

O USO DE AGENTES TERAPÊUTICOS JÁ EXISTENTES PARA O ENFRENTAMENTO À COVID-19

THE USE OF EXISTING THERAPEUTIC AGENTS TO COMBAT COVID-19

Luis Carlos Oliveira Gonçalves^{1,2*}, Aníbal Monteiro Magalhães Neto^{1,3}

¹ Lab. de Bioquímica de Proteínas-Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Brasil;

² PPG em Ciências da Saúde-Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Brasil;

³ PPG em Imunologia e Parasitologia Básicas e Aplicadas-Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil.

*Autor correspondente: e-mail: luisogoncalves@yahoo.com.br

RESUMO

Em dezembro de 2019 a OMS foi notificada sobre o aparecimento de casos de pneumonia na cidade de Wuhan (China), uma semana depois as autoridades chinesas confirmaram ser por Coronavírus, que três meses depois se tornou uma pandemia. A COVID-19 é causada pelo SARS-COV-2, que é um dos sete tipos de coronavírus humano, rapidamente se espalhou pelo mundo. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre os possíveis medicamentos já existentes e suas aplicações no tratamento da COVID-19, visto que o processo de criação de um novo fármaco leva muitos anos e que os agravos e desfechos apresentados pela doença induzem um caráter de urgência nesta resposta. Foram apresentados os possíveis agentes terapêuticos farmacológicos e não farmacológicos: Azitromicina; Ivermectina, Teicoplanina, Metronidazol, Remdesivir, Favipiravir, Lopinavir, Ritonavir, Heparinas de baixo peso molecular, Tocilizumabe, Cloroquina, Hidroxicloroquina, Zinco, N-acetilcisteína, anticorpos anti-CD147, melatonina, imunoterapia passiva com anticorpos monoclonais e vitamina D. A pouca quantidade de dados expressivos em humanos e as possibilidades de toxicidade e interações medicamentosas sugerem que os prescritores devem ter cuidado e aguardar dados mais conclusivos e recomendações de órgãos competentes para o uso da maior parte dos agentes disponíveis como combate ao COVID-19.

Palavras-chave: SARS-COV-2, Pandemia, Saúde, Vírus e Farmacologia.

ABSTRACT

In December 2019, WHO was notified of the appearance of cases of pneumonia in the city of Wuhan (China), a week later the Chinese authorities confirmed that it was due to Coronavirus, which three months later became a pandemic. COVID-19 is caused by SARS-COV-2, which is one of seven types of human coronavirus, has quickly spread around the world. This is a narrative review of the literature on possible existing drugs and their applications in the treatment of COVID-19, since the process of creating a new drug takes many years and the problems and outcomes presented by the disease induce a character urgency in this response. Possible pharmacological and non-pharmacological therapeutic agents were presented: Azithromycin; Ivermectin, Teicoplanin, Metronidazole, Remdesivir, Favipiravir, Lopinavir, Ritonavir, Low molecular weight heparins, Tocilizumab, Chloroquine, Hydroxychloroquine, Zinc, N-acetylcysteine, anti-CD147 antibodies, melatonin, passive immunotherapy and monoclonal antibodies. Amount of expressive data in humans and the possibilities of toxicity and drug interactions suggest that prescribers should be careful and wait for more conclusive data and recommendations from competent bodies for the use of most available agents to combat COVID-19.

Keywords: SARS-COV-2, Pandemic, Health, Viruses and Pharmacology.

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi notificada sobre o aparecimento de casos de pneumonia na cidade de Wuhan, uma semana depois as autoridades chinesas confirmaram ser por Coronavírus, que três meses depois se tornou uma pandemia. A

COVID-19 (Corona Virus Disease of 2019 year) causada pelo SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome - Corona Virus Disease- tipe 2) que é um dos sete tipos de coronavírus humano, rapidamente se espalhou pelo mundo [1, 2, 3].

Conhecer de onde o vírus veio, como se espalha, seu potencial patogênico, se pacientes assintomáticos o transmite, a sequência genética do vírus e se pode ser desenvolvido um novo medicamento são as seis principais questões que os cientistas estão respondendo [4], mas sabe-se que criar novos fármacos leva muitos anos, o que indica que o caminho deve ser testar os já existentes. A busca por estas informações galvaniza os cientistas [5].

Como não há vacina ou tratamento para o novo coronavírus, a identificação de opções farmacológicas já existentes se apresenta como urgente e essencial [6,7].

Os sintomas mais comuns entre os pacientes paucissintomáticos, diferente do que foi relatado anteriormente, são anosmia e ageusia, podendo ser os únicos sintomas relatados [8].

O excesso de informações desconstruídas e sem base científica, somada ao bombardeio psicológico exercido pela mídia tem causado impactos na saúde mental da população, exigindo ainda mais celeridade dos cientistas [1].

Uma alimentação inadequada, a falta de exercício e o estresse mental influenciam a função imune e aumentam o risco de infecções do trato respiratório [9]. O confinamento e o fechamento das academias de ginástica diminuem a prática de exercícios, a ansiedade leva a aumento de consumo de alimentos e a pressão exercida pela mídia altera a saúde mental das pessoas. Todos esses fenômenos podem piorar o quadro atual.

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre os possíveis medicamentos já existentes e suas aplicações no tratamento da COVID-19, visto que o processo de criação de um novo fármaco leva muitos anos e que os agravos e desfechos apresentados pela doença induzem um caráter de urgência nesta resposta.

2. TERAPIA ANTIMICROBIANA

A Azitromicina aparece como um potencial agente farmacológico, reduzindo a carga viral de pacientes hospitalizados. Seu mecanismo consiste em interferir na interação do vírus com o receptor CD147 nas células hospedeiras, freando a via para a invasão de SARS-CoV-2, e também possui uma segunda forma de resposta antiviral por aumentar os níveis de interferons que diminuem a replicação viral [10].

Em relação a mortalidade hospitalar, a Azitromicina sozinha ou acompanhada com a Hidroxicloroquina, não alterou de forma significativa esse desfecho, parecendo ser mais eficiente para pacientes não hospitalizados ou com sintomas mais brandos [11].

Um outro agente farmacológico tem sido testado, a Ivermectina, que é um antiparasitário usado para infestações por endo e ectoparasitas. Estudos *in vitro* demonstraram que este medicamento reduziu a replicação viral de SARS-COV em 48 horas, mas os autores alertam que a dose aprovada sozinha pode não ser a ideal para tratamento de COVID-19 [12].

A Teicoplanina, um antibiótico usado para tratar infecção por estafilococos, pode se apresentar como um potencial agente, visto que anteriormente mostrou eficácia para inibir o primeiro estágio do ciclo viral do MERS coronarivus em células humanas. Por isso, os testes com este agente se iniciam para o SARS-COV-2 [13].

O Metronidazol também foi sugerido como possível farmacoterapia, mas sem dados que dêem suporte a esta tese, representando apenas mais uma possibilidade [14].

3. TERAPIA ANTIVIRAL

O Remdesivir tem uma estrutura química similar a do Tenofovir e tem atividade antiviral contra os vírus da Ebola, Marburg, Paramyxoviridae, Pneumoviridae, hepatite B (HBV) e da imunodeficiência humana (HIV) [3].

Embora o Remdesivir tenha sido proposto como uma opção promissora para o tratamento do COVID-19, sua segurança e efeito em humanos exigem evidências. Semelhante ao efeito inconclusivo no SARS-CoV e no MERS-CoV, o impacto do Remdesivir no surto de SARS-CoV-2 não deve ser superestimado na prática clínica atual [15].

O Favipiravir foi produzido e aprovado no Japão e possui atividade inibidora sobre a enzima RNA-polimerase viral, diminuindo a replicação viral. Esse antiviral tem sido usado contra o Influenza vírus e recentemente apresentou a mesma atividade *in vitro* para SARS-COV-2 [3].

O Lopinavir e o Ritonavir são antirretrovirais inibidores de protease. Há décadas são usados no combate ao HIV e já se apresentaram como positivos no tratamento de infectados por SARS-COV [3, 16].

4. TERAPIA PARA PROFILAXIA DE TROMBOEMBOLISMO

Entre 20-55% dos pacientes admitidos em hospitais com COVID-19 apresentam evidências de coagulopatias, podendo incluir concentrações aumentadas de Dimero-D, tempo de protrombina aumentado, trombocitopenia e diminuição nos níveis plasmáticos de fibrinogênio. Nestes casos a terapia com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários se faz necessária [17, 18].

Entre as terapias propostas, o uso de heparinas de baixo peso molecular aparece como primeira escolha para este fim [2,19].

Foi observado que neste recomendado tratamento profilático de tromboembolismo essa família de anticoagulantes preserva as quantidades circulantes de células T e B, reduz o fator inflamatório, reduz drasticamente a concentração de dímero D e a chance de desenvolver desfecho fatal [19].

Controlar o quanto antes a inflamação se torna essencial, visto que este fenômeno, mediado por citocinas e células imunes, aumenta a expressão e atividade de uma proteína sintetizada no fígado chamada hepcidina, esta diminui a captação de ferro e outros metais divalentes no enterócito e estimula a captação do ferro do plasma por macrófagos, estes fenômenos somados levam a uma diminuição da velocidade do ciclo de Krebs, com diminuição da síntese do grupo heme e de adenosina trifosfato, que somados a falta de ferro leva a anemia e falta de substrato energético para o metabolismo [20].

Como a indução de síntese e atividade da hepcidina são mediados pela interleucina 6 (IL-6) isso pode ser evitado com o uso do Tocilizumabe, pois este bloqueia receptores de IL-6, podendo diminuir esta atividade, além de controlar a temperatura do paciente e melhorar sua função respiratória [21].

Porém a possibilidade de interações medicamentosas entre as terapias anticoagulantes e outras classes de medicamentos requer a atenção dos prescritores, pois grande parte dos pacientes que desenvolvem o caso grave da doença possui alguma patologia prévia como diabetes e hipertensão, a soma dos medicamentos já usados para doenças previas, somados a terapias anticoagulantes e outros possíveis fármacos durante a internação pode exacerbar a ação dos anticoagulantes levando e severas hemorragias [22].

E esse fenômeno de uso de vários agentes farmacológicos, que é chamado de polifarmácia, pode gerar um quadro conhecido como rabdomiólise, que é caracterizado pelo aumento de degradação de tecido muscular, de forma que seus componentes intracelulares caem na circulação em grande quantidade, podendo levar a sobrecarga renal e gerar insuficiência deste órgão tão importante para a homeostase [23].

Como a rabdomiólise também pode ser gerada secundariamente a uma doença viral, este processo somado ao consumo de medicamentos aumentam a chance de desenvolver esta síndrome [23].

O fato de haver polifarmácia também pode causar dano ao tecido hepático, onde a maior parte dos fármacos é metabolizado. Este processo pode gerar um outro fenômeno chamado encefalopatia hepática, pois a inibição do metabolismo hepático diminui a velocidade do ciclo da ureia, acumulando amônia que é altamente neurotóxica [24].

5. TERAPIA COM CLOROQUINA (CQ) E HIDROXICLOROQUINA (HCQ)

A Cloroquina e a Hidroxicloroquina são aminoquinolinas que possuem diversas aplicações farmacológicas como para tratamento de artrite, lúpus eritematoso, doenças fotossensíveis, Zika, Chikungunya, SARS-COV, MERS-COV e malária [3].

A Hidroxicloroquina aparece como terapia emergente para COVID-19, porém, a dose ideal não é conhecida. Dados sobre a sua farmacocinética e taxa de declínio da carga viral em pacientes com COVID-19 foram associados a dados in vitro. Dessa forma, baixas doses de Hidroxicloroquina (por exemplo, 400 mg QD) podem não oferecer os benefícios esperados [25].

Apesar da falta de dados consistentes para estes agentes alguns especialistas defendem o seu uso e recomendam a prescrição por outros médicos [26]. E há quem diga que a segurança destes medicamentos não pode ser questionada [27].

Os médicos e líderes mundiais devem evitar comentários prematuros sobre esse medicamento e sua prescrição off label deve ser efetuada com cautela, visto que os relatórios de overdoses e reações adversas estão ocorrendo agora e que não há evidências que apoiem a Hidroxicloroquina para profilaxia e/ou tratamento do COVID-19 [28].

Foi observado que a Cloroquina pode induzir a absorção de zinco no citosol da célula, que é capaz de inibir a RNA polimerase e, finalmente, interromper a replicação do coronavírus na célula hospedeira [27].

As doses propostas de CQ e HCQ para o tratamento de COVID-19 em muitas diretrizes em todo o mundo, são consideravelmente mais altos que as doses diárias máximas recomendadas de ambos os agentes para o desenvolvimento de toxicidade da retina. Visto que ambos os agentes ainda não foram comprovadamente benéficos para o COVID-19, deve ser ponderado o seu uso em relação ao seu potencial benefício e deve ser considerada a toxicidade

retiniana, com risco de causar danos irreversíveis à retina e perda visual em alguns pacientes [29].

6 IMPORTANTES COADJUVANTES TERAPÊUTICOS E TERAPIAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Como dito no capítulo anterior a administração de Zinco de forma sinérgica com a Cloroquina pode potencializar sua ação contra o SARS-COV-2 [27].

A N-acetilcisteína (NAC), utilizada como agente mucolítico e expectorante, também auxilia o sistema glutationa-s-transferase na excreção de radicais livres e metabólitos. Os efeitos positivos do NAC nas infecções virais do trato respiratório têm sido associados à inibição da expressão e liberação de citocinas em células alveolares tipo II infectadas pelos vírus influenza A e B. Por isso, a adição de 1200 mg/d de NAC oral em esquemas terapêuticos de pacientes com COVID-19, pode ser usado como uma medida para impedir o desenvolvimento da síndrome da tempestade de citocinas e potencializar a recuperação [30].

A lesão contínua na zona alveolar causada por infecções por SARS-CoV-2 origina um microambiente pró-inflamatório, desencadeando uma substituição do tecido normal por tecido fibroso. Os anticorpos anti-CD147 inibem a proliferação e diferenciação de fibroblastos normais do pulmão humano in vitro. Além do tratamento com anticorpos a terapia celular com transplante de células tronco mesenquimais de doadores saudáveis está sendo investigada, pois parece que estas células podem induzir imunossupressão e regeneração tecidual [10].

Outro agente não farmacológico apresentado é a melatonina, por apresentar ação anti-inflamatória que nesta doença é mediada pela tempestade de citocinas, ação antioxidante e protetora contra a lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo, diminuindo a chance de óbito [31].

Várias características clínicas, genéticas e epidemiológicas do COVID-19 se assemelham à infecção por SARS-COV, por isso, o uso de anticorpos monoclonais que foram testados no primeiro tipo de SARS-COV, representa uma potencial intervenção terapêutica como imunoterapia passiva [32].

A ingestão de vitamina D também foi ponderada, pela possibilidade deste micronutriente interferir diretamente na replicação viral e no controle da inflamação, mas isso precisa ser investigado no caso de SARS-COV-2 [33].

CONCLUSÕES

A Azitromicina reduz a carga viral. A Ivermectina reduz a replicação viral de SARS-COV em 48 horas. A Teicoplanina inibe o primeiro estágio do ciclo viral do MERS em células humanas, podendo ser eficaz contra o SARS-COV-2. O metronidazol também foi sugerido, mas sem dados que dêem suporte a esta tese.

Entre os antivirais, o Remdesivir tem atividade antiviral contra vários vírus conhecidos, mas sua segurança e efeito em humanos exigem evidências. O Favipiravir possui atividade inibidora sobre a enzima RNA-polimerase viral, diminuindo a replicação viral. O Lopinavir e o Ritonavir são antirretrovirais inibidores de protease que já se apresentaram como positivos no tratamento de infectados por SARS-COV.

Entre 20-55% dos pacientes admitidos em hospitais apresentam evidências de coagulopatias, nestes casos a terapia com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários se faz necessária. Entre as terapias propostas, o uso de heparinas de baixo peso molecular aparece como primeira escolha para este fim.

O Tocilizumabe, pois este bloqueia receptores de IL-6, podendo diminuir esta atividade, além de controlar a temperatura do paciente e melhorar sua função respiratória.

A Hidroxicloroquina aparece como terapia emergente, porém, a dose ideal não é conhecida. A Cloroquina pode induzir a absorção de zinco no citosol da célula, que é capaz de inibir a RNA polimerase e, finalmente, interromper a replicação do coronavírus na célula hospedeira. Sua prescrição deve ser ponderada, pois existe possibilidade de toxicidade da retina.

A N-acetilcisteína, os anticorpos anti-CD147, o transplante de células tronco mesenquimais, a melatonina, a imunoterapia passiva e a vitamina D foram apresentados como importantes adjuvantes terapêuticos.

A pouca quantidade de dados expressivos em humanos e as possibilidades de toxicidade e interações medicamentosas sugerem que os prescritores devem ter cuidado e aguardar dados mais conclusivos e recomendações de órgãos competentes para o uso da maior parte dos agentes disponíveis como combate ao COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Hu CSH, Chee CYI, Ho RCM (2020) Mental health strategies to combat the psychological impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) beyond paranoia and panic. *Annals Academy of Medicine, Singapore* 9(3): 155-160

- [2] Lin L, Lu L, Cao W, Li T (2020) Hypothesis for potencial pathogenesis of SARS-COV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microb Infect* 9: 727-732
- [3] Esposito S, Noviello S, Pagliano P (2020) Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. *Le Infezioni in Medicina* 2: 198-211
- [4] Callaway E, Cyranoski D (2020) China coronavirus: Six questions scientists are asking. *Nature* 577(7792): 605-607
- [5] Cohen J (2020) New coronavirus threat galvanizes scientists. *Science* 367(6477): 492-493
- [6] Lu H (2020) Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 14(1): 69-71
- [7] Simsek-Yavuz S, Unal S (2020) Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci* 50:611-619
- [8] Vaira LA, Salzano G, Deiana G, Riu G (2020) Anosmia e ageusia: Common findings in COVID-19 patients. *The Laryngoscope* 00(1):1
- [9] Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, Nieman DC, Dhabhar S, Shephard RJ, Oliver SJ, Bermon S, Kajeniene A (2011) Position statement part two: Maintaining immune health. *Exerc Immunol Rev* 17:64103
- [10] Ulrich H, Pillat MM (2020) CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement. *Stem Cell Reviews and Reports* Ahead of print. doi: <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>
- [11] Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, Blog DS, Hutton B, Holgrave DR, Zucker HA (2020) Association with treatment with hidroxycloroquine or azitromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* Ahead of print doi: 10.1001/jama.2020.8630.
- [12] Schmith VD, Zhou J, Lohmer LRL (2020) The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. Ahead of print. doi: 10.1002/CPT.1889
- [13] Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM (2020) Teicoplanin: na alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents* Ahead of print doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105944
- [14] Gharebaghi R, Heidary F, Moradi M, Parvizi M (2020) Metronidazole: a potencial novel addition to the COVI-19 treatment regimen. *Archives of Academic Emergency Medicine* 8(1): e40

- [15] Li Z, Wang X, Cao D, Sun R, Li C, Li G (2020) Rapid review for the anti-coronavirus effect of Remdesivir. *Drug Discovery & Therapeutics* 14(2): 73-76
- [16] Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004; 59, 252-6.
- [17] Lee SG, Fralick M, Sholzberg M (2020) Coagulopathy associated with COVID-19. *CMAJ* Ahead of print. doi: 10.1503/cmaj.200685
- [18] Bikdeli B et al. (2020) COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* Ahead of print. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- [19] Li T, Lu H, Zhang W (2020) Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections* 9:687-690
- [20] Bachini F, Neto AMM, Verli MVA, Guimarães A, Andrade CP, Barroso FS, Silva SGB, Paulino EF, Santiago DDC, Lopes JSS, Gonçalves LCO (2020) Hcpidin expression and action are modulated by the inflammatory response, which causes iron deficiency anemia and interferes with energy synthesis. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 9(5): 66-84
- [21] Fu B, Xu X, Wei H (2020) Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *Transl Med* 18(164):1-5
- [22] Rauch B (2020) Cost-effectiveness of rivaroxaban plus aspirin (dual pathway inhibition) for prevention of ischaemic events in patients with cardiovascular disease: on top optimisation of secondary prevention medication in the context of COVID-19 pandemic. *European Journal of Preventive Cardiology* 0(0) 1–3
- [23] Gonçalves LCO, Paulino EF, Ferreira LPR, Matta NLC, Silva PL, Lopes JSS, Neto AMM (2020) Rhabdomyolysis a narrative review of the main causal factors and physiological outcomes. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 9(3): 225-235
- [24] Gonçalves LCO, Bessa A, Freitas-Dias R, Luzes R, Werneck-de-Castro JPS, Bassini, Cameron LC (2012) A sportomics strategy to analyze the ability of arginine to modulate both ammonia and lymphocyte levels in blood after high-intensity exercise. *Journal of International Society of Sports Nutrition* 9(30): 1-9
- [25] Garcia-Cremades M, Solans BP, Hughes E, Ernest JP, Wallender E, Aweeka F, Luetkemeyer A, Savic Rm (2020) Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing. Ahead of print. doi: 10.1002/CPT.1856

- [26] Sun X, Ni Y, Zhang M (2020) Rheumatologist's view on the use of hydroxychloroquine to treat COVID-19. *Emerging Microbes & Infections* 9(on line): 829-832
- [27] Shittu MO, Afolami OI (2020) Improving the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-COV-2 may require zinc additives – A better synergy for future COVID-19 clinical trials. *Le Infezioni in Medicina* 2: 192-197
- [28] Ingraham NE, Boulware D, Sparks MA, Schacker T, Benson B, Sparks JA, Murray T, Connett J, Chipman JG, Charles A, Tignanelli CJ (2020) Shining a light on the evidence for hydroxychloroquine in SARS-COV-2. *Critical Care* 24:1-2
- [29] Ruamviboonsuk P, Lai TYY, Chang A, Lai CC, Mieler WF, Lam DSC (2020) Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinal Toxicity: Consideration in the Treatment of COVID-19. *Asia Pac J Ophthalmol* 9:85–87
- [30] Assimakopoulos SF, Marangos M (2020) N-acetyl-cysteine may prevent COVID-19-associated cytokine storm and acute respiratory distress syndrome. *Medical Hypotheses* 140: 1-2
- [31] Zhang R, Wang X, Ni L, Ma B, Niu S, Liu C, Reiter RJ (2020) COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 250: 1-7
- [32] Shanmugaraj B, Siriwattananom K, Wangkanont K, Phoolcharoen W (2020) Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease -19 (COVID19). *Asia Pac J Allergy Immunol* 38:10-18
- [33] Jakovac H (2020) COVID-19 and vitamin-D is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 318(5): e589