



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica**

GABRIELA DOS SANTOS HOELZ

**EFEITOS ADVERSOS DA L-ASPARAGINASE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**Rio de Janeiro
2026**

GABRIELA DOS SANTOS HOELZ

**EFEITOS ADVERSOS DA L-ASPARAGINASE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
Residência Médica em Hematologia e
Hemoterapia Pediátrica.

Orientadora: Dra. Luciana Britto de Abreu Lima

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2026

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB 7/ 5952

H694e Hoelz, Gabriela dos Santos.

Efeitos adversos da L-Asparaginase em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda: uma revisão da literatura. / Gabriela dos Santos Hoelz. – Rio de Janeiro, 2026.

21 f. il, color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica, Rio de Janeiro, 2026.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Luciana Britto de Abreu Lima.

Revisora: Prof^ª. Dr^ª. Shirley Burburan.

1. Asparaginase. 2. Evento adverso. 3. Leucemia linfoblástica aguda. 4. Taxas de sobrevida. I. Lima, Luciana Britto de Abreu (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 19

GABRIELA DOS SANTOS HOELZ

**Efeitos adversos da L-asparaginase em pacientes pediátricos com Leucemia
Linfoblástica Aguda: uma revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
Residência Médica em Hematologia e
Hemoterapia Pediátrica.

Aprovado em: 13 de maio de 2026.

Banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **LUCIANA BRITTO DE ABREU LIMA**
Data: 04/05/2026 16:30:17-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Luciana Britto de Abreu Lima

Documento assinado digitalmente
 **MARCIA TRINDADE SCHRAMM**
Data: 13/05/2026 10:29:55-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Márcia Trindade Schramm

Rio de Janeiro
2026

RESUMO

HOELZ, Gabriela dos Santos. **Efeitos adversos da L-asparaginase em pacientes pediátricos com Leucemia Linfoblástica Aguda**: uma revisão da literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica) - Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

A L-asparaginase é um dos principais fármacos utilizados no tratamento onco-hematológico pediátrico, sendo fundamental para a obtenção de altas taxas de remissão e sobrevida. Entretanto, seu uso está associado a um perfil significativo de efeitos adversos que podem comprometer a continuidade da terapia e impactar os desfechos clínicos. O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura acerca dos principais efeitos adversos relacionados ao uso da L-asparaginase em pacientes pediátricos, bem como discutir seus mecanismos fisiopatológicos, incidência e estratégias de manejo. Foi realizada busca em bases de dados científicas e periódicos especializados na área de hematologia e oncologia pediátrica, contemplando publicações dos últimos quinze anos. Os principais efeitos adversos identificados incluem reações de hipersensibilidade, pancreatite, hepatotoxicidade, alterações metabólicas e eventos tromboembólicos. Destaca-se o papel da resposta imunológica na ocorrência de hipersensibilidade e inativação silenciosa da enzima, bem como a importância do monitoramento da atividade enzimática para garantir níveis terapêuticos adequados. A introdução de formulações peguiladas e alternativas derivadas de *Erwinia chrysanthemi* representa avanço relevante no manejo dessas complicações. Conclui-se que o conhecimento aprofundado das toxicidades associadas à L-asparaginase e a adoção de estratégias adequadas de monitoramento e manejo são essenciais para garantir a continuidade do tratamento e otimizar os resultados clínicos em pacientes pediátricos.

Palavras-chaves: asparaginase, eventos adversos, leucemia linfoblástica aguda, taxas sobrevida.

ABSTRACT

HOELZ, Gabriela dos Santos. **Adverse effects of L-asparaginase in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia:** a literature review. Final paper (Medical Residency in Pediatric Hematology e Hemotherapy) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

L-asparaginase is one of the key drugs used in pediatric oncohematological treatment, playing a critical role in achieving high remission and survival rates. However, its use is associated with a significant adverse effect profile that may compromise treatment continuity and impact clinical outcomes. This study aims to conduct a narrative literature review on the main adverse effects related to L-asparaginase use in pediatric patients, as well as to discuss their pathophysiological mechanisms, incidence, and management strategies. A search was performed across scientific databases and specialized journals in the field of pediatric hematology and oncology, covering publications from the past fifteen years. The main adverse effects identified include hypersensitivity reactions, pancreatitis, hepatotoxicity, metabolic disturbances, and thromboembolic events. Particular emphasis is placed on the role of the immune response in the occurrence of hypersensitivity and silent enzyme inactivation, as well as the importance of monitoring enzyme activity to ensure adequate therapeutic levels. The introduction of pegylated formulations and *Erwinia chrysanthemi*-derived alternatives represents a meaningful advance in managing these complications. It is concluded that a thorough understanding of L-asparaginase-associated toxicities, combined with the adoption of appropriate monitoring and management strategies, is essential to ensure treatment continuity and optimize clinical outcomes in pediatric patients.

Keywords: asparaginase, adverse events, acute lymphoblastic leukemia, survival rates.

LISTA DE ABREVIATURAS

BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
DFCI	Dana-Farber Cancer Institute
LLA	Leucemia linfoblástica aguda

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ação antineoplásica da Asparaginase

Quadro 1 – Principais formulações de L-asparaginase

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivos Gerais	9
2.2	Objetivos Específicos.....	9
3	MÉTODOS.....	10
4	REVISÃO DA LITERATURA	11
4.1	Mecanismo de ação da L-asparaginase.....	11
4.2	Principais formulações da L-asparaginase	12
4.3	Efeitos adversos associados à L-asparaginase	13
4.3.1	<i>Reações de Hipersensibilidade</i>	<i>14</i>
4.3.2	<i>Pancreatite</i>	<i>17</i>
4.3.3	<i>Hepatotoxicidade.....</i>	<i>18</i>
4.3.4	<i>Alterações metabólicas.....</i>	<i>18</i>
4.3.5	<i>Eventos tromboembólicos.....</i>	<i>18</i>
5	CONCLUSÃO.....	20
	REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia maligna mais comum da infância, representando aproximadamente 25% a 30% de todos os cânceres pediátricos e cerca de 75% das leucemias diagnosticadas em crianças e adolescentes. Sua incidência global é estimada em 3 a 4 casos por 100.000 crianças por ano, com pico de ocorrência entre 2 e 5 anos de idade (Pui *et al.*, 2015).

Nas últimas décadas, os progressos terapêuticos no tratamento da leucemia linfoblástica aguda possibilitaram expressiva melhora dos índices de sobrevida. Em países desenvolvidos, as taxas de sobrevida global em cinco anos atualmente ultrapassam 90% (Pui *et al.*, 2015). Esse progresso é atribuído aos avanços da citogenética, biologia molecular e imunofenotipagem, bem como à capacidade de detecção de doença residual mínima, o que permitiu estratificações de risco mais precisas. Esses avanços foram acompanhados pela incorporação de esquemas terapêuticos que incluem drogas como a L-asparaginase e a administração precoce de quimioterapia intratecal. Nesse contexto, a L-asparaginase tem sido considerada um dos principais pilares desses esquemas terapêuticos, especialmente por sua capacidade de induzir remissão precoce e reduzir o risco de recaída.

Apesar de sua reconhecida importância terapêutica, a L-asparaginase está associada a efeitos adversos relevantes, como hipersensibilidade, pancreatite, eventos trombóticos, hepatotoxicidade, hiperglicemia e dislipidemia. Tais toxicidades podem interferir na continuidade do protocolo terapêutico e impactar negativamente os desfechos clínicos.

Nesse cenário, torna-se fundamental compreender os mecanismos, a frequência e as estratégias de manejo dessas complicações, de modo a garantir a continuidade terapêutica e maximizar os benefícios clínicos proporcionados pela L-asparaginase.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Realizar uma revisão narrativa da literatura acerca dos efeitos adversos associados ao uso da L-asparaginase em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda.

2.2 Objetivos Específicos

Descrever os diferentes tipos de formulações da L-asparaginase utilizadas no tratamento da leucemia linfoblástica aguda.

- Revisar os principais efeitos adversos associados ao uso da droga;
- Discutir a incidência dessas complicações na população pediátrica;
- Analisar o impacto desses efeitos adversos na continuidade do tratamento e no prognóstico da doença;
- Apresentar estratégias utilizadas para o manejo clínico dessas toxicidades.

3 MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura acerca dos efeitos adversos associados ao uso da L-asparaginase em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda. A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados científicas incluindo consulta a periódicos especializados em hematologia e oncologia, PubMed e SciELO.

Foram considerados estudos publicados nos últimos quinze anos que abordassem o uso da L-asparaginase em pacientes pediátricos, com ênfase nos mecanismos farmacológicos da droga, na incidência e nos tipos de efeitos adversos associados ao seu uso, bem como nas estratégias de manejo clínico dessas toxicidades.

A seleção dos estudos foi realizada com base na relevância científica e na contribuição para a compreensão dos efeitos adversos associados à terapia com L-asparaginase em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda.

4 REVISÃO DA LITERATURA

A L-asparaginase é um dos pilares terapêuticos no tratamento da leucemia linfoblástica aguda pediátrica, sendo considerada um dos principais responsáveis pela melhora progressiva das taxas de sobrevida observadas nas últimas décadas.

A interrupção precoce da terapia com asparaginase está associada a aumento do risco de recaída, reforçando a importância de estratégias que permitam a manutenção da exposição planejada ao fármaco (Baruchel *et al.*, 2020). Dados provenientes dos grupos cooperativos DFCl (*Dana-Farber Cancer Institute*) e BFM (*Berlin-Frankfurt-Münster*) demonstram que pacientes que completam os ciclos programados da medicação apresentam sobrevida global até 15% superior àqueles que necessitam interromper precocemente o tratamento (Hijiya; Van der Sluis, 2016).

4.1 Mecanismo de ação da L-asparaginase

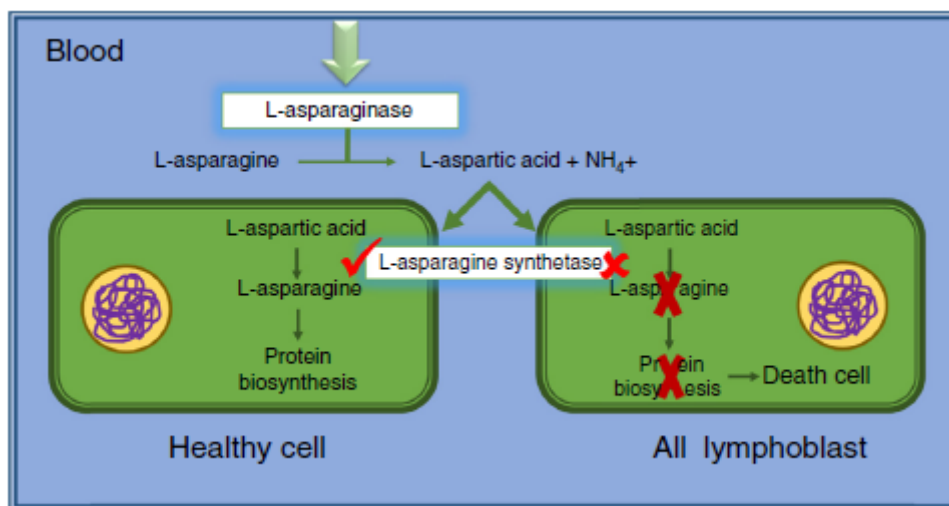
A L-asparaginase é uma enzima bacteriana utilizada no tratamento da leucemia linfoblástica aguda que atua por meio da depleção sistêmica da L-asparagina, aminoácido essencial para a síntese proteica das células leucêmicas. A enzima catalisa a hidrólise da L-asparagina em ácido aspártico e amônia, reduzindo significativamente sua disponibilidade no meio extracelular (Hijiya; Van der Sluis, 2016; Cachumba *et al.*, 2016).

As células leucêmicas, particularmente os linfoblastos, apresentam baixa expressão da enzima asparagina sintetase, sendo incapazes de sintetizar quantidades suficientes de asparagina de forma endógena. Dessa forma, tornam-se altamente dependentes da asparagina circulante para manutenção da síntese proteica e da proliferação celular. A depleção plasmática desse aminoácido leva à interrupção da síntese de proteínas, estresse celular e ativação de vias apoptóticas, culminando na morte das células leucêmicas (Cachumba *et al.*, 2016; Van Trimpont *et al.*, 2022). Esse fenômeno caracteriza uma vulnerabilidade metabólica específica das células neoplásicas, que fundamenta o uso da L-asparaginase como agente antineoplásico.

Em contraste, células normais possuem maior capacidade de síntese endógena de asparagina por meio da asparagina sintetase, o que confere relativa seletividade ao efeito citotóxico da droga e reduz seu impacto sobre tecidos saudáveis (Cachumba *et al.*, 2016). Essa diferença metabólica entre células tumorais e células

normais é um dos principais fatores que explicam a eficácia terapêutica da L-asparaginase (Cachumba *et al.*, 2016; Van Trimpont *et al.*, 2022).

Figura 1 – Ação antineoplásica da Asparaginase



Fonte: Cachumba *et al.*, 2016.

4.2 Principais formulações da L-asparaginase

Ao longo das últimas décadas, diferentes formulações de L-asparaginase foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar o perfil farmacocinético da droga e reduzir sua imunogenicidade. As principais formulações utilizadas na prática clínica incluem a L-asparaginase nativa derivada de *Escherichia coli*, a formulação peguilada (PEG-asparaginase) e a asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi*.

A L-asparaginase nativa foi a primeira formulação amplamente utilizada nos protocolos de tratamento da leucemia linfoblástica aguda. Entretanto, devido à sua elevada imunogenicidade e meia-vida relativamente curta, foram desenvolvidas formulações modificadas com o objetivo de melhorar sua estabilidade plasmática e reduzir a ocorrência de reações de hipersensibilidade.

Nesse contexto, a formulação peguilada foi criada por meio da conjugação da enzima com moléculas de polietilenoglicol, o que aumenta sua estabilidade plasmática, prolonga sua meia-vida e reduz sua imunogenicidade, permitindo intervalos maiores entre as administrações. Por isso, a PEG-asparaginase passou a ser amplamente incorporada aos protocolos terapêuticos (Van Trimpont *et al.*, 2022),

tornando-se a formulação preferencial em diversos protocolos de tratamento (Baruchel *et al.*, 2020).

Já a asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi* é utilizada principalmente em pacientes que desenvolvem hipersensibilidade às formulações derivadas de *E. coli*, uma vez que apresenta estrutura antigênica distinta (Hijiya; Van Der Sluis, 2016).

As principais características farmacológicas dessas formulações encontram-se resumidas no Quadro 1.

Quadro 1 – Principais formulações de L-asparaginase

Formulação	Origem	Meia-vida	Via de administração
L-asparaginase nativa	<i>Escherichia coli</i>	20–30 horas	Intravenosa ou intramuscular
PEG-asparaginase	<i>Escherichia coli</i> modificada (peguilada)	5–7 dias	Intravenosa ou intramuscular
Asparaginase derivada de Erwinia - Erwinase	<i>Erwinia chrysanthemi</i>	12–20 horas	Intravenosa ou intramuscular

Fonte: adaptado de Hijiya; Van Der Sluis (2016); Van Trimont *et al.* (2022).

4.3 Efeitos adversos associados à L-asparaginase

Apesar de sua eficácia terapêutica, o uso da L-asparaginase está associado a um conjunto de toxicidades que podem limitar sua utilização clínica. Entre os eventos adversos mais relevantes encontram-se reações de hipersensibilidade, pancreatite, hepatotoxicidade, alterações metabólicas e eventos tromboembólicos (Hijiya; Van Der Sluis, 2016).

A incidência dessas complicações pode variar de acordo com a formulação utilizada, o protocolo terapêutico e as características da população estudada. De modo geral, as reações de hipersensibilidade representam uma das complicações mais frequentes, enquanto eventos como pancreatite e trombose, embora menos comuns, podem apresentar maior gravidade clínica.

4.3.1 Reações de Hipersensibilidade

A ocorrência de reações de hipersensibilidade está diretamente relacionada à origem bacteriana da enzima. A L-asparaginase é produzida a partir de microrganismos, principalmente *Escherichia coli* ou *Erwinia chrysanthemi*, sendo reconhecida pelo sistema imunológico do hospedeiro como uma proteína exógena. Essa característica favorece a produção de anticorpos contra a droga, os quais podem desencadear manifestações clínicas de hipersensibilidade ou promover neutralização da atividade enzimática (Hijiya; Van Der Sluis, 2016).

Do ponto de vista imunológico, a exposição inicial à asparaginase induz a ativação de células B e linfócitos T auxiliares, levando inicialmente à produção de anticorpos IgM de baixa afinidade. Com exposições subsequentes à droga, ocorre mudança de classe de imunoglobulina, resultando na produção de anticorpos IgG e IgE de maior afinidade contra a enzima (Burke; Zalewska-Szewczyk, 2022). Durante reexposições ao fármaco, a ativação de células B de memória e plasmócitos promove produção mais rápida desses anticorpos, que podem se ligar à enzima circulante e desencadear reações alérgicas mediadas por mastócitos, com liberação de mediadores inflamatórios como histamina.

As manifestações clínicas de hipersensibilidade podem variar amplamente em gravidade, desde sintomas cutâneos leves, como eritema e urticária, até quadros mais graves de broncoespasmo, angioedema, hipotensão e anafilaxia. Em geral, essas reações ocorrem após exposições subsequentes à droga, uma vez que dependem da sensibilização imunológica prévia e da formação de anticorpos específicos contra a asparaginase (Burke; Zalewska-Szewczyk, 2022).

Atualmente, a hipersensibilidade à asparaginase pode ser classificada em alergia clínica, reações do tipo *allergic-like* e inativação silenciosa, de acordo com a presença de sintomas clínicos e com os níveis de atividade enzimática da droga (Brigitha *et al.*, 2022). Essa diferenciação é clinicamente relevante, pois as reações alérgicas verdadeiras geralmente se associam à inativação da enzima, enquanto as reações do tipo *allergic-like* podem apresentar manifestações semelhantes sem redução da atividade sérica da asparaginase.

A incidência de reações de hipersensibilidade à asparaginase varia entre 10% e 40% dos pacientes tratados (Hijiya; Van Der Sluis, 2016), dependendo da formulação utilizada, do protocolo terapêutico e das características da população

estudada. Entretanto, taxas mais elevadas foram descritas em algumas séries clínicas. Em um estudo retrospectivo realizado em pacientes pediátricos com LLA tratados segundo protocolos baseados no grupo BFM, observou-se incidência de hipersensibilidade de 55% associada à L-asparaginase nativa derivada de *E. coli* (Ovalle *et al.*, 2021). Após a substituição pela formulação peguilada, aproximadamente 44% dos pacientes apresentaram nova reação alérgica, e cerca de um quarto dos casos necessitou interromper definitivamente o tratamento com a droga (Ovalle *et al.*, 2021).

A influência do esquema terapêutico sobre o desenvolvimento de hipersensibilidade foi reforçada por Möricke *et al.* (2023), que observaram maior ocorrência de reações após a reexposição à asparaginase durante a fase de reindução. Os autores propõem que os processos de sensibilização ou tolerância imunológica possam ser definidos já nas primeiras exposições à droga, o que ajudaria a explicar a maior frequência de reações observada após longos intervalos sem administração da enzima.

A hipótese de que o padrão de exposição à asparaginase influencia o risco de hipersensibilidade tem sido corroborada por estudos multicêntricos de grande porte. Em estudo que avaliou mais de 6.000 crianças com LLA tratadas segundo o protocolo AIEOP-BFM ALL 2009, foi observada incidência global de aproximadamente 7,7% de reações de hipersensibilidade (Rizzari *et al.*, 2023). Os autores demonstraram que esquemas terapêuticos com intervalos prolongados entre as administrações estiveram associados a maior incidência de eventos alérgicos, corroborando os achados previamente descritos por Möricke *et al.* (2023). Resultados semelhantes foram observados na meta-análise conduzida pelo grupo Ponte di Legno Toxicity Working Group, que incluiu 5.880 pacientes pediátricos e adultos jovens com leucemia linfoblástica aguda tratados em sete protocolos contemporâneos. Nesse estudo, observou-se incidência global de reações alérgicas de aproximadamente 9%, sendo 2% durante a fase de indução e 8% no período pós-indução (Brigitha *et al.*, 2022). Em conjunto, essas evidências sugerem que a sensibilização imunológica está relacionada não apenas às características da formulação utilizada, mas também ao padrão de exposição à asparaginase ao longo do tratamento.

Apesar dos avanços proporcionados pelas formulações peguiladas, a ocorrência de hipersensibilidade à PEG-asparaginase ainda representa desafio clínico relevante. Nesses casos, a substituição pela formulação derivada de *Erwinia*

chrysanthemi permanece como a principal estratégia para permitir a continuidade do tratamento. Como essas formulações apresentam estruturas antigênicas distintas, a probabilidade de reação cruzada é reduzida, permitindo a continuidade da terapia em grande parte dos pacientes que desenvolvem hipersensibilidade às preparações derivadas de *E. coli* (Hijiya; Van Der Sluis, 2016). No entanto, dificuldades logísticas e limitações na disponibilidade dessas formulações alternativas têm sido relatadas em diferentes países, o que pode representar obstáculo adicional para a manutenção adequada da terapia baseada em asparaginase (Van Trimpont *et al.*, 2022).

A inativação silenciosa caracteriza-se pela perda da atividade terapêutica da enzima sem sinais clínicos aparentes de hipersensibilidade. Esse fenômeno pode comprometer a eficácia do tratamento e está associado à presença de anticorpos neutralizantes contra a droga (Ovalle *et al.*, 2021; Brigitha *et al.*, 2022).

Diante dessas limitações, estratégias adicionais têm sido propostas para otimizar o manejo da toxicidade associada à asparaginase. Entre elas destaca-se o monitoramento da atividade enzimática da asparaginase por meio da dosagem da atividade sérica da enzima (*serum asparaginase activity – SAA*) (Hijiya; Van Der Sluis, 2016), sendo atualmente recomendado por diversos grupos cooperativos internacionais como ferramenta para identificação precoce de inativação silenciosa e orientar ajustes terapêuticos (Baruchel *et al.*, 2020).

A literatura demonstra que a manutenção de níveis mínimos de atividade enzimática é fundamental para assegurar a depleção eficaz da asparagina plasmática, condição essencial para a eficácia terapêutica da asparaginase. De modo geral, considera-se que níveis de atividade enzimática iguais ou superiores a 0,1 IU/mL (Baruchel *et al.*, 2020) são suficientes para promover depleção adequada de asparagina (Hijiya; Van Der Sluis, 2016; Burke; Zalewska-Szewczyk, 2022). Valores inferiores a esse limiar, especialmente quando observados em amostras consecutivas na ausência de manifestações clínicas de hipersensibilidade, configuram a inativação silenciosa (Burke; Zalewska-Szewczyk, 2022).

A interpretação dos níveis séricos também depende da formulação utilizada e do intervalo entre as doses. Em pacientes tratados com PEG-asparaginase, administrada geralmente a cada duas semanas, níveis de atividade inferiores a 0,1 IU/mL no dia 7 ou dia 14 após a administração podem indicar inativação da droga. Para pacientes que recebem asparaginase nativa derivada de *E. coli*, níveis subterapêuticos podem ser identificados cerca de 72 horas após a administração em

esquemas duas vezes por semana ou sete dias após administração semanal. Já para formulações derivadas de *Erwinia chrysanthemi*, cuja meia-vida é mais curta, valores abaixo do limite de quantificação cerca de 48 horas após a dose sugerem atividade inadequada (Burke; Zalewska-Szewczyk, 2022).

Outro aspecto importante refere-se à diferenciação entre reações de hipersensibilidade e reações relacionadas à infusão. Embora ambas possam apresentar manifestações clínicas semelhantes, como rash, náuseas, cefaleia ou desconforto respiratório, as reações de infusão não são mediadas por anticorpos e podem ocorrer já na primeira administração da droga. Esses eventos podem estar relacionados à liberação direta de citocinas ou histamina ou ainda ao aumento transitório dos níveis de amônia decorrente da rápida hidrólise da asparagina (Burke; Zalewska-Szewczyk, 2022). Diferentemente das reações alérgicas verdadeiras, reações de infusão geralmente são autolimitadas e podem permitir reintrodução da droga com ajuste da velocidade de infusão e uso de profilaxia adequada.

Estudos recentes sugerem que a utilização de pré medicação com anti-histamínicos e, em situações selecionadas, corticosteroides, pode reduzir a incidência de reações infusionais agudas. Entretanto, essa estratégia deve ser acompanhada por monitoramento da atividade enzimática, de forma a evitar que episódios de inativação silenciosa passem despercebidos (Baruchel *et al.*, 2020).

A relevância clínica dessas reações torna-se ainda mais evidente quando se considera o impacto da interrupção precoce da terapia baseada em asparaginase sobre os desfechos da LLA. Evidências demonstram que pacientes que recebem menor exposição cumulativa à droga apresentam maior risco de recaída e piores resultados clínicos (Baruchel *et al.*, 2020; Brigitha *et al.*, 2022).

4.3.2 Pancreatite

A pancreatite aguda é outra toxicidade relevante associada ao uso da asparaginase. Esse efeito adverso ocorre em aproximadamente 2% a 18% dos pacientes pediátricos tratados (Baruchel *et al.*, 2020) e pode variar em gravidade desde quadros leves até pancreatite necrotizante (Hijiya; Van Der Sluis, 2016).

O mecanismo fisiopatológico ainda não é completamente compreendido, mas acredita-se que esteja relacionado a alterações no metabolismo lipídico e efeitos diretos da droga sobre o pâncreas. O diagnóstico baseia-se na presença de dor

abdominal associada à elevação de enzimas pancreáticas e alterações em exames de imagem.

Em casos de pancreatite confirmada, recomenda-se a suspensão da asparaginase, devido ao risco de recorrência com a reexposição à droga (Hijiya; Van Der Sluis, 2016). No entanto, essa decisão deve considerar o risco de recaída da leucemia (Baruchel *et al.*, 2020).

4.3.3 Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade é uma complicação relativamente frequente associada à terapia com asparaginase. Alterações laboratoriais como elevação de transaminases, hiperbilirrubinemia e esteatose hepática são frequentemente observadas durante o tratamento (Van Trimpont *et al.*, 2022).

Essas alterações decorrem principalmente da interferência da droga na síntese proteica hepática e no metabolismo lipídico. Na maioria dos casos, a hepatotoxicidade apresenta curso autolimitado e reversível após a suspensão temporária da droga. No entanto, em situações mais graves pode ocorrer colestase significativa, exigindo modificação do esquema terapêutico (Hijiya; Van Der Sluis, 2016).

4.3.4 Alterações metabólicas

Entre as alterações metabólicas associadas ao uso da asparaginase destacam-se hiperglicemia e hipertrigliceridemia. A hiperglicemia está relacionada à redução da síntese de insulina e ao aumento da resistência periférica à insulina, podendo ocorrer com maior frequência quando a asparaginase é administrada em associação com corticosteroides (Hijiya; Van Der Sluis, 2016).

A hipertrigliceridemia ocorre devido à redução da atividade da lipoproteína lipase, resultando em acúmulo de triglicerídeos no plasma. Embora na maioria dos casos seja assintomática, níveis elevados podem aumentar o risco de pancreatite e eventos trombóticos (Van Trimpont *et al.*, 2022).

4.3.5 Eventos tromboembólicos

Eventos tromboembólicos também podem ocorrer durante o tratamento com asparaginase, embora com menor frequência. Em uma coorte de 548 pacientes com

LLA tratados em protocolos do Dana-Farber Cancer Institute (GRACE *et al.*, 2011) observaram incidência global de trombose de 8%, sendo 5% em pacientes pediátricos e 34% em adultos. Esses eventos estão relacionados principalmente à redução da síntese hepática de proteínas anticoagulantes, como antitrombina III, proteína C e proteína S (Hijiya; Van Der Sluis, 2016), contribuindo para um estado pró-trombótico durante o tratamento (Grace *et al.*, 2011), que aumenta o risco de trombose venosa profunda e trombose do sistema nervoso central.

O risco trombótico pode ser potencializado pela associação com corticosteroides e pelo uso de cateteres venosos centrais, amplamente utilizados no tratamento oncológico pediátrico.

A maioria dos pacientes foi tratada com heparina de baixo peso molecular, associada ao monitoramento dos níveis de anti-Xa e, quando necessário, à reposição de antitrombina, estratégia que permitiu a manutenção da terapia antileucêmica com baixas taxas de complicações hemorrágicas (Grace *et al.*, 2011).

A reintrodução da asparaginase pode ser considerada em pacientes adequadamente anticoagulados e clinicamente estáveis, após avaliação individualizada dos riscos e benefícios (Baruchel *et al.*, 2020).

5 CONCLUSÃO

A L-asparaginase desempenha papel fundamental no tratamento da leucemia linfoblástica aguda pediátrica, contribuindo significativamente para melhores taxas de cura da doença. Entretanto, seu uso está associado a diversos efeitos adversos que podem comprometer a continuidade da terapia.

Entre esses eventos adversos, destacam-se as reações de hipersensibilidade, que representam uma das principais causas de interrupção do tratamento. Outras complicações relevantes incluem pancreatite, hepatotoxicidade, alterações metabólicas e eventos tromboembólicos.

A identificação precoce dessas toxicidades e a adoção de estratégias adequadas de manejo são fundamentais para garantir a continuidade da terapia baseada em L-asparaginase. Nesse contexto, o desenvolvimento de diferentes formulações da droga, como a PEG-asparaginase e a asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi*, representa importante avanço no tratamento da LLA, bem como a monitorização da atividade enzimática sérica.

Assim, o conhecimento aprofundado dos efeitos adversos associados à L-asparaginase é essencial para otimizar o manejo clínico dos pacientes e contribuir para a manutenção das elevadas taxas de cura atualmente observadas na leucemia linfoblástica aguda pediátrica. Nesse sentido, estratégias como o monitoramento da atividade enzimática e a identificação precoce das toxicidades associadas ao tratamento são fundamentais para assegurar a exposição terapêutica adequada à droga, minimizar interrupções desnecessárias e preservar seu impacto favorável sobre os desfechos clínicos e a sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- BARUCHEL, A. *et al.* Increasing completion of asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL): summary of an expert panel discussion. **ESMO Open**, Londres, v. 5, e000977, 2020. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000977.
- BRIGITHA, L. J. *et al.* Hypersensitivity to pegylated *E. coli* asparaginase as first-line treatment in contemporary paediatric acute lymphoblastic leukaemia protocols: a meta-analysis of the Ponte di Legno Toxicity Working Group. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 162, p. 65-75, 2022. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.11.016.
- BURKE, M. J.; ZALEWSKA-SZEWCZYK, B. Hypersensitivity reactions to asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia: immunology and clinical consequences. **Future Oncology**, Londres, v. 18, n. 10, p. 1285–1299, 2022. DOI: 10.2217/fo-2021-1288.
- CACHUMBA, J. J. M. *et al.* Current applications and different approaches for microbial L-asparaginase production. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, v. 47, supl. 1, p. 77-85, 2016. DOI: 10.1016/j.bjm.2016.10.004.
- GRACE, R. F. *et al.* The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 152, p. 452–459, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08524.x.
- HIJIYA, N.; VAN DER SLUIS, I. M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia & Lymphoma**, Abingdon, v. 57, n. 4, p. 748–757, 2016. DOI: 10.3109/10428194.2015.1101098.
- MÖRICKE, A. *et al.* Hypersensitivity reactions to native *E. coli* L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia treated in trial ALL-BFM 2000: impact of treatment schedule and type of glucocorticoid in induction. **HemaSphere**, Alphen aan den Rijn, v. 7, n. 6, e888, 2023. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000888.
- OVALLE, P. B. *et al.* Reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de asparaginasa en niños con leucemia linfoblástica aguda. **Andes Pediatrica**, Santiago, v. 92, n. 2, p. 182-192, 2021. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i2.2151.
- PUI, C. H. *et al.* Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 33, n. 27, p. 2938–2948, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.1636.
- RIZZARI, C. *et al.* Incidence and characteristics of hypersensitivity reactions to PEG-asparaginase observed in 6136 children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the AIEOP-BFM ALL 2009 study protocol. **HemaSphere**, Alphen aan den Rijn, v. 7, n. 6, e893, 2023. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000893.
- VAN TRIMPONT, M. *et al.* Novel insights on the use of L-asparaginase as an efficient and safe anti-cancer therapy. **Cancers**, Basel, v. 14, n. 4, p. 902, 2022. DOI: 10.3390/cancers14040902.