

## USO DA VITAMINA D PARA MELHORIA DA IMUNIDADE EM PACIENTES COM COVID-19

**Eduardo Odonete Marques<sup>1</sup>, Rita de Cássia Loiola Alves<sup>2</sup>, Nara Vanessa Dos Anjos  
Barros<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Universidade Federal do Piauí / UFPI (eduardoodonete18@gmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Federal do Piauí / UFPI (kassia.loiola@gmail.com)

<sup>3</sup> Universidade Federal do Piauí / UFPI (naranessa@ufpi.edu.br)

### Resumo

**Objetivo:** Analisar, com base na literatura científica atual disponível, a eficácia do uso da vitamina D no tratamento de pacientes acometidos com a COVID-19. **Método:** Trata-se de um estudo de cunho bibliográfico, do tipo revisão integrativa. Para a condução do estudo, utilizou-se a pergunta a norteadora.: “Qual o potencial terapêutico do uso da vitamina D na melhoria da imunidade em pacientes com COVID-19?”. A busca dos dados bibliográficos foi realizada no mês de maio de 2021, na biblioteca virtual *Cochrane Library* e nas bases de dados: PubMed e Scopus. Para a análise e organização dos artigos obtidos nas buscas, utilizou-se o *software* Rayyan®. **Resultados:** A amostra foi constituída por nove artigos, publicados entre os anos de 2020 e 2021, sendo quatro de 2020 (44,44%) e cinco de 2021 (55,55%). Todos os estudos selecionados encontravam-se na língua inglesa, dos quais oito (88,88%) artigos localizavam-se na PUBMED e um (11,11%) na Scopus. A maioria dos estudos analisados evidenciaram a importância da vitamina D na função imunomoduladora. Alguns estudos afirmaram que a hipovitaminose da vitamina D poderia favorecer o contágio do SARS-CoV-2. Entretanto a Comunidade Científica ainda não chegou ao consenso sobre o papel da Vitamina D no contágio e na sua função imunológica perante a COVID-19. Possivelmente, um nível de sangue de pelo menos 40 ng / mL pode ser ideal para o efeito imunomodulador da vitamina D. **Conclusões:** São necessárias pesquisas mais precisas sobre o uso da vitamina D como medida preventiva ou terapêutica imunológica contra a infecção do SARS-CoV-2.

**Palavras-chave:** Vitamina D; Imunidade; COVID-19.

**Área Temática:** Inovações e Tecnologias no Enfrentamento à COVID-19.

**Modalidade:** Trabalho completo

## 1 INTRODUÇÃO

O Novo Coronavírus (SARS-CoV-2), responsável pela infecção da Doença do Coronavírus 2019, pode ser transmitido por meio de gotículas de saliva, secreções respiratórias e contato direto. Esta infecção provoca variações clínicas, como: quadros leves, desenvolvendo febre e mal-estar; moderados, induzindo a tosse e febre persistentes; e graves, ocasionando insuficiência respiratória e de múltiplos órgãos, podendo levar ao estado crítico, e conseqüentemente ao óbito. Outrossim, as respostas imunológicas específicas de cada indivíduo são importantes fatores que determinam o curso clínico da doença (BRASIL, 2020; CARSETTI et al., 2020).

Estudos apontam que a desregulação imunológica está associada a danos sistêmicos e locais produzidos pela COVID-19, caracterizando-se pela produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias (principalmente IL-6) por macrófagos e monócitos, levando ao feedback positivo de inflamação patogênica, que é defendida como a principal causa de danos nos órgãos e da morte pela doença. Ademais, o desequilíbrio nas respostas imunes de pacientes infectados por SARS-CoV-2 associado à produção contínua de citocinas e o aumento da inflamação, propicia na desregulação das células linfoides, correlacionando-se assim, a gravidade da doença com os níveis reduzidos de linfócitos T e os níveis elevados de citocinas (BLOT et al., 2020; CARSETTI et al., 2020; GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2020; MCELVANEY et al., 2020; PETREY et al., 2021).

Nesse contexto, a vitamina D, também denominada calcitriol, com sua forma ativa 1,25 dihidroxivitamina D, possui a capacidade de modular vários mecanismos do sistema imunológico, a fim de conter patógenos e impedir sua replicação, por meio da ativação e regulação da imunidade adaptativa (linfócitos B e T), das células apresentadoras de antígeno e de células epiteliais pulmonares, que favorecem o fortalecimento da imunidade. Esse nutriente pode ser biossintetizado no organismo, principalmente pela exposição à luz solar, além de ser obtido por meio de alimentos como peixes, ovos, verduras ou alimentos enriquecidos. Assim, considera-se que a deficiência nos níveis de vitamina D, caracteriza-se como um fator de risco para diversas enfermidades, incluindo a COVID-19 (MUNSHI et al., 2021; TARAZONA; SANTABALBINA, 2021).

Hipóteses sugerem que a vitamina D teria um potencial benéfico na infecção de pacientes com COVID-19, em decorrência da sua função moduladora, visto que, a desregulação do sistema imunológico é uma característica crucial da forma grave da doença. Estudos propõem que este nutriente poderia mitigar as complicações provenientes da tempestade de citocinas, como a Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda (ARDS), e a inflamação

generalizada, sendo está uma provável estratégia para combater a gravidade e a progressão da doença (DANESHKHAH et al., 2020; MOHAN; CHERIAN; SHARMA, 2020; XU et al., 2020; TARAZONA-SANTABALBINA, 2021).

Diante do exposto, evidencia-se a relevância da discussão acerca dos impactos da COVID-19 na imunidade e os benefícios provenientes da vitamina D ao sistema imunológico durante a infecção por SARS-CoV-2, tendo como base o grande potencial terapêutico desse nutriente no tratamento da doença. Portanto, o presente estudo tem por objetivo analisar, com base na literatura científica atual disponível, a eficácia do uso da vitamina D no tratamento de pacientes acometidos por COVID-19.

## 2 MÉTODO

Trata-se de um estudo de cunho bibliográfico, do tipo revisão integrativa, que permite uma profunda análise e síntese do conhecimento acerca de determinada temática, oferecendo reflexões e discussões sobre as pesquisas na área estudada e a realização de novos estudos, de maneira organizada e sistemática, seguindo seis etapas distintas: identificação do tema e escolha da hipótese ou questão de pesquisa; definição dos critérios de inclusão e exclusão do estudo; categorização dos estudos selecionados, com a extração das informações relevantes para a pesquisa; avaliação crítica e detalhada dos estudos incluídos; interpretação e comparação dos resultados obtidos; apresentação da revisão integrativa com a divulgação do produto da investigação (MENDES, SILVEIRA e GALVÃO, 2008).

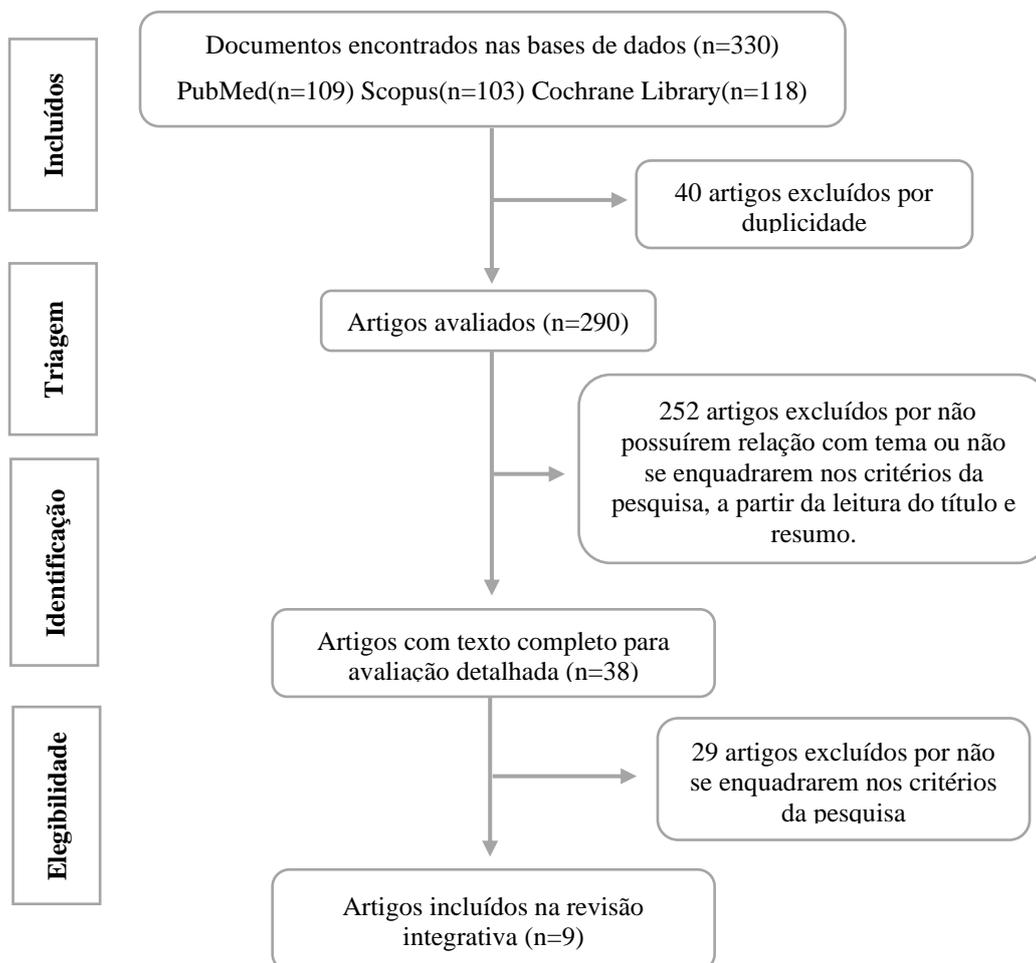
Para a condução do estudo, utilizou-se a estratégia PICO para elaborar a seguinte pergunta norteadora.: “Qual o potencial terapêutico do uso da vitamina D na melhoria da imunidade em pacientes com COVID-19?”. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: assuntos compatíveis com a temática da pesquisa, que possuíam um recorte temporal entre os anos de 2019 e 2021, publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola e disponíveis na íntegra, via online e de forma gratuita. Os critérios de exclusão foram: estudos de revisão, duplicatas, relatos de experiências, cartas, editoriais, dissertações, teses e estudos que não se enquadravam na temática proposta.

A busca dos dados bibliográficos foi realizada no mês de maio de 2021, na biblioteca virtual *Cochrane Library* e nas bases de dados: PubMed e Scopus. Por meio da consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) utilizou-se, no idioma inglês, os descritores: Vitamina D (*Vitamin D*), 25-Hidroxitamina D 2 (*25-Hydroxyvitamin D 2*), Imunidade (*Immunity*) e Infecções por Coronavirus (*Coronavirus Infections*), associando-os mediante aos operadores booleanos “and” e “or” para obter a estratégia de busca: *Vitamin D “or” 25-*

*Hydroxyvitamin D 2 “and” Immunity “and” Coronavirus Infections.* Para a análise e organização dos artigos obtidos nas buscas, utilizou-se o *software* Rayyan®, que contém um painel de avaliações, que auxilia o trabalho em equipe.

Por meio das buscas nas bases de dados, identificou-se 330 artigos, utilizando-se os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Após a leitura prévia do título e resumo dos artigos e a exclusão das duplicatas, selecionou-se 35 artigos. Posteriormente, realizou-se a leitura do texto completo, selecionando-se, ao fim 9 artigos. Para compilar os estudos obtidos foi utilizado o fluxograma *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) de seleção e integração dos estudos, análise de dados e escrita, representado pela Figura 1.

**Figura 1** - Fluxograma (PRISMA) de seleção de artigos sobre o uso da vitamina d para melhoria da imunidade em pacientes com covid-19



Fonte: Autores, 2021.

Quanto à avaliação crítica e detalhada dos estudos incluídos na investigação analisou-se os artigos por completo, mediante a leitura minuciosa, destacando os pontos de maior

relevância e propondo a comparação entre os achados, para a categorização das informações. O processo de análise dos estudos foi desenvolvido por dois autores e revisado por um autor.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão integrativa a amostra foi constituída por nove artigos, publicados entre os anos de 2020 e 2021, sendo quatro de 2020 (44,44%) e cinco de 2021 (55,55%). Todos os estudos selecionados encontravam-se em língua inglesa, dos quais oito (88,88%) artigos localizavam-se na PUBMED e um (11,11%) na Scopus. Houve superioridade na localização dos estudos, com quatro (44,44%) desenvolvidos no Itália e três (33,33%) nos Estados Unidos (EUA). A partir dos resultados obtidos, elaborou-se a síntese dos estudos, levando em consideração as informações mais relevantes contidas nos trabalhos, tais como autor, ano, objetivo, tipo de estudo, local d estudo e os principais achados (Quadro 1).

**Quadro 1** – Síntese dos estudos que abordavam a vitamina D na imunidade da COVID-19.

Autor/ ano	Objetivo	Tipo de estudo	Local de estudo	Principais achados
MAGHBOOLI, Z. <i>et al.</i> (2020)	Investigar a associação entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e seu efeito em resultados clínicos adversos e parâmetros de função imunológica e mortalidade devido a uma infecção por SARS-CoV-2.	Estudo transversal	Irã	Os pacientes com COVID-19 que possuíam concentrações suficientes de vitamina D apresentaram níveis sanguíneos significativamente mais baixos do marcador inflamatório PCR e uma contagem total de linfócitos sanguíneos mais elevada. Enquanto, a porcentagem de linfócitos em pacientes com a deficiência de vitamina D foi menor, sugerindo que a suficiência de vitamina D melhorou a função imunológica nesses pacientes. Os níveis adequados de vitamina D também foram associados ao menor risco de inconsciência e hipóxia, definido por níveis de saturação de oxigênio no sangue arterial abaixo de 90%. Ainda é discutível qual deve ser o nível sérico ideal de 25 (OH) D para maximizar seu efeito sobre o sistema imunológico, todavia, um nível de sangue de pelo menos 40 ng / mL pode ser ideal para o efeito imunomodulador da vitamina D.
WHITTEMORE, P. B. (2020)	Examinar a correlação entre a atitude e a fatalidade do COVID-19 taxas para países.	Análise de correlação	Estados Unidos	Houve uma forte correlação entre latitude e fatalidades da COVID-19 que pode ser explicado pelo papel da luz solar na pele, na produção de vitamina D. A intensidade da radiação ultravioleta mais próximo ao equador leva à probabilidade de que as populações mais próximas ao equador possuam vitamina D endógena mais

				adequada em comparação com populações mais distantes, reduzindo assim a probabilidade de uma disfunção fatal do sistema imunológico na presença de COVID-19.
OHAEGBULAM, K. C. <i>et al.</i> (2020)	Analisar a importância da via da vitamina D em pacientes com diagnóstico de COVID-19.	Ensaio clínico randomizado	Estados Unidos	Os pacientes que receberam uma alta dose de suplementação de vitamina D inicialmente tinham níveis acentuadamente elevados de IL-6 no dia do diagnóstico, mas depois apresentavam níveis indetectáveis após completar o curso de 5 dias, alcançando a normalização dos níveis de vitamina D e melhorando a recuperação clínica evidenciada por períodos mais curtos de internação, menores necessidades de oxigênio e uma redução no status do marcador inflamatório. Também, demonstrou-se que o aumento das concentrações sanguíneas de vitamina D estava relacionado com a diminuição consistentes na PCR e LDH.
CEREDA, E. <i>et al.</i> (2021)	Avaliar se a suplementação de 25 OH D, que pode ser um melhor substituto do status real de 25 OH D, está associada ao prognóstico em pacientes com COVID-19 da região italiana de surto da Lombardia.	Estudo de avaliação	Itália	O estudo apresentou dados em contraste com a literatura recente, onde a hospitalização ou mortalidade intra-hospitalar não foi associado ao uso de suplementos de 25OHD. No entanto, foi encontrada em usuários de suplementos, uma tendência a um risco 2 vezes maior de morte. Todavia, o estudo ressalta que maiores estudos devem serem realizados para esclarecer os benefícios da vitamina D, no tratamento da COVID-19
CARPAGNANO, <i>et al.</i> (2021)	O estudo objetiva-se em analisar os níveis de vitamina D e suas correlações com a gravidade da COVID-19, de pacientes que tenham um quadro de insuficiência respiratória, para avaliação de um prognóstico.	Estudo retrospectivo e observacional	Itália	Foi relatado em pacientes com insuficiência respiratória aguda, tratados em UTI neonatal, elevada prevalência de hipovitaminoses D e que estes possuíam maior risco significativo de mortalidade. Portanto, a deficiência da vitamina foi constatada como um mal prognóstico e que a sua suplementação no tratamento adjuvante pode melhorar o quadro clínico.
SZETO, B. <i>et al.</i> (2021)	Analisar os níveis de vitamina D e a sua relação com a COVID-19, em 700 pacientes pré hospitalizados pela doença.	Estudo de coorte	Estados Unidos	Os achados não corroboram com o estado da vitamina D, em pacientes pré hospitalizados pela COVID-19, e sua relação com mortalidade, resultados inflamatórios e respiratórios. No contexto da infecção por COVID-19, fatores como idade avançada, raça não caucasiana, obesidade e doenças crônicas também estão relacionados com a deficiência de vitamina D e resultados ruins.

KATZ, J. et al. (2021)	Analisar a relação com a hipovitaminose da vitamina D com o aumento do risco de desenvolver infecção por COVID-19 grave	Estudo retrospectivo	Espanha	Constou-se que a hipovitaminose de vitamina D está potencialmente ligada a chances da infecção da COVID-19. Os pacientes deficientes de vitamina D tinham cinco vezes mais probabilidade de serem infectados com COVID-19, visto que sua deficiência no organismo ocasiona resposta imunológica comprometida e aumento do risco das morbidades associadas a COVID-19, concluindo que a suplementação da vitamina D previne e auxilia no tratamento da doença, mesmo após o controle de sexo, má absorção, doenças dentárias, raça, diabetes e obesidade.
RICCI, A. et al. (2021)	Avaliar se a deficiência de Vitamina D foi um fator de risco para desenvolver quadros clínicos mais graves e envolvimento pulmonar mais grave em pacientes com infecção por coronavírus internados em nosso hospital durante a pandemia de COVID-19	Estudo coorte	Itália	Relatou-se que a deficiência de vitamina D estaria associada a respostas inflamatórias comprometidas e maior envolvimento pulmonar em pacientes afetados por COVID-19. Identificou-se uma relação entre os níveis plasmáticos de Vitamina D e diferentes marcadores séricos da doença, sendo difícil argumentar se a suplementação de Vitamina D poderia desempenhar um papel benéfico no combate à gravidade da doença, bem como na redução de sua mortalidade, mas pode ser uma recomendação útil e segura para quase todos os pacientes.
GAUDIO, A. et al. (2021)	Investigar o status da vitamina D em uma coorte de pacientes da Sicília (Itália), que eram SARS-CoV-2-positivos.	Estudo observacional e retrospectivo	Itália	Os pacientes com PCR positivo para SARS-CoV-2, apresentavam níveis marcadamente baixos de vitamina D, entretanto, não se identificou um papel causal da deficiência de vitamina D na infecção por SARS-CoV-2 ou na clínica curso de COVID-19, sendo necessário mais investigações.

Fonte: Autores.

A maioria dos estudos analisados constatou a importância da vitamina D na função imunomoduladora (MAGHBOOLI et al., 2020; OHAEGBULAM et al., 2020; WHITTEMORE, 2020; CARPAGNANO et al., 2021; KATZ et al., 2021; RICCI, A. et al. 2021). O ensaio clínico randomizado (OHAEGBULAM et al., 2020) realizado em pacientes com deficiência de vitamina D com diagnóstico de COVID-19 nos EUA demonstrou que pacientes com níveis acentuados da citocina pró-inflamatória IL-6, ao receberem uma alta dose de suplementação de vitamina D apresentavam níveis indetectáveis deste marcador após o período de cinco dias. Demonstrou-se também a relação entre o aumento das concentrações sanguíneas do nutriente com a diminuição nos níveis de PCR e LDH. Nesse sentido,

Untersmayr e Enikö (2020), corroboram com o estudo, ao se referir a vitamina D como um potente nutriente que age na microbiota do corpo e na barreira epitelial, reduzindo a ocorrência e a gravidade das infecções e/ou doenças autoimunes, suprimindo citocinas pró-inflamatórias e modulando diferentes subtipos de células T, induzindo uma resposta imunológica tolerogênica geral.

Ademais, Katz et al. (2021) propuseram que a hipovitaminose da vitamina D seria um possível fator de favorecimento ao contágio do SARS-CoV-2. Nessa perspectiva, a vitamina D poderia modular a imunidade adquirida e estimular a imunidade inata, ocasionando uma resposta imediata dos macrófagos aos vírus e bactérias invasores. Para esta resposta, é necessário um nível sérico suficiente de 25 (oh) D3 para as membranas mucosas, sendo crucial para os macrófagos ativar genes, por meio do hormônio D (calcitriol), esse processo atenua na destruição de microrganismos, como o SARS-CoV-2. Nessa perspectiva, ressalta-se a grande importância do incentivo a suplementação desse nutriente, principalmente de indivíduos que possuem baixas quantidades da vitamina D, como idosos, pessoas com pele escura, obesos e pessoas sem exposição ao sol (SIUKA; DARKO et al., 2020; ZEMB; PATRICK et al., 2020). Maghbooli, et al. (2020) relatou em seu estudo transversal que um nível de sangue de pelo menos 40 ng/mL pode ser ideal para o efeito imunomodulador da vitamina D.

Diante da importância da suplementação da vitamina D, principalmente em meio cenário pandêmico, é importante ressaltar que a sua deficiência está ligada a vários fatores como tempo de exposição ao sol (ocupação) roupas, costumes, conhecimento sobre as suas funções e dieta (MOHAN; MRADUI et al., 2021).

Por outro lado, a comunidade científica ainda não chegou ao consenso sobre o seu papel no contágio e na sua função imunológica perante a COVID-19. Szeto, et al. (2021), em seu estudo coorte com pacientes não obstétricas com 18 anos de idade ou mais que possuíam PCR positivo para COVID-19 e um nível sérico de 25 (OH) D disponível, não confirmou a relação da Vitamina D com os resultados inflamatórios e respiratórios destes pacientes. Outrossim, Gaudio et al. (2021), salientou a necessidade de novas investigações, já que mesmo identificando níveis baixos de vitamina D em pacientes PCR positivos para a COVID-19, não demonstrou uma relação causal entre as duas variáveis.

#### 4 CONCLUSÃO

No cenário pandêmico da COVID-19, percebe-se que umas das principais características da doença é a desregulação grave do sistema imunológico. Contudo, o presente estudo evidenciou o grande potencial e eficiência do uso da vitamina D na prevenção e

restauração do equilíbrio imunológico. Diante do exposto, denota-se a relevância de pesquisas mais precisas, a fim de estudar e observar de forma mais robusta os pontos abordados nesse estudo sobre o uso da vitamina D contra a infecção por SARS-CoV-2.

## REFERÊNCIAS

BLOT, MATHIEU. et al. The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome. **Journal of translational medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-14, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Coronavírus**. Brasília, DF, 2020. Disponível em <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus>> Acesso em 02/06/2021.

CARPAGNANO, G. E. et al. “Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19.” **Journal of endocrinological investigation** vol. 44,4 (2021): 765-771. doi:10.1007/s40618-020-01370-x

CARSETTI, RITA. et al. Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 3365, 2020.

CEREDA; EMANUELE. et al. “Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy.” **Nutrition** (Burbank, Los Angeles County, Calif.) vol. 82 (2021): 111055. doi: 10.1016/j.nut.2020.111055

DANESHKHAH, ALI. et al. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 32, n. 10, p. 2141-2158, 2020.

GAUDIO; AGOSTINO. et al. “Vitamin D Levels Are Reduced at the Time of Hospital Admission in Sicilian SARS-CoV-2-Positive Patients.” **International journal of environmental research and public health** vol. 18,7 3491. 27 Mar. 2021, doi:10.3390/ijerph18073491

GIAMARELLOS-BOURBOULIS, EVANGELOS J. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. **Cell host & microbe**, v. 27, n. 6, p. 992-1000. e3, 2020.

KATZ; JOSEPH. et al. “Increased risk for COVID-19 in patients with vitamin D deficiency.” **Nutrition**. (Burbank, Los Angeles County, Calif.) vol. 84 (2021): 111106. doi: 10.1016/j.nut.2020.111106

MAGHBOOLI; ZHILA. et al. “Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection.” **PloS one**. vol. 15,9 e0239799. 25 Sep. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0239799

MCELVANEY, O. J. et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 202, n. 6, p. 812-821, 2020.

MENDES, K. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MOHAN; MRADUI. et al. "Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19." *PLoS pathogens* vol. 16,9 e1008874. 18 Sep. 2020, doi: 10.1371/journal.ppat.1008874

MUNSHI, R. et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. **J Med Virol**. 2021 Feb;93(2):733-740. Epub 2020 Oct 10. PMID: 32716073. Disponível em <<https://doi.org/10.1002/jmv.26360>> Acesso em 02/06/2021.

OHAEBGULAM, K. I. M. C. et al. "Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series." **American journal of therapeutics** vol. 27,5 (2020): e485-e490. doi:10.1097/MJT.0000000000001222

PETREY, AARON C. et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex. **Journal of leukocyte biology**, v. 109, n. 1, p. 55-66, 2021.

RICCI; ALBERTO. et al. "Circulating Vitamin D levels status and clinical prognostic indices in COVID-19 patients." **Respiratory research** vol. 22,1 76. 3 Mar. 2021, doi:10.1186/s12931-021-01666-3

SANTOS, C. M. C. et al. CuceThe PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem [online]**. 2007, v. 15, n. 3 , pp. 508-511. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>>. 15 Junho 2021.

SIUKA; DARKO. et al. "Vitamin D Supplementation During the COVID-19 Pandemic." **Mayo Clinic proceedings** vol. 95,8 (2020): 1804-1805. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.036

SZETO; BETSY. et al. "Vitamin D Status and COVID-19 Clinical Outcomes in Hospitalized Patients." **Endocrine research** vol. 46,2 (2021): 66-73. doi:10.1080/07435800.2020.1867162

TARAZONA-SANTABALBINA. et al. VitaminD supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: a position statement from the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. **Revista Española de Geriátría y Gerontología**, v. 56, n. 3, p. 177-182, 2021.

UNTERSMAAYR, E; ENIKÖ. "Insights in Immuno-Nutrition: Vitamin D as a Potent Immunomodulator." **Nutrients** vol. 12,11 3554. 20 Nov. 2020, doi:10.3390/nu12113554

WHITTEMORE, P. B. COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D. **Am J Infect Control**. 2020 Sep;48(9):1042-1044. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.193. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32599103; PMCID: PMC7319635.

ZEMB; PATRICK. et al. "Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic." **Journal of global antimicrobial resistance** vol. 22 (2020): 133-134. doi: 10.1016/j.jgar.2020.05.006