

Náuseas e Vômitos Antecipatórios: Pontos Fundamentais

Anticipatory Nausea and Vomiting: Key Points

Gilson Luchezi Delgado*
Luiz Agenor Poletto Gazzi**

Noam Falbel Pondé**

Fernando Bray Beraldo**

William Giovanni Panfiglio Soares***

Luis Antonio Pires****

Resumo

As náuseas e vômitos (NV) conseqüentes ao tratamento quimioterápico obtiveram um melhor controle nos últimos anos a partir de avanços na área da pesquisa de seus fatores predisponentes e desencadeadores. Pode-se assim aumentar a eficácia da terapia antiemética, principalmente para NV agudos (inibidores de 5HT3) e tardios (inibidores de NK1). As náuseas e vômitos antecipatórios (NVA), no entanto, parece decorrer de um mecanismo de aprendizado condicionado. Este modelo propõe que estímulos não relacionados com o tratamento (como a presença da enfermeira, cheiros, sons) sejam associados à ocorrência da NV que ocorrem após algumas sessões de quimioterapia e possam – eles próprios – desencadear os sintomas antes de uma sessão subsequente. Em revisões sistemáticas, demonstrou-se que sua ocorrência é cerca de 29% para as náuseas e 11% para os vômitos antecipatórios. 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. Prevenir NVA é a melhor medida terapêutica, já que os recursos farmacológicos disponíveis ainda são insuficientes. Técnicas comportamentais oferecem grau importante de resposta, tanto no contexto preventivo quanto curativo, inclusive quando aplicada por médicos e enfermeiros.

Palavras-chave

Náuseas e vômitos antecipatórios, quimioterapia: náuseas e vômitos, quimioterapia antineoplásica: aspectos psicológicos.

Abstract

Recent advances in predisposing and causal factors of nausea and vomiting (N&V) associated with chemotherapy (CT) regimens have improved management of these important symptoms, especially in its acute (by 5HT3 inhibitors) and delayed (by NK1 inhibitors) manifestations. 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 (e.g. an oncology nurse's perfume) 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, the occurrence prevalence of anticipatory nausea is 29% and for anticipatory vomiting, 11%. In our practical experience, the prevalence may be as high as 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 have been able to achieve significant responses, in either prevention or treatment, even when they were applied by non-experts, such as medical oncologists or oncology nurses.

Key Words

Antineoplastic treatment: psychological aspects; anticipatory nausea and vomiting, chemotherapy: Nausea and vomiting.

* Oncologista Clínico Professor Titular da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP). Diretor Técnico do Instituto de Oncologia de Sorocaba (SP)

** Acadêmico de Medicina da PUC-SP e Estagiário do Instituto de Oncologia de Sorocaba (SP)

*** Médico Residente em Oncologia Clínica da PUC-SP

**** Mestre pela Universidade de São Paulo (USP). Médico Assistente do Instituto de Oncologia de Sorocaba (SP)

Apesar da disponibilidade de anti-eméticos 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 (1,2,3,4,5). Se não forem controlados adequadamente, esses efeitos adversos poderão desencadear outras complicações, como anorexia, desequilíbrio hidro-

eletrolítico, metabólico e ácido-básico (1), além de fragilizar ainda mais o 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.

A NVA é um modelo clássico de resposta condicionada (2,5), na qual os fatores promotores evocam – através de mecanismos neurológicos e psicológicos – uma defesa aos estímulos que levam à experiências estressantes (1,6), sendo o binômio paciente-tratamento o responsável pelo desenvolvimento desse fenômeno. (1,4,5,6)

A prevalência média de NVA, em uma revisão sistemática, em pacientes adultos e pediátricos, revelou ser de 29% para náuseas antecipatórias, e 11% para vômitos antecipatórios (1). Em uma das nossas experiências encontramos 40% de pacientes com o desenvolvimento de NVA (7,8). Em pacientes pediátricos estima-se prevalência entre 20 e 30% de NVA, porcentagem que deve ser mais significativa em regimes quimioterápicos altamente emetizantes (6). Um estudo de sobreviventes a Doença de Hodgkin mostrou uma prevalência de 63% de náuseas e 5% de vômitos antecipatórios (2).

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

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A quimioterapia induz a êmese aumentando a liberação de serotonina no tubo gastrointestinal, cujos receptores fisiopatologicamente induzidos (5HT₃), quando estimulados na zonagatilho quimiorreceptora do IV ventrículo, enviam mensagens estimulantes ao centro do vômito no bulbo. Recentemente, a substância P também se mostrou importante no desencadeamento de náusea, sendo secretada em níveis periférico e central, ajudando a explicar as fases aguda e tardia dos vômitos relacionados ao tratamento quimioterápico. (3) Ainda mais, há estímulos indutores de vômitos em estruturas corticais o que, provavelmente, deve 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 1, que parecem ser potencializadas se a administração medicamentosa for realizada coletivamente, prática freqüente em clínicas e ambulatórios, atividade que acaba expondo os pacientes a reações adversas, orgânicas e psíquicas, uns dos outros (1). Há relatos de NVA desencadeada por sons específicos, cheiros ou gostos, e até mesmo ao visualizar determinada pessoa, como por exemplo a enfermeira (1, 5, 9). Tais estímulos acabam, eles próprios, por desencadear os sintomas posteriormente, mesmo sem o estímulo “quimiotóxico”. Stockhorst et al (1993), em um dos poucos estudos prospectivos nesta área, demonstra a aplicabilidade deste modelo. (10)

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 (6,7). Também havia quem pensasse que náuseas e vômitos faziam parte de um componente de uma resposta a ansiedade generalizada, sendo que esse mecanismo seria

igualmente ativado em outra situação de estresse equivalente (6).

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. (11) Em segundo lugar, o desenvolvimento de NVA está ligado ao número de tratamentos realizados, aumentando proporcionalmente com a quantidade de ciclos de QT. (11) 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 (2,6). 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. (12)

Há outra consideração favorável ao modelo condicionante: a persistência dos sintomas mesmo após o término do tratamento. Cameron, et al (2001) (2) demonstraram que existe persistência dos sintomas após QT somente quando os mesmos se concretizaram, através de um modelo condicionante, durante o 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. (13). Variáveis como o potencial emético da droga, estresse, distúrbios do humor e capacidade de resiliência, são cofatores para o desenvolvimento de NVA (14)

Chin et al (1992) (15), em um estudo prospectivo, demonstraram que pacientes que desenvolvem NVA tem maior ansiedade antes do tratamento ($p < 0,05$), maior freqüência 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 (1990) (16) 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 et al (2004) (4), e Montgomery et al (2001) (9) 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 do 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. (5) A ansiedade pode ainda, aumentar durante o próprio ciclo de quimioterapia, levando – juntamente com as NVA – a um reforço cada vez maior do condicionamento. (1,18)

A reatividade autonômica – um componente do quadro ansioso – parece estar individualmente ligada ao mecanismo responsável pelo condicionamento. Em estudo realizado por

Kvale et al (1994) (19), 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 pregressa de distúrbios emocionais, grande expectativa, susceptibilidade a aversões do apetite e alterações nas relações familiares decorrentes dos efeitos do tratamento (6,20).

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 preditor de NVA.

A Tabela 1 expõe os principais fatores associados descritos em pacientes com NVA. (21). Quando presentes em número igual ou maior que quatro após o primeiro ciclo de QT, parecem prever sua ocorrência. (1)

ABORDAGEM PROFILÁTICA E TERAPÊUTICA DAS NÁUSEAS E VÔMITOS ANTECIPATÓRIOS

Os dois pilares da abordagem clínica das NVA são a prevenção e o tratamento, previsto para realização ideal por equipe multiprofissional (1,5,22).

Prevenção das náuseas e vômitos antecipatórios

O impacto das náuseas e vômitos na qualidade de vida dos pacientes, assim como no seu estado nutricional tornam importante a prevenção da NVA. Os métodos preventivos baseiam-se em agir no condicionamento causado pela êmese pós-quimioterapia. Para fins didáticos podem dividir os métodos preventivos em *farmacológicos* e *comportamentais*.

Prevenção Farmacológica

De acordo com o subcomitê de antiemese da Associação Multinacional de Suporte Clínico em Câncer (MASCC-1998) (23) a melhor abordagem para NVA é o melhor controle possível da êmese imediata e tardia. Com efeito, a introdução dos inibidores da 5HT3 determinaram uma redução na prevalência das NVA, segundo resultados de estudos de (6,24,25,26), quando comparados a estudos da era pré-inibidores de 5HT3. Nenhum ensaio experimental randomizado foi encontrado por nós na literatura para comprovar estes achados. Nenhum estudo foi conduzido comparando NVA em pacientes que usam inibidores da NK1 com outros esquemas antieméticos.

Dois estudos randomizados foram realizados (27,28) 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.

Pode-se prever, então, a utilização sistemática destes ansiolíticos para a profilaxia das NVA em pacientes enquadrados previamente no grupo de maior risco (Tabela 1).

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-se 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 prever a ocorrência de NVA.

Prevenção comportamental

A utilização de métodos comportamentais durante a infusão da quimioterapia, tendo em vista impedir a sensibilização do paciente, está solidamente baseada na literatura em extensas revisões sobre a intervenção comportamental no tratamento dos efeitos colaterais da terapia antineoplásica. (29,30)

Dentre as técnicas passíveis de utilização, e com eficácia demonstrada, tem-se a evocação de imagens, o relaxamento muscular progressivo (31,32), a hipnose ou a distração.

Outra técnica pesquisada é a acupuntura, com resultados menos consistentes que a terapia comportamental.(33)

Uma técnica ainda pouco estudada, porém com potencial interessante, é a sobreposição de estímulos (10), que consiste em expor o paciente durante a infusão da QT a um estímulo tão marcante que se sobreponha os outros presentes, de forma a condicionar a êmese a este estímulo e não aos outros igualmente presentes. Em pequeno estudo randomizado (16 pacientes), Stockhorst et al (1993) (10), obtiveram resultados positivos no grupo de sobreposição e ninguém desenvolveu NVA ao final de três ciclos, enquanto no grupo sem sobreposição a prevalência foi similar à 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, e sugerindo evitar a ingestão de alimentos que conhecidamente o paciente goste e use habitualmente. 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, NVA não são controláveis por fármacos (1,5,22).

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 sendo a dessensibilização progressiva, com comprovada eficiência. (1,5,22,29,30). 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 a quimioterapia (29,35). A hipnose mostrou

resultado num pequeno estudo (16 pacientes), com remissão total da VNA em todos eles (36).

Em estudos realizado em 1992, Morrow (37) comparou a eficácia da terapia behaviorista aplicada por profissionais especializados versus oncologistas e enfermeiras treinadas por especialistas. Teve o alentador resultado de eficácia comparável. Assim, numa situação de recursos limitados, o oncologista clínico ou a enfermeira poderiam substituir o psicoterapeuta, sem diminuir as chances de bons resultados para o paciente, desde que previamente treinados para tal intervenção. No Brasil, especialmente dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), o acesso dos pacientes à psicoterapia é limitado na maior parte das situações, e estes resultados poderiam ser mais utilizados na prática médica.

Há outro aspecto, infelizmente desagradável: em 1983, em nossa tese de mestrado (8), 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.

O desenvolvimento de fármacos próprios para NVA teve como barreira a inexistência de um modelo laboratorial. No entanto, Parker et al (2006) (34), construíram um modelo em *Suncus murinus*, 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.

REFERÊNCIAS

- Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, et al.: Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics. *Support Care Cancer*. 1998;6(3):244-7.
- Cameron CL, Cella D, Herndon JE 2nd, et al.: Persistent symptoms among survivors of Hodgkin's disease: an explanatory model based on classical conditioning. *Health Psychol*. 2001;20(1):71-5.
- Gunber SM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: prevention, detection and treatment - how are we doing? *J Support Oncol*. 2004;2(1,S1):1-10.
- Roscoe JA, Bushnow P, Morrow GR, 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.
- Morrow GR, Rosenthal, SN: Mechanisms and management of anticipatory nausea and emesis. *Oncology* 1996; 53(suppl 1):4-7
- Tyc VL, Mulhern RK, Barclay DR, et al.: Variables Associated with anticipatory nausea and vomiting in pediatric cancer patients receiving Ondansetron antiemetic therapy. *J. Pediatr. Psycjol* 1997;22:45-58.
- Delgado GL. Componente psíquica da síndrome da toxicidade precoce induzida pela quimioterapia antineoplásica. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 1985;31:149-155.
- Delgado GL. Síndrome da toxicidade precoce dos quimioterápicos antineoplásicos: sua profilaxia e proposta de um modelo patogênico. [tese de mestrado]. Sorocaba (SP): Pontificia Universidade Católica de São Paulo; 1983.
- Montgomery GH, Bovbjerg DH. Specific response expectancies predict anticipatory nausea during chemotherapy for breast cancer. *J Consult Clin Psychol*. 2001;69(5):831-5.
- Stockhorst U, Klosterhalfen S, Klosterhalfen W, et al.: Anticipatory nausea in cancer patients receiving chemotherapy: classical conditioning etiology and therapeutical implications. *Integr Physiol Behav Sci*. 1993;28(2):177-81
- 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.
- Blasco T. Anticipatory nausea and vomiting: are psychological factors adequately investigated? *Br J Clin Psychol*. 1994;33 (Pt 1):85-100.
- Kvale G, Hugdahl K, Asbjornsen A, et al.: Anticipatory nausea and vomiting in cancer patients. *J Consult Clin Psychol*. 1991;59(6):894-8.
- Pickett M. Determinants of anticipatory nausea and anticipatory vomiting in adults receiving cancer chemotherapy. *Cancer Nurs*. 1991;14(6):334-43.
- Chin SB, Kucuk O, Peterson R, et al.: Variables contributing to anticipatory nausea and vomiting in cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 1992;15(3):262-7.
- 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.
- Montgomery GH, Tomoyasu N, Bovbjerg DH et al.: Patients' pretreatment expectations of chemotherapy-related nausea are an independent predictor of anticipatory nausea. *Ann Behav Med*. 1998;20(2):104-9.
- McRonald FE, Fleisher DR. Anticipatory nausea in cyclical vomiting. *BMC Pediatr*. 2005 24;5(1):3.
- Kvale G, Psychol C, Hugdahl K. Cardiovascular conditioning and anticipatory nausea and vomiting in cancer patients. *Behav Med*. 1994;20(2):78-83.
- Kim Y, Morrow GR. Changes in family relationships affects the development of chemotherapy-related nausea symptoms. *Support Care Cancer* 11:171-177.
- Morrow GR. Clinical characteristics associated with the development of anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1984; 2:1170-1776.
- Aapro MS, Molassiotis A, Oliver I. Anticipatory Náusea na Vomiting. *Support Care Cancer* 2005;12:177-121.
- Antiemetic Subcommittee of the Multinacional Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (1998) Prevention of chemotherapy and radiotherapy induced emesis: results of Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 9:811-819.
- Fernandez- Marcos A, Lopez Martin JA, Sanchez JJ et al.: Acute and Anticipatory emesis in breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 1996;4:370-377.
- Lekander M, Fürst CJ, Rostein S, et al.: Anticipatory immune changes in women treated with chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Behave Med*. 1995;2:1-12.
- 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;66:862-866.
- Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, 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.
- Malik IA, Khan WA, Qazilbash M, et al.: Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. A prospective randomizes study. *Am J Clin Oncol* 1996, 18:170-175.
- Redd WH, Montgomery GH, DuHamel KN.: Behavioral intervention for cancer treatment side effects. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:810-823
- Mundy EA, Duhamel KN, Montgomery GH.: The efficacy of behavioral interventions for cancer related side effects.
- Molassiotis A, Yung HP, Yam BM, et al.: 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.

32. Yoo HJ, Ahn Sh, Kim SB, et al.: 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.
33. Ezzo J, Vickers A, Richardson MA et al. : Acupuncture stimulation for chemotherapy induced nausea. *J Clin Oncol.* 2005; 23(28) 7188-98.
34. Parker La, Kwiatkowaska M, Mechoulam R.: Delta-9-Dehydrocannabinol and cannabidiol, but not odansetron, 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.
35. 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.
36. Marchioro G, Azzaranello G, Viviani F et al.: Hypnosis in the treatment of anticipatory nausea and vomiting in patients receiving cancer chemotherapy. *Oncology.* 2000; 59(2):100-4.
37. Morrow GR, Asbury R, Hammon S, et al.: 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.