

## PAPEL DOS BIOMARCADORES EM PACIENTES COM COVID-19

### *Role of biomarkers in patients with COVID-19*

CHINDUMA, A.<sup>1</sup>, EPALANGA, B.<sup>2</sup>, CHITUMBA, H.<sup>3</sup>, PAKISI, J.<sup>4</sup>, NUNGULO, V.<sup>5</sup>, ARGUDÍN, L.<sup>6</sup>

#### Resumo

Em Dezembro de 2019 o mundo registou um surto de uma infecção respiratória na China, província de Wuhan e a OMS deu o nome de novo coronavírus. Objectivos: A presente pesquisa objectivou descrever o papel dos biomarcadores na evolução de pacientes com Covid-19. Metodologia: Trata-se de uma revisão bibliográfica, foram usados os seguintes descritores *Coronavírus*, Covid-19, Biomarcadores, SARS-CoV-2, SARS-CoV, Predictores. A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas, na primeira foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda foi realizada a avaliação dos textos pré-selecionados na íntegra para confirmação da elegibilidade. Os artigos consultados evidenciaram que as elevações dos níveis de biomarcadores predizem mau prognóstico em pacientes com COVID-19. Há evidências claras de como os níveis de biomarcadores podem mudar o curso da doença de acordo com a gravidade da infecção por COVID-19, podendo ser usado como um complemento na prática clínica e orientar a triagem o tratamento e admissão de pacientes na Unidade de Cuidados Intensivos para um seguimento diferenciado melhorando assim o prognóstico e minimizar as taxas de internamento e de mortalidade.

#### Abstrat

In December 2019, the world registered an outbreak of respiratory infection in China, Wuhan province and WHO called itself the new coronavirus. Aim: this research aimed to describe the role of biomarkers in the evolution of patients with COVID-19. Methodology: this is a Bibliographic review, using the following descriptors *Coronavirus*, COVID-19, Biomarkers, SARS-CoV-2, SARS-CoV, Predictors Biomarkers. The selection of the studies was carried out in two stages, in the first stage the titles and abstracts of the references identified through the search strategy were evaluated and the potentially eligible studies were pre-selected. In the second stage, the full text evaluation of the pre-selected studies was carried out to confirm eligibility. The articles consulted showed that the increase in the levels of biomarkers predicts a poor prognosis in patients with COVID-19. Clear evidence of how the levels of biomarkers can change the course of the disease according to the severity of the COVID-19 infection, can be used as a complement in clinical practice to guide the screening, treatment and admission of patients to the Intensive Care Unit for differentiated follow-up, thus improving prognosis and minimizing hospitalization and mortality rates.

**Palavras-chave:** *Biomarcadores; COVID-19; Prognóstico.*

**Keywords:** *Biomarkers; COVID-19; Prognosis*

**Data de submissão:** setembro de 2020 | **Data de publicação:** dezembro de 2020.

<sup>1</sup> ARDAIA TOMÁS MUANGO CHINDUMA - Faculdade de Medicina do Huambo - UJES. ANGOLA. E-mail: [ardaiatomas794@gmail.com](mailto:ardaiatomas794@gmail.com)

<sup>2</sup> BENILZA ESTER GUIADO EPALANGA - Faculdade de Medicina do Huambo-UJES. ANGOLA. E-mail: [benilzaester@live.com.pt](mailto:benilzaester@live.com.pt)

<sup>3</sup> HERMENEGILDO OSVALDO CHITUMBA - Faculdade de Medicina do Huambo-UJES. ANGOLA. E-mail: [chitumba16@gmail.com](mailto:chitumba16@gmail.com)

<sup>4</sup> JOB CHIVANGULULA PAKISI - Faculdade de Medicina do Huambo-UJES. ANGOLA. E-mail: [jobpakisi19@gmail.com](mailto:jobpakisi19@gmail.com),

<sup>5</sup> VICTOR NHIME NUNGULO - Faculdade de Medicina do Huambo-UJES. ANGOLA. E-mail: [nungulovictory@gmail.com](mailto:nungulovictory@gmail.com)

<sup>6</sup> LEXANDRA LÓPEZ ARGUDÍN - Faculdade de Medicina do Huambo Universidade José Eduardo dos Santos. ANGOLA. E-mail: [lexandra.argudin@gmail.com](mailto:lexandra.argudin@gmail.com) .

## INTRODUÇÃO

Em Dezembro de 2019 o mundo registou um surgimento de uma infecção respiratória na região de Wuhan, China. Após estudos realizados confirmou-se que esta infecção era causada por um vírus, baptizado provisoriamente de 2019-nCoV, posteriormente denominado por SARS-CoV-2. No dia 11 de fevereiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS), anunciou que a doença causada pelo novo coronavírus chamarse-ia COVID-19 (Kenneth, 2020 & OMS, 2020). Até ao dia 07 de Agosto de 2020, a OMS registou 26.994.442 casos confirmados e 880.994 mortes. Do total dos casos confirmados 52,3% correspondem ao continente americano, 4% ao africano (OMS, 2020). Na mesma data a Comissão Interministerial de Angola para o combate a COVID-19, reportou um total de 2.965 casos confirmados, destes aproximadamente 40,4% casos recuperados, 3,95 % 117 óbitos e 1.650 casos activos (Comissão Interministerial de Angola para o Combate a COVID-19, 2020). O Coronavírus (CoV), é um vírus RNA e pode ser dividido em quatro géneros: alpha, beta, delta e gamma. Assim sendo os alpha e os beta, estão associados a infecções em humanos. Quatro coronavírus foram identificados globalmente (HCoV, 229E, NL63, OC43, e HKU1), como a maior causa de infecções respiratorias altas em adultos aproximadamente em 10 a 30% dos casos (Singhal, 2020).

O surgimento do vírus da síndrome respiratória aguda SARS-CoV-2, conduziu a um rápido desenvolvimento de métodos moleculares serológicos para identificação de infeções por SARS-Cov-2 (Fernández, 2020). Após os exames estes sintomas clínicos subjectivos podem ser interpretados com maior confiança usando biomarcadores. Pois estes fornecem valores objectivos ao longo da progressão da doença (Pierce, McCabe, White, & Clancy, 2012). Os biomarcadores ou marcadores biológicos são entidades que podem ser medidas experimentalmente e indicam a ocorrência de uma determinada função normal ou patológica num organismo ou uma resposta a um agente. Até agora a COVID-19 é a maior preocupação para a saúde a nível mundial, devido os números de mortes que tem se registrado todos os dias. A fisiopatologia da COVID-19 ainda não é bem conhecida, diz-se que pode ter o mesmo percurso ao SARS (Síndrome aguda Respiratória). O vírus afecta as vias respiratórias provocando assim uma resposta inflamatória local e a consequente liberação de citocinas tais como: interleucina-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ , IL-6), factor de crescimento Transformador- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), Factor de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Shi et al., 2020). O vírus depois de penetrar em humanos liga-se ao

receptor da célula do epitélio alveolar (os pneumócitos tipo II) através da glicoproteína da membrana S que se encontra no envoltório da “coroa”, inicia a replicação do RNA dando assim origem as manifestações clínicas, este conecta com o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2). Os receptores ECA2 no SARS-COV-2 são virulentos, fazendo com que uma pequena quantidade de vírus cause a infecção. A glicoproteína S da superfície do vírus conecta-se ao receptor ECA2 das células humanas superficiais Apud (Pedro Magalhães et, al. 2020). Os vírus levam a lise dos pneumócitos liberando assim os activadores dos macrófagos, esses por sua vez são activados e produzem quimiocinas pro-inflamatórias, citocinas (IL1, IL6 e o TNF-  $\alpha$ ) que têm o efeito de incrementar a permeabilidade capilar levando assim a vasodilatação que pode causar edema pulmonar em pacientes graves. A citocina no sangue afecta vários órgãos como o hipotálamo onde as IL1, IL6 e o TNF-  $\alpha$  dão lugar a febre mediada pelas prostaglandinas E2. (Nicholas J. Beeching 2020). Neste estudo foram analisados os seguintes biomarcadores: *inflamatórios*: proteína C Reativa (PCR), Interleucina 1 e 6 (IL-1, IL-6), *hematológicos*: contagem de plaquetas, *contagem de células brancas*: Neutrófilos, Linfócitos, *bioquímicos*: lactato desidrogenase (LDH), marcadores renais (Creatina) e Troponina cardíaca. Dada a importância dos biomarcadores como ferramenta essencial para o diagnóstico, acompanhamento e a evolução bem como para o prognóstico da qualquer patologia activa ou não nos predispusemos descrever o papel dos biomarcadores na evolução de pacientes com COVID-19.

## **1. METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão bibliográfica. As revistas acedidas para a busca dos Artigos incluíram Acta Médica Portuguesa, Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, New England Journal of Medicine, The Lancet e o Web Site do Ministério do Ensino Superior Ciência Tecnologia e Inovação de Angola, Revista Portuguesa de Pneumologia. As bases de dados usadas para a pesquisa dos Artigos incluíram Pubmed (Public Medline or Publisher Medline), Scielo (Scientific Electronic Library Online), usando os seguintes Descritores Coronavirus, COVID-19, Biomarkers, SARS-CoV 2, SARS-CoV, Predictors Biomarkers. A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas, na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis

foram pré-selecionados. Na segunda, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade. Foram incluídos todos os artigos descrevendo informações referentes a Biomarcadores e COVID-19 publicados em revistas indexadas na Pubmed.

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Tabela 1.** Resultados de biomarcadores (PCR, IL-1, IL-6) AA.VV.

<i>Autores/Ano</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Objectivo</i>	<i>n</i>	<i>Biomarcadores Inflamatórios</i>	<i>Resultado</i>	<i>P-value</i>
<i>Liu, et. al. (2020)</i>	Estudo de coorte retrospectivo	Investigar a capacidade da interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR) e procalcitonina (PCT) para prever casos leves e graves de COVID-19	140	PCR (Proteína C Reativa)	>8.031 (93.9 %) 0–8.02 (6.1 %)	<0.0001
				IL-1	-	
				IL-6	>7.032 (97.0 %) 0–7.01 (3.0 %)	<0.0001 (0.05)
<i>Tian, et al. (2020)</i>	Artigo de Revisão	Avaliar os factores de risco associados à mortalidade na COVID-19.	465 9	CRP	866.3 (46.7-85.9)	<b>P&lt;0.000 01</b>
				IL-1	-	-
				IL-6	34.6 (3.6-5.6)	P<0.0000 1
<i>Deng et. al. (2020)</i>	Estudo Retrospectivo	Fornecer evidências em primeira mão para saber se a miocardite e a lesão miocárdica foi causada por COVID-19.	112	Proteína C reactiva	132.6(65.2–200.0) (Severos)	<0.01
<i>Ruan et. al. (2020)</i>	Retrospectivo	Identificar preditores clínicos em paciente leve e grave com COVID-19	150	Proteína C Reativa	-	<0.001
				IL-1	-	-
				IL-6	-	<0.001

Na tabela 1 encontramos informações dos resultados de vários autores que pesquisaram o papel dos biomarcadores inflamatórios para prever o prognóstico de pacientes com COVID-19. Pascual Gómez, et al. (2020) depois de ter realizados os primeiros testes no serviço de urgência em 163 pacientes não descrevem a relação entre os biomarcadores inflamatórios (PCR, IL1 e IL6) e a mortalidade nestes pacientes. Liu, Li, Xu, Wu, Luo, Zhu, Li e Zhou (2020) realizaram um estudo de coorte com 140 pacientes e quanto a PCR, e IL-6 encontram resultados como: PCR>8.031 (93.9 %) 0–8.02 (6.1 %) e um <0.0001 e IL-6 >7.032 (97.0 %) 0–7.01 (3.0 %) e <0.0001(0.05) estes valores de forma independente predizem a severidade da doença. Tian, et al. (2020) estabeleceram associações entre a mortalidade e as características das comorbidades incluindo resultados fora dos parâmetros de referências laboratoriais em paciente COVID-19, tendo obtido os seguintes dados: PCR (+66,3 µg / mL, IC 95%

46,7-85,9;  $P < 0,00001$ ) e  $P < 0,00001$  e IL-6 34.6 (3.6-5.6)  $P < 0,00001$  houve associação positiva entre níveis altos destes biomarcadores e as comorbidades entre pacientes com COVID-19. No estudo retrospectivo com 112 pacientes, Deng et al. (2020) observou níveis de PCR 132.6(65.2–200.0) e  $< 0,01$  é indicador da severidade da evolução da doença, no entanto não está directamente relacionado com o problema cardíaco. Ruanl et al., 2020, encontraram valores elevados de Proteína C Reactiva  $< 0,001$  e IL-6  $< 0,001$  com uma correlação positiva com mau prognóstico em pacientes com COVID-19.

**Tabela 2** - Resultados de biomarcadores (LDH, CREAT, Troponina cardíaca) AA.VV.

Autores/Ano	Tipo de estudo	Objectivos	n	Biomarcadores Bioquímicos	Resultados	P-valor
Pascual Gómez, et. al. (2020)	Estudo observacional descritivo e transversal	Identificar que biomarcadores realizados no primeiro teste no serviço de urgência ajudam a estratificar segundo o risco de mortalidade a pacientes COVID-19.	163	LDH (n=129)	205(ponto de coorte)	0,0543
				Creatinina (n=161)	108(ponto de coorte)	*0,0008 (* <b>p&lt;0,05</b> )
				Troponina Cardíaca	-	-
Liu et. (2020)	Estudo de coorte retrospectivo	Investigar a capacidade da Interleucina-6 (IL-6), a Proteína C Reativa (PCR) e a Procalcitonina (PCT) para prever casos leves e graves da COVID-19	140	Troponina Cardíaca	-	-
Tian, et al. (2020)	Artigo de Revisão	Avaliar os fatores de risco associados à mortalidade na COVID-19.	4659	LDH	5290 (256-325)	$P < 0,00001$
				Creatinina	+ 15,3 $\mu\text{mol}$	$P = 0,001$
				Troponina cardíaca	+ 44,2 ng / L	$P = 0,0006$
Deng et al. (2020)	Estudo Retrospectivo	Fornecer evidências em primeira mão para saber se a miocardite e a lesão miocárdica foi causada por COVID-19.	112	LDH	476.0(344.0–770.0)	$< 0,01$
				Creatinina	2.2(1.6–6.7)	$< 0,01$
				Troponina Cardíaca	0.10(0.01–0.77)	$< 0,01$
				Creatinina	-	-
				Troponina cardíaca	150	$< 0,001$

A Tabela 2 mostra os resultados obtidos por vários autores que pesquisaram os biomarcadores bioquímicos, sua utilidade na predição da evolução, em pacientes com COVID-19. Pascual Gómez, et al. (2020) analisou a capacidade predictora de mortalidade aos 30 dias de variáveis clínicas, séricas e seus pontos de corte em pacientes com suspeita de COVID-19. Os resultados de modo geral não variaram em comparação com os raios de normalidade, porém mostraram uma evidente significância estatística para predezir a evolução, em relação aos biomarcadores bioquímicos. Destaca-se para este o LDH (n=129) [205(ponto de coorte); p=0,0543] a Creatinina (n=161) [108] (ponto de coorte); \*0,0008 (\*p<0,05)], os valores dos pontos de corte não influenciaram comorbidades entre pacientes positivos e negativos. Observa-se que só a creatinina >1,1mg/dL esteve incluída, dentro do perfil básico analítico quando associada a outras variáveis e de forma independente com a mortalidade global (Gómez et al. 2020, p. 271). Liu et. al., (2020) no seu estudo de corte retrospectivo com 140 pacientes diagnosticados com COVID-19, investigou a capacidade da Interleucina-6 (IL-6), da Proteína C Reativa (PCR) e da Procalcitonina (PCT) para prever casos leves e graves da COVID-19, não tendo em conta a Troponina cardíaca. Tian, et al. (2020) avaliou os factores de risco associados à mortalidade por COVID-19 numa amostra de 4.659 pacientes, tendo como resultados da LDH (lactato desidrogenase) 5290 (256-325)  $P < 0.00001$  observando níveis elevados em não sobreviventes quando comparado com os sobreviventes. Os pacientes falecidos diferiram em vários níveis de biomarcadores, na admissão quando comparados com os sobreviventes, observando-se valores elevados Creatinina (+15,3  $\mu\text{mol} / \text{L}$ , 95% CI 6,2-24,3;  $P = 0,001$ ) e Troponina cardíaca (+44,2 ng / L, IC de 95% 19,0-69,4;  $P = 0,0006$ ). Os exames laboratoriais comuns foram avaliados quanto à sua associação com a mortalidade. Vários biomarcadores de doenças cardiovasculares foram maiores no grupo de não sobreviventes. A Troponina cardíaca, marcador de lesão miocárdica, foi significativamente maior em não sobreviventes. Em três estudos, houve um nível mais alto de procalcitonina no grupo de não sobreviventes, o que pode ser indicativo de sepse nesses pacientes. As medidas de coagulação sanguínea revelaram um maior risco de coagulopatia em pacientes no grupo de não sobrevivência. Além disso, o tempo de protrombina (PT) foi ligeiramente elevado no grupo de não sobreviventes (7B, + 1,2s, IC de 95% 0,4-1,9;  $P = 0,002$ ). No entanto, não se encontrou associação significativa entre o tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT) e mortalidade isto reflete uma correlação positiva com mau prognóstico em pacientes com COVID-19.

**Tabela 3 - Resultados de biomarcadores (D-Dímero) de diferentes autores.**

Autores/Ano	Tipo de estudo	Objectivo	n	Biomarcadores de Coagulação	Resultados	p-Valor
Gómez, et. al.(2020)	Estudo retrospectivo observacional	Identificar que biomarcadores realizados no primeiro teste no serviço de urgência ajudam a estratificar segundo o risco de mortalidade a pacientes COVID-19.	163	D-Dímero (n=68)	0,79	*0,0339
Tian, et al.2020	Artigo de Revisão	Estabelecer associações entre mortalidade em pacientes com covi-19	4659	D-Dímero	8 4.6 (2.8-6.4)	P<0.00001
Deng et al. (2020)	Estudo retrospectivo	Fornecer evidências em primeira mão para saber se a miocardite e a lesão miocárdica foi causada por COVID-19.	112	D-Dímero	11.9 (3.8–52.4)	<0.01
Ye et al., 2020	Estudo retrospectivo	Avaliar a utilidade prognóstica de mudanças dinâmicas de D-Dímero e NLR, em pacientes com COVID-19	349	D - Dímero	1.81(0.52–9.34) 29.44(12.23–61.77)	P < 0.001

Quanto aos biomarcadores de coagulação destaca-se neste estudo o D-Dímero, tal como se verifica na tabela 3. Um estudo observacional, descritivo, transversal, realizado por Pascual Gómez et al., 2020, com o objectivo de identificar que biomarcadores realizados na primera analítica de urgências ajudaram a estratificar o risco da mortalidad em pacientes COVID - 19, este estudo demonstrou que dos 163 pacientes suspeitos de COVID – 19, para o D-dímero observou-se um ponto de corte de 0,79 e um  $p=0,0339$  ou seja o Dímero-D mostrou-se ser um marcador predictor da mortalidade por COVID-19. Tian, et al. (2020) em um total de 14 estudos documentando com 4.659 pacientes com intuito de procurar associações entre a mortalidade e as características de pacientes com comorbidades e parámetros de referências laboratorias, encontrou uma média de 8, 4.6 (2.8-6.4) e um  $P<0.00001$  e demonstrou que o D-dímero foi importante para predizer a mortalidade nestes pacientes. Resultados similares foram obtidos por Deng et al. (2020) em um estudo retrospectivo, revelando que níveis elevados de D-Dímero predizeram severidade cardíca naqueles pacientes com hipertensão e doença cardíca coronária. Ye et al., 2020 realizou um estudo em dois grupos de pacientes sobreviventes e não sobreviventes e os dados colhidos por este indicaram que houve um aumento significativo nos níveis de D-Dímero naqueles pacientes que não sobreviveram.

**Tabela 4 - Resultado dos biomarcadores Hematológicos.**

<b>Autores/Ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Objectivo</b>	<b>n</b>	<b>Biomarcadores/ Hematologicos</b>	<b>Resultados/ Vies</b>	<b>P-Valor</b>
Pascual Gómez, et. al. (2020)	Retrospectivo observacional	Identificar os pontos de corte dos biomarcadores e avaliar qual deles se ajustam melhor para construir um Score de risco de mortalidade, que sirva de apoio para as decisões clínicas	163	Neutrófilos	» 9000 mm <sup>3</sup>	*0,0165
				Linfócitos	0,58	0,1138
				Plaquetas	7-35.9 (-53.3 to -18.5)	P<0.0001
				Eusínófilos		
				Basófilos		
				Linfócitos	8-0.34 (-0.41 to -0.27)	P<0.0000 1
Ye et al., 2020	Estudo retrospectivo	O objectivo do nosso estudo foi avaliar a utilidade prognóstica em pacientes com COVID-19	349	Neutrófilos - Linfócitos	46.58(27.95–87.29)	< 0.001

Gómez et al., (2020), no estudo realizado em Espanha com 163 pacientes por meio de um ponto de corte (9000 mm<sup>3</sup>) determinou que os Neutrófilos predizem a mortalidade ou seja «\*0,0165. E os linfócitos com um resultado de ponto de » 6000 mm<sup>3</sup> e um p=0,1138 foi também um predictor de mortalidade.

## CONCLUSÕES

Este estudo sugere que há evidências claras de como os níveis de biomarcadores podem mudar o curso da doença de acordo com a gravidade da infecção por COVID-19, podendo ser usado como um complemento na prática clínica para orientar a triagem o tratamento e admissão de pacientes na UTI para um seguimento diferenciado melhorando assim o prognóstico e minimizar as taxas de internamento e de mortalidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COMISSÃO INTERMINISTERIAL DE ANGOLA PARA O COMBATE A COVID-19 (2020). disponível em: <https://www.covid19.gov.ao/>

Fernández, G. A. P. (2020). ¿ Es la comorbilidad cardiovascular la causante de la elevación de la proteína C reactiva en pacientes positivos a la COVID-19?. *Acta Médica del Centro*, 14(3), 304-312.

Kenneth, M. (Producer). (2020). Doença de coronavírus 2019 (COVID-19). Retrieved from [https://www.cmim.org/PDF\\_covid/Coronavirus\\_disease2019\\_COVID-19\\_UpToDate2.pdf](https://www.cmim.org/PDF_covid/Coronavirus_disease2019_COVID-19_UpToDate2.pdf)

Liu, F., Li, L., Xu, M., Wu, J., Luo, D., Zhu, Y., Li, B., & Zhou, X. (2020). Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*, 127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370

Pascual Gómez, N. F., Monge Lobo, I., Granero Cremades, I., Figuerola Tejerina, A., Ramasco Rueda, F., von Wernitz Teleki, A., ... & Sanz de Benito, M. (2020). Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Ver Esp Quimior*, 33(4), 267-273. doi:10.37201/req/060.2020

Pierce, J. D., McCabe, S., White, N., & Clancy, R. L. (2012). Biomarkers: an important clinical assessment tool. *Am J Nurs*, 112(9), 52-58. doi: 10.1097/01.NAJ.0000418926.83718.28

Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.*, 46(5), 846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x

Shi, Y., Wang, G., Cai, X.-p., Deng, J.-w., Zheng, L., Zhu, H.-h., Zheng, M., Yang, B., & Chen, Z. (2020). An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B.*, 21(5), 343-360. doi: 10.1631/jzus.B2000083

Singhal, T. (2020). A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*, 87, 281-286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6

Tian, W., Jiang, W., Yao, J., Nicholson, C. J., Li, R. H., Sigursslid, H. H., Wooste, L., Rotter J. I., Guo, X., & Malhotra, R. (2020). Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*, 10, 1857-1883. doi: 10.1002/jmv.26050.