



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO
DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

CLARA ISABEL MARQUES DA SILVA PARDINHAS

IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NO CONTROLO DA ASMA

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DOUTORA CLÁUDIA CATARINA FERREIRA CHAVES LOUREIRO**

MARÇO 2016

Clara Isabel Marques da Silva Pardinhas

**A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NO
CONTROLO DA ASMA**

Curso de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de
Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Rua de S. José, nº128, Cortegaça –Ovar 3885-272

clarapardinhas@gmail.com

Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade de Coimbra, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina, sob orientação científica da Doutora Cláudia Catarina Ferreira Chaves Loureiro.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT	9
INTRODUÇÃO.....	11
MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
RESULTADOS	18
DISCUSSÃO	27
CONCLUSÃO.....	34
AGRADECIMENTOS	35

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1. Dados sociodemográficos e clínicos da amostra	18
TABELA 2. Correlações Mann-Whitney U entre nível de Vitamina D e exacerbações no último ano, obesidade e FeNO.	22
TABELA 3. Coeficientes de Correlação de Pearson entre nível de Vitamina D e Parâmetros respiratórios (FEV ₁ e VR)	23
TABELA 4. Correlações de Pearson entre nível de Vitamina D e CARAT	24
TABELA 5. Correlações Pearson entre nível de Vitamina D e eosinófilos, IgE e FeNO	25
TABELA 6. Correlação de Pearson entre nível de Vitamina D e dose de corticoterapia	26

ABREVIATURAS

ACT - *Asthma Control Test* (Teste de controlo de asma)

CARAT - *Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test* (Teste de controlo da asma e da rinite alérgica)

FEV₁ - *Forced Expiratory Volume in the First Second* (Volume expiratório forçado no primeiro segundo)

FVC - *Forced Vital Capacity* (Capacidade Vital Forçada)

VR - Volume residual

IMC - Índice de massa corporal (Kg/m²)

FeNO - Fração expirada de óxido nítrico

IgE - Imunoglobulina E

IL - Interleucina

TNF - *Tumor Necrosis Factor* (Fator de Necrose Tumoral)

TGFβ - *Transforming Growth Factor Beta* (Fator de Crescimento Transformador Beta)

TLRs - *Toll-like receptors* (Receptores tipo Toll)

VEGF - *Vascular endothelial growth factor* (Fator de Crescimento do Endotélio Vascular)

ADAM 33- *ADAM Metallopeptidase Domain 33* (Metalopeptidase ADAM domínio 33)

MMP9 - *Matrix metallopeptidase 9* (Metalopeptidase da matriz 9)

FoxP3- *Forkhead Box P3*

MAPK - *Mitogen activated protein kinases* (Cinase proteica mitogénio ativada)

ROS - *Reactive Oxygen Species* (Espécies Reativas de Oxigénio)

NFκB - *Factor nuclear kappa B* (Factor Nuclear kappa B)

RESUMO

Introdução: A asma é um problema de saúde pública a nível mundial, afetando aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo, cuja prevalência e gravidade têm aumentado desde 1960. Existem inúmeros mecanismos imunopatológicos implicados no seu desenvolvimento, havendo evidência de que a Vitamina D interfere com a função respiratória e a sua deficiência pode contribuir para o maior grau de gravidade da asma.

Objetivos: Avaliar o impacto da vitamina D no controlo da asma.

Materiais e Métodos: Realizou-se um estudo observacional transversal exploratório de doentes recrutados da Consulta de Pneumologia e de Asma Difícil/Severa do Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, dos Hospitais da Universidade de Coimbra (CHUC-HUC), cujo doseamento sérico da vitamina D constasse no processo clínico. Os dados clínicos de controlo da asma e os parâmetros funcionais respiratórios e laboratoriais correspondentes à data de doseamento foram recolhidos a partir dos processos clínicos, pelo investigador. Os dados foram analisados com base nos métodos estatísticos apropriados, recorrendo ao SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), *software for windows*, versão 22.0.

Resultados: Incluíram-se 21 doentes asmáticos, classificados como graves, a média de idades foi de $48 \pm 14,45$ anos, sendo dois terços do sexo feminino. O valor médio de vitamina D foi de $28,2 \pm 21,35$ U/l, sendo que 78,6% da população apresentava valores compatíveis com deficiência da mesma. Não se verificaram correlações estatisticamente significativas entre o nível de vitamina D e os seguintes parâmetros analisados: FEV₁ (*Forced Expiratory Volume in the First Second*) e VR (*Volume Residual*), exacerbações da doença, ACT (*Asthma Control Test*) e CARAT (*Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test*), dose de corticoterapia, IMC (Índice de Massa Corporal - Kg/m²), FeNO

(Fração Expiratória de Óxido Nítrico) e eosinófilos no sangue periférico. Registou-se correlação positiva e forte ($p=0,022$) com o valor de IgE.

Discussão e Conclusão: Havendo evidência conflitante sobre a matéria, os resultados obtidos não estão de acordo com a maioria dos artigos publicados, onde se verifica a existência de uma correlação positiva entre níveis deficientes de vitamina D e maior gravidade e pior controlo da asma. Uma possível explicação será o reduzido número da amostra e a grande percentagem de doentes graves, limitando a comparação com asmáticos ligeiros e moderados.

Palavras-Chave: *Asma, Vitamina D, Inflamação, Controlo, Função respiratória.*

ABSTRACT

Background: Asthma is a public health problem worldwide, affecting approximately 300 million people, and its prevalence and severity have increased since 1960. There are numerous pathogenic mechanisms involved in its development, there is evidence that vitamin D interferes with respiratory function and its deficiency may contribute to the higher degree of severity of asthma.

Objectives: Assess the impact of vitamin D in control of asthma disease.

Methods: Exploratory cross-sectional observational study enrolled patients of Pulmonology and Severe Asthma consultation from Pulmonology Department of *Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, dos Hospitais da Universidade de Coimbra* (CHUC-HUC), with serum Vitamin D value present in the clinical process. Clinical data and respiratory and laboratory functional parameters, were collected from medical records, by the investigator. Data were analyzed on the basis of suitable statistical methods, using the SPSS ® (Statistical Package for the Social Sciences), *software for windows*, version 22.0.

Results: The study included a sample of 21 patients, classified as severe, the overall mean age was 48 ± 14.45 years and two-thirds were female. The average value of vitamin D was 28.21 ± 21.35 U / l and 78.6% of the population had values compatible with deficient vitamin D. There were no statistically significant correlations between vitamin D and the following analyzed parameters: FEV1 (Forced Expiratory Volume in the first second) and RV (Residual Volume), disease exacerbations, ACT (Asthma Control Test) and CARAT (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test), corticosteroids, BMI (Body Mass Index - kg/m^2), FeNO (Fractional exhaled nitric oxide) and eosinophils in the peripheral blood. There was a positive and strong correlation ($p = 0.022$) with measured IgE value.

Discussion and Conclusion: Despite the conflicting evidence on this matter, the obtained results are not in line with the majority of published articles, where there is the existence of a positive relationship between deficient levels of vitamin D and increased severity and poor asthma control. One possible explanation is the small sample size and the large percentage of severe asthmatics, limiting the comparison with mild to moderate asthma patients.

Keywords: *Asthma, Vitamin D, inflammation, control, respiratory function.*

INTRODUÇÃO

A asma é um problema de saúde pública a nível mundial, afetando aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo¹, cuja prevalência e gravidade têm aumentado marcadamente desde 1960 em associação a uma crescente industrialização, mudanças de estilo de vida e obesidade.² Corresponde a uma inflamação crónica da via aérea que se caracteriza por uma obstrução reversível da mesma, com ou sem tratamento, também associada a hiperreatividade brônquica a vários *triggers*³, como, alérgenos, infeções respiratórias e exercício físico. Apesar dos inúmeros estudos já realizados, os mecanismos imunopatológicos envolvidos carecem de maior esclarecimento⁴, mas sabe-se que um conjunto de fatores genéticos e ambientais estão implicados no seu desenvolvimento.⁵ A gravidade da sintomatologia asmática (dispneia, pieira, tosse e dor torácica) relaciona-se positivamente com os meses de Inverno, exposição a tabaco, poluição e inatividade física, e, apesar da relação complexa entre estes agentes, a deficiência de Vitamina D parece poder explicar parcialmente a patogénese desta doença.²

Alguns estudos clínicos evidenciaram o papel da vitamina D na função respiratória, podendo interferir na gravidade da doença asmática, nas exacerbações e dependência de glucocorticoides.⁴ Um estudo realizado em 2012 revelou uma correlação positiva entre os níveis de 25-hidroxivitaminaD₃ e os valores de FEV₁ (*Forced Expiratory Volume in the First Second*) e FVC (*Forced Vital Capacity*), bem como do score do questionário ACT (*Asthma Control Test*) Níveis deficientes desta vitamina associam-se também a número aumentado de exacerbações em 6 meses e a uma necessidade de doses superiores de glucocorticoides.⁸ Um outro estudo recente, revelou níveis inferiores de 25-hidroxivitaminaD₃ em doentes com mau controlo da doença comparativamente com os que apresentavam bom controlo, e ainda que a

suplementação com vitamina conduziu a um aumento do *score* ACT. Uma outra conclusão relevante deste estudo é a relação positiva evidenciada entre níveis deficientes de vitamina D e o IMC (Índice de Massa Corporal).⁹

Esta vitamina tem ainda potencial para inibir respostas inflamatórias e prevenir infecções, através da modulação dos sistemas imunes inato e adaptativo. Relativamente ao inato, a Vitamina D inibe a expressão de TLRs (*Toll-like Receptors*) 2 e 4, reduzindo a produção da citocina pró-inflamatória TNF α (*Tumor Necrosis Factor α*) e conduz a função macrófágica deficiente.² Aumenta também a produção de proteínas antimicrobianas, como a catelicidina e as beta-defensinas, que atuam como moduladores de inflamação e de risco de infecção.^{2,11} Por um lado este efeito conduz a uma redução da incidência das infecções e, simultaneamente, reduz a reação inflamatória que advém das infecções respiratórias ao diminuir a indução de citocinas pelos vírus respiratórios, tipicamente causadores de grande parte das exacerbações.⁴

A vitamina D induz efeitos imunossupressores também sobre o sistema imune adaptativo, inibindo a proliferação, diferenciação e secreção de imunoglobulinas pelos linfócitos B e inibindo o ciclo celular e proliferação das células T.² Inibe o desenvolvimento e função de células T helper - Th1, Th9 e Th17 -, favorecendo, por outro lado, o desenvolvimento de células T reguladoras.² No entanto, o papel da vitamina D nas células Th2, responsáveis por um dos principais endótipos de asma, não é consistente nos diferentes estudos. O FoxP3 é um fator de transcrição expresso pelas células T reguladoras CD4⁺ CD25⁺, que parece ser potenciado também pela vitamina D² e estas células estão ainda associadas a sensibilidade aos esteróides.¹¹

Vários estudos apontam ainda que a suplementação com Vitamina D em doentes refratários a corticoterapia melhora essa resposta ao induzir a produção de IL-10, cujas células T CD4⁺ seriam incapazes de secretar de outra forma.¹²

A remodelação da via aérea, processo que ocorre naturalmente no processo inflamatório da asma¹¹, deve-se à estimulação de produção de fatores de crescimento, como - TNF α , VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) e TGF β (*Transforming Growth Factor Beta*) -, fatores pró-fibróticos e metaloproteinases da matriz. O conjunto destas alterações conduz inevitavelmente a redução da função respiratória de forma irreversível e a um difícil controlo com as terapêuticas habituais.¹² Foi demonstrado que a Vitamina D reduz a massa de músculo liso da via respiratória, parecendo existir uma correlação inversa entre estas duas variáveis. Promove ainda, redução da produção de proteínas da matriz extracelular e a expressão de enzimas que estão implicadas neste processo, como, ADAM33 (*Metalloproteinase Domain 33*) e MMP9 (*Matrix Metalloproteinase 9*).¹²

Existe ainda uma relação inversa, segundo alguns estudos, entre níveis de vitamina D e níveis de IgE (Imunoglobulina E) e eosinófilos.⁴ No entanto, um outro estudo, apesar de confirmar a relação com níveis de IgE, não a verifica em relação aos eosinófilos.⁸

25-hidroxivitamina D é a forma predominante em circulação e é por esse motivo o metabolito usado para avaliar o *status* de cada indivíduo.⁴ No entanto, não existe consenso na definição de deficiência de vitamina D na literatura, apesar de alguns estudos apontarem que níveis de 25-hidroxivitamina D superiores a 20ng/ml são suficientes.⁶ Em 2010, o Institute of Medicines (IOM) definiu como deficiência valores inferiores a 50nmol/L e como insuficiência valores entre 50-75nmol/L.⁷

O presente estudo tem como objetivo avaliar a potencial relação da deficiência de Vitamina D e parâmetros clínicos, funcionais e de controlo de Asma ou características específicas de fenótipo.

Espera-se que níveis insuficientes de vitamina D se associem a pior controlo da doença asmática, e que estes resultados possam ter impacto futuro na avaliação do doente asmático e possivelmente na sua terapêutica com introdução de suplementação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se um estudo transversal, observacional e exploratório de doentes recrutados da Consulta de Pneumologia e de Asma Difícil/Severa do Serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra (CHUC-HUC), com doseamento de vitamina D conhecido. Foram analisados 23 processos clínicos de doentes asmáticos, com idades compreendidas entre os 24 e 72 anos, tendo sido selecionados 21 doentes. Foram excluídos 2 por existir outra patologia pulmonar para além da asma. Os dados clínicos de controlo da asma e os parâmetros funcionais respiratórios e laboratoriais correspondentes à data de doseamento da vitamina D foram recolhidos a partir dos processos clínicos, pelo investigador, para avaliar o controlo de doença de cada indivíduo e comparar com o respetivo valor de Vitamina D serológico, na altura dessa mesma avaliação.

Na avaliação do controlo da doença foram tidos em conta as pontuações de questionários validados - ACT e CARAT (*Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test*), número de exacerbações no último ano e parâmetros do Estudo Funcional Respiratório – FEV₁ (*Forced Expiratory Volume in the First Second*) basal e pós broncodilatação, VR (volume residual) basal e pós broncodilatação e FeNO (fração expirada de óxido nítrico), que é biomarcador de inflamação da via aérea. Foram ainda analisados os valores serológicos de IgE e percentagem de eosinófilos, correspondentes às datas das restantes avaliações.

Os processos clínicos foram analisados durante o mês de Junho, no Hospital da Universidade de Coimbra.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada recorrendo ao SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), *software for windows*, versão 22.0.

De forma a proceder à caracterização da amostra determinaram-se frequências relativas e absolutas para as variáveis sexo, pontuação ACT, pontuação CARAT, número de exacerbações no último ano, FEV₁, FEV₁ pós broncodilatação, VR, VR pós broncodilatação, valor IgE, dose de corticoterapia inalada, obesidade, FeNO e défice de vitamina D, codificadas de acordo com o descrito em anexo.

Determinaram-se medidas de tendência central (média, moda e mediana) e de dispersão (desvio-padrão e máximo e mínimo) para as variáveis idade, ACT, CARAT nasal e brônquico, CARAT total, número de exacerbações, FEV₁ e VR basal e pós broncodilatação em valor absoluto e percentual, número e percentagem de eosinófilos, IgE, FeNO, níveis de vitamina D, IMC e dose de corticoterapia inalada.

No sentido de determinar possíveis diferenças nos níveis de vitamina D em função da presença de exacerbação, do controlo da doença, da presença de obesidade e do FeNO, aplicaram-se testes de Mann-Whitney (*o recurso à estatística não paramétrica deveu-se à reduzida dimensão da amostra*). Para avaliar uma eventual associação entre os níveis de vitamina D e os valores de FEV₁ (basal e pós broncodilatação), VR (basal e pós broncodilatação), CARAT nasal, CARAT brônquico e CARAT total, número e percentagem de eosinófilos, IgE, FeNO e corticoterapia, determinaram-se coeficientes de correlação de Pearson. Esta correlação considera-se fraca quando o seu valor absoluto (r) é inferior a 0,25, moderada quando este valor se encontra entre 0,25 e 0,5, forte para valores entre 0,5 e 0,75 e muito fortes quando $|r| \geq 0,75$.

Todos os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando apresentaram um nível de significância (α) inferior a 0,05, correspondendo a um intervalo de confiança de pelo menos 95%.

RESULTADOS

Incluíram-se 21 asmáticos cujas características sociodemográficas e clínicas se encontram detalhadas na tabela 1.

TABELA 1. Dados sociodemográficos e clínicos da amostra

Variável	Valores	N(%)
Amostra		21(100)
Género	Masculino	7 (33,33)
	Feminino	14 (66,66)
Idade (anos)	Média ± DP	48 ±14,45
Vitamina D (ng/ml)	Média ± DP	28,21±21,35
Nível Vitamina D	Desejável (≥ 29 ng/ml)	3 (21,4%)
	Défice Ligeiro (20-29ng/ml)	3 (21,4%)
	Défice Moderado (≥ 10 e ≤ 20 ng/ml)	8 (57,2%)
	Défice Grave (< 10 ng/ml)	-
IMC (Kg/m²)	Média ± DP	26,75 ±5,90
Controlo de asma (GINA 2015³²)	Controlado	4 (20%)
	Não Controlado	16 (80%)
Dose Corticoterapia inalada (GINA 2015)	Baixo	12 (63,2%)
	Elevado	7 (36,8%)
ACT (Pontuação)	Média ± DP	16,20 ±5,67
Nível ACT	Controlado	2 (20%)

	Não controlado	8 (80%)
CARAT Total	Média ± DP	19,45± 6,69
CARAT Brônquico	Média ± DP	11,70 ±5,26
CARAT Nasal	Média ± DP	7,75±3,97
Nível CARAT	Controlado	2 (10%)
	Não Controlado	18 (90%)
Exacerbações/último ano	Sim (≥1)	10 (47,6%)
	Não (<1)	11 (52,4%)
FEV₁	Média ± DP	69,01± 29,29%
	Normal	6 (33,3%)
	Anormal	12 (66,7%)
FEV₁ após broncodilatação	Média ± DP	74,02 ± 27,63%
	≥80% previsto	7 (46,7%)
	<80% previsto	8 (53,3%)
VR	Média ± DP	141,21 ± 28,87%
	Normal	7 (58,3%)
	Anormal	5 (41,7%)
VR após broncodilatação	Média ± DP	149,88 ± 20,01%
	Normal	8 (100%)
Eosinófilos (por litro)	Média ± DP	0,31±0,28
IgE (U/ml)	Média ± DP	206,87 ± 213,30
FeNO (ppb)	Média ± DP	73,67±52,91
FeNO (ppb)	<35	3 (25,0%)

	≥35	9 (75,0%)
--	-----	-----------

Tabela 1 IMC – Índice de Massa Corporal; CARAT - *Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test*; ACT – *Asthma Control Test*; FEV1 – Forced Expiratory Volume; VR- Volume Residual; IgE- Imunoglobulina E; FeNO- Fração expirada de óxido nítrico.

Conforme os dados apresentados, 66,7% (n=14) eram indivíduos do sexo feminino. Os participantes apresentaram uma média de idades de 48 anos (D.P.=14,45) tendo o individuo estudado mais novo 22 anos e o mais velho 72 anos, observando-se uma variação etária de 50 anos.

No que diz respeito aos níveis de vitamina D (ng/ml), observou-se um valor médio (M) de $28,2 \pm 21,35$ ng/ml sendo o mínimo observado de 11,9ng/ml e o máximo de 86,0ng/ml. Assim, apenas 21,4% (n=3) dos participantes apresentaram um nível de vitamina D desejável, tendo igual percentagem um défice ligeiro e a maioria (57,1%, n=8) um défice moderado. Não se observou qualquer paciente com défice elevado de vitamina D.

Os participantes apresentaram um nível médio de IMC (kg/m^2) de $26,7 \pm 5,90$ kg/m^2 podendo deste modo afirmar-se que a maior parte destes participantes são não obesos (77,8%; n=14).

Apenas 20% (n=4) dos doentes apresentaram doença controlada, estando os restantes 80% (n=16) não controlados.

Relativamente ao ACT, o valor médio apresentado pelos participantes foi de $16,2 \pm 5,67$, observando-se que dos 10 participantes para quem este valor foi registado, 80% (n=8) não estavam controlados. Relativamente ao parâmetro nasal do CARAT, observou-se um valor médio de $7,7 \pm 3,97$ sendo o correspondente parâmetro médio brônquico de $11,7 \pm 5,26$. Deste modo, em apenas 10% (n=2) dos participantes para quem estes parâmetros foram avaliados (n=20), o nível de CARAT correspondia a doença controlada.

Em relação ao número de exacerbações no último ano, 52,4% (n=11) não apresentaram qualquer exacerbação, tendo 19,0% (n=4) apresentado uma exacerbação, 9,5% (n=2) duas exacerbações e 19,0% (n=4) três exacerbações por ano, verificando-se assim uma percentagem de 47,6% de participantes com pelo menos uma exacerbação por ano.

No que se refere aos valores de FEV_1 observou-se uma média de $69,01 \pm 29,29\%$ antes da broncodilatação e $74,02 \pm 27,63\%$ após a broncodilatação. Deste modo registou-se uma percentagem de valores anormais (<80% do valor previsto) de 66,7% (n=12) antes da broncodilatação. Relativamente aos valores de VR, verificou-se um valor médio de $141,21 \pm 28,87\%$ antes da broncodilatação e de $149,88 \pm 20,01\%$ após a broncodilatação, correspondendo a uma melhoria de 41,7% dos doentes (n=5) após broncodilatação.

Quanto ao número de eosinófilos observou-se um valor médio (por litro) de $0,313 \pm 0,2802/L$ nos participantes no estudo. Observou-se também um nível médio de IgE (UI/ml) de $206,87 \pm 213,303$ UI/ml variando de 42 UI/ml a 906 UI/ml. O valor médio

de FeNO (ppb) foi de $73,66 \pm 52,914$ ppb e 75% dos participantes apresentaram $\text{FeNO} \geq 35$ ppb (n=9).

Relativamente à dose de corticoterapia usada para tratamento, 36,8% (n=7) faziam doses elevadas, estando 57% (n= 11) dos doentes em Step 4 (pelos critérios GINA 2015).

Relativamente à análise inferencial, no sentido de avaliar a existência de possíveis diferenças nos valores de vitamina D relativamente à presença de exacerbação, obesidade e FeNO, foram realizados testes U de Mann-Whitney. Tal como se observa na Tabela 2., não se observaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de vitamina D nem em relação à presença de exacerbação (U=15,000; p=0,220) nem em relação à presença de obesidade (U=13,000; p=0,582) nem aos valores de FeNO (U=0,000; p=0,137).

TABELA 2. Correlações Mann-Whitney U entre nível de Vitamina D e exacerbações no último ano, obesidade e FeNO.

Variável	Nível de Vitamina D
Exacerbações no último ano	
<i>Correlações Mann-Whitney U</i>	15,000
<i>P</i>	0,220 (p>0,05)
Obesidade	
<i>Correlações Mann-Whitney U</i>	13,000
<i>P</i>	0,582 (p>0,05)
FeNO	

<i>Correlações Mann-Whitney U</i>	0,000
<i>P</i>	0,137 (p>0,05)

No sentido de avaliar uma possível associação entre os parâmetros respiratórios e os níveis de vitamina D determinaram-se coeficientes de correlação de Pearson, tal como se observa na Tabela 3. Não se registaram porém valores estatisticamente significativos nem em relação ao valor de FEV₁ antes da broncodilatação (r=0,507, p=0,111) nem em relação aos valores de VR antes da broncodilatação (r=0,078;p=0,854).

TABELA 3. Coeficientes de Correlação de Pearson entre nível de Vitamina D e Parâmetros respiratórios (FEV₁ e VR)

Variável	Nível Vitamina D
FEV₁	
<i>Correlação de Pearson</i>	0,507
<i>P</i>	0,111
FEV₁ Pós broncodilatação	
<i>Correlação de Pearson</i>	0,609
<i>P</i>	0,081
VR	
<i>Correlação de Pearson</i>	0,078
<i>P</i>	0,854
VR Pós broncodilatação	
<i>Correlação de Pearson</i>	0,052

<i>P</i>	0,933
----------	--------------

Determinaram-se também coeficientes de correlação de Pearson (Tabela 4.) para avaliar uma eventual relação dos valores de vitamina D com os parâmetros CARAT, não tendo também sido registado qualquer correlação estatisticamente significativa quer com o parâmetro nasal ($r=-0,268$; $p=0,355$) quer com o parâmetro brônquico ($r=0,042$; $p=0,886$), quer com o total ($r=0,131$; $p=0,654$).

A doença foi considerada como controlada quando CARAT Brônquico ≥ 16 . Determinando-se o coeficiente de correlação de Pearson entre a Vitamina D e controlo da doença (CARAT Brônquico) verifica-se que não existe uma correlação positiva ($p=0,886$).

TABELA 4. Correlações de Pearson entre nível de Vitamina D e CARAT

Variável	Nível de Vitamina D
CARAT Total	
<i>Correlação de Pearson</i>	0,131
<i>P</i>	0,654
CARAT Brônquico	
<i>Correlação de Pearson</i>	0,042
<i>P</i>	0,886
CARAT Nasal	
<i>Correlação de Pearson</i>	0,268
<i>P</i>	0,355

Determinaram-se ainda correlações de Pearson entre os valores de vitamina D, e o número de eosinófilos, IgE, FeNO, representadas na Tabela 5. Não se registaram correlações estatisticamente significativas nem com o número de eosinófilos ($r=-0,146$; $p=0,633$) nem com o FeNO ($r=0,238$; $p=0,650$). Observou-se no entanto uma correlação estatisticamente significativa entre os valores de vitamina D e o valor de IgE ($r=0,652$; $p=0,022$). Esta correlação é forte ($r>0,5$) e positiva indicando que indivíduos que apresentam valores superiores de vitamina D apresentam também aumento da IgE sérica.

TABELA 5. Correlações Pearson entre nível de Vitamina D e eosinófilos, IgE e FeNO

Variável	Nível de Vitamina D
Eosinófilos	
<i>Correlação de Pearson</i>	0,146
<i>P</i>	0,633
IgE	
<i>Correlação de Pearson</i>	0,652
<i>P</i>	0,022
FeNO	
<i>Correlação de Pearson</i>	0,238
<i>P</i>	0,650

Por fim, determinou-se o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de vitamina D e dose de corticoterapia não tendo sido encontrados valores

estatisticamente significativos ($r=0,234$; $p=0,441$), o que se encontra representado na Tabela 6.

TABELA 6. Correlação de Pearson entre nível de Vitamina D e dose de corticoterapia

Variável	Nível de Vitamina D
Corticoterapia (Budesonida e Fluticasona)	
<i>Correlação de Pearson</i>	0,234
<i>P</i>	0,441
Budesonida	
<i>Correlação de Pearson</i>	0,664
<i>P</i>	0,072
Fluticasona	
<i>Correlação de Pearson</i>	0,507
<i>P</i>	0,493

Dose Elevada se Budesonida > 800 µg ou Fluticasona > 1000 µg

DISCUSSÃO

Tendo em conta a evidência de que a incidência do défice de vitamina D está a aumentar globalmente¹⁸, afetando cerca de um bilião de pessoas mundialmente¹⁴, com potencial impacto da vitamina D na gravidade, no controlo e nas exacerbações da patologia asmática¹⁶, o presente estudo teve como objetivo avaliar a potencial relação entre deficientes níveis séricos de Vitamina D e parâmetros de doença, nomeadamente os relacionados com o fenótipo, o pior controlo e a maior gravidade da doença, tendo em especial atenção que a asma se trata de uma doença com grande impacto social e económico¹⁴.

Neste estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a deficiência de vitamina D e obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), o que não seria esperado tendo em conta alguns trabalhos anteriores, que demonstram existência de uma relação inversa entre vitamina D e IMC (kg/m^2)¹⁸. Um artigo de revisão refere que à medida que o peso aumenta (e consequentemente o índice de massa corporal), há aumento da prevalência do défice de vitamina D, facto que se parece associar a redução da exposição solar por limitação funcional dos doentes obesos.¹² É possível que a obesidade desempenhe um papel de interesse na fisiopatologia da asma, uma vez que parece contribuir para uma maior suscetibilidade a infeções respiratórias, bem como, reduzida resposta à corticoterapia.¹² No entanto, existem outros estudos que também não encontram relação entre o défice de vitamina D e aumento do IMC (kg/m^2)¹⁶, o que confirma a necessidade de continuação de investigação desta correlação.

Neste estudo não foi encontrada correlação positiva entre a deficiência de vitamina D e valor de FeNO e eosinófilos no sangue, enquanto que, inesperadamente, se demonstrou uma correlação estatisticamente significativa positiva e forte entre valor de vitamina D e IgE. Estes dados não são compatíveis com a grande maioria da literatura

atual. Um estudo publicado recentemente demonstrou correlação positiva entre a insuficiência de vitamina D e óxido nítrico (NO) no ar expirado, bem como, de eosinófilos na expetoração, mostrando que contagens $\geq 3\%$ condicionam um risco 40 vezes superior dos indivíduos serem insuficientes em vitamina D. No entanto, este mesmo estudo não conseguiu encontrar relação com o valor de IgE no sangue.¹⁸ A monoterapia com vitamina D parece reduzir valores de IgE no sangue e a combinação de dexametasona e vitamina D na terapêutica da asma contribuiu mais eficazmente para esta redução do que cada uma isoladamente.² Evidência em contrário, e de acordo com este estudo, foi relatada num estudo de Dabbah, H. et al, onde não foram encontradas diferenças entre o *status* de vitamina D e FeNO, contagem de eosinófilos e valor de IgE sanguínea em crianças asmáticas, apesar de relatar a existência de maior deficiência de vitamina D em doentes asmáticos quando comparados com um grupo controlo, o que parecer ser justificado pela menor exposição solar deste grupo.²³ Neste contexto, um outro estudo, não revelou diferenças estatisticamente significativas entre o défice de vitamina D e existência de atopia em adultos, propondo a hipótese de que o *status* de vitamina D afeta o desenvolvimento de tolerância imunológica e conseqüentemente o desenvolvimento de atopia apenas na infância, tendo menor relevância na idade adulta.¹⁵ Uma meta-análise não revelou benefício na associação de vitamina D à terapêutica dos doentes asmáticos, uma vez que não foi encontrada melhoria nos parâmetros de gravidade da doença, nomeadamente os inflamatórios, como o FeNO.²⁴ Estes resultados enfatizam a complexidade do papel da vitamina D na patofisiologia da asma.

Relativamente a parâmetros de controlo da doença, e concretamente em relação às exacerbações, e ao contrário do esperado, não foi encontrada correlação positiva com níveis insuficientes da vitamina D, o que não é corroborado com a maioria dos estudos

publicados recentemente. Um estudo publicado em 2014 revelou uma associação inversa entre uma proporção de asmáticos com exacerbações e níveis de vitamina D, e ainda que cerca de 15% dos asmáticos com deficiência de vitamina D (definido como 0-25nmol/l) sofreram pelo menos uma exacerbação, concluindo assim que o défice de vitamina D pode ser considerado um fator de risco para gravidade da asma.⁶ Resultados compatíveis com os descritos anteriormente foram referidos num outro estudo, que revela que a suficiência de vitamina D se associa a taxas menores de exacerbações de asma.¹⁶ Neste estudo, como principal explicação para este facto, propõe-se a proteção que a vitamina D confere à suscetibilidade a infeções respiratórias virais e à resistência aos glucocorticoides, que é dependente de níveis de Foxp3 nas células T reguladoras (isto é, níveis reduzidos de vitamina D conduzem a níveis reduzidos de Foxp3, aumentando a resistência à corticoterapia).¹⁶ Outras publicações corroboram esta correlação, propondo como explicação a intervenção da vitamina D no desenvolvimento e maturação fetal do pulmão, a redução de atopia, o aumento da imunidade a infeções respiratórias e maior resposta à terapêutica.¹⁴ A gravidade da doença dos doentes incluídos neste estudo assim como o número elevado de exacerbações existentes na população estudada torna difícil a avaliação desta correlação, o que pode, em parte, explicar os resultados existentes.

Relativamente à função respiratória, e considerando grupos segundo níveis de vitamina D, não se encontraram diferenças significativas no FEV₁ e VR antes e após a broncodilatação, nem nos questionários CARAT e ACT. Existem outros estudos com resultados compatíveis, como um realizado com 92 doentes asmáticos seguidos em consulta que não comprovou existência de associação entre a insuficiência da vitamina com valores reduzidos de FEV₁ ou gravidade de asma¹⁶ ou uma meta-análise que não mostrou diferenças na função respiratória (FEV₁), exacerbações da doença ou sintomas

(ACT) no grupo de doentes suplementados com vitamina D em associação à corticoterapia ²⁴. No entanto, outros estudos demonstram uma correlação positiva: a deficiência da vitamina D pode ter impacto negativo na função respiratória, visível na redução do valor de FEV₁, podendo mesmo níveis de vitamina D dentro dos parâmetros de normalidade ser considerado um marcador de estilo de vida saudável.¹⁵ Num estudo de Arshi, S. et al, o FEV₁ sofreu melhoria significativa em doentes suplementados com vitamina D, em comparação com o grupo controlo, ao fim de 24 semanas de suplementação.²⁵ Também um estudo transversal de larga escala, NHANES III, revelou diferenças superiores a 10ml entre indivíduos com níveis suficientes de vitamina e aqueles com valores insuficientes.¹⁸ Um outro realizado em 1024 crianças mostrou que aquelas com níveis deficientes de vitamina D têm uma menor melhoria do FEV₁ pré broncodilatação após um ano de corticoterapia.¹⁹

O papel anti-inflamatório da vitamina D verificou-se ainda num outro estudo onde se mostrou que esta levava a um aumento significativo de IL-10 (a qual se correlaciona com resposta positiva aos corticosteróides) e uma redução dos níveis de IL-17 (associada a menor resposta aos corticosteróides), conduzindo assim a uma melhor resposta clínica à corticoterapia.²⁶ Chambers et al., num estudo transversal, mostrou que baixos níveis de vitamina D se associam a redução do Foxp3 nas células T reguladoras, o que parece estar associado a maior resistência à corticoterapia¹⁶, corroborando a evidência do papel da vitamina na menor resposta à corticoterapia em doentes com asma grave, sendo esta uma das principais razões para falha da resposta à terapêutica habitualmente instituída.¹⁶

Parece existir portanto correlação entre o não controlo e gravidade da doença com níveis reduzidos da vitamina D ¹⁸, o que se opõe aos resultados encontrados neste estudo. Um estudo mostrou que 75% dos asmáticos graves apresentavam níveis de

vitamina D insuficientes (<30ng/ml)¹⁸ e outros estudos epidemiológicos indicaram também a existência de associação entre valores reduzidos de vitamina D e pior controlo da doença.²² Existem ainda outros estudos que demonstraram que valores inferiores de vitamina D estão presentes em doentes com asma grave em comparação com aqueles com asma moderada a leve, e que em doentes com mau controlo da doença, o valor da vitamina D é também mais reduzido quando comparado com os que apresentam melhor controlo, concluindo-se que esta possa ser marcador de gravidade da doença.²⁷ Existe evidência (a partir de resultados de estudos *in vitro*) que esta associação se deva à influência da vitamina D na remodelação da via aérea, sensibilidade à corticoterapia e risco de infeções respiratórias.²² A vitamina D parece desempenhar um papel anti-inflamatório e também promotor da atividade dos corticosteróides, tanto em doentes sensíveis como em resistentes a estes, segundo um estudo onde se verificou impacto da vitamina D na inibição ativação da *proteína cinase mitogéneo ativada p38 (MAPK)* e, consequentemente, na inibição de citocinas pró-inflamatórias por ela induzidas, conduzindo a um melhor controlo da doença.²⁸ Níveis deficientes de vitamina D parecem também contribuir para o *stress* oxidativo, que foi reconhecido como fator importante na fisiopatologia da asma, desempenhando papel na exacerbação da doença e na menor resposta aos corticosteróides.²⁹ Pelo contrário, suplementação com vitamina D reduz a libertação de espécies reativas de oxigénio (ROS), limitando a produção de TNF- α e NFkB, fatores que estão habitualmente associados a maior exacerbação da doença.²⁹ No futuro, a melhor prescrição para doentes que sofrem de asma grave parece ser a exposição solar adequada.²²

Tendo em conta os resultados dos diferentes estudos observacionais podemos afirmar que a relação entre a asma e a vitamina D é prematura³⁰ e de difícil interpretação, sendo que a evidência mais forte entre controlo de asma e vitamina D

surge em idade pediátrica.³¹ Por outro lado, os *cutoff* de vitamina D usados são determinados em relação aos valores necessários para a homeostase óssea e, portanto, não existe um valor ótimo de referência para a prevenção/controlo da doença.²³

Limitações

Este estudo apresenta várias limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo observacional de um pequeno número de doentes, a maioria com asma difícil/grave que necessitam de cuidados especiais em meio hospitalar, e que pode, pelos dois motivos, não ser representativo da população geral de doentes asmáticos que é vista maioritariamente nos cuidados de saúde primários. Asmáticos seguidos em cuidados hospitalares tendem a apresentar um controlo mais difícil da doença, o que se pode também traduzir em algum viés. Por outro lado, os dados foram recolhidos com consulta a processos hospitalares manuscritos e não existiam dados completos para todos os doentes analisados, o que condiciona os resultados. A inexistência de possíveis diferenças estatisticamente significativas nos níveis de vitamina D e as variáveis consideradas, bem como de correlações que não apresentaram significância estatística, pode estar assim relacionada com a reduzida dimensão da amostra, e não havendo número significativo de doentes não graves, a correlação do valor sérico da vitamina D com a gravidade da doença e mesmo com o seu controlo ficou limitada.

Finalmente, o valor de vitamina D considerado para cada doente baseou-se numa única medição e não foi tida em conta a altura do ano em que esta foi feita.

A grande variedade de efeitos da vitamina D em diferentes sistemas orgânicos torna difícil prever o seu impacto clínico. Para além disso, vários dados

epidemiológicos apresentam resultados conflituosos, mas parecem sugerir um potencial terapêutico ou preventivo da vitamina D nos doentes com asma.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo não encontrou qualquer correlação estatisticamente significativa entre os níveis de vitamina D (25-hidroxivitamina D) no sangue com parâmetros clínicos, funcionais e de controlo da asma, nem com parâmetros do endótipo inflamatório (eosinófilos e FeNO). Serão necessários estudos transversais controlados de larga escala para avaliar com maior certeza a existência de correlação entre estes parâmetros, entender o impacto da vitamina D na gravidade e controlo da asma, e ainda analisar a necessidade de suplementação de vitamina D nos doentes asmáticos, principalmente nos de maior gravidade.

AGRADECIMENTOS

À Doutora Cláudia Catarina Ferreira Chaves Loureiro, pelo apoio prestado e disponibilidade demonstrada durante a realização deste trabalho.

À minha família, pelo incentivo e apoio incondicionais.

Aos meus amigos, pela força transmitida e paciência incansável.

BIBLIOGRAFIA

1. Dogru M, Kirmizibekmez H, Yesiltepe mutlu R, Aktas A, Ozturkmen S. Clinical Effects of Vitamin D in Children with Asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*; 2014. 2014;164: 319-325.
2. Kerley C, Elnazir B, Faul J, Cormican L. Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma Part 1: A review of potential mechanisms. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2015: 1-15.
3. Mark, J. *Integrative Medicine: Chapter 28 - Asthma*. (3rd ed.). : Elsevier Inc; -
4. Mann E, Chambers E, Pfeffer P, Hawrylowicz C. Immunoregulatory mechanisms of vitamin D relevant to respiratory health and asthma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1317(1): 57-69.
5. Longo D, Kasper D, Jameson J, et al, *Harrison Principles of Internal Medicine (18th)*, New York, Mc-Grall Hill, 2013.
6. Confino-cohen R, Bufman R, Goldberg A, Feldman B.S. Vitamin D, asthma prevalence and asthma exacerbations: a large adult population-based study. *Allergy*. 2014;69(18): 1673-1680.
7. Kerley C, Elnazir B, Faul J, Cormican L. Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma Part 2: A review of human studies. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2015: 1-18.
8. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W. Europe PMC Funders Group Relationship between Serum Vitamin D, Disease Severity , and Airway Remodeling in Children with Asthma. -. 2012;184(12): 1342-1349
9. Columbo M, Jr M, Rohr A. *MMUNOLOGY Asthma in the elderly : a study of the role of vitamin D*. 2014: 1-5.

10. Kho A, Sharma S, Qiu W, Gaedik R, Klanderman B. Vitamin D related genes in lung development and asthma pathogenesis. *BMC medical genomics*. 2013;6: 47
11. Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling. *Journal of asthma and allergy*. 2014;7: 23-30.
12. Pfeffer P, Mann E, Hornsby E, Chambers E, Chen Y. Vitamin D Influences Asthmatic Pathology through Its Action on Diverse Immunological Pathways. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(Supplement 5): s314-s321
13. Vo P, Bair-merritt M, Camargo C. The potential role of vitamin D in the link between obesity and asthma severity/control in children. *Expert Reviews*. 2015;9(3): 309-325
14. Ahmed S, Jaleel A, Hameed K, Qazi S, Suleman A. Does vitamin d deficiency contribute to the severity of asthma in children and adults? *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(2): 458-63.
15. Thuesen B, Skaaby T, Husemoen L, Fenger M, Jørgensen T, Linneberg A. The association of serum 25-OH vitamin D with atopy, asthma, and lung function in a prospective study of Danish adults. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014;45: 265-272.
16. Salas N, Luo L, Harkins M. Vitamin D deficiency and adult asthma exacerbations. *Journal of Asthma*. 2014: 1-6.
17. Castro M, King S, Kunselman S, Cabana M, Denlinger L, Holguin F, *et al* Effect of vitamin D on Asthma Treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels. *JAMA*, 2014; 311(20): 2083-2091.

18. Korn S, Hubner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respiratory Research*. 2013;14(25):
19. Wu A, Tantisira K, Li L, Fuhlbrigge A, Weiss S, Litonjua A, *et al* Effect of Vitamin D and Inhaled Corticosteroid Treatment on Lung Function in Children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186 (6), 508-513.
20. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E, Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy*, 2012, 67, 10-17.
21. Cook-Mills J, Avila P, Vitamin E and D regulation of allergic asthma immunopathogenesis. *Elsevier*, 2014, 23, 364-372
22. Poon A, Mahboub B, Hamid Q, Vitamin D deficiency and severe asthma. *Elvesier*, 2013, 140, 148-155.
23. Dabbah H, Yoseph R, Livnat G, Hakim F, Bentur L, Bronchial Reactivity, Inflammatory and Allergic Parameters and Vitamin D Levels in Children with Asthma. *Respiratory Care*, 2015, 1-7
24. Luo J, Liu D, Liu C, Can Vitamin D Supplementation in Addition to Asthma Controllers Improve Clinical Outcomes in Patients With Asthma? *Medicine*, 2015, 94(50), 1-10
25. Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M, Bemanian M, Javad-Mousavi S, Nojomi M *et al*, The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Elsevier*, 2014, 1-6.
26. Chambers E, Nanzer A, Pfeffer P, Richards D, Timms P, Martineau A, *et al*, Distinct endotypes of steroid-resistant asthma characterized by IL-17A and IFN- γ immunophenotypes: Potential benefits of calcitriol. *Elsevier*, 2015, 1-14

27. Ismail A, Aly S, Fayed H, Ahmed S, Serum 25-hydroxyvitamin D and CD4⁺CD25^{high} FoxP3⁺ Regulatory T Cells as Predictors of Severity of Bronchial Asthma in Children. *Journal of Immunology*, 2015, 22(1), 9-18
28. Zhang Y, Leung D, Goleva E, Anti-inflammatory and corticosteroid-enhancing actions of vitamin D in monocytes of patients with steroid-resistant and those with steroid-sensitive asthma. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*, 2014, 1-10.
29. Ian N, Luo G, Yang X, Cheng Y, Zhang Y, Wang X, et al, 25-Hydroxyvitamin D3-Deficiency Enhances Oxidative Stress and Corticosteroid Resistance in Severe Asthma Exacerbation. *PLoS ONE*, 2014, 9(11), 1-10.
30. Erwin E, Platts-Mills T, Vitamin D deficiency and asthma – Not a strong link yet. *Journal of Allergy and Immunology*, 2008
31. Raissy H, Blake K, Vitamin D and Asthma: Association, Causality, or Intervention? *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology*, 2015, 28(1), 1-3.
32. Global Initiative for Asthma - GINA Report [Homepage on the Internet]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2015. Available from: <http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>

ANEXO

ANEXO 1: Variáveis incluídas no estudo

- Identificação
- Data de Nascimento
- Idade
- Sexo
- Controlo (CARAT B \geq 16)
- ACT
- Pontuação ACT : 1- Controlado (>20); 2- Não Controlado (≤ 20)
- CARAT Total= CARAT Nasal + CARAT Brônquico
- CARAT Nasal
- CARAT Brônquico
- Pontuação CARAT: 1-Controlado ($N > 18 \wedge B \geq 16$); 2-Não Controlado ($N \leq 8 \vee B < 16$)
- N-Exacerbação
- Pontuação Exacerbação: 1-Não (0/ano); 2-Sim (1,2,3/ano)
- FEV₁ valor
- FEV₁ %
- Pontuação FEV₁: 1-Anormal ($>80\%$); 2-Normal ($\leq 80\%$)
- FEV₁ pós broncodilatação valor
- FEV₁ pós broncodilatação %
- FEV₁ pós broncodilatação: 1-Anormal ($>80\%$); 2-Normal ($\leq 80\%$)
- VR valor
- VR %
- Pontuação VR: 1-Anormal ($\leq 70\% \vee \geq 140\%$); 2-Normal (70%-140%)

- VR Pós broncodilatação valor
- VR Pós broncodilatação %
- Pontuação VR Pós broncodilatação: 1-Anormal ($\leq 70\%$ V $\geq 140\%$); 2-Normal (70%-140%)
- Eosinófilos valor
- Eosinófilos %
- IgE (U/ml)
- Valor IgE: 1-Anormal (>100); 2-Normal (≤ 100)
- FeNO
- Vitamina D (ng/ml)
- IMC
- Pontuação Corticoterapia: 1-Baixo (Fluticasona $<1000\mu\text{g}$ ou Budesonida $<800\mu\text{g}$); 2-Elevado (Fluticasona $\geq 1000\mu\text{g}$ ou Budesonida $\geq 800\mu\text{g}$)