

Pengaruh penggunaan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) dan *angiotensin receptor blocker* (ARB) pada pasien *coronavirus disease 2019* (covid-19) dengan hipertensi

Briando Linelejan,¹ Octavianus Umboh,² Frans E. N. Wantania²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

Email: briandolinelejan@gmail.com

Abstract: Hypertension is considered as one of the highest death-caused disease worldwide. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) most frequently occurred in elderly and those who had comorbid diseases, one of them is hypertension. The first line drugs that are usually used in hypertension are angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs). It is assumed that these drugs could influence the progress of COVID-19 due to the similar target receptor. This study was aimed to evaluate the influence of ACEIs and ARBs to patients with COVID-19 and hypertension. This was a literature review study using literatures published in medical journal databases such as PubMed and ClinicalKey. The results obtained 10 literatures that fulfilled the inclusion and exclusion criteria. These ten literatures stated that there was no influence of using ACEIs and ARBs in COVID-19 patients. In conclusion, ACEIs and ARBs do not influence the mortality or progresivity of COVID-19 disease and are suggested to be consumed continually.

Keywords: ACEIs, ARBs, COVID-19, hypertension, hypertension in COVID-19

Abstrak: Hipertensi merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia. Pandemi *coronavirus disease 2019* (COVID-19) dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) sebagai etiologinya kebanyakan terjadi pada usia tua serta yang memiliki penyakit komorbid, salah satu yang tersering ialah hipertensi. Obat lini pertama yang biasa digunakan untuk hipertensi yaitu *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) dan *angiotensin receptor blockers* (ARB) dikatakan dapat memengaruhi perkembangan penyakit COVID-19 karena memiliki reseptor atau tempat kerja yang mirip. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh penggunaan ACEI dan ARB pada pasien COVID-19 dengan hipertensi. Jenis penelitian ialah *literature review* dengan menggunakan literatur-literatur yang dipublikasi dalam *database* jurnal kedokteran *PubMed* dan *ClinicalKey* sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Hasil penelitian mendapatkan 10 literatur; kesemuanya menyatakan bahwa tidak terdapat pengaruh penggunaan ACEI dan ARB terhadap pasien COVID-19. Simpulan penelitian ini penggunaan ACEI dan ARB tidak memengaruhi mortalitas maupun progresivitas penyakit COVID-19 dan disarankan untuk tetap dilanjutkan.

Kata kunci: ACEI, ARB, COVID-19, hipertensi, hipertensi pada COVID-19

PENDAHULUAN

Hipertensi adalah suatu keadaan tekanan darah sistolik diatas atau sama dengan 130 mmHg dan diastolik diatas atau sama

dengan 80 mmHg.^{1,2} Hipertensi dianggap sebagai salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia, sering disebut sebagai *silent killer*.¹ *Coronavirus Disease 2019* (COVID-

19) merupakan suatu penyakit menular dengan gejala gangguan pernapasan akut dan serbagai agen penyebab ialah *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2).³

World Health Organization (WHO) telah menetapkan COVID-19 sebagai pandemi sejak tanggal 11 Maret 2020,³ sedangkan di Indonesia, pada tanggal 2 Maret 2020 pertama kalinya dilaporkan kasus terkonfirmasi COVID-19 dan terus bertambah sampai sekarang.³ Kasus terkonfirmasi positif COVID-19 di seluruh dunia sampai pada 30 Agustus 2020 tercatat sebanyak 24.854.140 dengan jumlah kematian sebanyak 838.924 menurut situs resmi WHO.⁴ Indonesia sendiri menurut laman resmi *update* kasus covid19.go.id untuk total kasus terkonfirmasi positif COVID-19 sampai 31 Agustus 2020 sebanyak 174.796, total kasus meninggal 7.417 dan total yang sembuh 125.959.⁵ Provinsi Sulawesi Utara menurut laman corona.sulutprov.go.id total kasus terkonfirmasi positif COVID-19 sebanyak 3.833, total kasus meninggal 156 dan total yang sembuh 2.738 periode 31 Agustus 2020.⁶

Menurut penelitian Huang et al,⁷ penyakit bawaan yang paling sering dilaporkan ialah diabetes (20%), hipertensi (15%) dan penyakit kardiovaskuler (15%).^{7,8} Frekuensi pasien COVID-19 yang menyandang hipertensi tidak sepenuhnya mengejutkan dikarenakan hipertensi biasanya terjadi pada orang tua, dan orang tua juga merupakan faktor risiko untuk rentan terinfeksi.⁸

Permasalahan bahwa tekanan darah yang tidak terkontrol merupakan suatu faktor risiko terinfeksi COVID-19 atau apakah tekanan darah yang terkontrol merupakan suatu faktor risiko atau bukan pada pasien hipertensi masih belum jelas.⁸ Kontrol tekanan darah dijadikan sebagai pertimbangan untuk mengurangi beban penyakit seperti yang dikemukakan oleh beberapa organisasi.⁸

Hipertensi merupakan komorbid yang paling umum pada pasien COVID-19 yang menerima terapi ventilasi mekanik berdasarkan laporan dari Lombardy, Italy dan New York, Amerika Serikat.⁹ Karena tingginya

angka mortalitas pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi maka para ahli di seluruh dunia mulai berdebat mengenai penggunaan obat hipertensi dengan mekanisme penghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA).⁹ Terdapat dua faktor yang berpengaruh terhadap hal tersebut. Pertama, berdasarkan observasi bahwa hipertensi menjadi salah satu komorbid yang paling umum bersamaan dengan pasien COVID-19 kasus berat yang telah dirawat di rumah sakit dan memiliki risiko untuk meninggal. Kedua, telah diteliti bahwa SARS-CoV-2 yang merupakan etiologi dari COVID-19 memiliki tempat pelekatan yang spesifik terhadap *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2) yang banyak terdapat di paru dan jantung.^{10,11}

Pasien COVID-19 memang memiliki komorbid tersering hipertensi dan bentuk lain dari penyakit kardiovaskuler. Pada pasien hipertensi sering digunakan terapi penghambat SRAA dalam hal ini *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) dan *angiotensin receptor blockers* (ARB), yang kemudian mengundang pertanyaan dari para ahli karena mengingat bahwa SARS-CoV-2 akan mengikat ACE-2 pada paru dan jantung.⁸ Timbul spekulasi bahwa penggunaan obat hipertensi penghambat SRAA secara spesifik ACEI dan ARB dapat meningkatkan pengeluaran ACE-2 pada saluran napas dan akan meningkatkan risiko terinfeksi COVID-19 serta kemungkinan akan berkembang menjadi lebih parah.¹¹ Namun ada juga yang menyebutkan bahwa pasien COVID-19 dengan hipertensi yang mengonsumsi ACEI dan ARB sebaiknya diganti dengan obat anti-hipertensi golongan lain dikarenakan informasi yang masih kontroversial.¹⁰ Berdasarkan latar belakang yang dipaparkan maka penulis tertarik untuk mengevaluasi pengaruh penggunaan ACEI dan ARB pada pasien COVID-19 dengan hipertensi.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini ialah *literature review*, dilakukan dengan cara identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian, topik atau fenomena

tertentu yang menjadi perhatian dalam penelitian ini. Strategi yang digunakan ialah pencarian artikel menggunakan *database* jurnal kedokteran *PubMed* dan *ClinicalKey* dengan kata kunci *Hypertension and COVID-19*.

HASIL PENELITIAN

Setelah dilakukan seleksi, didapatkan 10 literatur yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian ini dan memiliki variasi dalam jumlah sampel mulai dari puluhan sampai ribuan. Tabel 1 memperlihatkan hasil analisis kesepuluh literatur.

Tabel 1. Perbandingan karakteristik masing-masing literatur

| No | Nama Author | Metode | Jumlah Sampel | Pria (%) | Usia rerata | Terapi ACEI/ARB | Komorbid Lain | Hasil |
|----|--|--|--|----------|---|---|---|--|
| 1 | Peng Zhang et al (Hubei, Cina) ¹² | Studi <i>cohort-retrospektif, multi-center</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Pasien COVID-19 = 3430 • Pasien dengan Hipertensi dan COVID-19 = 1128 | 53,5 | 64 | <ul style="list-style-type: none"> • ACEI/A RB = 188 • Non = 940 | <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes melitus • Penyakit jantung koroner • Penyakit ginjal kronik • Penyakit serebrovaskuler • Penyakit hati kronik • Penyakit paru obstruktif kronik | Pada pasien COVID-19 dengan hipertensi rawat inap, penggunaan ACEI/ARB berhubungan dengan penurunan risiko mortalitas dibandingkan yang tidak menggunakan ACEI/ARB |
| 2 | Harmony R. Reynolds et al. (New York, USA) ¹³ | Studi observasional | <ul style="list-style-type: none"> • Total Pasien = 12.594 • Pasien COVID-19 = 5894 • Pasien Hipertensi = 4357 • Pasien Hipertensi dan COVID-19 = 2573 | 41,5 | 49 | <ul style="list-style-type: none"> • ACEI/A RB = 1019 • Non = 986 | <ul style="list-style-type: none"> • Gagal jantung • Infark miokard • Diabetes • Penyakit ginjal kronik • Penyakit paru obstruktif | Tidak ada efek yang merugikan dari penggunaan obat-obatan golongan penghambat sistem SRAA pada pasien COVID-19 dengan hipertensi. |
| 3 | Juan Meng et al (Cina) ¹⁴ | Studi retrospektif | <ul style="list-style-type: none"> • Pasien COVID-19 = 417 • Pasien Hipertensi dan COVID-19 = 42 | 57,1 | 64,5 | <ul style="list-style-type: none"> • ACEI/A RB = 17 • Non = 25 | <ul style="list-style-type: none"> • DM tipe 2 • Penyakit jantung koroner | SRAA inhibitor meningkatkan luaran klinik pada pasien COVID-19 dengan hipertensi. Penggunaan secara persisten dapat bermanfaat bagi pasien. |
| 4 | Diego López Otero et al (Spanyol) ¹⁵ | Retrospektif, <i>single-center</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Pasien COVID-19 = 965 | 44,04 | 59,5 | <ul style="list-style-type: none"> • ACEI/A RB = 213 • Non = 755 | <ul style="list-style-type: none"> • Penyakit ati • Penyakit paru • Kanker • Hipotiroidisme • Penyakit autoimun | Riwayat pengobatan ACEI/ARB pada pasien COVID-19 tidak memiliki efek pada mortalitas pasien, risiko gagal jantung, rawat inap ataupun perawatan di ICU. |
| 5 | Zheyong Huang et al (Wuhan, Cina) ¹⁶ | Studi observasional | <ul style="list-style-type: none"> • Pasien COVID-19 dan Hipertensi = 50 | 54 | <ul style="list-style-type: none"> • ACEI/ARB = 52,65 • Non = 67,77 | <ul style="list-style-type: none"> • ACEI/A RB = 20 • Non = 30 | <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes melitus • Penyakit arteri koroner • Penyakit paru obstruktif kronik • Anemia | Setelah di observasi tidak ada perbedaan yang bermakna pada karakteristik klinik antara grup yang di-terapi dengan SRAA dan yang tidak. Data ini merekomendasikan ACEI/ARB bisa saja mempunyai sedikit efek dalam meningkatkan |

| | | | | | | | | |
|----|--|-----------------------------------|---|-------|---|---|--|---|
| 6 | Chao Gao dkk. (Wuhan, Cina) ¹⁷ | Studi observasional-retrospektif | <ul style="list-style-type: none"> • Pasien COVID-19 = 2877 • Pasien Hipertensi = 850 | 51,09 | <ul style="list-style-type: none"> • ACE I/AR B = 62,64 • Non = 64,84 | <ul style="list-style-type: none"> • ACEI/ARB = 183 • Non = 527 | <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes Melitus • Angina miokard • Miokard infark • Penyakit arteri perifer • Penyakit jantung kronik • Stroke • Gagal ginjal • PPOK • Pneumonia • <i>Obstructive sleep apnoea</i> • Asma • Kanker | <p>kemungkinan kondisi buruk dari COVID-19.</p> <p>Tidak dilanjutkannya terapi anti-hipertensi diduga akan berkaitan dengan peningkatan risiko mortalitas. Tidak ditemukan efek merugikan dari penggunaan penghambat SRAA terhadap pasien COVID-19.</p> |
| 7 | Nian Di-Tan et al (Wuhan, Cina) ¹⁸ | Studi <i>cohort</i> -retrospektif | <ul style="list-style-type: none"> • Pasien COVID-19 = 204 • Pasien Hipertensi = 100 | 51 | <ul style="list-style-type: none"> • ACE I/AR B = 67 • Non = 67,5 | <ul style="list-style-type: none"> • ACEI/ARB = 31 • Non = 69 | <ul style="list-style-type: none"> • Penyakit gastrointestinal • PPOK • Penyakit jantung koroner • Diabetes melitus • Penyakit ginjal kronik | <p>Penggunaan ACEI/ARB pada pasien rawat inap mengurangi risiko mortalitas dan risiko gejala gastrointestinal.</p> |
| 8 | Francisco J de Abajo et al (Spanyol) ¹⁹ | Studi populasi-kasus | <ul style="list-style-type: none"> • Pasien COVID-19 = 1139 • Pasien Hipertensi = 617 | 61 | 69,1 | <ul style="list-style-type: none"> • ACEI/ARB = 497 • Non = 155 | <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes melitus • Dislipidemia • Penyakit jantung iskemik • Gagal jantung • Atrial fibrilasi • Penyakit tromboembolik • Kejadian serebrovaskuler • PPOK • Asma • Kanker • PGK | <p>Penghambat SRAA tidak meningkatkan risiko terjangkit COVID-19 termasuk tidak meningkatkan kejadian penyakit yang lebih berat, ke ICU. Sebaliknya harus diteruskan untuk mencegah kasus berat COVID-19.</p> |
| 9 | Anton De Spiegeleer et al (Belgia) ²⁰ | Studi <i>cohort</i> -retrospektif | <ul style="list-style-type: none"> • Pasien COVID-19 = 154 • Pasien Hipertensi = 39 | 33 | 85,9 | <ul style="list-style-type: none"> • ACEI/ARB = 30 • Non = 124 | <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes Melitus | <p>Tidak ada hubungan secara statistik antara penggunaan ACEI/ARB dengan status asimtomatik ataupun kejadian kasus berat.</p> |
| 10 | David J. Bae et al. (Los Angeles) ²¹ | Studi <i>cohort</i> -retrospektif | <ul style="list-style-type: none"> • Pasien COVID-19 = 590 • Pasien Hipertensi = 150 | 48,8 | 46 | <ul style="list-style-type: none"> • ACEI/ARB = 78 • Non = 512 | <ul style="list-style-type: none"> • Penyakit jantung koriner • Miokard infark • Penyakit arteri perifer • Stroke • Kardiomiopati • Gagal jantung • Atrial fibrilasi • Dilipidemia • Diabetes melitus • Hipotiroidisme • PPOK • PGK • Kanker • Penyakit imunologi • Penyakit hematologi • Penyakit reumatologi | <p>Diantara pasien dengan diagnosis COVID-19, penggunaan ACEI/ARB tidak memiliki hubungan dengan peningkatan risiko masuk rumah sakit. Penggunaan lanjut ACEI/ARB dianggap aman.</p> |

BAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian dari literatur yang telah dikaji, mayoritas literatur tersebut menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh penggunaan ACEI dan ARB sebagai pilihan terapi hipertensi pada pasien COVID-19. Beberapa literatur juga berpendapat bahwa penggunaan ACEI dan ARB pada pasien COVID-19 dengan hipertensi memiliki efek yang baik dalam menurunkan mortalitas serta progresifitas dari penyakit. ACEI memiliki target kerja pada ACE-1 untuk mencegah perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II dan ARB yang bekerja pada angiotensin II yang diubah dari angiotensin I oleh ACE-1. ACE-1 memiliki homolog dengan ACE-2 yang merupakan reseptor target dari SARS-CoV-2 dan SARS-CoV dalam menginfeksi manusia. ACE-2 merupakan suatu reseptor yang banyak terdapat pada endotel vaskular dan paru-paru, terutama pada endotel dan sel epitel alveolus tipe 2.²² SARS-CoV dan SARS-CoV-2 akan mengikat ACE-2 kemudian mengaktifasi *transmembrane serine protease-2* (TMPRSS2), yang umumnya banyak terdapat dalam paru-paru.²² Hal tersebut memungkinkan penyatuan virus melalui *envelope protein*-nya dan membran sel, yang kemudian membuat virus melakukan penetrasi dan replikasi di dalam sel.²³ ACE-1 dan ACE-2 masing-masing akan memecah peptida angiotensin. ACE-1 memecah dipeptida histidin dan leusin dari angiotensin I yang kemudian mengubahnya menjadi angiotensin II yang selanjutnya menyebabkan efek vasokonstriksi, bronkonstriksi, peningkatan permeabilitas vaskular, inflamasi, dan fibrosis serta risiko ARDS melalui *angiotensine II type 1 receptor* (AT₁R).²² *Angiotensine II type 2 receptor* (AT₂R) dan *G protein-coupled receptor* (MasR) memiliki kerja yang sebaliknya dari AT₁R dan golongan obat ARB secara spesifik bekerja dengan memblokir jalur angiotensin II/AT₁R.²²

ACE-2 akan memecah salah satu asam amino (leusin atau fenilalanin) dari angiotensin I menjadi angiotensin (1-9) dan dari angiotensin II menjadi angiotensin (1-7).²¹ Delesi genetik dari ACE-2 dapat memper-

buruk ARDS dan angiotensin (1-7), ACEI atau ARB dapat memperbaikinya.²² Penelitian menunjukkan bahwa mengurangi jalur ACE-1/angiotensin II/AT₁R dan meningkatkan jalur ACE-1/angiotensin II/AT₂R atau ACE-2/angiotensin (1-7)/AT₂R atau ACE-2/angiotensin (1-7)/MasR dapat mencegah ARDS karena patogen infeksius termasuk di dalamnya coronavirus.²² Oleh karena itu, mengurangi efek angiotensin II dengan menggunakan ACEI dan ARB serta meningkatkan jalur ACE-2 memiliki manfaat yang baik pada infeksi SARS-CoV-2.²²

SIMPULAN

Penggunaan obat golongan penghambat SRAA dalam hal ini *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) dan *angiotensin receptor blockers* (ARB) sebagai terapi pada COVID-19 dengan hipertensi tidak memengaruhi luaran, mortalitas, maupun progresifitas penyakit. Sebaliknya, penggunaan ACEI dan ARB dapat memiliki manfaat dalam menurunkan mortalitas dan luaran pasien COVID-19 dengan hipertensi.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adrian TSJ. Hipertensi esensial : diagnosis dan tatalaksana terbaru pada dewasa. Cermin Dunia Kedokt. 2019;46(3):172-8.
2. Kemenkes.RI. Pusdatin Hipertensi. Infodatin. 2014;(Hipertensi):1-7.
3. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Jakarta: Kementerian Kesehatan, 2020.
4. Coronavirus Disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update Global Epidemiological Situation. Available from <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---31-august-2020>
5. Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. [cited 2020 Aug 31]. Available from <https://covid19.go.id/>
6. Website Pemantauan Covid-19 | Pemerintah Sulawesi Utara. [cited 2020 Aug 31]. Available from <https://corona.sulutprov.go.id/>

7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Yi H, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
8. Schiffrin EL. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):373-9
9. Tsolaki V, Zakyntinos GE, Mantzarlis K, Prof DM. Increased mortality among hypertensive COVID-19 patients: Pay a closer look on diuretics in mechanically ventilated patients. *Heart Lung*. 2020; 000:1-2.
10. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5): 259-60.
11. Williams B, Zhang Y. Hypertension , renin – angiotensin - aldosterone system inhibition, and COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10238):1671-1673.
12. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Juan JQ, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671-81.
13. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2441-8.
14. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Qu M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):757-60.
15. López-Otero D, López-Pais J, Cacho-Antonio CE, Antunez-Muinos PJ, Gonzalez-Ferreiro T, Perez-Posa M, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on COVID-19 in a western population. *CARDIOVID registry*. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2020;(x). Doi. 10.1016/j.rec.2020.05.018.
16. Huang Z, Cao J, Yao Y, Jin X, Luo Z, Xue Y, et al. The effect of RAS blockers on the clinical characteristics of COVID-19 patients with hypertension. *Ann Transl Med*. 2020;8(7):430-430.
17. Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou Y, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2058-66.
18. Tan N-D, Qiu Y, Xing X-B, Ghosh S, Chen M-H, Mao R. Associations between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blocker use, gastrointestinal symptoms, and mortality among patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(3): 1170-2.e1.
19. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejia-Abril G, Aguilar M, Garcia-Luque A, et al. Use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*. 2020;395(10238):1705-14.
20. De Spiegeleer A, Bronselaer A, Teo JT, De Tre G, Belmans L, Byttebier G, et al. The effects of ARBs, ACEis, and statins on clinical outcomes of COVID-19 infection among nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2020; 21(7):909-14.e2.
21. Bae DJ, Tehrani DM, Rabadia SV, Frost M, Parikh BV, Calfon-Press M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin ii receptor blocker use among outpatients diagnosed with COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020;132: 150-7.
22. Rossi GP, Sanga V, Barton M. Potential harmful effects of discontinuing ace-inhibitors and arbs in covid-19 patients. *Elife*. 2020;9:1-8.
23. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors - lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43(7):648-54.