

Efetividade de antieméticos no controle da emese induzida pela quimioterapia antineoplásica, em domicílio

Effectiveness of antiemetics in control of antineoplastic chemotherapy-induced emesis at home

Marielly Cunha Castro¹

Suely Amorim de Araújo¹

Thaís Rezende Mendes¹

Glauciane Silva Vilarinho¹

Maria Angélica Oliveira Mendonça¹

Descritores

Vômito/induzido quimicamente; Quimioterapia; Antineoplásicos/efeitos adversos; Antieméticos; Enfermagem oncológica; Tratamento domiciliar

Keywords

Vomiting/chemically induced; Chemotherapy; Antineoplastic agents/adverse effects; Antiemetics; Oncology nursing; Residential treatment

Submetido

27 de Fevereiro de 2014

Aceito

2 de Junho de 2014

Autor correspondente

Maria Angélica Oliveira Mendonça
Av. Pará, 1720, Uberlândia, MG, Brasil.
CEP: 38400-902
mangelica@famed.ufu.br

DOI

<http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201400069>

Resumo

Objetivo: Avaliar se antieméticos são eficazes na prevenção ou tratamento da emese induzida pela quimioterapia antineoplásica, em domicílio.

Métodos: Foram incluídas 42 mulheres com câncer de mama, em quimioterapia moderadamente emetogênica, submetidas à dexametasona/ondansetrona antes de cada ciclo. A frequência de náuseas e vômitos foi obtida por instrumento aplicado nos tempos pré-quimioterapia e 24h, 48h, 72h e 96h pós-quimioterapia. O uso de antieméticos foi considerado conforme adesão à prescrição médica.

Resultados: Todas as pacientes (n=42, 100%) relataram emese em algum momento. Apenas cinco casos (11,9%) foram antecipatórios. Nas primeiras 24h (emese aguda), 38 (90,5%) apresentaram náuseas associadas (n=20, 47,6%) ou não (n=18, 42,8%) a vômitos e, após este período (tardio), a emese foi referida por todas, apesar da utilização regular (n=20, 47,6%) ou não (n=22, 52,4%) de antieméticos (ondansetrona, dexametasona, metoclopramida e/ou dimenidrinato).

Conclusão: Os antieméticos não foram eficazes na prevenção ou no tratamento da emese induzida pela quimioterapia, em domicílio.

Abstract

Objective: Evaluating if antiemetics are effective in the prevention or treatment at home, of chemotherapy-induced emesis.

Methods: In total, were included 42 women with breast cancer in moderately emetogenic chemotherapy, using dexamethasone/ondansetron before each cycle. The frequency of nausea and vomiting was obtained by applying the instrument in the pre-chemotherapy period, and 24h, 48h, 72h and 96h after chemotherapy. The use of antiemetics was considered in accordance with adherence to medical prescription.

Results: All patients (n = 42, 100%) reported emesis at some point. Only five cases (11.9%) were anticipatory. In the first 24 hours (acute emesis), 38 (90.5%)ayed, emesis was reported by all despite the regular use (n = 20, 47.6%) or not (n = 22, 52.4%) of antiemetics (ondansetron, dexamethasone and metoclopramide/or dimenhydrinate).

Conclusion: Antiemetics were not effective in the prevention or treatment at home, of chemotherapy-induced emesis.

¹Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

Conflitos de interesses: os autores declaram não haver conflito de interesses.

Introdução

Náuseas e vômitos podem ser manifestados em uma grande variedade de condições como, por exemplo, nos casos de intoxicação medicamentosa.⁽¹⁾ Na quimioterapia antineoplásica, as drogas utilizadas são potentes indutores de náuseas e vômitos, os quais representam os efeitos adversos mais desconfortáveis e estressantes no ponto de vista dos próprios pacientes.⁽²⁾

Diversos medicamentos são aplicados na prevenção e tratamento da emese induzida pela quimioterapia. Antagonistas dos receptores serotoninérgicos (5-HT₃), tais como ondansetrona e granisetrona, são amplamente prescritos, tanto no âmbito hospitalar, quanto ambulatorial e domiciliar.⁽¹⁾ Contudo, apesar da eficácia comprovada, os antagonistas 5-HT₃ não apresentam resultados satisfatórios em cerca de 20 a 30% dos pacientes em tratamento antiemético.⁽³⁾ Neste contexto, recomenda-se o uso de corticoides associado ao antagonista 5-HT₃, tendo em vista maior eficácia no controle da emese.⁽⁴⁾ Outras drogas como cloridrato de metoclopramida e dimenidrinato também têm sido utilizadas, contudo, sem eficácia claramente definida.⁽⁵⁾

Apesar da introdução de drogas antieméticas consideradas eficazes, tais como antagonista dos receptores NK-1 - aprepitant, ainda se observa um controle inadequado das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (NVIQT) podendo persistir até cerca de cinco dias após a QT.^(3,6) Sem profilaxia eficaz, náuseas e vômitos prolongados podem resultar em desidratação, desequilíbrio eletrolítico, desnutrição, pneumonia aspirativa e aumento nas taxas de hospitalização. Além disso, esses sintomas podem ser tão angustiantes que acabam afetando a qualidade de vida dos pacientes, levando-os até mesmo a interrupção do tratamento. Portanto, a terapia antiemética eficaz e bem tolerada é essencial para os pacientes que recebem quimioterapia intensiva.⁽⁷⁾

Desta forma, podemos considerar que apesar das recomendações feitas por meio de consensos, a ocorrência de NVIQT ainda é frequente, provavelmente devido à ineficácia das drogas antieméticas ou da combinação entre elas. Diante disto,

esse estudo tem por objetivo avaliar o impacto das drogas antieméticas atualmente utilizadas, sobre o controle da emese em pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico de moderada emetogenicidade.

Métodos

Estudo observacional e longitudinal, realizado no ambulatório de quimioterapia do Hospital do Câncer da Universidade Federal de Uberlândia, estado de Minas Gerais, região sudeste do Brasil, durante o período de fevereiro a novembro de 2013.

Quarenta e duas mulheres com diagnóstico inicial de câncer de mama, independente do estadiamento tumoral e em tratamento quimioterápico (inicial ou em andamento) foram incluídas. A amostragem foi não probabilística, por conveniência e de forma consecutiva até completar o número de sujeitos, conforme cálculo amostral (IC 95% e erro alfa 2 de 5%).

Todas as pacientes foram acompanhadas por três ciclos consecutivos de quimioterapia - adriamicina (A) e ciclofosfamida (C) associada ou não a fluorouracil (AC ou FAC, respectivamente) - totalizando 126 ciclos avaliados. Imediatamente antes de cada ciclo, todas receberam tratamento antiemético idêntico (ondansetrona *plus* dexametasona) administrado por via intravenosa, conforme o Consenso Brasileiro de Náuseas e Vômitos.⁽⁸⁾

Os dados clínicos foram obtidos nos registros em prontuário clínico, tais como: idade (anos), estadiamento tumoral (inicial – I, IIa; avançado – IIb, III ou IV), drogas antineoplásicas e antieméticos (nome genérico) prescritos para uso em domicílio. Sendo estes últimos dados atualizados conforme acompanhamento.

O acompanhamento para mensurar a frequência diária de náuseas e vômitos e a rotina de uso dos antieméticos foi iniciado antes da realização de cada ciclo de quimioterapia (tempo pré QT) e por quatro dias após. O instrumento de pesquisa foi elaborado pelos autores, baseado no *Functional Living Index of Emesis*,⁽⁸⁾ e a entre-

vista foi realizada, antes do início da sessão de quimioterapia e 24, 48, 72 e 96 horas (dias um, dois, três e quatro, respectivamente) após o término da quimioterapia, quando as pacientes já estavam em seu domicílio, através de ligação telefônica. A aplicação desse instrumento, seguindo esse mesmo procedimento, foi realizada por três ciclos consecutivos de quimioterapia.

Foi considerada emese antecipatória aquela apresentada antes da realização da sessão de quimioterapia; aguda aquela que ocorreu nas primeiras 24 horas pós-quimioterapia e tardia, as náuseas e/ou vômitos que ocorreram após 24 horas do ciclo realizado.⁽⁹⁾

Na análise dos dados, três grupos de pacientes foram formados em acordo com a rotina de uso dos antieméticos em seu domicílio: (1) Regular: uso conforme prescrição médica, seguindo posologia prescrita; (2) Irregular: uso não obedecendo à associação de antieméticos e/ou a posologia recomendada e (3) Automedicação: acréscimo de algum antiemético em sua rotina de uso, além de utilizar o que havia sido prescrito ou utilizando apenas o antiemético que julgava mais eficaz.

A análise estatística foi realizada por meio da ferramenta *Microsoft Office Excel 2007* e do *software GraphPad Prism 5*. Os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão (\pm DP) e mediana com valores mínimo e máximo ou frequências absolutas e relativas.

O desenvolvimento do estudo atendeu as normas nacionais e internacionais de ética em pesquisa envolvendo seres humanos.

Resultados

Foram incluídas 42 mulheres com idade média (\pm DP) de $48,3 \pm 10,1$ anos, variando de 29 a 73. O câncer de mama foi diagnosticado, em sua maioria, já em fase avançada ($n=26$, 61,9%). Em todos os casos houve relato de náuseas e/ou vômitos em algum momento do tratamento quimioterápico, apesar da utilização regular ($n=20$, 47,6%) ou não ($n=22$, 52,4%) de antieméticos por 100% da população estudada (Tabela 1).

Tabela 1. Faixa etária, estadiamento tumoral, e ocorrência e tratamento de emese

Variáveis	Medidas ou frequências
Idade (anos)	
Média \pm DP	48,3 \pm 10,1
Mediana (min - máx)	46(29-73)
Estadiamento tumoral	
Inicial*	16(38,1)
Avançado*	26(61,9)
Náuseas e/ou vômitos	
Nenhum**	-
Somente náuseas	14(33,33)
Somente vômitos	-
Náuseas e vômitos	28(66,7)
Tipos de náuseas e/ou vômitos*	
Antecipatório	5(11,9)
Náuseas	4(9,5)
Náuseas e vômitos	1(2,4)
Agudo	38(90,5)
Náuseas	18(42,8)
Náuseas e vômitos	20(47,6)
Tardio	42(100)
Náuseas	22(52,4)
Náuseas e vômitos	20(47,6)
Rotina de uso de antieméticos domiciliar	
Regular**	20(47,6)
Irregular***	20(47,6)
Automedicação****	2(4,8)

*Estádios I, IIa; *Estádio IIb, III e IV; **Sem episódio de NVIQT; *Classificação de náuseas e/ou vômitos em acordo com o momento de ocorrência, pré (emese antecipatória) e/ou pós (emese aguda – primeiras 24h - ou tardia – após 24h) quimioterapia; **Uso do antiemético em acordo com a prescrição, seguindo a posologia prescrita; ***Uso do antiemético prescrito, porém, não obedecendo a associação de antieméticos e/ou a posologia recomendada; ****Acréscimo de algum antiemético em sua rotina de uso, além de utilizar o que havia sido prescrito ou utilizando apenas o antiemético que julgava mais eficaz

Considerando o momento de ocorrência da emese, apenas cinco casos (11,9%) foram antecipatórios. No entanto, nas primeiras 24h pós QT, 38 (90,5%) mulheres apresentaram náuseas associadas ($n=20$, 47,6%) ou não ($n=18$, 42,8%) a vômitos, e após esse período, a emese foi referida por todas as pacientes ($n=42$, 100%) (Tabela 1).

Ao relacionar as náuseas e os vômitos à regularidade de uso dos antieméticos (Tabela 2), observou-se que dentre o grupo que seguiu regularmente a prescrição médica ($n=20$), em quase 100% ($n=19$, 95,0%) a emese ocorreu nas primeiras 24 horas e se manteve após esse período (emese tardia). Resultado semelhante foi observado para os grupos em uso irregular ($n=20$) ou de automedicação ($n=2$), onde a emese aguda e tardia ocorreu em 85,0% ($n=17$) e 100% ($n=2$) dos casos, respectivamente.

Considerando o total de ciclos avaliados isoladamente ($n=126$), foram elencados nove esquemas antieméticos, em acordo com a associação ou não entre as

Tabela 2. Tipo de náuseas e vômitos segundo o uso domiciliar de antieméticos

Tipos de náuseas e/ou vômitos	Regular** (n=20) n(%)	Irregular*** (n=20) n(%)	Automedicação+ (n=2) n(%)
Agudo			
Somente náuseas	-	-	-
Somente vômitos	-	-	-
Náuseas e vômitos	-	-	-
Tardio			
Somente náuseas	1(5,0)	2(10,0)	-
Somente vômitos	-	-	-
Náuseas e vômitos	-	1(5,0)	-
Agudo e tardio			
Somente náuseas	7(35,0)	4(20,0)	-
Somente vômitos	-	-	-
Náuseas agudas e NV tardios*	2(10,0)	4(20,0)	1(50,0)
NV agudos e náuseas tardias*	3(15,0)	4(20,0)	1(50,0)
Náuseas e vômitos	7(35,0)	5(25,0)	-

*NV- náuseas e vômitos; **Uso do antiemético em acordo com a prescrição, seguindo a posologia prescrita; ***Uso do antiemético prescrito, porém, não obedecendo à associação de antieméticos e/ou a posologia recomendada; +Acréscimo de algum antiemético em sua rotina de uso, além de utilizar o que havia sido prescrito ou utilizando apenas o antiemético que julgava mais eficaz; O hífen (-) indica que não houve ocorrência para o grupo

drogas: (A) ondansetrona; (B) ondansetrona e dexametasona; (C) ondansetrona, dexametasona e cloridrato de metoclopramida; (D) cloridrato de metoclopramida; (E) cloridrato de metoclopramida e dexametasona; (F) ondansetrona e cloridrato de metoclopramida; (G) dexametasona; (H) dexametasona e dimenidrinato; (I) dimenidrinato (Tabela 3).

Ondansetrona foi utilizada após 94 ciclos, de forma isolada (n=41, 32,5%) ou associado a dexametasona (n=40, 31,7%), ou em conjunto com de-

xametasona e cloridrato de metoclopramida (n=4, 3,2%), ou apenas associado a cloridrato de metoclopramida (n=9, 7,2%). Os esquemas A e B foram os mais frequentes (32,5% e 31,7%, respectivamente) comparados aos demais.

Observou-se que houve uma grande ocorrência de emese aguda e/ou tardia (n=106, 84,1%) para os diferentes esquemas antieméticos. Apenas duas pacientes relataram a não utilização de antieméticos em um dos três ciclos analisados e uma outra paciente referiu não ter usado nenhuma medicação em dois ciclos consecutivos (dados não expressos na Tabela 3). Para esses casos, foram encontrados relatos tanto da ocorrência de emese (náuseas tardias, náuseas e vômitos tardios) como de ausência da mesma.

Em 18 (14,3%) ciclos de quimioterapia não se observou emese, sendo que na grande maioria destes (n=16, 88,9%) utilizou-se alguma droga antiemética, associada ou não entre si (Tabela 3). Os ciclos sem episódios eméticos foram realizados por 12 mulheres distintas, sendo que seis destas (50,0%) apresentaram dois ciclos sem queixa de emese e o restante (n=6, 50,0%) com apenas um ciclo sem queixa. Ressalta-se que apesar desses relatos, todas as pacientes em algum momento apresentaram náuseas e/ou vômitos, sendo que, na

Tabela 3. Ocorrência de emese e esquemas de drogas antieméticas utilizadas

Emese	Esquemas								
	A** n(%)	B*** n(%)	C**** n(%)	D+ n(%)	E+ n(%)	F+++ n(%)	G**** n(%)	H***** n(%)	I***** n(%)
Sem emese	6(14,6)	6(15,0)	-	-	-	-	3(37,5)	1(33,3)	-
Agudo									
Náuseas	2(4,9)	1(2,5)	-	-	-	-	1(12,5)	1(33,3)	-
Vômitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NV*	-	1(2,5)	-	-	-	-	-	-	-
Tardio									
Náuseas	2(4,9)	6(15,0)	-	-	1(16,7)	1(11,1)	3(37,5)	-	-
Vômitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NV*	2(4,9)	3(7,5)	1(25,0)	2(20,0)	-	1(11,1)	-	-	-
Agudo e tardio									
Náuseas	13(31,7)	9(22,5)	-	4(40,0)	1(16,7)	2(22,2)	1(12,5)	1(33,3)	-
Vômitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NA e NVT#	2(4,9)	3(7,5)	1(25,0)	2(20,0)	4(66,7)	1(11,1)	-	-	-
NVA e NT##	7(17,1)	7(17,5)	2(50,0)	2(20,0)	-	1(11,1)	-	-	-
NV*	7(17,1)	4(10,0)	-	-	-	3(33,3)	-	-	1(100)
Total	41(32,5)	40(31,7)	4(3,2)	10(7,9)	6(4,8)	9(7,2)	8(6,3)	3(2,9)	1(0,8)

*Náuseas e vômitos; #Náuseas agudas e náuseas e vômitos tardios; ##Náuseas e vômitos agudos e náuseas tardias; **Uso de somente ondansetrona; ***Uso de ondansetrona associado à dexametasona; ****Associação de ondansetrona, dexametasona e cloridrato de metoclopramida; +Uso de somente cloridrato de metoclopramida; ++Uso de cloridrato de metoclopramida associado à dexametasona; +++Uso de ondansetrona associado a cloridrato de metoclopramida; ****Uso de somente dexametasona; *****Uso de dexametasona associado à dimenidrinato; *****Utilização de apenas dimenidrinato; O hífen (-) indica que não houve ocorrência para o grupo

maioria das vezes, foi utilizado esquema antiemético idêntico ao prescrito nos ciclos em que elas não referiram episódios eméticos.

Discussão

O limite dos resultados deste estudo está relacionado ao desenho observacional que não permite o estabelecimento de relações de causa e efeito.

O enfermeiro atuante na área de oncologia deve conhecer os quimioterápicos utilizados, seus possíveis efeitos colaterais e o impacto desencadeado pelo tratamento, visando garantir uma assistência de qualidade. Sendo assim, é de suma importância apresentar às equipes de oncologia, a alta incidência de emese mesmo com uma terapia antiemética instituída, visando contribuir para o tratamento de pacientes em condições semelhantes.

Apesar dos serviços especializados utilizarem drogas antieméticas, tanto em nível ambulatorial quanto domiciliar, em acordo com os consensos, o controle desses sintomas ainda não são satisfatórios.^(3,6,10) Tal afirmativa foi demonstrada nos resultados desse estudo, quando se observou que todas as participantes apresentaram náuseas acompanhadas ou não de vômitos, seja pré ou pós quimioterapia. Um estudo com 178 pacientes americanos também demonstra a grande ocorrência de emese, visto que em seus resultados, 34% e 58% dos participantes experimentaram náuseas e vômitos agudos e tardios, respectivamente.⁽¹¹⁾

Tem se discutido e aceito que o perfil emetogênico das drogas quimioterápicas é o principal responsável pela intensidade e duração de emese.⁽⁸⁾ Das 42 pacientes acompanhadas, todas experimentaram episódios eméticos revelando que apesar de um dos esquemas ser composto pelo antineoplásico fluorouracil, o acréscimo desse quimioterápico não alterou o perfil emetogênico do protocolo (dados não demonstrados). Sabe-se que nos esquemas de quimioterapia compostos por mais de uma droga, o grau de emetogenicidade é dado pela combinação do quimioterápico com maior grau emetogênico, acrescido do grau de emetogenicidade das demais drogas.⁽⁹⁾

A gestão da emese, principalmente no momento tardio do pós quimioterapia, representa um desafio.⁽¹²⁾ Sabe-se que os antagonistas 5-HT₃ de primeira geração, como ondansetrona, droga esta utilizada na maioria dos ciclos avaliados nesse estudo, muitas vezes não conseguem controlar adequadamente os sintomas tardios.⁽¹⁰⁾ Além disso, outras drogas como cloridrato de metoclopramida em doses elevadas associado a dexametasona são menos eficazes que o uso em conjunto de um antagonista 5-HT₃ e dexametasona,⁽¹³⁾ reforçando o conceito de que antieméticos como o cloridrato de metoclopramida e também dimenidrinato são de baixo índice terapêutico,⁽⁸⁾ sendo o uso desse último fármaco pouco relatado. Destaca-se que todas as mulheres entrevistadas nesse estudo apresentaram emese tardia, o que evidencia o controle precário proporcionado pelos antieméticos utilizados por essa população.

Também foi observando que a regularidade do uso do antiemético prescrito não influenciou no controle da emese. Porém, alguns trabalhos defendem a idéia de que devido ao uso irregular dos medicamentos prescritos, alguns pacientes podem não estar se beneficiando do tratamento de profilaxia.⁽¹¹⁾ As mulheres que utilizaram os antieméticos prescritos de modo irregular, alegaram que seguiram essa rotina por não possuir o hábito de utilizar qualquer medicação de maneira regular, por considerar desnecessário frente ao desconforto causado pela emese e devido aos efeitos colaterais dos antieméticos.

Além das características dos agentes quimioterápicos e rotina de uso do antiemético prescrito, fatores intrínsecos ao paciente também aumentam os riscos para o desenvolvimento de náuseas e vômitos, são eles: sexo feminino, idade menor que 50 anos, história de baixo consumo de álcool, história de náuseas e vômitos em tratamentos quimioterápicos prévios, história de doença do movimento, náuseas e vômitos durante gravidez prévia.^(10,14) Destaca-se que nesse estudo, a população avaliada foi composta por somente mulheres, com média de idade inferior a 50 anos, podendo estes, serem fatores contribuintes para a alta incidência de emese.

Por não serem controlados adequadamente, as náuseas e os vômitos interferem na qualidade de vida

e na adesão ao tratamento proposto.⁽⁷⁾ Em estudo, autores indicam que, sem o uso de terapia antiemética profilática, a quimioterapia pode desencadear náuseas e vômitos graves, gerando nos pacientes a vontade de interrompê-la.⁽¹¹⁾

Além do impacto negativo na qualidade de vida e influencia sobre a adesão ao tratamento, a emese pode exercer uma carga sobre o sistema de saúde, gerando aumento de custos, seja com outros medicamentos, consultas médicas não agendadas e interações que podem ser necessárias.⁽¹¹⁾

O objetivo da terapia antiemética é a prevenção completa da emese. Nesse contexto, torna-se necessária a adesão a novas práticas que possibilitem o melhor controle desses sintomas. Estudos mostraram que combinações de novas drogas, como a palonosetrona (antagonista dos receptores serotoninérgicos de segunda geração) e o aprepitante (antagonista dos receptores NK-1) podem oferecer uma melhor proteção.^(10,11,15)

Além de drogas, medicinas complementares e práticas integrativas podem ser associadas ao tratamento, como: fitomedicamentos, homeopatia, acupuntura, relaxamento, aromaterapia e outros. Ressalta-se que além de proporcionar esses atendimentos, as pacientes devem ser orientadas quanto a efetividade dos mesmos e encorajadas a realizá-los.⁽⁸⁾

Também é de grande importância a consulta de enfermagem. O enfermeiro, membro de uma equipe multiprofissional, é ponte facilitadora no atendimento de qualidade e formador de um canal de comunicação e orientação, consequentemente, auxiliando de maneira efetiva no controle da emese. Esse profissional deve ser capaz de identificar os riscos aos quais as pacientes estão submetidas, visando planejar uma assistência direcionada a prevenção e minimização desses efeitos colaterais.

Os resultados mostraram que os antieméticos não foram capazes de prevenir ou tratar a emese induzida pela quimioterapia, o que mostra que apesar das recomendações feitas por meio de consensos, as náuseas e os vômitos permanecem como um dos efeitos colaterais mais prevalentes do tratamento quimioterápico.

Diante do exposto, é necessário otimizar o tratamento antiemetogênico, disponibilizando novas drogas com comprovada efetividade, novas modalidades de terapias alternativas e complementares e a instituição da consulta de enfermagem sistematizada, impactando em maior controle da emese e consequentemente influenciado de maneira positiva na qualidade de vida das pacientes.

Conclusão

Os antieméticos não foram eficazes na prevenção ou no tratamento da emese induzida pela quimioterapia, em domicílio.

Colaborações

Castro MC; Araújo AS; Mendes TR; Vilarinho GS e Mendonça MAO declaram que contribuíram com a concepção do projeto, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

Referências

1. Tian W, Wang Z, Zhou J, Zhang S, Wang J, Chen Q, et al. Randomized, double-blind, crossover study of palonosetron compared with granisetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in a Chinese population. *Med Oncol*. 2010; 28(1): 71-8.
2. Dong X, Huang J, Cao R, Liu L. Palonosetron for prevention of acute and delayed nausea and vomiting in non-small-cell lung carcinoma patients. *Med Oncol*. 2010; 28(4): 1425-28.
3. Zang J, Hou M, Gou HF, Qiu M, Wang J, Zhou XJ, et al. Antiemetic activity of megestrol acetate in patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011;19(5):667-73.
4. Giralt SA, Mangan KF, Maziarz RT, Bubalo JS, Beveridge R, Hurd DD, et al. Three palonosetron regimens to prevent CINV in myeloma patients receiving multiple-day high-dose melphalan and hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2010; 22(4): 939-46.
5. Ang SK, Shoemaker LK, Davis MP. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010; 27(3):219-25.
6. Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol—EASE. *J Clin Oncol*. 2011; 29(11):1495-501.
7. Su KC, Mee JA, Jae YY, Mona CP, Na HR, So RW, et al. Implementation of best practice for chemotherapy-induced nausea and vomiting in an acute care setting. *Int J Evid Based Healthc*. 2011; 9(1): 32-8.

8. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos. Consenso Brasileiro de Náuseas e Vômitos em Cuidados Paliativos. *Rev Bras Cuid Paliat*. 2011 3(3 Supl 2):3-25.
9. Roila F, Herrstedt J, Aapro M. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol*. 2010; 21(5): 232-43.
10. Gomes JG, Lopez ME, Mata JG, Casado DI. SEOM clinical guidelines for the treatment of antiemetic prophylaxis in cancer patients receiving chemotherapy. *Clin Translat Oncol*. 2010;12(11):770-4.
11. Haiderali A, Menditto L, Good M, Teitelbaum A, Wegner J. Impact on daily functioning and indirect/direct costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a US population. *Support Care Cancer*. 2011;19(6):843-51.
12. Nevidjon B, Chaudhary R. Controlling emesis: evolving challenges, novel strategies. *J Support Oncol*. 2010; 8 (Suppl. 2):1-10.
13. Hesketh PJ. Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. UpToDate [Internet]. 2013 [cited 2014 Jan 10]. Available from:<http://wd2.gslb.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting>.
14. Navari RM. Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting, focus on recent developments. *Drugs*. 2009; 69 (5):515-30.
15. Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K, Shibata N, Yamaguchi S, Fujiwara K, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2013;109(4):859-65.