

Perfil clínico de pacientes oncológicos e reações de hipersensibilidade aos agentes antineoplásicos sistêmicos

Clinical profile of cancer patients and hypersensitivity reactions to systemic chemotherapeutic agents

Ricardo Barbosa-Lima¹ Simone Yuriko Kameo² Andressa Cabral Vassilievitch³ Tiago Vasconcelos Fonseca⁴ Glebson Moura Silva⁵ Namie Okino Sawada⁶ ¹Autor para correspondência. Universidade Federal de Sergipe (Lagarto). Sergipe, Brasil. ricardoblma17@gmail.com²⁻⁵Universidade Federal de Sergipe (Lagarto). Sergipe, Brasil.

simonekameo@hotmail.com, andressavassi98@gmail.com, tiagovasconcelos_@hotmail.com, glebsonmoura@yahoo.com.br

⁶Universidade Federal de Alfenas (Alfenas). Minas Gerais, Brasil. namie.sawada@unifal-mg.edu.br

RESUMO | OBJETIVO: identificar o perfil clínico de pacientes oncológicos e reações de hipersensibilidade aos agentes antineoplásicos sistêmicos. **MÉTODO:** trata-se de um estudo documental e retrospectivo, com dados obtidos de prontuários clínicos de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico. Foram analisados 249 prontuários clínicos entre janeiro de 2013 e janeiro de 2014 para identificar reações de hipersensibilidade e extrair dados demográficos e clínicos. **RESULTADOS:** foram identificados seis prontuários de pacientes com episódios de hipersensibilidade aos quimioterápicos. Na amostra 66,7% foram pacientes do sexo feminino, com idade média de 58,4 anos (DP: ± 14,9) e câncer em estágio III (66,7%), sendo os tumores de cólon e ovário os tipos mais prevalentes (33,3%). A incidência de reações de hipersensibilidade foi 2,4%. Nos 12 episódios estudados, o desconforto respiratório foi o sintoma mais frequente (58,3%) e hiperemia foi o sinal mais frequente (50%). O rituximabe foi o agente antineoplásico mais associado a tais reações (33,3%), seguido pela combinação de FOLFOX e bevacizumabe (25%). A maioria dos episódios ocorreram no segundo ciclo quimioterápico (25%). **CONCLUSÃO:** as reações de hipersensibilidade à quimioterápicos sistêmicos dependem dos fármacos selecionados e das respostas desenvolvidas pelos pacientes, com ampla variação de sinais e sintomas.

DESCRITORES: Quimioterapia. Antineoplásicos. Hipersensibilidade a drogas.

ABSTRACT | OBJECTIVE: to identify the clinical profile of cancer patients and hypersensitivity reactions to systemic chemotherapeutic agents. **METHOD:** this is a documentary and retrospective study, with data obtained from medical records of cancer patients undergoing chemotherapy. 249 clinical records were analyzed between January 2013 and January 2014 to identify hypersensitivity reactions and extract demographic and clinical data. **RESULTS:** six medical records of patients with episodes of hypersensitivity to chemotherapy were identified. 66,7% were female patients, with an average age of 58,4 years (SD: ± 14,9) and stage III cancer (66,7%), whereas colon and ovarian tumors were the most prevalent types (33,3%). The incidence of hypersensitivity reactions was 2,4%. Of the 12 episodes studied, respiratory distress was the most frequent symptom (58,3%) and hyperemia was the most frequent sign (50%). Rituximab was the antineoplastic agent most associated with such reactions (33,3%), followed by the combination of FOLFOX and bevacizumab (25%). Most episodes occurred in the second chemotherapy cycle (25%). **CONCLUSION:** the hypersensitivity reactions to chemotherapy depends on the drugs selected and the responses developed by the patients, with a wide range of signs and symptoms.

DESCRIPTORS: Chemotherapy. Antineoplastic agents. Drug hypersensitivity.

Introdução

As reações adversas à medicamentos podem ser compreendidas como respostas negativas e exacerbadas desencadeadas por um agente farmacológico utilizado de forma convencional no tratamento de alguma desordem ou doença. Estes eventos ocorrem em parcelas significativas dos pacientes hospitalizados e tratados em ambulatórios, frequentemente associados às morbidades e mortalidades, encarados como um desafio para a saúde pública¹⁻².

O câncer configura-se como uma doença tratável por diversas abordagens, incluindo a utilização de medicamentos específicos. Espera-se um aumento exponencial dos novos casos de câncer no mundo, aproximadamente 70% nas próximas duas décadas, acompanhado por milhões de mortes anuais³. Com o avanço desta condição, novas estratégias terapêuticas, incluindo medicamentos, foram desenvolvidas e aprimoradas ao longo dos anos³⁻⁴.

Os medicamentos sistêmicos utilizados para o tratamento do câncer, conhecidos como agentes antineoplásicos, possuem potencial para desencadear reações de hipersensibilidade em pacientes oncológicos devido à resposta imunológica que estes fármacos podem desencadear no organismo. O aumento da produção e utilização destes medicamentos, justificado pelo aumento dos casos de câncer, têm aumentado a frequência destas reações nestes indivíduos. A compreensão, notificação e acompanhamento destes eventos podem contribuir para evitar complicações relacionadas à reações de hipersensibilidade³⁻⁵.

As reações de hipersensibilidade podem se manifestar de forma aguda e tardia em diversos graus de severidade, de acordo com a dose do fármaco administrado no plasma sanguíneo. Estas reações podem levar os pacientes a não realizarem o tratamento quimioterápico ou forçar a utilização de medicamentos de segunda classe que são menos efetivos no tratamento, além de estarem associadas à maiores taxas de óbito e diminuição da qualidade de vida. Não obstante, é válido salientar que todos os agentes antineoplásicos podem desencadear tais reações⁵⁻⁶.

Quando as reações de hipersensibilidade ocorrem durante a primeira hora após a infusão de um agente quimioterápico podem ser classificadas como imediatas, cujos sinais e sintomas principais são broncoespasmo, urticária, angioedema e reações anafiláticas. Após esse período, são classificadas como tardias, cujos principais sintomas são dermatites, erupções maculopapulares, vasculites e exantemas. Essa variação acontece devido ao mecanismo de hipersensibilidade provocado pelo fármaco no organismo^{3,7}.

Fatores de risco para o desenvolvimento de reações de hipersensibilidade envolvem exposição recorrente à outras drogas com alto peso molecular, histórico de alergias, componentes genéticos, sexo feminino e infecções virais, como o vírus Epstein-Barr. O uso concomitante de diferentes medicamentos também está associado à uma maior probabilidade de reações de hipersensibilidade⁷.

Além disso, as reações de hipersensibilidade à drogas também podem ser classificadas de acordo com a severidade e necessidade de tratamento em grau zero (nenhuma ocorrência / sem necessidade de intervenção), grau 1 (leve / medidas básicas), grau 2 (moderada / intervenção não-invasivas), grau 3 (grave / intervenção invasiva), grau 4 (risco de morte / cuidados intensivos) e grau 5 (óbito)^{6,8}.

Pesquisas sobre a ocorrência de reações de hipersensibilidade apresentaram progressos significativos nos últimos anos, promovendo maior segurança no uso de agentes quimioterápicos². Entretanto, reações de hipersensibilidade acometem aproximadamente 7% dos pacientes submetidos ao tratamento medicamentoso e entre 10 à 20% dos pacientes hospitalizados. O risco de desfechos letais associados à estas reações pode limitar o uso de agentes quimioterápicos e requer investigações amplas sobre a manifestação destes episódios⁵.

Diante deste contexto, o objetivo deste estudo foi identificar o perfil clínico de pacientes oncológicos e reações de hipersensibilidade aos agentes antineoplásicos sistêmicos.

Método

Trata-se de um estudo documental, retrospectivo, descritivo e quantitativo realizado por meio da coleta e análise de dados de prontuários clínicos convencionais (não-eletrônicos) de pacientes vinculados à um ambulatório privado de oncologia situado em município nordestino. O local foi escolhido por se tratar de um serviço de oncologia com fluxo consideravelmente alto de pacientes e um volume significativo de prontuários clínicos para analisar. A coleta de dados ocorreu entre janeiro de 2013 e janeiro de 2014. Todo o procedimento metodológico realizado ocorreu mediante apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 22939614.0.0000.5546).

Todos os procedimentos de coleta de dados seguiram as diretrizes bioéticas de pesquisas com seres humanos e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensado devido à natureza documental do estudo. Não houve contato direto com os pacientes. A coleta de dados nos prontuários clínicos ocorreu mediante formulário-piloto próprio para sistematização dos dados, mantendo o sigilo dos pacientes envolvidos.

Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais de idade, com diagnóstico citológico ou anatomopatológico de câncer, que realizaram tratamento quimioterápico entre janeiro de 2006 e 2014 no serviço de oncologia e que apresentaram episódios de reações de hipersensibilidade. Foram elegíveis prontuários clínicos devidamente preenchidos com os dados demográficos e clínicos dos pacientes, descartando-se os incompletos, ilegíveis e não localizados.

Os dados demográficos e clínicos extraídos dos prontuários incluídos foram: sexo, idade, diagnóstico oncológico, agentes quimioterápicos experimentados, ciclo em que ocorreu a reação adversa e os sinais e sintomas apresentados. Além destes, as condutas adotadas frente às reações de hipersensibilidade foram avaliadas.

A extração de dados foi realizada por duas pesquisadoras independentes e treinadas por meio de um formulário-piloto próprio baseado nos dados

demográficos e clínicos almejados. Após as duas avaliadoras selecionarem o escopo de prontuários para inclusão, dados coletados foram cruzados para identificar erros e minimizar o viés de seleção. Após a seleção, os dados foram armazenados em tabelas para posterior análise e interpretação.

A análise estatística foi realizada com o auxílio do software Microsoft Excel (2010). Foram realizadas estatísticas descritivas para obter médias e frequências das reações de hipersensibilidade à agentes quimioterápicos sistêmicos.

Resultados

249 prontuários clínicos de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico foram elegíveis. Deste total, seis (2,4%) relataram reações adversas durante a administração das drogas antineoplásicas e foram incluídos nestes resultados. Nos seis pacientes avaliados, foram observados 12 episódios de hipersensibilidade aos agentes antineoplásicos administrados.

Houve uma predominância de pacientes do sexo feminino (66,7%), com idade média de 54,8 anos (DP: $\pm 14,9$). No que se refere ao diagnóstico, dois pacientes apresentavam tumor no cólon (33,3%), duas tumor no ovário (33,3%), um linfoma não-Hodgkin (16,7%) e um tumor no pulmão (16,7%). Quanto ao estadiamento clínico da doença, quatro pacientes (66,7%) estavam no estágio IV e dois pacientes (33,3%) no estágio III.

No que se refere aos agentes quimioterápicos das doze reações de hipersensibilidade identificadas, quatro ocorreram durante a administração de rituximabe (33,3%), três durante a administração de FOLFOX (5-fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina) e bevacizumab (25%), duas durante a administração combinada de carboplatina e paclitaxel (16,7%), uma durante a administração de cisplatina (8,3%), uma durante a administração de carboplatina (8,3%) e uma durante a administração de bevacizumabe (8,3%). A tabela 1 apresenta estes achados em relação ao ciclo quimioterápico em que ocorreram.

Tabela 1. Frequência das reações de hipersensibilidade de acordo com o ciclo e o agente antineoplásico, Aracaju, Sergipe, Brasil, 2014

Ciclo quimioterápico	N	%	Agentes antineoplásicos associados
I	1	8,3	FOLFOX + bevacizumabe
II	3	25	FOLFOX + bevacizumabe carboplatina bevacizumabe
III	2	16,7	FOLFOX + bevacizumabe cisplatina
IV	1	8,3	rituximabe
V	1	8,3	rituximabe
VIII	2	16,7	rituximabe carboplatina + paclitaxel
IX	2	16,7	rituximabe carboplatina + paclitaxel
Agente antineoplásico associado	N	%	Ciclo quimioterápico
Rituximabe	4	33,3	IV / V / VIII / IX
FOLFOX + bevacizumabe	3	25	I / II / III
Carboplatina + paclitaxel	2	16,7	VIII / IX
Carboplatina	1	8,3	II
Cisplatina	1	8,3	II
Bevacizumabe	1	8,3	II

Fonte: dados coletados dos prontuários clínicos.

No que se refere aos sinais e sintomas clínicos apresentados durante as reações de hipersensibilidade, a principal manifestação observada foi o desconforto respiratório, ocorrendo em sete dos 12 episódios (58,3%) identificados na amostra. Outras manifestações observadas foram hiperemia (50%), tremores e calafrios (33,3%), diminuição da saturação de oxigênio (33,3%), rash cutâneo (25%), algias (16,7%), náuseas (16,7%), alterações na pressão arterial (16,7%), alterações na frequência cardíaca (16,7%) cefaléia (8,3%), agitação psicomotora (8,3%) e hipertermia (8,3%).

No que se refere às condutas adotadas pela equipe do serviço ambulatorial, a infusão dos agentes quimioterápicos foi interrompida imediatamente quando os sinais e sintomas clínicos das reações de hipersensibilidade foram observados. Nove dos 12 ciclos que apresentaram tais reações foram retomados após a melhora clínica dos pacientes, sem novos episódios de hipersensibilidade após a reinfusão do agente antineoplásico. Entretanto, três ciclos foram suspensos após a melhora do quadro, considerando as individualidades de cada paciente, bem como três ciclos tiveram o tempo de infusão recalculado e aumentado após a ocorrência da reação de hipersensibilidade.

A substituição do agente antineoplásico para evitar novos episódios de hipersensibilidade ocorreu em apenas um ciclo. Após o manejo e a melhora clínica do paciente, a combinação de carboplatina e paclitaxel foi substituída por doxorubicina lipossomal. Após a substituição da quimioterapia, não foram observados novos episódios de hipersensibilidade e o paciente concluiu o ciclo.

Discussão

Diferente dos nossos resultados, Bertolazzi e colaboradores (2015) verificaram uma maior incidência de hiperemia facial (23,5%), seguida de alterações respiratórias (20,9%) durante reações de hipersensibilidade aos antineoplásicos. Além disso, paclitaxel foi o agente antineoplásico mais envolvido em nestes episódios, seguido pela oxaliplatina (23,1%). As reações de hipersensibilidade acometeram apenas 0,24% dos pacientes investigados⁶.

De fato, paclitaxel é um agente antineoplásico frequentemente associado à reações de hipersensibilidade, não sendo bem tolerado pelos pacientes. Entretanto, devido à sua alta eficácia em diversos tumores, ainda é amplamente difundido e prescrito, especialmente em casos de câncer de mama e ovário¹. O mesmo ainda ocorre com rituximabe, o qual foi o agente antineoplásico mais associado à reações adversas em nossos resultados. Com alta eficácia em neoplasias linfóides, rituximabe têm sido empregado em quimioimunoterapias de modo crescente na última década, embora esteja altamente relacionado à reações de hipersensibilidades¹⁰.

Sinais e sintomas clínicos de reações de hipersensibilidade à rituximabe podem envolver desde alterações respiratórias à calafrios e tremores, sendo esperadas em mais da metade dos pacientes que fazem uso deste agente. Por outro lado, novas estratégias envolvendo biossimilares e técnicas de dessensibilização têm reduzido a ocorrência e a severidade das reações envolvendo rituximabe¹⁰⁻¹¹.

As reações de hipersensibilidade desencadeadas pela administração deste agente antineoplásico raramente são graves, acometendo frequentemente o sistema respiratório e os principais sinais e sintomas são tosse, rinite, broncoespasmo, hipotensão, dispnéia e sinusite. Esse quadro sintomatológico é condizente aos nossos achados, no entanto, um ponto em que há diferença refere-se à hipotensão, visto que foi observada uma elevação da pressão arterial após o oitavo ciclo em um dos casos¹¹⁻¹³.

Embora não haja evidência consistente para algumas classes de agentes quimioterápicos, a dessensibilização

é uma alternativa para evitar reações de hipersensibilidade, ou seja, os pacientes são expostos a pré-medicações e doses atenuadas do agente antineoplásico, induzindo o organismo a tolerá-lo até que se alcance a dose terapêutica necessária. Esta técnica é considerada segura e com significativas taxas de sucesso, entretanto, necessita de maiores evidências clínicas para alguns quimioterápicos^{5,14}.

Hipersensibilidade às platinas são frequentemente reportadas na literatura científica. Para oxaliplatina, as reações podem ocorrer em diversos ciclos do tratamento quimioterápico. Para cisplatina e carboplatina, as reações comumente ocorrem em fases avançadas do tratamento. Para os agentes de platina, os sinais e sintomas de hipersensibilidade são semelhantes e testes cutâneos são úteis para projetar o risco de reações de hipersensibilidade e indicar protocolos de dessensibilização¹⁵⁻¹⁶.

Recentemente, Chung e colaboradores (2018) avaliaram um novo protocolo de dessensibilização para platinas (oxaliplatina, carboplatina e cisplatina). Em seus resultados, os autores reportaram que a pré-medicação com bloqueadores de receptores de histamina (H1 e H2) associado à medicação Montelukaste foi efetiva na redução da incidência de reações de hipersensibilidade em pacientes com histórico após a administração de algum derivado da platina¹⁷.

De fato, apesar do aumento significativo das reações de hipersensibilidade aos agentes antineoplásicos em todo o mundo, as técnicas de dessensibilização podem reduzir a ocorrência destes fenômenos, sendo considerado um procedimento seguro que permite a administração das doses terapêuticas mais efetivas dos fármacos, evitando interrupções no tratamento e melhorando o prognóstico¹⁸⁻¹⁹.

O gerenciamento de reações de hipersensibilidade e seus riscos são pontos importantes em serviços de oncologia. Nestes locais, todos os equipamentos e medicamentos necessários para reverter os quadros clínicos devem estar de prontidão, bem como um protocolo clínico para sistematização da assistência frente a reações de hipersensibilidades são fundamentais, devendo todos os profissionais estarem familiarizados com as condutas²⁰⁻²¹.

Considerando as complicações relacionadas às reações de hipersensibilidade, torna-se essencial conhecer os agentes quimioterápicos mais utilizados e os sinais e sintomas associados ao seu uso. As medidas de prevenção e manejo devem ser orientadas de acordo com as características do fármaco e do paciente envolvidos em cada episódio de hipersensibilidade, considerando o histórico farmacológico em relação ao uso de agentes antineoplásicos, reações adversas anteriores, testes cutâneos e terapias dessensibilizadoras²¹⁻²³.

Deste modo, é importante que estejam disponíveis os equipamentos e recursos de suporte no ambiente em que será realizada a administração dos agentes antineoplásicos, como desfibriladores, oxigênio e as drogas utilizadas na reversão dos quadros clínicos adversos, especialmente epinefrina, anti-histamínicos e broncodilatadores. Quando uma reação de hipersensibilidade é identificada, como primeira medida deve-se interromper imediatamente a infusão do agente quimioterápico, seguida pela colocação do paciente em decúbito dorsal e verificação dos seus sinais vitais²⁴.

Além disso, os pacientes em tratamento quimioterápico devem receber todas as informações pertinentes ao uso de agentes antineoplásico. Os efeitos colaterais e a possibilidade de desenvolver reações de hipersensibilidade aos fármacos utilizados fazem parte do escopo de informações que devem ser ditas aos pacientes antes do tratamento ser iniciado²⁵.

Conclusão

As reações de hipersensibilidade identificadas na amostra apresentam uma ampla variação de fármacos, sinais e sintomas associados em função da resposta imunológica individual de cada paciente. Entretanto, a ocorrência foi considerada baixa e não foram identificados eventos letais. Diante de fármacos frequentemente associados à reações de hipersensibilidade, o desenvolvimento de estratégias de prevenção e manejo clínico pode diminuir o impacto das mesmas no tratamento do câncer.

Contribuição dos autores

Kameo SY e Sawada NO participaram da concepção do estudo, coleta de dados, análise estatística, interpretação, redação e aprovação da versão final. Barbosa-Lima R, Vassilievitch AC, Fonseca TV e Silva GM participaram do delineamento do estudo, análise estatística, interpretação, redação e aprovação da versão final.

Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo, mas não se limitando a subvenções e financiamentos, participação em conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc.).

Referências

1. Regateiro FS, Faria E. Immunopathological mechanisms of drug hypersensitivity reactions. *Rev Port Imunoalergologia*. 2016;24(2):63-78.
2. Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):S74-81. doi: [10.1016/j.jaci.2010.11.048](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.048)
3. Giavina-Bianchi P, Patil SU, Banerji A. Immediate Hypersensitivity Reaction to Chemotherapeutic Agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):593-599. doi: [10.1016/j.jaip.2017.03.015](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.03.015)
4. Waheed A, Hill T, Dhawan N. Drug Allergy. *Prim Care Clin Office Pract*. 2016;43(3):393-400. doi: [10.1016/j.pop.2016.04.005](https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.04.005)
5. Babaie D, Shamsian BS, Momtazmanesh N, Godarzipour H, Amirmoini M, Bashardoust B et al. Rapid Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Chemotherapeutic Drugs; A Case Series. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(2):1047-1051. doi: [10.22037/ijpr.1999.1100664](https://doi.org/10.22037/ijpr.1999.1100664)
6. Bertolazzi LG, Lanza MVC, Bitencourt EC, Canille RMS, Pereira LPS, Oliveira KA et al. Incidence and characterization of immediate side effects to infusion of chemotherapeutic at a sentinel hospital. *Arq Ciên Saúde*. 2015;22(3):84-90.
7. Dykewicz MS, Lam JK. Drug Hypersensitivity Reactions. *Med Clin North Am*. 2020;104(1):109-128. doi: [10.1016/j.mcna.2019.09.003](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.09.003)

8. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [Internet]. 2010. [acesso em 2020 abr 16]. Disponível em: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
9. Chou PL, Huang YP, Cheng MH, Rau KM, Fang YP. Improvement of Paclitaxel-Associated Adverse Reactions (ADRs) via the Use of Nano-Based Drug Delivery Systems: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:1731-1743. doi: [10.2147%2FIJN.S231407](https://doi.org/10.2147%2FIJN.S231407)
10. Prakash G, Malhotra P, Khadwal A, Lad D, Suri V, Kumari S et al. Infusion Related Hypersensitivity Reactions with Bio-similar Anti CD-20 Monoclonal Antibody Rituximab in Indian Patients: A Retrospective Study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018;34(2):273-277. doi: [10.1007%2Fs12288-017-0885-x](https://doi.org/10.1007%2Fs12288-017-0885-x)
11. Ataca P, Atila E, Kendir R, Bavbek S, Ozcan M. Successful desensitization of a patient with rituximab hypersensitivity. *Case Reports Immunol*. 2015;2015:524507. doi: [10.1155/2015/524507](https://doi.org/10.1155/2015/524507)
12. Young JS, Simmons JW. Chemotherapeutic Medications and Their Emergent Complications. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(6):995-1010. doi: [10.1016/j.hoc.2017.08.005](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.08.005)
13. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front Oncol*. 2018;8:163. doi: [10.3389/fonc.2018.00163](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00163)
14. Picard M, Castells MC. Re-visiting Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(2):177-91. doi: [10.1007/s12016-014-8416-0](https://doi.org/10.1007/s12016-014-8416-0)
15. Otani IM, Wong J, Banerji A. Platinum Chemotherapy Hypersensitivity: Prevalence and Management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(4):663-677. doi: [10.1016/j.jac.2017.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jac.2017.06.003)
16. Wong JT, Ling M, Patil S, Banerji A, Long A. Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications of skin testing, and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):40-5. doi: [10.1016/j.jaip.2013.08.011](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.08.011)
17. Chung SJ, Kang SY, Kang RY, Kim YC, Lee KH, Kim TY et al. A new non-dilution rapid desensitization protocol successfully applied to all-grade platinum hypersensitivity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;82(5):777-785. doi: [10.1007/s00280-018-3662-0](https://doi.org/10.1007/s00280-018-3662-0)
18. Bonamichi-Santos R, Castells M. Diagnoses and Management of Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: Reactions to Taxanes and Monoclonal Antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):375-385. doi: [10.1007/s12016-016-8556-5](https://doi.org/10.1007/s12016-016-8556-5)
19. Bano N, Najam R, Qazi F, Mateen A. Clinical Features of Oxaliplatin Induced Hypersensitivity Reactions and Therapeutic Approaches. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):1637-41. doi: [10.7314/apjcp.2016.17.4.1637](https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.4.1637)
20. Doessegger L, Banholzer ML. Clinical development methodology for infusion-related reactions with monoclonal antibodies. *Clin Transl Immunology*. 2015;4(7):e39. doi: [10.1038%2Fcti.2015.14](https://doi.org/10.1038%2Fcti.2015.14)
21. Cáceres MC, Guerrero-Martín J, Pérez-Civantos D, Palomo-López P, Delgado-Mingorance JI, Durán-Gómez N. The importance of early identification of infusion-related reactions to monoclonal antibodies. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:965-977. doi: [10.2147%2FTCRM.S204909](https://doi.org/10.2147%2FTCRM.S204909)
22. Silva P, Heck AP, Silva BT, Azambuja AA. O manejo das reações agudas em quimioterapia. *Acta Méd*. 2015;36:6.
23. Souza NR, Melo JTS, Freire DA, Souza MAO, Oliveira MPB, Bezerra DM. Nursery and importance of professional qualification in radiotherapy services. *Rev Enferm UFPI*. 2016;5(3):18-23. doi: [10.26694/reufpi.v5i3.5496](https://doi.org/10.26694/reufpi.v5i3.5496)
24. Kobayashi T, Masaki T, Kogawa K, Matsuoka H, Sugiyama M. Hemoptysis and acute respiratory syndrome (ARDS) as delayed-type hypersensitivity after FOLFOX4 plus bevacizumab treatment. *Int Surg*. 2013;98(4):445-9. doi: [10.9738/INTSURG-D-12-00020.1](https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-12-00020.1)
25. Beaver CC, Magnan MA. Managing Chemotherapy Side Effects: Achieving Reliable and Equitable Outcomes. *Clin J Oncol Nurs*. 2016;20(6):589-591. doi: [10.1188/16.CJON.589-591](https://doi.org/10.1188/16.CJON.589-591)