



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Changes in substance P levels of inferior turbinate in patients with mucosal contact headache^{☆,☆☆}



Hülya Eyigör ^{Id a}, Mete Eyigör ^{Id b,*}, Bekir Erol ^{Id c}, Ömer Tarık Selçuk ^{Id a},
Levent Renda ^{Id a}, Mustafa Deniz Yılmaz ^{Id a}, Üstün Osma ^{Id a}, Cansu Demirkiran ^{Id a},
Meral Gültekin ^{Id b} e Nuray Erin ^{Id d}

^a Antalya Education and Research Hospital, Department of Ear-Nose-Throat Head and Neck Surgery, Antalya, Turquia

^b Akdeniz University Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, Antalya, Turquia

^c Antalya Education and Research Hospital, Department of Radiology, Antalya, Turquia

^d Akdeniz University Medical Faculty, Department of Medical Pharmacology, Antalya, Turquia

Recebido em 2 de outubro de 2018; aceito em 21 de janeiro de 2019

Disponível na Internet em 13 de maio de 2020

KEYWORDS

Substance P;
Inferior turbinate
hypertrophy;
Contact point
headache;
Visual analog scale;
SNOT-22;
EIA

Abstract

Introduction: Mucosal contact headache is a referred pain that arises from contact between the nasal septum and the lateral nasal wall. Evidence supports the role of substance P in a contact headache such that release of substance P from sensory nerve endings causes inflammation and allergy.

Objectives: This study aimed to determine possible differences in substance P levels in inferior turbinate hypertrophy creating a contact headache.

Methods: 28 patients who had contact headaches (study group) and 16 volunteers with no complaints were included in the study. Substance P levels in the inferior turbinate tissue samples were quantified using a commercially available substance P EIA kit.

Results: In the study group average substance P levels were 2.65 ± 0.27 pg/mg tissue (range: 0.61-5.44) and in the control group it was 1.77 ± 0.27 pg/mg tissue (range: 0.11-4.35). The difference was statistically significant between the two groups ($p=0.0215$). Average preoperative headache group visual analog scale scores was 5.93 ± 0.38 (2-9) and the turbinate volume was 6.56 ± 0.35 cm³ (3.50-10.30). The control group turbinate volume

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.01.006>

[☆] Como citar este artigo: Eyigör H, Eyigör M, Erol B, Selçuk ÖT, Renda L, Yılmaz MD, et al. Changes in substance P levels of inferior turbinate in patients with mucosal contact headache. Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86:450–5.

^{☆☆} O manuscrito foi apresentado no European Rhinologic Society Congress 2016. Eyigör H, Eyigör M, Erol B, Selçuk ÖT, Renda L, Yılmaz MD, et al. "Changes in SP levels of inferior concha of patients with mucosal contact headache", Estocolmo, Suécia, 3-7 julho 2016, pp.p22-p22.

* Autor para correspondência.

E-mail: meyigor@akdeniz.edu.tr (M. Eyigör).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Substância P;
Hipertrofia das
conchas inferiores;
Cefaleia de ponto de
contato;
Escala analógica
visual;
SNOT-22;
EIA

was $4.71 \pm 0.39 \text{ cm}^3$ (2.50-7.70). We found a correlation between the visual analog scale scores and substance P levels such that substance P levels were higher in visual analog scale scores above 5 ($p=0.001$).

Conclusion: This study demonstrates the relationship between intranasal contact headaches and increased mucosal substance P levels. We also found that there is no correlation with substance P levels and volume of the inferior turbinate.

© 2019 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Alterações nos níveis da substância P da concha inferior de pacientes com cefaleia por ponto de contato da mucosa**Resumo**

Introdução: A cefaleia por ponto de contato da mucosa é uma dor direcionada que surge do contato entre o septo nasal e a parede nasal lateral. Evidências corroboram o papel da substância P na cefaleia de contato, de tal forma que a liberação da mesma a partir de terminações nervosas sensoriais possa causar inflamação e alergia.

Objetivo: Determinar possíveis diferenças nos níveis da substância P na hipertrofia de conchas inferiores em relação à cefaleia de contato.

Método: Foram incluídos no estudo 28 pacientes que apresentaram cefaleia por ponto de contato (Grupo Estudo) e 16 voluntários sem queixas. Os níveis de substância P nas amostras de tecido da concha inferior foram quantificados com um kit substância P EIA, comercialmente disponível.

Resultados: No grupo do estudo, os níveis médios de substância P foram $2,65 \pm 0,27 \text{ pg/mg}$ de tecido (variação: 0,61-5,44) e no grupo controle foram de $1,77 \pm 0,27 \text{ pg/mg}$ de tecido (variação: 0,11-4,35) e a diferença foi estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,0215$). O escore médio da escala visual analógica do grupo de cefaleia pré-operatória foi de $5,93 \pm 0,38$ (2-9) e o volume das conchas foi de $6,56 \pm 0,35 \text{ cm}^3$ (3,50-10,30). O volume da concha do grupo controle foi de $4,71 \pm 0,39 \text{ cm}^3$ ($2,50 \pm 7,70$). Encontramos uma correlação entre o escore da escala visual analógica e os níveis de substância P, de modo que os níveis de substância P foram maiores nos escores da escala visual analógica acima de 5 ($p=0,001$).

Conclusão: Este estudo demonstra a relação entre cefaleias por contato intranasais e níveis aumentados de substância P nas mucosas. Também observamos que não há correlação com os níveis de substância P e o volume da concha inferior.

© 2019 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A cefaleia por contato da mucosa é uma dor direcionada que se origina do contato entre o septo nasal e a parede lateral da cavidade do nariz e que pode ocorrer por desvio do septo nasal, esporão septal e concha média bolhosa.¹ A tomografia computadorizada (TC) e a endoscopia nasal são usadas para avaliar pacientes com suspeita de cefaleia por contato da mucosa.² A cefaleia por ponto de contato da mucosa é diagnosticada com base em quatro critérios, revisados em 2013 pelo *Headache Classification Committee*.³ Os critérios são: 1) Dor intermitente localizada nas regiões periorbital, temporozigomática ou cantal medial; 2) Cefaleia que desaparece em até 5 min após a aplicação tópica de anestésico na área do ponto de contato; 3) presença confirmada do ponto de contato da mucosa tanto pela endoscopia nasal quanto pela tomografia computadorizada dos seios paranasais, sem

rinossinusite crônica ou aguda, pólipos nasais ou tumor da cavidade nasal; 4) a cefaleia desaparece em até 7 dias após a ressecção do ponto de contato da mucosa.

Embora Stammberger e Wolf tenham formulado a hipótese de que os neuropeptídeos, especialmente a substância P (SP), estejam envolvidos na mediação da dor facial em decorrência de pontos de contato da mucosa, existe um número limitado de estudos que examinam as mudanças nos níveis de substância P nesse grupo de pacientes.⁴

Evidências indiretas também apoiam a função da SP na cefaleia por contato, de modo que a liberação de SP das terminações nervosas sensoriais possa causar inflamação e alergia.^{2,4} Especificamente, a liberação local da substância P em decorrência de alérgenos ou irritação causa vasodilatação e hipersecreção, que podem levar a alterações hipertróficas.^{4,5}

A substância P, que se liga ao receptor NK-1 (NK-1R), não é apenas um mediador inflamatório agudo, mas também um mediador da dor.⁶ Fibras nervosas sensoriais não mielinizadas da mucosa da cavidade nasal contêm a SP, a qual pode ser liberada durante o contato mucoso e induzir a dor referida.⁴ As fibras nervosas que contêm a SP na concha inferior humana são encontradas principalmente nas paredes das arteríolas, vênulas, sinusoides e glândulas acinosas, próximos à membrana basal. Os locais de ligação da SP também já foram demonstrados em arteríolas, vênulas e glândulas.⁷ Recentemente, a presença de SP e NK-1R foi demonstrada por imuno-histoquímica e *real-time polimerase chain reaction* (RT-PCR), demonstra seu papel na dor de cabeça por contato.⁸ Que seja de nosso conhecimento, o nível real da SP na hipertrofia das conchas inferiores e sua correlação com o volume da concha inferior ainda não havia sido estudado. Assim, no presente estudo, examinamos os níveis de SP em amostras de mucosa obtidas de pacientes com hipertrofia de concha inferior com e sem cefaleia por contato.

Método

Participantes e desenho do estudo

O estudo foi feito de acordo com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo comitê de ética do Antalya Education and Research Hospital (Data: 12.02.2015; n° 54/10). O consentimento livre e informado foi obtido de todos os participantes.

Foram incluídos no estudo pacientes (n = 28) atendidos no ambulatório de otorrinolaringologia do Antalya Education and Research Hospital com queixa de cefaleia e que apresentavam hipertrofia da concha inferior com contato septo-concha, confirmado por endoscopia e TC. Esses pacientes foram submetidos à cirurgia de redução da concha (grupo de estudo). O grupo controle consistiu de 16 pacientes submetidos à cirurgia de septo e/ou redução da concha sem cefaleia por contato (grupo controle).

Os critérios de inclusão e exclusão foram os mesmos que os relatados anteriormente (*Headache Classification Committee*).

Individualmente, a cefaleia por contato da mucosa intranasal foi considerada positiva quando pelo menos dois dos critérios determinados pelo *Headache Classification Committee* foram positivos.³ Os pacientes que apresentaram hipertrofia da concha nasal inferior e não responderam ao tratamento clínico por pelo menos três meses e responderam à lidocaína foram selecionados para o procedimento cirúrgico.⁹ O escore de dor foi determinado por meio da escala visual analógica (EVA) pré-operatória. O escore 0 da EVA foi definida como "sem cefaleia" e 10 como "dor grave".¹⁰ Todos os pacientes preencheram o questionário SNOT-22 e foram avaliados por especialistas em otorrinolaringologia.

Avaliação do volume da concha na TC de seios paranasais

O tamanho da concha inferior foi medido com imagens coronais e reconstruções sagitais de TC. A largura da concha (A) das imagens coronais, o comprimento da concha (B) e



Figura 1 Concha inferior hipertrofica direita e medidas de largura.

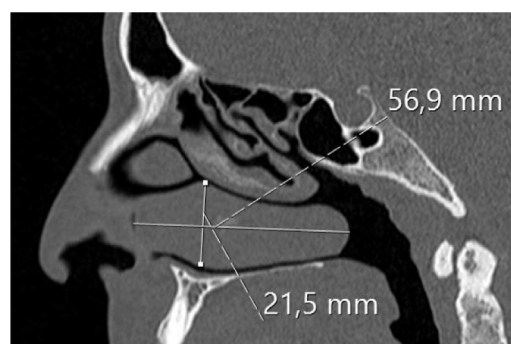


Figura 2 Concha inferior hipertrofica direita e medidas de comprimento e altura.

a altura (C) das imagens sagitais foram registradas com a medição do ponto de maior extensão. O volume da concha inferior foi calculado através da fórmula de volume 3D ($A \times B \times C \times 0,52$) (figs. 1 e 2).

Amostras e medidas da substância P

A turbinoplastia submucosa convencional ou a turbinoplastia inferior assistida por microdebridador foram feitas em todos os pacientes. A amostra de tecido cirúrgico foi retirada da superfície da concha inferior que apresentava contato com o septo nasal, foi retirada da superfície medial da concha inferior no Grupo Controle (fig. 3). Estabelecemos previamente uma técnica para quantificar os níveis de SP, encontrada principalmente nas fibras C, e as extrações foram feitas em conformidade.¹¹ Especificamente, a extração por ácido acético foi usada por 10 minutos para extrair os níveis de SP nos tecidos neuronais. Os níveis de SP foram quantificados com um kit SP EIA (Cayman Chemical, EUA), de acordo com as instruções do fabricante.

Análise estatística

Todos os cálculos foram feitos com o *software* Instat. Os resultados foram apresentados como média $\pm$ erro padrão. As diferenças estatísticas foram analisadas pelo teste *t* de



Figura 3 Contato das mucosas septo-concha.

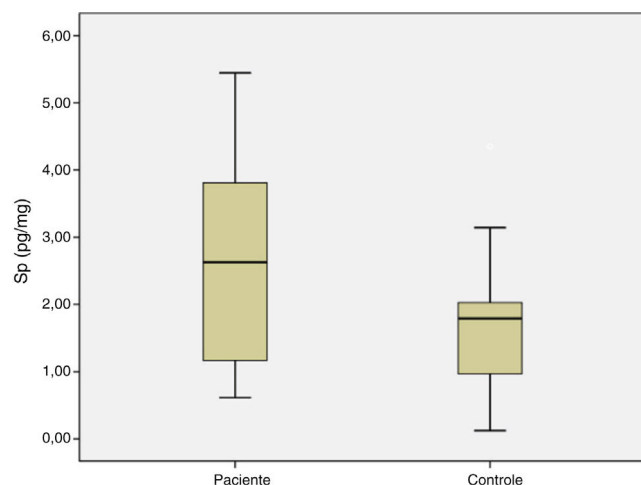


Figura 4 Níveis de substância P nos grupos.

Student. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

A média de idade dos pacientes do grupo de estudo foi de $30,5 \pm 2,04$ (18-54) e a média de idade dos pacientes do grupo controle foi de $31,9 \pm 3,12$ (18-63). O grupo de pacientes consistiu em 19 homens e nove mulheres e o grupo controle era formado por 10 homens e 6 mulheres. Aumentos significantes nos níveis de SP foram observados no grupo de estudo em comparação ao grupo controle ($p = 0,0215$) (fig. 4). Os volumes médios da concha inferior dos pacientes do grupo de estudo foram de $6,56 \pm 0,35$ ($3,5 \pm 10,3 \text{ cm}^3$) e de $4,71 \pm 0,39$ no grupo controle ($2,5 \pm 7,7$) (fig. 5). Os volumes médios da concha inferior dos pacientes do grupo de estudo não foram significativamente diferentes ($p > 0,05$) (tabela 1). Os escores da EVA diminuíram significativamente após a cirurgia. Especificamente, a média dos escores da EVA de cefaleia pré-operatória foi de $5,95 \pm 2,03$ (2-9) e de $1,39 \pm 0,92$ (0-4) no pós-operatório ($p = 0,00$). Os escores do SNOT-22 foram semelhantes entre o grupo de estudo e o grupo controle. Os escores SNOT, três meses após a cirurgia, diminuíram acentuadamente no grupo de estudo e no grupo controle. Os escores médios do questionário SNOT-22

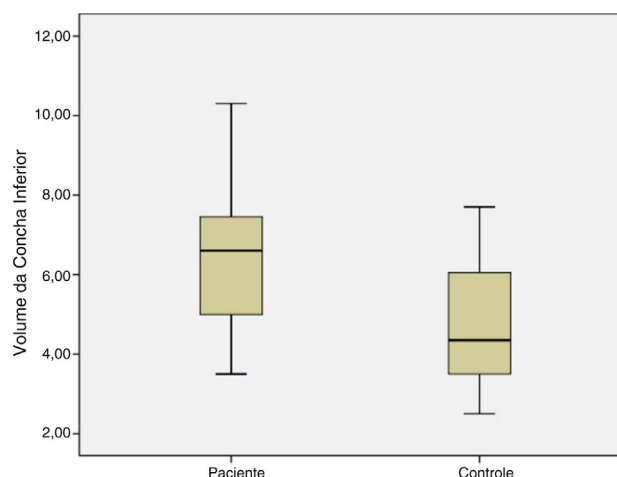


Figura 5 Volume da concha inferior nos grupos.

Tabela 1 Dados pré-operatórios dos pacientes

	Paciente (n = 28)	Controle (n = 16)
Sexo (M/F)	19/9	10/6
Idade	$30,5 \pm 2,04$ (18-54)	$31,9 \pm 3,12$ (18-63)
EVA pré-operatório	$5,95 \pm 0,39$ (2-9)	-
SNOT-22 pré-operatório	$24 \pm 2,9$ (5-69)	$18,25 \pm 3,42$ (2-45)
Níveis de SP (pg/mg)	$2,65 \pm 0,27$ (0,61-5,44)	$1,77 \pm 0,27$ (0,12-4,35)
Volume da concha inferior (cm^3)	$6,56 \pm 0,35$ (3,5-10,3)	$4,71 \pm 0,39$ (2,5-7,7)

no pré-operatório são apresentados na tabela 1. A média dos escores do SNOT-22 no pós-operatório foi de $6,68 \pm 1,49$ (0-29) e $5,25 \pm 1,95$ (0-27) no grupo de estudo e grupo controle, respectivamente.

Os níveis de SP do grupo de estudo com escores da EVA iguais ou inferiores a 5 foram significativamente menores em comparação com os níveis de SP dos pacientes com escores da EVA iguais ou maiores do que 6 ($p = 0,0012$) (fig. 6). Não houve correlação estatisticamente significativa entre o volume da concha e os valores da SP em ambos os grupos. Da mesma forma, não houve correlação estatisticamente significativa entre os escores do SNOT-22 e os níveis da SP em ambos os grupos.

Discussão

Observamos aqui que os níveis da SP aumentaram significativamente em pacientes com cefaleia por contato. Além disso, havia uma correlação direta entre os escores da EVA e os níveis de SP, de modo que pacientes com cefaleia mais grave apresentavam níveis mais elevados de SP em sua concha hipertrófica. Recentemente, Zhao et al. demonstraram a presença de SP com seu receptor Neurocinina 1 (NK-1R) nos pontos de contato da mucosa intranasal por meio de imuno-histoquímica. Eles verificaram que o nível de RNAm

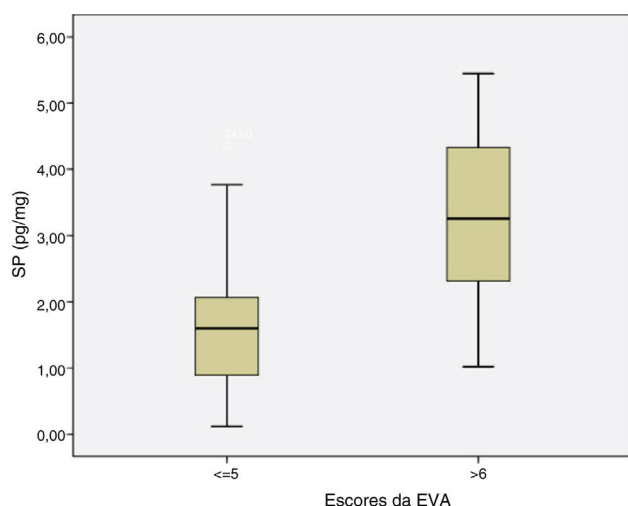


Figura 6 Correlação dos escores da EVA e níveis de SP nos pacientes.

da SP e NK-1R era up-regulado na mucosa nasal nos pontos de contato, em comparação com os pontos sem contato.⁸ Que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que demonstra uma correlação entre a cefaleia e a SP em níveis proteicos.

Stamberger e Wolf relataram que a mucosa normal tem maiores concentrações de SP do que a mucosa hiperplásica crônica, o que parece contradizer nossos achados.⁴ A diferença, no entanto, pode ser devida ao protocolo de extração usado, pois a SP é encontrada tanto nos tecidos neuronais quanto naqueles não neuronais.¹² Aqui medimos principalmente o conteúdo de SP neuronal dos tecidos. Alternativamente, isso também pode ocorrer devido à amostragem da concha, de modo que obtivemos os tecidos dos pontos de contato sempre que estivessem disponíveis.

Várias hipóteses foram propostas em relação à patogênese da cefaleia por contato da mucosa. Foi sugerido que a hipertrofia da concha média levaria à perda do espaço entre o septo nasal e a concha, resultaria na compressão mecânica dos nervos etmoidais, levaria à cefaleia.¹² Especulou-se também que o estresse mecânico no ponto de contato da mucosa nasal ativaria as fibras sensitivas-C, levaria à liberação da SP, a qual, por sua vez, iniciaria a cefaleia.⁴ Nossos resultados apoiam a segunda hipótese, documentam ainda que os níveis reais da SP aumentaram em pacientes com cefaleia por contato.

A SP pertence à família de peptídeos das taquicinas e está localizada principalmente nas fibras sensitivas-C, amplamente distribuídas por todo o corpo,⁶ e está envolvida na transmissão da dor.⁴ Fibras sensitivas-C com SP foram encontradas na mucosa nasal humana.¹³ As ações biológicas da SP, inclusive a transmissão da dor, são mediadas principalmente pelo NK1R.¹⁴ Fibras nervosas que exibem imunorreatividade à substância P foram detectadas na mucosa nasal de vários mamíferos.⁷

Abu-Bakra et al. aplicaram SP topicamente à mucosa nasal de 10 indivíduos saudáveis e verificaram que a SP causava prurido nasal e espirros, mas não cefaleia, o que resulta em um questionamento sobre o papel da SP na cefaleia.¹³ No entanto, é possível que os pacientes com cefaleia por contato possam reagir à SP de forma diferente do que indi-

víduos saudáveis e mais pesquisas devem ser feitas nesse grupo de pacientes. Além disso, a SP pode induzir a dor indiretamente, aumentar o inchaço e a inflamação local.¹⁵

Ainda não há um consenso sobre o valor terapêutico da correção cirúrgica dos pontos de contato em pacientes com cefaleia por contato. Por exemplo, Abu-Bakra et al. mostraram que a operação cirúrgica não diminuiu a dor facial.¹⁶ Zhao G. et al. relataram persistência da cefaleia em 5 de 40 pacientes com cefaleia por contato após cirurgia endoscópica, apesar da ausência radiológica de pontos de contato. Demonstraram que, em um subgrupo de pacientes, a cefaleia não ocorre apenas devido a pontos de contato.⁸ Por outro lado, foi demonstrado que a cefaleia por contato diminuiu 60% a 89% após a cirurgia.¹⁷ Achados semelhantes também foram relatados por Mohebbi A et al., que demonstraram uma redução de 83% na cefaleia por contato após a cirurgia.⁵

Além disso, Welge-Luessen demonstraram os efeitos protetores em longo prazo (10 anos) da cirurgia endonasal em pacientes com cefaleia por contato refratários à terapia conservadora.⁹ Embora em nosso estudo os escores da EVA tenham diminuído significativamente após a cirurgia, 3 dos 28 pacientes apresentaram escores acima ou igual a 3, três meses após a cirurgia. Desses pacientes, dois responderam parcialmente (escores da EVA no pré-operatório 7 e 5 e escore no pós-operatório de 3 para ambos os pacientes). Esses achados estão de acordo com os resultados anteriores discutidos acima e demonstram que, em uma pequena porcentagem dos pacientes, outros fatores além do contato da mucosa também são responsáveis pela cefaleia por contato. Mais estudos são necessários para esclarecer outros fatores envolvidos na resistência do sintoma a intervenções cirúrgicas.

Kaise et al. demonstraram que o antagonista do receptor (NK1R) da SP inibe a obstrução nasal induzida pela reação antígeno-anticorpo em cobaias.¹⁸ A SP também causou um aumento dose-dependente na resistência das vias aéreas nasais, um efeito comparável aos efeitos da histamina, do leucotrieno D4 e do antígeno.¹⁹ Os antagonistas do NK1R são usados clinicamente na prevenção de êmese induzida pela quimioterapia.²⁰ Esses achados sugerem que os antagonistas do NK1R podem inibir a obstrução nasal alérgica e também podem ser úteis no tratamento da cefaleia por contato.

Conclusão

Demonstramos neste estudo a relação entre a cefaleia intranasal de contato e níveis aumentados de SP na mucosa. Além disso, a intervenção cirúrgica mostrou-se eficaz na maioria dos pacientes resistentes a tratamentos convencionais. Nossos achados, juntamente com dados anteriormente publicados, sugerem que a inibição da atividade da SP com um antagonista do NK1R pode aliviar os sintomas na cefaleia por contato e pode prevenir alterações hipertróficas. Mais estudos são necessários para explorar essas possibilidades.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Referências

1. Kim SH. A case of nasal septal deviation-induced rhinogenic contact point otalgia. *Am J Otolaryngol*. 2015;36:451–5.
2. Harrison L, Jones NS. Intranasal contact points as a cause of facial pain or headache: a systematic review. *Clin Otolaryngol*. 2013;38:8–22.
3. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629–808.
4. Stammberger H, Wolf G. Headache and sinus disease: the endoscopic approach. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1998;13:3–23.
5. Mohebbi A, Memari F, Mohebbi S. Endonasal Endoscopic Management of Contact Point Headache and Diagnostic Criteria. *Headache*. 2010;50:242–8.
6. Munoz M, Covenas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology. *Amino Acids*. 2014;7:1727–50.
7. Baranuik JN, Lundgren JD, Okayama M. Substance P and neurokinin A in human nasal mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991;4:228–36.
8. Zhao G, Yin J, Peng H, Wang J. Analysis on correlation between SP and NK-1R and intranasal mucosal contact point headache. *Acta Otolaryngol*. 2016;27:1–6.
9. Welge-Luessen A, Hauser R, Schmid N, Kappos L, Probst R. Endonasal surgery for contact point headaches: A 10 year longitudinal study. *Laryngoscope*. 2003;113:2151–6.
10. Eweiss AZ, Lund VJ, Barlow J, Rose G. Do patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps suffer with facial pain? *Rhinology*. 2013;51:231–5.
11. Erin N, Ulusoy O. Differentiation of neuronal from non-neuronal Substance P. *Regulatory Peptides*. 2009;152:108–13.
12. Wang J, Yin J, Li J, Yang L, Duan Y. Clinical observation on relation between nasal mucosa contact point and headache. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2012;47:317–20.
13. Abu-Bakra M, Jones NS. Does stimulation of nasal mucosa cause referred pain to the face? *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2001;26:430–2.
14. Patacchini R, Maggi CA. Peripheral tachykinin receptors as targets for new drugs. *Eur J Pharmacol*. 200;429:13–21.
15. Bhatia M. H-S and substance P in inflammation. *Methods Enzymo*. 2015;555:195–205.
16. Abu-Bakra M, Jones NS. The prevalence of nasal mucosal contact points in patients with facial pain compared with patients without facial pain. *J Laryngol Otol*. 2001;115:629–32.
17. Ramadan HH. Nonsurgical versus endoscopic sinonasal surgery for rhinogenic headache. *Am J Rhinol*. 1999;13:455–7.
18. Kaise T, Akamatsu Y, Ikemura T, Ohmori K, Ishii A, Karasawa A. Involvement of Neuropeptides in the Allergic Nasal Obstruction in Guinea Pigs. *Jpn J Pharmacol*. 2001;86:196–202.
19. Konno A, Numata T, Terada N, Hanazawa T, Nagata H, Moto-sugi H. Role of substance P in the vascular response of nasal mucosa in nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105:648–53.
20. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1280–92.