

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

Utilização de suplementos alimentares contendo vitamina D no auxílio para o tratamento de COVID-19 e panorama geral da regulamentação de suplementos alimentares no Brasil, EUA e Argentina.

Rogério Kiyoshi Ozaki

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Suzana Caetano da Silva Lannes

São Paulo
2021

SUMÁRIO

	Pág
Lista de Abreviaturas	I
RESUMO	III
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
3. MATERIAL E MÉTODOS	4
3.1. Estratégias de pesquisa	4
3.2. Critérios de inclusão	4
3.3. Critérios de exclusão	4
3.4. Coleta e análise dos dados	4
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	5
4.1. Utilização de Suplementos Alimentares	5
4.1.1. Vitamina D e o seu metabolismo	6
4.2. Regulamentação de suplemento alimentar no Brasil	8
4.2.1. Definição de “suplemento alimentar” no Brasil	8
4.2.2. Panorama geral da legislação sobre Suplementos Alimentares no Brasil - Novo Marco Regulatório	9
4.3. Regulamentação de suplemento alimentar na Argentina	11
4.3.1. Definição de “suplemento alimentar” na Argentina	11
4.3.2. Panorama geral da legislação sobre Suplementos Alimentares na Argentina	12
4.4. Regulamentação de suplemento alimentar nos EUA	13
4.4.1. Definição de “suplemento alimentar” nos EUA	13
4.4.2. Panorama geral da legislação sobre Suplementos Alimentares nos EUA	14

4.5. Pandemia Coronavírus - COVID-19	16
4.5.1. Visão Geral do Vírus	17
4.5.2. Resposta Imunológica contra a COVID-19	19
4.5.3. Suplementos Alimentares na Pandemia de COVID-19	20
4.5.4. Impactos na comercialização de Suplementos Alimentares contendo Vitamina D	21
4.5.4.1. Avanços no estudo do uso de Suplementos Alimentares no combate a pandemia de COVID-19	22
5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
6. BIBLIOGRAFIA	29
7. ANEXOS	36

LISTA DE ABREVIATURAS

ABIAD	Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres
ANMAT	Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAA	Código Alimentar Argentino
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CONAL	Comissão Nacional de Alimentação
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DSHEA	Dietary Supplement Health and Education Act
DSLG	Dietary Supplement Labeling Guide
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
FDA	Food and Drug Administration
INAL	Instituto Nacional de Alimentos
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
UI	Unidades Internacionais
USC	United States Code
VDR	Vitamin D Receptor
25(OH)D	25-Hidroxivitamina D
1,25(OH)2D	1,25-dihidroxivitamina D

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1: Síntese da 1,25(OH)2D.....	7
Figura 2: Morfologia do vírus SARS-CoV-2.....	17
Figura 3A: Mecanismo básico da fisiopatologia da Covid-19.....	25
Figura 3B: Atuação da Vitamina D na resposta imune e inflamatória.....	25

Ozaki, R. K. **Utilização de suplementos alimentares contendo vitamina D no auxílio para o tratamento de COVID-19 e panorama geral da regulamentação de suplementos alimentares no Brasil, EUA e Argentina.** 2021. no. 36. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

RESUMO

No ano de 2020, o mundo passa pelo maior desafio da atualidade, em março a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a COVID-19 como pandemia. Com os altos índices de mortalidade, a necessidade pela busca de novos compostos que ajudassem a reduzir os agravos da doença se iniciaram. A vitamina D surge como uma possível alternativa para atuar no auxílio do tratamento para a COVID-19, desempenhando funções importantes nas atividades biológicas essenciais, demonstrando também um papel importante na melhora da imunidade ou na resposta de infecções virais. Com o aumento do uso de suplementos alimentares e um novo cenário regulatório presente no Brasil, a utilização da vitamina D como suplemento alimentar, apresenta a necessidade de que as legislações estejam estabelecidas de forma sólida e coerente. O objetivo deste trabalho foi de realizar uma revisão sistemática de literatura, sobre a utilização de suplementos alimentares contendo vitamina D, analisando a possível aplicação terapêutica no auxílio ao tratamento da COVID-19, assim como apresentar a situação atual da regulamentação de suplementos alimentares e comparar com as regulamentações da Argentina e dos EUA. Nas avaliações, foram observados diversos estudos que abordaram os mecanismos de atuação da vitamina D e infecções respiratórias, relação muito considerada para o uso destinado para o auxílio ao combate da COVID-19, entretanto por diversos fatores, ainda não foram enquadrados com uma indicação comprovada de sua atuação. Já o novo marco regulatório brasileiro consolidou as legislações de forma bastante clara, do qual trouxe uma melhoria significativa no acesso aos suplementos alimentares de forma segura e de qualidade para a população. De uma maneira geral, para a utilização

da vitamina D ser comprovada para o auxílio ao tratamento, há a necessidade de realizar ensaios clínicos mais robustos e bem elaborados, para que se tenha dados suficientes com a finalidade de se determinar o seu real papel preventivo das infecções relacionadas à COVID-19. Além disso, observa-se grandes semelhanças e também divergências na forma das autoridades sanitárias enquadrarem a categoria de suplementos alimentares, porém, é notável a atuação da autoridade sanitária brasileira em adotar um posicionamento bastante independente em comparação às legislações da Argentina e dos EUA.

Palavras-chave: “Imunidade”, “Legislação” e “Coronavírus”

1. INTRODUÇÃO

A utilização de suplementos alimentares passou a ser inserida como um hábito de consumo da população brasileira e mundial. A sua utilização vem aumentando significativamente nos últimos anos, gerando um grande interesse comercial e promovendo uma grande concorrência entre o mercado farmacêutico e alimentício, pois parte deste aumento é devido ao grande interesse da população em relação à manutenção da saúde e prevenção de doenças, sendo os suplementos alimentares uma complementação de nossa alimentação (MOLIN et al., 2019).

Em 2018, houve o marco regulatório de suplementos alimentares com a publicação de 5 novas legislações: (RDC 239/2018; RDC 240/2018; RDC 241/2018; RDC 242/2018 e RDC 243/2018) e uma Instrução Normativa (IN 28/2018) (BRASIL, 2019). Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA nº 243/2018, os suplementos alimentares são definidos como: "produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados" (BRASIL, 2018a). Porém, tais produtos devem seguir uma estratégia que visa atender às necessidades de saúde do indivíduo, e sua utilização deve servir de recurso complementar e não de tratamento com características profiláticas.

Em certos países como os EUA, as regulamentações de suplementos alimentares já são bastante consolidadas, e com a recente alta atividade regulatória em volta da categoria de suplementos alimentares gerada pelo marco regulatório no Brasil, impulsionou outros órgãos reguladores de países da América Latina a atualizarem suas regulamentações; um exemplo, é o caso da Argentina que recentemente publicou uma nova regulamentação em volta do tema. Isso demonstra que apesar dos conceitos de utilização dos suplementos alimentares seguirem uma mesma linha, suas regulamentações são bastante distintas.

Diante deste cenário, surge a Síndrome Respiratória Aguda Grave–COVID–19 causada pelo coronavírus (SARS–CoV-2), identificada em janeiro de 2020, após diversos casos de infecções respiratórias serem reportados ao final de 2019, na cidade de Wuhan, na China e declarada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde, no dia 11 de março de 2020. Uma doença que alterou todas as perspectivas e comportamento de todas as classes do mundo.

Com os avanços do uso de suplementos alimentares e com os altos índices de mortalidade e o crescente número de infectados ocorridos pelo novo coronavírus, houve a necessidade de uma cooperação global de instituições e da comunidade científica a iniciar estudos em busca de novas alternativas no tratamento e/ou na prevenção da infecção do novo coronavírus, alcançando assim a categoria dos suplementos alimentares (BOMFIM et al, 2020).

Seguindo esta visão de cooperação global de instituições e da comunidade científica, iniciou-se diversos estudos de inúmeros componentes para se encontrar novas alternativas de tratamento a COVID-19, e uma delas foi a utilização da vitamina D, já utilizada como forma de tratamento relacionada a doenças ósseas e também utilizada em suplementos alimentares, atuando na suplementação em casos de deficiência de vitamina D.

A vitamina D é um hormônio esteroide lipossolúvel essencial que faz parte de um grupo de moléculas secosteroides. Em humanos, existem duas fontes distintas de vitamina D, a primeira em menor proporção de 10 - 20% que são encontradas na dieta humana, os demais 80 - 90% são sintetizadas endogenamente por ação da incidência de raios ultravioleta B proveniente da luz solar incidida sobre a pele. A sua função, tem um papel importante nas atividades biológicas essenciais, atuando principalmente no metabolismo ósseo, homeostase de cálcio e fósforo e até em casos mais específicos, como: imunomodulação, função pulmonar e muscular, saúde cardiovascular e prevenção de doenças infecciosas (CASTRO, 2011; XU et al, 2020).

A vitamina D possui uma relação no aumento da imunidade inata nas funções do trato respiratório. Em infecções virais agudas do trato respiratório por exemplo, ocorre o aumento na regulação da enzima CYP27B1 nas células epiteliais

respiratórias, que converte os estoques locais de vitamina D em 1,25-didroxivitamina D levando à indução de catelicidina, este aumento na concentração de 1,25-didroxivitamina D leva a alterações na expressão gênica, reduzindo a inflamação. Isso demonstra que a vitamina D pode ter papel fundamental como uma alternativa de auxiliar no tratamento da COVID-19, uma vez que a vitamina D aumenta a imunidade celular, em parte reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias induzidas pelo sistema imunológico inato (XU et al, 2020; GRANT et al, 2020).

Porém, até agora, ainda faltam estudos e ensaios clínicos para determinar o papel preventivo da vitamina D nas infecções e na gravidade de COVID-19 (ALI, 2020). No entanto, o estudo deste componente em tratamentos medicamentosos ou de suplementação devem ser levados em conta devido ao seu grande potencial.

Considerando que componentes como a vitamina D podem potencializar a resposta imunológica diante a casos de infecção pela COVID-19 e o cenário da utilização do seu uso através dos suplementos alimentares, neste trabalho de conclusão de curso, pretende-se apresentar o panorama do cenário atual sobre os estudos em volta da utilização de suplementos alimentares contendo vitamina D em sua composição, como uma alternativa para o tratamento da COVID-19 e mostrar a situação atual da regulamentação de suplementos alimentares e comparar com as regulamentações dos países, como EUA, Brasil e Argentina.

2. OBJETIVO(S)

Os objetivos deste Trabalho de Conclusão de Curso foram:

Revisão sistemática da literatura de estudos sobre a utilização de suplementos alimentares contendo vitamina D em sua composição, visando analisar a possível aplicação terapêutica no auxílio ao tratamento da COVID-19, pretendendo-se apresentar a sua aplicação e os estudos realizados até o período deste trabalho. Analisar os aspectos gerais das normas e legislações estabelecidas no país e no

exterior (Argentina, EUA), avaliando as diferenças de aplicabilidade e categorização em relação à regulamentação dos suplementos alimentares;

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

Para o desenvolvimento deste trabalho será realizada uma revisão de literatura publicada no período entre 2005 a 2021. Serão selecionados artigos científicos e de divulgação, assim como as legislações vigentes das Agências Reguladoras responsáveis sobre suplementos alimentares no Brasil e nos países relacionados ao tema deste trabalho.

3.2. Critérios de inclusão

Artigos, publicados no período de 2005 a 2021 que se mostraram em conformidade com o tema do projeto e com as palavras-chaves utilizadas, publicados em periódicos e disponibilizados na íntegra *online* em português, espanhol ou em inglês, foram selecionados para compor o trabalho. Para o melhor entendimento do texto, quando necessário, foram incluídos artigos científicos anteriores ao período estabelecido.

3.3. Critérios de exclusão

Artigos, publicados em idiomas diferentes citados nos critérios de inclusão, com dados inconclusivos e em duplicidade, foram desconsiderados.

3.4. Coleta e análise dos dados

A coleta e análise dos dados passaram por uma seleção, onde os artigos eram consultados e analisados, sendo as palavras-chaves (“Suplementos Alimentares”, “Vitamina D” e “COVID-19”) em seus respectivos bancos de dados (PubMed, SciELO e Google Scholar). Os artigos que eram relevantes e que se enquadram nos critérios de inclusão, foram incluídos no Trabalho de Conclusão de Curso.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Utilização de Suplementos Alimentares

O consumo de suplementos alimentares vem crescendo significativamente nos últimos anos, no qual passaram a ser inseridos como um hábito de consumo da população brasileira e mundial. Uma categoria um tanto recente, criada em 2018, de forma a garantir o acesso da população com intuito de trazer produtos seguros e de qualidade.

Diferente dos medicamentos, as vitaminas, minerais e outros constituintes ativos contidos nos suplementos alimentares, são destinados a pessoas saudáveis, com a principal finalidade de complementar as necessidades da dieta, fornecendo nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos em complemento à dieta, sem o propósito de substituir um determinado alimento (BRASIL, 2020).

E muito antes da categoria ser amplamente regulada, os suplementos alimentares, já forneciam um grande interesse comercial, promovendo uma grande concorrência entre o mercado farmacêutico e alimentício. De acordo com Rocha (*apud* MOLIN et al., 2019), a grande procura por esses produtos se dá por três fatores: (I) desconfiança crescente na medicina convencional, com um maior interesse em terapias alternativas; (II) a percepção de que são produtos “naturais”, “saudáveis” e, por se tratar de produtos vegetais, são seguros; e (III) uma tendência crescente da automedicação como forma de aumentar o controle sobre a própria saúde. O aumento dessa procura, pode ser justificado também por várias outras razões, como por exemplo a aquisição facilitada em lojas virtuais e a forte influência exercida pelas mídias sociais, mas tendo como o principal motivo, a relação entre a manutenção da saúde e a prevenção de doenças, sendo os suplementos alimentares uma complementação de nossa alimentação.

4.1.1. Vitamina D e o seu metabolismo

A vitamina D, é um micronutriente lipossolúvel, muitas vezes relacionada como um pró-hormônio, sendo ele um dos principais hormônios esteroides do corpo humano, que pode ser obtida por síntese endógena e através da aquisição na dieta em alimentos ou suplementos, na forma de vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalciferol) (ADAMS et al., 2020; SILVA, 2007).

No Brasil, de acordo com a Instrução Normativa IN nº 28, de 26 de julho de 2018, a dose mínima para um adulto é de 120 UI por dia, já sua concentração máxima considerada como suplementação nutricional é de 2.000 UI por dia, dentro destas concentrações, a vitamina D se classifica como um suplemento alimentar. Após esta concentração máxima, a vitamina D se classifica como um medicamento específico de venda sob prescrição médica, podendo variar de diversas concentrações desde concentrações a partir de 2.000 UI, podendo ultrapassar 100.000 UI para alguns casos mais específicos para o tratamento de doenças relacionadas à deficiência de vitamina D (ANVISA, 2018c).

Considerada um pró-hormônio, por ser biologicamente inativo, necessita que ocorra a sua ativação através da incidência da radiação ultravioleta solar (CARDOSO et al., 2020), ambas as formas são absorvidas no intestino delgado ou sintetizados endogenamente na pele, no qual a exposição a luz ultravioleta B do sol induz em um grupo de moléculas secosteroides derivadas do 7-deidrocolesterol (CASTRO, 2011), situado nas camadas bilipídicas das membranas da epiderme, sintetizado por intermédio do colesterol, no qual convertem no que é chamado de pré-vitamina D3 (DUTRA et al., 2021), uma substância que é termoinstável que ao sofrer uma reação de isomerização induzida pelo calor, assume uma configuração espacial mais estável, resultando na vitamina D3.

Após a sua absorção intestinal ou síntese endógena, a vitamina D é transportada por uma glicoproteína específica, a proteína ligadora da vitamina D (CASTRO, 2011) levada até o fígado, onde é metabolizada pela enzima 25-hidroxilase, através de uma reação de hidroxilação no carbono 25, formando o

precursor da forma ativa, a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). A 25(OH)D, é o principal metabólito circulante no sangue e é nesta forma pela qual a vitamina D é armazenada no fígado e no tecido adiposo, porém o mesmo não se encontra na forma ativa, sendo necessária uma segunda reação de hidroxilação, que ocorre no rim, por meio da ação da enzima 1 α -hidroxilase ou CYP27B1, convertendo a 25(OH)D, para sua forma ativa, a 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)2D) (Figura 1) ou também conhecido por calcitriol. (NIELSEN et al., 2018).

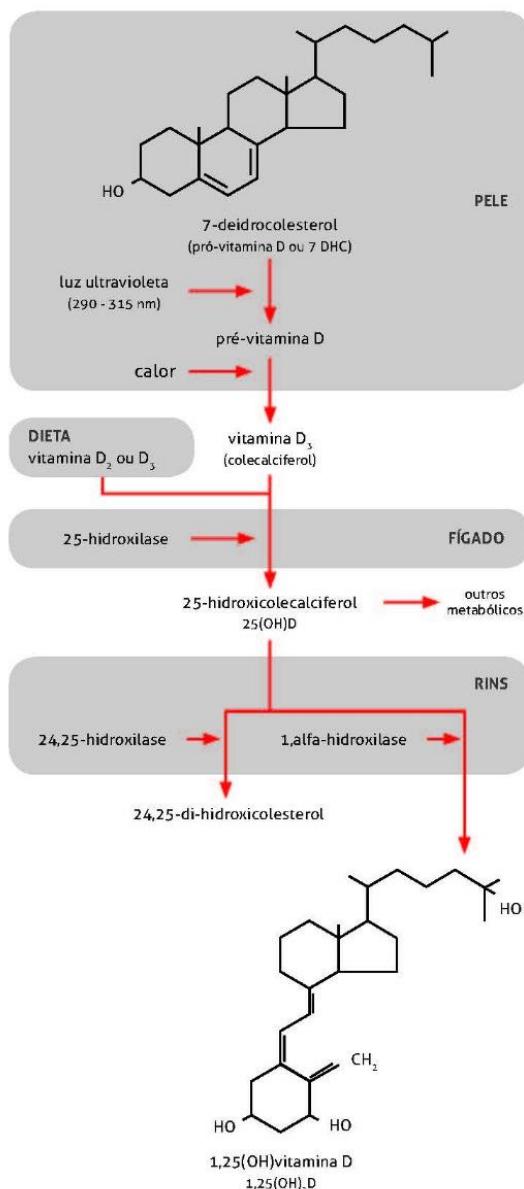


Figura 1: Síntese da 1,25(OH)2D. (Fonte: GALVÃO, et al. 2013)

Este processo é altamente regulado pelos níveis séricos de paratormônio (PTH), níveis de cálcio e fósforo e do fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF-23) (CASTRO, 2011). A 25(OH)D e a 1,25(OH)2D são catabolizadas em metabólitos inativos 24,25 (OH)2D e 1,24,25(OH)3D pela enzima mitocondrial 24-hidroxilase, e os metabólitos inativos gerados são excretados pela urina e bile e a expressão da enzima é regulada pela própria 1,25(OH)2D e PTH (NIELSEN et al., 2018).

Estes mecanismos moleculares complexos pelos quais a vitamina D suporta, em suma, seriam capazes de estimular a resposta imune, reduzir o risco de infecções, equilibrar a reação inflamatória (INFUSINO et al., 2020), contribuir na manutenção da integridade da barreira física celular, aumentar a expressão de peptídeos antimicrobianos, aumentar a atividade de nossa imunidade inata através de macrófagos e monócitos e influenciar na mudança da resposta de células envolvidas com inatos e adaptativos de imunidade (ADAMS et al., 2020).

4.2. Regulamentação de suplemento alimentar no Brasil

4.2.1. Definição de “suplemento alimentar” no Brasil

Os suplementos alimentares, no Brasil, são regulamentados pela RDC nº 243, de 26 de julho de 2018. A definição de “suplemento alimentar” não era amplamente utilizada e os produtos que possuíam esta finalidade eram comercializados como alimentos, separados em diversas categorias. Com a entrada da regulamentação, os suplementos alimentares passaram a dispor de requisitos sanitários específicos e adquiriram uma nova definição: “*suplemento alimentar: produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados*”. Junto a essa resolução foram publicadas outras novas 4 Resoluções e uma Instrução Normativa (BRASIL, 2018a).

4.2.2. Panorama geral da legislação sobre Suplementos Alimentares no Brasil

- Novo Marco Regulatório

Até antes de julho de 2018, a categoria de suplementos alimentares se encontrava em um momento em que as normas vigentes possuíam inúmeras lacunas regulatórias, e eram imprecisas, desatualizadas e até certo modo, desproporcionais aos níveis de risco (BRASIL, 2018b).

A categoria de “suplementos alimentares” que conhecemos hoje, não era prevista por lei e não havia uma regulamentação específica para a categoria, porém havia uma diversidade de normas que causavam grande insegurança em relação ao seu controle sanitário. Os produtos eram comercializados separados entre seis diferentes categorias de alimentos e uma de medicamentos, sendo eles: suplementos de vitaminas e minerais; substâncias bioativas e probióticos; novos alimentos; alimentos com alegações de propriedades funcionais; suplementos para atletas; complementos alimentares para gestantes e nutrizes; e medicamentos específicos isentos de prescrição (BRASIL, 2021).

Diante à constante evolução científica e tecnológica na área de suplementos alimentares, exigiu-se que maior regulamentação e a necessidade de atualizações periódicas em função da categoria possuir uma característica muito ampla e dinâmica. Assim, um marco regulatório para a categoria, se fez necessário, para organizar e modificar a legislação, de modo a contribuir para um controle sanitário e, consequentemente, para a proteção da saúde (SANTOS, 2017).

De forma geral, o marco regulatório de 2018, chegou com o objetivo de favorecer maior acesso da população para esta categoria de forma mais segura e de qualidade, amparar as necessidades de controle sanitário e gestão de risco, de reduzir as divergências de informações existentes no mercado, dissolver impedimentos em relação à comercialização e inovação, e simplificar o “estoque” regulatório das normas. De modo que foram implementadas diversas mudanças na legislação sanitária, fornecendo uma visão bem mais objetiva e proporcional em relação à categoria.

O marco regulatório publicado em julho de 2018 trouxe definições, regras de composição, qualidade, segurança e requisitos para atualização das listas de constituintes, limites de uso, alegações e rotulagem complementar, divididos por 6 normas que abrangem diferentes assuntos com complexidades diferentes entre si: RDC 239/2018; RDC 240/2018; RDC 241/2018; RDC 242/2018; RDC 243/2018 e uma Instrução Normativa (IN 28/2018) (BRASIL, 2021).

As normas foram amplamente discutidas através de um longo período de consultas públicas, elas foram elaboradas de modo pensado a comportar as inovações e garantir que os suplementos alimentares atendessem todo o requisito regulatório, para atingir os objetivos do marco regulatório. Foi necessária a implementação de diversas mudanças na legislação sanitária, que fornecessem um planejamento regulatório mais robusto e proporcional ao risco desta categoria, incluindo as atualizações periódicas das normas sanitárias, sempre com base em evidências científicas.

Tendo em vista uma implementação de forma mais sutil e organizada, a ANVISA estabeleceu algumas medidas que visaram além da capacitação de sua equipe interna, maior aproximação do setor produtivo e dos consumidores, em relação a transparência de informações, com a publicação de informes técnicos, documentos de perguntas e respostas, realização de Webinars e publicações de guias.

O prazo de adequação à norma, firmado pela ANVISA, se estenderá por 5 anos após a sua publicação, finalizando em julho de 2022. Um prazo consideravelmente longo, porém, que se deve às amplas discussões ocorridas em relação ao tema, devido ao intuito desta transição causar menor impacto possível para o setor regulado e para os consumidores (BRASIL, 2018a).

O marco regulatório, por sua vez, pode ser marcado por estes inúmeros desafios frente à implementação da nova regulamentação, isso levou a ANVISA a estabelecer medidas complementares de implementação, visando uma redução de impactos ao setor produtivo. Desde sua publicação, a agência já publicou outras 6 novas resoluções que atualizam algumas das resoluções iniciais do marco. Esta

visão a longo prazo, também ajuda a agência na fiscalização e no auxílio em relação a orientação do consumidor.

Não somente um prazo longo, mas foi estabelecido um processo de adequação, o qual consiste de algumas particularidades, nos casos de produtos que eram previamente regulados pela norma “antiga”. Caso que se encontrem enquadrados em outras categorias, poderão ser comercializados de acordo com a norma anterior, até o término do prazo do processo de adequação, desde de que as condições da aprovação inicial não sejam alteradas. Outro ponto é que a adequação à norma vigente deve ocorrer de forma integral e em um único ato, não sendo permitida a adequação de forma progressiva, sendo necessário atender a todos os requisitos da nova norma assim que for proferida a mudança.

Com o fim do período de adequação previsto para 2023, espera-se uma melhoria significativa no acesso a produtos seguros e de qualidade, garantindo a obtenção de suplementos alimentares que estejam exercendo o uso correto das alegações funcionais, sem comprometer a saúde do consumidor. Espera-se também uma facilitação da fiscalização por parte da Agência Reguladora e com menos entraves regulatórios para as fabricantes (MOLIN et al., 2019).

4.3. Regulamentação de suplemento alimentar na Argentina

4.3.1. Definição de “suplemento alimentar” na Argentina

A Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT) é a agência que regulamenta a categoria de suplementos alimentares na Argentina, a categoria é definida através do artigo 1381 do Código Alimentar Argentino (CAA), que foi recentemente alterado através da Resolução Conjunta N° 3/2020, da Secretaria de Qualidade em Saúde e da Secretaria de Alimentos, Bioeconomia e Desenvolvimento Regional, que define os suplementos alimentares como: *“Suplementos dietéticos são entendidos como os produtos destinados a aumentar a ingestão alimentar habitual, complementando a incorporação de nutrientes e/ou outros ingredientes na dieta de pessoas saudáveis que, não estando em condições patológicas, apresentam necessidades alimentares básicas não*

satisfeitas ou superiores à usual.”. E quanto a sua forma de apresentação o CAA define como: “*Devem ser de administração oral e podem ser apresentados em formas sólidas (comprimidos, cápsulas, grânulos, pós ou outros) ou líquidos (gotas, solução ou outros), ou outras formas de absorção gastrointestinal*” (ARGENTINA, 2020).

4.3.2. Panorama geral da legislação sobre Suplementos Alimentares na Argentina

O CAA, é aplicado para todo o território nacional da Argentina. E foi regulamentado pela Lei 18.284 pelo Decreto 2126/71, onde o seu texto é descrito através do Anexo 1. Com o objetivo de proteger a saúde, garantindo o acesso a produtos da categoria dos alimentos com garantia de segurança e qualidade, o regulamento técnico que é constantemente atualizado, estabelece as disposições sanitárias, bromatológicas e de identificação comercial (ANMAT, 2021).

Porém, os suplementos alimentares foram incluídos no CAA apenas no ano de 1998, através da Resolução 74/98, que definia a categoria de forma muito básica e englobava apenas os produtos de origem importada compostos por vitaminas e minerais (ARGENTINA, 1998).

Em 2001, visto que os suplementos alimentares apresentavam ervas em sua composição, e que não eram enquadradas de forma clara, em relação a diferenciação entre um suplemento alimentar com um medicamento fitoterápico, foi formada uma comissão para avaliar as monografias vigentes de ervas, que após um período de consultas e avaliação, foi publicada através da Disposição ANMAT nº 1637/2001 uma lista de ervas permitidas e proibidas para suplementos alimentares. Na mesma disposição, é estabelecido também que os suplementos alimentares contendo ervas, só poderão ser autorizados casos estes sejam acompanhados de vitaminas, minerais, carboidratos, proteínas, fibras, etc. Sendo assim, a legislação vigente impossibilita que um suplemento alimentar esteja associado a um produto fitoterápico.

Com uma demanda maior de consumo dos produtos desta categoria e os avanços no conhecimento na área de nutrientes, a oferta no mercado de suplementos alimentares aumentou, levando a necessidade de um processo de atualização da norma (ARGENTINA, 2020).

Assim, em 2012, o Instituto Nacional de Alimentos (INAL), realizou uma pesquisa de mercado, levantando dados dos suplementos alimentares de farmácias de todo país, que revelou que muitos dos produtos encontrados possuíam ingredientes não autorizados, ervas não permitidas para uso nos suplementos alimentares e ervas sem aporte nutricional. Sendo que 33% dos suplementos alimentares oferecidos no mercado continham ervas como ingrediente principal.

Com isso, ficou a cargo da Comissão Nacional de Alimentação (CONAL) de atualizar o artigo 1381 do Código Alimentar Argentino junto ao Anexo I da Disposição ANMAT nº 1637/2001, até que em dezembro de 2020, se estabeleceu a Resolução Conjunta N° 3/2020, que alterou os principais aspectos regulatórios em relação à composição, os requisitos de rotulagem aplicáveis a todos os suplementos alimentares, estabeleceu uma nova definição para categoria e por fim, o estabelecimento de critérios em relação ao uso seguro de ervas e outros novos nutrientes em suplementos alimentares. A nova resolução deu prazo de 1 ano para adequação das empresas à nova norma (ARGENTINA, 2020).

Como base do seu processo de atualização, a nova regulamentação consistiu na análise de normas, no qual foram levantadas diferentes regulamentações como a da União Europeia, Brasil, Estados Unidos, Canadá, Chile, Austrália e Nova Zelândia, bem como as recomendações do *Codex Alimentarius* (ARGENTINA, 2020). Essa harmonização com diferentes regulamentações trouxe benefícios em relação ao entendimento da norma e para a comercialização dos produtos no país.

4.4. Regulamentação de suplemento alimentar nos EUA

4.4.1. Definição de “suplemento alimentar” nos EUA

Os Estados Unidos, apresentam uma legislação específica para a categoria de suplementos alimentares, o órgão responsável que regulamenta a categoria, é a

*Food and Drug Administration (FDA), que através da “Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA) of 1994” que alterou a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act), definiu *dietary supplement* como: “*produto destinado a complementar a dieta (exceto tabacos), que contenha um ou mais ingredientes (que incluem vitaminas, minerais, ervas ou outros vegetais, aminoácidos substância dietética de uso humano que aumenta a ingestão dietética, e concentrados, metabólitos, constituintes, extratos ou combinação de quaisquer desses ingredientes.*” A DSHEA, também define que a forma de apresentação da categoria deve ser: “*destinada a ser consumida por via oral, na forma de comprimido, cápsula, cápsula mole, cápsula dura, cápsula com conteúdo líquido ou gel e se não for destinado à ingestão em tal forma, não deve ser representado como alimento convencional, e não deve ser apresentado como único item de uma refeição ou da dieta* (NIH, 2020; ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1994).*

4.4.2. Panorama geral da legislação sobre Suplementos Alimentares nos EUA

A categoria de suplementos alimentares nos EUA, estavam sujeitos aos mesmos requisitos regulatórios da categoria de alimentos. Com a alteração e entrada da vigência da DSHEA, trouxe uma nova estrutura regulatória em diversos aspectos, mais especificamente na segurança e rotulagem dos suplementos dietéticos, com a entrada da vigência na lei, foram caracterizados os requisitos de composição e rotulagem, condições de boas práticas de fabricação para suplementos alimentares e os critérios para o uso de alegações funcionais e/ou saúde, cujo conteúdo pode abranger os ingredientes descritos em sua definição (FDA, 2019).

Com a vigência da norma americana, as empresas não são obrigadas a realizar uma notificação prévia ou posterior à FDA em relação a sua comercialização, ficando sob responsabilidade dos fabricantes em determinar se os suplementos alimentares no qual fabricam e distribuem são seguros e de qualidade antes de sua comercialização, e garantir que em suas rotulagens as informações

presentes sejam verdadeiras e que o conteúdo e/ou alegações feitas sobre o produto sejam apoiadas por evidências que mostram a sua legitimidade (FDA, 2018).

A atuação do FDA é de regular o controle de qualidade de suplementos alimentares quanto aos métodos adequados de fabricação, garantindo a qualidade e segurança dos produtos. Entretanto, podemos notar algumas limitações em relação a fiscalização destes produtos, pois não é estabelecido pela agência, um controle da padronização dos ingredientes ativos e aditivos permitidos para o uso, contribuindo para que a fiscalização ocorra por meio da apresentação de evidências que o produto apresente riscos ao consumidor, e não por uma prévia análise do produto que será ou é comercializado.

Já em relação a rotulagem, a FDA dispõe, do “*Dietary Supplement Labeling Guide*” (DSLG), que auxilia a tudo que concerne às alegações de saúde e nos dizeres de rotulagem, inseridas nos rótulos de produtos da categoria. Na necessidade de um fabricante utilizar uma alegação de saúde que não esteja conforme o guia, é necessário incluir na rotulagem do produto o “*disclaimer*”: “*As alegações de benefícios do produto não foram avaliadas pela “Food and Drug Administration”. Este produto não se destina a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença*”, no qual evidencia que a alegação não foi avaliada pelo FDA e indica que o produto se destina a categoria de suplementos e não de medicamentos (FDA, 2019).

Por se tratar de uma regulamentação mais antiga que as demais apresentadas neste trabalho, percebemos que a regulamentação apresenta pontos mais consolidados e criteriosos, como por exemplo, na forma de apresentação dos dizeres de rotulagem dos suplementos alimentares, a atuação pós-comercialização de atividades de monitoramento de segurança e também referente a regulamentação das Boas Práticas de Fabricação para suplementos alimentares que garantem a identidade, pureza, qualidade, força e composição para aqueles que fabricam, embalam ou mantém produtos enquadrados na categoria de suplemento alimentar, de modo a aprimorar ainda mais o conceito da categoria. (NIH, 2020).

4.5. Pandemia Coronavírus - COVID-19

No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde declarou como pandemia a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS, do inglês “Severe Acute Respiratory Syndrome”) – COVID-19 causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) (WHO, 2021).

O SARS-CoV-2 foi primeiramente observado em janeiro de 2020, após casos inexplicados de pneumonia e casos de infecções respiratórias vindas da cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. Durante as primeiras semanas após o início da epidemia em Wuhan, foi observada uma relação entre os primeiros casos e o Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Wuhan Huanan (HUANG et al., 2020).

Inicialmente o vírus foi nomeado como “2019-n-CoV” pela OMS, após resultados de estudos, demonstrou ser um vírus de RNA de fita simples positiva, pertencente à família Coronaviridae classificado no subgrupo B (beta coronavírus), mostrando uma alta semelhança de origem e estrutural ao coronavírus que causou a SARS-CoV em 2002-2004, sendo assim, posteriormente renomeado como SARS-CoV-2 (ZHU et al., 2020).

Os principais sintomas que a doença apresenta são: febre, tosse, dispneia e lesão nos pulmões (HUANG et al., 2020), podendo levar à casos mais sérios, com sintomas de pneumonia que podem evoluir para um quadro de pneumonia grave e progredir para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), no qual podem resultar na necessidade da utilização de equipamentos de suporte à vida (HEYMANN; SHINDO, 2020). A COVID-19 apresenta um período de incubação, que se mostra em cerca de até 2 semanas após a infecção. Durante este período, além de manifestar alguns sintomas, o vírus se replica no trato respiratório inferior e superior, iniciando a infecção viral no organismo (CHAN et al., 2020).

Segundo o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), foram avaliadas evidências sobre as condições e os fatores de risco para o agravamento da doença. O CDC destacou que o risco de doença grave por COVID-19 aumenta

com a idade, sendo os idosos um grupo de maior risco. Além da idade, outros fatores de riscos que levam para o agravamento da condição para uma doença grave, são: Câncer, doença renal crônica, doenças pulmonares crônicas, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma (moderada a grave), diabetes (tipo 1 ou tipo 2), doenças cardíacas, estado imunocomprometido, doença hepática, obesidade, gravidez, tabagismo, entre outros (CDC, 2021).

4.5.1. Visão Geral do Vírus

O SARS-CoV-2 é um coronavírus envelopado que possui um genoma que varia de 26 a 32 kb de comprimento, de RNA de fita simples de sentido positivo (+ssRNA). (MRITYUNJAYA et al., 2020). Pertencente à família Coronaviridae, o vírus apresenta 4 principais proteínas estruturais: proteína de membrana (M), proteína do envelope (E), proteína do nucleocapsídeo (N) e a proteína spike (S) (Figura 2) (UDUGAMA et al., 2020).

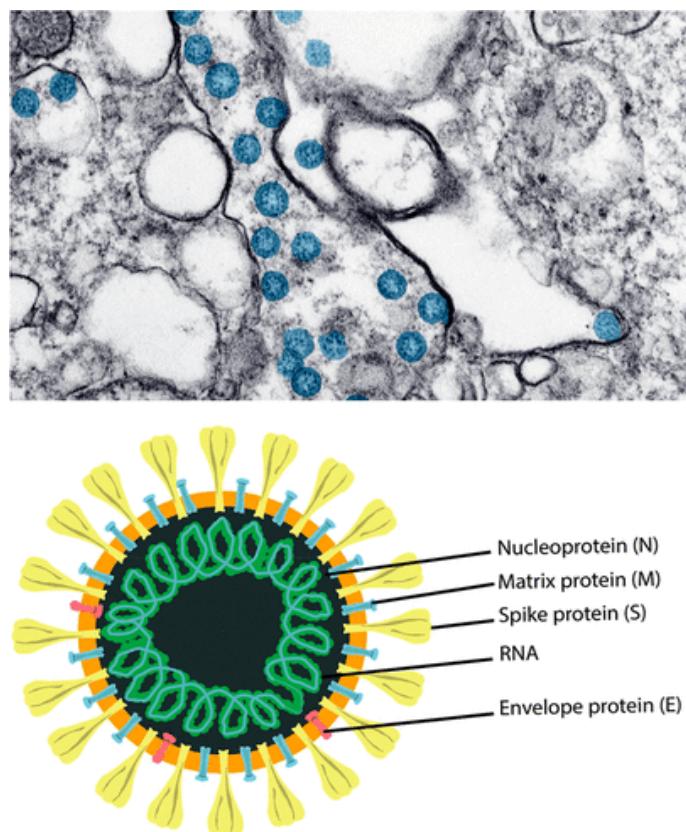


Figura 2: Morfologia do vírus SARS-CoV-2. (Fonte: UDUGAMA, et al. 2020)

A proteína S, que se assemelha ao formato de uma coroa, está localizada na superfície externa do vírus, possui dois domínios S1 e S2, no qual S1 é responsável por se ligar ao domínio peptidase da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), formando o domínio de ligação ao receptor ou RBD, do inglês “*receptor-binding domain*”, principal complexo responsável pela invasão e pilares da patogênese da infecção, enquanto o domínio S2, é responsável pelo processo de fixação viral que catalisa a fusão da membrana, facilitando a entrada por endocitose do material genético do vírus nas células (MRITYUNJAYA et al., 2020).

Este mecanismo de invasão da SARS-CoV-2 (Figura 3A) pode estar altamente relacionado com os órgãos afetados e seus principais sintomas, uma vez que os receptores da ECA2 estão em abundância no epitélio respiratório, como por exemplo, as células epiteliais alveolares. Não somente no epitélio respiratório, estes receptores podem ser expressos também por outros órgãos, como o esôfago superior, enterócitos do íleo, células do miocárdio, células tubulares proximais do rim e células uroteliais da bexiga (CASCELLA et al., 2017).

Assim que o SARS-CoV-2 invade a célula do hospedeiro, é liberado o RNA viral para dentro das células epiteliais, onde se replicam e se espalham para células vizinhas geralmente do pulmão (SINGH et al., 2021). Este primeiro momento é caracterizado como estágio inicial do contágio que pode resultar em dano direto ao tecido. Após este estágio inicial, se inicia a fase tardia, que é quando as células hospedeiras infectadas, desencadeiam uma resposta imune através do recrutamento de linfócitos T, monócitos e neutrófilos que liberam citocinas e que, em casos mais graves da doença, a superativação do sistema imune resulta em uma “tempestade de citocinas” que nada mais é que uma liberação de altos níveis de citocinas, especialmente IL-6 e TNF- α , que causam uma resposta inflamatória sistêmica e local (CASCELLA et al., 2017).

4.5.2. Resposta Imunológica contra a COVID-19

Muitos estudos sugerem que os quadros graves da COVID-19, estão relacionados à resposta extrema do sistema imunológico. Na resposta imune inata, os macrófagos detectam e induzem a resposta, produzindo moléculas inflamatórias que combatem os patógenos e promovem o reparo do tecido (FERNANDEZ et al., 2020).

No entanto, esta resposta desregulada de citocinas circulantes causa a chamada síndrome de liberação de citocinas ou “tempestade de citocinas”, que pode ser prejudicial ao hospedeiro. As numerosas citocinas liberadas incluem IL-6, IL-1, IL-2, IL-10, TNF- α , interferon- γ entre outras quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias. Além de que, há um aumento do nível de citocinas anti-inflamatórias, como IL-4 e IL-10, que também é induzido pelo sistema imunológico humano contra infecções pela SARS-CoV-2 (SINGH et al., 2021).

Alguns estudos indicam também o envolvimento do estresse oxidativo na patogênese do SARS-CoV-2. A infecção pelo vírus induz no aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e que, de forma indireta, suprime uma resposta do Fator Nuclear Eritroide 2 relacionado ao fator 2 (NFR-2, do inglês “*nuclear factor (erythroid-derived 2)-like-2*”), principal fator na resposta antioxidante de defesa (MRITYUNJAYA et al., 2020).

Ainda em volta de sua resposta ao sistema imune, segundo observações recentes da comunidade científica, demonstram que a SARS-CoV-2 é particularmente adaptada para evitar a detecção imunológica e atenuar a resposta imune, isto pode explicar em partes o período de incubação mais longo, em média de 2 - 11 dias. Este período de incubação mais longo é provavelmente devido às propriedades de evasão imunológica no qual o vírus é capaz de escapar com maior eficiência da detecção imunológica do hospedeiro no estágio inicial da infecção (PROMPETCHARA et al., 2020).

4.5.3. Suplementos Alimentares na Pandemia de COVID-19

Durante o período de pandemia e diante ao aumento do número de infectados e óbitos pela doença, a procura por compostos ou agentes que auxiliassem na prevenção, a redução do tempo ou o agravamento dos sintomas da doença aumentaram. Algumas vitaminas, minerais, ácidos graxos e compostos bioativos, estão entre os nutrientes que podem intensificar a resposta imunológica de modo a assegurar ou melhorar a função imunológica, podendo também atuar na inibição de mediadores pró-inflamatórios ou no estímulo de processos anti-inflamatórios, de forma a criar mecanismos que possam de alguma forma ajudar ou proteger eficazmente contra COVID-19 (BOMFIM et al., 2020).

Com esta enorme procura e o impacto que a COVID-19 trouxe ao comportamento do consumidor, fez com que as vendas de suplementos alimentares disparassem no período da pandemia. Por exemplo, segundo artigo publicado pela *Nutritional Outlook*, houve um aumento de 255% e 415% nas vendas de suplementos alimentares contendo zinco e sabugueiro, respectivamente, durante o intervalo de uma semana, encerrado no dia 8 de março de 2020 (GREBOW, 2020). Outro levantamento realizado, pela Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres (ABIAD), indicou que 59% das famílias entrevistadas, possuem pelo menos uma pessoa consumindo suplementos alimentares, sendo que, as principais justificativas dos entrevistados para a sua utilização é a complementação à alimentação (90%) e a busca pela melhora da saúde e do bem-estar (85%). Dentro da mesma pesquisa, foi realizado um estudo voltado ao consumo de suplementos alimentares durante a pandemia de COVID-19, no qual os dados apresentados mostraram que o consumo de suplementos alimentares aumentou 48% dentro daqueles que já utilizavam e 91% das pessoas utilizaram com o intuito de “fortalecer” a imunidade (ABIAD, 2020).

Outra questão importante, é o fato de o crescimento nas vendas de suplementos alimentares estarem em ritmo acelerado. Neste “novo” cenário de pandemia, houve uma grande alteração na rotina normal das pessoas devido às medidas restritivas, fazendo com que a população em geral esteja exposta a novos

hábitos tanto alimentares quanto sociais. A adoção de um regime diário domiciliar, o sedentarismo, hábitos alimentares não saudáveis e desgaste psicológico, estimulou a população a procurar novas alternativas de tratamento não convencionais, tornando muito atrativos para as indústrias farmacêuticas e alimentícias a investirem no ramo de suplementos alimentares (MOHAN et al., 2020).

4.5.4. Impactos na comercialização de Suplementos Alimentares contendo Vitamina D

O impacto da pandemia da COVID-19, trouxe consequências ao comércio de suplementos alimentares contendo vitamina D, segundo um levantamento realizado a pedido dos conselhos de farmácia, constatou-se um aumento de 35,6% das vendas de vitamina D nos três primeiros meses do ano de 2020, no qual foram comparados com dados em comparação ao ano anterior de 2019 (CRF-SP, 2020). Em um outro levantamento publicado pela *Nutritional Outlook*, em abril de 2020, mostrou um crescimento de 22% das vendas de vitamina D, em um período de 1 semana, no primeiro mês da pandemia. E um outro dado mais recente, também publicado na *Nutritional Outlook*, em fevereiro de 2021, o mercado de suplementos dietéticos dos EUA mostra que as vendas de vitamina D nos canais de varejo convencionais e naturais tiveram um aumento de 34,4%, podendo chegar a um valor de mercado de até US\$ 544 milhões (GREBOW, 2021).

Isso mostra que o consumo de vitamina D, cresceu de forma bastante acentuada, se associando de forma direta ou indireta à pandemia, sendo que boa parte do aumento do consumo pode estar relacionado à circulação de informações sem respaldo científico sobre as propriedades da vitamina D como alternativa de prevenção e de uma elevada preocupação em relação às medidas profiláticas da doença.

4.5.4.1. Avanços no estudo do uso de Suplementos Alimentares no combate à pandemia de COVID-19

Os inúmeros esforços frente ao combate à pandemia do novo coronavírus, gerou uma necessidade de cooperação global das instituições e da comunidade científica em iniciar estudos em buscas de novas alternativas de tratamento. Os estudos dos efeitos clínicos da administração de vitamina D em pacientes com e sem deficiência de vitamina D, vem demonstrando que a mesma pode ser uma alternativa muito interessante no contexto do combate ao COVID-19.

A vitamina D além de desempenhar a função fundamental no metabolismo do cálcio-fósforo e na manutenção óssea. Estudos recentes demonstram importantes funções da vitamina D nas respostas imunomoduladoras, antioxidantes e antivirais, que podem ser potenciais alternativas para auxiliar na melhora da patogênese da COVID-19 (SOUTO et al., 2021). O papel da vitamina D na redução do risco de infecções virais respiratórias vem sendo estudado e classificou os seus mecanismos em três categorias: barreira física, imunidade celular natural e imunidade adaptativa (GRANT et al., 2020). Isso mostra o grande potencial da suplementação da vitamina D no tratamento de casos de doenças respiratórias e também no auxílio ao combate a COVID-19, no qual, tal potencial deve ser garantido através de uma investigação mais aprofundada sobre a atuação da suplementação de vitamina D nesses tipos de casos.

A resposta imunológica, composta tanto pela imunidade inata quanto pela adaptativa, é o principal mecanismo de defesa do organismo. Basicamente, a ativação do sistema imunológico inato conduz a indução do sistema imunológico adaptativo a longo prazo. Uma ligação importante entre a vitamina D e o sistema imunológico, se dá pela participação de células apresentadora de抗ígenos, como macrófagos e células dendríticas, que auxiliam na síntese da forma ativa da vitamina D, a 1,25-dihidroxivitamina D, a partir do seu precursor 25-hidroxivitamina D e da enzima CYP27B1. Esta correlação entre a expressão de CYP27B1 e a síntese da forma ativa da vitamina D, podem fornecer um mecanismo pelo qual

macrófagos e células dendríticas podem ser influenciados pela vitamina D (BILEZIKIAN et al., 2020).

Em geral, a 1,25(OH)2D, exerce ação inibitória, anti-inflamatória, sobre o sistema imune adaptativo, no qual desempenha um papel importante no desenvolvimento de células T reguladoras (Treg) e no equilíbrio das respostas das células T helper (Th, CD4 +) para se defender contra patógenos e diminuir a liberação de citocinas pró-inflamatórias (XU et al., 2020).

Basicamente, a vitamina D é um modulador da imunidade adaptativa. A 1,25(OH)2D suprime as respostas mediadas pela célula T helper, tipo 1 (Th1), limitando principalmente a produção de citocinas inflamatórias IL-2 e IFN- γ . Além disso, 1,25(OH)2D promove a produção de citocinas pelas células T helper, tipo 2 (Th2), no qual auxilia em um aumento da supressão indireta de células Th1, de forma a complementar com as ações mediadas por uma infinidade de células. Além disso, 1,25(OH)2D promove a indução das células Treg, inibindo assim os processos inflamatórios (GRANT et al., 2020).

Estudos indicam que a vitamina D também influencia na maturação das células T e pode suprimir o desenvolvimento e proliferação das células inflamatórias T helper, tipo 17 (Th17). Desta forma, a vitamina D pode reduzir ainda mais os níveis de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α e IL-17, enquanto aumenta os níveis de IL-10, uma citocina anti-inflamatória. (MOHAN et al., 2020)

Em relação a atividade antiviral da vitamina D, foi demonstrado que em infecções virais do trato respiratório, há um aumento na regulação da enzima CYP27B1, nas células epiteliais respiratórias, no qual convertem os estoques locais de vitamina D em calcitriol levando à indução de catelicidina (LL-37) (XU et al., 2020).

A catelicidina, é um peptídeo que possui atividade antimicrobiana direta contra um espectro de micróbios, incluindo bactérias gram-positivas, gram-negativas, vírus com ou sem envelope e até fungos. A sua produção pode ocorrer por diversos tipos celulares, como neutrófilos, monócitos, linfócitos e células epiteliais (GRANT et al., 2020; BRAVO, 2016). A indução de níveis significantes elevados de catelicidina em resposta à infecções virais através da suplementação

com vitamina D, demonstrou ser ponto de interesse para o potencial tratamento de infecções respiratórias e até a COVID-19, pois a catelicidina, gera uma resposta através do recrutamento de neutrófilos, monócitos e células T para os tecidos, que suprimem a atividade antiviral, promovendo a eliminação de um patógeno por meio da indução da apoptose de células epiteliais infectadas (XU et al., 2020). Além disso, auxiliam no aumento de citocinas anti-inflamatórias (PIMENTEL, 2020).

Adicionalmente, a vitamina D influencia a expressão de outro elemento, a β -defensina-2, que também contribui para a defesa do hospedeiro em infecções virais e bacterianas, ao estimular a expressão de citocinas antivirais e quimiocinas envolvidas no recrutamento de monócitos, macrófagos, células natural killer, neutrófilos e células T, assim como a catelicidina.

A produção celular desses peptídeos de defesa, dependem do receptor de vitamina D (VDR) e a enzima CYP27B1, cujas expressões são aumentadas, após a interação de patógenos com os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) (BILEZIKIAN et al., 2020). Geralmente essa interação patógeno-receptor, ocorre nos receptores *toll-like* 2 (TLR2) e *toll-like* 4 (TLR4), importantes proteínas transmembranas, responsáveis por detectar e reconhecer patógenos, bem como gerar sinais para a produção de proteínas e citocinas pró-inflamatórias (FERRAZ et al., 2011).

A vitamina D também pode ter um papel importante na modulação da tempestade de citocinas, ocasionado pela infecção do vírus da COVID-19, resultante da desregulação do sistema imune inato. A vitamina D pode reduzir a produção das diversas citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral e interferon. A administração de vitamina D reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias e aumenta a expressão de citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10) por macrófagos (GRANT et al., 2020; SOUTO et al., 2021).

A vitamina D, nos estágios iniciais de uma inflamação aguda, pode inibir a proliferação de células Th1 e Th17 e a liberação anormal de suas citocinas (IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-12, IL-23 e IL-17, IL-21). Durante a fase de resolução da inflamação ocorre uma diferenciação das células Th2 mediada pela vitamina D e a

liberação de algumas citocinas, como IL-4 e IL-10, que são importantes mecanismos que evitam possíveis danos aos órgãos em infecções virais (XU et al., 2020).

A ação inibitória ou *downregulation*, de citocinas pró-inflamatórias é outro mecanismo importante pelo qual a vitamina D exerce seus efeitos imunomoduladores na infecção pulmonar (Figura 3B). Segundo algumas evidências, mostraram que a vitamina D é capaz de modular diretamente a atividade de NF- κ B, responsável por induzir a produção de moléculas que amplificam, estimulam a produção, a mobilização e a adesão de células inflamatórias, através do bloqueio da sinalização de NF- κ B através da via de regulação positiva da proteína inibitória kappa-B-alfa (IKB- α) (INFUSINO et al., 2020; SOUTO et al., 2021).

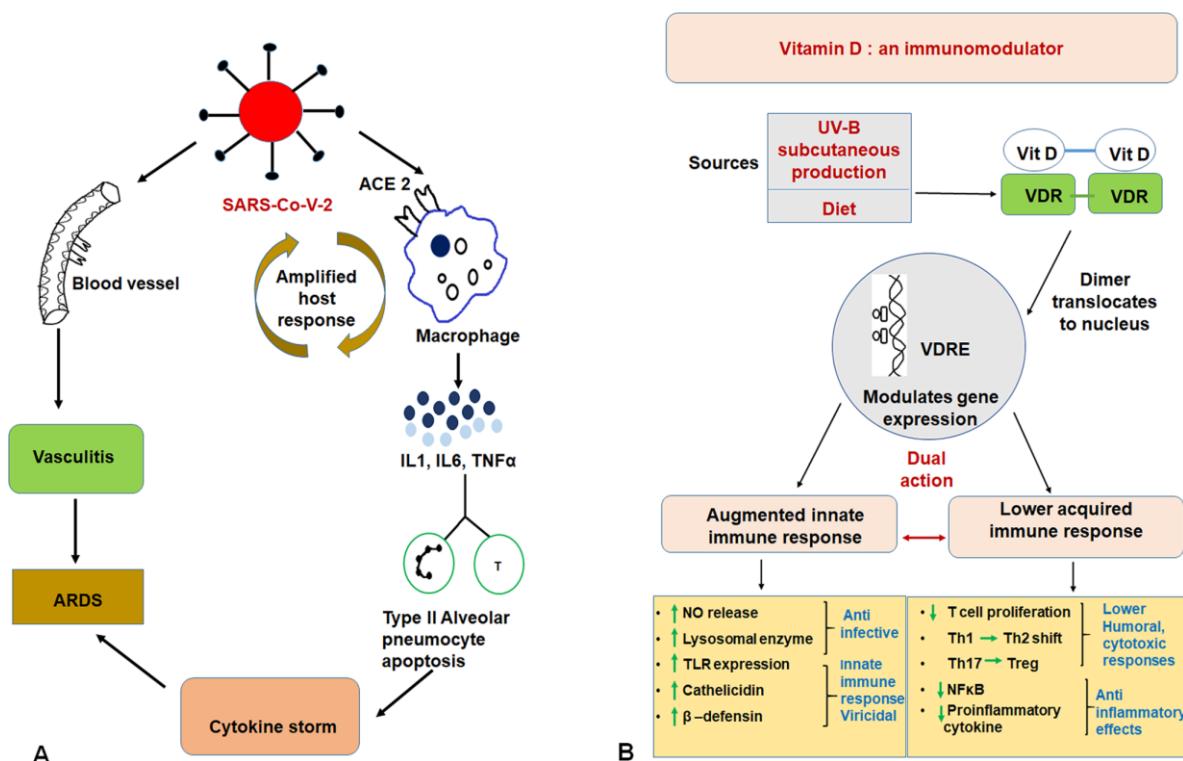


Figura 3A: Mecanismo básico da fisiopatologia da Covid-19. Figura 3B: Atuação da Vitamina D na resposta imune e inflamatória. (Fonte: MOHAN et al, 2020)

Estudos indicam também que a vitamina D pode aumentar os níveis de NRF-2, o qual possui uma função antioxidante, podendo facilitar e equilibrar as funções

mitocondriais, prevenir a oxidação de proteínas ocasionados pelo estresse oxidativo, peroxidação lipídica e danos ao DNA (MRITYUNJAYA et al., 2020).

A suplementação com vitamina D pode reduzir a lesão pulmonar através da interação com os receptores de ECA. Em estudos da infecção da COVID-19 mostraram que uma vez que o vírus interage com o receptor ECA2 expresso na superfície das células epiteliais pulmonares, promove um aumento na atividade de ECA1, levando ao acúmulo excessivo de angiotensina II, o que pode levar um aumento na gravidade da doença.

A suplementação de vitamina D, por sua vez, regula o sistema renina-angiotensina-aldosterona ao inibir a biossíntese de renina, aumentando assim a produção de ECA2, responsável por diminuir as concentrações de angiotensina II, podendo reduzir assim o risco de paciente infectados desenvolver quadros de Síndrome Respiratória Aguda Grave, que corresponde a quase 70% dos casos fatais da doença (MERCOLA et al., 2020).

Em consideração à estas relações e descobertas, podemos encontrar na literatura diversos estudos que reconheceram e também rejeitaram este importante papel, devido à diversos fatores, como por exemplo: diferenças na metodologia do estudo, dados demográficos, níveis de vitamina D, possíveis mutações em receptores específicos e dosagens utilizadas (MOHAN et al., 2020). Assim, a necessidade de desenvolver novos estudos que preencham todas as possíveis lacunas e limitações, somado ao maior conhecimento fisiopatológico da infecção por esse vírus e aos diversos achados em relação aos mecanismos imunológicos que a vitamina D desempenha, poderá fornecer dados mais robustos e conclusivos, para afirmar o seu verdadeiro potencial no auxílio ao combate à COVID-19.

5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a avaliação realizada no trabalho, a regulamentação de suplementos alimentares entre os três países, apresentam suas próprias particularidades e enquadramento próprio, variando as suas formas de atuarem.

O Brasil, com a vigência do marco regulatório em 2018, estabeleceu regulamentações mais específicas e norteadas, que trouxeram maior preocupação em relação à definição, a forma de apresentação, os ingredientes permitidos, os limites de uso, requisitos complementares de rotulagem e as principais alegações permitidas em diferentes faixas etárias, de forma a atender aos respectivos padrões de identidade e qualidade estabelecidas pela agência reguladora. O marco trouxe também, inúmeros desafios em relação a implementação desta nova regulamentação, sendo necessária a constante revisão das normas de forma a reduzir os impactos do setor produtivo.

Nos EUA, a regulamentação por ser bem mais antiga, a categoria dos “Dietary Supplements”, se mostrou uma regulamentação mais robusta e consolidada, com rigorosas regras de rotulagem, com maior autonomia em relação às alegações permitidas de rotulagem, aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação e com uma ampla atuação nas atividades de pós-comercialização, entretanto algumas características presentes na regulamentação dos EUA, como por exemplo, a de não determinar quais os tipos de constituintes e aditivos permitidos, podem acarretar com algumas limitações nas atividades de fiscalização.

Na Argentina, com um marco regulatório bem mais recente do que as demais, teve o Brasil e os EUA como uma das principais influências para a construção de sua nova regulamentação. As definições básicas e obsoletas que se encontravam no Código Alimentar Argentino exigiram da autoridade sanitária argentina uma mudança que acarretou na alteração de sua regulamentação, alterando os principais requisitos de rotulagem. Instaurou-se uma nova definição para categoria e, por fim, o estabelecimento de critérios em relação ao uso seguro de ervas e outros novos nutrientes em suplementos alimentares. Assim como no Brasil, o novo marco trouxe desafios em relação à implementação das novas normas, no qual o processo percorrerá um longo caminho em direção de uma maior harmonização de suas normas.

Deste modo, notamos que existem grande semelhanças e também divergências na forma das autoridades sanitárias enquadrem a categoria de suplementos alimentares, isso pode ser justificado por diversos fatores, como a

diversificação em um contexto mais social e o diferente posicionamento na forma de trabalho de cada órgão regulador de cada país, todavia percebemos um posicionamento bastante notável e influente da regulamentação brasileira em comparação com a Argentina e os EUA.

A vitamina D surge no cenário da pandemia de COVID-19, como uma alternativa, com o objetivo de auxiliar no combate da doença. O surgimento de diversas hipóteses de diferentes ativos, não somente da vitamina D, resultou em um crescente uso de suplementos alimentares pela população em geral. A movimentação da comunidade científica em busca das respostas desta relação, mostraram que a vitamina D apresenta papéis bastante importantes relacionados ao sistema imunológico, atuando na imunidade inata, imunidade adaptativa, tempestade citocinas, entre outros.

A hipótese de que a suplementação com a vitamina D possa auxiliar no tratamento, diminuindo a susceptibilidade, às taxas de mortalidade e evoluções severas da COVID-19 são plausíveis e que a suplementação pode vir a ser uma estratégia promissora. Diversos estudos evidenciam que em níveis específicos de vitamina D possa ocorrer este auxílio no tratamento de forma segura. Os resultados vindos destas inúmeras hipóteses que foram levantadas, fizeram com que, devido às alterações no estilo de vida das pessoas devido às inúmeras medidas restritivas que foram impostas na pandemia, foi possível se observar um aumento considerável nas vendas de suplementos alimentares contendo a vitamina D, por exemplo.

A literatura consultada apresenta diversos estudos, porém com muitos mecanismos ainda a serem elucidados desta relação COVID-19 e vitamina D, e ainda não existe uma indicação comprovada que a suplementação possa ser indicada como uma medida profilática, ou atuar no auxílio ao combate à doença, devendo-se investigar através de ensaios clínicos mais robustos e bem elaborados para que se tenha dados suficientes que suportem a atuação da vitamina D contra a COVID-19.

6. BIBLIOGRAFIA

ABIAD. Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres Segunda edição da pesquisa sobre hábitos de consumo de suplementos alimentares no Brasil traz números animadores para o mercado. 2020. Disponível em: <https://abiad.org.br/pb/segunda-edicao-da-pesquisa-sobre-habitos-de-consumo-de-suplementos-alimentares-no-brasil-traz-numeros-animadores-para-o-mercado/>. Acesso em: 15 jun. 2021.

ADAMS, K.; BAKER, W.L.; SOBIERAJ, D.M. Myth Busters: Dietary Supplements and COVID-19. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 54, n. 8, p.820-826 2020.

ALI, N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. v. 13, n. 10, p. 1373-1380, 2020.

ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Código alimentario argentino. Disponível em: http://www.anmat.gov.ar/portafolio_educativo/capitulo2b.asp Acesso em: 17 mai. 2021.

ARGENTINA. Resolución nº 74.1998, de 06 de mayo de 1998. Incluyense normas referidas a suplementos dietarios. Boletín Oficial de la República Argentina, Legislación y Avisos Oficiales, Buenos Aires, 1998. Disponible em: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-74-1998-50664/texto>. Acesso em: 16 mai. 2021.

ARGENTINA, Resolución Conjunta 3/2020. Boletín Oficial de la República Argentina. Legislación y Avisos Oficiales. Buenos Aires, 2020. Disponible em: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/239287/20201229>. Acesso em 16 mai. 2021.

BILEZIKIAN, J.P.; BIKLE, D.; HEWISON, M.; LAZARETTI-CASTRO, M.; FORMENTI, A.M.; GUPTA, A.; MADHAVAN, M.V.; NAIR, N.; BABALYAN, V.; HUTCHINGS, N.; NAPOLI, N.; ACCILI, D.; BINKLEY, N.; LANDRY, D.W.; GIUSTINA, A.; MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. European Journal of Endocrinology, v. 183, n. 5, p. 133-147, 2020.

BOMFIM, J. H. G. G.; GONÇALVES, J. da S. Suplementos alimentares, imunidade e COVID-19: qual a evidência?. VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde, v. 32, n. 1, p. 10–21, 2020.

BRASIL, 2018a. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 243 de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/378667>. Acesso em: 13 abr. 2021.

BRASIL, 2018b. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Suplementos: Anvisa quer regulação específica. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/suplementos-anvisa-quer-regulacao-especifica>. Acesso em 26 abr. 2021.

BRASIL, 2018c. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IN nº 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/379671>. Acesso em: 13 abr. 2021.

BRASIL, 2020. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Suplementos alimentares. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/suplementos-alimentares>. Acesso em: 24 abr. 2021.

BRASIL, 2021. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Perguntas & respostas Suplementos alimentares 7a edição. Brasília, 5 de abril de

2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/alimentos/perguntas-e-respostas/suplementos-alimentares.pdf/view>. Acesso em 7 mai. 2021.

CARDOSO, F.E.L.; SANTOS, L.C.M.; TENÓRIO, A.P.O.; LOPES, M.R.; BARBOSA, R.H.A. Suplementação de vitamina D e seus análogos para tratamento de disfunção endotelial e doenças cardiovasculares. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 19, e. 20190150, 2020.

CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; ALEEM, A.; DULEBOHN, S.C.; NAPOLI, R.D. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Acesso em: 20 ago. 2021.

CASTRO, L.C.G.D. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 55, n. 8, p. 566-575, 2011.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 People with Certain Medical Conditions. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Acesso em: 11 jun. 2021.

CHAN, J.F.; YUAN, S.; KOK, K.H.; TO, K.K.W.; CHU, H.; YANG, J.; XING, F.; LIU, J.; YIP, C.C.Y.; POON, R.W.S.; TSOI, H.W.; LO, S.K.F.; CHAN, K.H.; POON, V.K.M.; CHAN, W.M.; IP, J.D.; CAI, J.P.; CHENG, V.C.C.; CHEN, H.; HUI, C.K.M.; YUEN, K.Y. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 514-523, 2020.

CRF-SP. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Levantamento mostra como o medo da covid-19 impactou venda de medicamentos. 2020. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/noticias/11256-levantamento-mostra-como->

[o-medo-da-covid-19-impactou-venda-de-medicamentos.html](#). Acesso em: 18 ago. 2021.

DUTRA, L.V.; SOUZA, F.I.S.; KONSTANTYNER, T. EFFECTS OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY ON NEWBORNS AND INFANTS: AN INTEGRATIVE REVIEW. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 39, e. 2020087, 2021.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. 21. Código dos Estados Unidos, Capítulo 9. Sec.350 Disponível em: <https://uscode.house.gov/browse/prelim@title21/chapter9&edition=prelim>. Acesso em: 29 mai. 2021.

FDA. UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Dietary Supplements Guidance Documents & Regulatory Information. 2018 Disponível em: <https://www.fda.gov/food/guidance-documents-regulatory-information-topic-food-and-dietary-supplements/dietary-supplements-guidance-documents-regulatory-information>. Acesso em: 28 mai. 2021.

FDA. UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Questions and Answers on Dietary Supplements. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/food/information-consumers-using-dietary-supplements/questions-and-answers-dietary-supplements>. Acesso em: 28 mai. 2021.

FERNANDEZ, A.; AGNETTI, C.; BAEZ, J.; LANNES, S.C.S.; MEDRANO, A.; La importancia de los alimentos en tiempos de COVID-19. *La alimentación latinoamericana*, n. 349, p. 6-23, 2020.

FERRAZ, E.G.; SILVEIRA, B.B.B.; SARMENTO, V.A.; SANTOS, J.N. Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta imune. *RGO - Rev Gaúcha Odontol.*, Porto Alegre, v.59, n.3, p.483-490, 2011.

GALVÃO, L.O.; GALVÃO, M.F.; REIS, C.M.S.; BATISTA, C.M.A.; CASULARI, L.A. Considerações atuais sobre a vitamina D. *Brasília Med*, v. 50, n. 4, p. 324-332, 2013.

GRANT, W.; LAHORE, H.; McDONNELL, S.; BAGGERLY, C.; FRENCH, C.; ALIANO, J.; BHATTOA, H.. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, v. 12, n. 4, p. 988–1007, 2020.

GREBOW J. Dietary supplement sales skyrocket during coronavirus pandemic. *Nutritional Outlook*. v. 23, n. 4, ed. 4, 2020. Disponível em: <https://www.nutritionaloutlook.com/trends-business/dietary-supplement-sales-skyrocket-during-coronavirus-pandemic>. Acesso em: 15 jun. 2021.

GREBOW J. Vitamin D made headlines over COVID-19 studies last year. Sales of vitamin D were also up in 2020. What will 2021 look like? 2021 Ingredient trends to watch for food, drinks, and dietary supplements. *Nutritional Outlook*, v. 24, n. 1, ed. 1. 2021. Disponível em: nutritionaloutlook.com/view/vitamin-d-made-headlines-over-covid-19-studies-last-year-sales-of-vitamin-d-were-also-up-in-2020-what-will-2021-look-like-2021-ingredient-trends-to-watch-for-food-drinks-and-dietary-supplements. Acesso em: 15 jun. 2021.

HEYMANN, D. L.; SHINDO, N.. COVID-19: what is next for public health? *The Lancet*, v. 395, n. 10224, p. 542-545, 2020.

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, Y.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. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

INFUSINO, F.; MARAZZATO, M.; MANCONE, M.; FEDELE, F.; MASTROIANNI, C.M.; SEVERINO, P.; CECCARELLI, G.; SANTINELLI, L.; CAVARETTA, E.;

MARULLO, A.G.M.; MIRALDI, F.; CARNEVALE, R.; NOCELLA, C.; BIONDI-ZOCCAI, G.; PAGNINI, C.; SCHIAVON, S.; PUGLIESE, F.; FRATI, G.; D'ETTORE, G. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients*, v. 12, n. 6, p. 1718–1739, 2020.

LANDEL, V.; ANNWEILER, C.; MILLET, P.; MORELLO, M.; FÉRON, F. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 53, n. 2, p. 419-444, 2016.

MERCOLA, J.; GRANT, W.B.; WAGNER, C.L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*, v. 12, n. 11, p.3361-3385, 2020.

MOHAN, M.; CHERIAN, J.J.; SHARMA, A.. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLOS Pathogens*, v. 16, n. 9, e 2020.

MOLIN, T.R.D.; LEAL, G.C.; MURATT, D.T.; MARCON, G.Z.; CARVALHO, L.M.; VIANA, C. Marco regulatório dos suplementos alimentares e o desafio à saúde pública. *Revista de Saúde Pública*, v. 53, p.90, 2019.

MRITYUNJAYA, M.; PAVITHRA, V.; NEELAM, R.; JANHAVI, P.; HALAMI, P. M.; RAVINDRA, P. V. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, [S. I.], v. 11, p. 570122-570122, 2020.

NIELSEN, O.H.; REJNMARK, L.; MOSS, A. C. Role of Vitamin D in the Natural History of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 12, n. 6, p.742-752, 2018.

NIH. Dietary Supplements - Background Information. 2020. Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/DietarySupplements-Consumer/>. Acesso em: 29 mai. 2021

PIMENTEL, G.M.C. Vitamin D as a potential intervention in COVID-19: a scope review. Revista Enfermagem Digital Cuidado e Promoção da Saúde, v. 5, n. 2, p. 164–170, 2020.

PROMPETCHARA, E.; KETLOY, C.; PALAGA, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology, v. 38, n. 2020, p. 1–9, 2020.

SANTOS, J.R.M.P.D.; ALBERT, A.L.M.; LEANDRO, K.C. Importância de uma regulamentação específica com as definições e classificações dos produtos comercializados como suplementos alimentares, alimentos funcionais e nutracêuticos. Revista de Direito Sanitário, v. 19, n. 3, p.54-67, 2019.

SILVA, J.M.E. Breve história do raquitismo e da descoberta da vitamina D. Sociedade Portuguesa de Reumatologia, Acta Reum Port, v. 32, p. 205-229, 2007.

SINGH, S.P.; PRITAM, M.; PANDEY, B.; YADAV, T.P. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. Journal of Medical Virology, v. 93, n. 1, p. 275-299, 2021.

SOUTO, X.M.; GAMA, E.M.; MATOS, R.P. Suplementos alimentares no controle da Covid-19. Recital - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara/MG, v. 3, n. 1, p.12-33, 2021.

UDUGAMA, B.; KADHIRESAN, P.; KOZLOWSKI, H.N.; MALEKJAHANI, A.; OSBORNE, M.; LI, V.Y.C.; CHEN, H.; MUBAREKA, S.; GUBBAY, J.B.; CHAN, W.C.W. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. ACS Nano, v. 14, n. 4, p. 3822–3835, 2020.

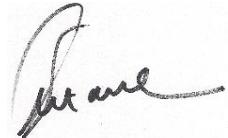
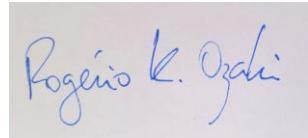
XU, Y.; BAYLINK, D.J.; CHEN, C.S.; REEVES, M.E.; XIAO, J.; LACY, C.; LAU, E.; CAO, H.. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. Journal of Translational Medicine, v. 18, n. 1, p.322-334, 2020.

WHO. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acesso em: 11 jun. 2021.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; ZHAO, X.; HUANG, B.; SHI, W.; LU, R.; NIU, P.; ZHAN, F.; MA, X.; WANG, D.; XU, W.; WU, G.; GAO, G.F.; TAN, W.;. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.

7. ANEXOS

Não se aplica.



ROGÉRIO KIYOSHI OZAKI

03/11/2021

SUZANA CAETANO DA SILVA LANNES

03/11/2021