

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE E EM
ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Ana Paula Battistel

ESTUDO DAS REAÇÕES ALÉRGICAS À ASPARAGINASE
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL
TERCIÁRIO DO SUL DO BRASIL

PORTO ALEGRE

2018

Ana Paula Battistel

**ESTUDO DAS REAÇÕES ALÉRGICAS À ASPARAGINASE
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL
TERCIÁRIO DO SUL DO BRASIL**

Trabalho de conclusão apresentado à Residência Integrada Multiprofissional em Saúde e em Área Profissional da Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Onco-Hematologia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Mariana Bohns Michalowski

Co-orientadores: Bruno Simas da Rocha

Maitê Telles dos Santos

PORTO ALEGRE

2018

SUMÁRIO:

1. INTRODUÇÃO	
1.1 Apresentação do tema	3
1.2 Justificativa do estudo	4
1.3 Questões de Pesquisa	4
2. REVISÃO DA LITERATURA	
2.1 Leucemias e tratamento	5
2.2 Uso da asparaginase	5
2.3 Mecanismo de ação	6
2.4 Formulações disponíveis	6
2.5 Reações alérgicas	7
2.6 Graduação das reações alérgicas segundo o CTCAE	8
3 OBJETIVOS	
3.1 Geral	10
3.2 Específicos	10
4 ARTIGO CIENTÍFICO	11
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS	34

1. INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do tema

Câncer é a denominação que se dá a um conjunto de doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. O tratamento do câncer pode ser feito com cirurgia, quimioterapia, radioterapia, transplante de células tronco hematopoiéticas, sendo que em alguns casos combina-se mais de uma modalidade de tratamento. A quimioterapia geralmente utiliza vários medicamentos, com o objetivo de combinar mais de um mecanismo de ação contra as células malignas (INCA, 2017).

A leucemia linfóide aguda (LLA) é um tipo de câncer com comprometimento de células progenitoras linfóides. Nas crianças, a LLA é o tipo de câncer mais comum, representando cerca de 25% dos diagnósticos de câncer em menores de 15 anos, sendo que a incidência é maior entre crianças de 2 a 3 anos (EGLER; AHUJA; MATLOUB, 2016).

Em combinação com outros medicamentos, a asparaginase é uma peça-chave no tratamento da LLA em crianças. A ação da asparaginase se dá por meio da depleção da asparagina, um aminoácido essencial para as células neoplásicas. Com baixos níveis de asparagina celular, tem-se diminuição nos níveis de RNA, DNA e proteínas, resultando na morte das células neoplásicas (RIZZARI et. al., 2013; SCHREY et al., 2010; ZHENG et al., 2017).

A inclusão da asparaginase nos esquemas terapêuticos resultou num aumento da sobrevida global nos pacientes, entretanto, reações adversas decorrentes do seu uso representam uma limitação para o seguimento da terapia com a asparaginase (ANDRADE; BORGES; SILVEIRA, 2014). A hipersensibilidade é a toxicidade mais comum associada ao uso desse medicamento. Como a asparaginase é uma proteína estranha ao organismo, sua utilização pode resultar no desenvolvimento de uma resposta imune pelos pacientes. A urticária é a manifestação clínica mais comum da reação, que pode ter sintomas desde um eritema localizado à anafilaxia (RAETZ; SALZER, 2010; PIDAPARTI; BOSTROM, 2011).

O desenvolvimento de reações alérgicas está associado com alguns fatores, como o tipo de asparaginase utilizada, a intensidade do tratamento, uso concomitante de corticoides e a via de administração utilizada (ASSELIN; RIZZARI, 2015; BURKE; RHEINGOLD, 2016). Dessa forma, o estudo em questão objetiva avaliar a gravidade e a frequência de reações alérgicas à asparaginase e explorar potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de reações alérgicas em pacientes em tratamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

1.2 Justificativa do estudo

A asparaginase é um elemento central no tratamento da leucemia linfóide aguda em pacientes pediátricos. Devido à sua alta imunogenicidade, justifica-se uma análise de possíveis fatores de risco associados à frequência de reações alérgicas para pacientes em tratamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e que apresentaram imunogenicidade à asparaginase.

A proposta do estudo surgiu a partir da observação de um aumento de casos de reações alérgicas ao medicamento no hospital em questão. Dessa forma, a fim de otimizar a segurança e a eficácia no tratamento antineoplásico, pretende-se que a análise do uso da asparaginase pelos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre possa auxiliar a equipe na definição de condutas e estratégias quanto ao uso desse medicamento.

1.3 Questões de pesquisa

Qual a frequência e graduação das reações alérgicas à asparaginase em pacientes pediátricos tratados no hospital em questão? Há associação entre o desenvolvimento de reações alérgicas e a via de administração ou o tipo de asparaginase utilizada?

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Leucemias e tratamento

As leucemias caracterizam-se pela proliferação anômala de precursores hematopoiéticos que dariam origem à linhagem linfoide ou mieloide na medula óssea, podendo ser classificadas em agudas ou crônicas. A leucemia é o câncer mais comum em crianças e adolescentes, representando cerca de 1 de cada 3 tipos de câncer. A leucemia linfoide aguda (LLA) é o subtipo mais comum na infância, seguido da leucemia mieloide aguda (LMA) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

O tratamento para a LLA geralmente consiste em fase de indução, fase de intensificação (ou consolidação) e terapia de manutenção para eliminar a doença residual. O tratamento também é direcionado para o sistema nervoso central (SNC) no início da terapia, para prevenir a recaída leucêmica no SNC (PUI; ROBISON; LOOK, 2008).

O progresso no desenvolvimento de esquemas de quimioterapia com diferentes agentes para a LLA levou a uma taxa de sobrevida global maior que 90% em crianças, em comparação com menos de 30% na década de 1920. Esse aumento significativo na sobrevivência é decorrente de uma série de fatores, sendo a inclusão da asparaginase nos esquemas terapêuticos um dos mais importantes. Sendo assim, a asparaginase é um elemento central no tratamento da LLA, sendo incorporada em todos esquemas de tratamento para pacientes pediátricos, assim como em muitos protocolos para LLA em adultos (PUI; ROBISON; LOOK, 2008; BURKE, 2014).

2.2 Uso da asparaginase

As evidências da asparaginase como agente antineoplásico começaram em 1953 quando Kidd observou que linfomas em ratos regrediram após o tratamento com soro de cobaia, uma fonte rica de asparaginase (KIDD, 1953). Hoje, utiliza-se a asparaginase em muitos protocolos de quimioterapia para o tratamento de doenças hematológicas, como LLA e alguns subtipos de linfoma não-Hodgkin (SCHRAPPE et al., 2009; ZHENG et al., 2017).

2.3 Mecanismo de ação

A asparaginase é uma enzima que catalisa a hidrólise do aminoácido asparagina em ácido aspártico e amônia, esgotando os níveis de asparagina no soro. A asparagina é um aminoácido não essencial para as células normais, uma vez que podem sintetizá-la através da asparagina sintetase ou obtê-la através da dieta, mas é um aminoácido essencial para as células malignas, sendo que elas são dependentes dos grupos extracelulares da asparagina para proliferação e sobrevivência celular. Com a depleção de asparagina a nível celular, tem-se uma diminuição nos níveis de DNA, RNA e proteínas, resultando na inibição do crescimento celular e, conseqüentemente apoptose e morte celular (CAPIZZI et. al., 1971; MULLER; BOOS, 1998).

2.4 Formulações disponíveis

Atualmente três tipos de asparaginase estão disponíveis, sendo derivadas de cepas bacterianas de *Escherichia coli* (*E. coli*) ou *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia*). As preparações derivadas da *E. coli* incluem a L-asparaginase nativa (L-ASP) e a pegaspargase (PEG-ASP), derivada da *E. coli* conjugada com um polietilenoglicol (MULLER; BOOS, 1998). As principais apresentações comerciais disponíveis no mercado são Erwinase[®] (derivada de *Erwinia chrysanthemi*), Oncaspar[®] (forma peguilada derivada da *E. coli*) e as apresentações derivadas da L-ASP: Elspar[®], Asparaginase Medac[®] e Leuginase[®], esta última distribuída no Brasil pelo Ministério da Saúde em 2017.

Os três tipos de asparaginase têm o mesmo mecanismo de ação, entretanto, apresentam diferenças farmacocinéticas, responsáveis pelas diferenças entre as doses e frequência de uso entre as formulações. Após infusão intravenosa, a meia-vida plasmática da L-ASP varia de 8 a 30 horas, sendo que após administração intramuscular, a meia-vida chega a 49 horas. Já para a formulação peguilada, a meia-vida varia entre 6 e 14 dias. Para a *Erwinia chrysanthemi* asparaginase, tem-se uma meia vida de 15,6 horas (ASSELIN et al., 1993; MARTINDALE, 2017).

2.5 Reações alérgicas

As moléculas de asparaginase são grandes proteínas de origem bacteriana e, portanto, têm a capacidade de provocar uma resposta imune nos pacientes. As respostas imunes são responsáveis pelo desenvolvimento de anticorpos anti-asparaginase, que podem reduzir sua atividade enzimática (AVRAMIS, 2009; MULLER; BOOS, 1998). As reações imunes desencadeadas pela asparaginase podem ser divididas em hipersensibilidade clínica e hipersensibilidade subclínica, também chamada de inativação silenciosa. Nesse último caso, tem-se a formação de anticorpos neutralizantes e redução da atividade da asparaginase com ausência de reação alérgica clinicamente evidente. A hipersensibilidade clínica constitui a principal limitação para a continuidade da terapia com a asparaginase e os sintomas variam de reações locais no local da aplicação até reações sistêmicas graves, incluindo anafilaxia (SLUIS et al., 2016).

As diferentes formulações de asparaginase apresentam um perfil imunogênico diferente e, conseqüentemente, apresentam riscos distintos de reações de imunogenicidade. Com L-ASP, a frequência de reações alérgicas é de 13-30%. Para a PEG-ASP, a taxa de reação é 10%, considerando-se pacientes que não tenham apresentado hipersensibilidade prévia com a formulação nativa (NARTA; KANWAR; AZMI, 2007).

O desenvolvimento de reação alérgica pode ser influenciado por alguns fatores, como a via de administração, o tipo de formulação utilizada, uso concomitante de outros medicamentos, como corticoides e a linha de tratamento. Ainda, o risco de reação alérgica pode aumentar com uma nova exposição à asparaginase após um intervalo de tempo sem o uso da mesma (MARTINDALE, 2017; SLUIS et al., 2016; ASSELIN; RIZZARI, 2015; BURKE; RHEINGOLD, 2016).

Hasan e colaboradores (2016), numa revisão sistemática e metanálise, concluíram que, no caso da PEG-ASP, há uma diminuição nos riscos de hipersensibilidade com a via de administração intramuscular, em comparação com a via intravenosa, em pacientes pediátricos em tratamento para LLA (HASAN et al., 2016). Tradicionalmente, a administração de asparaginase se dá pela via intramuscular, mas nos últimos anos, utilizou-se a via intravenosa para a administração, uma vez que é menos dolorosa e, conseqüentemente, a mais conveniente forma de administração da asparaginase (PETERSEN et al., 2014).

No protocolo BFM-2009, utilizado para tratamento de LLA em crianças, a primeira opção é a PEG-ASP. Em caso de reação de hipersensibilidade que leve à descontinuação do seu uso, há duas opções: pegaspargase, sendo que uma dose da PEG-ASP substitui 4 doses da L-ASP ou *Erwinia chrysanthemi* asparaginase, sendo que cada 6 doses dessa formulação substituem 4 doses da L-ASP (SCHRAPPE et al., 2009).

Nos pacientes que desenvolvem hipersensibilidade com o uso da L-ASP, o tratamento pode ser seguido com a formulação derivada da *Erwinia chrysanthemi*, porque as enzimas são imunologicamente distintas. Aproximadamente 30% dos pacientes que apresentarem reação à formulação derivada da *E. coli* também serão sensíveis à PEG-ASP (MARTINDALE, 2017). Em estudo realizado por Zalewska-Szewczyk e colaboradores, houve reatividade cruzada entre amostras de pacientes que desenvolveram anticorpos à L-ASP e sua forma peguilada, sendo que não houve reatividade cruzada com a formulação derivada de *Erwinia* (ZALEWSKA-SZEWCZYK et al., 2009).

Algumas estratégias são sugeridas para reduzir a formação de anticorpos anti-asparaginase, e incluem uso prévio de glicocorticoides, tratamento dos pacientes com uma dose contínua de asparaginase e a troca de formulação quando necessário. A respeito do uso prévio de glicocorticoides, eles podem ocultar a presença da hipersensibilidade e a consequente redução na atividade da asparaginase (ASSELIN; RIZZARI, 2015; BURKE, 2014).

A hipersensibilidade é a reação adversa mais prevalente em decorrência do uso da asparaginase, entretanto, outras reações menos comuns também são relatadas, como problemas hepáticos; pancreatite; diminuição de fibrinogênio e fatores de coagulação, resultando em coagulopatias e complicação trombótica; hiperglicemia, distúrbios gastrointestinais, incluindo vômito e diarreia e distúrbios no sistema nervoso central (MARTINDALE, 2017).

2.6 Graduação das reações alérgicas segundo o CTCAE

O Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), elaborado pelo National Câncer Institute (NCI) e National Institutes of Health (NIH) norte-

americano, foi desenvolvido para a notificação de eventos adversos e permite a classificação dos eventos em uma escala de classificação que vai de 1 até 5, onde 5 corresponde ao maior nível de gravidade (NATIONAL CANCER INSTITUTE; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2017):

Grau 1: Leve, assintomático ou sintoma leve; apenas observação clínica ou de diagnóstico; sem indicação de intervenção.

Grau 2: Moderado; indicada intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das atividades apropriadas para a idade relacionadas ao cotidiano.

Grau 3: Grave ou, do ponto de vista médico, algo significativo que não apresenta risco à vida. Indicada hospitalização ou prolongamento desta; incapacitante; limitação do autocuidado nas atividades cotidianas.

Grau 4: Consequências que representam risco de morte; indicada intervenção urgente.

Grau 5: Morte relacionada ao evento adverso.

Para reações alérgicas, tem-se a seguinte classificação:

Grau 1: Intervenções sistêmicas não são indicadas;

Grau 2: Intervenção oral indicada;

Grau 3: Broncoespasmo; indicada hospitalização para sequelas clínicas; indicada intervenção intravenosa;

Grau 4: Consequências que representam risco de morte; indicada intervenção urgente;

Grau 5: Morte.

Para anafilaxia, tem-se a graduação:

Grau 3: Broncoespasmo sintomático, com ou sem urticária; indicada intervenção parenteral; edema/angiodema relacionado à alergia; hipotensão;

Grau 4: Consequências que representam risco de morte; indicada intervenção urgente.

Grau 5: Morte.

De acordo com o *Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation*, quando houver reação grau 2 ou superior, é recomendada a troca da formulação de asparaginase (SLUIS et al., 2016).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a frequência e a gravidade de reações alérgicas à asparaginase em pacientes de um hospital terciário do sul do Brasil.

3.2 Objetivos específicos

Caracterizar os pacientes em tratamento com a asparaginase quanto ao diagnóstico, protocolo, linha de tratamento e grupo de risco.

Explorar potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de reações alérgicas à asparaginase, como a via de administração, intravenosa ou intramuscular, o tipo de asparaginase, número de aplicações recebidas e o uso concomitante de corticoides.

Classificar as reações alérgicas de acordo com o critério CTCAE.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

As sessões “MÉTODOS”, “RESULTADOS” E “DISCUSSÃO” apresentam-se na forma de manuscrito elaborado em acordo com as normas exigidas pela Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia para Artigo original.

Reações alérgicas à asparaginase: estudo de coorte retrospectivo em pacientes pediátricos com leucemia linfóide aguda

AUTORES

Ana Paula Battistel* ¹

abattistel@hcpa.edu.br

Bruno Simas da Rocha¹

bsrocha@hcpa.edu.br

Maitê Telles dos Santos¹

mtsantos@hcpa.edu.br

Mariana Bohns Michalowski¹

mmichalowski@hcpa.edu.br

¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor para correspondência: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rua Ramiro Barcelos 2350, Largo Eduardo Z. Faraco, Porto Alegre, RS, Brasil.

Endereço de e-mail: abattistel@hcpa.edu.br

Declarações de interesses:

Nenhum

Reações alérgicas à asparaginase: estudo de coorte retrospectivo em pacientes pediátricos com leucemia linfóide aguda

RESUMO

Introdução:

A asparaginase (ASP) é uma peça chave no tratamento da LLA. Apesar disto, reações de hipersensibilidade constituem a principal limitação para a continuidade da terapia com esse medicamento. O objetivo deste estudo é avaliar a frequência de reações alérgicas à ASP e possíveis fatores de risco para as reações em uma coorte de pacientes pediátricos.

Métodos:

Estudo realizado a partir de dados retrospectivos de pacientes em tratamento para LLA em um hospital geral universitário localizado no sul do Brasil. Informações clínicas e demográficas de pacientes que fizeram uso da ASP no período de 2010 até 2017 foram coletadas. As reações alérgicas foram identificadas através dos registros no prontuário eletrônico.

Resultados:

Entre os 98 pacientes incluídos no estudo, 16 (16,3%) apresentaram reação alérgica à L-asparaginase nativa. As reações foram mais frequentes em pacientes do sexo masculino em comparação com pacientes do sexo feminino ($p = 0,008$). De 22 pacientes (22,4%) que receberam somente administração IV da L-ASP, 10 (62,5%) apresentaram reações alérgicas, enquanto 48 pacientes (49%) receberam administração IM e 28 (28,6%) receberam administrações IV e IM, com 6 (37,5%) reações alérgicas. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$) e associação entre a via IV e a ocorrência de reação. Observou-se também associação entre o grau da reação e a via de administração, sendo que a via IM esteve associada com grau 2 e a via IV com grau 3. A ocorrência de reações alérgicas foi maior quando a apresentação comercial de L-ASP, Leuginase[®], foi utilizada ($p = 0,0009$ na análise por pacientes e $p = 0,0003$ na análise por administrações).

Conclusão:

A via de administração intravenosa e a apresentação comercial Leuginase® estiveram associadas com maior ocorrência de reações alérgicas na população do estudo, o que está de acordo com achados da literatura. A via intravenosa também esteve associada a maior gravidade das reações no nosso estudo.

Palavras-chave: Leucemia linfóide aguda, Asparaginase, Hipersensibilidade, Reação alérgica.

LLA	Leucemia linfóide aguda
ASP	Asparaginase
L-ASP	L-Asparaginase nativa
PEG-ASP	Pegaspargase
IV	Intravenosa
IM	Intramuscular
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>

INTRODUÇÃO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é o tipo de câncer mais comum em crianças, representando cerca de 25% dos diagnósticos em menores de 15 anos.¹ Em combinação com outros medicamentos, a asparaginase (ASP) é uma peça chave no tratamento da LLA. Sua ação se dá por meio da depleção de asparagina, um aminoácido essencial para as células neoplásicas. Com baixos níveis de asparagina celular, tem-se diminuição nos níveis de RNA, DNA e proteínas, resultando na morte das células neoplásicas.^{2,3,4}

Três tipos de ASP estão disponíveis: L-asparaginase nativa (L-ASP), derivada de *Escherichia coli* (Elspar[®], Aginasa[®] e Leuginase[®]), pegaspargase (PEG-ASP), derivada da *Escherichia coli* conjugada com um polietilenoglicol (Oncaspar[®]), e a *Erwinia*-ASP (Erwinase[®]), derivada de cepas bacterianas de *Erwinia chrysanthemi*.⁵ A principal limitação para a continuidade do uso da ASP são reações de hipersensibilidade decorrentes do seu uso, com consequente desenvolvimento de anticorpos anti-asparaginase e redução da atividade enzimática da ASP.^{5,6,7} As reações imunes desencadeadas pela ASP podem ser divididas em hipersensibilidade clínica, com reações alérgicas que variam de eritemas localizados à anafilaxia, e hipersensibilidade subclínica, com formação de anticorpos neutralizantes e redução da atividade da ASP, com ausência de sinais clínicos.⁸

A L-ASP, formulação utilizada no Brasil até então, pode ser administrada pela via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM). A administração IV é preferível em alguns casos, porque a infusão do medicamento pode ser interrompida no caso de reação anafilática, o que não é possível com a administração IM. A administração pela via IM é dolorosa e requer múltiplas administrações no caso de doses altas.^{9,10} O desenvolvimento de reações de hipersensibilidade pode ser influenciado por alguns fatores, como o tipo de ASP utilizada, uso concomitante de corticóides e a via de administração. Além disso, o risco de reação pode aumentar com uma nova exposição à ASP após um intervalo de tempo sem o uso da mesma, sendo que as reações são mais comuns nas fases pós-indução.^{9,11}

O uso de pré-medicação com corticóides e anti-histamínicos não é recomendado, porque pode mascarar a presença de reação alérgica e a formação de anticorpos anti-asparaginase.¹²

O presente estudo teve como objetivo avaliar a frequência de reações alérgicas à ASP em uma coorte de pacientes pediátricos em um serviço brasileiro, além de caracterizar os fatores de risco para seu desenvolvimento.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo realizado através da análise de prontuários de pacientes em tratamento para LLA em um hospital geral universitário localizado no sul do Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição (CAAE 83670018.8.0000.5327).

Foram incluídos pacientes com idade até 18 anos e que iniciaram o uso da ASP no período de janeiro de 2010 até dezembro de 2017. Pacientes que iniciaram ou terminaram o tratamento em outra instituição e aqueles cujas informações estavam indisponíveis, impossibilitando a coleta dos dados, foram excluídos do estudo.

As variáveis idade ao diagnóstico, sexo, tipo de LLA (B x T) e protocolo de tratamento foram obtidas a partir do prontuário eletrônico da instituição (AGHUse). De acordo com a classificação do *National Cancer Institute* (NCI), os pacientes foram classificados quanto ao risco da leucemia.¹³ Para todas as administrações de ASP obtiveram-se as informações: protocolo e fase do tratamento, via de administração, formulação de asparaginase e apresentação comercial, uso de corticóides ou anti-histamínicos pré-administração, uso concomitante de corticóides e número total de doses recebidas por paciente.

As reações alérgicas foram identificadas no prontuário eletrônico. Nesse caso, analisou-se o número de doses recebidas anteriormente e a reação foi classificada de acordo com a sua gravidade utilizando-se o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v5.0) para reações alérgicas.¹⁴

Análise estatística

As variáveis contínuas foram avaliadas quanto a sua distribuição através do teste de normalidade Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição assimétrica foram expressas através de medianas e percentil 25 e 75. As variáveis

qualitativas foram expressas através de números absolutos e percentuais. A idade entre os pacientes com e sem reação foi comparada através do teste de Mann-Whitney. Já as variáveis categóricas foram comparadas através do teste χ^2 de Yates ou teste Exato de Fisher. Adotou-se um nível de significância de 0,05. Os dados foram compilados em planilha Microsoft Excel® e, posteriormente foram submetidos e analisados no SPSS® versão 18.0 e Winpepi versão 11.65.

RESULTADOS

Foram identificados 136 pacientes com administração de ASP no período do estudo e destes, 38 se enquadraram nos critérios de exclusão, resultando em 98 pacientes para o estudo (Figura 1). Os dados clínicos e demográficos dos pacientes estão descritos na Tabela 1.

Dezesseis (16,3%) pacientes apresentaram reação alérgica atribuída à L-ASP, sendo que um paciente apresentou reação em duas infusões consecutivas. Dois pacientes tiveram reação com a via IM e os demais 14 com a via IV. Três pacientes apresentaram reação na fase de indução e os demais em fases pós indução, sendo que em 8 pacientes aconteceu na fase de reindução. A mediana do número de doses recebidas previamente à reação foi 9 [9,0; 11,0] e a mediana do tempo, em meses, desde a primeira administração de L-ASP até a reação foi 5 [3,0; 5,0].

Os pacientes do sexo masculino apresentaram maior frequência de reação, quando comparados com pacientes do sexo feminino ($p = 0,008$), sendo que houve apenas uma paciente do sexo feminino com reação à L-ASP. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à idade ($p = 0,406$), tipo de leucemia ($p > 0,999$) e classificação de risco ($p > 0,999$).

Vinte e dois pacientes (22,4%) receberam apenas administrações de L-ASP pela via IV, e 48 (49%) receberam administrações pela via IM. Para 28 (28,6%) pacientes, houveram administrações tanto pela via IV quanto pela via IM. A ocorrência de reações alérgicas foi diferente entre os grupos ($p < 0,001$), sendo que a administração IV esteve associada a reações alérgicas (Tabela 2).

Todas as reações alérgicas foram classificadas em grau 2 ou 3, de acordo com o CTCAE. Três pacientes apresentaram reações classificadas como grau 2

(18,6%) e 12 pacientes (75%) reação alérgica grau 3. Todos os pacientes com reação grau 3 (n = 12, 100%) tiveram a via IV como via de administração. Para dois (66,7%) pacientes com reação grau 2, a via de administração da L-ASP foi a IM. O outro paciente (n = 1, 33,3%) com reação alérgica classificada como grau 2, teve a via IV como via de administração da L-ASP. Pode-se observar diferença estatisticamente significativa ($p = 0,029$) entre a gravidade das reações alérgicas e a via de administração. Houve associação entre o grau da reação e a via de administração, sendo que a via IM esteve associada com grau 2 e a via IV com grau 3. Para um dos pacientes não foi possível graduar a reação devido à indisponibilidade de informações.

Tanto na análise por pacientes quanto pelo número total de administrações, houve diferença estatisticamente significativa entre as diferentes apresentações comerciais de L-ASP utilizadas na instituição no período (Elspar[®], Aginasa[®] e Leuginase[®]) (Tabela 3).

A mediana de administrações de ASP por paciente, incluindo-se todas as formulações, L-ASP, PEG-ASP e *Erwinia* ASP foi 12, com mínimo de 4 e máximo de 35 administrações. Os pacientes que utilizaram PEG-ASP e *Erwinia* ASP não apresentaram reações alérgicas.

Como material suplementar encontra-se tabela descritiva com as características de cada um dos pacientes que apresentaram reação alérgica.

DISCUSSÃO

Avaliamos no presente estudo a frequência de reações alérgicas à ASP em pacientes pediátricos com diagnóstico de LLA, bem como fatores de risco para o desenvolvimento das reações. Observamos como possíveis fatores de risco o sexo masculino, a via de administração IV e a apresentação comercial de L-ASP, Leuginase[®].

A população analisada parece ser representativa, já que tivemos uma predominância de pacientes do sexo masculino, LLA tipo B, baixo risco e idade mediana de 4,5 anos, características também observadas em outros estudos com populações semelhantes.^{15,16}

A frequência de reações alérgicas à asparaginase é variável, com taxas relatadas variando de 3 a 45 % em pacientes com LLA.¹⁰ As diferentes formulações de asparaginase apresentam um perfil imunogênico distinto. Com a formulação nativa, L-ASP, a frequência de reações alérgicas é de 13-30%. Para a PEG-ASP, a taxa de reação é 10%, em pacientes que não tenham apresentado hipersensibilidade prévia com o uso da L-ASP.¹⁷ A taxa de reação de 16,3% encontrada neste estudo está de acordo com os dados da literatura.

Santos e colaboradores, em estudo realizado num hospital pediátrico do Rio de Janeiro, encontraram a classificação de alto risco e idades mais jovens como fatores de risco para o desenvolvimento de reações relacionadas à infusão IV de L-ASP. Esses resultados diferem do que foi encontrado neste estudo, uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa em relação à frequência de reações e a idade e a classificação de risco dos pacientes. A linhagem da leucemia não esteve associada ao risco de reação no estudo de Santos e colaboradores, o que também pode ser observado no presente estudo. O estudo de Santos e colaboradores incluiu 119 pacientes e reações de hipersensibilidade alérgica foram suspeitas para 60,5% dos pacientes. Como limitações deste estudo, os autores trazem a natureza retrospectiva e o fato de que possivelmente nem todas as reações relatadas foram, de fato, reações de hipersensibilidade alérgica.¹⁸

O sexo foi associado a uma diferença significativa na frequência de reações alérgicas à L-ASP neste estudo. Pacientes do sexo masculino apresentaram maior frequência de reações quando comparados com pacientes do sexo feminino. Embora estudos não mostrem diferença entre o risco de reação alérgica à ASP entre pacientes do sexo masculino e feminino,^{15,16,18} altos níveis de anticorpos anti-asparaginase têm sido identificados em meninos.¹⁹

Os fatores relacionados ao tratamento também podem estar relacionados com o risco de desenvolvimento de reações alérgicas. Na maioria das administrações de ASP neste estudo, pode-se observar o uso de pré-medicação. O uso de corticóides e anti-histamínicos previamente à administração de ASP está associado a uma redução na taxa de reações. Embora o uso de pré-medicação possa reduzir os sintomas clínicos de hipersensibilidade, ela não impede a formação de anticorpos e inativação da ASP. Nesse sentido, o monitoramento da atividade da ASP tem papel fundamental na medida em que permite a identificação da inativação

da ASP mesmo quando o paciente não apresenta sinais clínicos de hipersensibilidade.^{8,9,11} Assim, não se recomenda a utilização de pré-medicação na ausência de verificação dos níveis de atividade da ASP.⁸ Não houve diferença significativa quanto ao uso de pré medicação entre os pacientes que apresentaram e os que não apresentaram reação à ASP.

Os corticóides, além de serem utilizados como pré-medicação, também podem ser utilizados concomitante às administrações de ASP, o que ocorre com frequência, devido a sua inclusão nos protocolos de tratamento para LLA. Neste estudo foi observado um alto percentual de corticóides em uso concomitante às administrações de ASP. Embora a diferença entre o uso de corticóides entre o grupo com reação e sem reação não tenha sido estatisticamente significativa ($p = 0,052$), o percentual de uso foi maior nos pacientes sem reação alérgica (uso de corticóides em 87,64% das administrações) em comparação com pacientes que apresentaram reação alérgica (70,59% das administrações). A literatura sugere taxas reduzidas de reações de hipersensibilidade quando os corticóides são utilizados.^{10,20} Entretanto, da mesma forma que a pré-medicação, o uso concomitante de corticóides pode mascarar os sinais clínicos da reação, mas ainda assim pode haver o desenvolvimento de anticorpos anti-asparaginase, o que reforça a importância do monitoramento da atividade deste medicamento.²¹

Observou-se neste estudo uma maior frequência de reações alérgicas em fases pós indução, o que vai ao encontro de outros estudos, que indicam que as reações são mais comuns nas fases pós indução, após períodos de tempo sem o uso da mesma.^{9,12} Em estudo conduzido por Woo e colaboradores, pacientes em uso de L-ASP desenvolveram reação alérgica após mediana de 11 doses, resultado semelhante ao presente estudo.²²

Com relação às diferentes apresentações comerciais de L-ASP, a Leuginase[®] esteve associada a uma maior frequência de reações, sendo que houve diferença estatisticamente significativa entre a Leuginase[®] e as demais apresentações, tanto na análise por número de administrações quanto na análise por paciente. Tal resultado pode sugerir que essa apresentação poderia ser fator de risco para o desenvolvimento de reações alérgicas. Zenatti e colaboradores, a partir da ausência de estudos clínicos acerca da Leuginase[®], avaliaram sua pureza, imunogenicidade e biodisponibilidade, em comparação com a Aginasa[®]. A análise de espectrometria de

massas mostrou presença de proteínas contaminantes, diferentes de *Escherichia coli*, que podem estar relacionadas com um aumento da imunogenicidade. Análises *in vivo* em camundongos mostraram biodisponibilidade plasmática três vezes menor para a Leuginase[®], bem como maior desenvolvimento de anticorpos anti-asparaginase, em comparação à Aginasa[®].²³

Estudo realizado por Ceconello e colaboradores avaliou os níveis de atividade da ASP para a Leuginase[®] e Aginasa[®], sendo que houve diminuição significativa da atividade da ASP em pacientes que receberam administração de Leuginase[®], em comparação com pacientes que receberam Aginasa[®]. Apenas cinco (3%) de 188 amostras de pacientes que receberam Leuginase[®] atingiram atividade de 0,1UI/mL ou mais.²⁴ Cabe salientar que, para pacientes que recebem doses múltiplas de L-ASP por semana, espera-se um nível de atividade de ASP $\geq 0,1$ UI/mL antes de cada dose administrada.⁸

Quanto à via de administração, estudos prévios apresentaram resultados de aumento da incidência de reações alérgicas após a administração IV da formulação nativa, L-ASP, em comparação com a via IM.^{25,26} Tradicionalmente, a L-ASP é administrada pela via IM, devido ao risco de reações alérgicas,²⁷ entretanto, nos últimos anos, a via IV vem sendo utilizada, uma vez que é menos dolorosa e reduz a ansiedade dos pacientes.²⁸ Neste estudo, devido aos protocolos de tratamentos utilizados na instituição no decorrer do período avaliado, houveram administrações pela via IV e IM. A via IV esteve associada com a ocorrência de reação, o que pode sugerir essa via como fator de risco para desenvolvimento de reações alérgicas. As reações cuja via de administração foi a IV apresentaram maior gravidade, em comparação com as reações pela via IM, resultado que foi estatisticamente significativo.

Para a PEG-ASP, uma metanálise mostrou diminuição de reações de hipersensibilidade quando a administração se dá pela via IM, em comparação com a via IV, em pacientes pediátricos em tratamento para LLA.²⁹ Não está claro qual a causa fisiológica dessa diferença na administração de PEG-ASP pela via IV ou IM. Farmacologicamente, não há diferença entre a administração IV e IM. É possível que diferenças no preparo do medicamento para a administração IV, como a diluição em soro fisiológico, tornem a administração pela via IV mais imunogênica.¹⁵

Em pacientes que apresentam reação à L-ASP, o tratamento pode ser seguido com a *Erwinia* ASP. Há reatividade cruzada entre anticorpos contra a L-ASP e sua forma peguilada, o que não se aplica à formulação derivada da *Erwinia*.³⁰ A conjugação da *Escherichia coli* com um polietilenoglicol, por sua vez, resulta numa formulação menos imunogênica e que pode ser administrada com menos frequência, devido ao maior tempo de meia vida. Esse fato, somado à descontinuação no fornecimento da L-ASP em alguns países, como nos Estados Unidos, tem resultado no uso da PEG-ASP como primeira linha em muitos protocolos pediátricos de LLA.^{11,21} Na instituição do presente trabalho, a partir de 2018, a L-ASP foi substituída pela PEG-ASP. Dessa forma, pacientes que estavam em tratamento, tiveram a L-ASP substituída pela PEG-ASP. Alguns pacientes que apresentaram reação à forma nativa também receberam PEG-ASP como alternativa enquanto a formulação derivada da *Erwinia* não estava disponível.

Ressaltam-se algumas limitações deste estudo, como o tamanho da amostra pequeno em comparação com outros estudos e o elevado número de pacientes excluídos do estudo. Como se trata de um estudo retrospectivo, em que as reações alérgicas foram identificadas pelo registro no prontuário, é possível que o número de reações esteja subestimado, principalmente no caso das reações alérgicas mais leves (graduação de 1 e 2). Também devido à natureza retrospectiva do estudo, tem-se a limitação do registro das informações em prontuário, podendo haver variações e inexatidão na documentação dos dados.

CONCLUSÃO

Neste estudo, o sexo masculino esteve associado com maior ocorrência de reações, quando comparado com o sexo feminino. A via de administração IV esteve associada com maior ocorrência de reações alérgicas e maior gravidade das reações, o que sugere cautela no uso dessa via como via preferida para a administração da L-ASP. Ainda, pode-se observar no estudo maior ocorrência de reações alérgicas quando a apresentação comercial de L-ASP Leuginase® foi utilizada. Esse fato reforça a importância do monitoramento da qualidade dos medicamentos.

Devido à elevada utilização de medicamentos pré-administração, sugere-se protocolos para o uso dos mesmos e monitoramento da atividade da ASP quando há uso de pré-medicação, a fim de otimizar os resultados obtidos com o uso da ASP, a qual apresenta papel central no tratamento da LLA.

Financiamento:

Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências de financiamento no setor público, comercial ou sem fins lucrativos.

Declaração de autoria:

Battistel AP participou do desenvolvimento do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados e elaboração do artigo. Rocha BS e Santos MT participaram da análise e interpretação dos dados e revisão do artigo. Michalowski MB coordenou o estudo, participou da análise e interpretação dos dados e revisão do artigo. Todos os autores aprovam a versão final a ser submetida.

REFERÊNCIAS

1. Egler RA, Ahuja SP, Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pharmacol Pharmacother.* 2016;7(2):62-71.
2. Rizzari C, Conter V, Stary J, Colombini A, Moericke A, Schrappe. Optimizing asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2013;25(1):S1-S9.
3. Schrey D, Borghorst S, Lanvers-Kaminsky C, Hempel G, Gerß J, Moricke A, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Asparaginase in the ALL-BFM 2000 Protocol Between 2000 and 2007. *Pediatr Blood & Cancer.* 2010. p. 952-58.

4. Zheng W, Ren H, Ke X, Xue M, Zhang Y, Xie Y, et al. PEG-asparaginase in BFM-90 regimen improves outcomes in adults with newly diagnosed lymphoblastic lymphoma. *Chin J Cancer Res.* 2017;29(1):66-74.
5. Muller HJ, Boss J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1998;28(2):97-113.
6. Andrade, AF, Borges KS, Silveira VS. Update on the Use of L-Asparaginase in Infants and Adolescent Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:95-100.
7. Avramis VI, Avramis EV, Hunter W, Melissa CL. Immunogenicity of Native or Pegylated E. coli and Erwinia Asparaginases Assessed by ELISA and Surface Plasmon Resonance (SPR-Biacore) Assays of IgG Antibodies (Ab) in Sera from Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Anticancer Res.* 2009;29: 299-302.
8. Van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, Baruchel A, Escherich G, Goulden N. et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica.* 2016;101(3):279-285.
9. Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(8):2273-80.
10. Burke MJ. How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. *Future Oncol.* 2014;10(16):2615-17.
11. Burke MJ, Rheingold SR. Differentiating hypersensitivity versus infusion-related reactions in pediatric patients receiving intravenous asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016;58(3):540-551.

12. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and Efficacy of L-Asparaginase Therapy in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(7):554-63.
13. National Cancer Institute (NCI). Risk Groups for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia [Internet]. Disponível em: https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/child-all-treatment-pdq#section/_26 [acesso em 02.11.18].
14. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE) [Internet]; 2017. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf [acesso em 11.11.18].
15. Petersen WC, Clark D, Senn SL, Cash T, Gillespie S, McCracken CE, et al. Comparison of Allergic Reactions to Intravenous and Intramuscular Pegaspargase in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31(4):311-17.
16. Abbott LS, Zakova M, Shaikh F, Shewaramani N, Punnett A, Dupuis LL. Allergic Reactions Associated with Intravenous Versus Intramuscular Pegaspargase: A Retrospective Chart Review. *Paediatr Drugs.* 2015;17(4):315-21.
17. Narta UK, Kanwar SS, Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of l-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;61(3):208-21.
18. Santos AC, Land MGP, Silva NP, Santos KO, Lima-Dellamora EC. Reactions related to asparaginase infusion in a 10-year retrospective cohort. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017;39(4):337-42.

19. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, Gaynon PS, Avramis IA, Sather H. et al. Asparaginase Antibody and Asparaginase Activity in Children With Higher-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia Children's Cancer Group Study CCG-1961. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26(4):217-26.
20. Land VJ, Sutow WW, Fernbach DJ, Lane DM, Williams TE. Toxicity of L-asparaginase in children with advanced leukemia. *Cancer.* 1972;30:339–47.
21. Hijika N, Van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;57(4):748-57.
22. Woo MH, Hak LJ, Storm MC, Evans WE, Standlund JT, Rivera GK. et al. Anti-asparaginase antibodies following E. coli asparaginase therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998;12:1527–33.
23. Zenatti PP, Migita NA, Cury NM, Mendes-Silva RA, Gozzo FC, Campos-Lima PO. et al. Low Bioavailability and High Immunogenicity of a New Brand of E. coli L-Asparaginase with Active Host Contaminating Proteins. *EBioMedicine.* 2018;30:158-66.
24. Cecconello DK, Werlang ICR, Alegretti AP, Hahn MC, Magalhaes MR, Battistel AP. et al. Monitoring asparaginase activity in middle-income countries. *Comment. Lancet Oncol.* 2018.
25. Nesbit M, Chard R, Evans A, Karon M, Hammond GD. Evaluation of intramuscular versus intravenous administration of L-asparaginase in childhood leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1979;1(1):9-13.

26. Evans WE, Tsiatis A, Rivera G, Murphy SB, Dahl GV, Denison M , et al. Anaphylactoid reactions to Escherichia coli and Erwinia asparaginase in children with leukemia and lymphoma. *Cancer*. 1982;49(7):1378-82.
27. Place AE, Stevenson KE, Vroomann LM, Harris MH, Hunst SK, O'Brien JE, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1677-90
28. August KJ, Miller WP, Dalton A, Schinnick S. Comparison of Hypersensitivity Reactions to PEG-Asparaginase in Children After Intravenous and Intramuscular Administration. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(7):283-6.
29. Hasan, H, Shaikh OM, Rassekh SR, Howard AF, Goddard K. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis and systematic review. *Pediatr Blood & Cancer*. 2016;64(1):81-8.
30. Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, Bodalski J, Młynarski W. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different l-asparaginase preparations. *Clin Exp Med*. 2009;9(2):113-6.

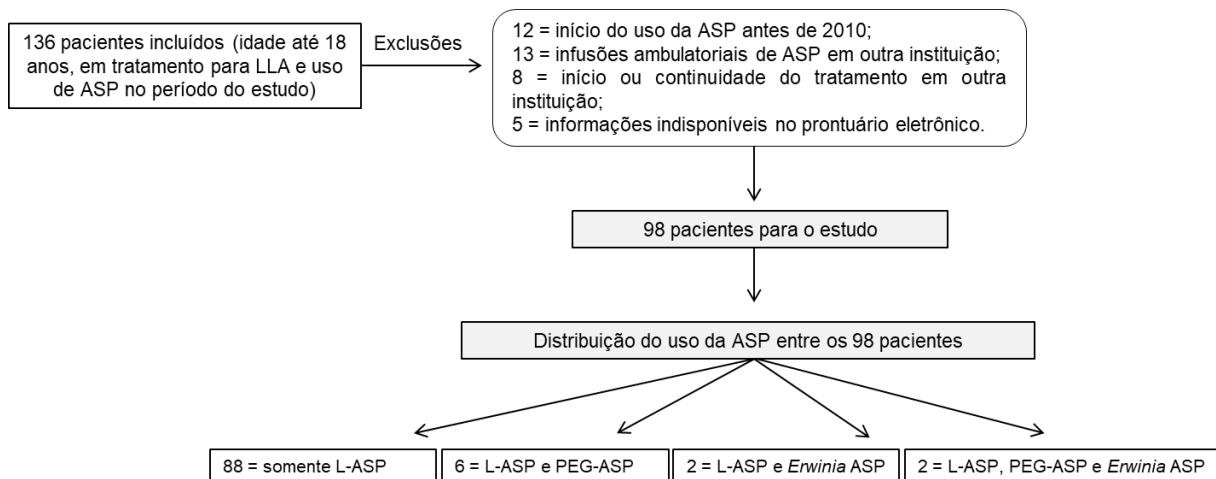


Figura 1. Pacientes selecionados para o estudo e distribuição do uso da ASP entre os pacientes.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes.

Características	Todos	Sem reação alérgica	Reação alérgica	p-valor
Variável contínua: mediana (intervalo interquartil)				
Idade ao diagnóstico (anos)	4,5 [3,0; 8,25]	4,0 [2,75; 8,25]	5,0 [4,0; 8,5]	0,406
Variáveis categóricas: n (%)				
Sexo				
Masculino	60 (61,2)	45 (54,9)	15 (93,8)	0,008
Feminino	38 (38,7)	37 (45,1)	1 (6,3)	
Diagnóstico				
LLA B	86 (88,7)	72 (87,1)	14 (87,5)	>0,999
LLA T	11 (11,3)	9 (11)	2 (12,5)	
Classificação de risco da leucemia (NCI)				
Baixo risco	61 (62,9)	51 (62,2)	10 (62,5)	>0,999
Alto risco	36 (37,1)	30 (36,6)	6 (37,5)	
Uso concomitante de corticóides - administrações totais de ASP				
Sim	1331 (87,45)	1319 (87,64)	12 (70,59)	0,052
Não	191 (12,55)	186 (12,36)	5 (29,41)	
Uso de pré medicação - administrações totais de ASP				
Sim	1192 (78,89)	1176 (78,71)	16 (94,12)	0,145
Não	319 (21,11)	318 (21,29)	1 (5,88)	

*p-valor foi calculado usando teste de Mann-Whitney (idade); χ^2 de Yates (sexo, classificação de risco NCI da leucemia) e teste exato de Fisher (tipo de leucemia, uso concomitante de corticóides e pré medicação).

Tabela 2. Frequência de reação alérgica em pacientes com administração de L-ASP pela via IV, IM ou IV e IM (n = 98).

Via de administração	n (%)	Reações alérgicas (%)	p-valor*
IV	22 (22,4)	10 (62,5)	<0,001
IM	48 (49)	0	
IV e IM	28 (28,6)	6 (37,5)	

*p-valor foi calculado usando o teste exato de Fisher.

Tabela 3. Frequência de reação alérgica às diferentes apresentações comerciais de L-ASP por paciente e por número de administrações.

Tipo de L-asparaginase	TOTAL	Reação alérgica	<i>p</i> -valor*	
	n	n (%)		
Análise por paciente (n=98)				
Elspar	29	4 (13,8)	a	0,0009
Aginasa	44	4 (9,1)	a	
Leuginase	9	6 (66,7%)	b	
Elspar e Aginasa	10	0	a	
Leuginase e Aginasa	6	2 (33,3%)	ab	
Análise por administração (n=1457)				
Elspar	457	4 (0,87)	a	0,0003
Aginasa	853	5 (0,59)	a	
Leuginase	157	8 (5,10)	b	

* *p*-valor foi calculado usando teste de χ^2 .

letras distintas representam % estatisticamente diferentes, usando a análise de resíduo padronizado ajustado.

Material suplementar:

Tabela. Características dos pacientes com reação alérgica à L-Asparaginase.

Paciente	Via de administração	Nome comercial	Sexo	Idade ao diagnóstico (anos)	Tipo de leucemia	Classificação de risco	Protocolo de tratamento	Fase de tratamento	Uso concomitante de corticóide	Uso de pré medicação	Grau reação alérgica*1	Número de doses prévias à reação alérgica*2	Tempo até a reação alérgica (meses)*3
1	IV	Elspar	Masculino	3	LLA B	Alto	BFM 95	Reindução	Sim	Sim	*4	9	7
2	IV	Elspar	Masculino	10	LLA B	Alto	BFM 95	Reindução	Sim	Sim	3	12	6
3	IM	Elspar	Masculino	4	LLA B	Baixo	BFM 95	Reindução	Sim	Sim	2	11	7
4	IV	Elspar	Masculino	5	LLA B	Baixo	BFM 95	Intensificação	Não	Sim	3	9	1
5	IV	Aginasa	Masculino	4	LLA B	Alto	BFM 2002	Reindução	Sim	Sim	3	16	10
6	IV	Aginasa	Masculino	9	LLA B	Baixo	BFM 2002	Reindução	Sim	Sim	2	9	5
7	IV	Aginasa	Masculino	6	LLA T	Alto	BFM 2009	AR2*7	Não	Sim	3	10	4
8	IM	Aginasa	Masculino	2	LLA B	Baixo	BFM 2009	Reindução	Sim	Sim	2	9	5
9a*5	IV	Aginasa	Masculino	7	LLA T	Baixo	BFM 2009	Indução	Sim	Sim	3	2	0,1
9b*6	IV	Leuginase						Indução	Sim	Sim	3	3	0,1
10	IV	Leuginase	Feminino	11	LLA B	Alto	BFM 2009	AR1*8	Não	Sim	3	9	3
11	IV	Leuginase	Masculino	14	LLA B	Alto	BFM 2009	Indução	Sim	Sim	3	7	0,5
12	IV	Leuginase	Masculino	5	LLA B	Baixo	BFM 2009	AR1	Não	Sim	3	12	5
13	IV	Leuginase	Masculino	5	LLA B	Baixo	BFM 2009	AR3*9	Sim	Sim	3	11	4
14	IV	Leuginase	Masculino	5	LLA B	Baixo	BFM 2009	AR3	Não	Sim	3	11	4
15	IV	Leuginase	Masculino	2	LLA B	Baixo	BFM 2009	Reindução	Sim	Sim	3	9	5
16	IV	Leuginase	Masculino	4	LLA B	Baixo	BFM 2009	Reindução	Sim	Não	3	12	5

*1 Grau reação alérgica = grau da reação alérgica de acordo com o CTCAE versão 5.0; *2 Número de doses prévias à reação alérgica = número total de doses recebidas anteriormente e incluindo a dose em que foi observada reação alérgica; *3 Tempo até a reação alérgica = tempo desde a primeira administração de L-asparaginase até a reação alérgica; *4 Devido à indisponibilidade de informações no prontuário, não foi possível classificar a reação; *5 Primeira reação do paciente 9 identificada pela letra "a"; *6 Segunda reação do paciente 9 identificada pela letra "b"; *7 AR2 = bloco alto risco 2; *8 AR1 = bloco alto risco 1; *9 AR3 = bloco alto risco 3.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise retrospectiva dos pacientes em tratamento para LLA e que fizeram uso da asparaginase no período do estudo, pode-se obter a frequência das reações alérgicas à asparaginase na população do estudo, bem como possíveis fatores de risco para a ocorrência de reações foram identificados.

Fatores relacionados com o tratamento, como o uso de pré-medicação, também foram avaliados e, devido ao elevado número de administrações de ASP com uso de pré-medicação, sugere-se protocolos para o seu uso, bem como a implantação do monitoramento da atividade da ASP, projeto que já está em andamento na instituição. Tais medidas têm importância a fim de otimizar o uso da ASP, que apresenta papel central no tratamento da LLA, para que se obtenham, por fim, melhores resultados no tratamento dos pacientes.

O estudo em questão teve como limitações o tamanho da amostra e o número de pacientes excluídos. Por ser um estudo de natureza retrospectiva, tem-se como limitação os registros nos bancos de dados, que nem sempre trazem de forma aprofundada e clara dados que são importantes para a pesquisa. Ainda, tem-se como limitação a inexatidão e variação na documentação dos dados.

O trabalho em questão, que é uma exigência para a conclusão da Residência Multiprofissional e em Área Profissional da Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, assim como outros que já foram e que vem sendo desenvolvidos na oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas pela equipe assistencial, busca através da pesquisa qualificar o atendimento prestado aos pacientes.

A execução do trabalho contribuiu para a formação em serviço, permitindo a aproximação da prática com a teoria e um aprofundamento científico em relação à temática do estudo.

REFERÊNCIAS

American Cancer Society. **Leukemia in Children**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children.html>> Acesso em 28 out. 2017.

ANDRADE, A. F.; BORGES, K. S.; SILVEIRA, V. S. Update on the Use of L-Asparaginase in Infants and Adolescent Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. **Clinical Medicine Insights: Oncology**. v. 8, p.95-100, jan. 2014.

ASSELIN, B. L. et al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. **Journal Of Clinical Oncology**, v. 11, n. 9, p.1780-1786, set. 1993.

ASSELIN, B; RIZZARI, C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. **Leukemia & Lymphoma**. v. 56, n. 8, p.2273-2280, 11 mar. 2015.

AVRAMIS V. I. et al. Immunogenicity of Native or Pegylated E. coli and Erwinia Asparaginases Assessed by ELISA and Surface Plasmon Resonance (SPR-Biacore) Assays of IgG Antibodies (Ab) in Sera from Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). **Anticancer Research**. v. 29, p. 299-302, 2009.

BURKE, M. J. How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. **Future Oncol**. v. 10, n. 16, p. 2615-2617, 2014.

BURKE, M. J.; RHEINGOLD, S. R. Differentiating hypersensitivity versus infusion-related reactions in pediatric patients receiving intravenous asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia & Lymphoma**. v. 58, n. 3, p.540-551, 22 ago. 2016.

CAPIZZI, R. L. et al. L-Asparaginase: Clinical, Biochemical, Pharmacological, and Immunological Studies. **Annals of Internal Medicin**. v. 74, n. 6, p. 893-901, jun. 1971

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: 2017 (v 5.0: November 27, 2017). U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, **National Institutes of Health, National Cancer Institute**. Disponível em <https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf> Acesso em 05 out. 2018.

EGLER, R. A.; AHUJA S. P.; MATLOUB Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**. v. 7, n. 2, p. 62-71, abr.-jun. 2016.

HASAN, H. et al. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis and systematic review. **Pediatric Blood & Cancer**. v. 64, n. 1, p.81-88, 31 ago. 2016.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Tratamento do câncer**. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento>> Acesso em 28 set. 2017

KIDD, J. G. Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum—course of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given guinea pig serum or rabbit serum. **The Journal of Experimental Medicine**. v. 98, p. 565-582, 30 jul. 1953.

MULLER H. J.; BOSS J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**. v. 28, n. 2, p. 97-113, 1998.

NARTA, U. K.; KANWAR, S. S.; AZMI, W. Pharmacological and clinical evaluation of l-asparaginase in the treatment of leukemia. **Critical Reviews In Oncology/hematology**. v. 61, n. 3, p.208-221, mar. 2007.

PETERSEN, William C. et al. Comparison of Allergic Reactions to Intravenous and Intramuscular Pegaspargase in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. **Pediatric Hematology And Oncology**, [s.l.], v. 31, n. 4, p.311-317, 5 fev. 2014.

PIDAPARTI, M.; BOSTROM, B. Comparison of allergic reactions to pegasparaginase given intravenously versus intramuscularly. **Pediatric Blood & Cancer**. v. 59, n. 3, p.436-439, 20 out. 2011.

PUI, CH.; ROBISON, L. L.; LOOK, A. T. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**. v. 371, p. 1030-1043, 22 mar. 2008.

RAETZ, E. A.; SALZER, W. L. Tolerability and Efficacy of L-Asparaginase Therapy in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. **J Pediatr Hematol Oncol**. v. 32, n. 7, 554-563, out. 2010.

RIZZARI, C. et al. Optimizing asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. **Current Opinion In Oncology**. v. 25, p.S1-S9, fev. 2013.

SCHRAPPE M. et al. Protocol ALL IC-BFM 2009. **International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia**. Final Version of Therapy Protocol, ago. 2009.

SCHREY, D. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Asparaginase in the ALL-BFM 2000 Protocol Between 2000 and 2007. **Pediatr Blood & Cancer**. p.952-958, jan. 2010.

SLUIS, I. M. van Der et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. **Haematologica**. v. 101, n. 3, p.279-285, 29 fev. 2016.

SWEEMAN S (Ed), **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version, Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com>. Acesso em: 21 set. 2017.

ZALEWSKA-SZEWCZYK, B. et al. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. **Clinical And Experimental Medicine**. v. 9, n. 2, p.113-116, 30 jan. 2009.

ZHENG, W. et al. PEG-asparaginase in BFM-90 regimen improves outcomes in adults with newly diagnosed lymphoblastic lymphoma. **Chinese Journal Of Cancer Research**,. v. 29, n. 1, p.66-74, jan. 2017.