



Bráulio dos Santos Jr.
Helena Cramer Veiga Rey
Cyntia Mendes Aguiar
Bernardo Rangel Tura

**Análise da Associação entre Fármacos que
Aumentam a Expressão de ECA2 e Desfechos
Graves em Pacientes com COVID-19: uma
Revisão Rápida**

Rio de Janeiro, RJ
24 de março de 2020

Bráulio dos Santos Jr.
Helena Cramer Veiga Rey
Cyntia Mendes Aguiar
Bernardo Rangel Tura

**Análise da Associação entre Fármacos que Aumentam a
Expressão de ECA2 e Desfechos Graves em Pacientes
com COVID-19: uma Revisão Rápida**

Coordenação de Ensino e Pesquisa
Instituto Nacional de Cardiologia
Ministério da Saúde
Brasil

Rio de Janeiro, RJ
24 de março de 2020

Resumo

Devido à descoberta de que o segundo coronavírus causador de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) usa a enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2) como receptor para entrada nas células, tem havido dúvidas sobre a segurança do uso de fármacos que aumentam a expressão da ECA2 durante a grave pandemia em curso. Esses incluem fármacos frequentemente utilizados nas doenças crônicas mais comuns (hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus). Foi realizada uma revisão rápida com o objetivo de analisar a associação entre esses fármacos e desfechos graves da infecção pelo SARS-Cov-2. Foi realizada uma busca em três bases de dados biomédicas (MEDLINE, Embase e LILACS). Encontramos apenas um artigo que estudou a associação entre o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e a mortalidade de 112 pacientes com infecção pelo SARS-Cov-2 e história de doença cardiovascular internados em um hospital em Wuhan (China) entre janeiro e fevereiro de 2020. O risco de morte nos expostos foi de 0,18 e nos não expostos de 0,14, com uma diferença de risco de 0,04 (IC 95% de -0,10 a 0,25) e o risco relativo de 1,26 (IC 95% de 0,45 a 3,49).

Como o resultado do estudo é inconclusivo e as intercorrências decorrentes da modificação súbita do tratamento dessas doenças crônicas têm o potencial de morbimortalidade e sobrecarga do sistema de saúde, recomendamos que não se modifique o tratamento dos pacientes que usam IECA e BRA. O volume de artigos publicados sobre a infecção pelo SARS-Cov-2 aumenta rapidamente, portanto esta revisão será atualizada periodicamente durante a epidemia.

Sumário

Sumário	ii
1 Introdução	1
2 Método	2
2.1 Critérios de elegibilidade	2
2.1.1 População	2
2.1.2 Exposição	2
2.1.3 Desfechos	2
2.1.4 Tipos de estudo	2
2.2 Fontes de informação	2
2.3 Estratégias de busca	2
2.3.1 MEDLINE	3
2.3.2 Embase	3
2.3.3 LILACS	4
2.4 Idiomas	4
2.5 Estratégia de seleção	4
2.6 Análise estatística	4
3 Resultados	5
4 Discussão	7
Referências	8

1 Introdução

O recente surgimento do novo coronavírus em Wuhan (segundo coronavírus causador de síndrome respiratória aguda grave, ou SARS-CoV-2) colocou o mundo em alerta [1]. Uma metanálise que incluiu 1520 pacientes com a doença por coronavírus 2019 (COVID-19) demonstrou que as incidências de hipertensão, diabetes e doenças cardíaco-cerebrovasculares eram entre duas a três vezes maior em casos graves que internaram em UTI [2].

Estudos laboratoriais identificaram que a glicoproteína da espícula (spike) do 2019-nCoV liga-se às células-alvo do hospedeiro por meio da enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2), que é expressa pelas células epiteliais do pulmão, intestino, rim e vasos sanguíneos [3].

Pacientes hipertensos e com outras doenças cardiovasculares são tratados com inibidores da enzima de conversão de angiotensina 2 (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina 2 (BRA), que aumentam a expressão da ECA2 [4]. Outras classes de drogas que aumentam a expressão de ECA 2 são as tiazolidinedionas (glitazonas), muito utilizadas nos pacientes diabéticos [5] e o ibuprofeno que é uma droga amplamente utilizada para alívio de sintomas de quadro gripal [6]. Essas evidências levaram a comunidade científica a questionar se pacientes que usam medicações que aumentem a expressão da ECA2 tem maior risco quando acometidos por COVID-19 [7].

O objetivo desta revisão rápida é analisar a associação entre os fármacos que sabidamente aumentam a expressão da ECA 2 e desfechos graves em pacientes com a COVID-19.

2 Método

2.1 Critérios de elegibilidade

2.1.1 População

Pacientes com a COVID-19, ambulatoriais ou internados ainda sem necessidade de terapia intensiva.

2.1.2 Exposição

Uso prévio à internação de ibuprofeno ou fármaco pertencente a uma das classes de medicamentos com conhecido aumento da expressão da ECA 2 (IECA, BRA ou tiazolidinedionas).

2.1.3 Desfechos

Os desfechos de interesse foram a internação em terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica e morte por qualquer causa.

2.1.4 Tipos de estudo

Estudos de coorte ou revisões sistemáticas desses estudos.

2.2 Fontes de informação

Foram realizadas buscas em três bases de dados (MEDLINE, Embase e LILACS). Outros títulos puderam ser adicionalmente selecionados a partir da leitura de revisões ou estudos primários.

2.3 Estratégias de busca

Os conceitos buscados foram o SARS-Cov-1, a COVID-19, os fármacos (IECA, BRA, tiazolidinedionas e ibuprofeno) e as doenças crônicas frequentes em que esses medicamentos são prescritos (hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e diabetes mellitus). Devido ao pouco tempo decorrido desde o início da epidemia pelo SARS-CoV-2, decidimos também estender a busca para a epidemia pelo SARS-CoV-1 à procura de evidências que poderiam ser válidas por analogia, já que aparentemente os dois vírus usam o mesmo receptor para a sua entrada nas células. A busca foi atualizada até as 13 h de 23/03/2020.

2.3.1 MEDLINE

("SARS Virus"[mh] OR SARS[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[nm] OR "COVID-19"[nm] OR covid-19[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab]) AND (("Hypertension"[mh] OR hypertensi*[tiab] OR "Diabetes Mellitus"[mh] OR diabet*[tiab] OR "Heart Failure"[mh] OR ((heart[tiab] OR cardiac[tiab]) AND failure[tiab])) OR ("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[mh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[pa] OR ACEI[tiab] OR ACEIs[tiab] OR (alacepril*[tiab] OR benazepril*[tiab] OR captopril*[tiab] OR cilazapril*[tiab] OR delapril*[tiab] OR enalapril*[tiab] OR fosinopril*[tiab] OR gemopatril*[tiab] OR imidapril*[tiab] OR libenzapril*[tiab] OR lisinopril*[tiab] OR moexipril*[tiab] OR omapatril*[tiab] OR perindopril*[tiab] OR quinapril*[tiab] OR ramipril*[tiab] OR rentiapril*[tiab] OR sampatril*[tiab] OR spirapril*[tiab] OR temocapril*[tiab] OR teprotide[tiab] ORtrandolapril*[tiab] OR zofenopril*[tiab])) OR "Angiotensin Receptor Antagonists"[mh] OR "Angiotensin Receptor Antagonists"[pa] OR ARB[tiab] OR ARBs[tiab] OR (azilsartan[tiab] OR candesartan[tiab] OR enoltasartan[tiab] OR eprosartan[tiab] OR irbesartan[tiab] OR losartan[tiab] OR olmesartan[tiab] OR saprisartan[tiab] OR tasosartan[tiab] OR telmisartan[tiab] OR valsartan[tiab]) OR (angiotensin[tiab] AND (inhibitor*[tiab] OR antagonist*[tiab])) OR "Thiazolidinediones"[mh] OR thiazolidinedion*[tiab] OR glitazon*[tiab] OR pioglitazon*[tiab] OR rosiglitazon*[tiab] OR troglitazon*[tiab] OR "Ibuprofen"[mh] OR ibuprofen*[tiab] OR "angiotensin converting enzyme 2"[nm]))

2.3.2 Embase

('sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus':ab,ti OR 'sars':ab,ti OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':ab,ti OR 'covid-19':ab,ti OR 'sars-cov 2':ab,ti OR '2019ncov':ab,ti OR '2019-ncov':ab,ti) AND ('hypertension'/exp OR hypertensi*:ab,ti OR 'diabetes mellitus'/exp OR diabet*:ab,ti OR 'heart failure'/exp OR ((heart:ab,ti OR cardiac:ab,ti) AND failure:ab,ti) OR 'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor'/exp OR 'angiotensin-converting enzyme inhibitors':ab,ti OR 'acei':ab,ti OR 'aceis':ab,ti OR alacepril*:ab,ti OR benazepril*:ab,ti OR captopril*:ab,ti OR cilazapril*:ab,ti OR delapril*:ab,ti OR enalapril*:ab,ti OR fosinopril*:ab,ti OR gemopatril*:ab,ti OR imidapril*:ab,ti OR libenzapril*:ab,ti OR lisinopril*:ab,ti OR moexipril*:ab,ti OR omapatril*:ab,ti OR perindopril*:ab,ti OR quinapril*:ab,ti OR ramipril*:ab,ti OR rentiapril*:ab,ti OR sampatril*:ab,ti OR spirapril*:ab,ti OR temocapril*:ab,ti OR teprotide:ab,ti ORtrandolapril*:ab,ti OR zofenopril*:ab,ti OR 'angiotensin receptor antagonist'/exp OR 'angiotensin receptor antagonists':ab,ti OR 'arb':ab,ti OR 'arbs':ab,ti OR 'azilsartan':ab,ti OR 'candesartan':ab,ti OR 'enoltasartan':ab,ti OR 'eprosartan':ab,ti OR 'irbesartan':ab,ti OR 'losartan':ab,ti OR 'olmesartan':ab,ti OR 'saprisartan':ab,ti OR 'tasosartan':ab,ti OR 'telmisartan':ab,ti OR 'valsartan':ab,ti OR 'angiotensin':ab,ti) AND (inhibitor*:ab,ti OR antagonist*:ab,ti OR '2,4 thiazolidinedione

derivative'/exp OR thiazolidinedion*:ab,ti OR glitazon*:ab,ti OR pioglitazon*:ab,ti OR rosiglitazon*:ab,ti OR troglitazon*:ab,ti OR 'ibuprofen'/exp OR ibuprofen*:ab,ti OR 'angiotensin converting enzyme 2':ab,ti)

2.3.3 LILACS

((C18.452.394.750¹ OR C19.246¹ OR C14.907.489² OR C14.280.434³ OR D27.505.519.389.745.085⁴ OR D27.505.519.162⁵ OR D02.886.675.933⁶ OR D03.383.129.708.933⁶ OR D02.241.223.701.430⁷) AND (C02.782.600.550.200.750⁸ OR C08.730.730⁸ OR B04.820.504.540.150.113.937⁹) [Categoria DeCS explodida] OR (sars\$ OR ncov\$ OR coronavirus\$) [Palavras do resumo] OR ((sars\$ OR ncov\$ OR coronavirus\$ [Palavras do título]) AND 2020 [País, ano de publicação])

As categorias DeCS são: 1. "Diabetes Mellitus"; 2. Hipertensão; 3. "Insuficiência Cardíaca"; 4. "Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina"; 5. "Antagonistas de Receptores de Angiotensina"; 6. "Tiazolidinedionas"; 7. "Ibuprofeno"; 8. "Síndrome Respiratória Aguda Grave"; 9. "Vírus da SARS"

2.4 Idiomas

Não houve qualquer limitação de idioma. Devido à urgência da revisão decidimos utilizar o sistema automático de tradução Google Translate[®] (Google LLC, Mountain View, CA, EUA) caso fosse necessária a leitura de texto completo em um idioma não dominado pelos revisores.

2.5 Estratégia de seleção

Os artigos foram selecionados progressivamente por títulos, resumos e texto completo. Não houve necessariamente duplicidade de avaliação no processo de seleção. Em caso de dúvida de algum revisor, essa foi resolvida por consenso recorrendo-se a outro revisor.

2.6 Análise estatística

As medidas de efeito utilizadas foram a diferença absoluta de risco e risco relativo, com intervalos de confiança de 95% calculados pelo método de Wilson modificado por Newcombe [8] (método 10 da referência) e pelo método delta, respectivamente. A análise foi realizada com o programa estatístico Stata, versão 15 (StataCorp LLC, College Station, TX, EUA, 2017).

3 Resultados

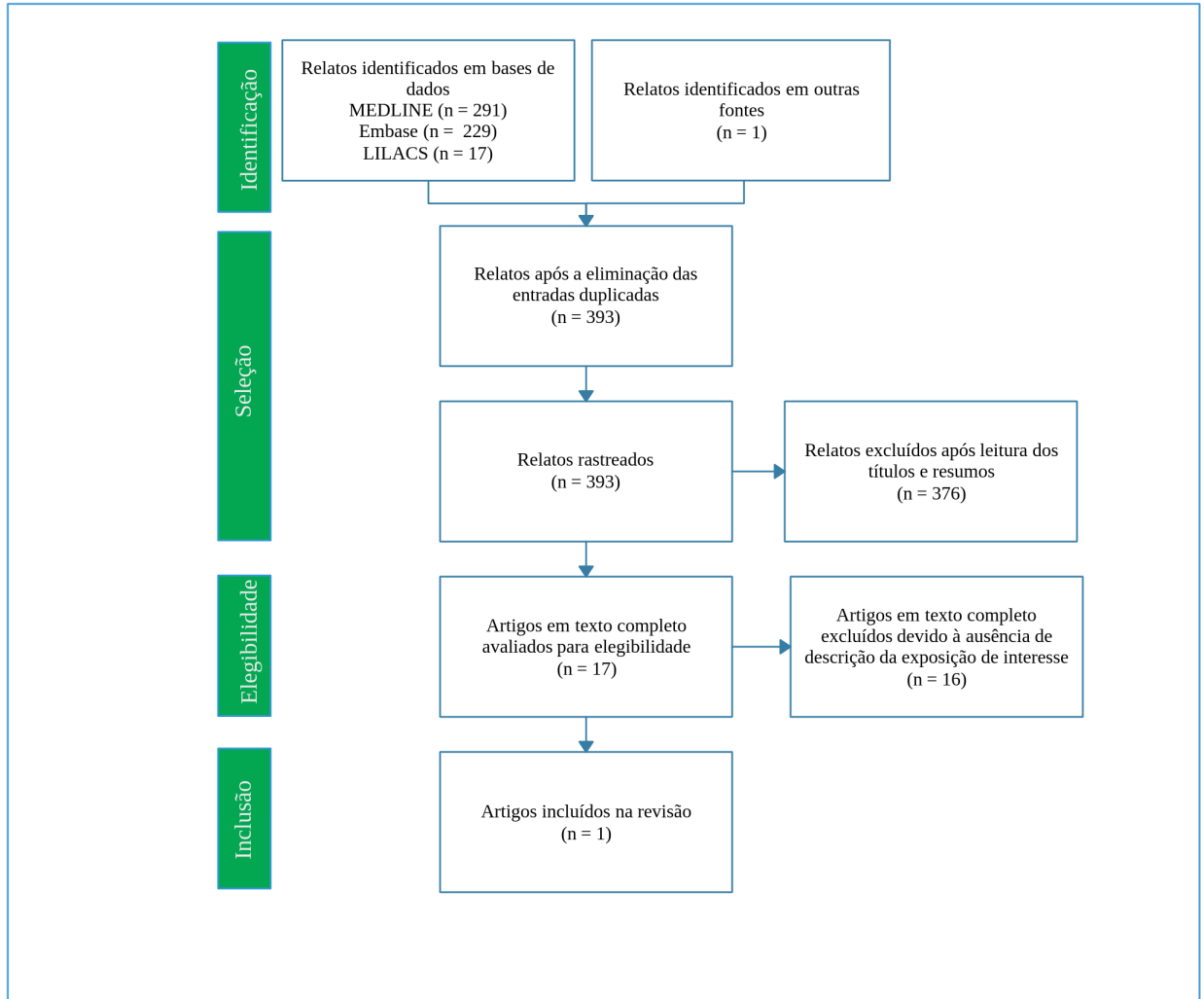


Figura 1. Diagrama de fluxo da revisão.

O fluxo da revisão está descrito na figura 1. Dezesete artigos [2,9-24] foram lidos, mas apenas um deles [18] preencheu todos os critérios de seleção.

Trata-se de uma coorte não concorrente (retrospectiva) de um único centro em Wuhan, China. Foram elegíveis todos os pacientes atendidos entre 20 de janeiro e 15 de fevereiro de 2020 que receberam o diagnóstico de COVID-19 por meio de exame molecular. Do total inicial de 406 pacientes, foram selecionados os pacientes com doença cardiovascular (DCV), definida como a presença de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial. O grupo de pacientes com DCV correspondeu a 112 (27,6%) da amostra inicial. Os pacientes foram separados em 3 grupos: leve (sem necessidade internação), grave (com necessidade internação hospitalar) e crítico (necessidade de ventilação mecânica).

IECA ou BRA foram utilizados em 22 (19,64%) pacientes com DCV, e a proporção de IECA/BRA foi equivalente entre os pacientes críticos e não críticos (não há descrição das proporções exatas, apenas de um valor de p igual a 1,00). Entre os pacientes que tomavam IECA ou BRA, 18,18% (4/17) morreram e entre os que não tomavam, 14,14% (18/95). A diferença de risco foi de 0,0374 (IC 95% de -0,1394 a 0,2142) e o risco relativo de 1,2587 (IC 95% de 0,4543 a 3,4876). Ambas as medidas de efeito têm um intervalo de confiança largo que inclui o valor nulo, refletindo o baixo poder estatístico do estudo.

4 Discussão

Nesta revisão na forma de resposta rápida podemos observar que não há evidência de qualidade sobre a relação entre os medicamentos estudados e um risco maior de contrair a COVID-19 ou de um pior prognóstico da mesma. Algumas considerações devem ser feitas em relação ao trabalho apresentado. A primeira é a limitação dos revisores quanto ao idioma do único artigo incluído; a necessidade do auxílio do sistema de tradução automática aumenta muito o risco de que alguma nuance do texto nos tenha escapado. Segundo, não conseguimos afirmar que todos os pacientes do referido estudo já estavam em uso dos IECA/BRA antes da internação, embora isso seja verossímil, devido ao diagnóstico prévio das doenças. Em terceiro lugar, como em todos os estudos observacionais, podem existir variáveis não medidas que causem confusão do efeito.

É importante frisar que esses medicamentos são de uso rotineiro no tratamento padrão dessas doenças e a retirada dos mesmos pode ocasionar piora do quadro clínico e, em última análise, desfechos graves como acidente vascular encefálico e morte.

Devido à importância do problema e à escassez de evidências, acreditamos ser necessário reavaliar a literatura disponível a um intervalo regular para garantir a segurança e a robustez da decisão.

Em conclusão, baseados na pouca evidência disponível, na qualidade da mesma e nos possíveis efeitos negativos da troca desses medicamentos em pacientes com doenças crônicas, recomendamos que o tratamento desses pacientes não seja modificado devido à epidemia de COVID-19. Recomendamos revisões semanais da literatura para futuras avaliações.

Referências

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic [Internet]. 2020 [acessado em 23 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 Mar 11. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
3. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7). pii: e00127-20. Print 2020 Mar 17. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
4. Malachias MVB, Jardim PCV Júnior, Almeida FA, Lima E Júnior, Feitosa GS. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 7 - Pharmacological Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):35-43. doi: 10.5935/abc.20160157.
5. Parte 6 - Tratamento farmacológico do diabetes mellitus tipo 2. Em: Oliveira JEP, Foss-Freitas MC, Montenegro RMM Junior, Vencio S (orgs.). *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. São Paulo: Editora Clannard, 2017.
6. Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(4):309-19.
7. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 11. pii: S2213-2600(20)30116-8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
8. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Stat Med*. 1998 Apr 30;17(8):873-90. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i.

9. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, Walmsley SL, Mazzulli T, Avendano M, Derkach P, Ephtimios IE, Kitai I, Mederski BD, Shadowitz SB, Gold WL, Hawryluck LA, Rea E, Chenkin JS, Cescon DW, Poutanen SM, Detsky AS. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003;289(21):2801-9. doi: 10.1001/jama.289.21.JOC30885. Erratum in: *JAMA*. 2003;290(3):334. doi: 10.1001/jama.290.3.334-b
10. Chan JW, Ng CK, Chan YH, Mok TY, Lee S, Chu SY, Law WL, Lee MP, Li PC. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2003;58(8):686-9. doi: 10.1136/thorax.58.8.686.
11. Chen CY, Lee CH, Liu CY, Wang JH, Wang LM, Perng RP. Clinical features and outcomes of severe acute respiratory syndrome and predictive factors for acute respiratory distress syndrome. *J Chin Med Assoc*. 2005;68(1):4-10. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70124-8.
12. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med*. 2020 Feb 20;9(2). pii: E575. doi: 10.3390/jcm9020575.
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
15. Huang YT, Lee YC, Hsiao CJ. Hospitalization for ambulatory-care-sensitive conditions in Taiwan following the SARS outbreak: a population-based interrupted time series study. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(5):386-94. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60082-6.

16. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
17. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020 Feb 7. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
18. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, He MA, Cheng LX, Huang K, Zeng QT. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV] (em chinês). *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020;48(0):E004. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
19. Wong WW, Chen TL, Yang SP, Wang FD, Cheng NC, Kuo BI, Yu KW, Tsai CA, Lin YS, Lee IR, Chi CY, Lai CJ, Lai CH, Chen HP, Liu CY. Clinical characteristics of fatal patients with severe acute respiratory syndrome in a medical center in Taipei. *J Chin Med Assoc.* 2003;66(6):323-7.
20. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients With coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
21. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30136-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
22. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, Sun GZ, Yang GR, Zhang XL, Wang L, Xu X, Xu XP, Chan JC. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23(6):623-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
23. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238.

24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.