

Reações adversas ao medicamento L-asparaginase em pacientes oncopediátricos

Adverse reactions to L-asparaginase in oncopediatric patients

Khrisna Fiuza Barbosa^{1*} 

Rosa Malena Fagundes Xavier¹ 

Martamaria de Souza Ferraz
Ribeiro^{II} 

Maria Teresita Bendicho^I 

RESUMO

Introdução: Reação adversa a medicamento (RAM) é definida como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas no ser humano. **Objetivo:** Descrever as reações adversas ao medicamento L-asparaginase, desenvolvidas por pacientes oncopediátricos, acompanhados pelo serviço de Farmácia Clínica, em um hospital filantrópico, de Salvador, Bahia, Brasil. **Método:** Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, descritivo, no qual foi realizada análise de nove prontuários eletrônicos dos pacientes oncopediátricos, em uso de L-asparaginase no período de junho de 2017 a fevereiro de 2018. **Resultados:** Entre os pacientes, 66,7% pertenciam ao sexo masculino e 55,6% apresentavam idade \leq 5 anos. A Leucemia Linfóide Aguda foi o diagnóstico de todos os pacientes. Sessenta e sete vírgula sete por cento (66,7%) do grupo de estudo apresentou algum tipo de reação adversa, sendo prurido a mais frequente (36%) e, em 66,7% das situações, o medicamento foi suspenso. Todas as reações foram notificadas. **Conclusões:** Os resultados sugerem que é necessária uma atenção especial aos pacientes oncopediátricos, visto que a possibilidade de ocorrer reações adversas a medicamento é mais elevada. Com a atuação do farmacêutico nos centros de alta complexidade em oncologia, é possível desenvolver estratégias e promover ações para prevenir ou minimizar a ocorrência desses eventos adversos, durante a terapia antineoplásica.

PALAVRAS-CHAVE: L-Asparaginase; Leuginase; Oncopediátricos; Leucemia Linfoblástica Aguda; Farmacovigilância

ABSTRACT

Introduction: Adverse drug reaction (ADR) is defined as “any harmful or undesirable and unintended response occurring with medicaments at doses usually employed in humans”. **Objective:** To describe the adverse reactions to L-asparaginase, developed by oncopediatric patients, accompanied by the Pharmacy Clinic service, in a philanthropic hospital, in Salvador, Bahia, Brazil. **Method:** This is a cross-sectional, retrospective, descriptive study, in which an analysis of nine electronic medical records of oncopediatric patients was performed using L-asparaginase from June 2017 to February 2018. **Results:** Among the patients, 66.7% were male and 55.6% were aged \leq 5 years. Acute lymphoid leukemia was the diagnosis of all patients. 66.7% of the study group presented some type of adverse reaction, pruritus being the most frequent (36%) and in 66.7% of the situations, the drug was suspended. All reactions were reported. **Conclusions:** The results suggest that special attention is needed in oncopediatric patients, since the possibility of adverse drug reactions is higher. With the performance of the pharmacist in centers of high complexity in Oncology, it is possible to develop strategies and promote actions to prevent or minimize the occurrence of these adverse events during antineoplastic therapy.

¹ Universidade do Estado da Bahia(UNEB), Salvador, BA, Brasil

^{II} Hospital Santa Izabel, Salvador, BA, Brasil

* E-mail: khris.fb@gmail.com

Recebido: 30 mar 2019
Aprovado: 14 maio 2019

KEYWORDS: L-Asparaginase; Leuginase; Oncopediatrics; Acute Lymphoblastic Leukemia; Pharmacovigilance



INTRODUÇÃO

Reação adversa a medicamento (RAM) é definida como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou modificação de funções fisiológicas”¹. Pode ocorrer em maior ou menor grau, precoce ou tardiamente, de forma aguda ou crônica, dependente de fatores individuais dos pacientes, tempo de exposição e da concentração plasmática da droga².

Os medicamentos no público infanto-juvenil devem ser administrados de forma cautelosa, devido à dificuldade de encontrar informações precisas sobre a farmacoterapia para essa população específica. A infância constitui um grupo heterogêneo de idades que pode apresentar comportamento farmacocinético imprevisível, e somente uma pequena parcela dos medicamentos utilizados nesses indivíduos foram submetidos a rigorosos estudos clínicos³.

O uso de antineoplásicos, presentes em protocolos terapêuticos destinados ao câncer infantil, como a L-asparaginase no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA), a qual representa, aproximadamente, 30% de todas as neoplasias na infância, está associado com o desenvolvimento das reações de hipersensibilidade, em consequência da agressividade e período prolongado de tratamento⁴.

A L-asparaginase é um agente padrão nos protocolos realizados em pacientes pediátricos com diagnóstico de LLA⁵. Corresponde à primeira enzima com atividade antileucêmica, responsável por promover a morte de células malignas mediante a clivagem enzimática do aminoácido L-asparagina circulante em ácido aspártico e amônia, devido à incapacidade das mesmas na produção desse composto^{6,7}. Estudos apontam que há a ocorrência de reações adversas (RA) relacionadas a esse medicamento em 30% a 60% dos casos, embora não exista um percentual definido para o desenvolvimento desses eventos adversos⁸.

Os dados obtidos nesta avaliação visam contribuir para o esclarecimento acerca das reações apresentadas e melhoria no plano de cuidado em pacientes pediátricos oncológicos. Assim, o objetivo do presente trabalho foi descrever as RA à L-asparaginase, desenvolvidas por pacientes oncopediátricos, acompanhados pelo serviço de Farmácia Clínica, em um hospital filantrópico, de Salvador, Bahia, Brasil.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, descritivo, visando analisar as RA ocorridas em pacientes oncopediátricos, em uso de L-asparaginase (Leuginase), do serviço de Farmácia Clínica, no setor de Oncologia, em um hospital filantrópico, localizado em Salvador, Bahia, Brasil, no período de junho de 2017 a fevereiro de 2018.

Os dados foram coletados a partir de prontuários eletrônicos, que permitiram a avaliação de 28 registros, dos quais nove

pacientes oncopediátricos estavam realizando protocolo de tratamento contendo L-asparaginase e na faixa etária de 0-19 anos, no período estabelecido para a pesquisa. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos sob o parecer de nº 2.750.248.

RESULTADOS

De acordo com os resultados obtidos, dos nove pacientes identificados, 66,7% pertenciam ao sexo masculino e 33,3% ao feminino. Ao avaliar a idade, houve a divisão em dois grupos: ≤ 5 anos (55,6%) e > 5 anos (44,4%). Quanto à etnia, cerca de sete (77,8%) eram declarados pardos. Em relação à localização do domicílio, 22,2% dos pacientes residiam em Salvador e os demais em outras cidades da Bahia (Tabela 1).

Quanto ao diagnóstico primário, a LLA prevaleceu nestes pacientes, sendo oito (88,9%) da linhagem de células B (Tabela 2). Além disso, foi classificada, segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), representando o grupo C91.0. Os protocolos quimioterápicos propostos, também, estão descritos na Tabela 2, destaque para o GBTLI-2009 como linha de tratamento mais prescrita.

Em relação às RA com a presença da L-asparaginase, ocorreram em seis (66,7%) pacientes. A causalidade foi determinada em todos os casos, por meio da aplicação do algoritmo de Naranjo, que é uma ferramenta composta por dez perguntas, cuja finalidade é classificar as RA a medicamentos em categorias de probabilidade: definida, provável, possível ou duvidosa⁹. Durante a avaliação, as reações identificadas foram consideradas como possíveis, de acordo com o *score* obtido. Os tipos de reações e a frequência das mesmas estão apresentadas no Gráfico. De forma isolada, verificou-se prurido em quatro (36%) pacientes e urticária em três (27%).

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes em uso de L-asparaginase (Leuginase).

Caraterísticas sociodemográficas	n	%
Sexo		
Feminino	3	33,3
Masculino	6	66,7
Naturalidade		
Salvador	2	22,2
Outras cidades	6	66,7
Não relatada	1	11,1
Etnia		
Parda	7	77,8
Negra	1	11,1
Não relatada	1	11,1
Idade		
≤ 5 anos	5	55,6

n: número absoluto.



Tabela 2. Tipo de leucemia linfoblástica aguda e protocolos de tratamento presentes no estudo.

Características clínicas	n	%
Linhagem celular (imunofenotipagem)		
Precursor B	8	88,9
Precursor T	1	11,1
Protocolo quimioterápico		
BFM-2002	2	22,2
BFM-2009	1	11,1
GBTLI-99	1	11,1

n: número absoluto.

Todos os eventos foram investigados pelo farmacêutico, com base no guia para notificação de RA em Oncologia, desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (SOBRAFO) juntamente com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)⁹, e considerados como reação infusional alérgica de grau 2 (nível moderado). Nesses casos, a infusão é interrompida e há o tratamento sintomático, seguido de resposta rápida do paciente. Posteriormente, realizou-se a notificação dos casos à Anvisa, por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), responsável por receber ocorrências de eventos adversos, incidentes e queixas técnicas.

A via de administração foi outro fator avaliado, com mais eventos adversos na via endovenosa, quatro (66,7%), quando comparada a via intramuscular dois (33,3%). Em 66,7% das situações, houve a suspensão da L-asparaginase, não expondo mais o paciente ao medicamento.

DISCUSSÃO

A L-asparaginase é um importante componente para o tratamento da LLA em pacientes oncopediátricos e seu uso envolve a combinação com outros agentes incluindo metotrexato, doxorubicina, vincristina, prednisona, citarabina, ciclofosfamida, mercaptopurina, entre outros medicamentos, em suas respectivas etapas da linha de tratamento^{6,7,10}.

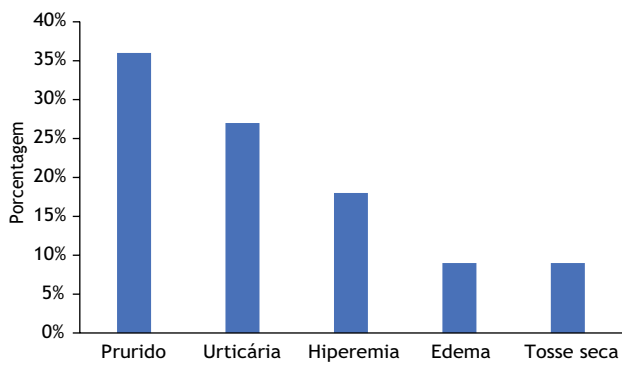


Gráfico. Percentual de paciente em uso de Leuginase que apresentaram reações adversas.

Em relação aos pacientes do estudo, foi evidenciado o predomínio do sexo masculino (66,7%) e pacientes com idade ≤ 5 anos (55,6%). Esses dados corroboram com a literatura, já que em outro estudo, a LLA apresentou incidência maior em crianças com idade entre 2 a 5 anos, cerca de 80%, e o predomínio do sexo masculino foi de 56,3%¹¹.

A LLA pode ser classificada segundo o imunofenótipo, ou seja, quanto a expressão de antígenos específicos (*clusters designations* - CD) em populações celulares de interesse (linhagem B ou T), a partir das características imunofenotípicas dos linfoblastos¹¹. No presente estudo, 88,9% das leucemias foram do tipo B. Segundo a literatura¹², aproximadamente 85% dos casos de LLA correspondem aos progenitores das células B. A identificação dos subtipos imunofenotípicos auxilia diretamente no prognóstico e tratamento dos pacientes, considerando, também, a idade e alterações citogenéticas presentes. Anormalidades genéticas favoráveis associadas com precursores B envolvem a hiperdiploidia (mais de 50 cromossomos) e a fusão TEL-AML1 ou t (12:21). A primeira provoca maior sensibilidade dos blastos à quimioterapia; já na segunda, pacientes são altamente sensíveis à asparaginase por razões ainda desconhecidas¹³. Não é possível analisar estes marcadores e a cura dos pacientes, devido ao estudo ser transversal e não de coorte, considerado o mais adequado para essa finalidade.

A definição dos protocolos terapêuticos para cada paciente envolve diversos fatores, desde as características do indivíduo ao estágio da doença, quanto maior for o risco para ocorrência de recidiva, mais intensivo será o tratamento. A pesquisa identificou quatro tipos diferentes de protocolos: GBTLI-2009, GBTLI-99, BFM-2002 e BFM-2009, com maior frequência para o GBTLI-2009.

O Grupo Brasileiro Cooperativo para tratamento de Leucemia na Infância (GBTLI) é dividido em dois grupos: baixo risco e alto risco, considerando a idade do paciente, leucometria inicial, se possui ou não translocações genéticas e contagem de leucócitos no sangue periférico no 8º dia após o início da quimioterapia¹⁴. No Berlim-Frankfurt-Munich (BFM), há a estratificação dos pacientes segundo grupo de risco (baixo, intermediário e alto) e fatores como: idade, envolvimento inicial do Sistema Nervoso Central, contagem inicial de leucócitos, presença de alterações cromossômicas, entre outros fatores¹⁵. Portanto, ambos podem ser designados para pacientes em diferentes estágios da doença.

O longo período de tratamento e os esquemas posológicos intermitentes representam riscos aos pacientes, principalmente se forem pediátricos, nos quais o organismo ainda está em fase de maturação. Dos pacientes envolvidos na pesquisa, 66,7% desenvolveram algum tipo de RA durante o uso da L-asparaginase, em concordância com outros estudos¹⁶, cujo percentual observado foi 60,5%. A toxicidade clínica relacionada ao uso da L-asparaginase resulta de sua antigenicidade como proteína estranha e da inibição da síntese de proteínas^{6,7}.

As RA identificadas, durante a pesquisa, foram: urticária (33,3%), edema (11,1%), prurido (44,4%), tosse seca (11,1%) e hiperemia (22,2%). As reações de hipersensibilidade relacionadas à



L-asparaginase variam em gravidade, desde eritema transitório localizado e erupção cutânea no local da injeção até anafilaxia aguda com risco de vida. Os sintomas mais comuns são: dor, sensibilidade, inchaço e eritema no local da injeção, quando administrados por via intramuscular, e dispneia, broncoespasmo, prurido, erupção cutânea e urticária, por via intravenosa¹⁷.

A via de administração é outro aspecto importante que deve ser avaliado com cuidado durante a administração de um medicamento. A via endovenosa esteve presente em 66,7% dos casos de RA, em comparação com a via intramuscular. Outros estudos¹⁸ relataram que, inicialmente, havia a associação da L-asparaginase por via intravenosa e aumento na incidência de reações de hipersensibilidade, porém, nos últimos anos, outros resultados¹⁹ estão sendo encontrados: um percentual de 23,7% de RA com L-asparaginase por via intravenosa, envolvendo 76 pacientes pediátricos, ou seja, menos da metade da populada estudada.

A presença do farmacêutico na equipe multidisciplinar visa oferecer uma assistência mais qualificada ao paciente, visto que esse profissional, em seu conjunto de ações com foco integrado ao paciente, atua para evitar ou minimizar ao máximo os problemas relacionados a farmacoterapia, principalmente na terapia antineoplásica e com pacientes do público infanto-juvenil, em virtude do potencial maior de risco para desenvolver RA, seja pela imaturidade fisiológica ou agressividade do tratamento proposto²⁰.

Nesse contexto, o farmacêutico, ao aplicar as ferramentas da Farmacovigilância, tem contribuído de forma fundamental para a detecção de RA a medicamentos e fatores de riscos para o surgimento das mesmas, além de colaborar para o desenvolvimento

de ações que visem prevenir a ocorrência desses eventos, com o objetivo de oferecer um tratamento mais seguro ao paciente oncopediátrico⁸.

A notificação de todas as RAM ao órgão responsável, mesmo sendo de grau moderado, contribui diretamente para a avaliação da fase pós-comercialização do medicamento L-asparaginase (Leuginase), da empresa Beijing/Xetley, pois ainda estava em processo de aprovação junto a Anvisa²¹ e por esse motivo apontava a necessidade de realizar uma vigilância maior no período de uso dessa terapia específica pelos pacientes, a fim de identificar precocemente quaisquer problemas relacionados a mesma.

CONCLUSÕES

A L-asparaginase é um componente fundamental no tratamento de pacientes oncopediátricos, diagnosticados com LLA, porém as RA provocadas pelo medicamento podem inviabilizar seu uso.

A notificação das RA à Vigilância Sanitária contribui para um acompanhamento mais qualificado do medicamento na fase pós-comercialização e, conseqüentemente, na melhoria dos medicamentos por parte da indústria farmacêutica, considerando que, quanto maior for o número de notificações por instituições diferentes, maior será o percentual de informações alcançados, sendo, assim, possível identificar a necessidade de serem realizadas modificações para melhoria do processo. Por outro lado, o relato da ocorrência das RAM, principalmente quando há escassez de informações na literatura, pode contribuir para o conhecimento das equipes de saúde e, até mesmo, gerar posteriores metanálises.

REFERÊNCIAS

1. Cazé MO, Rocha BS, Santos MT, Machado FR, Fumegalli G, Locatelli DL et al. Reações adversas a medicamentos em unidade de oncologia pediátrica de hospital universitário. Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo. 2015;6(3):34-8.
2. Bertolazzi LG, Lanza MVC, Bitencourt EC, Canille RMS, Pereira LPS, Oliveira KA et al. Incidência e caracterização de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em hospital sentinela. Arq Cienc Saude. 2015;22(3):84-90. <https://doi.org/10.17696/2318-3691.22.3.2015.107>
3. González C. Farmacología del paciente pediátrico. Rev Med Clin Condes. 2016;27(5):652-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.09.010>
4. Sampaio GC. Estudo de utilização de medicamentos antieméticos no serviço de oncologia pediátrica de um hospital do sul do Brasil [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014.
5. Piatkowska-Jakubas B, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Adamczyk-Cioch M, Czyz A, Lech-Maranda E et al. Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the polish adult leukemia group. Pol Arch Med Wewn. 2008;118(11):664-9. <https://doi.org/10.20452/pamw.518>
6. El-naggar NE, El-ewas SM, El-shweihy NM. Microbial L-asparaginase as a potential therapeutic agent for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: the pros and cons. Int J of Pharmacol. 2014;10(4):182-99. <https://doi.org/10.3923/ijp.2014.182.199>
7. Chabner BA, Bertino J, Cleary J, Ortiz T, Lane A, Supko JG et al. Agentes citotóxicos. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12a ed. Porto Alegre: AMGH; 2012. p. 1677-729.
8. Huynh VT, Bergeron S. Asparaginase toxicities: identification and management in patients with acute lymphoblastic leukemia. Clin J Oncol Nurs. 2017;21(5): 248-59. <https://doi.org/10.1188/17.CJON.E248-E259>
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Guia para notificação de reações adversas em oncologia. São Paulo: Conectfarma, 2011.
10. Einsfeldt K. Desenvolvimento de uma nova L-Asparaginase recombinante de *Zymomonas mobilis* para aplicação como biofármaco [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2014.
11. Pezzini TJ, Castro FS. Alterações hematológicas na leucemia linfóide aguda (LLA). Rev Estudos Vida Saude. 2014;41(4):767-76. <https://doi.org/10.18224/est.v41i4.3678>



12. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):47-60. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.004>
13. Hamerschlag N. Leukemia: genetics and prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4 Suppl.):552-57. <https://doi.org/10.2223/JPED.1785>
14. Cavalcante MS, Rosa ISS, Torres F. Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. *Rev Cient FAEMA*. 2017;8(2):151-64. <https://doi.org/10.31072/rcf.v8i2.578>
15. Laks D, Longhi F, Wagner MB, Garcia PCR. Avaliação da sobrevivência de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munich. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(2):149-58. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000200010>
16. 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. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.08.002>
17. Lenz H. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007;12(5):601-9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-601>
18. Burke MJ, Rheingold SR. Differentiating hypersensitivity versus infusion related reactions in pediatric patients receiving intravenous asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(3):540-51. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1213826>
19. Muller HJ, Beier R, Loning L, Blutters-Sawatzki R, Dorffel W, Maass E et al. Pharmacokinetics of native *Escherichia coli* asparaginase (Asparaginase medac) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment. *Br J Haematol*. 2001;114(4):794-99. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03009.x>
20. Santos SLF, Alves HHS, Pessoa CV, Saraiva HSTT, Barros KBNT. Evidências do cuidado farmacêutico na prática clínica da oncologia. *Rev Fac Cienc Med Sorocaba*. 2018;20(2):77-81. <https://doi.org/10.23925/1984-4840.2018v20i2a4>
21. Moraes R. Justiça federal proíbe compra e uso de Leuginas da China em toda a rede SUS. G1. 25 set 2017 [acesso 10 maio 2018]. Disponível em: <https://g1.globo.com/distrito-federal/noticia/justica-federal-proibe-compra-de-leuginase-da-china.ghtml>

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada. Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.