artrite nos diversos grupos de indivíduos, bem como suas formas de apresentação clínica, tratamento e prognóstico da doença. Notadamente as apresentações clínicas não apresentaram um padrão específico em relação a sexo, idade, e tempo de surgimento dos sintomas

Nesta revisão todos os estudos tiveram um período limitado de acompanhamento da artrite, apontando que se faz necessária uma monitorização adicional do prognóstico da doença a longo prazo, e ainda a necessidade do surgimento de evidências de alto nível afim de esclarecer de forma completa e efetiva a relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento da artrite inflamatória após a infecção.

REFERÊNCIAS

- BEHRENS, E. M.; KORETZKY, G. A. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. **Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 69, n. 6, p. 1135–1143, jun. 2017.
- BRAHEM, M. *et al.* Acute arthritis following SARS-CoV-2 infection: About two cases. **Clinical Case Reports**, v. 11, n. 5, p. e7334, maio 2023.
- CAROD ARTAL, F. J. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. **Revista de Neurología**, v. 72, n. 11, p. 384–396, 2021.
- CINCINELLI, G. *et al.* A case report of monoarthritis in a COVID-19 patient and literature review: Simple actions for complex times. **Medicine**, v. 100, n. 23, p. e26089, 11 jun. 2021.
- COLATUTTO, D. *et al.* Post-COVID-19 Arthritis and Sacroiliitis: Natural History with Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study in Two Cases and Review of the Literature. **Viruses**, v. 13, n. 8, p. 1558, 6 ago. 2021.
- CRIVELENTI, L. R. DE M. P. *et al.* Chronic arthritis related to SARS-CoV-2 infection in a pediatric patient: A case report. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 25, n. 3, 2021.
- GASPAROTTO, M. *et al.* Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. **Clin Rheumatol**, v. 40, n. 8, p. 3357–3362, fev. 2021.
- HILL GASTON, J. S.; LILLICRAP, M. S. Arthritis associated with enteric infection. **Best Practice & Research. Clinical Rheumatology**, v. 17, n. 2, p. 219–239, abr. 2003.
- IOANNIDIS, J. P. A. The end of the COVID-19 pandemic. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 52, n. 6, p. e13782, jun. 2022.
- JALI, I. Reactive Arthritis After COVID-19 Infection. **Cureus**, v. 12, n. 11, p. e11761, [s.d.].
- JOO, Y. B. *et al.* Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 21, p. 199, 2019.
- KOCYIGIT, B. F.; AKYOL, A. Reactive arthritis after COVID-19: a case-based review. **Rheumatology International**, v. 41, n. 11, p. 2031–2039, nov. 2021a.
- KOCYIGIT, B. F.; AKYOL, A. Reactive arthritis after COVID-19: a case-based review. **Rheumatology International**, v. 41, n. 11, p. 2031–2039, nov. 2021b.
- KUSCHNER, Z.; ORTEGA, A.; MUKHERJI, P. A case of SARS-CoV-2-associated arthritis with detection of viral RNA in synovial fluid. **Journal of the American College of Emergency Physicians Open**, v. 2, n. 4, p. e12452, ago. 2021.
- LIEW, I. Y. *et al.* A Case of Reactive Arthritis Secondary to Coronavirus Disease 2019 Infection. **Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases**, v. 26, n. 6, p. 233, set. 2020.

LIU, J.; WU, H.; XIA, S.-L. New-Onset Arthritis Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports. **Vaccines**, v. 11, n. 3, p. 665, 15 mar. 2023.

MACIEL, J. A. C.; CASTRO-SILVA, I. I.; FARIAS, M. R. DE. Análise inicial da correlação espacial entre a incidência de COVID-19 e o desenvolvimento humano nos municípios do estado do Ceará no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200057, 22 jun. 2020.

MIGLIORINI, F. *et al.* Reactive arthritis following COVID-19 current evidence, diagnosis, and management strategies. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 18, p. 205, 15 mar. 2023.

NGUYEN, D. A. *et al.* Vaccine acceptance, determinants, and attitudes toward vaccine among people experiencing homelessness: a systematic review and meta-analysis. **BMC infectious diseases**, v. 23, n. 1, p. 880, 15 dez. 2023.

ONO, K. *et al.* Reactive arthritis after COVID-19 infection. **RMD open**, v. 6, n. 2, p. e001350, ago. 2020.

OUEDRAOGO, F. *et al.* Reactive Arthritis Post-SARS-CoV-2. **Cureus**, v. 13, n. 9, p. e18139, [s.d.].

PALAZZI, C. *et al.* Management of reactive arthritis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 5, n. 1, p. 61–70, jan. 2004.

PARISI, S. *et al.* Viral arthritis and COVID-19. **The Lancet. Rheumatology**, v. 2, n. 11, p. e655–e657, nov. 2020.

RUSSELL, C. D.; MILLAR, J. E.; BAILLIE, J. K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10223, p. 473–475, 2020.

SARICA OGLU, E. M.; HASANOGLU, I.; GUNER, R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 192–193, jan. 2021.

SCHETT, G. *et al.* COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. **Nature Reviews. Rheumatology**, v. 16, n. 8, p. 465–470, 2020.

SINGH, N.; VOGELGESANG, S. A. Monoarticular Arthritis. **The Medical Clinics of North America**, v. 101, n. 3, p. 607–613, maio 2017.

TOIVANEN, A. Managing reactive arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 39, n. 2, p. 117–119, fev. 2000.

ANEXOS

ANEXO 1 – MANUSCRITO SUBMETIDO À REVISTA BRASILEIRA DE ORTOPEDIA