

**NÁUSEAS E VÔMITOS EM ONCOLOGIA:  
O PAPEL DO MECANISMO ANTECIPATÓRIO**  
*ANTICIPATORY NAUSEA AND VOMITING: KEY POINTS*

Luiz Agenor Poletto Gazzi<sup>1</sup>, Noam Falbel Pondé<sup>1</sup>, Fernando Bray Beraldo<sup>1</sup>,  
Luis Antonio Pires<sup>2</sup>, Gilson Luchezi Delgado<sup>3</sup>

**RESUMO**

As náuseas e vômitos (N&V) continuam a ser um problema freqüente durante o tratamento radio ou quimioterápico de pacientes oncológicos. As náuseas e vômitos antecipatórios (NVA) parecem decorrer de um mecanismo de aprendizado condicionado (pavloviano). Este modelo propõe que estímulos não relacionados com o tratamento sejam associados à ocorrência da N&V, que ocorrem após algumas sessões de quimioterapia, e possam eles próprios desencadear os sintomas antes de uma sessão subsequente. Revisões sistemáticas apontam prevalência de até 30%. Em nossa prática, estes valores chegam a 40%. Alguns fatores foram relacionados ao desenvolvimento da NVA, como idade, ocorrência de náusea e vômitos, sudorese ou astenia após as últimas sessões de quimioterapia e susceptibilidade à cinetose. É importante prevenir a NVA, já que os recursos farmacológicos disponíveis não são capazes de controlá-la. Técnicas comportamentais continuam sendo o padrão ouro na abordagem terapêutica da NVA.

Descritores: náusea, vômito precoce, antineoplásicos, adaptação psicológica.

**ABSTRACT**

Nausea and vomiting remain an important problem during radiotherapy or chemotherapy based regimens. Management of anticipatory nausea and vomiting (ANV), apparently caused by conditioning mechanisms, has seen little improvement. This conditioning model proposes that stimuli unrelated to treatment are associated by the patient with acute and delayed N&V caused by consecutive chemo cycles, eliciting, even before the next cycle, N&V. In systematic reviews prevalence rates go as high as 30%. In our practical experience, the prevalence falls around 40%. Some predisposing factors have been proposed, such as age, the occurrence of N&V, sweating or fatigue after the last cycle of CT, as well as a predisposition for motion sickness. Preventing ANV is the best available management approach, since, once established, ANV seems to be resistant to all pharmacological resources available. Behavioral techniques remain the standard of care in ANV.

Key-words: nausea, anticipatory vomiting, antineoplastic agents, adaptation psychological.

outras complicações, como anorexia, desequilíbrio hidro-eletrolítico, metabólico e ácido-básico,<sup>1</sup> além de fragilizar ainda mais o já abalado estado psicológico do paciente.

A ocorrência de N&V pode se dar em três momentos distintos da quimioterapia antineoplásica (QT): **imediate** ou **agudamente**, até 24 horas após a infusão; **mediata** ou **tardia**, após 24 horas da administração do tratamento, até quatro ou cinco dias; e **antecipatória (NVA)**, que ocorre antes da aplicação da QT, a partir do segundo ciclo de tratamento.

Os mecanismos envolvidos na regulação da náusea e vômito estão longe de ser compreendidos. Porém, ao menos para o vômito, algumas estruturas parecem exercer um papel relevante na coordenação de uma resposta central integrada. O centro de coordenação do vômito, no bulbo, recebe aferências da área postrema (zona gatilho), onde estão localizados 2-adrenorreceptores, receptores dopamínicos, serotoninérgicos (5-HT), muscarínico (M), neuroquinina 1 (NK1), noradrenérgico e opióides, detectando substâncias citotóxicas e derivados metabólicos de muitas drogas; recebe também aferência da zona vestibular, onde movimento ou desequilíbrios sensoriais são detectados, estando envolvidos os receptores para histamina (H1), muscarínicos e 5HT1. Estímulos vagais, originados a partir do trato gastrointestinal são ativados por substâncias citotóxicas (como as drogas quimioterápicas citostáticas), alimentos ou radioterapia, e estimulam receptores 5-HT3 e 5-HT4 bem como os NK1. O centro do vômito também recebe aferências de estruturas cerebrais superiores e do sistema límbico.<sup>6</sup> A figura 1 demonstra a integração deste sistema.

ANVA é um modelo clássico de resposta condicionada,<sup>2,5</sup> na qual os fatores promotores evocam - através de mecanismos neurológicos e psicológicos - uma defesa aos estímulos que levam a experiências estressantes,<sup>1,7</sup> sendo o binômio paciente-tratamento o responsável pelo desenvolvimento desse fenômeno.<sup>1,4,5,7</sup>

Fenômeno comprovadamente associado e relevante por aumentar o impacto nutricional da NVA é a perda dos alimentos preferidos. Com efeito, alimentos ingeridos durante a vigência de terapia potencialmente emetizante tornam-se importantes “gatilhos” dos vômitos, podendo levar o paciente a abandonar, para sempre, alimentos antes muito apreciados.<sup>6</sup>

**INTRODUÇÃO**

Apesar da disponibilidade de antieméticos mais eficazes, a incidência de náuseas e vômitos (N&V) ainda está na ordem de 40% a 75% dos pacientes, com os mais diversos agentes quimioterápicos.<sup>1,2,3,4,5</sup> Se não forem controlados adequadamente, esses efeitos adversos poderão desencadear

**Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 9, n. 2, p. 1 - 5, 2007**

1 - Acadêmico do curso de Medicina - CCMB/PUC-SP  
2 - Médico assistente do Instituto de Oncologia de Sorocaba  
3 - Professor do Depto. de Medicina - CCMB/PUC-SP  
Recebido em 23/5/2007. Aceito para publicação em 12/6/2007.

Contato:  
Gilson Luchezi Delgado  
R. Cônego Januário Barbosa, 238  
18.030-075 Sorocaba/SP  
Tel.: (15) 3232-2119  
drgilson@terra.com.br

A prevalência média de NVA em uma revisão sistemática, entre pacientes adultos e pediátricos, revelou ser de 29% para náuseas antecipatórias e 11% para vômitos antecipatórios.<sup>1</sup> Em uma das nossas experiências, encontramos até 40% de pacientes com o desenvolvimento de NVA.<sup>8,9</sup> Em pacientes pediátricos, estima-se prevalência entre 20% e 30%

de NVA, porcentagem que deve ser mais significativa em regimes quimioterápicos altamente emetizantes.<sup>7</sup> Um estudo de sobreviventes à Doença de Hodgkin mostrou uma prevalência de 63% de náuseas e 5% de vômitos antecipatórios.<sup>2</sup>

Este artigo tem por objetivo resumir e atualizar a fisiopatologia e a abordagem clínica da NVA.

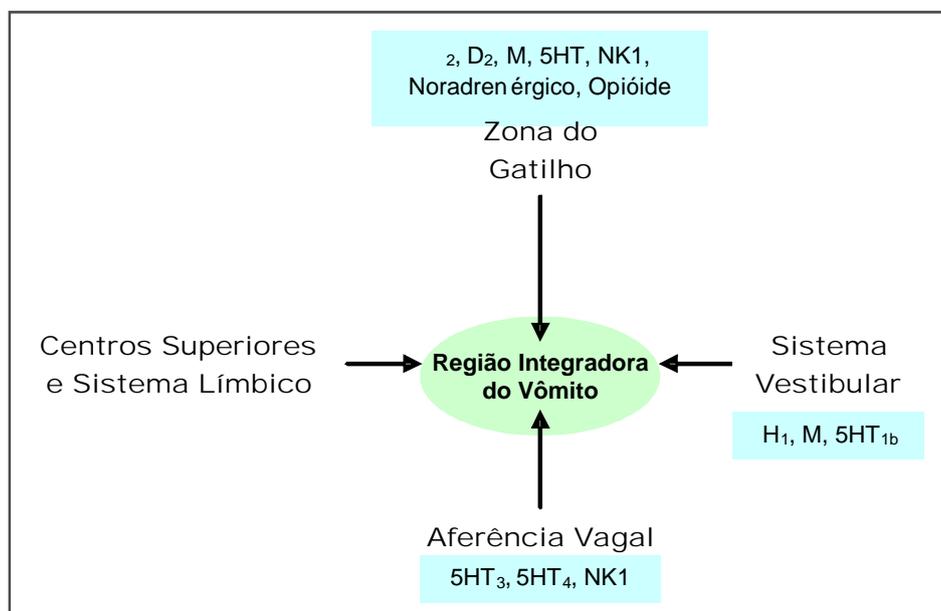


Figura 1. Diagrama representativo da região controladora do vômito, no bulbo, mostrando as aferências da zona do gatilho, sistema vestibular, aferência vagal e integração com centros corticais superiores e sistema límbico. Em destaque, os receptores envolvidos em cada região.

## ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A quimioterapia induz a êmese, aumentando a liberação de serotonina no tubo gastrointestinal, cujos receptores fisiopatologicamente induzíveis (5HT<sub>3</sub>), quando estimulados na zona-gatilho, enviam mensagens ao centro do vômito. Recentemente, a substância P (cujo receptor é o NK1) também se mostrou importante no desencadeamento de náusea, sendo secretada em níveis periférico e central, ajudando, assim, a explicar as fases aguda e tardia dos vômitos relacionados ao tratamento quimioterápico.<sup>3</sup> Ainda mais, há estímulos indutores de vômitos em estruturas corticais, que, provavelmente, devem ter relação com o mecanismo antecipatório.

O clássico mecanismo proposto para explicação do desenvolvimento de NVA baseia-se no modelo pavloviano de aprendizado condicionado. Propõe-se que a náusea e vômito decorrentes da quimioterapia sejam - ao longo das sessões - associados a estímulos desagradáveis decorrentes do tratamento. NVA podem ser desencadeadas por imagens de recordações do tratamento quimioterápico,<sup>1</sup> que parecem ser potencializadas se a administração medicamentosa for realizada coletivamente, prática freqüente em clínicas e ambulatorios, atividade que acaba expondo os pacientes a reações adversas, orgânicas e psíquicas uns dos outros.<sup>1</sup> Há relatos de NVA desencadeada por sons específicos, cheiros ou gostos e, até mesmo, ao visualizar determinada pessoa, como,

por exemplo, a enfermeira.<sup>1,5,10</sup> Tais estímulos acabam, eles próprios, por desencadear os sintomas posteriormente, mesmo sem o estímulo "quimiotóxico". Stockhorst *et al*,<sup>11</sup> em um dos poucos estudos prospectivos nesta área, demonstra a aplicabilidade deste modelo.

Uma hipótese decididamente abandonada sugeria que os pacientes são acometidos por NVA na tentativa de chamar a atenção ou a simpatia da família e/ou dos profissionais de saúde.<sup>7,8</sup> Também havia quem pensasse que náuseas e vômitos faziam parte de um componente de resposta à ansiedade generalizada, sendo que esse mecanismo seria igualmente ativado em outra situação de estresse equivalente.<sup>7</sup>

Algumas características ligadas à instalação da NVA parecem comprovar que seu desenvolvimento esteja relacionado ao modelo de reflexo condicionado. Em primeiro lugar, não se observam os efeitos da NVA a menos que o paciente tenha experimentado náuseas e/ou vômitos pós-QT ao menos uma vez.<sup>12</sup> Em segundo lugar, o desenvolvimento de NVA está ligado ao número de tratamentos realizados, aumentando proporcionalmente com a quantidade de ciclos de QT.<sup>12</sup> Por fim, o potencial emético do regime quimioterápico e a magnitude da náusea e vômito no período imediato e tardio pós-quimioterapia também foram descritos como preditores de NVA.<sup>2,6</sup> Observa-se, também, que quanto maior a incidência de outros efeitos colaterais além de N&V

pós-tratamento, maior será a possibilidade de desenvolvimento da NVA, como uma espécie de reforço do estímulo condicionante.<sup>13</sup> Há outra consideração favorável ao modelo condicionante: a persistência dos sintomas mesmo após o término do tratamento. Cameron *et al*<sup>2</sup> demonstraram que existe persistência dos sintomas após QT somente quando os mesmos se concretizaram, através de um modelo condicionante, durante o tratamento.

O mecanismo de condicionamento também evoca respostas não condicionadas dos sistemas endócrino e imunológico, componentes que são afetados quando o estímulo para o desencadeamento da NVA esta presente.<sup>6</sup> Algumas citocinas estão envolvidas no aparecimento de sintomas relacionados à doença, como fraqueza, incapacidade de concentração, depressão, letargia e perda do apetite. Tais sintomas estão associados à ação de algumas substâncias pró-inflamatórias, como a IL-1 $\beta$  e o fator de necrose tumoral (TNF-  $\alpha$ ) em centros cerebrais e transmitidos através de mecanismos humorais e neurais. A liberação destas citocinas está presente em modelos que induzem o mecanismo de NVA. Do mesmo modo, o modelo de NVA desencadeia um aumento do cortisol plasmático, já provado agente protetor contra náusea induzida pela quimioterapia e, por isso, indicador da susceptibilidade ao seu desencadeamento durante o curso do tratamento.

Alguma variabilidade individual é observada entre pacientes que seguem o mesmo regime quimioterápico, sugerindo a presença de fatores pessoais no desenvolvimento da NVA, fatores estes que, de algum modo, estão ligados aos mecanismos psicológicos que permeiam o processo condicionante.<sup>14</sup> Variáveis como o potencial emético da droga, estresse, distúrbios do humor e capacidade de resiliência são co-fatores para o desenvolvimento de NVA.<sup>15</sup>

Chin *et al*,<sup>16</sup> em um estudo prospectivo, demonstraram que pacientes que desenvolvem NVA tem maior ansiedade antes do tratamento ( $p < 0,05$ ), maior frequência de efeitos colaterais após a QT ( $p < 0,01$ ), êmese severa pós-quimioterapia ( $p < 0,01$ ) e um maior índice de êmese tardia que os pacientes que não desenvolvem NVA.

Andrykowski<sup>17</sup> conclui, na revisão de algumas hipóteses levantadas para ligação da ansiedade à ocorrência de NVA, que o estado ansioso exacerba a náusea e vômitos pós-tratamento,

aumentando o risco de desenvolver NVA.

A ansiedade reportada pelo próprio paciente antes do início do tratamento, parece ser importante nesse sentido. Roscoe<sup>4</sup> e Montgomery<sup>10</sup> demonstraram, em estudos prospectivos, que pacientes esperando sentir-se nauseados antes da quimioterapia desenvolveram, em maior número, quadros de náusea antecipatória, de modo diferente daqueles que não tinham a mesma expectativa. Ainda, a expectativa em desenvolver náusea antes de falar com o médico sobre este “receio” foi maior que aquela reportada depois da conversa, demonstrando a importância deste profissional na redução da ansiedade do paciente ao ir para o tratamento.

Em nível teórico, aparentemente, a expectativa da ocorrência de uma sensação fisiológica - como a náusea - é capaz de gerar um modelo subjetivo de processamento das informações que chegam até o paciente, direcionando-as para o desenvolvimento do sintoma esperado e facilitando, assim, a criação de uma associação entre ambos.<sup>5</sup> A ansiedade pode ainda, aumentar durante o próprio ciclo de quimioterapia, levando - juntamente com as NVA - a um reforço cada vez maior do condicionamento.<sup>1,18</sup>

A reatividade autonômica - um componente do quadro ansioso - parece estar individualmente ligada ao mecanismo responsável pelo condicionamento. Em estudo realizado por Kvale *et al*,<sup>19,20</sup> os autores demonstram que o grau de reatividade autonômica é fator preditivo bem mais sensível que a ansiedade reportada pelos pacientes no desenvolvimento de NVA.

O perfil do paciente predisposto foi caracterizado por alguns autores como alto nível de ansiedade, história progressiva de distúrbios emocionais, grande expectativa, susceptibilidade a aversões do apetite e alterações nas relações familiares decorrentes dos efeitos do tratamento.<sup>6,20</sup> Alguns autores divergem quanto à correlação das variáveis: idade, gênero, tempo de diagnóstico e tempo desde a última sessão. No entanto, em relação às variáveis idade e gênero, pesquisadores da Universidade de Rochester afirmam que pacientes mais jovens e de sexo feminino são mais susceptíveis, e enfatizam a importância do nível de expectativa do paciente como fator previsor de NVA.

A tabela 1 expõe os principais fatores associados descritos em pacientes com NVA.<sup>21</sup> Quando presentes em número igual ou maior que quatro após o primeiro ciclo de QT, parecem predizer sua ocorrência.<sup>1</sup>

Tabela 1. Fatores de risco para NVA (\*)

Idade menor que 50 anos
Náusea e vômitos após o último ciclo de quimioterapia
Pacientes que classificaram sua náusea como moderada, severa ou intolerável.
Pacientes que relataram sentir calor por todo o corpo após o último ciclo de quimioterapia
Susceptibilidade à cinetose
Relataram sudorese após o último tratamento
Relataram fraqueza generalizada após o último ciclo de quimioterapia

(\*) Quando presentes em número igual ou maior que quatro após o primeiro ciclo de QT, parecem predizer a ocorrência de NVA.

## ABORDAGEM PROFILÁTICA E TERAPÊUTICA DAS NÁUSEAS E VÔMITOS ANTECIPATÓRIOS

Uma vez estabelecida, a NVA é de difícil abordagem. Portanto, a sua prevenção é tão, se não mais importante, que o seu tratamento, pois este foge muitas vezes da esfera de ação terapêutica do oncologista clínico ou radioterapeuta.<sup>1,5,22</sup>

É importante durante o tratamento - especialmente aquele de alto potencial emetizante - evitar a ingestão, ou até mesmo contato visual e olfatório, de alimentos da preferência do paciente. É uma tendência natural dos familiares, dentro do contexto da anorexia vivenciada pelos pacientes oncológicos, buscar estimular o apetite com alimentos de agrado do doente. Tal atitude pode promover a formação do vínculo emetogênico com este alimento, levando a um fenômeno progressivo de perda de alimentos tolerados. Considerando a prevalência de déficits nutricionais e pacientes oncológicos, devemos buscar resguardar estes alimentos para momentos posteriores ao ciclo de tratamento.

### Prevenção das náuseas e vômitos antecipatórios

Os métodos preventivos baseiam-se em agir evitando o condicionamento causado pela êmese pós-quimioterapia (imediate ou mediata). Do ponto de vista da atuação médica, a prevenção farmacológica é a mais importante. Apresentaremos também alguns mecanismos comportamentais de interesse.

De acordo com o subcomitê de antiêmese da Associação Multinacional de Suporte Clínico em Câncer (MASCC-1998),<sup>23</sup> a melhor abordagem para NVA é o melhor controle possível da êmese imediata e tardia. Mas no que consiste esta abordagem?

Segundo o último consenso da American Society of Clinical Oncology (ASCO),<sup>24</sup> a abordagem correta está baseada em:

- (a) Conhecimento do potencial emético do tratamento, seja radio ou quimioterápico (a ASCO classifica, no caso da quimioterapia, segundo o agente, e no caso da radioterapia, segundo o local irradiado);
- (b) Utilização racional e escalonada dos antieméticos.

O último consenso dá grande ênfase ao *Aprepitant*, único representante dos inibidores do NK1, dificultando a sua aplicação dentro da realidade do Sistema Único de Saúde, devido ao alto custo da medicação. Não encontramos na literatura nenhum estudo comparando NVA em pacientes que usam inibidores da NK1 com outros esquemas antieméticos. Os inibidores da 5-HT<sub>3</sub> (ondansetron) e os corticóides (dexametasona) continuam sendo boas opções. No entanto, a metoclopramida, largamente utilizada na prática no Brasil, tem seu uso criticado e reservado apenas a casos de refratariedade, ou seja, N&V apesar da profilaxia, como medicação de resgate. Benzodiazepínicos são citados como coadjuvantes. Dois estudos randomizados foram realizados<sup>25,26</sup> sobre a utilização de ansiolíticos (alprazolam e lorazepam, respectivamente) na prevenção da NVA, revelando diferenças significantes entre os usuários de ansiolíticos e os não usuários. Em ambos, o primeiro grupo teve incidência menor de NVA.

A utilização de métodos comportamentais, como a evocação de imagens, o relaxamento muscular progressivo,<sup>27,28</sup>

a hipnose ou a distração durante a infusão da quimioterapia, tendo em vista impedir a sensibilização do paciente, estão solidamente consolidados na literatura.<sup>29,30</sup>

Uma técnica ainda pouco estudada, porém, com potencial interessante, é a sobreposição de estímulos,<sup>10</sup> que consiste em expor o paciente durante a infusão da QT a um estímulo tão marcante que se sobreponha aos outros presentes, de forma a condicionar a êmese a este estímulo e não aos outros igualmente presentes. Em pequeno estudo randomizado (16 pacientes), Stockhorst<sup>10</sup> obteve resultados positivos no grupo de sobreposição e ninguém desenvolveu NVA ao final de três ciclos, enquanto no grupo sem sobreposição, a prevalência foi similar a de outros estudos da literatura.

Particularmente, nós temos utilizado estes resultados deixando como conduta a utilização de balas de forte sabor (v.g.: balas de menta ou eucalipto) durante a infusão de QT. De fato, o que sugere a observação é que o paciente não desenvolve rejeição alimentar ou náuseas, a não ser pela bala.

### Tratamento das náuseas e vômitos antecipatórios

Infelizmente, uma vez estabelecidas, as NVA não são controláveis pelos fármacos disponíveis neste momento.<sup>1,5,22</sup>

O desenvolvimento de fármacos próprios para NVA teve como barreira a inexistência de um modelo laboratorial. No entanto, Parker *et al.*,<sup>32</sup> construíram um modelo em *Suncus murinos*, baseado na capacidade do lítio em gerar vômitos e, posteriormente, resposta emetogênica condicionada. Nestes animais, o ondansetron não conseguiu impedir o vômito, porém, o delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) e o canabidiol, ambos derivados da maconha, foram eficazes. O avanço de pesquisas neste sentido pode levar ao surgimento das primeiras drogas anti-NVA.

A abordagem terapêutica atual das NVA é realizada a partir de técnicas comportamentais e, portanto, torna-se importante - e na prática difícil - a abordagem multiprofissional nestes pacientes.

Diferentes técnicas podem ser aplicadas, porém, a mais usada é a dessensibilização progressiva, com comprovada eficiência.<sup>1,5,22,29,30</sup> O paciente é estimulado a imaginar a situação temida (por exemplo, ir ao centro de quimioterapia, ver o médico, sofrer venopunção) numa escala progressiva, do menos emetogênico até o mais emetogênico. Através disto, o paciente com NVA gradualmente desaprende o condicionamento relacionado a estas situações. Resultados indicam não só a resolução da NVA, mas também aumento na autoconfiança, sensação de controle e efeitos sobre outros sintomas relacionados à quimioterapia.<sup>29,33</sup> No Brasil, infelizmente, nem todos os pacientes tem acesso às equipes multiprofissionais dentro do contexto da terapia oncológica. No entanto, um estudo demonstra que oncologistas e enfermeiros (de forma geral acessíveis aos pacientes) aplicam as técnicas comportamentais com eficácia comparável a dos psicólogos.<sup>34</sup>

Há outro aspecto, infelizmente desagradável: em 1983, em nossa tese de mestrado,<sup>8</sup> desenvolvemos uma sistematização deste problema e, passados mais de 20 anos, infelizmente, pouco ou quase nada se fez para controle de tal importante fenômeno clínico.

## REFERÊNCIAS

1. Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics. *Support Care Cancer*. 1998; 6(3):244-7.
2. Cameron CL, Cella D, Herndon JE 2nd, Kornblith AB, Zuckerman E, Henderson E et al. Persistent symptoms among survivors of Hodgkin's disease: an explanatory model based on classical conditioning. *Health Psychol*. 2001; 20(1):71-5.
3. Gunber SM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: prevention, detection and treatment how are we doing? *J Support Oncol*. 2004; 2(1Suppl):1-10.
4. Roscoe JA, Bushunow P, Morrow GR, Hickok JT, Kuebler PJ, Jacobs A et al. Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2004; 101(11):2701-8.
5. Morrow GR, Rosenthal SN. Models, mechanisms and management of anticipatory nausea and emesis. *Oncology*. 1996; 53 Suppl 1:4-7
6. Stockhorst U, Steingrueber HJ, Enck P, Klosterhalfen S. Pavlovian conditioning of nausea and vomiting. *Auton Neurosci*. 2006; 129:50-67.
7. Tyc VL, Mulhern RK, Barclay DR, Smith BF, Bierbich AA. Variables associated with anticipatory nausea and vomiting in pediatric cancer patients receiving Ondansetron antiemetic therapy. *J Pediatr. Psychol*. 1997; 22:45-58.
8. Delgado GL. Componente psíquico da síndrome da toxicidade precoce induzida pela quimioterapia antineoplásica. *Rev Bras Cancerol*. 1985; 31:149-55.
9. Delgado GL. Síndrome da toxicidade precoce dos quimioterápicos antineoplásicos: sua profilaxia e proposta de um modelo patogênico [dissertação]. Sorocaba (SP): Pontifícia Universidade Católica de São Paulo; 1983.
10. Montgomery GH, Bovbjerg DH. Specific response expectancies predict anticipatory nausea during chemotherapy for breast cancer. *J Consult Clin Psychol*. 2001; 69(5):831-5.
11. Stockhorst U, Klosterhalfen S, Klosterhalfen W, Winkelmann M, Steingrueber HJ. Anticipatory nausea in cancer patients receiving chemotherapy: classical conditioning etiology and therapeutical implications. *Integr Physiol Behav Sci*. 1993; 28(2):177-81.
12. Watson M, McCarron J, Law M. Anticipatory nausea and emesis, and psychological morbidity: assessment of prevalence among out-patients on mild to moderate chemotherapy regimens. *Br J Cancer*. 1992; 66(5):862-6.
13. Blasco T. Anticipatory nausea and vomiting: are psychological factors adequately investigated? *Br J Clin Psychol*. 1994; 33 (pt 1):85-100.
14. Kvale G, Hugdahl K, Asbjornsen A, Rosengren B, Lote K, Nordby H. Anticipatory nausea and vomiting in cancer patients. *J Consult Clin Psychol*. 1991; 59(6):894-8.
15. Pickett M. Determinants of anticipatory nausea and anticipatory vomiting in adults receiving cancer chemotherapy. *Cancer Nurs*. 1991; 14(6):334-43.
16. Chin SB, Kucuk O, Peterson R, Ezdinli EZ. Variables contributing to anticipatory nausea and vomiting in cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 1992; 15(3):262-7.
17. Andrykowski MA. The role of anxiety in the development of anticipatory nausea in cancer chemotherapy: a review and synthesis. *Psychosom Med*. 1990; 52(4):458-75.
18. McDonald FE, Fleisher DR. Anticipatory nausea in cyclical vomiting. *BMC Pediatr*. 2005 24; 5(1):3.
19. Kvale G, Psychol C, Hugdahl K. Cardiovascular conditioning and anticipatory nausea and vomiting in cancer patients. *Behav Med*. 1994; 20(2):78-83.
20. Kim Y, Morrow GR. Changes in family relationships affects the development of chemotherapy-related nausea symptoms. *Support Care Cancer*. 11:171-7.
21. Morrow GR. Clinical characteristics associated with the development of anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1984; 2:1170-6.
22. Aapro MS, Molassiotis A, Oliver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2005; 12:177-21.
23. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy and radiotherapy induced emesis: results of Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol*. 1998; 9:811-9.
24. 2006 Update of the ASCO Recommendations for Antiemetics in Oncology: guideline summary. *J Oncol Pract*. 2006; 2:193-5.
25. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, De Brier F, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. *J Clin Oncol*. 1993; 11(7):1384-90.
26. Malik IA, Khan WA, Qazilbash M, Ata E, Butt A, Khan MA. Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cis-platin. A prospective randomized study. *Am J Clin Oncol*. 18:170-5.
27. Molassiotis A, Yung HP, Yam BM, Chan FY, Mok TS. The effectiveness of progressive muscle relaxation training in managing chemotherapy induced nausea and vomiting in breast cancer patients: a randomized trial. *Support Care Cancer*. 2002; 10(3):236-46.
28. Yoo HJ, Ahn Sh, Kim SB, Kim WK, Han OS. Efficacy of progressive muscle relaxation training and guide imagery in reducing chemotherapy side effects in patients with breast cancer and in improving their quality of life. *Support Care Cancer*. 2005; 13(10):826-33.
29. Redd WH, Montgomery GH, DuHamel KN. Behavioral intervention for cancer treatment side effects. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93:810-23.
30. Mundy EA, Duhamel KN, Montgomery GH. The efficacy of behavioral interventions for cancer treatment-related side effects. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2003; 8(4):253-75.
31. Ezzo J, Vickers A, Richardson MA, Allen C, Dibble SL, Issell B et al. Acupuncture stimulation for chemotherapy induced nausea. *J Clin Oncol*. 2005; 23(28):7188-98.
32. Parker La, Kwiatkowaska M, Mechoulam R. Delta-9-Dehydrocannabinol and cannabidiol, but not ondansetron, interfere with conditioned retching reaction elicited by a lithium-paired context in *Suncus murinus*: an animal model of anticipatory nausea and vomiting. *Physiol Behav*. 2006; 87(1): 66-71.
33. Morrow GR, Morrell C. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1982; 307(24):1476-80.
34. Morrow GR, Asbury R, Hammon S, Dobkin P, Caruso L, Pandya K. Comparing the effectiveness of behavioral treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting when administered by oncologists, oncology nurses, and clinical psychologists. *Health Psychol*. 1992; 11(4):250-6.