

Imunoterapia específica subcutânea: Qual a persistência e adesão dos doentes na vida real?

Subcutaneous specific immunotherapy: What is the persistence and adherence of patients in real-life?

Data de recepção / Received in: 31/07/2012

Data de aceitação / Accepted for publication in: 05/10/2012

Rev Port Imunoalergologia 2013; 21 (3): 177-186

Manuel Branco Ferreira^{1,2}, Leonor Paulos Viegas¹, Anabela Resende³, Cândida Machado³, Manuel Pereira Barbosa^{1,2}

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

² Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

³ Serviço de Enfermagem do Centro Ambulatório, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Nota: Prémio SPAIC – Bioportugal / ALK-Abelló 2012 (2.º Prémio)

RESUMO

Fundamentos: Nas terapêuticas crónicas, a persistência e adesão à terapêutica são essenciais. Contudo, há poucos estudos que avaliem estes aspectos na imunoterapia específica subcutânea (ITSC). **Objetivos:** Avaliar persistência e adesão à ITSC num conjunto de doentes seguidos em consulta hospitalar de Imunoalergologia. **Métodos:** Estudo retrospectivo avaliando quantos doentes persistiam em Maio/2011 a receber ITSC, em relação aos que em Maio/2010 tinham efectuado uma injeção de ITSC na nossa Consulta de Imunoalergologia. Avaliaram-se diferenças em características demográficas e clínicas dos doentes que persistiam *versus* os que não persistiam. Adicionalmente, descrevemos as doses cumulativas recebidas pelos doentes que persistiram na ITSC, comparando-as com as doses expectáveis, atendendo ao tipo de vacina. **Resultados:** Dos 220 doentes que em Maio/2010 receberam injeções de manutenção de ITSC, 128 (58%) foram persistentes, ou seja, mantiveram-se a receber esta terapêutica durante o ano seguinte. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre sexos ou entre diferentes estratos etários. Verificou-se uma menor persistência em doentes sob ITSC a gramíneas (48%) e uma maior persistência na ITSC em doentes que tinham simultaneamente asma e rinite (63%),

em doentes tratados com dois ou mais fármacos (66%) e em doentes que referiam melhoria clínica nos dias após a injeção da vacina (62%). Receberam doses cumulativas superiores a 70% do esperado 119/128 doentes e receberam doses cumulativas superiores a 90% do esperado 69/128 doentes, demonstrando-se uma boa adesão aos esquemas de ITSC propostos. **Conclusões:** A persistência na ITSC durante um ano ocorre em pelo menos 58% dos doentes de consulta hospitalar de Imunoalergologia, com um bom cumprimento das doses previstas, o que compara favoravelmente com outras terapêuticas. São necessários mais estudos comparando entre a persistência e adesão a diferentes terapêuticas, a fim de permitir uma prescrição que integre também estes aspectos da maior relevância no tratamento de doenças crónicas.

Palavras-chave: Adesão, alergia, imunoterapia específica, persistência.

ABSTRACT

Background: In prolonged therapies, persistence and adherence to therapy are crucial. Nevertheless there are surprisingly few studies assessing persistence and adherence to subcutaneous immunotherapy (SCIT). **Aim:** Assess persistence and adherence to SCIT in a population of SCIT-treated patients regularly followed in a hospital Allergy outpatient department. **Methods:** Retrospective study, assessing in May/2011 how many patients persisted receiving SCIT injections, in relation to the total number of patients that in May/2010 had received a SCIT injection in our Allergy outpatient department. We evaluated differences in demographic and clinical aspects of those patients who persisted under SCIT versus those who didn't persist. Additionally, in patients who persisted, we describe the cumulative dose that they received and compare it to the expected dose, according to the type of vaccine. **Results:** Of the 220 patients that received a SCIT injection in May/2010, 128 (58%) persisted in receiving this therapy during the following year. We didn't observe any significant differences according to sex or age. We found a lesser persistence in patients under grass-SCIT (48%) and a higher persistence in patients with both asthma and rhinitis (63%), in patients who were treated with two or more drugs (66%) and in patients who reported clinical improvement in the days following SCIT injections (62%). 119/128 patients received cumulative doses higher than 70% of expected doses and 69/128 patients received a cumulative dose higher than 90% of expected doses, representing a good adherence to SCIT schemes. **Conclusions:** Persistence with SCIT injections during one year occurs in at least 58% of patients, with a good adherence to the proposed schedules, which compares favorably to other treatments for allergic diseases. More studies are needed to compare between persistence and adherence to different therapies to allow for this important aspect to be taken in consideration in therapeutic choices.

Keywords: Adherence, allergy, persistence, specific immunotherapy.

INTRODUÇÃO

Os pilares do tratamento da doença alérgica respiratória (rinite e/ou asma) são a evicção alérgica, a terapêutica farmacológica (anti-inflamatória e/ou anti-sintomática) e a imunoterapia

específica (ITE) com alérgenos. A esta última tem-lhe sido reconhecida a capacidade de manter um efeito benéfico mesmo após a sua cessação¹, de modificar a história natural da doença alérgica² e de prevenir o aparecimento de asma em doentes com rinite³ ou o aparecimento de novas sensibilizações^{4,5}, embora nem todos os trabalhos o de-

monstrem inequivocamente⁶. Pode pois considerar-se que estes factos conferem à ITE algumas vantagens comparativas. No entanto, a ITE requer sempre um compromisso substancial por parte dos doentes, já que é necessário manter uma administração regular da ITE por um período que não deve ser inferior a 3 anos, frequentemente prolongando-se por 4 ou 5 anos⁷.

A forma mais tradicional de administração de imunoterapia específica tem sido por via subcutânea (ITSC), a qual tem algumas desvantagens, nomeadamente o seu custo, a via injectável, a necessidade de deslocação a uma unidade de saúde onde a administração possa ser efectuada e o risco de reacções adversas graves.

Atendendo aos vários aspectos enunciados, é de importância crucial a persistência do doente na ITE durante o período relativamente alargado da sua duração, entendendo-se persistência como a continuidade dessa terapêutica ao longo do tempo programado. Dado haver evidência científica apoiando a relação entre eficácia da ITE e as doses alergénicas administradas⁸, é também essencial a boa adesão do doente à ITE, entendendo-se adesão como o cumprimento das doses alergénicas programadas pelo imunoalergologista assistente. Esta definição do conceito de adesão está em linha com a definição mais utilizada na área da saúde e segundo a qual a adesão ao tratamento “é a medida com que o comportamento de uma pessoa – tomar a sua medicação, seguir a dieta e/ou mudar de estilo de vida – corresponde às recomendações de um profissional de saúde”⁹. Vários trabalhos têm avaliado a persistência e adesão terapêuticas reais, fora de ensaios clínicos, a diferentes tipos de terapêutica farmacológica para a asma ou para a rinite¹⁰⁻¹⁵. Nesses estudos são referidas percentagens muito baixas de persistência a um ano nas terapêuticas tópicas inaladas, por vezes apenas de 5-10%. Igualmente baixos são os valores de adesão às terapêuticas tópicas inaladas, sendo referidos, relativamente à terapêutica oral com montelucaste, valores de adesão ligeiramente superiores, na ordem dos 25% nos doentes que persistem nessa terapêutica. Estes dados representam valores muito baixos de persistência e de adesão terapêu-

ticas na vida real, o que pode contribuir para explicar as discrepâncias entre os níveis de controlo da asma objectivados na vida real e os objectivados nos ensaios clínicos, onde esse grau de controlo é claramente superior¹⁶.

Apesar de se tratar de um aspecto crucial, na realidade têm sido poucos os estudos que se têm debruçado especificamente sobre a adesão à ITE. Quando se analisa a adesão à imunoterapia sublingual, a sua avaliação tem de ser feita de forma semelhante à de outras terapêuticas administradas no domicílio, recorrendo-se mais frequentemente quer a dados sobre renovação de prescrições (a partir de farmácias ou dos laboratórios fornecedores) quer a contactos telefónicos não programados, onde é solicitado que o doente indique o número de doses que ainda falta tomar, no caso de vacinas em comprimidos ou de vacinas unidose. No caso da adesão à ITSC esta avaliação é facilitada pelo facto de existir um registo escrito de injeções efectuadas que detalha a data e a quantidade administrada, pelo que é facilmente exequível uma tal avaliação.

Assim, foi objectivo do presente estudo efectuar uma avaliação, em condições de “vida-real”, da persistência e da adesão efectivas de doentes de uma consulta hospitalar de Imunoalergologia à ITSC prescrita pelos imunoalergologistas assistentes, num período de um ano (Maio/2010 a Maio/2011).

MATERIAL E MÉTODOS

Durante o mês Maio de 2010 efectuou-se um questionário a todos os doentes com alergia respiratória que viessem ao nosso Serviço para lhes ser administrada injeção de manutenção de imunoterapia específica com alergénios, sendo esse o critério de inclusão no estudo. Uma vez que vários doentes sob ITSC só efectuam no nosso Serviço as injeções correspondentes às aberturas de frascos de vacina, optou-se por avaliar se os doentes voltavam ao nosso Serviço para efectuar administração de ITSC ao longo de um ano. Assim, de Maio de 2011 a Maio de 2012, avaliou-se quantos desses doentes voltaram ao

nosso Serviço para lhes ser administrada a vacinação anti-alérgica (permitindo avaliar a persistência nesta terapêutica), registando-se adicionalmente, através do registo individual de imunoterapia, o número de injeções administradas no período de Maio de 2010 a Maio de 2011 e o volume cumulativo do extracto alergénico administrado durante esse período.

Efectuou-se um cálculo de volume ideal do extracto que deveria ser administrado neste período, considerando quer as reduções de dosagem na abertura das novas embalagens quer, no caso dos pólenes, a redução habitual durante a época polínica. Para todas as vacinas considerou-se que neste período de 13 meses o doente deveria ter efectuado 13 administrações, excepto se houvesse indicação no registo de imunoterapia para intervalos mais curtos (e nesse caso fez-se a adaptação correspondente). Quanto aos volumes ideais, no caso de extractos polimerizados com dose de manutenção de 0,5 mL, considerámos que no caso dos ácaros o volume cumulativo ideal seria de 6,0 mL (considerando 11 injeções de 0,5 mL cada e duas aberturas de frasco com 0,25 mL cada; no caso de doses de manutenção de 0,6 mL mensais fez-se a adaptação correspondente, sendo o volume ideal anual de 7,2 mL). No caso dos pólenes, considerámos que 4 das 13 injeções ocorreriam durante a época polínica, pelo que teriam a correspondente redução para metade (0,25 mL), conforme normas do nosso Serviço de Imunoalergologia, pelo que o volume cumulativo ideal seria de 5 mL (ou 6 mL no caso de doses de manutenção de 0,6 mL mensais). Para as vacinas com extractos não polimerizados, os valores a atingir foram calculados com base nas indicações do fabricante (geralmente com doses de manutenção mensais de 0,8 ou 1 mL), prevendo-se de igual forma 13 injeções neste período e efectuando-se os cálculos com base nos mesmos pressupostos aplicados aos extractos polimerizados.

Neste estudo consideraram-se os conceitos de persistência e adesão conforme definido a seguir. Definiu-se persistência como a proporção de doentes que, estando sob ITSC em Maio de 2010, se mantinham sob ITSC em Maio de 2011. Desta forma, os doentes puderam ser classificados

individualmente em persistentes ou não persistentes. A adesão foi definida como a relação entre o volume (ml) do extracto alergénico efectiva e cumulativamente administrado no período de Maio de 2010 a Maio de 2011 e o volume que teoricamente seria expectável que o doente recebesse durante esse período (Volume cumulativo efectivamente administrado / Volume ideal), segundo os cálculos explicitados. Assim, um valor individual de adesão de 0,5 significaria que esse doente teria efectuado apenas 50% da dose que era suposto ter sido administrada.

Avaliaram-se as diferenças em relação a sexo, grupo etário, doença e sensibilização alérgica de base, em relação ao número de anos prévios sob esta terapêutica e em relação ao número de fármacos de manutenção que os doentes se encontravam a tomar para a asma e/ou rinite.

Apresentam-se os valores de frequências absolutas e relativas de cada ocorrência, tendo-se utilizado os testes do Qui-quadrado e Kruskal-Wallis para a comparação entre diferentes grupos de doentes e o teste de Pearson na avaliação da correlação entre o número de injeções e o volume administrado nos diferentes grupos de doentes.

RESULTADOS

Dos 220 doentes que em Maio de 2010 estavam a receber injeções de manutenção de ITSC, constata-se que 128 (58%) se mantiveram a receber esta terapêutica até Maio do ano seguinte e que 92 (42%) a interromperam durante esse ano. Receberam doses cumulativas superiores a 75% do esperado 119/128 (93%) dos doentes que se mantiveram sob ITSC e receberam doses cumulativas superiores a 90% do esperado 69/128 (54%) dos doentes. Na Figura 1 apresentam-se os dados relativos ao número de injeções efectuadas em cada doente de Maio de 2010 a Maio de 2011, indicando-se igualmente a percentagem relativa ao número individual de injeções esperado. Na Figura 2 apresentam-se os dados relativos aos volumes cumulativos administrados entre Maio de 2010 e Maio de 2011 e a percentagem relativa ao volume total esperado para cada um dos doentes.

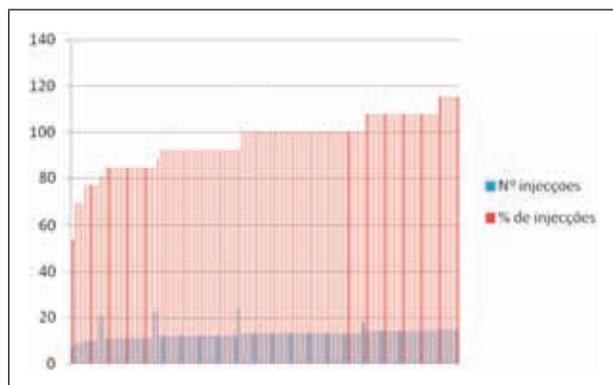


Figura 1. N.º individual de injeções (n.º) e percentagem relativa ao total teórico de injeções esperadas nos doentes que permanecem sob ITSC

No grupo de doentes sob ITSC em Maio de 2010, 89 eram homens (40%) e 131 mulheres (60%). Em Maio de 2011, permaneciam sob ITSC 49 homens (38%) e 79 mulheres (62%), representando uma maior persistência na ITSC no sexo feminino (60% nas mulheres *versus* 55% nos homens). Contudo, esta diferença entre os sexos é pequena e não é estatisticamente significativa. A média etária dos doentes que persistem sob ITSC é mais baixa do que a média etária dos que não persistem ($31,2 \pm 11,2$ anos *versus* $33,8 \pm 12,8$ anos), embora também sem atingir a significância estatística ($p=0,07$). A distribuição etária dos doentes sob ITSC, bem como a distribuição dos doentes segundo a duração prévia da ITSC, estão indicadas no Quadro 1, podendo observar-se que a percentagem dos doentes que persistem sob ITSC é menor nos estratos etários mais velhos e nos doentes sob ITSC há mais de 2 anos. Os doentes que persistiram na ITSC tinham, em Maio de 2010, uma média de $1,86 \pm 1,06$ anos prévios de ITSC, enquanto os que não persistiram tinham, em Maio de 2010, uma média de $2,48 \pm 1,61$ anos prévios de ITSC, representando uma diferença significativa ($p=0,006$).

No Quadro 2 apresentam-se os dados relativos às percentagens de doentes que se mantêm sob ITSC, segundo os tipos de alérgenos (ácaros, gramíneas, parietária, outros) e segundo o tipo de doença respiratória predominante (asma isolada, rinite isolada ou asma e rinite).

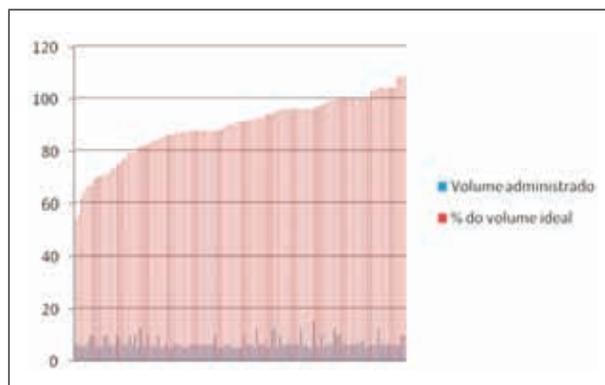


Figura 2. Volumes cumulativos administrados (mL) e percentagem relativa ao total teórico de volume esperado nos doentes que permanecem sob ITSC

Verifica-se uma tendência ($p=0,08$) para uma menor persistência no caso da ITSC a gramíneas (48%), relativamente a ácaros (62%) ou parietária (67%). Na comparação entre estes três diferentes tipos de extractos verifica-se que, no caso dos pólenes de gramíneas ou de parietária, o número de injeções efectuadas é significativamente maior e frequentemente ultrapassa o número programado (médias percentuais em relação ao número previsto de injeções: $92 \pm 10\%$ para ácaros, $103 \pm 8\%$ para gramíneas e $102 \pm 10\%$ para parietária, representando uma diferença significativa entre ácaros e pólenes ($p < 0,01$)), mas a razão entre o volume anual efectivamente administrado e o volume anual previsto é significativamente menor no caso dos pólenes (médias percentuais em relação ao volume cumulativo previsto: $92 \pm 11\%$ para ácaros, $85 \pm 9\%$ para gramíneas e $82 \pm 11\%$ para parietária, novamente representando uma diferença significativa entre ácaros e pólenes ($p < 0,01$)). Verifica-se uma boa correlação entre número de injeções e volumes cumulativos para ácaros ($r=0,88$), que não existe no caso das gramíneas ou parietária ($r=0,35$ e $r=0,39$, respectivamente).

A maior parte dos doentes encontra-se a receber extractos alérgénicos polimerizados (77%); contudo, não há quaisquer diferenças relativamente aos doentes que efectuam extractos *depot* convencionais no que respeita às percentagens (relativas aos valores teóricos programados

Quadro 1. Distribuição dos doentes segundo o escalão etário e segundo a duração prévia da ITSC e média \pm desvio-padrão do volume cumulativo administrado (percentagem do volume ideal)

Escalão etário	N.º de doentes (Maio 2010)	N.º de doentes (Maio 2011)	% que permaneceu sob ITSC	Volume cumulativo (% do volume ideal)
10-19 anos	24	16	67	93 \pm 9
20-29 anos	82	50	61	91 \pm 10
30-39 anos	61	36	59	91 \pm 12
40-49 anos	28	15	54	84 \pm 11
50-59 anos	22	11	50	84 \pm 11
60-69 anos	3	0	0	–
Total	220	128	58,2%	89,7 \pm 10,8%
Duração prévia da ITSC	N.º de doentes (Maio 2010)	N.º de doentes (Maio 2011)	% que permaneceu sob ITSC	Volume cumulativo (% do volume ideal)
<12 meses	93	59	64	90 \pm 11
1 a 2 anos	59	38	64	89 \pm 11
2 a 3 anos	27	12	44	90 \pm 12
3 a 4 anos	25	11	44	88 \pm 11
>4 anos	16	8	50	87 \pm 14
Total	220	128	58,2%	89,7 \pm 10,8%

Quadro 2. Percentagens de doentes que se mantêm sob ITSC no período Maio 2010 / Maio 2011, por tipo de alérgico e por tipo de doença respiratória e média \pm desvio-padrão do volume cumulativo administrado (percentagem do volume ideal)

Alérgico principal	N.º de doentes (Maio 2010)	N.º de doentes (Maio 2011)	% que permaneceu sob ITSC	Volume cumulativo (% do volume ideal)
Ácaros	132	82	62	92 \pm 11
Gramíneas	54	26	48	86 \pm 9
Parietária	27	18	67	82 \pm 12
Outros	7	2	29	87 \pm 7
Total	220	128	58	89,7 \pm 10,8%
Doença respiratória	N.º de doentes (Maio 2010)	N.º de doentes (Maio 2011)	% que permaneceu sob ITSC	Volume cumulativo (% do volume ideal)
Asma isolada	46	25	54	89 \pm 10
Rinite isolada	118	68	58	88 \pm 9
Asma + rinite	56	35	63	91 \pm 10
Total	220	128	58	89,7 \pm 10,8%

para cada extracto) do número de injeções ou do volume cumulativo administrado (dados não apresentados).

Relativamente à terapêutica farmacológica registada em Maio de 2010 verificámos que 104 dos 220 doentes não estavam a efectuar nessa data qualquer terapêutica de manutenção; 52 destes doentes (50%) persistiam sob ITSC em Maio/2011. Cinquenta e sete doentes tomavam apenas um fármaco de manutenção e 59 tomavam dois ou mais fármacos de manutenção para o tratamento da sua doença alérgica respiratória. Destes, verificava-se persistência na ITSC em 32 (56%) e em 39 doentes (66%), respectivamente, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,04$).

Constata-se uma maior persistência na ITSC no caso de doentes com queixas concomitantes de asma e rinite (63%), relativamente aos doentes só com asma (54%) ou só com rinite (58%); no entanto, estas diferenças não são estatisticamente significativas. Nos volumes cumulativos recebidos não se verificaram quaisquer diferenças relevantes entre doentes com diferentes manifestações clínicas (Quadro 2).

Nos doentes que no questionário de Maio de 2010 afirmavam melhorar no dia da vacina ou nos dias a seguir à sua administração (55% do total) também se verificou uma tendência ($p=0,06$) para uma maior persistência na ITSC do que naqueles que não referiam tal associação (62% versus 53%, respectivamente).

DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que pelo menos 58% dos doentes sob manutenção de ITSC se mantêm a receber este tratamento ao fim de um período de um ano. Este valor pode estar subestimado na medida em que não podemos excluir que alguns doentes que já se encontravam, na altura do início do estudo (Maio/2010), a receber ITSC há mais de 3 anos tenham descontinuado esta terapêutica por indicação médica, não correspondendo pois a uma não persistência na ITSC. De qualquer forma, mesmo que este

factor possa ter contribuído, o valor real da persistência deverá situar-se entre 58% e 64%, este último valor correspondente à persistência dos doentes nos primeiros 24 meses da ITSC. Nos doentes que persistiram nesta terapêutica os valores de adesão são surpreendentemente bons, já que em média os doentes efectuaram 89,7% (desvio-padrão 10,8) dos volumes previstos, particularmente nos doentes sob ITSC para ácaros, que constituem a maior parte dos nossos doentes sob ITSC. Estes valores de persistência e adesão da vida real, durante um ano, comparam bastante favoravelmente com os valores de persistência e adesão às diferentes formas de farmacoterapia para a asma ou rinite alérgicas¹⁰⁻¹⁵, nalguns dos quais se têm documentado taxas de persistência a um ano inferiores a 10%^{10,13}.

Na literatura internacional há frequentemente alguma confusão entre os conceitos de adesão e persistência terapêuticas, referindo-se frequentemente adesão como a persistência no tratamento e não como o correcto cumprimento da regularidade recomendada para esse tratamento. Este estudo é, tanto quanto sabemos, o primeiro estudo que analisa em Portugal a persistência e adesão à ITSC. Inclusivamente, não encontramos na literatura internacional nenhum outro estudo que efectuasse uma quantificação dos volumes efectiva e cumulativamente administrados, comparando-os com os volumes programados, única forma de se conseguir avaliar correctamente a adesão efectiva à ITSC.

Num dos primeiros estudos sobre persistência na ITSC¹⁷, efectuado em 1993 nos Estados Unidos da América numa população de 217 doentes, registou-se uma descontinuação do tratamento em 48%, sendo que os doentes com asma e rinite tinham taxas de descontinuação ligeiramente menores do que os doentes apenas com rinite, à semelhança do que observámos no presente trabalho. Um outro estudo do mesmo ano¹⁸ mostrou valores de persistência de 44% numa população de 315 crianças dos 5 aos 18 anos. Estudos mais recentes têm mostrado valores um pouco melhores de persistência na ITSC, o que provavelmente também se deve a uma maior facilidade

posológica, particularmente nos extractos polimerizados em que a fase de indução é especialmente encurtada. No entanto, neste estudo, e à semelhança de outros que avaliaram extractos nativos e extractos polimerizados, não se registaram diferenças significativas no que diz respeito à persistência na ITSC, entre extractos convencionais e extractos polimerizados¹⁹.

Vários dos estudos que avaliam a adesão à ITSC foram ensaios clínicos, nos quais a adesão é totalmente diferente do que se passa na vida real. Por exemplo, na imunoterapia sublingual (ITSL) são frequentemente referidas percentagens elevadas de adesão (>80%), mas um estudo baseado na análise das vendas individuais das vacinas confirmou que apenas menos de metade dos doentes se mantêm a receber ITSL após um ano²⁰. De igual forma, um estudo recente analisando, em cerca de 1200 doentes, as encomendas de ITSC aos laboratórios produtores, demonstrou valores de persistência a um ano oscilando entre os 55 e 59% para extractos convencionais ou extractos polimerizados, respectivamente¹⁹. Um outro estudo, apresentado no último congresso da *World Allergy Organisation* em 2011, que analisou 990 doentes escandinavos com alergia a gramíneas, revelou taxas de persistência entre 2007 e 2009 (definindo-se como persistência a compra em 2009 de pelo menos uma embalagem de vacina) da ordem dos 55% para ITSL e 57% para ITSC²¹, sendo referida uma percentagem média de cumprimento de doses previstas superior a 80%. No único estudo português que encontramos sobre adesão à imunoterapia sublingual, publicado em 2005 e incidindo em crianças/adolescentes, são referidos valores de persistência de 69,4%, embora sem se referir nenhum dado relativo ao cumprimento correcto ou incorrecto das doses programadas²².

Todos estes estudos, embora com variações metodológicas entre eles, mostram dados semelhantes aos nossos, sendo que o presente estudo é também um estudo de vida real não baseado em dados fornecidos por laboratórios ou por doentes, nem exigindo nenhum contacto especial com os doentes que pudesse, de alguma forma, contribuir para enviesar os resultados.

Neste estudo não se procurou analisar qualquer causa de não persistência ou de má adesão, pelo que não se podem tirar quaisquer conclusões acerca dos factores subjacentes a esses comportamentos. À semelhança de outros estudos, também não encontramos diferenças significativas na persistência ou na adesão entre homens e mulheres. Contudo, na medida em que este estudo envolveu doentes com diferentes durações prévias de ITSC, foi possível identificar uma menor persistência nos doentes sob ITSC há mais tempo, o que pode ter a ver com a descontinuação da ITSC por parte do médico assistente ou com o facto de, como sugerido noutros trabalhos, os doentes auto-suspenderem as vacinas quando já se sentem melhores, por acharem não ser necessário manter essa terapêutica²³.

Verificámos que nos doentes polínicos sob ITSC há frequentemente a realização de um maior número de injeções, mas o volume cumulativo administrado é percentualmente menor (relativamente ao volume ideal) do que nos doentes sob ITSC a ácaros. Este facto reflecte provavelmente a mais frequente necessidade de adaptações dos esquemas posológicos no caso dos pólenes do que no caso dos ácaros e serve de alerta para se perceber que nestes doentes não basta analisar o número de vezes que o doente vem fazer as injeções mas também os volumes efectivamente administrados, sendo provavelmente necessário compensar de forma mais intensa as reduções de dose que entretanto sejam efectuadas. Nos doentes alérgicos a pólen de gramíneas registou-se uma menor persistência na ITSC, sendo que neste estudo todos os doentes se encontravam a receber ITSC ao longo de todo o ano. Este dado deverá ser confirmado e comparado com as taxas de persistência de esquemas pré-cosasonais que são de menor duração e que interessa saber se terão, de facto, alguma vantagem em termos de adesão e persistência terapêutica.

Verificámos também uma tendência para uma maior persistência em doentes que tinham concomitantemente asma e rinite, bem como em doentes que, em Maio de 2010, estavam medicados com dois ou mais fármacos de manutenção. Estes dados sugerem que serão os doentes

com maior gravidade ou com uma expressão sintomática mais alargada que poderão mais facilmente concordar com a necessidade de persistir na ITSC. É interessante o facto de haver uma tendência para uma maior persistência também nos doentes que referem percepção de melhorias clínicas nos dias a seguir à vacina. Não temos conhecimento de outros trabalhos que tenham analisado este aspecto, podendo tratar-se apenas do efeito placebo da injeção ou representar um verdadeiro efeito imunológico a curto prazo da ITSC. Em qualquer dos casos, esta questão pode facilmente ser integrada no questionário de rotina aos doentes sob ITSC, no sentido de identificar um eventual factor potenciador da adesão terapêutica.

O presente trabalho tem algumas limitações importantes, nomeadamente o de ser um estudo retrospectivo com um pequeno número de doentes incluídos, a não inclusão de doentes na fase de indução da ITSC, o poder estar a incluir doentes muito seleccionados, não obrigatoriamente representativos de todos os doentes sob ITSC, e o facto de não se ter efectuado nenhuma avaliação por contacto directo com os doentes, incluindo avaliações dos motivos de descontinuação da ITSC. No entanto, apresenta também pontos fortes relevantes, nomeadamente o facto de ser um primeiro estudo em Portugal sobre adesão e persistência na ITSC, avaliadas separadamente e incluindo a avaliação individual dos volumes de extractos administrados em comparação com os volumes esperáveis para esse extracto. Adicionalmente, o facto de ser um estudo de vida real, sem qualquer interferência por parte dos investigadores, permite-nos considerar que os dados aqui apresentados são muito concretos e fidedignos.

CONCLUSÕES

Neste primeiro estudo em Portugal sobre persistência e adesão à ITSC, durante um ano em doentes de uma consulta hospitalar de Imunoalergologia, verifica-se que pelo menos 58% dos doentes persiste nesta terapêutica, com uma boa adesão ao cumprimento das doses previstas

(as doses efectuadas foram $89,7 \pm 10,8\%$ das doses previstas), o que compara favoravelmente com a persistência e a adesão a outras formas terapêuticas das doenças alérgicas, nomeadamente às terapêuticas farmacológicas de manutenção e também com a imunoterapia específica sublingual. Doentes mais novos e doentes mais graves (referindo tomar mais fármacos ou com manifestações em mais do que um só órgão-alvo) apresentam valores médios de persistência na ITSC ligeiramente mais elevados.

São necessários mais estudos comparando a persistência e adesão a diferentes formas terapêuticas da doença alérgica respiratória, a fim de permitir uma prescrição terapêutica que possa também integrar estes aspectos, da maior relevância no tratamento de doenças crónicas.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum.

Contacto:

Manuel Branco Ferreira
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria
Centro Hospitalar Lisboa Norte
Av. Prof. Egas Moniz
1649 -035 Lisboa
E-mail: mbrancoferreira@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S306-13.
2. Marogna M, Falagiani P, Bruno M, Massolo A, Riva G. The allergic march in pollinosis: natural history and therapeutic implications. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:336-42.
3. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
4. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007;17:85-91.
5. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house

- dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up period. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
6. Harmanci K, Razi CH, Toyran M, Kanmaz G, Cengizlier MR. Evaluation of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010;28:7-13.
 7. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Canonica G, Merk H, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525-30.
 8. Calderon M, Larenas D, Kleine-Tebbe J, Jacobsen L, Passalacqua G, Eng PA, et al. European Academy of Allergology and Clinical Immunology task force report on dose-response relationship in allergen specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:1345-59.
 9. Jin J, Sklar GE, Oh VMS, Li SC. Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:269-86.
 10. Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:899-904.
 11. Broder MS, Chang EY, Ory C, Kamath T, Sapra S. Adherence and persistence with omalizumab and fluticasone/salmeterol within a managed care population. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:148-57.
 12. Stoloff S, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:245-51.
 13. Marceau C, Lemiere C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:574-81.
 14. Hasford J, Uricher J, Tauscher M, Bramlage P, Virchow JC. Persistence with asthma treatment is low in Germany especially for controller medication – a population based study of 483 051 patients. *Allergy* 2010;65:347-54.
 15. Loh CY, Chao SS, Chan YH, Wang DY. A clinical survey on compliance in the treatment of rhinitis using nasal steroids. *Allergy* 2004;59:1168-72.
 16. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
 17. Cohn JR, Pizzi A. Determinants of patient compliance with SCIT. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:734-7.
 18. Lower T, Henry J, Mandik L, Janoski J, Friday GA Jr. Compliance with allergen immunotherapy. *Ann Allergy* 1993;70:480-2.
 19. Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mosges R. Medication persistence with long-term specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin* 2011;27:855-61.
 20. Senna G, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:668-9.
 21. Andreasen JN, Lawton S, Baech SB, Svard M. Compliance and persistence to grass immunotherapy treatment is comparable for allergy immunotherapy tablets and subcutaneous immunotherapy: A Swedish Registry Study. *World Allergy Congress 2011* – abstract n.º 4158. Acedido a partir de <http://wao.confex.com/wao/2011/wac/webprogram/Paper3541.html>
 22. Falcão H, Cunha L. Imunoterapia sublingual: problemas de adesão e segurança. *Rev Port Imunoalergologia* 2005;13:251-7.
 23. Incorvaia C, Mauro M, Ridolo E, Puccinelli P, Liuzzo M, Scurati S, et al. Patient's compliance with allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence* 2008;2:247-51.