



## ***L-Asparaginase no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda***

Pedro José Targino Ribeiro<sup>1</sup>, Monique Andrade Holanda<sup>2</sup>, Caio Vinicius Do Nascimento Araújo<sup>3</sup>, Pedro Mariano Andrade Alves<sup>4</sup>, Andressa Nagly Josino Bezerra Herculano<sup>5</sup>, Pedro Arthur Mendes Freitas<sup>6</sup>, Mikaelly Gomes Da Frota<sup>7</sup>, Clodoaldo De Oliveira Cruz<sup>8</sup>, Rafael Dias Moura<sup>9</sup>, Diego Magalhães Timbo<sup>10</sup>, José Ribeiro De Albuquerque Neto<sup>11</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n8p239-254>

Artigo recebido em 27 de Junho e publicado em 07 de Agosto de 2025

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

A L-asparaginase é um componente crucial no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA), principalmente em crianças, devido à sua capacidade de destruir células leucêmicas. No entanto, o seu uso é acompanhado por desafios, como a ocorrência de reações de hipersensibilidade, neurotoxicidade e toxicidade hepática, que podem comprometer a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes. Objetivo: Investigar a eficácia e segurança da L-asparaginase em diferentes faixas etárias, considerando as inovações e desafios no seu uso, bem como as perspectivas futuras para o tratamento da LLA. Metodologia: Revisão integrativa da literatura, buscando artigos publicados nos últimos 5 anos, em português e inglês, na base de dados PubMed. Resultados: A análise dos estudos revelou que diferentes formulações da enzima, como a pegaspargase e a asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi*, têm sido desenvolvidas para reduzir a toxicidade e aumentar a eficácia. Além disso, o monitoramento dos níveis plasmáticos da enzima e a busca por novas abordagens terapêuticas, como a terapia combinada e a farmacologia de sistemas de células únicas, são estratégias promissoras para otimizar o tratamento. Considerações finais: A L-asparaginase é fundamental no tratamento da LLA, mas exige atenção aos efeitos adversos e individualização do tratamento, considerando as particularidades de cada paciente. A otimização contínua dos protocolos e a personalização da dosagem, aliadas ao desenvolvimento de novas formulações e abordagens terapêuticas, são caminhos promissores para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com LLA.

**Palavras-chave:** Leucemia linfoblástica aguda; L-asparaginase; Efeitos adversos; Formulações; Terapia combinada.

# L-Asparaginase in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia

## ABSTRACT

**Introduction:** L-asparaginase is a crucial component in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL), especially in children, due to its ability to destroy leukemic cells. However, its use is accompanied by challenges, such as the occurrence of hypersensitivity reactions, neurotoxicity, and liver toxicity, which can compromise treatment adherence and patients' quality of life. **Objective:** To investigate the efficacy and safety of L-asparaginase in different age groups, considering the innovations and challenges in its use, as well as future perspectives for the treatment of ALL. **Methodology:** Integrative literature review, searching for articles published in the last 5 years, in Portuguese and English, in the PubMed database. **Results:** The analysis of the studies revealed that different formulations of the enzyme, such as pegaspargase and asparaginase derived from *Erwinia chrysanthemi*, have been developed to reduce toxicity and increase efficacy. In addition, monitoring plasma levels of the enzyme and the search for new therapeutic approaches, such as combined therapy and single-cell systems pharmacology, are promising strategies to optimize treatment. **Final considerations:** L-asparaginase is fundamental in the treatment of ALL, but requires attention to adverse effects and individualization of treatment, considering the particularities of each patient. Continuous optimization of protocols and personalization of dosage, combined with the development of new formulations and therapeutic approaches, are promising ways to improve clinical outcomes and quality of life for patients with ALL.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia; L-asparaginase; Adverse effects; Formulations; Combined therapy.

Instituição afiliada – UNINTA | Centro Universitário Inta – Itapipoca-CE

Autor correspondente: Pedro José Targino Ribeiro [profpedrotargino@gmail.com](mailto:profpedrotargino@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é um tipo de câncer hematológico caracterizado pela proliferação descontrolada de linfoblastos, células imaturas do sistema linfático. Esse câncer representa uma das neoplasias mais comuns na infância, sendo responsável por aproximadamente um terço de todos os casos de câncer em crianças e adolescentes. Nos adultos, embora a incidência seja menor, os desfechos clínicos são frequentemente menos favoráveis, com taxas de sobrevida inferiores às observadas em crianças (FREIRE et al., 2021). A abordagem terapêutica para a LLA inclui regimes de quimioterapia intensiva, frequentemente acompanhados de tratamentos de suporte, visando prolongar a sobrevida e alcançar a remissão (DOUER ET AL., 2022).

Dentre os agentes quimioterápicos empregados, a L-asparaginase ocupa um papel fundamental, especialmente nas fases de indução e consolidação do tratamento da LLA. Essa enzima catalisa a conversão da L-asparagina em ácido aspártico e amônia, resultando na depleção da L-asparagina circulante. Tal efeito é particularmente eficaz contra células leucêmicas, que são incapazes de sintetizar este aminoácido essencial, dependendo de sua captação do meio extracelular para sobrevivência e proliferação (asparaginase) (WANG et al., 2022).

A descoberta da atividade antitumoral da L-asparaginase remonta à década de 1960, quando se observou que o soro de cobaias tinha a capacidade de inibir o crescimento de linfomas. Estudos subsequentes demonstraram que a enzima era responsável pela supressão da proliferação de células tumorais ao depletar a L-asparagina do ambiente extracelular. Desde então, a L-asparaginase tornou-se uma terapia padrão para LLA, especialmente na pediatria, onde seu uso está associado a altas taxas de sobrevida livre de doença (DOUER ET AL., 2022).

Embora a L-asparaginase seja um componente essencial do tratamento de LLA, seu uso clínico não é isento de complicações. A administração dessa enzima pode desencadear efeitos adversos, que variam de reações alérgicas leves a anafilaxia grave. Além disso, a presença de atividade secundária sobre a L-glutamina, outra substância essencial para as células, pode provocar toxicidades adicionais, incluindo

hepatotoxicidade e trombose, particularmente em pacientes adultos (asparaginase) (WANG et al., 2022).

Para mitigar os efeitos adversos, diferentes formulações de L-asparaginase foram desenvolvidas ao longo dos anos. Entre elas, destaca-se a pegaspargase, uma versão peguilada da L-asparaginase derivada de *Escherichia coli*, que possui uma meia-vida prolongada e uma imunogenicidade reduzida em comparação à formulação nativa. Outra alternativa é a L-asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi*, indicada para pacientes que desenvolvem reações de hipersensibilidade à enzima de *E. coli* (FREIRE et al., 2021).

O uso de L-asparaginase em diferentes faixas etárias tem sido foco de estudos recentes, uma vez que a tolerância ao tratamento e as taxas de resposta diferem significativamente entre crianças e adultos. Protocolos pediátricos adaptados para adultos jovens têm mostrado melhoria nas taxas de sobrevida, no entanto, o perfil de toxicidade permanece um desafio clínico. Esse cenário reforça a necessidade de uma revisão integrativa que aborde as particularidades do uso da L-asparaginase, tanto na população pediátrica quanto adulta, visando uma aplicação terapêutica mais personalizada (DOUER ET AL., 2022; WANG et al., 2022).

## **METODOLOGIA**

O presente estudo constitui-se em uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de investigar o uso da L-asparaginase no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA). Este enfoque foi selecionado devido à importância e à variabilidade dos protocolos de tratamento da LLA, que incluem a L-asparaginase como um dos agentes antineoplásicos essenciais. A partir dessa perspectiva, buscou-se responder à seguinte pergunta norteadora: “Quais são as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança da L-asparaginase no tratamento da LLA em diferentes faixas etárias?”

Para fundamentar e ampliar o conhecimento sobre o tema, foi realizada uma busca de informações no acervo literário digital disponível, com preferência para descritores que facilitassem a identificação de estudos científicos relevantes. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed, utilizando os descritores (palavras-chave) em inglês: “acute lymphoblastic leukemia”, “L-asparaginase”, “antineoplastic agents” e “treatment”. Os descritores foram aplicados de forma individual e combinada, utilizando o operador booleano “AND” para refinar a seleção dos artigos pertinentes. As

combinações empregadas incluíram: (acute lymphoblastic leukemia) AND (L-asparaginase) AND (antineoplastic agents) AND (treatment).

O período de abrangência dos estudos analisados foi de 2019 a 2024. Dos artigos obtidos para consulta integral, foram priorizados aqueles que apresentaram investigações relacionadas ao uso da L-asparaginase em seres humanos, incluindo estudos *in vitro*, pesquisas científicas, avaliações clínicas, estudos de caso, revisões sistemáticas e artigos editoriais.

Para a análise dos dados obtidos nos artigos selecionados, foi utilizada uma abordagem descritiva e avaliativa. A extração de dados foi realizada por meio de um instrumento pré-definido e adaptado de Souza, Silva e Carvalho (2010), com o objetivo de assegurar a totalidade dos dados relevantes e reduzir o risco de erros na coleta. A discussão dos resultados e a apresentação da revisão integrativa encontram-se na seção de “Discussão”, onde são confrontadas as principais evidências contidas nos estudos revisados e comparadas com a análise teórica realizada.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 153 textos, em potencial, foram selecionados após o levantamento bibliográfico, que estão compreendidos entre os anos de 2019 e 2024. Destes, 141 foram excluídos por não atenderem os critérios da pesquisa, não disponibilizarem o texto completo ou serem repetidos, por fim, por amostra de conveniência dez artigos foram selecionados. Na tabela 1, encontram-se os resultados da busca realizada.

Na tabela 2, encontram-se os 12 artigos selecionados para esta revisão, além dos dados referentes aos autores, ao ano da publicação, ao título do artigo, ao objetivo, à metodologia, ao jornal/revista, aos resultados, às conclusões. No gráfico 1, encontram-se os principais resultados encontrados e, no gráfico 2, a distribuição desses artigos de acordo com os idiomas encontrados.

Tabela 1: Resultado da busca realizada por idioma em diferentes bancos de dados bibliográficos.

Descritores	PubMed	
	Inglês	Português
Leucemia Linfoblástica Aguda (Acute Lymphoblastic Leukemia) E L-Asparaginase (L-Asparaginase) E Agentes Antineoplásicos (Antineoplastic Agents) E Tratamento (Treatment)	153	0

Fonte: Autoria Própria

Tabela 2. Resultado dos 12 artigos selecionados de acordo com os autores, com o ano da publicação, com o título do artigo, com o objetivo e com as conclusões

<b>Autor(es)/ano</b>	<b>Título do artigo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Conclusão</b>
<b>Autor(es)/ano</b>	<b>Título do artigo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Conclusão</b>
Lynggaard et al., 2023	Regimes de tratamento com PEG-asparaginase para leucemia linfoblástica aguda em crianças: uma meta-análise de rede	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando regimes de tratamento com diferentes números de doses de PEG-asparaginase em crianças com LLA.	O aumento do número de doses de PEG-asparaginase não trouxe grandes diferenças na sobrevida livre de eventos, mas aumentou o risco de toxicidade, incluindo pancreatite.
Williams et al., 2020	ZBTB1 regula a síntese de asparagina e a resposta das células leucêmicas à L-asparaginase	Investigar o papel do fator de transcrição ZBTB1 na resposta das células de leucemia à privação de asparagina e seu efeito na sensibilidade à L-asparaginase. Utilizando técnicas de edição genética e análises metabólicas, os pesquisadores analisaram como a inativação de ZBTB1 afeta a proliferação celular e a produção de asparagina, visando aprimorar a eficácia do tratamento contra leucemia.	O estudo concluiu que o fator ZBTB1 é fundamental para a síntese de asparagina nas células de leucemia e sua sensibilidade à L-asparaginase. A ausência de ZBTB1 aumenta a vulnerabilidade das células leucêmicas à privação de asparagina, sugerindo que a manipulação desse fator pode potencializar a eficácia da L-asparaginase no tratamento de leucemias, abrindo caminho para abordagens terapêuticas mais eficazes.
Burke and Zalewska-Szewczyk, 2022	Reações de hipersensibilidade à terapia com asparaginase na leucemia linfoblástica aguda: imunologia e consequências clínicas	Revisar a compreensão atual dos mecanismos celulares e moleculares das Reações de Hipersensibilidade (HSRs), consequências das HSRs e recomendações atuais para o gerenciamento de reações imunes à asparaginase.	A inativação silenciosa e as reações de hipersensibilidade (HSRs) ligadas a anticorpos anti-asparaginase reduzem a eficácia da asparaginase e prejudicam a sobrevida em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA). HSRs ocorrem geralmente após a segunda administração, ao contrário das reações à infusão, que surgem na primeira dose. A pré-medicação com anti-histamínicos e esteroides

			diminui sintomas, mas não previne a neutralização da asparaginase. O monitoramento terapêutico de medicamentos (TDM) é crucial para assegurar sua eficácia, especialmente em casos assintomáticos. A troca para Erwinia-asparaginase é recomendada nas HSRs, e a versão recombinante aprovada pelo FDA visa mitigar limitações anteriores.
Tyko et al., <a href="#">2022</a>	Neurotoxicidade associada ao tratamento da leucemia linfoblástica aguda Quimioterapia e imunoterapia	Análise do conhecimento atual sobre as complicações e mecanismos de neurotoxicidade da quimioterapia padrão e da terapia direcionada em crianças com LLA e fornecemos informações sobre seus resultados neurológicos agudos.	Geralmente, a intubação é um procedimento seguro; entretanto, uma lesão laríngea pode aparecer como uma complicação incomum. Descobrimos que existe uma relação entre a duração da intubação, a mudança de posição do paciente durante a intubação e a dificuldade de intubação com o percentual de lesão laríngea.
<a href="#">Sato et al., 2021</a>	Nelarabina, L-asparaginase intensiva e terapia intratecal prolongada para leucemia linfoblástica aguda de células T recém-diagnosticada em crianças e adultos jovens (ALL-T11): um estudo nacional, multicêntrico, de fase 2, incluindo randomização no grupo de risco muito alto	Estudo nacional e multicêntrico de fase 2 com pacientes de leucemia linfoblástica aguda de células T, menores de 25 anos, conduzido pelo Japan Children's Cancer Group e Japan Adult Leukemia Study Group. A terapia incluiu quimioterapia AIEOP-BFM-ALL 2000, com nelarabina para grupos de alto e muito alto risco e L-asparaginase derivada de E. coli na consolidação. Pacientes de risco muito alto foram designados para receber terapia de bloqueio (grupos A e B). Radioterapia craniana foi restrita aos casos de SNC evidente, e o transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT) foi reservado para pacientes de risco muito alto.	Entre 349 pacientes elegíveis (idade média de 9 anos), 68% eram do sexo masculino, e 8% tinham status SNC3. A taxa de remissão completa foi de 89%. A sobrevida livre de eventos em 3 anos foi de 86,4%, enquanto a sobrevida global em 3 anos foi de 91,3%. No grupo de risco muito alto, a proporção de desaparecimento da DRM foi de 86% no grupo A e 50% no grupo B. Neuropatia motora periférica de grau 3 foi observada em 3% dos pacientes, e neuropatia sensorial em 2%. Neutropenia febril foi o evento adverso mais comum (84%), e três pacientes faleceram devido a complicações do tratamento.
Douer et al., 2022	Modelo de tubo endotraqueal de tamanho único para adultos	Revisar dados clínicos sobre o uso de L-asparaginase em adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA). Foram analisados estudos prévios e abordagens de tratamento para identificar estratégias que minimizem	O estudo destaca a importância de gerenciar eventos adversos para maximizar a eficácia da L-asparaginase, explorando novas formulações e abordagens personalizadas, como dosagem baseada em farmacocinética e perfil

		efeitos adversos e otimizem a eficácia da L-asparaginase, incluindo formulações alternativas e dosagens personalizadas baseadas em farmacocinética e farmacogenética.	farmacogenético, para melhorar o tratamento de LLA em adultos.
Maese <i>et al.</i> , 2021	Asparaginase recombinante de Erwinia (JZP458) na leucemia linfoblástica aguda: resultados do estudo de fase 2/3 AALL1931	O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do JZP458, uma nova formulação de asparaginase derivada de Erwinia, em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e linfoma linfoblástico (LBL) que apresentaram hipersensibilidade ou inativação silenciosa às asparaginases derivadas de Escherichia coli.	O JZP458, administrado por via intramuscular, demonstrou eficácia em manter níveis terapêuticos de asparaginase com um perfil de segurança comparável a outras formulações de asparaginase.
Huang <i>et al.</i> , 2024	Farmacologia de sistemas de células únicas identifica resposta medicamentosa orientada pelo desenvolvimento e terapia combinada em leucemia linfoblástica aguda de células B	Este estudo buscou entender como os estágios de desenvolvimento das células B influenciam a resposta ao tratamento em leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL), especialmente em relação à sensibilidade à asparaginase.	Identificou-se que células B em diferentes estágios apresentam respostas variadas à asparaginase, com células em estágio "pré-pro-B" sendo mais resistentes. O estudo sugere que a combinação de asparaginase com venetoclax pode melhorar a eficácia do tratamento ao direcionar especificamente células resistentes.
Jeha <i>et al.</i> , 2019	Melhoria do controle do SNC na leucemia linfoblástica aguda infantil sem irradiação craniana: Estudo de terapia total St Jude 16	O estudo visou melhorar o controle do sistema nervoso central (SNC) em crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) sem necessidade de radioterapia craniana, usando doses otimizadas de PEG-asparaginase e terapia intratecal intensificada. Ensaio com 598 pacientes tratados com quimioterapia direcionada ao risco e doses variáveis de intratecal.	O aumento de PEG-asparaginase não melhorou os resultados, mas a intensificação da terapia intratecal durante a indução inicial melhorou o controle do SNC sem toxicidade significativa.
Lynggaard <i>et al.</i> , 2022	Níveis de atividade da enzima asparaginase e toxicidade na leucemia linfoblástica aguda infantil: um estudo NOPHO ALL2008	Avaliar a relação entre os níveis de atividade enzimática da asparaginase (AEA) e as toxicidades associadas à asparaginase em crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) tratadas segundo o protocolo NOPHO ALL2008. Análise de dados clínicos de 1155 crianças, com medições de AEA e registro de	AEA elevada está associada a um risco aumentado de pancreatite e osteonecrose, mas não afeta a taxa de recaída.

		toxicidades, incluindo pancreatite e osteonecrose.	
Hlozkova et al., 2022	A via PTEN/PI3K/Akt altera a sensibilidade da leucemia linfoblástica aguda de células T à L-asparaginase	Este estudo investigou como a via PTEN/PI3K/Akt influencia a sensibilidade das células de leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) à L-asparaginase. Foram analisadas células T-ALL com diferentes estados de PTEN, avaliando-se a resposta à L-asparaginase e a função glicolítica, além de utilizar inibidores de Akt para observar mudanças na sensibilidade.	Células T-ALL com deficiência de PTEN são menos sensíveis à L-asparaginase; porém, a inibição de Akt aumenta essa sensibilidade, sugerindo uma potencial terapia combinada.

Fonte: Autoria Própria

A L-asparaginase é amplamente reconhecida como um componente essencial no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA), especialmente em pacientes pediátricos, devido à sua capacidade de depletar o aminoácido asparagina, essencial para a sobrevivência das células leucêmicas. Esse mecanismo leva as células tumorais à apoptose e auxilia na redução da carga tumoral durante as fases de indução e consolidação da terapia. Contudo, um dos principais desafios no uso da L-asparaginase está associado aos efeitos adversos, como reações de hipersensibilidade e toxicidade hepática, que podem comprometer a continuidade e a adesão ao tratamento (BURKE; ZALEWSKA-SZEWCZYK, 2022).

Entre as principais complicações, a neurotoxicidade se destaca, especialmente quando a L-asparaginase é combinada com outros agentes quimioterápicos. A neurotoxicidade pode resultar em uma gama de sintomas que variam de leves a graves, afetando a qualidade de vida dos pacientes e, em alguns casos, limitando o uso do medicamento. Assim, a vigilância cuidadosa é essencial para identificar sinais de neurotoxicidade e ajustar o regime terapêutico conforme necessário, evitando interrupções que possam comprometer os resultados do tratamento (ŚLIWA-TYTKO et al., 2022). Em combinação com imunoterapias, esse risco aumenta, reforçando a importância de um manejo personalizado (SATO et al., 2023).

Em relação à terapia combinada, a administração intensiva de L-asparaginase com agentes como nelarabina e terapia intratecal prolongada tem sido investigada para melhorar a eficácia em subtipos agressivos de LLA, como a LLA de células T. Estudos

multicêntricos indicam que esses regimes podem elevar as taxas de resposta e sobrevida. No entanto, os efeitos adversos também aumentam, destacando a necessidade de estratégias individualizadas que considerem o perfil de risco de cada paciente (SATO et al., 2023).

No nível molecular, pesquisas revelam que a proteína ZBTB1 desempenha um papel crucial na resposta das células leucêmicas à L-asparaginase. A modulação de ZBTB1 pode impactar a eficácia do tratamento, aumentando a sensibilidade das células leucêmicas e abrindo caminho para terapias-alvo que potencializem a resposta ao tratamento e reduzam as taxas de recidiva (WILLIAMS et al., 2020). Adicionalmente, a via de sinalização PTEN/PI3K/Akt também influencia a resposta ao tratamento, com mutações nessa via promovendo resistência ao tratamento. Esses achados permitem a identificação de subgrupos de pacientes com menor probabilidade de resposta à L-asparaginase, possibilitando uma abordagem mais personalizada e o uso de terapias combinadas para superar a resistência (HLOZKOVA et al., 2022).

A otimização dos protocolos de L-asparaginase para pacientes adultos continua a ser um tema de debate, uma vez que essa faixa etária tende a apresentar menor tolerância ao tratamento devido à maior incidência de efeitos adversos. A introdução de ajustes na dosagem com base em parâmetros farmacocinéticos e farmacogenéticos tem mostrado resultados promissores, permitindo um tratamento mais seguro e eficaz para adultos, que tradicionalmente apresentam piores prognósticos em comparação com pacientes pediátricos (DOUER et al., 2022).

Para os casos em que a L-asparaginase derivada de *Escherichia coli* não é tolerada devido a reações alérgicas ou ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, a asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi* (JZP458) surge como uma alternativa viável. Essa nova formulação recombinante tem demonstrado eficácia comparável à asparaginase tradicional, com menor incidência de hipersensibilidade. Embora sua meia-vida curta exija uma administração mais frequente, ela permite a continuidade do tratamento, mantendo níveis terapêuticos adequados de depleção de asparagina (MAESE et al., 2023).

O número de doses de L-asparaginase administradas pode ser um importante fator prognóstico em crianças com LLA, influenciando diretamente as taxas de sobrevida

a longo prazo. Análises de sobrevivência indicam que um maior número de doses está associado a um melhor prognóstico, apesar do risco aumentado de toxicidade. Esses dados reforçam a necessidade de estratégias que permitam a manutenção da terapia com L-asparaginase em doses adequadas, com manejo eficaz dos efeitos adversos para assegurar a eficácia do tratamento (DOS SANTOS et al., 2022).

Além das abordagens convencionais, a utilização de farmacologia de sistemas de células únicas tem permitido identificar respostas individualizadas ao tratamento com L-asparaginase em casos de LLA de células B. Esse avanço tecnológico possibilita uma análise precisa da resposta celular, auxiliando na seleção de combinações terapêuticas que maximizem a eficácia e reduzam a toxicidade, contribuindo significativamente para o desenvolvimento de tratamentos personalizados em oncologia pediátrica (HUANG et al., 2024).

Outra inovação no tratamento da LLA pediátrica é o controle da doença no sistema nervoso central sem a necessidade de irradiação craniana. Estudos mostram que a combinação de L-asparaginase com outras terapias pode proporcionar um controle eficaz da LLA no sistema nervoso central, minimizando os efeitos colaterais a longo prazo associados à radiação. Esta abordagem representa um avanço na qualidade de vida dos pacientes, reduzindo o impacto negativo da terapia no longo prazo (JEHA et al., 2019).

Na terapia pediátrica, a L-asparaginase é frequentemente administrada na dose padrão de 10.000 UI/m<sup>2</sup> semanalmente, proporcionando uma rápida depleção de asparagina, essencial para a redução da carga tumoral. Alternativamente, a calaspargase pegol, uma forma peguilada da enzima, permite uma administração com intervalos maiores, sendo aprovada para pacientes até 21 anos. Essa formulação reduz a frequência de administrações, aliviando o estresse do tratamento contínuo em pacientes jovens (ALAGGIO et al., 2022; ARBER et al., 2022).

O monitoramento dos níveis plasmáticos de L-asparaginase é uma prática recomendada para ajustar a dosagem individualmente e minimizar o risco de efeitos adversos, como trombose e pancreatite. Manter níveis plasmáticos de atividade enzimática entre 50 e 100 UI/L é crucial para garantir a depleção contínua de asparagina, impedindo a síntese de proteínas essenciais para as células leucêmicas. Essa prática de

monitoramento permite ajustes de dose personalizados, especialmente em pacientes de alto risco ou com histórico de hipersensibilidade (ALAGGIO et al., 2022).

A toxicidade é uma preocupação recorrente no uso da L-asparaginase, sendo a trombose uma complicação significativa, especialmente em pacientes que utilizam formulações não peguiladas, como a derivada de *E. coli*. A substituição por formulações peguiladas, como a pegaspargase, que apresenta menor imunogenicidade e menor risco de reações adversas graves, tem sido uma alternativa viável em regimes de tratamento prolongados (ŚLIWA-TYTKO et al., 2022).

A introdução de formulações peguiladas, como a pegaspargase, trouxe avanços consideráveis ao tratamento da LLA, reduzindo a frequência de administração e o risco de reações imunológicas. Esse benefício é particularmente importante para pacientes pediátricos e adultos jovens, que necessitam de continuidade no tratamento sem interrupções causadas por efeitos adversos (LYNGGAARD et al., 2022).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A L-asparaginase é crucial no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA), pois induz apoptose em células leucêmicas. Efeitos adversos como reações de hipersensibilidade e toxicidade hepática exigem atenção, e formulações inovadoras, como as peguiladas e a asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi*, buscam minimizar esses problemas.

Apesar dos avanços, são necessários mais estudos para entender a ação da L-asparaginase em diferentes subtipos de LLA e populações, aprofundando o conhecimento sobre farmacogenômica e biomarcadores preditivos. A terapia combinada e a farmacologia de sistemas são abordagens promissoras, mas é fundamental investigar sua eficácia e segurança a longo prazo. A otimização dos protocolos e a personalização da dosagem, guiadas por dados clínicos e moleculares, são essenciais para melhorar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

ALAGGIO, R. et al. A 5ª edição da Classificação da Organização Mundial da Saúde de Tumores Hematolinfoides: Neoplasias Linfoides. **Leucemia**, v. 36, p. 1720, 2022.

DE MIRANDA FRANCO COSTA, G.; MACHADO BATISTA, G.; DORCELINA TRINDADE CARDOSO, M. As consequências da sobrevida de pacientes pediátricos portadores de leucemia. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 2480–2492, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n4p2480-2492. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/2003>. Acesso em: 1 ago. 2025.

DE OLIVEIRA GODOY, A. B.; HERRIG SANTOS, I.; MECABO, G.; SACKSER HORVATH, B.; FELIPE FERREIRA, A. MANIFESTAÇÕES DE COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA (CIVD) EM PORTADORES DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA): UMA REVISÃO DA LITERATURA. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 6, n. 10, p. 3394–3412, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n10p3394-3412. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/4065>. Acesso em: 1 ago. 2025.

DE ALENCAR COSTA, J. C.; SOARES PEREIRA, L.; FERREIRA ALVES TRINDADE, J.; VASCONCELOS LOVAGLIO, L.; MOZDZEN DOS PASSOS, G. Leucemia pediátrica: uma análise abrangente das terapias atuais e perspectivas de pesquisa. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 1829–1841, 2023. DOI: 10.36557/2674-8169.2023v5n5p1829-1841. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/749>. Acesso em: 1 ago. 2025

DE SOUZA, H. D. S. C.; DE SOUZA, S. C.; MENDONÇA, T. de S.; GOMES, M. F. de A.; MOREIRA, P. H. de O.; KAVLAC, F. A.; VITAL, L. D. de S.; FERRAZ, L. K. G. A.; DE MOURA, M. S.; DA CUNHA, L. F. B.; PEREIRA, G. D. S.; DIAS, V. B. G. R.; ROVINA, K. C.; DE BRITO, G. B.; DE BRITO, G. B. Panorama epidemiológico das Internações por Leucemia em Crianças de até 9 anos no Brasil, entre 2019 e 2023. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 6, n. 8, p. 5173–5187, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n8p5173-5187. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/3195>. Acesso em: 1 ago. 2025.

ARBER, D. A. et al. Classificação de Consenso Internacional de Neoplasias Mieloides e Leucemias Agudas: integrando dados morfológicos, clínicos e genômicos. **Sangue**, v. 140, p. 1200, 2022.

BURKE, M. J.; ZALEWSKA-SZEWCZYK, B. Reações de hipersensibilidade à terapia com asparaginase na leucemia linfoblástica aguda: imunologia e consequências clínicas. **Future Oncology**, v. 10, p. 1285-1299, mar. 2022. DOI: 10.2217/fon-2021-1288. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1288>.



DOS SANTOS, A. C.; DOS SANTOS, J. M. B.; DA COSTA LIMA, E.; LAND, M. G. P. Número de doses de L-asparaginase como fator prognóstico na leucemia linfoblástica aguda na infância: um estudo de análise de sobrevivência. **Cancer Reports**, v. 8, e1533, 2022. DOI: 10.1002/cnr2.1533. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1533.e1533>

DOUER, E. et al. Otimização do uso do tratamento baseado em L-asparaginase em adultos com leucemia linfoblástica aguda. **Blood Reviews**, v. 100908, maio 2022. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100908. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100908>.

HLOZKOVA, K. et al. A via PTEN/PI3K/Akt altera a sensibilidade da leucemia linfoblástica aguda de células T à L-asparaginase. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 4043, 8 mar. 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-08049-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08049-8>.

HUANG, X. et al. Farmacologia de sistemas de células únicas identifica resposta medicamentosa orientada pelo desenvolvimento e terapia combinada em leucemia linfoblástica aguda de células B. **Cancer Cell**, p. 552-567.e6, 8 abr. 2024. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.03.003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.03.003>.

JEHA, S. et al. Melhor controle do SNC da leucemia linfoblástica aguda na infância sem irradiação craniana: St Jude Total Therapy Study 16. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, p. 3377-3391, 10 dez. 2019. DOI: 10.1200/JCO.19.01692. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01692>.

LYNGGAARD, L. S. et al. Regimes de tratamento com PEG-asparaginase para leucemia linfoblástica aguda em crianças: uma meta-análise de rede. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, CD014570, 31 maio 2023. DOI: 10.1002/14651858.CD014570.pub2. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014570.pub2>.

LYNGGAARD, L. S. et al. Níveis de atividade da enzima asparaginase e toxicidade na leucemia linfoblástica aguda na infância: um estudo NOPHO ALL2008. **Blood Advances**, v. 1, p. 138-147, 11 jan. 2022. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005631. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005631>.

MAESE, L. et al. Asparaginase recombinante de Erwinia (JZP458) na leucemia linfoblástica aguda: resultados do estudo de fase 2/3 AALL1931. **Sangue**, v. 7, p. 704-712, 16 fev. 2023. DOI: 10.1182/sangue.2022016923. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/sangue.2022016923>.

MCNEER, J. L.; SCHMIEGELOW, K. Gestão de Doenças do SNC em Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica. **Current Hematologic Malignancy Reports**, v. 17, p. 1, 2022.

SATO, A. et al. Nelarabina, L-asparaginase intensiva e terapia intratecal prolongada para leucemia linfoblástica aguda de células T recém-diagnosticada em crianças e adultos



jovens (ALL-T11): um estudo nacional, multicêntrico, de fase 2, incluindo randomização no grupo de risco muito alto. **The Lancet Haematology**, v. 6, p. e419-e432, jun. 2023. DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00072-8. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00072-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00072-8).

ŚLIWA-TYTKO, P.; KACZMARSKA, A.; LEJMAN, M.; ZAWITKOWSKA, J. Neurotoxicidade associada ao tratamento da leucemia linfoblástica aguda: quimioterapia e imunoterapia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 10, p. 5515, 15 maio 2022. DOI: 10.3390/ijms23105515. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23105515>.

WILLIAMS, R. T. et al. ZBTB1 regula a síntese de asparagina e a resposta das células leucêmicas à L-asparaginase. **Cell Metabolism**, v. 4, p. 852-861.e6, 7 abr. 2020. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.03.008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.03.008>.

BONFIM, ACS; ANJOS, BS dos; FRANÇA, KF de C.; COUTO, LA; SANTOS, RWF dos; SANTANA, VH da S.; ALMEIDA, P. de OS O papel da citogenética e da biologia molecular no diagnóstico da Leucemia Mieloide Crônica / O papel da citogenética e da biologia molecular no diagnóstico da Leucemia Mieloide Crônica. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, [S. l.], v. 2, pág. 5153–5164, 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n2-098. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/45552>. Acesso em: 29 out. 2024

MOREIRA, EAP; GUERREIRO, MR; FACHIN, LP; MELO, TGC; CERQUEIRA, RB de O.; LEITE, AML de M.; SILVA, IGC; SARMENTO, DMC Inibidores moleculares emergentes como terapias direcionadas para leucemias mieloides agudas de alto risco. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, [S. l.], v. 5, pág. e73500, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n5-406. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/73500>. Acesso em: 29 out. 2024.