

UTILIZAÇÃO DE ANTIEMÉTICOS NO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

ANTIEMETICS UTILIZATION IN ANTINEOPLASTIC TREATMENT OF ONCOLOGIC PATIENTS

UTILIZACIÓN DE ANTIEMÉTICOS EN EL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO A PACIENTES CON CÁNCER

1. Aluna do curso de graduação em Farmácia das Faculdades Integradas do Brasil.

2. Farmacêutica do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner e professora do curso de Farmácia das Faculdades Integradas do Brasil.

RESUMO

Os medicamentos antineoplásicos exercem sua função contra o câncer trazendo inúmeros efeitos colaterais ao paciente. Para os esquemas de tratamento usualmente empregados, os efeitos colaterais mais frequentes são náuseas e vômitos. Tais eventos são capazes de causar recusa à continuidade do tratamento pelo desconforto que geram ao paciente. Devido a este fato, o emprego de antieméticos ao esquema de quimioterapia é um fator imprescindível. O objetivo deste trabalho é trazer uma revisão de literatura sobre a fisiologia da náusea e do vômito e os antieméticos mais utilizados na prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia empregada no tratamento do câncer. Os termos descritores prioritários utilizados para identificação dos trabalhos relacionados ao tema foram: câncer, agentes antineoplásicos, náusea, vômito, antieméticos.

ABSTRACT:

Anticancer drugs exert their function for cancer by bringing numerous side effects to the patient. For treatment regimens in cancer due to antineoplastic employees, the most frequent side effects are nausea and vomiting. Such events are capable of causing refusal to continue the treatment for discomfort that leads to the patient, due to this fact, the use of antiemetic regimen of chemotherapy is a crucial factor. The objective is to bring a literature review of physiology of nausea and vomiting and antiemetics most commonly used for preventing nausea and vomiting induced by chemotherapy used to treat cancer. The descriptors used to identify the priority work related to the subject were: cancer, antineoplastic agents, nausea, vomiting, antiemetics.

RESUMEN:

Los fármacos anticancerosos ejercen su función contra el cáncer trayendo numerosos efectos secundarios al paciente. Para el tratamiento en general empleado los efectos secundarios más frecuentes son náuseas y vómitos. Estos eventos son capaces de causar negativa a seguir el tratamiento, para el malestar que genera al paciente, debido a este hecho, el empleo de un régimen antiemético de la quimioterapia es un factor esencial. El objetivo es lograr una revisión de la literatura sobre la fisiología de náuseas y los vómitos y los antieméticos más utilizados en la prevención de náuseas y vómitos que son inducidos por la quimioterapia en el tratamiento del cáncer. Los descriptores utilizados a identificación de los trabajos relacionados con el tema fueron: cáncer, agentes antineoplásicos, náusea, vómito, antieméticos.

INTRODUÇÃO

Atualmente uma das modalidades terapêuticas mais empregadas no tratamento do câncer é a terapia farmacológica, com a utilização de medicamentos antineoplásicos, genericamente conhecidos como quimioterapia. Tais tratamentos, apesar de muitas vezes serem efetivos contra o câncer durante certo período, exercem sua função às custas de inúmeros eventos adversos para o paciente.

Os sintomas mais observados em pacientes que necessitam de tratamento quimioterápico são náuseas, vômitos e anorexia, que podem também afetar em seu estado emocional⁽¹⁾.

A náusea e o vômito são fatores que podem causar recusa à continuidade do tratamento pelo desconforto que geram ao paciente – os quadros de náusea e vômito podem interferir na alimentação,

nos estudos, no trabalho, prejudicando seu dia a dia⁽²⁾.

Existem várias formas de avaliar o vômito apresentado pelo paciente, como a medição do volume expelido, o número de vezes que o paciente apresenta este sintoma, o tempo entre a administração da quimioterapia e o primeiro vômito, assim como o tempo que esse efeito pode durar⁽¹⁾.

O uso de antieméticos conjuntamente à quimioterapia pode trazer melhora em cerca de 25% a 50% dos pacientes quanto às suas crises de náuseas e vômitos desencadeadas pelos tratamentos quimioterápicos⁽³⁾.

O objetivo principal deste trabalho é apresentar uma revisão sobre a fisiologia da náusea e do vômito e as estratégias de uso dos principais antieméticos utilizados no tratamento e na prevenção dos episódios de náuseas e vômitos decorrentes dos protocolos de quimioterapia prescritos para o tratamento de pacientes com câncer.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão de literatura sobre a fisiologia da náusea e do vômito e do emprego dos antieméticos em pacientes que apresentam tais sintomas como decorrência do uso de antineoplásicos emetogênicos, utilizados no tratamento do câncer. O período em que foram realizadas as buscas de artigos para compor o estudo foi de julho de 2010 a outubro de 2011. Os artigos selecionados deveriam atender aos seguintes critérios de inclusão: ter sido publicado nos últimos cinco anos e conter informações sobre a fisiologia da náusea e do vômito, antieméticos, agentes antineoplásicos, potencial emetogênico dos antineoplásicos, medicamentos utilizados no tratamento do câncer, náuseas e vômitos decorrentes dos antineoplásicos empregados no tratamento do câncer. Tal revisão foi realizada com base em publicações da área. As fontes de busca usadas na seleção dos artigos foram as bases de dados SciELO - Scientific Electronic Library on-line – biblioteca eletrônica que abrange periódicos científicos brasileiros, desenvolvida pela Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo juntamente com o Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação de Ciências da Saúde (LILACS-Bireme); e PubMed – banco de dados de artigos médicos publicados em revistas científicas, sendo mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (National Library of Medicine). Ambas as bases possuem publicações em inglês, português e espanhol. Os termos descritores prioritários em português, inglês e espanhol utilizados para identificação dos trabalhos relacionados ao tema foram definidos a partir do DeCS (Descritores e Ciências da Saúde) da Bireme: câncer, agentes antineoplásicos, náusea, vômito, antieméticos, cancer, antineoplastic agents, nausea, vomiting, antiemetics, câncer, agentes antineoplásicos, náusea, vômito, antieméticos.

Foram selecionados cerca de 40 artigos relacionados ao tema, mas apenas 13 artigos se adequaram aos critérios de inclusão previstos para a composição deste estudo. Os artigos foram organizados e analisados de acordo com: fisiologia do vômito e náusea; potencial emético dos antineoplásicos; protocolos de tratamento antiemético.

FISIOLOGIA DO VÔMITO E NÁUSEA

O vômito é o evento pelo qual o trato gastrointestinal se livra de seu conteúdo quando é submetido à irritação ou excitação. O vômito pode ocorrer em resposta a estímulos do sistema nervoso central e periférico, quando os impulsos são transmitidos por aferentes vagais e simpáticos até o cérebro, em uma área específica, localizada no bulbo, situado próximo ao núcleo do trato solitário^(4,5). Esta área específica é responsável pelo ato do vômito, sendo composta por duas unidades, a zona de gatilho quimiorreceptora (CTZ) e o centro do vômito (CV). A CTZ responde a uma grande variedade de neurotransmissores que são mediadores das náuseas e vômitos, entre os quais estão a dopamina, a serotonina, a histamina, as prostaglandinas e o ácido gama-aminobutírico^(4,5,7). O centro do vômito, por sua vez, recebe muitas estimulações que surgem das fibras sensoriais vagais existentes no trato gastrointestinal, dos núcleos vestibulares e de alguns lugares mais altos do córtex e da CTZ^(4,5,8,9). A náusea seria o reconhecimento consciente da excitação na área do bulbo associada ao centro do vômito. Algumas vezes, o vômito pode ocorrer

sem a sensação de náusea, indicando que apenas algumas regiões do centro do vômito estão associadas à sensação de náusea^(4,5,6).

O vômito pode ser causado por diversas situações, entre elas, fatores psicológicos como cenas desagradáveis, odores incômodos, outros fatores visuais, ou induzido por substâncias químicas⁽⁶⁾.

POTENCIAL EMETOGÊNICO DO ANTINEOPLÁSICOS

A êmese é um efeito colateral frequente após a administração dos quimioterápicos antineoplásicos. Se ocorrer a falta de controle das náuseas e dos vômitos, certamente irá ocorrer a redução do apetite e o aumento da frequência com que os sintomas aparecem⁽³⁾. A êmese subdivide-se em quatro categorias: êmese aguda, tardia, antecipatória e a refratária. A êmese é classificada como aguda quando o aparecimento dos sintomas se dá nas primeiras 24 horas após o início da administração dos quimioterápicos; a êmese tardia ocorre no período entre 24 horas até 120 horas após a administração do antineoplásico, com pico efetivo entre 48 horas e 72 horas. A êmese antecipatória acontece antes e durante a administração dos quimioterápicos, tendo como respostas os estímulos visuais, olfatórios, gustativos e a fatores do ambiente onde os medicamentos foram administrados. A êmese refratária pode ser fator limitante para o tratamento e pode ser descrita como uma condição clínica de mau prognóstico, pois os sintomas agudos e tardios aparecem a cada ciclo de quimioterapia, com intensidade e frequência cada vez maiores⁽²⁾.

O aparecimento da êmese é dado por fatores ligados ao paciente e aos medicamentos administrados. Os fatores variam com o sexo (mulheres apresentam maior risco), idade (baixa incidência: inferior a seis anos e superior a 50 anos), consumo de bebida alcoólica (menor incidência em alcoólatras), ansiedade (eleva o risco), quimioterapia anterior (controle inadequado da êmese eleva o risco)^(7,10).

Os agentes antineoplásicos por serem considerados toxinas, devido à sua natureza e mecanismo de ação, podem desencadear toxicidade ao trato gastrointestinal, causando lesão às células enterocromafins do intestino delgado que liberam serotonina. Esta fará uma estimulação das fibras aferentes, chegando até os seus receptores 5-HT₃ no centro do vômito por meio do núcleo do trato solitário^(9,11). A êmese aguda é principalmente estimulada pela serotonina, enquanto a êmese tardia é desencadeada por dopamina, histamina, mediadores de inflamação como a prostaglandina e substância P. A barreira hemato-encefálica é localizada perto da CTZ, permitindo que estímulos químicos atuem diretamente no centro do vômito⁽¹²⁾. Também os radicais livres gerados pelos antineoplásicos têm papel importante na indução da náusea e do vômito⁽⁷⁾.

Em 1997 foi publicado por Hesketh e colaboradores um esquema de classificação dos antineoplásicos em relação às suas ações eméticas. Os antineoplásicos foram classificados em cinco níveis, que abrangem a dose de quimioterapia e via de administração, definindo um algoritmo para prever a emetogenicidade dos esquemas de quimioterapia. Para os agentes únicos, os níveis de emetogenicidade foram definidos pela frequência esperada de êmese aguda (24 horas após quimioterapia oral e intravenosa de curta duração ≤ 3 horas), sem uso de profilaxia antiemética. Os níveis são classificados como: Nível 1: < 10% dos pacientes apresentam vômitos (são considerados não emetogênicos); Nível 2: agentes que causam vômitos em 10-30% dos pacientes; Nível 3: agentes moderadamente emetizantes, com vômitos em 30-60% dos pacientes; Nível 4: agentes que desenvolvem vômitos em 60-90% dos pacientes; e Nível 5: agentes extremamente emetogênicos e que desenvolvem vômito em > 90% dos pacientes. Para a quimioterapia de combinação, inicia-se com a identificação do agente individual com maior nível de emetogenicidade em relação aos demais fármacos da combinação. Em seguida consideram-se as seguintes observações: (1) agentes de nível 1 e 2 não contribuem para a emetogenicidade do esquema; (2) a adição de agentes de nível 3 e 4 aumenta a emetogenicidade da combinação em um nível por agente⁽⁷⁾. Na tabela 1, podemos observar em qual nível alguns

TABELA 1 – POTENCIAL EMETOGENICO DOS ANTINEOPLÁSICOS

Nível 5	> 90%	Carmustina > 250mg/m ² ; Cisplatina ≥ 50mg/m ² ; Ciclofosfamida > 1,500mg/m ² ; Dacarbazina; Mecloretamina.
Nível 4	60-90%	Carboplatina; Carmustina 250mg/m ² ; Cisplatina < 50mg/m ² ; Ciclofosfamida 750-1,500mg/m ² ; Citarabina > 1g/m ² ; Doxorubicina > 60mg/m ² ; Metotrexato > 1,000mg/m ² ; Procarbazina (oral).
Nível 3	30-60%	Ciclofosfamida ≤ 750mg/m ² ; Ciclofosfamida (oral); Doxorubicina 20-60mg/m ² ; Epirubicina ≤ 90mg/m ² ; Idarubicina; Ifosfamida; Metotrexato 250-1000mg/m ² ; Mitoxantrona < 15mg/m ² .
Nível 2	10-30%	Docetaxel; Etoposideo; 5-Fluorouracil < 1,000mg/m ² ; Gemcitabina; Metotrexato 50 - < 250 mg/m ² ; Mitomicina C; Paclitaxel.
Nível 1	<10%	Bleomicina; Bussulfano; Rituximab; Cetuximab; Clorambucil; Fludarabina; Hidroxiurêia; Metotrexato ≤ 50mg/m ² ; Tioguanina; Vinblastina; Vincristina; Vinorelbina.

FONTE: (7).

USO CLÍNICO DE ANTIEMÉTICOS NO TRATAMENTO DE NÁUSEAS E VÔMITOS INDUZIDOS PELA QUIMIOTERAPIA

A prevenção ideal de vômitos e náuseas induzidos pela quimioterapia deve acontecer já no primeiro ciclo de tratamento, podendo diminuir a probabilidade desses eventos em ciclos sequentes⁽¹³⁾. Se evitados durante todos os ciclos, diminui-se a probabilidade de desenvolver náuseas e vômitos antecipatórios⁽³⁾. Nos parágrafos a seguir, apresentaremos os antieméticos mais utilizados nos esquemas de controle das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, e como estes devem ser utilizados na prática clínica.

Segundo os guias de orientação publicados nos últimos anos com intuito de controlar a êmese induzida pelos antineoplásicos, o esquema escolhido deve levar em consideração o potencial emetogênico da combinação de fármacos antineoplásicos em uso⁽²⁷⁾.

Para a antiemese profilática aguda de pacientes em esquemas de tratamento com antineoplásicos de nível emetogênico de 3 a 5, a recomendação é o uso de antagonistas de receptores de serotonina (5-HT₃) de via oral ou endovenosa, combinados com dexametasona oral de 10 a 20mg/dia, anterior à quimioterapia⁽²⁷⁾.

Os antagonistas do receptor de 5-HT₃, desde o começo de sua utilização, na década de 1990, demonstraram ser muito eficazes em resposta às náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia⁽¹⁴⁾. Nos locais envolvidos com o vômito encontram-se receptores 5-HT₃, e os antagonistas dos receptores 5-HT₃ podem agir nestes locais, cortando o efeito das náuseas e vômitos induzidos pela serotonina na zona quimiorreceptora e no centro do vômito^(14,18).

Seu uso combinado com dexametasona demonstra proteção de 70% a 80% na ocorrência de vômitos agudos nas quimioterapias altamente emetogênicas. Já para o tratamento da êmese na fase tardia não são muito eficazes. Abali e Celik, 2007, demonstraram que em combinação com a dexametasona na prevenção da êmese aguda, a taxa de resposta foi de 80% para tropisetrona, 72% para ondansetrona e 72% para granisetrona⁽¹⁵⁾. A palonosetrona foi aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) como o primeiro antiemético para prevenção de vômitos agudos e tardios^(7,12). Este fármaco possui maior afinidade com os receptores 5-HT₃ e tem um tempo de meia-vida maior em comparação com os outros antagonistas 5-HT₃, o que se deve às suas características estruturais, por conter um anel tricíclico^(7,16,17).

Os antagonistas de 5-HT₃ usualmente utilizados são a granisetrona (endovenosa 1mg/dia ou oral 2mg/dia ou a cada 12 horas), a ondansetrona (endovenosa 8mg/dia ou oral 24mg/dia) e a dolasetrona (endovenosa 100mg/dia ou oral 100mg/dia)⁽²⁷⁾.

Quanto ao uso combinado de tais medicamentos com antiinflamatórios glicocorticóides como a dexametasona, é importante lembrar que o glicocorticóide acaba agindo como potente antiemético. As taxas de resposta completa são de 15% a 20% maiores quando combinado a antagonistas da serotonina, sendo eficazes tanto nos vômitos agudos como nos tardios⁽²⁰⁾. O mecanismo de ação da dexametasona como

antiemético é incerto, mas supõe-se que estes fármacos (glicocorticóides) conseguem inibir a síntese de prostaglandinas, não realizando estimulação das fibras que levam à ativação do centro do vômito e atuam sobre a inflamação peritumoral⁽²¹⁾. Esta mesma explicação foi dada à ação exercida sobre as náuseas e vômitos induzidos por irradiação sistêmica⁽¹⁸⁾.

Para pacientes recebendo quimioterapias de nível emetogênico 2, a recomendação é o uso oral ou endovenoso de antagonistas dopaminérgicos ou dexametasona isolada⁽²⁷⁾.

Os agonistas dos receptores de dopamina, como a bromocriptina, e fármacos que aumentam a quantidade de dopamina sendo liberada no SNC (como a levodopa) evidenciaram o papel da dopamina na fisiologia da náusea e do vômito. Assim, os antagonistas destes receptores na CTZ foram uma das primeiras estratégias clínicas para a prevenção de náuseas e vômitos em pacientes em uso de antineoplásicos⁽¹⁸⁾. Sabe-se ainda que a metoclopramida, um dos principais fármacos desta classe, também tem a capacidade de diminuir a sensibilidade dos nervos aferentes viscerais que transmitem impulsos a partir do trato gastrointestinal para o centro do vômito, podendo inclusive ser utilizada como antiemético nos casos de êmese refratária⁽¹⁹⁾. Contudo, decorrente do fato de bloquear os receptores de dopamina no sistema nervoso central, algumas reações adversas como distúrbios de movimento, fadiga, torcicolo espasmódico e crises giro-ocular podem ser observadas.

Durante muitos anos utilizou-se a metoclopramida como o fármaco padrão para tratar náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. Outros fármacos também são citados para auxiliar no tratamento das náuseas e vômitos moderados a intensos, como a alizaprida e a difenidramina⁽¹⁸⁾. Como citado anteriormente, tais fármacos também pode ser combinados com dexametasona ou benzodiazepínicos, como o lorazepam.

O mecanismo antiemético dos benzodiazepínicos está relacionado com efeitos de sedação, redução de ansiedade e talvez de depressão do centro do vômito. O lorazepam é um benzodiazepínico eficaz nos sintomas de náuseas e vômitos antecipatórios⁽²⁷⁾. A olanzapina mostrou resposta completa em náuseas tardias em tratamentos de alta e moderada emetogenicidade⁽²⁸⁾. Estudo que combinou dexametasona, olanzapina e palonosetron demonstrou eficácia no controle de náuseas e vômitos agudos em tratamento considerado de alta e moderado potencial emetogênico⁽²⁵⁾.

Finalmente, para pacientes em uso de antineoplásicos de potencial emetogênico nível 1, nenhuma rotina antiemética se faz necessária.

Talvez o fato recente mais importante no manejo clínico da êmese, sobretudo a êmese tardia, foi a elucidação do papel da substância P na fisiologia do vômito. A substância P pode ser encontrada em fibras aferentes vagais que inervam o núcleo do trato solitário (NTS), na área postrema, assim como nos nervos aferentes vagais do trato gastrointestinal. Assim, o mecanismo de ação de novos medicamentos antieméticos como os antagonistas do receptor da substância P é fazer antagonismo ao subtipo NK-1 dos receptores desta substância, apresentando desse modo seu efeito antiemético⁽⁹⁾.

O aprepitante surgiu em 2003, sendo o primeiro antagonista do

receptor NK-1 recomendado como terapia de primeira linha para a prevenção da êmese induzida pela quimioterapia⁽²²⁾. Em agosto de 2010 o FDA (Food and Drug Administration) aprovou uma formulação de dose única de aprepitante via intravenosa de 150mg, garantindo terapia e comodidade para o paciente^(22,23). Ativo contra vômitos induzidos por agentes quimioterápicos com alto poder emetogênico e particularmente contra a fase tardia dos vômitos, o aprepitante mostrou-se revolucionário no tratamento da emese.^(24, 25) A eficácia prolongada do aprepitante nesta fase indica que a substância P é cada vez mais importante na fisiopatologia das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia^(7,8). Apesar dos animadores resultados dos tratamentos que utilizam este fármaco, o custo de 125mg deste medicamento está em torno de R\$ 528,70, além de não encontrarmos o mesmo listado na Portaria MS/GM Nº 3.536/98, que concede autorização de uso de medicamentos de alto custo para pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que impossibilita os hospitais brasileiros de incluir este medicamento no tratamento de seus pacientes⁽²⁶⁾.

Atualmente fármacos alternativos estão sendo propostos para uso e controle da êmese, dentre eles canabinóides isolados da planta *Cannabis sativa*, vulgarmente conhecida como maconha. Um fármaco importante desta classe é o dronabinol, utilizado em pacientes tratados com quimioterapia em alguns países da Europa. O canabinóide delta-9-tetraidrocanabinol é extraído da *Cannabis sativa*, como também pode ser sintetizado quimicamente. Sugere-se que o mecanismo realize seu efeito antiemético nas células enterocromafins no trato gastrointestinal e um efeito anticolinérgico sobre os terminais colinérgicos⁽²¹⁾. Outra suposição é que o mecanismo pode fazer uma estimulação no subtipo CB₁ dos receptores canabinóides nos neurônios que se encontram no centro do vômito e ao seu redor. Os efeitos adversos incluem taquicardia, alucinações típicas do uso da maconha (alterações no humor, riso fácil), e na retirada brusca pode ocorrer síndrome de abstinência^(14,18). Discute-se ainda se podem ser utilizados nas êmeses refratárias^(29,30). O dronabinol é comercializado no Canadá e no Reino Unido; o nabilona, outro fármaco da classe, está disponível para uso no tratamento de náusea a vômito causado por quimioterapia desde 1983⁽³¹⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas recomendações da ASCO (Sociedade Americana de Oncologia Clínica) publicadas em 2006, as medidas indicadas a serem adotadas nos esquemas de quimioterapias com potencial emetogênico devem ser seguidas conforme cada risco de êmese.

Esquemas terapêuticos que incluam fármacos com alto risco de êmese, considerados nível 5 por Hesketh, o tratamento antiemético deve incluir a combinação de antagonistas do SHT₃, dexametasona, e o uso do aprepitante é recomendado antes da quimioterapia; a combinação da dexametasona e do aprepitante é recomendada na prevenção da êmese tardia.

Medicamentos com moderado risco de êmese (nível 4 e 3) devem ser associados a uma combinação de antagonistas do SHT₃, dexametasona e aprepitante. Para quimioterapia que não inclua uma antraciclina, como a doxorubicina e a ciclofosfamida, recomenda-se apenas o uso de um antagonista do SHT₃ e dexametasona. Em pacientes que recebem antraciclina em combinação com ciclofosfamida, o aprepitante como agente único é indicado para êmese tardia.

Finalmente, para esquemas com baixo risco de êmese (nível 2), recomenda-se o uso de dexametasona 8mg. Contudo, muitas vezes nem se utiliza regularmente um antiemético para prevenção da êmese. Medicamentos que não apresentam risco de êmese (Nível 1) não possuem recomendações, pois são considerados como não emetogênicos⁽²⁷⁾.

Uma forma de prevenção das náuseas e vômitos deve ser pensada no momento da prescrição de um esquema de quimioterapia que envolva antineoplásicos que possuam poder emetogênico. Este efeito colateral é extremamente desagradável e, se não controlado devidamente, o paciente pode até preferir abandonar seu tratamento. No entanto,

existem vários antieméticos de ação comprovada por diversos estudos que, se administrados corretamente conforme sua indicação, podem ser eficazes para cada tipo de êmese que possa ocorrer no percurso do tratamento, melhorando a qualidade de vida do paciente e aumentando a adesão ao tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Kaley TJ, Deangelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br. J. Haematol.* 2009, 145, 3-14.
2. Francisco MFR. Abordagem não farmacológica no controle das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. *Oncol News*, 2008, 2(6): 12-16.
3. Sanger GJ, Andrews PL. Treatment of nausea and vomiting gaps in our knowledge. *Auton. Neurosci.* 2006, 129, 3-16.
4. Virtual Medical Centre.com. Nausea and Vomiting. 2011. Disponível em: <<http://www.virtualmedicalcentre.com/symptoms.asp?sid=8>> Acesso em 17 out 2011 às 20:15 horas.
5. Carneiro NM. Acupuntura na prevenção e tratamento de náusea e vômitos. Projeto Diretrizes. Colégio Médico de Acupuntura. 2007.
6. Greeley GH. *Gastrointestinal Endocrinology*. Totowa, Humana Press, 2010: 592.
7. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 2482-2494.
8. Warr DG. Chemotherapy and cancer - related nausea and vomiting. *Current Oncology*. Volume 15; Supplement 1; 2008. 1-9.
9. Grunberg SM, Dugan M, Muss H, et al. Effectiveness of a single-day three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron, and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*, 2009, 17(5): 589-594.
10. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007; 12(9):1143-50.
11. Niesler B, Kapeller J, Hammer C, et al. Serotonin type 3 receptor genes: HTR3A, B, C, D, E. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(5): 501-504.
12. Rubenstein EB, Slusher BS, Rojas C, et al. New approaches to chemotherapy-induced nausea and vomiting: from neuropharmacology to clinical investigations. *Cancer J*, 2006, 12(5): 341-347.
13. Cohen L, De Moor CA, Eisenberg P, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer*, 2007, 15(5): 497-503.
14. Ho KY, Gan TJ. Pharmacology, pharmacogenetics, and clinical efficacy of 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006; 19:606-11.
15. Abali H, Celik I. Tropisetron, ondansetron, and granisetron for

- control of chemotherapy –induced emesis in Turkish cancer patients: a comparison of efficacy, side-effect profile and cost. *Cancer Invest*, 2007, 25(3):135-139.
16. Navari, R. M. Antiemetic control: toward a new standard of care for emetogenic chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(4): 629-644.
 17. Musso M, Scalone R, Bonanno V, et al. Palonosetron (Aloxi*) and dexamethasone for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting in patients receiving multiple-day chemotherapy. *Support Care Cancer*, 2008, 17(2): 205-209.
 18. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al. *Pharmacology*, 6 th. Elsevier, 2007: 391.
 19. Badell ML, Ramin SM, Smith A. Treatment options for nausea and vomiting during pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2006;26(9):1273-1287.
 20. Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J*, 2008, 14(2): 85-93.
 21. Ho CL, Su WC, Hsieh RK et al. A randomized, double-blind, parallel, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ramosetron plus dexametason injection for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40;294-301.
 22. Hargreaves R, Ferreira JCA, Hughes D, et al. Development of aprepitant, the first neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1222(1): 40-48.
 23. Olver I, Shelukar S, Thompson KC, et al. Nanomedicines in the treatment of emesis during chemotherapy: focus on aprepitant. *Int J Nanomedicine*, 2007, 2(1): 13-18.
 24. Roila F, Garessino M, Fatigani S. New Anti-emetic drugs. *Annals of Oncology*; Volume 18; Supplement 9;2007.
 25. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJSr, et al. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier oncology group study. *Support Care Cancer*, 2007, 15(11): 1285-1291.
 26. Faccin ACB, Andrzejewski VMS, Nardin JM, et al. Estudo da utilização de antieméticos em pacientes adultos em tratamento com anti-neoplásicos de alto potencial emético no Hospital Erasto Gaertner. Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Farmácia Hospitalar da Liga Paranaense de Combate ao Câncer, 2008.
 27. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2932-2947.
 28. Tan L, Liu J, Liu X, et al. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28(1):1-7.
 29. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, et al. Functional expression of brain neuronal CB2 cannabinoid receptors are involved in the effects of drugs of abuse and in depression. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1139: 434-449.
 30. Davis MP. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008, 17(1): 85-95.
 31. Barnes MP. Sativex: Clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Exp Opin Pharm*, 2006, 7(5): 607-615.