

COVID-19 em portadora de esclerose sistêmica com fibrose pulmonar: relato de caso

COVID-19 in a patient with systemic sclerosis with pulmonary fibrosis: case report

Ana Clara Naves Vieira¹, Isabela Souza Cruvinel Borges², Juliana Markus³

Vieira ACN, Borges ISC, Markus J. COVID-19 em portadora de esclerose sistêmica com fibrose pulmonar: relato de caso / *COVID-19 in a patient with systemic sclerosis with pulmonary fibrosis: case report*. Rev Med (São Paulo). 2021 nov.-dez.;100(6):599-604.

RESUMO: Este relato objetiva descrever um caso de COVID-19 em paciente do sexo feminino, 48 anos, portadora do diagnóstico de Esclerose Sistêmica forma difusa (ESd) há 14 meses, associada à fibrose pulmonar, em uso de micofenolato de mofetil (MMF). A paciente foi internada no hospital com história de tosse e febre há uma semana. Após 4 dias, testou positivo para COVID-19 e recebeu alta após 11 dias de internação. Prevê-se que os imunossuppressores predisõem a um maior risco de infecções e consequente maior agressão ao organismo. Este trabalho objetivou avaliar essa relação, tendo em vista que a paciente sobreviveu à infecção por COVID-19 e não apresentou uma forma grave da doença. Embora este relato descreva evolução favorável de um paciente, ressalta-se a relevância da realização de futuros estudos para avaliar efeitos da imunossupressão na COVID-19.

Palavras-chave: Esclerose sistêmica; Fibrose pulmonar; Infecções por coronavírus; Imunossuppressores.

ABSTRACT: This report aims to describe a case of COVID-19 in a female patient, 48 years old, with diffuse cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc) for 14 months associated with pulmonary fibrosis, using mycophenolate mofetil (MMF). The patient was admitted to the hospital with a one-week history of cough and fever. After 4 days, she tested positive for COVID-19. She was discharged after 11 days. Immunosuppressants are expected to predispose a greater risk of infections and consequent greater aggression to the organism. This report aimed to analyze this correlation, since the patient survived the infection and did not have a severe form of the disease. Although this report describes a patient's favorable evolution, the relevance of further studies to assess the effects of immunosuppression on COVID-19 is highlighted.

Keywords: Systemic sclerosis; Pulmonary fibrosis; Coronavirus infections; Immunosuppressive agents.

1. Universidade Federal de Uberlândia (UFU). <http://lattes.cnpq.br/0209155677842763>. <https://orcid.org/0000-0002-1651-3893>. Email: anaclaranv@hotmail.com
2. Universidade Federal de Uberlândia (UFU). <http://lattes.cnpq.br/2675973805534709>. <https://orcid.org/0000-0003-2361-0349>. Email: isabelascborges@gmail.com
3. Universidade Federal de Uberlândia (UFU). <http://lattes.cnpq.br/3383567271020768>. <https://orcid.org/0000-0001-5839-6552>. Email: julianamarkus@hotmail.com

Endereço para correspondência: Ana Clara Naves Vieira. Rua Dr Luiz Antônio Waack, nº 1480; apto 405 - Bloco B - Bairro Umarama. CEP: 38.405-327. E-mail: anaclaranv@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a China notificou a Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a ocorrência de um número elevado de pacientes internados com pneumonia grave de origem desconhecida na cidade de Wuhan. No mês seguinte, identificaram a etiologia viral, o qual apresentava semelhanças com o coronavírus descrito em morcegos e com o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave - SRAG (em inglês - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 - SARS-CoV 2)¹. A SRAG pode ocorrer como evolução da doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), denominada assim pela OMS. Devido à sua alta transmissibilidade, esse vírus se disseminou rapidamente pelo mundo, levando a OMS a declarar oficialmente o status de pandemia em março de 2020².

A maioria dos infectados por COVID-19 apresenta-se assintomático ou com sintomas leves, comumente: febre, tosse, dor de garganta, dispneia, fadiga e mal-estar. Em alguns pacientes, a doença pode se agravar, progredindo para pneumonia e SARS. Ressalta-se que cerca de 3% dos casos evoluem para óbito, principalmente devido à hiperцитинemia, também conhecida como “tempestade de citocinas”, que pode resultar em falência de múltiplos órgãos^{1,2}.

Existem alguns fatores de risco que contribuem para esse agravamento, entre eles a associação com comorbidades, principalmente diabetes mellitus, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e doença pulmonar obstrutiva crônica. Além disso, em indivíduos com idade acima de 70 anos, há maior risco de apresentar sintomas graves da doença³.

Houve também, diante da pandemia por COVID-19, uma preocupação significativa com os pacientes portadores de doenças autoimunes sistêmicas, visto que os tratamentos imunossupressores a que são submetidos trazem maior vulnerabilidade, por aumentar o risco de infecções. Em contrapartida, um estudo transversal realizado na Toscana, região central da Itália, envolvendo 458 indivíduos com essa condição, mostrou que, aparentemente, esses pacientes não apresentaram maior risco de se infectarem pelo novo coronavírus quando comparados à população em geral⁴. Entretanto, o estudo na Coreia do Sul demonstrou que há um maior risco de identificação do vírus para COVID-19 entre os pacientes com doenças autoimunes sistêmicas⁵. Além das controvérsias relacionadas ao risco de infecção e desfecho em pacientes com doenças autoimunes sistêmicas, há dúvidas sobre a resposta imune à infecção nestes indivíduos, caso sejam novamente expostos ao vírus⁶.

A esclerose sistêmica (ES) caracteriza-se por fenômenos vasculares e autoimunes, levando a espessamento cutâneo e fibrose de órgãos internos, podendo resultar em envolvimento pulmonar na forma

de hipertensão arterial pulmonar (HAP) e/ou doença pulmonar intersticial (DPI), que ocorre, em algum grau, em 75% dos pacientes⁷. Há duas formas clínicas da ES: a ES cutânea difusa (ESd), caracterizada por rápida progressão do acometimento cutâneo e comprometimento visceral precoce – fortemente associada à presença do anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70)⁸, e a ES cutânea limitada (ESI), com acometimento cutâneo de evolução lenta e restrito a extremidades - mais relacionada ao anticorpo anticentromero⁸. O tratamento comumente instituído consiste em imunossupressão, principalmente com ciclofosfamida (em inglês: cyclophosphamide - CYC) e micofenolato de mofetil (MMF)⁹.

Diante desse contexto, há preocupação clínica que pacientes portadores de ES possam apresentar pior prognóstico quando acometidos pela infecção por COVID-19. A associação entre a ocorrência de doenças pulmonares e imunossupressão podem representar fatores de risco de maior gravidade quando da infecção por COVID-19³. Desta forma, aventa-se a possibilidade de que os pacientes com ES com DPI em uso de imunossupressores possam tornar-se mais vulneráveis a desfechos desfavoráveis pela COVID-19². Diante disso, este artigo tem como objetivo descrever um relato de caso de uma paciente portadora de ESd há 14 meses, associada a DPI grave, que contraiu COVID-19.

RELATO DE CASO

Este relato descreve o caso de uma paciente com ESd que foi internada no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), cujo teste de Reação em Cadeia da Polimerase de Transcrição Reversa (RT-PCR) foi positivo para COVID-19. A paciente preencheu os critérios diagnósticos para a ES, constatando-se que, de fato ela apresentava esta doença⁸. Assim, após a inclusão na Plataforma Brasil e submissão ao Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia, com parecer substanciado de número 4.530.224, e coleta do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, as informações do prontuário eletrônico foram utilizadas para a descrição deste relato de caso.

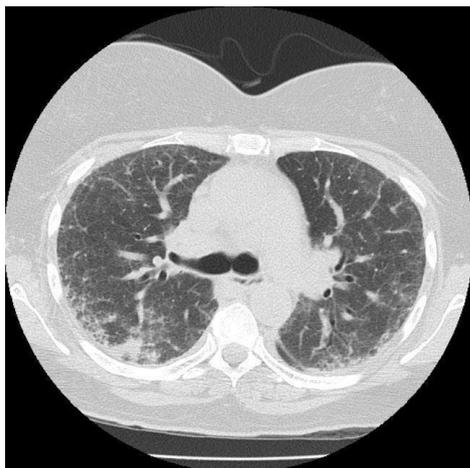
Paciente do sexo feminino, 48 anos, com ESd, associada a DPI grave (Figura 1), dispneia aos pequenos esforços e uso de oxigenoterapia domiciliar 2,5L/min. Ela foi diagnosticada com ES em dezembro de 2018 por apresentar os seguintes critérios de acordo com o ACR e a EULAR: espessamento cutâneo dos dedos de ambas as mãos, com extensão proximal às articulações metacarpofalangeanas; úlceras de ponta digital; DPI; Fenômeno de Raynaud associado a padrão capilar ungueal anormal consistente com ES; presença do anticorpo anti-Scl-70⁸.

À paciente foram prescritas doses intravenosas

mensais de CYC intravenoso (IV) por 11 meses devido a DPI grave e fibrose cutânea, o último pulso foi ministrado em novembro de 2019. A partir desta data, iniciou uso de MMF por 6 meses, sildenafil e bosentana, aproximadamente 90 dias antes da infecção por COVID-19. Ela havia sido avaliada para transplante de células-tronco, mas, devido à Capacidade Vital Forçada na espirometria inferior a 50%, não pôde ser submetida a este procedimento. Os valores da espirometria prévia à COVID-19 apresentaram os valores a seguir, pré uso de broncodilatador: CVF: 39%; VEF1/CVF: 101%; e VEF1: 40%; e, após uso de broncodilatador: CVF: 47%; VEF1/CVF: 83%; e VEF1: 39%. Não houve realização de difusão de monóxido de carbono e teste de caminhada de 6 minutos.

Na evolução da doença, desenvolveu hipertensão pulmonar, comprovada após cateterismo direito, classificada como HAP do grupo I (Pressão Média da Artéria Pulmonar (PAPm) > 20 mmHg, Pressão Capilar Pulmonar (PCP) < 15mmHg e Resistência Vascular Pulmonar (RVP) \geq 3,0 Woods)¹⁰.

Portanto, ela aguardava, em função destas medidas, avaliação para transplante de pulmão no início da pandemia da COVID-19.



Descrição da imagem: Acometimento pulmonar difuso bilateralmente caracterizado por reticularidade subpleural, atenuação em vidro fosco, espessamento dos septos interlobular e intralobular e algumas bronquiectasias de tração. Presença de ectasia esofágica.

Figura 1: Tomografia Computadorizada (TC) de tórax do dia 03/02/2020

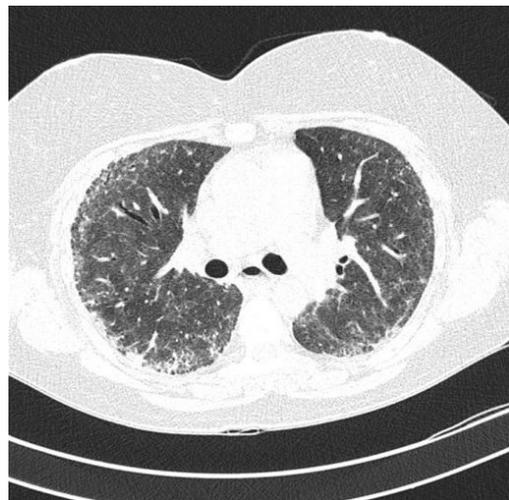
No dia 29 de maio de 2020, apresentou tosse seca com picos febris aferidos de aproximadamente 37,5°C. Após orientação da reumatologista responsável, iniciou-se o tratamento com levofloxacino, azitromicina e oseltamivir no dia 02 de junho de 2020, com discreta melhora dos sintomas.

No dia 05 de junho de 2020, voltou a apresentar pico febril (38,7°C), associado ao agravamento da tosse e do padrão de dispnéia habitual, além de mialgia e cefaleia. Fez uso de dipirona, mas não houve melhora clínica. Foi avaliada pela equipe do Serviço de Assistência Domiciliar,

que a encaminhou para o HC-UFU. Na admissão, a paciente encontrava-se em regular estado geral, taquipneica, taquicárdica, saturação de 96-100% com O₂ a 2,5L/min. Negava contato com indivíduos suspeitos ou confirmados de COVID-19.

À internação relatou que fazia uso de: micofenolato (2g/dia), Quetiapina (100mg/dia), Domperidona (100mg de 8 em 8 horas), Metoclopramida cloridrato (10mg/2ml AP), Omeprazol (40mg/dia), Nifedipina (20mg CP de 8 em 8 horas), Prednisona (5mg CP de 12 em 12 horas), Amitriptilina cloridrato (25mg CP/dia), Diazepam (10mg CP), Anlodipino (5mg CP de 12 em 12 horas), Lactulose (667mg/L de 12 em 12 horas), Fluoxetina cloridrato (20mg CP/dia), Furosemida (20mg/2ml AP), Prednisona (5mg CP de 12 em 12 horas), Macrogol 3350 (13,125g + bicarbonato de sódio 0,1), Levotiroxina sódica (25MCG CP/dia), Salbutamol micronizado spray (FR com 200 doses), Terbutalina sulfato (0,5mg/1ml AP), Enoxaparina sódica (40mg/0,4ml S/C), Tramadol cloridrato (50mg CAP), Carbonato de Cálcio.

A paciente foi internada e notificou-se como suspeita de acometimento por SRAG, sendo coletados exames para analisar se havia presença da COVID-19. Houve descontinuidade do levofloxacino e da azitromicina e iniciou-se antibioticoterapia com oxacilina e cefepime. Manteve-se o uso de oseltamivir, de acordo com o protocolo local de atenção ao COVID-19, a fim de completar o tempo de uso indicado deste medicamento. Ademais, houve aplicação de dipirona IV. Foram realizados no dia da admissão exames laboratoriais e TC de tórax para avaliação do comprometimento pulmonar (Figura 2).



Descrição da imagem: Acometimento pulmonar difuso bilateralmente caracterizado por reticularidade subpleural, espessamento dos septos interlobulares e intralobulares, algumas bronquiectasias de tração, além de discretas opacificações em vidro fosco esparsas periféricas e bilaterais. Ectasia esofágica com nível líquido. Aspecto tomográfico compatível com pneumopatia intersticial. A possibilidade de esclerodermia deve ser considerada, com sobreposição de achados sugestivos de pneumonia de etiologia viral.

Figura 2: TC de tórax do dia 05/06/2020

No dia 09 de junho de 2020, a paciente evoluiu com acentuado agravamento da tosse e saturação de 93% com O₂ a 1L/min, apesar da melhora do quadro geral. No dia seguinte, o teste de RT-PCR resultou positivo para COVID-19. Assim, suspendeu-se o uso de cefepime e oxacilina no dia 11 de junho de 2020.

Após melhora progressiva dos sintomas e dos resultados de exames complementares, a paciente recebeu alta hospitalar no dia 16 de junho de 2020. Até a elaboração deste artigo, apresentava-se estável clinicamente e realizando as avaliações necessárias para submeter-se ao transplante de pulmão. A paciente voltou ao HC-UFU em 2021 devido a nova suspeição de infecção por COVID-19, que não se confirmou.

DISCUSSÃO

Apesar dos avanços significativos relacionados ao estudo da COVID-19, ainda são escassas as informações sobre diversos aspectos da infecção por COVID-19, quer quanto às manifestações clínicas, quer quanto ao tratamento e prognóstico da COVID-19, sobretudo em condições epidemiológicas menos frequentes, gerando preocupação com seguimento do doente pelas equipes de saúde¹¹.

Assim, essa infecção viral em uma paciente com história de ES grave resultou em maior apreensão à equipe médica quanto ao prognóstico. Há evidências clínicas de que o uso de imunossupressores predisponha a um maior risco de infecções, com forte associação com o citomegalovírus, bem como a outros agentes infecciosos¹². Conseqüentemente, há uma maior agressão ao organismo devido à dificuldade de garantir uma defesa imunológica eficaz, principalmente contra a COVID-19¹³. Porém, apesar de apresentar ES com DPI associada à HAP, além de aguardar o transplante de pulmão devido à gravidade do acometimento pulmonar, a paciente não apenas sobreviveu à infecção pelo COVID-19, como também não necessitou de ventilação mecânica.

As dúvidas sobre o que determina a boa ou a má evolução frente à COVID-19 em situações de doenças autoimunes sistêmicas permanecem em aberto. Provavelmente múltiplos fatores devem ser levados em conta: a doença em si, o tempo de evolução, o sexo, a idade, a presença de comorbidades e os medicamentos utilizados. Quanto à ES, o polimorfismo genético não explica com clareza o surgimento e o desenvolvimento da mesma em múltiplas populações¹⁴. Entretanto, paradigmas atuais apontam para a desregulação imunológica como processo central na patogênese da ES¹⁵. Há alterações dos níveis de citocinas circulantes, incluindo IL-6, fator de necrose tumoral (TNF α), IL-10 e IL-4, e que são influenciadas pelo sexo, idade, duração da doença e presença de autoanticorpos específicos associados à ES. Estas alterações laboratoriais destacam a imunopatogênese complexa da ES e apontam para vários alvos potenciais que podem ser

considerados para monitorar a progressão da doença e o tratamento da ES¹⁵.

Citocinas e quimiocinas desempenham um papel fundamental na resposta imune contra infecções virais, e suas alterações na produção foram demonstradas nas infecções por SARS e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (em inglês - Middle East Respiratory Syndrome - MERS)¹⁶, tornando a pandemia por COVID-19 um desafio no manejo das doenças reumáticas, especialmente a ES, que por si só é uma condição heterogênea e complexa. A infecção por COVID-19 também se tornou um desafio na forma de manter e propor linhas terapêuticas já escassas para a ES, lançando diversas dúvidas sobre como conduzir a doença de base e sobre o comportamento dos fármacos utilizados no cotidiano das condições inflamatórias¹⁶. Um dos exemplos é o benefício do Tocilizumabe, anti-inteleucina-6, em janelas de oportunidade na grave resposta inflamatória pulmonar da COVID-19¹⁷. Coincidentemente esse medicamento está indicado para fases da DPI da ES¹⁸. Já o papel do MMF na modulação da resposta inflamatória viral é controverso, já que é uma estratégia farmacológica frequentemente utilizada no cenário de pneumopatia intersticial da ES¹³.

Havia grande preocupação com a possibilidade de a paciente evoluir para uma forma grave de COVID-19, caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica aguda, decorrente da tempestade de citocinas, que poderia desencadear falência múltipla de órgãos. Essa desregulação das citocinas se relaciona à redução na produção de citocinas antivirais, como os interferons (IFN), aumento do nível de outras citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, principalmente as interleucinas IL-1 e IL-6 e o TNF α ¹⁹.

Diante disso, ocorre infiltração excessiva de células inflamatórias (como neutrófilos e monócitos) no tecido pulmonar, causando lesão. A baixa produção de IFN é acompanhada pelo acúmulo de macrófagos mononucleares, que produzem quimiocinas que atraem monócitos, acentuando a presença destes elementos. Além disso, estes produzem altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, intensificando a tempestade de citocinas e, conseqüentemente, a gravidade da doença¹⁹.

Tendo em vista que as interleucinas são um grupo de citocinas que induzem o crescimento e diferenciação de leucócitos²⁰, o aumento de sua produção pode estar relacionado à hiperativação de células T, constatado em alguns pacientes com uma forma grave e letal do novo coronavírus². Essa superativação se manifesta, principalmente, com o aumento dos linfócitos Th17, além da elevada citotoxicidade das células CD8².

Todo esse quadro pode ter ocorrido parcialmente na paciente em questão, a qual apresenta grave envolvimento sistêmico e expectativa de vida reduzida devido às complicações, porém a evolução foi benigna. Será que os medicamentos utilizados estariam implicados nessa resposta, associado a um perfil individual de resposta ainda

não bem esclarecido?

Vale ressaltar que tanto o CYC quanto o MMF têm um papel regulador na proliferação, maturação e sobrevivência das células T. Além disso, o MMF inibe a produção de IL-6 pelas células B²¹ e IL-17, com consequente inibição específica das células Th17². Embora os pacientes com ES sejam mais suscetíveis à infecção e ao agravamento do quadro gerado pelo novo coronavírus, ainda permanece a dúvida se os efeitos anti-inflamatórios dos imunossupressores usados pela paciente poderiam estar implicados no alívio de manifestações graves da doença².

Apesar da escassez de relatos de casos semelhantes na literatura, um estudo realizado na Itália em 916 pacientes com doenças reumáticas autoimunes apresentou um caso de uma paciente com ES acometida por COVID-19. Mulher, 54 anos, em uso de MMF, foi admitida com história de febre, tosse e fadiga há uma semana. Foi tratada com hidroxicloroquina, azitromicina e baixo fluxo de oxigênio (2L/min) e recebeu alta após 9 dias de internação²².

Em outro relato de caso semelhante, uma paciente de 57 anos com ES, associada a DPI, tosse e dispneia aos esforços, em uso de tocilizumabe (imunossupressor que também inibe IL-6), desenvolveu COVID-19. Destacaram, também, as comorbidades: diabetes mellitus e obesidade grau I. Ela buscou atendimento médico com os sintomas de tosse, cefaleia e mal-estar há uma semana. À admissão encontrava-se em bom estado geral, subfebril (37,6 ° C)

e sem dispneia significativa. Devido ao quadro leve, foi orientada a realizar tratamento sintomático no domicílio, com adiamento da infusão de tocilizumabe. Nesse período, apresentou apenas sintomas leves, que cessaram após 10 dias²³.

Estes relatos sugerem interrogar quais fatores ocasionaram evolução benigna nesses indivíduos. A própria doença seria responsável por um perfil protetor? Ou existe uma relação possível entre o uso de imunossupressores e uma certa “proteção” contra o agravamento clínico da doença do novo coronavírus? Desta forma, este relato descreve manifestações clínicas e laboratoriais em paciente portadora de ESd com envoltimentos pulmonar e cutâneo, em uso de imunossupressor, acometida por COVID-19 E SRAG, com agravamento do acometimento pulmonar, entretanto apresentou evolução favorável.

Ainda que haja limitações na análise de um caso único, nota-se a relevância deste relato diante de um contexto pandêmico que requer urgência de estudos que busquem compreender a fisiopatologia da COVID-19 em pessoas com doenças reumáticas graves. Por fim, vale ressaltar que há necessidade de novos estudos que analisem tais hipóteses e que busquem descrever a relação da COVID-19 com as doenças autoimunes, principalmente a ES, a fim de proporcionar aos pacientes as melhores opções terapêuticas.

Agradecimentos: Primeiramente, agradecemos à paciente pela atenção, apoio e consentimento para a escrita deste manuscrito. Estendemos nossos agradecimentos à nossa orientadora e professora *Dra. Juliana Markus* por todo apoio, atenção e carinho, bem como pela oportunidade de aprender e de trabalhar juntas nesta escrita, de forma a contribuir imensamente para a nossa formação pessoal e profissional. Por fim, agradecemos à Universidade Federal de Uberlândia pelas experiências e pelo conhecimento que possibilita, especialmente frente à magnitude de seu hospital universitário.

Contribuição dos autores: As autoras *Ana Clara Naves Vieira e Isabela Souza Cruvinel Borges*, ambas estudantes de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), contribuíram igual e ativamente na coleta, análise, interpretação dos dados referentes ao relato, na redação do texto e na padronização das normas de acordo com a revista. A autora *Juliana Markus*, professora e orientadora das estudantes, além de colaborar com todas estas etapas, orientou e fez revisão crítica do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Singhal T. A Review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-6. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
2. Del Papa N, Sambataro G, Minniti A, Pignataro F, Caporali R. Novel Corona virus disease 2019 (COVID-19) epidemic: what are the risks for systemic sclerosis patients. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102558. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102558.
3. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ.* 2020;368:m1198. doi: 10.1136/bmj.m1198.
4. Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, Silvestri E, Di Scala G, Urban ML, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102575. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102575.
5. Shin YH, Shin JI, Moon SY, Jin HY, Kim SY, Yang JM, et al. Autoimmune inflammatory rheumatic diseases and COVID-19 outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e698-e706. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00151-X.
6. Shenoy P, Ahmed S, Shanoj KC, Shenoy V, Damodaran D, Menon AR, et al. Antibody responses after documented COVID-19 disease in patients with autoimmune rheumatic disease. *Clin Rheumatol.* 2021; 40(11):4665-70. doi: 10.1007/s10067-021-05801-9.
7. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/ European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
8. Sampaio-Barros PD, Zimmermann AF, Müller CS, Borges CTL, Freire EAM, Martí GB, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. *Rev*

- Bras Reumatol. 2013;53(3):258-75. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042013000300004>.
9. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1820-8. doi: 10.1002/art.40560.
 10. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
 11. Akyl FT, Karadoğan D, Gürkan CG, Yüksel A, Arıkan H, Eyüboğlu TŞ, et al. What we learned about COVID-19 so far? Notes from underground. *Turk Thorac J.* 2020;21(3):185-92. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2020.20052.
 12. Yun JSW, Yap T, Martyres R, Kern JS, Varigos G, Scardamaglia L. The association of mycophenolate mofetil and human herpes virus infection. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(1):46-55. doi: 10.1080/09546634.2019.1572864.
 13. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedalscience.* 2020; 27;14:1022. doi: 10.3332/ecancer.2020.1022.
 14. Salim PH, Xavier RM. Influence of genetic polymorphisms (IL-10/CXCL8/CXCR2/ NFκB) on the susceptibility of autoimmune rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(4):301-10. doi: 10.1016/j.rbr.2013.10.006.
 15. Gourh P, Arnett FC, Assassi S, Tan FK, Huang M, Diekmann L, et al. Plasma cytokine profiles in systemic sclerosis: associations with autoantibody subsets and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R147. doi: 10.1186/ar2821.
 16. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
 17. Orlandi M, Lepri G, Bruni C, Wang Y, Bartoloni A, Zammarchi L, et al. The systemic sclerosis patient in the COVID-19 era: the challenging crossroad between immunosuppression, differential diagnosis and long-term psychological distress. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2043-7. doi: 10.1007/s10067-020-05193-2.
 18. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):963-74. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):e75. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):e29.
 19. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
 20. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012;76(1):16-32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
 21. von Borstel A, Abdulahad WH, Dekkema G, Rutgers A, Stegeman CA, Veldman J, et al. Mycophenolic acid and 6-mercaptopurine both inhibit B-cell proliferation in granulomatosis with polyangiitis patients, whereas only mycophenolic acid inhibits B-cell IL-6 production. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235743. doi: 10.1371/journal.pone.0235743.
 22. Zen M, Fuzzi E, Astorri D, Saccon F, Padoan R, Ienna L, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune rheumatic diseases in northeast Italy: A cross-sectional study on 916 patients. *J Autoimmun.* 2020;112:102502. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102502.
 23. Mihai C, Dobrota R, Schröder M, Garaiman A, Jordan S, Becker MO, et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(5):668-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217442.

Submetido: 21.06.2021

Aceito: 07.10.2021