

Terapêutica Substitutiva com Imunoglobulina G Polivalente: Particularidades de um Coorte Português

Immunoglobulin G Replacement Therapy: Particularities of a Portuguese Cohort

Sofia COSME FERREIRA^{✉*1,2}, Josefina VIEIRA^{*1,2}, Maria Inês T. SILVA^{*1}, Sara P. SILVA^{1,3,4}, Joana CAIADO^{1,2}, Elisa PEDRO¹, Susana L. SILVA^{1,4,5}

Acta Med Port 2024 Apr;37(4):239-242 • <https://doi.org/10.20344/amp.20677>

Palavras-chave: Imunoglobulina G/uso terapêutico

Keywords: Immunoglobulin G/therapeutic use

Os defeitos primários de produção de anticorpos constituem uma indicação óbvia para tratamento substitutivo com imunoglobulina G (IgG) polivalente.^{1,2} Esta terapêutica pode também ser ponderada em doentes com imunodeficiências secundárias² que apresentem infeções graves/recorrentes e hipogamaglobulinémia.¹ Os objetivos do tratamento substitutivo com IgG são a redução da incidência/gravidade de infeções, controlo de danos a longo prazo de órgãos-alvo e melhoria da qualidade de vida de doentes com defeitos de produção de anticorpos.³

A IgG polivalente pode ser administrada por via endovenosa (IgEV) ou subcutânea (IgSC), ambas com eficácia e segurança demonstradas,⁴ e diferentes vantagens/desvantagens. Estas, pelos seus possíveis impactos na adesão ao tratamento devem ser cuidadosamente consideradas aquando da seleção da via de tratamento.¹ A IgEV é habitualmente administrada a cada três/quatro semanas e a IgSC com periodicidade semanal ou bissemanal. Em Portugal, apenas a via IgSC é passível de ser auto-administrada no domicílio. O limite inferior de IgG sérica recomendado em doentes com defeitos primários de produção de anticorpos é de 700 - 800 mg/dL, mas é frequentemente necessário atingir concentrações basais/pré-infusão mais elevadas, para garantir resposta adequada a infeções graves/recorrentes ou em presença de algumas comorbilidades.^{3,5}

Há recomendações internacionais que sugerem que a terapêutica substitutiva com IgG polivalente deve ser ajustada às diferentes fases da vida dos doentes, com os necessários acertos de dose, formulação, frequência, via e local de administração (hospital/domicílio).¹ A escolha da via mais adequada a cada doente deve ser ponderada com base na dose mensal de IgG, no risco de ocorrência de reações adversas/tolerância às diferentes vias, e, fundamentalmente, valorizando a sua aptidão/preferência.³

São muito escassos os dados nacionais relativos à prática da terapêutica substitutiva com IgG polivalente, perfil dos doentes e impacto deste tratamento nas respetivas rotinas. Neste contexto, procurámos avaliar a experiência de doentes com defeitos primários de anticorpos em tratamento substitutivo com IgEV ou IgSC quanto às suas motivações, preocupações e aos efeitos secundários relacionados com o mesmo. Foram seguidas as recomendações do Comité de Ética e da Associação Médica Mundial (Declaração de Helsínquia, revista em 2013). O consentimento informado foi obtido para todos os doentes.

Avaliámos 67 doentes em seguimento numa consulta de imunodeficiências primárias (IDP) do adulto de um hospital terciário e sob tratamento substitutivo com IgG humana polivalente, solicitando o auto-preenchimento de um questionário em formato *online* ou presencial. A maioria dos doentes incluídos (n = 41, 61%) encontrava-se sob IgEV. A caracterização demográfica da população está detalhada na Tabela 1. A maioria das mulheres encontrava-se sob terapêutica com IgEV (71%), enquanto os homens se distribuíam equitativamente pelas duas vias. A distribuição etária, por idade no início do tratamento e a distribuição por diagnóstico clínico foi muito semelhante entre os dois grupos analisados. A maioria dos doentes tinha imunodeficiência comum variável, seguida de défice de anticorpos específicos e agamaglobulinémia ligada ao X. É interessante constatar que, enquanto os doentes com escolaridade secundária/superior e os doentes com emprego estável apresentavam distribuição semelhante pelas duas vias de tratamento, aqueles com escolaridade primária ou não-empregados estavam na sua vasta maioria sob terapêutica endovenosa.

Os doentes sob IgEV reportaram com maior frequência efeitos secundários sistémicos, incluindo cansaço (20/41),

*Co-primeiros autores.

1. Serviço de Imunoalergologia. Unidade Local de Saúde de Santa Maria. Lisboa. Portugal.

2. Serviço de Imunoalergologia. Hospital Central do Funchal Dr. Nélio Mendonça. Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira. Funchal. Portugal.

3. Centro de Imunodeficiências Primárias. Centro Académico de Medicina de Lisboa. Lisboa. Portugal.

4. Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

5. Clínica Universitária de Imunoalergologia. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Sofia Cosme Ferreira. sofia-ferreira@campus.ul.pt

Recebido/Received: 11/09/2023 - Aceite/Accepted: 16/11/2023 - Publicado Online/Published Online: 04/03/2024 - Publicado/Published: 01/04/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



Tabela 1 – Caracterização demográfica e clínica da população

	Via IgEV n = 41	Via IgSC n = 26
Sexo, n (%)		
Feminino	27 (65,9)	11 (42,3)
Idade, anos		
Média ± DP (mínimo - máximo)	46 ± 14 (24 - 80)	39 ± 11 (23 - 63)
Escolaridade, n (%)		
Educação Primária	15 (36,6)	3 (11,6)
Educação Secundária	8 (19,5)	7 (26,9)
Educação Superior	18 (43,9)	16 (61,5)
Situação de emprego, n (%)		
Empregado	24 (58,5)	25 (96,2)
Desempregado	5 (12,2)	1 (3,8)
Reformado	10 (24,4)	
Estudante	2 (4,9)	
Diagnóstico, n (%)		
IDCV	30 (73,2)	17 (65,4)
XLA	4 (9,8)	2 (7,7)
Defeito de anticorpos específicos	4 (9,8)	4 (15,4)
Defeito de CD40 Ligando	1 (2,4)	1 (3,8)
Síndrome Good	0	2 (7,7)
Síndrome WHIM	1 (2,4)	0
STAT1 GOF	1 (2,4)	0
Idade de início do tratamento, anos		
Média ± DP (mínimo - máximo)	33 ± 17 (4 - 75)	30 ± 14 (1 - 62)

n: número total de doentes; DP: desvio-padrão; IDCV: imunodeficiência comum variável; XLA: agamaglobulinemia ligada ao X; WHIM: verrugas, hipogamaglobulinemia, infeções e mielotaxia; GOF: STAT1 gain-of-function

As variáveis categóricas foram apresentadas como valores absolutos (n) e frequências relativas (%). As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão (DP), mínimo e máximo.

cefaleias (6/41) e sonolência (6/41), conforme detalhado na Tabela 2, havendo necessidade de pré-medicação com paracetamol em 16 doentes para resolução destas queixas. A maioria dos doentes sob IgSC reportou queixas no local da administração, nomeadamente eritema (18/26), com diâmetro inferior a 10cm, sem necessidade de quaisquer medidas farmacológicas. Apenas quatro doentes referiram queixas sistémicas, também sem necessidade de pré-medicação.

É importante salientar que não se registaram diferenças significativas entre os dois grupos relativamente à avaliação da dor relacionada com o tratamento, quantificada pelos doentes através de uma escala visual (0 - 10 pontos). Mais de 85% dos doentes pontuou abaixo de 5 pontos, com média de 1,9 pontos na IgEV e 2,5 pontos na IgSC (Tabela 2).

Relativamente aos fatores mais valorizados pelos doentes quanto às vias de administração, a preferência

pela IgEV resultou da sua periodicidade mensal (28/41), possibilidade de contacto frequente com a equipa médica/de enfermagem (22/41) e receio da auto-administração na IgSC (11/41). A maioria dos doentes considerou a via endovenosa um procedimento simples e prático (36/41). De salientar que 12 doentes sob IgEV tinham realizado previamente IgSC, tendo optado depois pela via endovenosa por falta de adaptação (n = 4), aumento do número de infeções (n = 3) e/ou má tolerância de reações locais (n = 3).

Os doentes sob IgSC, todos em regime de administração no domicílio, justificaram a sua preferência por esta via pelo menor tempo despendido no tratamento e menor absentismo laboral (19/26), maior flexibilidade no horário de administração (17/26), necessidade de menos idas ao hospital (11/26), possibilidade de realização de outras atividades durante o tratamento (9/26) e diminuição dos custos de deslocação associados (8/26). A maioria destes doentes considera a auto-administração de IgSC um procedimento

Tabela 2 – Efeitos secundários e custos reportados pelos doentes em tratamento com IgEV ou IgSC

Caraterísticas	Grupo IgEV Total (n = 41)	Grupo IgSC Total (n = 26)
Escala visual de dor (1-10 pontos)		
Média ± DP (mínimo - máximo)	1,9 ± 2,2 (0 - 8)	2,5 ± 2,1 (0 - 8)
Efeitos secundários sistémicos, n (%)		
Fadiga	20 (48,8)	4 (15,4)
Cefaleia	6 (14,6)	4 (15,4)
Sonolência	6 (14,6)	0
Febre	5 (12,2)	0
Mialgias	4 (9,8)	0
Efeitos secundários locais, n (%)		
Eritema	-	18 (69,2)
Edema	-	8 (30,8)
Dor no local da injeção	-	2 (7,7)
Equimose	-	2 (7,7)
Prurido	-	1 (3,8)
Pré-medicação, n (%)	16 (39)	0
Absentismo, dias/ano		
Média (mínimo - máximo)	10 (0 - 180)	4,5 (0 - 15)
Custos relacionados com o tratamento, n (%)		
< 20€	6 (14,6)	22 (84,6)
20 - 50€	21 (51,2)	4 (15,4)
> 50€	14 (34,1)	0
Tempo despendido no hospital, horas		
Média (mínimo - máximo)	3,5 (0,17 - 5)	1 (0,25 - 2)

n: número total de doentes; DP: desvio-padrão.

As variáveis categóricas foram apresentadas como valores absolutos (n) e frequências relativas (%). As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão (DP), mínimo e máximo.

simples e prático (17/26), sendo a possibilidade de praticar em hospital de dia e de contactar frequentemente com a equipa médica/de enfermagem apontados como fatores decisivos para o sucesso desta via.

Os doentes sob IgEV reportaram custos diretos e indiretos associados ao tratamento mais elevados, nomeadamente relativamente a dias de absentismo laboral/ano (média de 10 dias na IgEV e 4,5 na IgSC), tempo despendido com a realização do tratamento (média 3,5 horas/tratamento IgEV e 1 hora/tratamento IgSC) e custos mensais de transporte/estacionamento (Tabela 2).

Na nossa população, os doentes sob terapêutica com IgSC apresentaram menos frequentemente efeitos secundários, sendo estes maioritariamente locais, tal como descrito na literatura.⁶⁻⁸ As principais razões associadas à preferência pela via IgSC foram a possibilidade de autoadministração e a menor duração do tratamento, conferindo aos doentes maior flexibilidade e liberdade pessoal. Estes fatores são igualmente valorizados em estudos semelhan-

tes realizados noutros países.⁶⁻⁸

Na população adulta que aqui descrevemos, a maioria dos doentes manifestou preferência pela via de administração endovenosa, valorizando a periodicidade mensal, o facto de envolver menos punções em cada tratamento^{6,9} e a possibilidade de manter contacto frequente com a equipa médica/de enfermagem. Este achado contrasta com os resultados de estudos internacionais que desde há duas décadas reportam a preferência dos doentes sob terapêutica substitutiva pela via subcutânea.^{8,9}

Nos últimos meses foi disponibilizada no nosso país uma formulação de IgG polivalente a 10% para administração por via IgSC facilitada. Esta via consiste na pré-infusão de hialuronidase humana recombinante, aumentando a laxidão do tecido subcutâneo e permitindo a administração subsequente de maiores volumes do concentrado de IgG polivalente.¹

Na população que avaliamos, 66% dos doentes sob IgEV rejeitaram a hipótese de transitar para IgSC, quando

confrontados com essa possibilidade, mas poderão, contudo, vir a aceitar a via subcutânea facilitada (fSC). A IgG fSC combina vantagens das vias SC e EV, podendo constituir uma alternativa atrativa, na medida em que oferece a possibilidade de auto-administração domiciliária a cada três ou quatro semanas, utilizando apenas um ou dois locais de administração, e diminui os efeitos secundários.¹ Numa fase de aumento exponencial do número de doentes com imunodeficiências primárias e secundárias com indicação para terapêutica substitutiva com IgG,¹ será vantajosa a diminuição da sobrecarga logística hospitalar decorrente da via endovenosa.

Apesar de ser baseado em auto-reporte, este estudo é revelador do perfil dos doentes sob terapêutica substitutiva. Particularidades culturais e da organização dos serviços de saúde nacionais poderão ter influenciado os resultados obtidos, que contrastam com a realidade de outros países, valorizando assim este trabalho como uma ferramenta extremamente útil para reflexão futura e planeamento a nível nacional.

À escala individual, os nossos dados reforçam a necessidade de reavaliar periodicamente as motivações/preocupações dos doentes sob terapêutica substitutiva com IgG, contribuindo para a melhoria da sua qualidade de vida e maior adesão à terapêutica, favorecendo assim o seu prognóstico.^{1,3,6-10}

REFERÊNCIAS

1. Krivan G, Jolles S, Granados EL, Paolantonacci P, Ouaja R, Cissé OA, et al. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency (PID) patients. *Am J Clin Exp Immunol.* 2017;6:76-83.
2. Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: a review of evidence. *Autoimmun Rev.* 2016;15:71-81.
3. Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol.* 2015;179:146-60.
4. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol.* 2000;20:94-100.
5. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1354-60.e4.
6. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jager B, Schmidt RE. Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. *J Clin Immunol.* 2006;26:400-5.
7. Pulvirenti F, Cinetto F, Pecoraro A, Carrabba M, Crescenzi L, Neri R, et al. Health-related quality of life in patients with covid under different schedules of immunoglobulin administration: prospective multicenter study. *J Clin Immunol.* 2019;39:159-70.
8. Anterasian C, Duong R, Gruenemeier P, Ernst C, Kitsen J, Geng B. Quality of life differences for primary immunodeficiency patients on home SCIG versus IVIG. *J Clin Immunol.* 2019;39:814-22.
9. Overton PM, Shalet N, Somers F, Allen JA. Patient preferences for subcutaneous versus intravenous administration of treatment for chronic immune system disorders: a systematic review. *Patient Prefer Adher.* 2021;19:811-34.
10. Espanol T, Prevot J, Drabwell J, Sondhi S, Olding L. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment. *Patient Prefer Adher.* 2014;2:621-9.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

SCF, JV, MITS, SLS: Conceptualização, recolha, análise e discussão de resultados e redação do manuscrito.

SPS, JC, EP: Validação, supervisão e revisão do manuscrito.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.