

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM ONCOLOGIA**

Camila Kelly Chiodi

**PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A REAÇÕES INFUSIONAIS
SECUNDÁRIAS A TRATAMENTO SISTÊMICO ONCOLÓGICO**

Porto Alegre, RS

2022

Camila Kelly Chiodi

**PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A REAÇÕES INFUSIONAIS SECUNDÁRIAS A
TRATAMENTO SISTÊMICO ONCOLÓGICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Especialista em Oncologia**.

Orientador: Rodrigo Perez Pereira

Porto Alegre, RS

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Chiodi, Camila Kelly
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A REAÇÕES INFUSIONAIS
SECUNDÁRIAS A TRATAMENTO SISTÊMICO ONCOLÓGICO / Camila
Kelly Chiodi. -- 2022.
27 f.
Orientador: Rodrigo Perez Pereira.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Oncologia Clínica, Porto Alegre, BR-RS,
2022.

1. Reações infusionais. 2. Reações adversas. 3.
Quimioterapia. 4. Tratamento oncológico. I. Perez
Pereira, Rodrigo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Camila Kelly Chiodi

**PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A REAÇÕES INFUSIONAIS SECUNDÁRIAS A
TRATAMENTO SISTÊMICO ONCOLÓGICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Especialista em Oncologia**.

Aprovado em 24 de fevereiro de 2022:

Rodrigo Perez Pereira
(Médico Oncologista/Orientador)

Porto Alegre, RS

2022

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A REAÇÕES INFUSIONAIS SECUNDÁRIAS A TRATAMENTO SISTÊMICO ONCOLÓGICO

Resumo

A maioria dos tratamentos anticâncer apresentam algum risco de reações à infusão. A associação de agentes, comum em protocolos de tratamento oncológico, pode levar a um aumento na incidência dessas reações.

Reações infusionais são reações alérgicas a proteínas estranhas, podendo ou não ser imunomediadas. A maioria são leves, com sintomas autolimitados, porém, as reações graves, a pesar de menos frequentes, podem ser fatais sem intervenção apropriada.

Esse documento é uma sugestão de protocolo para padronizar o atendimento aos eventos e facilitar a comunicação entre as equipes que prestam apoio ao paciente a fim de melhorar a qualidade de assistência durante reações infusionais secundárias a tratamento sistêmico oncológico.

Palavras-chave: Reações infusionais, reações adversas, quimioterapia, tratamento oncológico

1) Objetivo:

Estabelecer recomendações institucionais para atendimento de reações adversas relacionadas a administração de tratamento oncológico sistêmico (quimioterapia, anticorpos monoclonais, imunoterapia).

2) Introdução:

A maioria dos tratamentos anticâncer apresentam algum risco de reações à infusão. A associação de agentes terapêuticos, comum em protocolos de tratamento oncológico, pode levar a um aumento na incidência dessas reações.

Reações infusionais são definidas como reações alérgicas a proteínas estranhas, podendo ou não ser imunomediadas. A maioria destas é leve, com sintomas autolimitados. Reações graves, porém, apesar de menos frequentes, podem ser fatais sem uma intervenção terapêutica apropriada.

3) Definição:

A reação adversa a um fármaco é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma “resposta nociva e indesejada a um fármaco, que ocorre em doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou terapêutica de doenças ou para alteração, modificação ou correção de função fisiológica”. Ou seja, reação adversa a um medicamento engloba reações inesperadas, que não podem ser explicadas pela toxicidade conhecida do medicamento, mas sim por uma reação imunológica à substância farmacológica, a seus componentes ou a seus metabólitos e pode envolver uma reação mediada por IgE, por linfócitos T ou outros mediadores celulares.

Reação infusional: são reações imprevisíveis que ocorrem durante a infusão de um fármaco, não relacionadas à dose de exposição, não explicadas pelo perfil farmacológico ou toxicológico do fármaco e que geralmente se resolvem quando o tratamento é interrompido. Apesar de frequentemente referidas como reação de hipersensibilidade, a maioria não apresenta um mecanismo alérgico subjacente. São reações que podem afetar qualquer sistema orgânico e variar amplamente em gravidade, de leve prurido até mesmo anafilaxia. Podem iniciar durante os primeiros minutos após início da infusão da medicação até mesmo horas após o término da mesma, porém, para efeitos práticos, consideraremos reação infusional como qualquer reação que ocorra durante a infusão do fármaco ou até 1 hora após a sua conclusão.

As reações adversas ao fármaco podem ser genericamente divididas em **tipo A**, que são reações previsíveis e dose dependente e **tipo B**, onde as reações infusionais se incluem, imprevisíveis, sem relação com a dose, geralmente sem relação com a atividade farmacológica e, na maioria das vezes, auto limitadas com a interrupção da medicação. As reações adversas de tipo B, por sua vez, são divididas em verdadeiras respostas alérgicas (imunomediadas, como as reações anafiláticas) e não alérgicas (não imunes).

As reações imunomediadas, segundo a classificação de Gell e Coombs, de acordo com o mecanismo imunológico subjacente a essas reações, são divididas em quatro tipos de reação de hipersensibilidade: **tipo I** mediada por IgE; **tipo II** citotóxica; **tipo III** mediada por imunocomplexos e **tipo IV** mediada por células. A maioria das reações de hipersensibilidade são do tipo I e do tipo IV, sendo as do tipo II e III muito raras. Independentemente do mecanismo etiológico subjacente, existe uma grande sobreposição das manifestações clínicas, que podem se manifestar a nível de um órgão apenas (sendo as manifestações cutâneas as mais frequentes) ou serem reações sistêmicas (como a anafilaxia), que podem ser fatais.

Tipos de reação de hipersensibilidade (RH)

Tipos de hipersensibilidade	Mecanismo de ação	Sinais e sintomas
Tipo I	Reação mediada por IgE com degranulação de mastócitos e basófilos; Hipersensibilidade imediata; Ex. anafilaxia	Urticária e prurido são as manifestações mais comuns; anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, hipotensão
Tipo II	Reações citotóxicas mediadas por anticorpos; Interação mediada por antígenos de superfície celular IgG ou IgM; Ex. reação transfusional	Hemólise é a manifestação mais comum
Tipo III	Imunocomplexo antígeno-anticorpo; Ativação do complemento pela via clássica ex vasculite, nefrite, artrite	Deposição de imuno complexo em tecidos resultando em destruição do tecido
Tipo IV	Ativação de macrófagos e eosinófilos; citotóxica; Ex. formação de granuloma; rejeição de enxerto	Manifestações clínicas variáveis

Já as reações não imunes do tipo B incluem: pseudo-alérgicas (reações anafilactóides que se assemelham às verdadeiras reações do Tipo I com degranulação direta de mastócitos como a síndrome de liberação de citocinas), reações idiossincráticas (incomuns, imprevisíveis, não relacionadas ao medicamento ação farmacológica) e intolerâncias.

Anafilaxia: a anafilaxia representa uma reação de hipersensibilidade sistêmica aguda grave, imunomediada, do tipo I, com atingimento simultâneo de dois ou mais órgãos, particularmente a pele, as vias respiratórias, o aparelho gastrointestinal e/ou o sistema cardiovascular, resultando da liberação massiva de mediadores vasoativos dos mastócitos e basófilos por todo o organismo.

A anafilaxia é a reação de hipersensibilidade mais grave, podendo colocar o paciente em risco de fatalidade. Por isso, exige pronto reconhecimento e ação imediata.

4) Fatores de risco:

Ao se prescrever e avaliar os riscos de reação infusional de um tratamento, deve-se considerar os fatores de risco relacionados ao fármaco e os relacionados ao paciente. Existem fármacos com maior potencial para desencadear reações de hipersensibilidade e os fatores relacionados ao paciente e a sua patologia.

Quanto aos fatores relacionados ao paciente, o histórico de reações prévias é o critério mais importante para prever o risco de novas reações. Além do histórico, fatores endógenos como carga tumoral, o sexo feminino, estado hormonal, extremos de idade (crianças ou idosos) e comorbidades como doenças respiratórias crônicas, mastocitose sistêmica e doença cardiovascular são fatores de riscos para o desenvolvimento de reação de hipersensibilidade. Alguns fatores exógenos relacionados a maior risco de reação de hipersensibilidade incluem exercício físicos, carga psicológica, infecção, privação de sono, uso de álcool e uso de medicamentos.

O uso de alguns medicamentos, tais como beta bloqueadores e inibidores da conversão da angiotensina, apresentam dados controversos quanto aumento no risco para reação de hipersensibilidade. Entretanto, seus usos estão relacionados a reações de maior gravidade, com necessidade de ações específicas no manejo inicial, devendo ser de conhecimento da equipe.

Entre os fármacos com maior propensão para desencadear reação de hipersensibilidade encontra-se os taxanos, os sais de platina, a Procarbazina, os anticorpos monoclonais, as antraciclinas e a Bleomicina e serão abordados individualmente posteriormente.

5) Sinais e sintomas:

Os sinais e sintomas podem variar de acordo com cada paciente. Em cerca de 90% dos pacientes eles incluem manifestações cutâneas como rubor, urticária ou prurido, em 40% dos casos acometimento respiratório e em 30 a 35% dos casos comprometimento circulatório. O grau do acometimento de cada sistema varia bastante, podendo apresentar desde sintomas leves até muito graves.

Sintomas leves: urticária, rubor, rinite, eritema conjuntival, prurido, edema da face e das mãos, cólicas abdominais, dor lombar, náuseas, febre, dor de cabeça.

Sintomas moderados a graves: angioedema, edema de lábios e/ou língua, broncoespasmo, dispneia, disfonia, estridor, queda da saturação de O₂, dor no peito, taquicardia, hipotonia, hipotensão, hipertensão, diarreia e vômitos

6) Critérios clínicos de anafilaxia:

A anafilaxia deve ser considerada como muito provável quando existir uma reação sistêmica grave, na presença de, pelo menos, um dos três critérios clínicos seguintes:

Início súbito, com envolvimento da pele e/ou mucosas (Ex.: urticária, eritema ou prurido generalizado, edema dos lábios, da língua ou da úvula) e pelo menos um dos seguintes:

- Comprometimento do sistema respiratório (dispneia, sibilância, broncoespasmo, estridor, diminuição do PEF/FEV1, hipoxemia);
- Hipotensão ou sintomas associados a disfunção de órgão (hipotonia, síncope, incontinência).

Ou a ocorrência de dois ou mais dos seguintes critérios, com início súbito após exposição a uma medicação ou alérgeno provável para aquele paciente:

- Envolvimento da pele e/ou mucosas: urticária, eritema ou prurido generalizado, edema dos lábios, da língua ou da úvula;
- Comprometimento do sistema respiratório: dispneia, sibilância, broncoespasmo, estridor, diminuição do PEF/FEV1, hipoxemia;
- Hipotensão ou sintomas associados a disfunção de órgão: hipotonia, síncope, incontinência;
- Sintomas gastrointestinais súbitos: dor abdominal em cólica, vômitos;
- Hipotensão: PA sistólica inferior a 90 mmHg ou diminuição do valor basal do doente superior a 30%.

Ou ainda, início agudo de hipotensão, broncoespasmo ou envolvimento laríngeo após exposição a um alérgeno provável para o paciente mesmo sem envolvimento cutâneo típico.

Frequência da apresentação clínica:

- Sintomas cutâneos (90%): urticária, angioedema (mais comumente em lábios e olhos), rubor, prurido;
- Sintomas respiratórios (40-60%): dispneia, chiado, tosse, angioedema de vias aéreas superiores, estridor, rinite;
- Sintomas Cardiovasculares (30-35%): tontura, síncope, hipotensão;
- Sintomas abdominais (25-30%): náuseas, vômitos, diarreia, cólica abdominal;
- Outros (1-8%): dor de cabeça, dor retroesternal, apreensão.

7) Drogas geralmente relacionadas com reações infusionais:

Drogas citotóxicas

Etoposide:

Incidência de reação infusional variando entre 6 a 41% e 1-3% de anafilaxia.

Embora reações possam ser manifestadas por hipotensão, dispneia e broncoespasmo, a maioria das reações apresenta gravidade baixa podendo ser observada, entretanto, hipotensão grave associada a infusão rápida da medicação. Essas reações geralmente são observadas durante ou imediatamente após a administração do agente.

A reação pode ocorrer após primeira infusão, sugerindo mecanismo não imunológico, porém, ocorre mais frequentemente após múltiplas infusões, o que indicaria o desenvolvimento de um anticorpo mediando a reação.

Bleomicina:

Pode apresentar reação com hipotensão, broncoespasmo, confusão mental, febre e tremores com uma taxa de incidência até 1%. Estes efeitos acontecem durante a primeira ou segunda administração do fármaco, podendo ocorrer durante a infusão ou até algumas horas após. O quadro habitualmente reverte com tratamento sintomático com antipirético e anti-histamínicos.

Antraciclinas:

Incidência de reação infusional variando entre 7 a 11% com Doxorubicina lipossomal peguilada e Daunorrubicina, de intensidade majoritariamente moderada e ocorrendo principalmente no primeiro ciclo de infusão.

Entre os principais sinais e sintomas estão dor no peito, prurido, rubor, calafrios, urticária, rash cutâneo, angioedema, taquicardia, hipotensão, síncope, dispneia, náuseas, vômitos, dor de cabeça e dor lombar.

Procarbazina:

Incidência de reação infusional variando entre 6 a 18%, com aparecimento de eritema maculopapular e desenvolvimento de infiltrados pulmonares na reexposição ao fármaco.

Entre os principais sinais e sintomas estão febre, rash maculopapular, urticária, angioedema e necrólise epidérmica tóxica.

Cisplatina:

Incidência de reação infusional variando entre 5 a 20%, ocorrendo frequentemente minutos após o início da infusão.

A manifestação clínica de hipersensibilidade associada aos sais de platina é típica de reação de hipersensibilidade do tipo I e inclui rash, prurido, urticária, eritema palmar e plantar, cólica abdominal, angioedema, broncoespasmo e hipotensão.

Raramente ocorre após primeira infusão, sendo associada a um prolongado período de exposição (6 ou mais ciclos). Assim como os demais sais de platina, uso de pré-medicação não impede o reaparecimento de uma reação de hipersensibilidade, e cerca de metade dos pacientes que são reexpostos ao fármaco sofrem novas manifestações de hipersensibilidade.

A hipersensibilidade cruzada a Cisplatina pode estar presente em até 30% dos pacientes com hipersensibilidade a Carboplatina. No entanto, também estão relatados casos de exposição segura ao fármaco em pacientes com hipersensibilidade a Carboplatina.

Carboplatina:

Incidência de reação infusional variando entre 1 a 12%, com aumento da incidência associado a um prolongado período de exposição (após o 6º ciclo). Possui perfil semelhante ao da Cisplatina, apresenta reação infusional comumente no início da infusão, porém podendo ocorrer de forma tardia, até mesmo dias após a infusão. Em caso de paciente em tratamento para neoplasia de ovário, as reações frequentemente ocorrem após um período de pausa (por estabilidade de doença ou término de tratamento adjuvante), no momento da reintrodução do fármaco, entre o 7º e 8º ciclos de tratamento.

Devido a frequente combinação com Paclitaxel, deve-se distinguir as reações de sensibilidade associado a cada uma das drogas. Em relação a Carboplatina, as reações infusionais variam muito em relação a gravidade, sendo mais de 50% das reações de grau 3 a 4 e com período de resolução de sintomas bastante prolongado.

Entre os principais sinais e sintomas estão rash, prurido, eritema em palmar, cólicas abdominais, edema facial, broncoespasmo, hipotensão, taquicardia, dispneia e dor torácica.

Oxaliplatina:

Incidência de reação infusional de até 25%, ocorrendo geralmente nos primeiros 60 minutos de infusão (tipicamente 5 a 10 minutos) e com aumento da incidência associada a um prolongado período de exposição (após 6 ciclos) de forma semelhante aos demais sais de platina.

As reações de hipersensibilidade associadas à Oxaliplatina são muitas vezes imprevisíveis, em sua maioria leves a moderadas em um primeiro momento, porém podendo apresentar maior gravidade em uma reexposição em ciclos posteriores.

Entre os principais sinais e sintomas estão erupção cutânea, urticária, sudorese, lacrimejamento, angioedema, disestesia laringofaríngea, broncoespasmo, dispneia e raramente hipotensão. As reações graves manifestadas como anafilaxia são pouco frequentes.

Para os pacientes que desenvolvem disestesia laringofaríngea durante ou após a infusão da Oxaliplatina, o manejo pelo aquecimento do ar do ambiente é suficiente para melhora dos sintomas e nenhuma outra medida é necessária.

Paclitaxel:

Incidência de reação infusional de até 30%, do tipo anafilactóide, ocorrendo geralmente após primeiro ou segundo ciclo durante os primeiros minutos de infusão. A administração da pré-medicação reduziu a taxa de incidência de reações graves para 2 a 4%. Majoritariamente, são desencadeadas pelos solventes e não pela droga em si.

As reações infusionais aos taxanos podem ser prevenidas pela redução da velocidade de infusão em administrações posteriores. Entretanto, diante de reações graves, a reexposição a droga não está recomendada.

Entre os principais sinais e sintomas estão aperto no peito, dispneia, angioedema, dor lombar, urticária, broncoespasmo e hipotensão.

Docetaxel:

Incidência de reação infusional de até 30%, estando relacionado fortemente ao seu solvente (Polissorbato 80). Com a administração de pré-medicações como anti-histamínicos e corticosteróides, sua incidência caiu para aproximadamente 2 a 4%. Ocorre mais frequentemente no primeiro ou segundo ciclo dentro dos primeiros 10 minutos de infusão.

Entre os principais sinais e sintomas estão hipotensão, dispneia, broncoespasmo, urticária, reações cutâneas, angioedema, prurido, taquicardia, taquicardia e dor torácica e lombar.

Anticorpos monoclonais

A administração de anticorpos monoclonais cursa frequentemente com reações infusionais, maioritariamente associadas a síndrome de libertação de citocinas. Esta situação assemelha-se clinicamente a reações do tipo I (eritema, prurido, rinofaringite, hipotensão, hipertermia, tremores, cefaleias), contudo, contrariamente às reações alérgicas, a probabilidade de ocorrência diminui com as administrações subsequentes.

Estas reações podem se apresentar com sintomas ligeiros como cefaleias, desconforto abdominal, diarreia, rash e prurido, a reações graves, como anafilaxia e dermatites tóxicas.

Rituximabe:

Incidência de reação infusional no primeiro ciclo de até 77% com redução de incidência nas doses subsequentes. Reações graves correspondem a 2 a 10% das reações, sendo 80% destas durante a primeira infusão.

Redução da velocidade de infusão no primeiro ciclo é recomendado para redução de reações infusionais bem como administração de pré-medicação com antipiréticos e anti-histamínicos em todos os ciclos.

Entre os principais sinais e sintomas estão febre, calafrios, dispneia, hipotensão, náuseas, rinite, urticária, prurido, astenia, angioedema, broncoespasmo.

Trastuzumabe:

Incidência de reação infusional durante a infusão inicial de até 40%, principalmente de leves a moderadas, e ocorrendo maioritariamente dentro das primeiras 2 horas. Reações graves são incomuns, ocorrendo em <1% dos casos.

Entre os principais sinais e sintomas estão calafrios, febre, alterações de pressão sanguínea, broncoespasmo, prurido, dispneia, estridor, sibilos e angioedema.

Cetuximabe:

Mesmo com o uso rotineiro de pré-medicações, é frequente a ocorrência de reações infusionais no primeiro ciclo (incidência de 90% no primeiro ciclo) incluindo reações de leves a graves, sendo que as graves correspondem a apenas 2 a 5% dos casos.

Entre os principais sinais e sintomas estão rubor, rash cutâneo, febre, urticaria, calafrios, broncoespasmo, dispneia, náuseas, vômitos, alteração de pressão sanguínea, angina e infarto do miocárdio.

Imunoterápicos**Pembrolizumabe:**

As reações infusionais aos imunoterápicos são bastante infrequentes, com uma incidência de até 3% no Pembrolizumabe, sendo em sua maioria leves a moderadas.

Entre os principais sinais e sintomas estão pirexia e calafrios.

Nivolumabe

Incidência de reação infusional de até 5% incluindo reações moderadas a graves. Entre os principais sinais e sintomas estão rubor facial, urticária e angioedema.

Ipilimumabe

Incidência de reações infusionais de 2 a 5%, majoritariamente leves. Ocorre mais frequentemente após o primeiro ciclo.

Entre os principais sinais e sintomas estão prurido, rash maculopapular, respiração curta, calafrios, rubor facial e dor torácica, abdominal ou lombar.

Atezolizumabe

Incidência de reação infusional variando entre 1 a 2%.

Entre os principais sinais e sintomas estão calafrios, prurido, rubor, respiração curta, inchaço, tontura, febre e dor.

8) Classificação de gravidade:

O NCI - CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) classifica as reações a fármacos antineoplásicos segundo a sua gravidade, em ligeiras, moderadas, graves, com risco de vida e fatais.

Critérios de terminologia comum para eventos adversos (CTCAE 5)

Tipo	Grau				
	1	2	3	4	5
Reação relacionada a infusão	Reação moderada temporária; Interrupção de infusão não indicada; Intervenção não indicada	Interrupção da infusão recomendada porém com pronta resposta ao tratamento sintomático; Profilaxia medicamentosa indicada por ≤ 24 h	Sem resposta rápida ao tratamento sintomático e/ou breve interrupção da infusão; Recorrência dos sintomas após melhoria inicial; Hospitalização recomendada	Consequências com risco de vida; Intervenção urgente indicada	Morte
Síndrome relacionada a citocina	Reação moderada; Interrupção de infusão não indicada; Intervenção não indicada	Interrupção da infusão recomendada porém sem pronta resposta ao tratamento sintomático; Profilaxia medicamentosa indicada por ≤ 24 h	Sem resposta rápida ao tratamento sintomático e/ou breve interrupção da infusão; Recorrência dos sintomas após melhoria inicial; Hospitalização recomendada	Consequências com risco de vida; Suporte pressórico ou ventilatório indicado	Morte
Reação alérgica	Rubor ou rash transitório; Febre $<38^{\circ}\text{C}$; Intervenção não indicada	Interrupção da infusão recomendada com pronta resposta ao tratamento sintomático; Profilaxia medicamentosa indicada por ≤ 24 h	Sem resposta rápida ao tratamento sintomático e/ou breve interrupção da infusão; Recorrência dos sintomas após melhoria inicial; Hospitalização recomendada	Consequências com risco de vida; Intervenção urgente indicada	Morte
Anafilaxia			Broncoespasmo sintomático com ou sem urticária; Intervenção parenteral indicada; Edema/angioedema por reação alérgica; Hipotensão	Consequências com risco de vida; Intervenção urgente indicada	Morte

9) Conduta inicial:

Avaliação pré-infusional: Deve ser realizada antes do início da infusão, especialmente antes do início ou troca de tratamento oncológico.

- Revisar os antecedentes patológicos, história alérgica, tratamentos prévios e tratamentos concomitantes;
- Revisar medicações habituais em uso, principalmente beta bloqueadores e iECA;
- Realizar checagem sobre uso correto de pré-medicações em caso de as mesmas terem sido indicadas;
- Avaliar sinais vitais e alterações de pele e mucosas;
- Realizar checagem da disponibilidade dos materiais para atendimento de urgência em local acessível, próximo ao paciente.

Observação: Durante a administração do tratamento oncológico, o paciente deverá permanecer sob vigilância da equipe para rápida identificação e manejo de reações infusionais.

- É essencial o pronto reconhecimento e atendimento imediato ao início dos sinais ou sintomas;
- Antes de uma reação infusional, alguns pacientes sentem-se estranhos, desconfortáveis ou expressam necessidade de evacuar ou urinar. Esses sintomas devem ser percebidos, gerando avaliação do paciente e de seus sinais vitais.

Tratamento imediato: Na suspeita de reação a um fármaco em administração, sua suspensão deverá ser imediata, com abordagem específica de acordo com a gravidade da reação.

- Na presença de critérios para anafilaxia, a Adrenalina deverá ser administrada imediatamente na dose de 0,01mg/kg por via intramuscular no músculo lateral da coxa.
- Suspender a administração da medicação.
- Manter acesso venoso.
- Avaliação inicial ABC (Airway, Breathing and Circulation – via aérea, respiração e circulação) e o nível de consciência do paciente.
- Ambiente: posicionar paciente para permitir acesso para atendimento do mesmo, retirando familiares e materiais que possam atrapalhar o acesso da equipe.
- Posicionamento do paciente: em caso de hipotensão, o mesmo deverá ser colocado em posição de Trendelenburg, em caso de sintomas respiratórios, o mesmo deverá ser colocado em posição sentada com a cabeça elevada e, em caso de inconsciência, o mesmo deverá ser colocado em posição lateral de segurança; em caso de gravidez, posicionar a paciente em posição semi reclinada para o lado esquerdo.
- Administrar oxigênio suplementar se necessário.
- Chamar equipe médica assistente.

10) Orientações para o atendimento de anafilaxia:

Na anafilaxia, a administração da Adrenalina intramuscular é medida de primeira linha e não deve ser postergada, assim que identificada a reação, para permitir a rápida reversão do quadro clínico e redução da mortalidade. A dose recomendada é de 0,01mg/kg (na diluição de 1mg/mL) de peso corporal com dose máxima de 0,5mg, podendo esta ser repetida a cada 5 a 15min, desde que os sintomas se mostrem refratários ao manejo. A administração Adrenalina por via endovenosa não deve ser utilizada, exceto em caso de parada cardiorrespiratória, obedecendo ao protocolo de reanimação ou, em casos específicos, na falha do manejo inicial, com hipotensão severa, por equipe treinada para administração de doses, com diluição e velocidade correta e em paciente monitorado, devido ao risco de arritmias potencialmente fatais. A administração via intramuscular, entretanto, é geralmente bem tolerada.

De modo complementar a Adrenalina, oxigenioterapia de alto fluxo deverá ser ofertada conforme a necessidade. A ressuscitação volêmica deverá ser realizada com 1 a 2 L de SF 0,9%, com velocidade de infusão de 5 a 10 mL/kg nos primeiros 5 minutos, seguido de cristalóide ou colóide em bolus a 20mL/kg. Posteriormente, administração lenta em acesso venoso de maior calibre (calibre 14 ou 16).

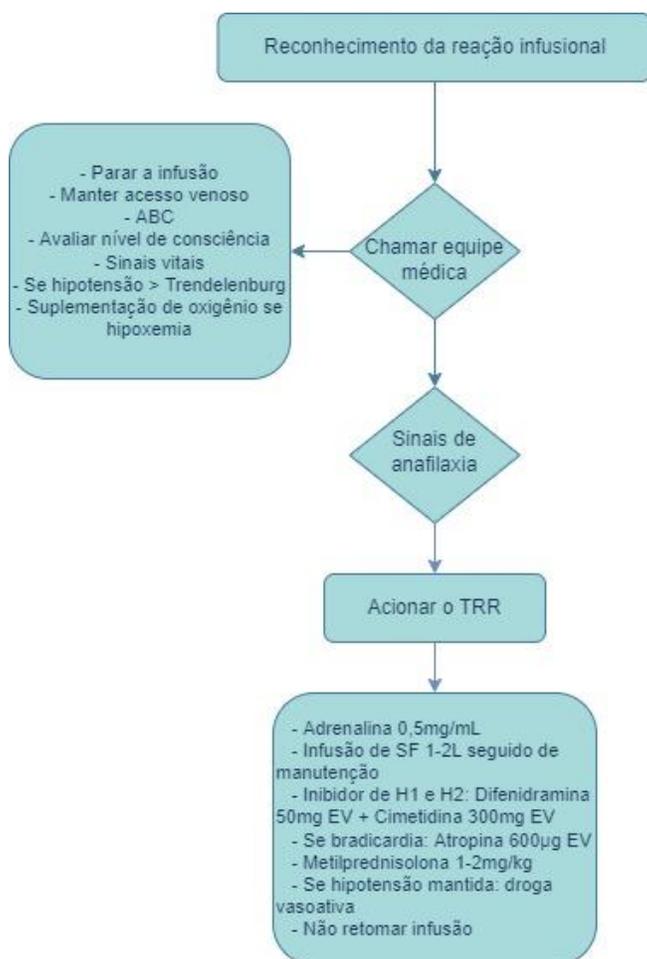
Em caso de bradicardia, poderá ser administrado atropina EV em uma dose de 600 µg. Para pacientes que utilizem betabloqueadores, em caso de má resposta ao uso da Adrenalina IM, poderá ser administrado Glucagon, na dose de 1mg SC/IM ou 1 a 5mg IV em infusão lenta (5 minutos).

Em pacientes com sintomas de broncoespasmo, poderá ser realizada administração de agente beta-2-agonista de curta duração inalado (Ex.: Salbutamol). No entanto, a administração de broncodilatadores inalatórios não são uma alternativa para a repetição da adrenalina intramuscular na presença de sintomas contínuos. Em caso de obstrução de via aérea superior poderá ser considerada nebulização com adrenalina conforme gravidade.

Medicações tais como anti-histamínicos (anti-H1/H2: Difenidramina 50mg EV + Cimetidina 300 mg EV) e corticóides (Metilprednisolona 1-2mg/kg) são considerados agentes de terceira linha, não sendo a primeira escolha no tratamento agudo da reação anafilática. O corticoide terá ação na prevenção da reação bifásica e deverá ser administrado posteriormente.

Os sinais vitais deverão ser monitorados durante todo o atendimento, sendo realizado mudanças no plano de ação conforme alterações dos mesmos.

11) Fluxograma de atendimento de anafilaxia:



12) Orientações para atendimento de reação a droga citotóxica:

O tratamento a ser instituído depende das características da reação e sua gravidade.

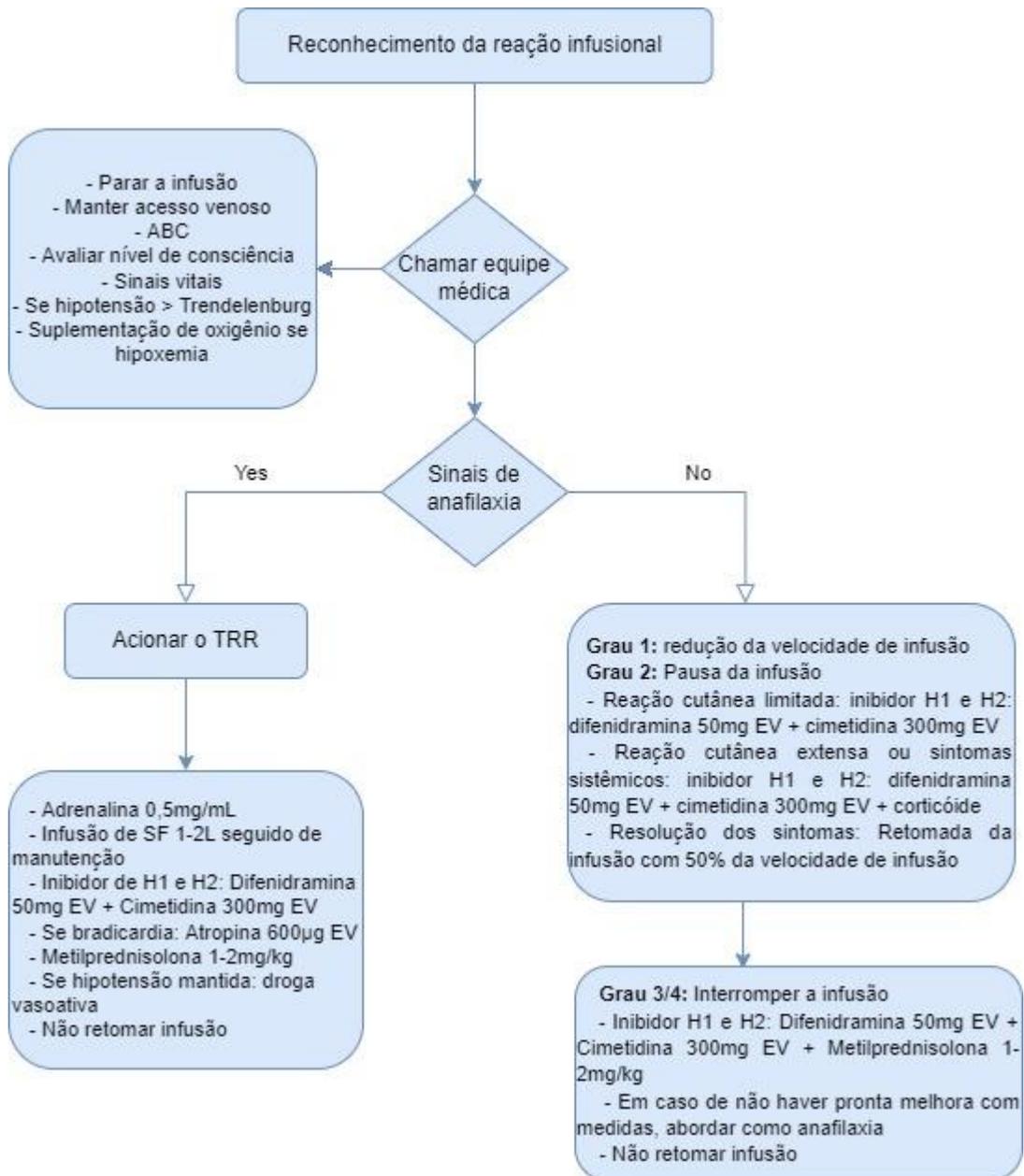
Em caso de reações leve, grau 1, a interrupção da infusão não é necessária, sendo possível apenas reduzir a velocidade da infusão.

Em caso de reações infusionais grau 2, a interrupção momentânea da infusão é recomendada, associada a tratamento medicamentoso sistêmico. No acometimento cutâneo exclusivo e limitado, deverá ser administrado anti-histamínico (anti-H1/H2 Difenidramina 50mg EV + Cimetidina 300mg EV), com retomada da infusão com velocidade reduzida (50% da velocidade inicial) após a resolução dos sintomas. No acometimento cutâneo extenso ou em paciente com sintomas sistêmicos, além da administração de anti-histamínicos (anti-H1/H2 Difenidramina 50mg EV Cimetidina 300mg EV), deverá ser administrado corticosteróide (Metilprednisolona 1-2mg/kg) antes da retomada da infusão. Após a resolução dos sintomas, a infusão poderá ser retomada com velocidade de infusão reduzida (50% da velocidade inicial).

Em caso de reações infusionais grau 3 e 4, a interrupção definitiva da infusão é recomendada, seguida de tratamento medicamentoso. Deverá ser administrado anti-histamínicos (anti-H1/H2 Difenidramina 50mg EV + Cimetidina 300mg EV) e corticosteróide (Metilprednisolona 1-2mg/ kg). Em caso de reações moderadas, na resolução dos sintomas e sinais vitais normais após período de observação e paciente se sentir bem o suficiente para reiniciar, poderá se considerar o reinício da infusão com velocidade de infusão inicial de 20mL/h por 15min, seguido de 40mL/h por 15 min, 60mL/h por 15min e, se nenhuma reação ocorrer, a taxa de infusão poderá ser aumentada para a taxa correta de administração da infusão específica. O paciente deverá ser constantemente observado/monitorado visual e comunicativamente pela equipe nos primeiros 45 min após o reinício da infusão, para garantir que os primeiros sinais ou sintomas de reação de hipersensibilidade sejam reconhecidos e a infusão interrompida em tempo. Em caso de reação grave, a retomada da infusão está contraindicada e em caso de reações com risco de vida, o medicamento causador é geralmente definitivamente suspenso.

Durante o atendimento, caso haja o surgimento de sinais ou sintomas sugestivos de anafilaxia ou em reações grau 3/4 que não apresentem resposta as medidas iniciais instituídas, a reação deverá ser manejada instantaneamente segundo protocolo de anafilaxia.

13) Fluxograma de atendimento droga citotóxica:



14) Orientação de atendimento anticorpos monoclonais:

Durante a primeira infusão do anticorpo monoclonal, deve-se atentar para as pré-medicações prescritas, para o tempo de infusão (ambas conforme o protocolo específico de cada droga) bem como realizar monitorização de sintomas e de sinais vitais antes, durante e após término da infusão para se identificar precocemente sinais de síndrome de liberação de citocina grave.

Assim que identificados os sintomas, a infusão da medicação deverá ser interrompida, com manutenção de acesso venoso, avaliação inicial de via aérea, respiração, circulação e nível de consciência do paciente, verificação de sinais vitais, oferta de oxigênio suplementar por óculos nasal 2L/min em caso de hipoxemia (Sat <95%) associado a dispneia e posição de Trendelenburg em caso de hipotensão concomitante ao acionamento da equipe médica para avaliação.

Em caso de sinais de anafilaxia, deverá ser seguido fluxograma conforme atendimento de anafilaxia.

Caso não haja sinais de anafilaxia, o atendimento deverá ser realizado conforme grau de reação:

- Grau 1: Sintomas leves e passageiros. Realizar redução da velocidade de infusão sem necessidade de interrupção ou intervenções adicionais.

- Grau 2 (leve a moderado): interromper a infusão, reavaliar frequentemente sinais vitais e monitorar continuamente a oximetria; administrar medicações apropriadas de acordo com àquelas administradas previamente durante o preparo: Paracetamol 1g via oral, Ondansetrona 8mg IV, Difenidramina 50mg IV, Cimetidina 300mg IV, corticosteróide (Metilprednisolona 1-2mg/kg, IV). Oferta de oxigênio suplementar e fluídos, conforme necessidade. Caso haja resolução dos sintomas em 30 a 45min, a medicação original poderá ser reiniciada com a redução da velocidade de infusão para 50%. Caso novo evento ocorra, medicação deverá ser descontinuada.

- Grau 3 ou 4 (grave): interromper a infusão, monitorizar continuamente os sinais vitais, preparar carrinho de parada cardiorrespiratória para eventual necessidade, realizar medicações apropriadas de acordo com àquelas administradas previamente durante o preparo: Paracetamol 1g via oral, Ondansetrona 8mg IV, Difenidramina 50mg IV, Cimetidina 300mg IV, corticosteróide (Metilprednisolona 1-2mg/kg, IV). A oferta de oxigênio suplementar e de fluídos IV se dará conforme a necessidade. Em caso de não haver resposta às medidas iniciais, realizar abordagem como anafilaxia. A infusão não deverá ser reiniciada nessa visita.

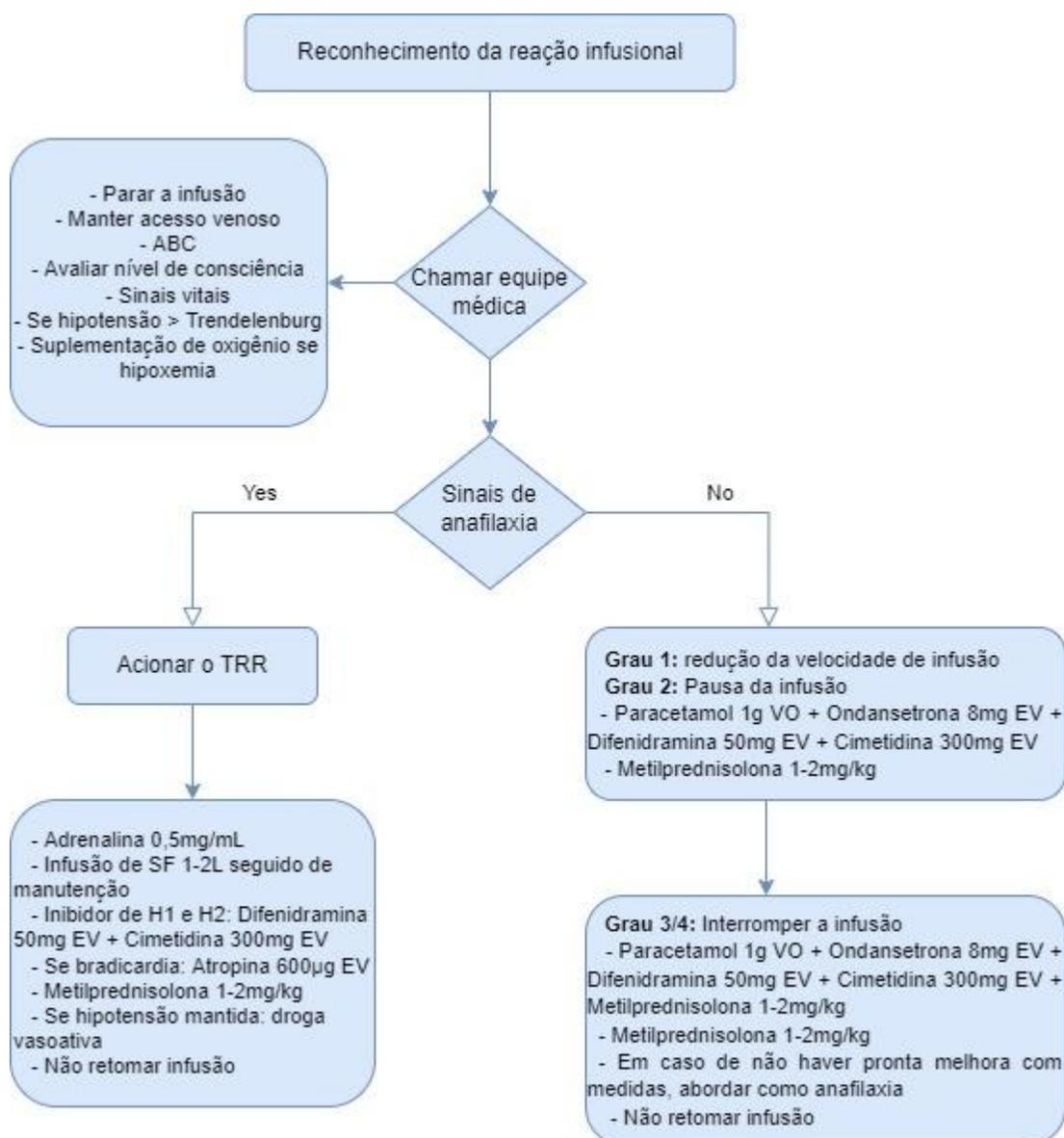
Após a resolução dos sintomas, caso haja indicação de reinício do agente terapêutico, a mesma deverá ser realizada com redução da velocidade em 50% por um período de 30 minutos, com posterior ajuste para velocidade inicial. A exceção deve ser realizada com o Rituximabe, onde a infusão deverá ser reiniciada a 100mL/h, com aumento de 100mL/h a cada 30 min até velocidade final de 400mL/h ou em caso de medicação com protocolo específico de velocidade de infusão, segundo protocolo desta medicação. Caso ocorra recorrência de sintomas no reinício, a infusão deverá ser interrompida e não deverá ser reiniciada nessa mesma visita.

Sinais de síndrome de liberação de citocina grave:

- Dispneia grave, muitas vezes acompanhada de broncoespasmo e hipóxia;

- Febre, calafrios;
- Acometimento cutâneo e/ou mucosas como urticária;
- Angioedema;
- Sintomas associados à síndrome de lise tumoral (parestesia, fraqueza, tetania, ansiedade, espasmo carpo pedal, broncoespasmo, fadiga, náuseas, vômitos, anorexia, gosto metálico, pernas inquietas, pericardite, artralgia e cólica renal).

15) Fluxograma de atendimento anticorpos monoclonais:



16) Orientação de atendimento imunoterapia:

Para fins práticos, quando fazemos referência a imunoterapia nesse protocolo, estamos considerando os agentes anti-PD1, anti-PDL1 e anti-CTLA4 em conjunto.

As reações infusionais são bastante menos comuns na maioria dos agentes imunoterápicos, porém podendo ter incidência de até 25% nos pacientes recebendo Avelumabe, sendo a realização de pré-medicação recomendada conforme protocolo nestes casos.

O atendimento a reação infusional a imunoterapia ocorre de acordo com a gravidade da reação e não difere do atendimento realizado para reação infusional a drogas citotóxicas.

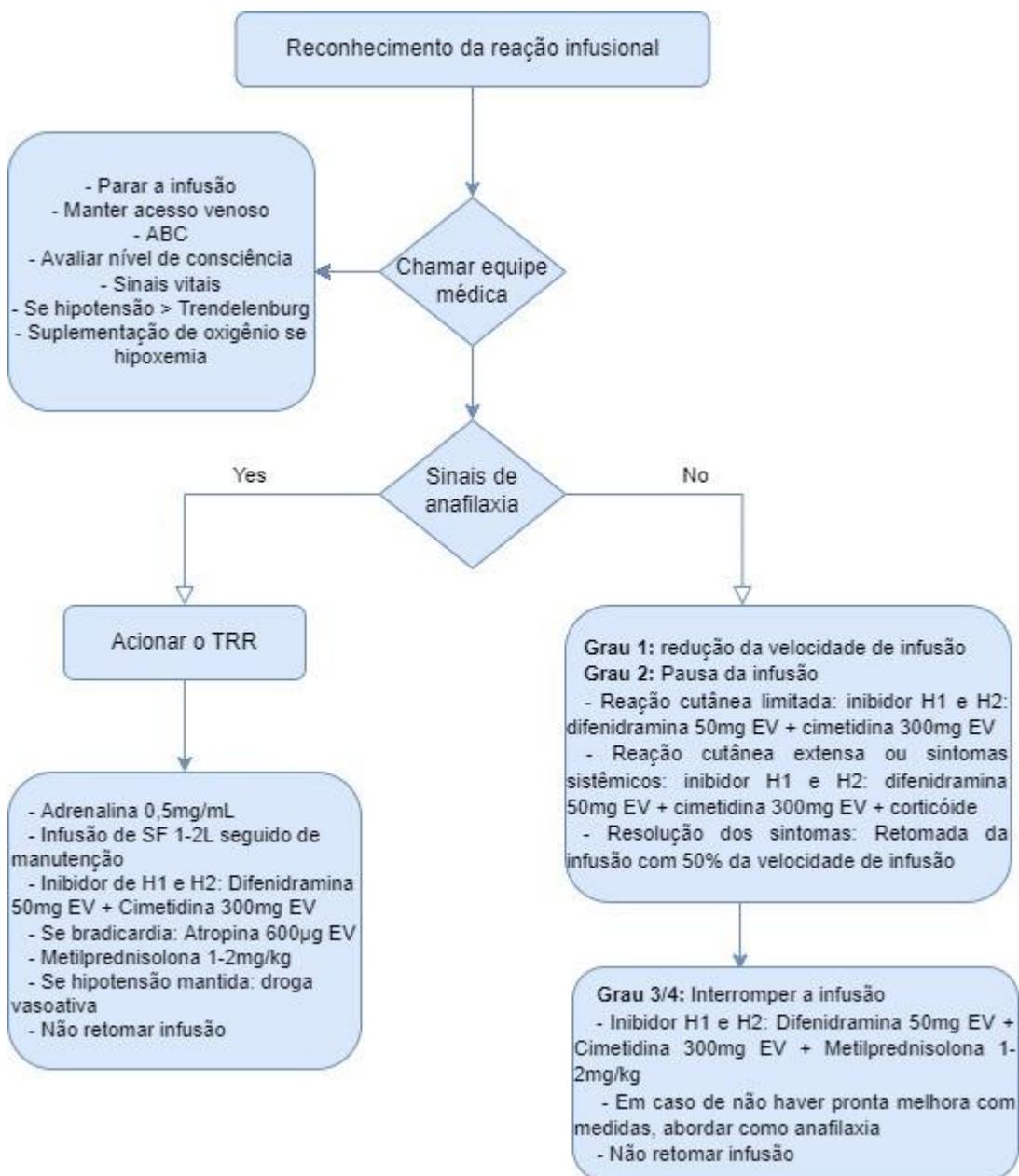
Em caso de reações leve, grau 1, a interrupção da infusão não é necessária, sendo possível apenas reduzir a velocidade da infusão.

Em caso de reações infusionais grau 2, a interrupção momentânea da infusão é recomendada, associada a tratamento medicamentoso sistêmico. No acometimento cutâneo exclusivo e limitado deverá ser administrado anti-histamínico (anti-H1/H2 Difenidramina 50mg EV + Cimetidina 300mg EV) com retomada da infusão com velocidade de infusão reduzida (50% da velocidade inicial) após resolução dos sintomas. No acometimento cutâneo extenso ou sintomas sistêmicos, além da administração de anti-histamínicos (anti-H1/H2 Difenidramina 50mg EV + Cimetidina 300mg EV), deverá ser administrado corticoide (Metilprednisolona 1-2mg/kg, IV) antes da retomada da infusão. Com a resolução dos sintomas, a infusão poderá ser retomada com velocidade de infusão reduzida (50% da velocidade inicial).

Em caso de reações infusionais grau 3/4, a interrupção da infusão é recomendada, seguida de tratamento medicamentoso. Deverá ser administrado anti-histamínicos (anti-H1/H2 Difenidramina 50mg EV + Cimetidina 300mg EV) e corticoide (Metilprednisolona 1-2mg/kg IV). Em caso de reações moderadas, na resolução dos sintomas e sinais vitais normais após período de observação e se o paciente estiver bem o suficiente para reiniciar, poderá se considerar o reinício da infusão com velocidade de infusão inicial de 20mL/h por 15min, seguido de 40mL/h por 15 min, 60mL/h por 15min e, se nenhuma reação ocorrer, a taxa de infusão poderá ser aumentada para a taxa correta de administração da infusão específica. O paciente deverá ser constantemente observado/monitorado visual e comunicativamente pela equipe nos primeiros 45 min da reinfusão, de maneira a garantir que os primeiros sinais ou sintomas de hipersensibilidade serão reconhecidos e a infusão interrompida. Em caso de reação grave, a retomada da infusão está contraindicada e em caso de reações com risco de vida, o medicamento causador é geralmente definitivamente suspenso.

Durante o atendimento, ao surgimento de sinais ou sintomas sugestivos de anafilaxia ou em reações grau 3/4 sem resposta as medidas iniciais instituídas, a reação deverá ser manejada instantaneamente segundo protocolo de anafilaxia.

17) Fluxograma de atendimento imunoterapia:



18) Critérios para acionamento de TRR:

O acionamento do TRR deve ocorrer em caso de alterações agudas de frequência cardíaca (<40 ou > 140 batimentos/min), pressão arterial sistólica (< 80 mmHg ou entre 80 e 90 mmHg com sintomas), frequência respiratória (< 8 ou > 35 respirações/min), nível de consciência (redução na Escala de Coma de Glasgow \geq 2 pontos), saturação de oxigênio (< 90%), via aérea (necessidade de intubação, aspiração traqueal ou cuidados com traqueostomia) ou convulsão repetida ou prolongada (> 5 min).

Em caso de ocorrência de parada cardiorrespiratória decorrente de reação infusional, o time de parada cardiorrespiratória da instituição deverá ser acionado concomitante ao manejo da mesma por parte da equipe assistente até a sua chegada.

19) Critérios para encaminhamento a emergência:

Em caso de reação infusional moderada, o paciente deverá permanecer sob observação por um período de 2 a 4h após o término da infusão. Sendo assim, caso paciente não possa permanecer em observação no centro de infusão por esse período, deverá ser encaminhado a emergência a fim de completar período de observação.

Em caso de reação infusional grave/severa, sintomas refratários e anafilaxia, o paciente deverá ser encaminhado a emergência após tratamento inicial para internação e observação por um período mínimo de 24h.

20) Recomendações para domicílio:

Após o término da infusão do tratamento oncológico ou, em caso de reação infusional sem indicação de retomada do mesmo, após término do período de observação, o paciente deverá ser orientado quanto a sinais e sintomas de alerta para procurar unidade de pronto atendimento após alta para domicílio. A retomada do tratamento ou a interrupção definitiva do mesmo/troca de esquema terapêutico bem como a realização de preparo previamente aos próximos ciclos deverá ser discutida com o médico assistente em consulta ambulatorial antes da próxima infusão.

21) Evolução em prontuário:

A documentação clara e imediata em prontuário do paciente deverá ser realizada após evento da reação infusional pelas equipes envolvidas no atendimento. Em caso de atendimento pela equipe médica, deverá ser gerado consulta médica no dia para evolução de prontuário, de maneira a permitir a identificação do evento na próxima consulta ambulatorial do mesmo paciente.

A documentação em prontuário deve incluir:

- Avaliação pré-infusão (os medicamentos administrados incluindo pré-medicações, doses, número de infusões anteriores do agente e taxa de infusão, histórico de alergia do paciente, medicações concomitantes e avaliação de uso adequado de pré-medicações orais quando indicado);
- Sintomas iniciais, sinais vitais e curso de progressão com classificação da reação infusional (segundo classificações aceitas como CTCAE);
- O momento do início dos sintomas (tempo de infusão e volume de infusão ou tempo de término da infusão até início dos sintomas);
- Intervenção com medidas realizadas, medicações utilizadas com doses e resposta do paciente;
- Tempo de resolução dos sintomas;
- Reintrodução da medicação (sim/não) e taxa de infusão;
- Instruções de alta ou transferência para serviços de emergência.

22) Revisão da prescrição e administração:

Após atendimento adequado de reação infusional e, antes de reinício da infusão quando o mesmo é indicado, a prescrição médica deverá ser revisada quanto a adequabilidade das doses e prescrição de preparo pré-infusão conforme protocolo de tratamento bem como sua administração.

Em caso de reações adversas graves/severa, deverá ser realizado o registro e reporte do lote da medicação junto com relatório da reação, conforme protocolo da instituição.

23) Referências:

1. Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: **ESMO Clinical Practice Guidelines**. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv100-iv118. doi: 10.1093/annonc/mdx216. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv260. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct;29 Suppl 4:iv260. PMID: 28881914.
2. Annals of Oncology 2017;28(4):100-18. **Reações de hipersensibilidade em Oncologia**
3. European Society for Medical Oncology. **ESMO Handbook of Oncological Emergencies**. 2. Ed., 2016.
4. NORTHERN CANCER ALLIANCE. **Policy for the Management of Allergic Reactions and/or Hypersensitivity due to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies**. 5. ed., 2018.
5. Pawankar R, Canonica GW, ST Holgate ST, Lockey RF, Blaiss M. **The WAO White Book on Allergy** (Update. 2013)
6. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. **Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium**. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):391-7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303. PMID: 16461139.
7. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, Bernstein JA, Burks AW, Feldweg AM, Fink JN, Greenberger PA, Golden DB, James JM, Kemp SF, Ledford DK, Lieberman P, Sheffer AL, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D. **The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update**. J Allergy Clin Immunol. 2010 Sep;126(3):477-80.e1-42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022. Epub 2010 Aug 7. Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2010 Dec;126(6):1104. PMID: 20692689.
8. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Borges MS, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M. **[World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020]**. Arerugi. 2021;70(9):1211-1234. Japanese. doi: 10.15036/arerugi.70.1211. PMID: 34759087.
9. Castells M. **Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine**. J Allergy Clin Immunol. 2017 Aug;140(2):321-333. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.012. PMID: 28780940.
10. Lee MY, Yang MH, Liu JH, Yen CC, Lin PC, Teng HW, Wang WS, Chiou TJ, Chen PM. **Severe anaphylactic reactions in patients receiving oxaliplatin therapy: a rare but potentially fatal complication**. Support Care Cancer. 2007 Jan;15(1):89-93. doi: 10.1007/s00520-006-0107-9. Epub 2006 Jul 25. PMID: 16865410.

11. Aimee S Payne, MD, PhD, Diane MF Savarese, MD (2019) Cutaneous side effects of conventional chemotherapy agents, Reed E Drews, MD (Ed.), Rosamaria Corona, MD (Ed.), UpToDate, Retrived September 02, 2021, https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-side-effects-of-conventional-chemotherapy-agents?topicRef=2835&source=see_link
12. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, Belinson J. **Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin.** J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1141. doi: 10.1200/JCO.1999.17.4.1141. PMID: 10561172.
13. Lee KH, Park YJ, Kim ES, Hwang HJ, Shim BY, Kim HK. **Hypersensitivity reactions to oxaliplatin.** Cancer Res Treat. 2006 Dec;38(4):240-1. doi: 10.4143/crt.2006.38.4.240. Epub 2006 Dec 31. PMID: 19771250; PMCID: PMC2741643.
14. Herrero T, Tornero P, Infante S, Fuentes V, Sánchez MN, De Barrio M, Baeza ML. **Diagnosis and management of hypersensitivity reactions caused by oxaliplatin.** J Investig Allergol Clin Immunol. 2006;16(5):327-30. PMID: 17039675.
15. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, Souglakos J, Vambakas L, Vardakas N, Polyzos K, Tsigris C, Mantas D, Papachristodoulou A, Nikiteas N, Karavokyros JG, Felekouras E, Griniatsos J, Giannopoulos A, Kouraklis G. **Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience.** Oncology. 2009;76(1):36-41. doi: 10.1159/000178163. Epub 2008 Nov 26. PMID: 19033714.
16. Gowda A, Goel R, Berdzik J, Leichman CG, Javle M. **Hypersensitivity Reactions to oxaliplatin: incidence and management.** Oncology (Williston Park). 2004 Nov;18(13):1671-5; discussion 1676, 1680, 1683-4. PMID: 15648298.
17. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. **Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents.** Ann Allergy Asthma Immunol. 2009 Mar;102(3):179-87; quiz 187-9, 222. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60078-6. PMID: 19354063.
18. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network. **Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.** J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17):1714-1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29442540; PMCID: PMC6481621.
19. National Comprehensive Cancer Network. **Management of Immunotherapy-Related Toxicities** (Version 4.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf . Accessed September 30, 2021.
20. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS; Society for Immunotherapy of

Cancer Toxicity Management Working Group. **Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)** Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017 Nov 21;5(1):95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z. PMID: 29162153; PMCID: PMC5697162.