

Hospital do Servidor Público Municipal

**ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR OXALIPLATINA
DURANTE TRATAMENTO ADJUVANTE DE UMA
PACIENTE COM CÂNCER DE CÓLON – UM RELATO DE
CASO COM BOA EVOLUÇÃO.**

DÉBORA TOBALDINI RUSSO

São Paulo

2012

DÉBORA TOBALDINI RUSSO

**ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR OXALIPLATINA
DURANTE TRATAMENTO ADJUVANTE DE UMA
PACIENTE COM CÂNCER DE CÓLON – UM RELATO DE
CASO COM BOA EVOLUÇÃO.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal para obter o título de Residência Médica.

Área: Clínica Médica.

Orientador: Dr. João Bosco Matos Fontes.

DÉBORA TOBALDINI RUSSO

**ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR OXALIPLATINA
DURANTE TRATAMENTO ADJUVANTE DE UMA
PACIENTE COM CÂNCER DE CÓLON – UM RELATO DE
CASO COM BOA EVOLUÇÃO.**

Assinatura - Banca Examinadora

Instituição

Assinatura – Banca Examinadora

Instituição

Assinatura – Banca Examinadora

Instituição

Hospital do Servidor Público Municipal

Clínica Médica

Resumo:

A anemia hemolítica auto-imune (AHAI) compreende um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizado pela produção de auto-anticorpos contra antígenos de membrana dos eritrócitos. Considerada uma patologia de baixa incidência, acomete 1 a cada 100.000 habitantes por ano, sendo mais prevalente no sexo feminino e com o avançar da idade.

Apesar de ainda desconhecida, a etiologia da AHAI pode ser classificada em primária e secundária. Na forma primária a única manifestação é a anemia hemolítica e não se identifica a causa para a formação de auto-anticorpos, já na forma secundária a hemólise se faz presente em um contexto de uma doença sistêmica de caráter auto-imune, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico, colite ulcerativa, Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, imunodeficiências, infecções virais e ainda o uso de drogas.

Inúmeras são as drogas bem estabelecidas na literatura que podem induzir um quadro hemolítico auto-imune, dentre elas o quimioterápico Oxaliplatina. Este trabalho tem por objetivo, relatar um caso de anemia hemolítica auto-imune induzida por esta droga, acompanhada pelo Serviço de Oncologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, e realizar uma revisão na literatura sobre o tema.

Descritores: Anemia hemolítica auto-imune; Oxaliplatina

Abstract:

The autoimmune hemolytic anemia (AIHA) comprises a heterogeneous group of disorders characterized by production of autoantibodies to erythrocyte membrane antigens. Considered a low incidence of disease, affecting 1 in every 100,000 inhabitants per year, being more prevalent in females and with increasing age.

Although still unknown, the etiology of AIHA can be classified into primary and secondary. In the primary form is the only manifestation of hemolytic anemia and does not identify the cause for the formation of autoantibodies, as the secondary form hemolysis is present in the context of a systemic autoimmune disease like lupus erythematosus systemic, ulcerative colitis, Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's, immunodeficiencies, viral infections and also the use of drugs.

Numerous drugs are well established in the literature that can induce an autoimmune hemolytic, among them Oxaliplatin chemotherapy. This work aims, report a case of autoimmune hemolytic anemia induced by this drug, accompanied by the Oncology Service of the Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, and to carry out a review of literature on the topic.

Key Words: Autoimmune hemolytic anemia; Oxaliplatin

SUMÁRIO

1. Introdução.....	6
2. Relato do caso.....	9
3. Discussão.....	11
4. Considerações finais.....	17
5. Referências	18

1. Introdução:

A anemia hemolítica auto-imune (AHAI) compreende um grande grupo heterogêneo de distúrbios nos quais os indivíduos acometidos produzem anticorpos dirigidos para um ou mais antígenos de membrana de seus próprios eritrócitos. Este processo induz a destruição dos glóbulos vermelhos, diminuindo o tempo de sobrevivência destas células, através de sua remoção da circulação pelos macrófagos do sistema retículo-endotelial (SRE).^{1,2}

As primeiras descrições sobre esta patologia surgiram na literatura francesa em meados do século XX. Em 1938, Dameshek e Schwartz demonstraram que alguns pacientes apresentavam prova de fragilidade osmótica e hemolisinas sérica anormais³. O posterior advento da Técnica de Coombs deu base para grandes avanços no campo da auto-imunidade. Vem-se caracterizando anticorpos responsáveis, introduzindo métodos imunológicos e citogénéticos para melhor caracterizar a auto destruição eritrocitária

A AHA é uma entidade incomum, apresentando incidência anual de 1 caso em 100.000 habitantes. Pode acometer indivíduos em qualquer faixa etária, porém é mais prevalente no sexo feminino e com o avançar da idade, em que a incidência aumenta para 10 casos em 100.000 habitantes¹.

As causas de AHA permanecem desconhecidas. Diversas hipóteses tentam elucidar a fisiopatologia, entre elas: a depressão do sistema auto-imune através de antígenos virais; alteração do equilíbrio entre as células T facilitadoras e supressoras; modificação dos antígenos de superfície dos eritrócitos por vírus ou drogas e; possível reação cruzada dos anticorpos induzidos por agentes infecciosos contra antígenos de superfície dos eritrócitos².

As AHA são classificadas em primária e secundária. Na AHA primária, o único achado é a anemia hemolítica e não se identifica uma causa para explicar a presença de auto-anticorpos, já a forma secundária ocorre no contexto de uma doença sistêmica sendo a anemia apenas uma das manifestações. Podemos citar doenças auto-imunes como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), patologias

inflamatórias de caráter auto-imune, como a colite ulcerativa, as síndromes mielodisplásicas, os linfomas Hodgkin e não-Hodgkin, alguns tipos de leucemia, imunodeficiências, infecções por Mycoplasma, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus e ainda o uso de drogas.¹

São inúmeras drogas que induzem a formação de auto-anticorpos, levando ao quadro de AHAI. Algumas classes de antimicrobianos como as penicilinas, cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração, sulfas, inibidores de β – lactamase, aminoglicosídeos, anti-fúngicos sistêmicos como a anfotericina B são bem estabelecidas como indutores de AHAI, assim como drogas hipotensoras ainda bastante utilizadas como a hidralazina, metildopa, hidroclorotiazida. Anti-inflamatórios e anti-piréticos também são descritos na literatura como diclofenaco, sulfassalazina, naproxeno, dipirona e paracetamol. Dentre os quimioterápicos podemos citar a carboplatina, cisplatina, melfalan, fluoracil, metotrexate, e oxaliplatina⁸, esta última o provável indutor do quadro auto-imune a ser descrito, sendo então objeto do presente estudo.

O diagnóstico de AHAI é realizado através da detecção direta de auto-anticorpos na superfície da membrana eritrocitária, chamado de Teste Direto da Antiglobulina (TDA) ou Teste de Coombs Direto (TCD). O Coombs direto pode ser negativo em 2 a 4% dos casos, e falso positivo em até 8%¹.

O curso da doença é extremamente variável, podendo apresentar início agudo com curta duração e resolução até 6 meses do diagnóstico, ou ainda caracterizar-se de forma mais insidiosa tendendo à cronificação como ocorre na infância e adultos jovens.

Este trabalho tem por objetivo relatar o caso de uma paciente em acompanhamento regular no Ambulatório de Oncologia do Hospital do Servidor Público Municipal, que desenvolveu um quadro grave de anemia hemolítica auto-imune durante tratamento adjuvante para neoplasia de cólon, com o quimioterápico Oxaliplatina.

Descritores: Anemia hemolítica auto-imune; Oxaliplatina

2. Relato de caso:

ALP, 78 anos, viúva, natural do estado do Rio de Janeiro, procedente da cidade de São Paulo, católica, do lar.

Esta paciente foi diagnosticada com neoplasia de cólon, através de colonoscopia em Novembro de 2011, sendo submetida à hemicolectomia direita, em Dezembro de 2012, por adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado com componente mucossecretor, Estagio IIIA – Dukes ($T_3N_1M_0$) e posteriormente encaminhada ao Ambulatório de Oncologia com indicação de seguimento oncológico adjuvante.

Como adjuvância foi iniciado quimioterapia com Capecitabina ($1000\text{mg}/\text{m}^2$ 2 vezes ao dia - D_1 a D_{14}) e Oxilplatina ($130\text{mg}/\text{m}^2$ 1 vez ao dia – D_1), XELOX, a cada três semanas por seis ciclos.

Em Abril de 2012, a paciente interna na Enfermaria de Oncologia, com quadro de dor abdominal difusa associada à náuseas e vômitos, diarreia e “urina escura” há três dias, e febre aferida. Havia dez dias do término do terceiro ciclo de XELOX. Dois dias antes da admissão neste Hospital, a paciente havia recebido dois concentrados de hemácias em outro serviço por diagnóstico de anemia.

Ao exame físico a paciente apresentava-se com fáceis de dor, bastante hipocorada, subictérica, algo desidratada. O exame do abdome descartava patologias cirúrgicas. Os exames da admissão evidenciavam Sumário de Urina com características infecciosas (leucócitos 36.000/ nitrito positivo/ com presença de bactérias), além da presença de pigmento de urobilinogênio. Hemograma com anemia moderada normocrômica e normocítica ($Hb8,2\text{g}/\text{dL}$), leucopenia ($1900/\text{mm}^3$), plaquetopenia ($139.000/\text{mm}^3$) e reticulocitose (18fl) . Apresentava ainda aumento de bilirrubinas às custas da fração indireta ($B_11,5\text{mg}/\text{dL}$) e de Desidrogenase Láctica (DHL784U/L). Provas inflamatórias e reumatológicas normais, exceto pelo aumento da ferritina ($1185\text{mg}/\text{L}$). Todas as sorologias eram negativas.

Aventada a hipótese de Infecção do Trato Urinário (ITU) associado à pancitopenia, foi iniciado antibioticoterapia (ATB) com Ciprofloxacino. No terceiro dia de ATB, a paciente ainda mantinha-se prostrada, febril com dor abdominal, diarreia e

polaciúria. Os exames evidenciavam piora dos padrões hematimétricos, caracterizando pancitopenia (Hb6,2g/dL; leucócitos 600/mm³ sem diferencial; plaquetas 99.000/mm³). Dessa forma, iniciou-se abordagem para um quadro de Neutropenia Febril associado à quimioterapia, com Granulokine, aumento do espectro antimicrobiano (Cefepime associado aMetronidazol), e transfusão com três concentrados de hemácias.

Apesar do suporte clínico, o suporte tranfusional não pode ser realizado, inicialmente, devido à identificação de auto-anticorposIgG indeterminado na amostra da paciente com ativação de C₃b e C₃c, em testes realizados em cartão-gel Liss/Coombs e Eluato ácido. Dessa forma, torna-se favorável a hipótese diagnóstica de AHAI secundária ao uso de drogas, sendo a Oxaliplatina o provável fator causal, indicando-se a introdução de Prednisona na dose de 1mg/Kg/dia como tratamento.

A paciente evoluiu com melhora dos sintomas abdominais e da febre, porém, a despeito do terceiro dia de tratamento imunossupressor com corticóide oral, manteve-se com piora da anemia e da plaquetopenia, associado a sintomas de *Cor Anêmico*, com dispnéia aos mínimos esforços, taquicardia, tontura evoluindo com rebaixamento do sensório. Realizada TC crânio sem contraste que não evidenciou evento isquêmico ou hemorrágico agudo.

Decidiu-se assim, pela suspensão da corticoterapia oral, para iniciar pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia como nova tentativa imunossupressora seguida de transfusão de três concentrados de hemácias filtradas e irradiadas, que foi realizada, após assinatura de Termo de Responsabilidade pela Clínica de Oncologia, com estreita monitorização, sem intercorrências ou piora da hemólise.

Paciente apresentou melhora dos níveis de hemoglobina, e dos sintomas de anemia hemolítica, com diminuição dos níveis das provas de hemólise. Realizado três dias de pulsoterapia, sendo reintroduzido corticoterapia oral com Predinisona 60mg/dia como manutenção. Evoluiu com melhora do estado geral e estabilização dos níveis de hemoglobina, recebendo alta após vinte dias de internação já em desmame do tratamento imunossupressor.

As provas de hemólise, durante o seguimento ambulatorial no mês de maio de 2012 foram negativas, assim como o Teste de Coombs ou TDA planejando-se

assim, a posterior descontinuidade da corticoterapia. O tratamento adjuvante teve de ser proscrito.

Tabela 1. Sumário de Testes Laboratoriais numa paciente com AHAi induzida por Oxaliplatina durante tratamento adjuvante de neoplasia de cólon

	01/04	05/04	07/04	09/04	10/04	12/04	15/04	17/04	19/04	27/04
HB (g/dL)	8,2	6,2	5,4	5,2	4,1	9,2	9,5	12,7	10,8	12,3
HT (%)	25,5	20,6	18,1	14,9	12,6	28,3	28,9	38,5	31,9	37
Leucócitos (x10 ³)	1,9	0,6	2,3	9	39,8	29,1	10,5	8,6	5,3	4,7
Mielócitos (%)	-	-	-	-	5	-	-	-	1	-
Metamielócitos (%)	-	-	2	2	7	1	-	-	-	-
Bastonetes (%)	-	-	21	3	18	13	2	8	1	-
Segmentados (%)	-	-	24	12	61	79	81	81,8	78,6	74
Eosinófilos (%)	-	-	1	60	-	-	1	1,2	0,8	1
Basófilos (%)	-	-	1	-	-	-	-	0,3	0,3	0,3
Linfócitos (%)	-	-	36	19	5	2	15	4	12	16
Plaquetas (x10 ³)	139	99	86	149	199	120	70	91	150	213
DHL (U/L)	784	784	1331	1280	2286	2008	-	-	-	534
Reticulócitos	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bt/Bi (mg/dL)	2,3/1,5	2,2/1,1	1,7/-	2,1/1,0	2,9/1,6	3,1/1,5	-	-	-	-

3. Discussão:

A Oxaliplatina (I-OHP) é um quimioterápico de terceira geração derivado dos sais de platina. É sabidamente eficaz no tratamento adjuvante de neoplasias colonrretais e de doença metastática, principalmente quando combinada a fluoropirimidinas. Trata-se de um composto solúvel em água que carrega um ligante de platina, o Diaminociclohexano^{4,5}. A Oxaliplatina induz a ligação da molécula de platina ao DNA, inibindo seu processo de síntese e reparação culminando com apoptose. O ligante Diaminociclohexano apresenta sua maior efetividade no metabolismo do ácido nucleico, com toxicidade menos severa em relação aos primeiros compostos originados da platina, como a Cisplatina⁴.

São comuns diversos efeitos adversos do uso da I-OHP, entre eles: náuseas, vômitos, diarreia, mielossupressão (particularmente neutropenia e trombocitopenia), mucosite, e sintomas reversíveis de neuropatia periférica como parestesias e disestesias.

Aproximadamente 10%-15% dos pacientes tratados com Oxaliplatina desenvolvem reações de hipersensibilidade. Alguns desses são incluídos em protocolos de dessensibilização para dar continuidade ao uso da droga, já outros apresentam manifestações clínicas que exigem interrupção do tratamento. Essas reações ocorrem na maioria dos casos, após múltiplos ciclos de XELOX⁴.

Os primeiros relatos de AHAI induzida por I-OHP datam de 1999⁶, mas poucos casos foram publicados. Sorbye *et al.* observaram que a Oxaliplatina pode induzir quadro clínico semelhante à Síndrome de Evans com indução de auto-anticorpos tanto contra eritrócitos como contra a série plaquetária, cursando com anemia hemolítica e trombocitopenia. A patogênese da anemia hemolítica induzida por drogas ainda não está muito bem estabelecida, mas há inúmeros mecanismos implicados e que sugerem um processo imuno-mediado que consiste numa reação adversa à droga *Tipo B* – um efeito adverso idiossincrático sem relação com a ação farmacológica da droga, imprevisível e incomum⁷.

A paciente em estudo apresentava quadro clínico de entrada compatível com o diagnóstico de Pancitopenia Febril pósquimioterapia (Qt) adjuvante evoluindo com Neutropenia Febril. Apesar de a paciente apresentar quadro clínico e laboratorial típico de AHAI como “urina escura”, icterícia, reticulocitose (18fl), aumento de DHL (784U/L) e hiperbilirrubinemia (BI 1,5 mg/dL), essa hipótese foi levantada apenas como diagnóstico diferencial sendo confirmada após o teste direto de Antiglobulina ou Coombs Direto que revelou a presença de anticorpos na superfície das hemácias testadas, caracterizando a entidade AHAI. Esses exames somente foram solicitados depois que houve necessidade de suporte clínico transfusional devido à grave anemia com a qual a paciente evoluiu.

O Teste de Coombs Direto representa um simples exame realizado em todos os Bancos de Sangue que possuam serviço de hemotransfusão. Sua técnica consiste em adicionar uma gota de sangue do paciente ao “Soro de Coombs”, formado por anticorpos antiimunoglobulina humana (derivados de coelhos e de cabras). Aguarda-se então pela incubação a 37^oC. Caso seja detectada aglutinação macroscópica em tubo de ensaio, o teste é considerado positivo.

A hemólise imune pode ser induzida pela ligação de anticorpos e/ou componentes do sistema complemento à membrana da hemácia. Em geral, é ocasionada por auto-anticorpos que reagem com antígenos de superfície os quais fazem parte do sistema de grupos sanguíneos, como por exemplo o sistema Rh. Eventualmente, aloanticorpos, adquiridos por transfusões prévias, gestações anteriores, podem desencadear reação hemolítica transfusional.

O mecanismo da hemólise na AHAI depende basicamente de um fenômeno denominado “*opsonização*” (do grego *opson* = tempero). Ao revestir-se por moléculas do sistema complemento a membrana eritrocítica induz a ligação de anticorpos IgG a receptores específicos (FcγRI) dos macrófagos esplênicos, permitindo o processo de fagocitose das hemácias (hemólise extravascular).

O componente C₃b do sistema complemento também é capaz de promover a “*opsonização*” das células vermelhas. Os macrófagos esplênicos e hepáticos, também chamados de células de Kuppfer, possuem receptores para C₃b (CR1 e CR2) podendo assim, fagocitar as células revestidas por complemento.

Os anticorpos que se ligam à membrana do eritrócito na temperatura corpórea (em torno de 37⁰C), desencadeando reação de aglutinação ao TCD, são tidos como anticorpos da classe IgG, ou ainda como “anticorpos quentes”. Estes são considerados fracos ativadores do sistema complemento quando expressos em pequeno número. Nesse caso, o processo de “opsonização” ocorrerá exclusivamente pela interação do macrófago-anticorpo. Por outro lado, quando se apresentam em grande número na membrana eritrocítica, o complemento é ativado e a hemácia passa a ser revestida tanto por IgG quanto por C₃b, passando a ser maior o processo de “opsonização” e por consequência maior a gravidade da hemólise no sistema reticuloendotelial.

O TCD é positivo em 98% dos casos de AHAI por IgG, e também na presença de qualquer IgG ligado às hemácias. Apesar de ser um exame de alta sensibilidade, podendo resultar em falso-positivo, esse teste pode ser repetido de maneira mais específica. O “soro de Coombs” complemento pode reagir contra qualquer classe de anticorpo, e também contra o componente C₃b do sistema complemento. Assim, pode-se repetir o teste utilizando-se anticorpo anti-IgG humano (Coombsanti-IgG) e anticorpo anti-C₃b humano (Coombs anti-C₃), sendo ambos os testes mais específicos e positivos na AHAI por “anticorpos quentes”.

O suporte clínico transfusional, na paciente em estudo, foi suspenso inicialmente, pois o Banco de Sangue do serviço constatou na amostra de sangue, a presença de auto-anticorpos IgG indeterminado com ativação dos componentes C₃b e C₃c do sistema complemento. Os testes foram realizados em cartão-gel Liss/Coombs e Eluato ácido. Neste momento, confirmou-se o diagnóstico de AHAI.

No caso em questão, os vários ciclos de Qt adjuvante realizado com Oxaliplatina (130mg/m²) previamente pela paciente, torna-se o provável fator etiológico para indução do quadro de AHAI descrito. Outras drogas usadas pela paciente durante a internação como Ciprofloxacino, Granulokine, Metronidazol, Cefepime não mostraram relação com AHAI segundo dados da literatura⁸. No entanto, não pudemos confirmar o uso da Oxaliplatina como causa da anemia hemolítica, pois o Serviço não dispunha de teste específico (prova cruzada) para identificação de auto-anticorpos contra a droga Oxaliplatina.

É sabido que a maioria dos eventos hemolíticos tem sido identificados em pacientes após diversos tratamentos quimioterápicos, como no caso da Carboplatina e Cisplatina⁵. Além disso, segundo Zanotti *et al.* reações adversas como rinite, urticária, asma, dermatite de contato foram descritos em pacientes que inalavam sais complexos derivados da platina, sugerindo que prolongadas e repetitivas exposições a este composto, seriam um fator de risco para o desenvolvimento deste tipo de reação .

Acredita-se ainda que os sais de platina ajam como haptenos ligando-se a proteínas plasmáticas e repetidas exposições aumentem a probabilidade de ativação do sistema do sistema imune^{9,10,11}. No caso descrito, os sinais e sintomas de anemia hemolítica desenvolveram-se após a terceira infusão de Oxaliplatina.

O tratamento específico do quadro hemolítico deve ser realizado com a administração de glicocorticóides, com objetivo de promover imunossupressão. A preferência se faz pela Prednisona, na dose de 1-2mg/Kg/dia ou 40mg/m² de superfície corporal. Tal esquema terapêutico mostra elevação da hemoglobina dentro da primeira semana, porém, cerca de 20-40% dos pacientes são refratários a esta terapêutica, necessitando doses maiores de corticoterapia, através da pulsoterapia com Metilprednisolona 1g/dia durante 3-5dias.

Os corticóides apresentam três importantes efeitos terapêuticos: reduzem a afinidade dos receptores FcγRI dos macrófagos esplênicos, sendo este evento o responsável pelo início da resposta nos primeiros quatro dias; Além disso, reduzem a afinidade dos anticorpos IgG pelos antígenos da membrana eritrocítica; e diminuem a produção de anticorpos IgG, efeito este responsável por resposta mais tardia, porém mais duradoura.

A esplenectomia é recomendada aos pacientes não responsivos ou intolerantes à corticoterapia. Este procedimento reduz o seqüestro e a fagocitose esplênica de hemácias “sensibilizadas” (ligadas a anticorpos) e diminui a produção de auto-anticorpos, já que o baço representa um importante órgão linfoide. Pacientes submetidos à esplenectomia apresentam remissão em 50-70% dos casos¹. Nos demais casos, mantém-se quadro de hemólise, e o fazem através da opsonização eritrocítica pelas células de Kupffer hepáticas.

Pacientes que não respondem à terapia com glicocorticoides e à esplenectomia (10% dos casos) devem iniciar tratamento com drogas citotóxicas/imunossupressoras como a Ciclofosfamida, a azatioprina ou Rituximab (Mabthera). Outras opções menos utilizadas são a Ciclosporina, e a Imunoglobulina intravenosa¹.

Na paciente em questão a terapia com Prednisona na dose 60mg/dia (1mg/Kg/dia) foi rapidamente instituída, assim que confirmado o diagnóstico de AHAI, porém não evoluiu com boa resposta. No terceiro dia de terapia, evidenciou-se piora dos índices de hemoglobina e dos sintomas de anemia com dispnéia aos mínimos esforços, taquicardia, tontura e diminuição do sensório, sendo então iniciado pulsoterapia com metilprednisolona (1g/dia). Houve resposta satisfatória a partir deste momento da terapêutica. O início da pulsoterapia foi tida como medida heróica pela Clinica de Oncologia, afim de possibilitar a hemotransfusão em caráter emergencial, uma vez que instalou-se um cenário de grave hemólise. Apesar da grave evolução do quadro, a paciente apresentou desfecho favorável.

4. Considerações Finais:

Ainda que, a Oxaliplatina seja um quimioterápico largamente utilizado na prática Oncológica no tratamento adjuvante dos tumores colonrretais, existem diversos relatos de efeitos adversos com o uso desta droga. A hemólise aguda imuno-mediada pela I-OHP constitui um quadro raro e pouco publicado na literatura, porém não deve ser subestimada particularmente após repetidas doses. Assim, a infusão da droga deve ser estreitamente monitorizada e o paciente informado sobre possíveis reações adversas, inclusive letais. No caso de um quadro hemolítico como o descrito, icterícia, colúria e sintomas de anemia são sinais de alerta.

O diagnóstico precoce e o tratamento com corticoesteróides associado a suporte clínico mostrou-se eficaz, tornando limitado o curso deste grave evento.

5. Referências:

1. OLIVEIRAL, M. C. L. A, *et al.* Curso clínico da anemia hemolítica auto-imune. *Jornal de Pediatria, Porto Alegre*, v. 82, n. 1, fev. 2006.
2. CECIL, *Tratado de Medicina Interna*. 22 ed. Rio de Janeiro: SaundersElsevier, 2005, p.1174-1179.
3. Desrame J, Broustet H, Darodes de Tailly P, Girard D, Saissy JM: Oxaliplatin-induced haemolytic anemia. *Lancet* 1999, 354:1179-80.
4. SHWETA, K, *et al.* Oxaliplatin-induced disseminated intravascular coagulation: a case report and review of literature. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, University of Miami, United States, jul. 2012.
5. BUTI, S, *et al.* Oxaliplatin-induced hemolytic anemia during adjuvant treatment of a patient with colon cancer: a case report. *Anti-cancer drugs*, v. 18, n. 3, 2007, p. 297-300.
6. SORBYE, H, Bruserud, Y, Dahl, O. Oxaliplatin-induced haematological emergency with an immediate severe thrombocytopenia and haemolysis. *ActaOncol* 2001; 40: 882-883.
7. HOFHEINZ, RD, Nguyen, XD, Buchheidt, D, Kerowgan, M, Hehlmann, R, Hochhaus, A. Two potential mechanisms of oxaliplatin-induced haemolytic anaemia in a single patient. *Cancer ChemotherPharmacol* 2004; 53: 276-277.
8. LEGER, MR, *et al.* The Positive Direct Antiglobulin Test and Immune-Mediated Hemolysis, *AABB Technical Manual* 2008, p499-531.
9. SLIESORAITIS S, Chikhale PJ. Carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 13-18.
10. ZANOTTI KM, Rybicki LA, Kennedy AW, *et al.* Carboplatin skin testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J ClinOncol* 2001; 19:3126-3129.

11. CHEN VM, Thrift KM, Morel-Kopp MC, *et al.* An immediate hemolytic reaction induced by repeated administration of oxaliplatin. *Transfusion* 2004; 44: 838-843.
12. DAHABREH I, *et al.* Hemolytic uremic syndrome following the infusion of oxaliplatin: case report. *BMC Clinical Pharmacology* 2006
13. CHUNG JT, *et al.* Sudden-onset pancytopenia with intracranial hemorrhage after oxaliplatin treatment: a case report and literature review. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2010;41:125-129.
14. GARUFI C, *et al.* Immuno-hemolytic anemia following oxaliplatin administration. *Annals of Oncology* 2000
15. ARNDT P, GARRATTY G, EDAHN I, BOLGER M, QUN L. Positive direct and indirect antiglobulin tests associated with oxaliplatin can be due to drug antibody and/or drug-induced nonimmunologic protein adsorption. *Immunohematology* 2009, v. 49, p.711-718.
16. SANTODIROCCO M, *et al.* Life-threatening oxaliplatin-induced acute thrombocytopenia, hemolysis and bleeding: a case report. *Acta Oncol* 2008;47:1602-4