

Anno Accademico 2017-2018

## METODOLOGIA CLINICA I e II

(responsabile: prof. Roberto De Giorgio)

Modulo: Medicina Interna

(prof. Roberto De Giorgio )

# Staff

- Prof. Roberto Manfredini, PO
- Prof. Roberto De Giorgio, PO
- Dott. Fabio Fabbian, RU
- Dott.ssa Licia Vicentini, RU
- Dott. Christian Molino, dir. medico TP
- Dott.ssa Benedetta Boari, dir. medico TP
- Dott.ssa Ruana Tiseo, dir. medico TP
- Dott.ssa Elisa Misurati, dir. medico TD
- Dott.ssa Isabella Bagnaresi

## Linee di ricerca Clinica Medica

- Funzione renale e malattie metaboliche e cardiovascolari (diabete mellito, infarto miocardico, embolia polmonare, ictus); sindrome cardio-renale;
- Cronobiologia clinica e cronoepidemiologia delle patologie acute cardiovascolari, potenziali fattori di rischio, outcome clinico e strategie terapeutiche;
- Arteriopatia obliterante cronica degli arti inferiori, comorbidity cardiovascolare, esercizio fisico personalizzato, analisi di qualità della vita e relazione costo-efficacia.
- Ipertensione, ritmi biologici e cronoterapia
- Malattie Funzionali GI, Celiachia, Non-celiac Gluten Sensitivity, Opioid Induced Constipation

# **METODOLOGIA CLINICA I** primo semestre no esame

**Medicina Interna 1 cfu**

**Chirurgia Generale 2 cfu**

**Biochimica clinica e biologia molecolare 2 cfu**

## **METODOLOGIA CLINICA II**

**Chirurgia Generale 5 cfu**

**Medicina Interna 3 cfu**

**Igiene e Statistica 2 cfu**

**Anatomia Patologica 3 cfu**

# MODULO di MEDICINA INTERNA

- Prevede una parte di ore di esercitazione
- Tali ore sono distribuite in 5 giorni lavorativi, consequenziali, e si svolgono presso il reparto di Clinica Medica, ubicato a Cona 2B1.
- Per accedere alle esercitazioni, bisogna inviare una email, almeno una settimana prima di quando si intende svolgerle, a [clinicamedica@unife.it](mailto:clinicamedica@unife.it)

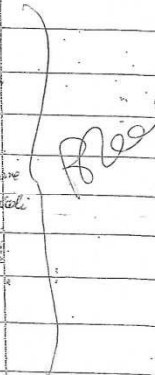
# MODULO di MEDICINA INTERNA

- Le esercitazioni si svolgono dal lunedì al venerdì dalle ore 9 alle ore 12
- Il primo giorno ci si presenta presso lo studio del Sig. Benati Stefano, archivist, per il ritiro del foglio delle frequenze che verrà consegnato alla Dott.ssa Bagnaresi al termine della frequenza che provvederà a rilasciarne una fotocopia allo studente che dovrà esibirlo all'esame e al momento della verbalizzazione.
- Inoltre si appone la firma per l'informativa alla privacy

# ESERCITAZIONI- ESEMPIO

ESERCITAZIONI DI SEMEOTICA MEDICA 2017-2017  
Tirocinio in degenza di CLINICA MEDICA

Studente: ..... 2 C 2  
Matricola: .....  
Medico Tutor: .....

Data	Caso clinico rilevante	Firma del tutor
31/07/17	ricovero per polmonite ab e ipertensione malattia di Parkinson distacco	
1/08/17	ricovero per edema polmonare e successivo infarto miocardico ischemico ricovero per insufficienza respiratoria cardiaca con scampasso ricovero per stato settico, polmonite e osteite grave	
2/08/17	ricovero per stato settico, polmonite moderata e marcate mani deformi nel polso massa scrofolosa dolorabilità addominale, osteoartrite e diverticolite mieloma ipertensione	
3/08/17	ricovero per emorragia, vomito di sangue per ulcera metastasi epatiche	
4/08/17	subocclusione intestinale oppo alla Haller disidratazione	
	scampasso paradosso gestito da medicina d'urgenza reatto costole scampasso, disidratazione	

# MODULO di MEDICINA INTERNA

- Lo studio della Dott.ssa Isabella Bagnaresi è ubicato presso gli studi dipartimentali 1B1
- In reparto si accede portandosi il camice, il fonendoscopio e un blocchetto per gli appunti.
- Non essendoci armadietti dedicati, si consiglia di non lasciare portafoglio, cellulare negli zaini perché verranno depositati in un luogo comune, ovvero la stanza medici del reparto



# ALTRI MODULI

- Anche per altri moduli sono previste le esercitazioni
- Per le opportune informazioni è necessario contattare i docenti della materia

# Esami: modalità di esame

Si accede alla lista di esame prenotandosi online sull'apposito portale informatico ma la prenotazione è consentita SOLO se:

- si è in regola con il pagamento delle tasse universitarie
- si è in regola con le propedeuticità (Fisiologia II, Patologia II e Fisiopatologia)
- si è proceduto alla compilazione del questionario online

In caso di mancanza di uno di questi requisiti, compare un warning flag sul portale informatico e NON si è ammessi a sostenere la prova.

Ci saranno le date degli appelli parziali per ogni modulo e alla fine di ogni sessione un appello di sola registrazione.

La registrazione avverrà alla presenza dello studente nello studio della Dott.ssa Isabella Bagnaresi.

Lo studente avrà cura di portare con se le attestazioni delle prove superate e del foglio attestante le esercitazioni fatte per il modulo di medicina interna

# MODALITA' D'ESAME

- L'esame si considera superato quando tutti moduli sono stati effettuati.
- La media è ponderata ed è divisa per il totale dei crediti, ovvero 18
- La modalità di verifica sia per Il modulo di igiene e statistica e di anatomia patologica è scritto
- La modalità di verifica per Il modulo di Biochimica è orale
- La modalità di verifica per Il modulo di chirurgia generale è orale
- La modalità di verifica per Il modulo di medicina interna è orale
- il modulo di medicina interna (Prof.Boniolo) dà solo un idoneità

- **Tutte le informazioni su luoghi ,  
date e orari si trovano nelle note  
dell'appello**

# SVOLGIMENTO ESAME

- **Ogni docente pubblicherà nella propria bacheca appelli, la prova parziale per il proprio insegnamento e inserirà l'esito on-line**
- **Il Prof.De Giorgio, in qualità di Coordinatore del Corso Integrato, pubblicherà, alla fine di ogni sessione ufficiale, un appello di verbalizzazione.**
- **Dal momento in cui si inizia a superare un modulo dell'esame totale, si ha 1 anno di tempo per chiudere il blocco**

# MATERIALE DIDATTICO

- Materiale preparato dal docente che verrà inviato dal manager didattico alla casella di posta e inserito poi nel minisito del docente
- TESTI Consigliati:
- FRADA' & FRADA' Semeiotica Medica, Piccin Ed
- RASARIO, Manuale di Semeiotica Medica, Idelson
- WILMS, Manuale di Semeiotica Medica, Mc Graw-Hill

- Chiunque desideri prolungare le esercitazioni e frequentare il reparto anche al di fuori delle esercitazioni, è libero di farlo previa accordi sempre con la Dott.ssa Bagnaresi

# PER QUALSIASI NECESSITA

- Rivolgersi alla Dott.ssa Isabella Bagnaresi
- Email [clinicamedica@unife.it](mailto:clinicamedica@unife.it)
- Tel.0532/236374





## Prima Lezione: dal 'segno' alla 'diagnosi'

7 / 03 / 2018

Ippocrate di Cos (460 a.C. – 377 a.C)

*Vita brevis, ars longa, occasio volucris,  
periculosa experimentia,  
judicium difficile...*

Come è potuto accadere ? Perché ?



Tutti gli esami erano stati ri-eseguiti 2 mesi fa...



**Sì, ma anche ....**

**Più interazione  
Medico-Paziente....**





# La semeiotica

Fermo, 1841 – Bologna, 1932

Σεμειον, σεμεια

**Disciplina che studia ed interpreta criticamente i sintomi e i segni clinici presentati o che si colgono da un malato;**

**Ciò fornisce elementi indispensabili su cui costruire un ragionamento clinico e quindi giungere alla diagnosi**

**Non esistono malattie, esistono solo malati.**

*Armand Trousseau 1801 - 1867*

# Il valore dell'anamnesi (ανα μνησις)...ma quale anamnesi ?

- **Anamnesi fisiologica**
- **Anamnesi familiare**
- **Anamnesi patologica remota**
- **Anamnesi patologica prossima**

# Il valore dell'anamnesi (ανα μνησις)...ma quale anamnesi ?

- **Anamnesi fisiologica:**

Nascita (modalità del parto, peso alla nascita, etc)

Allattamento

Accrescimento corporeo (ponderale / staturale)

Epoca della dentizione

Deambulazione

Sviluppo del linguaggio

Sviluppo puberale; nella donna: epoca menarca, ciclo, gravidanze, aborti, etc.

Nell'uomo: servizio militare (causa di esonero)

Appetito, digestione, sete, alvo, diuresi, sonno, attività sessuale

Aspetto nutrizionale

# Il valore dell'anamnesi (ανα μνησις)...ma quale anamnesi ?

- **Anamnesi familiare:**

Malattie ed eventuali cause di morte di genitori, fratelli, nonni, zii

Vi sono state malattie a carattere ereditario ? Ad esempio: Diabete mellito,  
Gotta,  
ipertensione arteriosa  
Malattie nervose /  
mentali / psichiatriche  
Emofilia  
Talassemia, favismo  
Porfiria

Patologie Cardio-vascolari

Patologie neoplastiche

# Il valore dell'anamnesi (ανα μνησις)...ma quale anamnesi ?

- **Anamnesi patologica remota:**

**Malattie infettive dell'infanzia**

**Malattie infettive in età adulta  
(episodi febbrili, caratteristiche, tipologia, etc)**

**Malattie parassitarie**

**Allergie**

**Traumi / interventi chirurgici e relative complicanze**

**Malattie veneree**



# Il valore dell'anamnesi (ανα μνησις)...ma quale anamnesi ?

- **Anamnesi fisiologica**
- **Anamnesi familiare**
- **Anamnesi patologica remota**
- **Anamnesi patologica prossima**
- **Anamnesi alimentare**
- **Anamnesi farmacologica**
- **Anamnesi tossicologica**
- **Anamnesi allergologica**

# Il valore dell'anamnesi (ανα μνησις)...ma quale anamnesi ?

- **Anamnesi alimentare:**

**Dieta monotona o varia ? Cosa mangia ? Quanto mangia ?**

**Modalità**

**(come mangia ? In quanto tempo ? )**

**Temperatura dei cibi**

**Regolarità dei pasti**

# Il valore dell'anamnesi (ανα μνησις)...ma quale anamnesi ?

- **Anamnesi farmacologica:**

**Che medicine assume / ha recentemente assunto ?  
(valore a posteriori per l'identificazione di una patologia non ricordata o tralasciata dal paziente)**

**I prodotti "naturali" !!! Le "erbe"... !!! I prodotti "dimagranti"  
...molta attenzione !!!**

**Effetti nocivi prevedibili (dose-dipendente) e non-prevedibili  
(idiosincrasici) o ipersensibilità (immediata, precoce e tardiva)**

**Attenzione agli anziani**

**Febbre, ittero, rash cutaneo, anemia emolitica, trombocitopenia,  
danno renale, manifestazioni neuro-psichiche, etc.**

# Il valore dell'anamnesi (ανα μνησις)...ma quale anamnesi ?

- **Anamnesi tossicologica:**

**Effetti dell'alcool...una delle droghe più comune e apparentemente "legittime"**

**Uso di sostanze stupefacenti ?**

**Uso irrazionale di farmaci (ad esempio gli oppioidi)**

**Danni d'organo da farmaci (delirio, paranoia, tremori, etc.)  
o tossici (alcool, monossido di carbonio, altri gas /fumi, etc)**

# Il valore dell'anamnesi (ανα μνησις)...ma quale anamnesi ?

- **Anamnesi allergologica:**

**Inalanti**

**Alimenti**

**Contatto / metalli, etc.**

**Farmaci**

# Il valore dell'anamnesi (ανα μνησις)...ma quale anamnesi ?

- **Anamnesi fisiologica**
- **Anamnesi familiare**
- **Anamnesi patologica remota**
- **Anamnesi patologica prossima**
- **Anamnesi alimentare**
- **Anamnesi farmacologica**
- **Anamnesi tossicologica**
- **Anamnesi allergologica**

Dipendente dal rapporto medico-paziente: capacità mnemoniche, livello culturale e disponibilità del paziente; ma anche l'esperienza, preparazione ed impegno del Medico



## L'anamnesi negli estremi della vita: il paziente anziano...

- «Anziano» un tempo >65 aa.; oggi >75 aa.
- Aspettativa alla nascita: M= 79.1 aa.; F= 84.3 aa.
- Per chi ha già 60 aa. oggi: M= +21.5 aa.; F= +25.9 aa.
- Tuttavia malattie e disabilità affliggono gli ultimi 8 aa. di vita

# L'esame obiettivo generale

## ISPEZIONE:

- decubito; facies; sensorio;
- Frequenza atti resp.

## PERCUSSIONE:

- Valutazione della struttura, densità e contenuto corporeo



## PALPAZIONE:

- Cute
- Temperatura
- Strutture superficiali
- Stato d'idratazione
- Polsi arteriosi

## AUSCULTAZIONE:

- Movimento gas, liquidi e degli stessi organi nei diversi compartimenti corporei

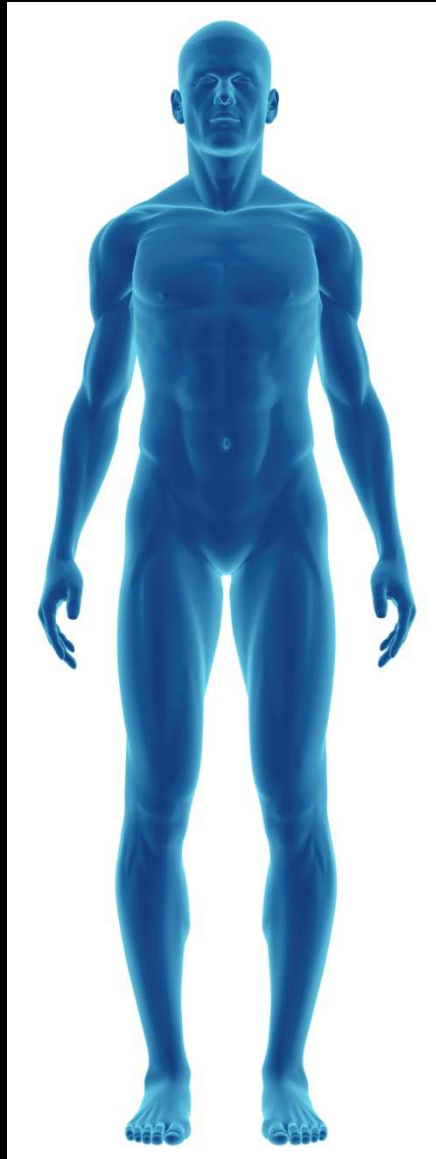
*Segni patognomonici, caratteristici e aspecifici...*



# L'esame obiettivo speciale

ISPEZIONE

PERCUSSIONE:  
Classica;  
Digito-angolare



PALPAZIONE:

Mono- / bi-manuale;

Manovra

“a morsa”

AUSCULTAZIONE:

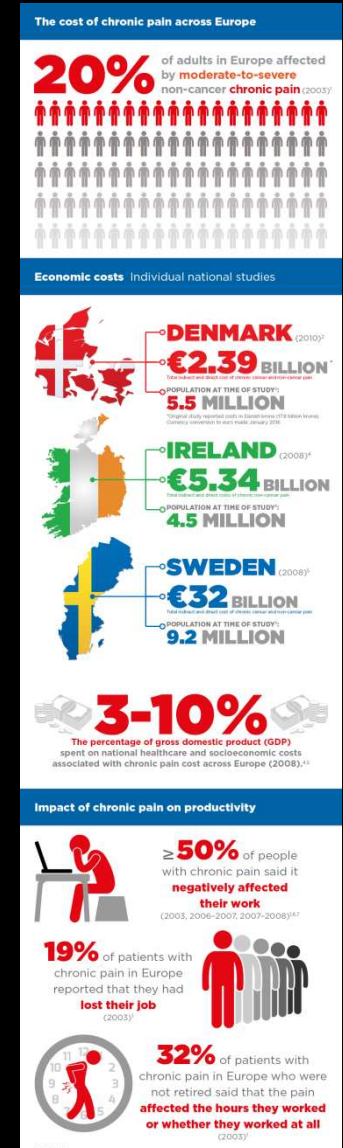
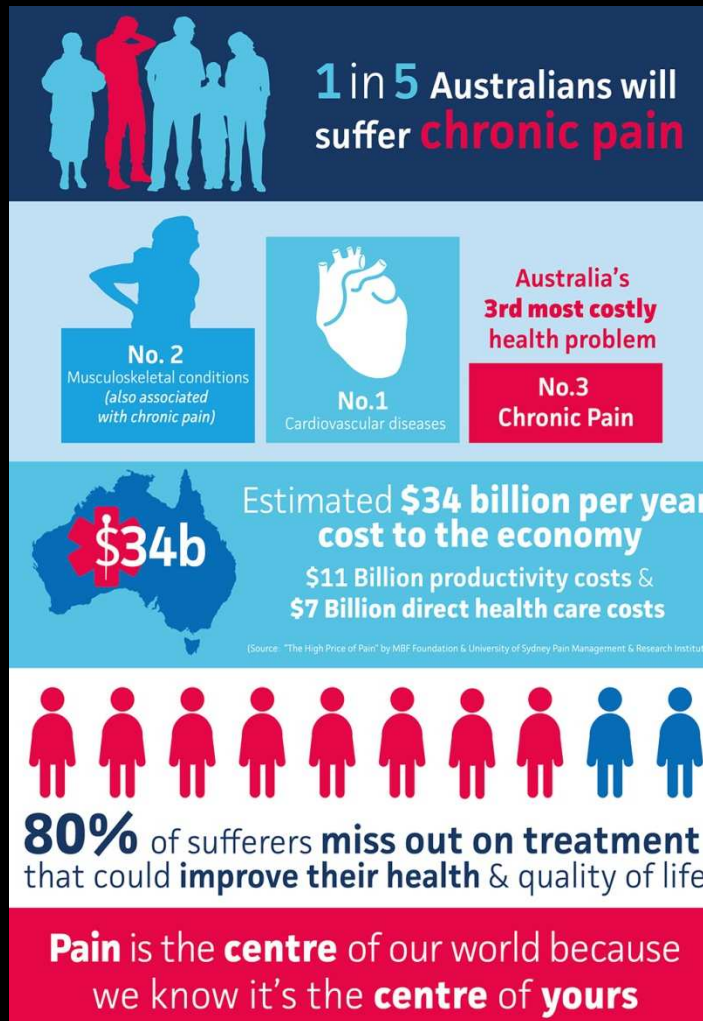
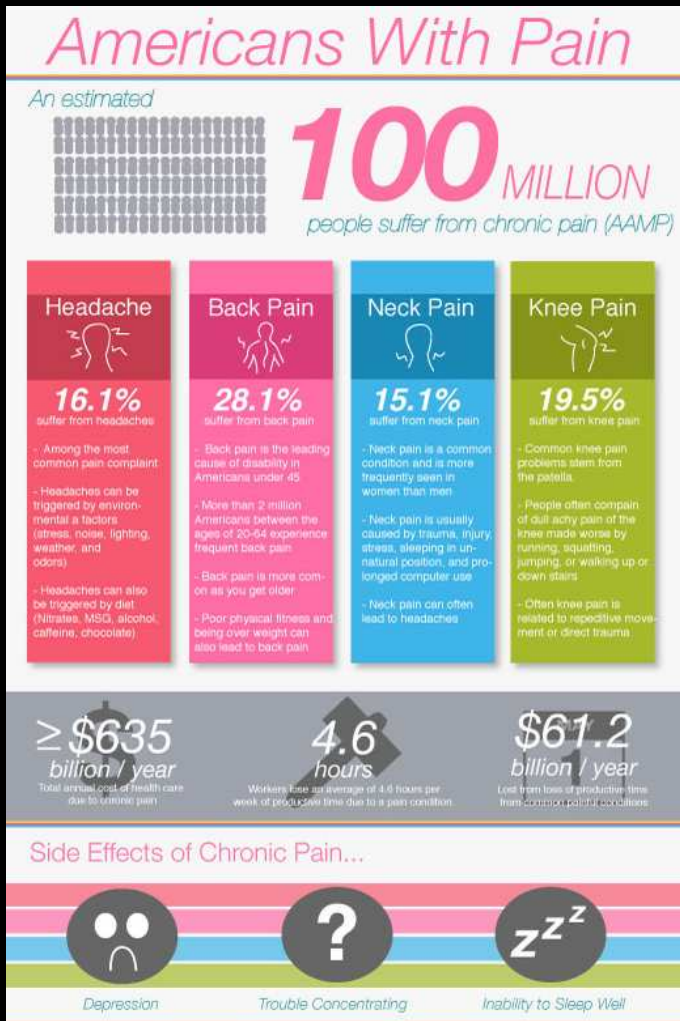
Immediata (orecchio  
appoggiato alla superficie  
corporea);

Mediata (stetoscopio /  
fonendoscopio)

*Segni patognomonic, caratteristici e aspecifici...*

# **Aspetti generali del dolore**

# Socio-economic burden of pain



# Pain

“An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage”

*IAPS, APS, 2003*

- Pain is always a subjective experience;
- Everyone learns the meaning of “pain” through experiences (usually injuries) in early life;
- Pain is a significant cause of stress

# Various types of pain

**Somatic pain:** caused by the activation of pain receptors in the skin or deeper tissues (musculoskeletal tissues)

**Visceral pain:** caused by activation of pain receptors (e.g., infiltration, compression, stretching) of the thoracic, abdominal or pelvic viscera

**Neuropathic pain:** caused by injury to the nervous system (e.g., a tumor compressing nerves or the spinal cord, or cancer actually infiltrating into the nerves or spinal cord)

# Acute vs. chronic pain

## Acute pain:

- short-lasting (up to 'several days' )
- clinically associated with diaphoresis and tachycardia
- increasing in intensity over time, or it can occur intermittently (**episodic or intermittent pain**)
- usually related to a discreet event for onset: e.g., post-operative, post-trauma, etc...

## Chronic pain:

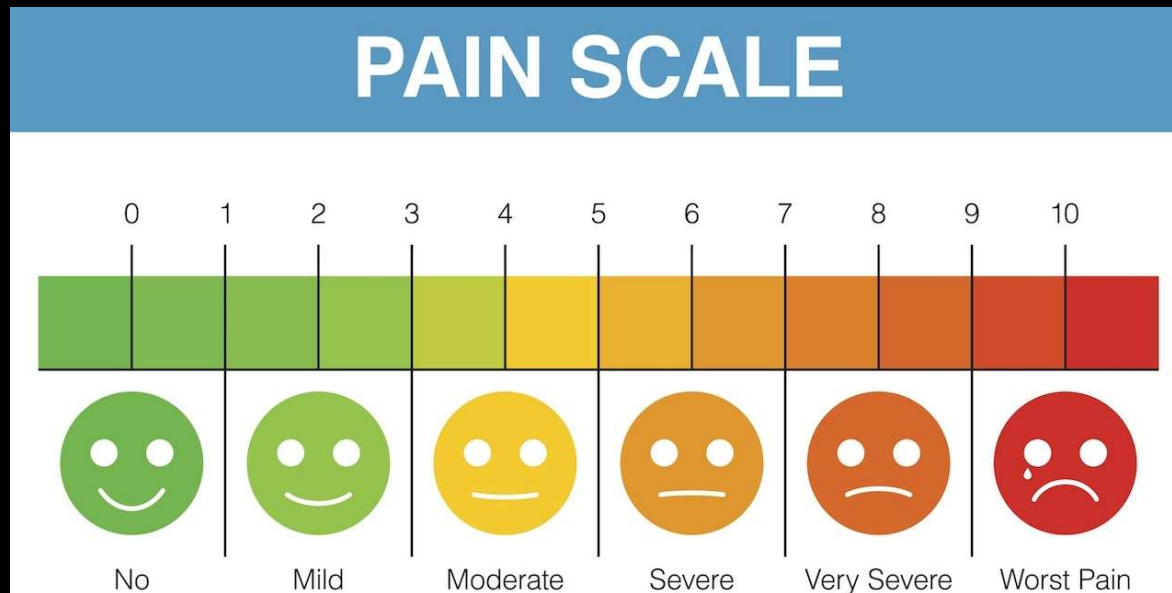
- long-term (> 3 months)
- more subjective (less characterized than acute pain)
- more commonly associated with psychological distress
- usually affects a patient's quality of life

# Pain: How do we measure it ?

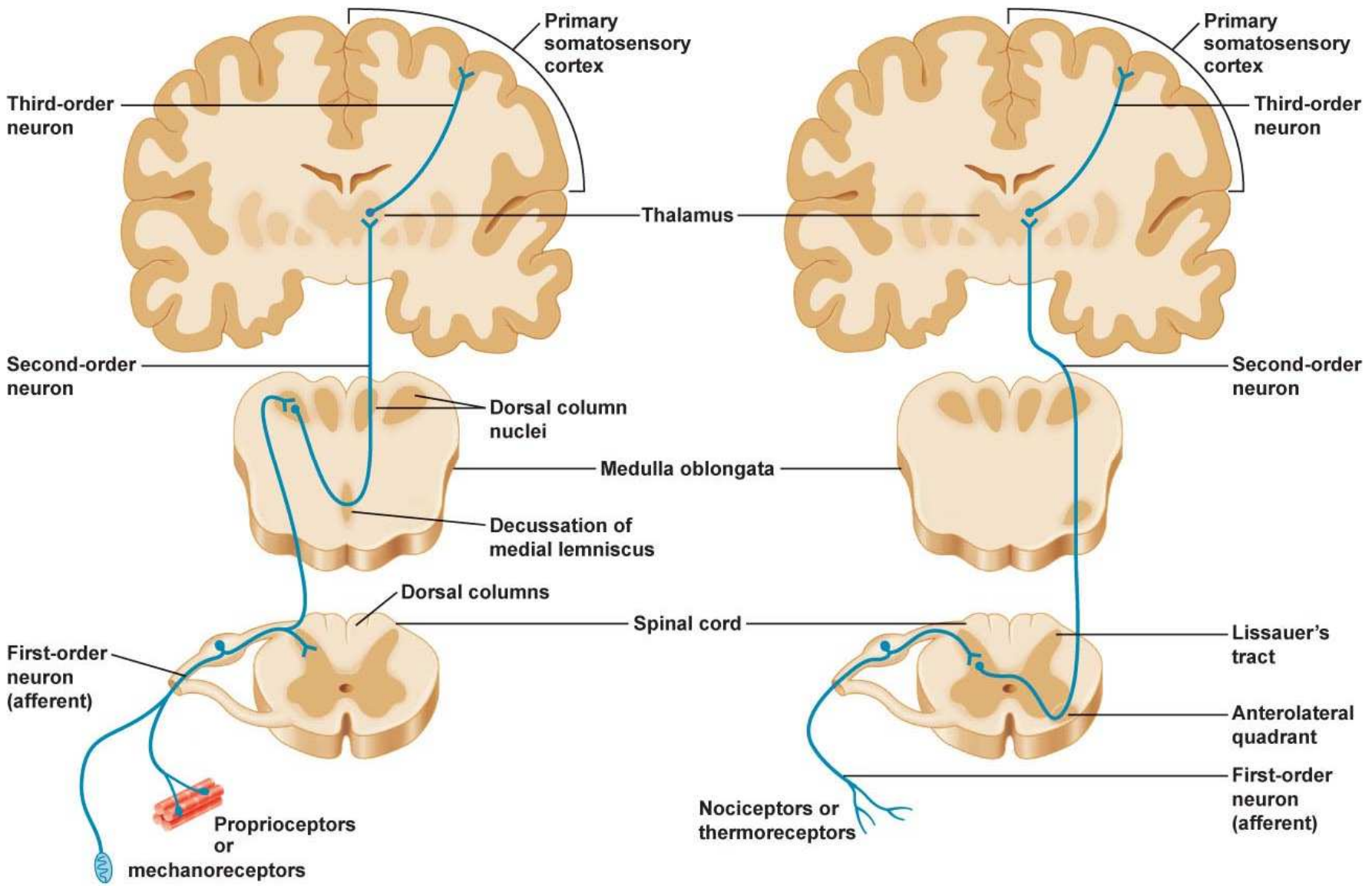


zero

max



# Somatic and visceral pain pathways

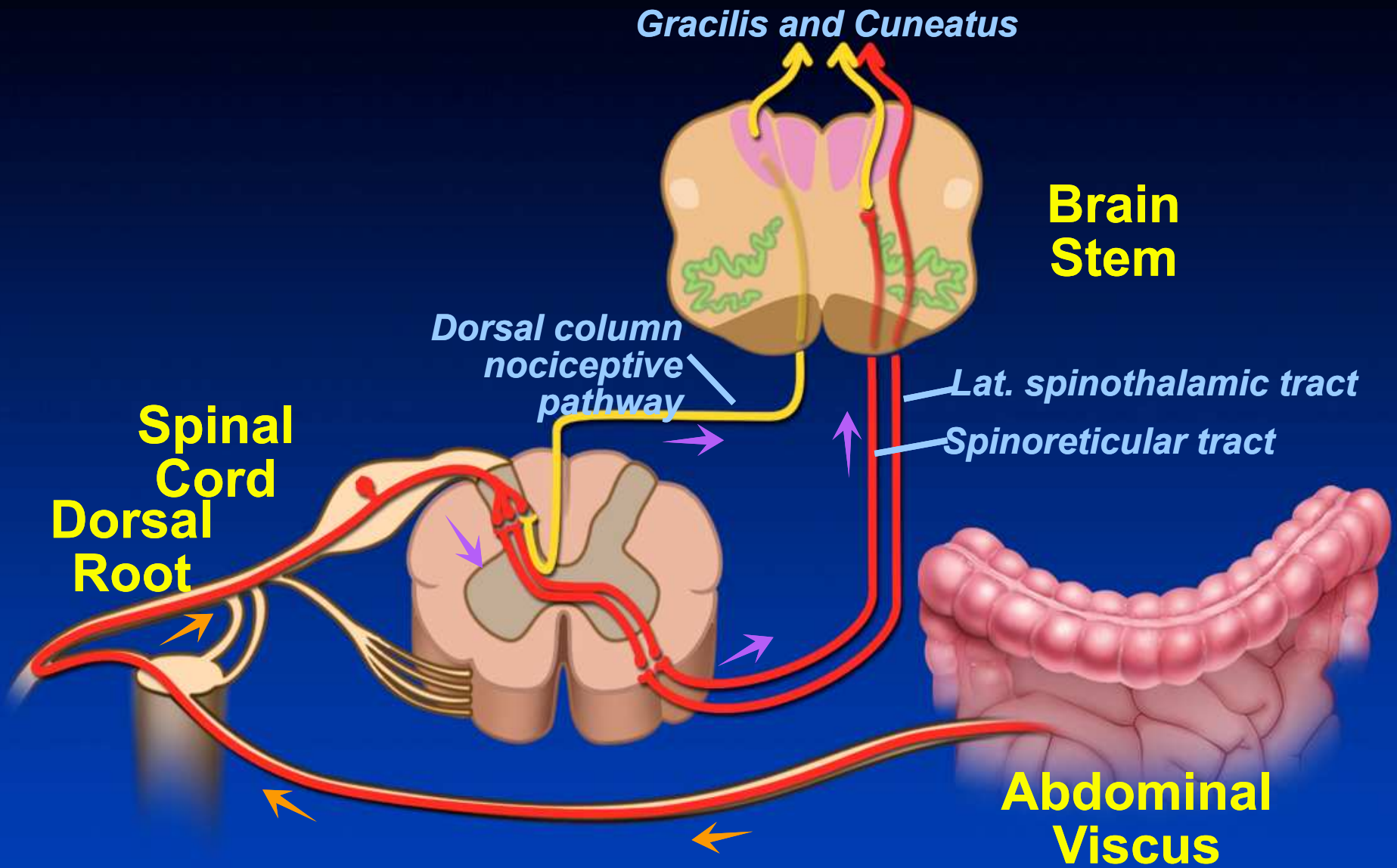


(a) Dorsal column–medial lemniscal pathway

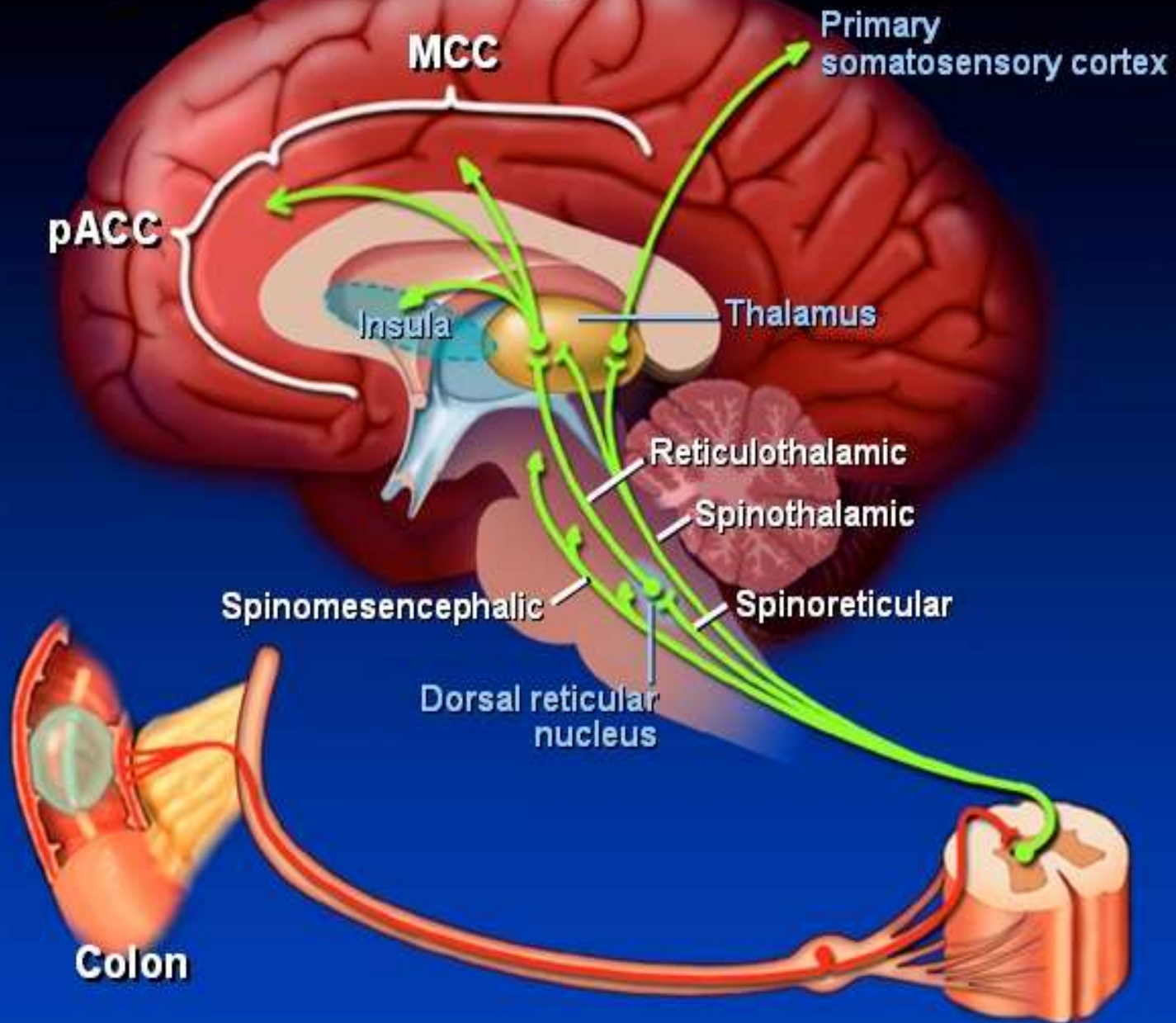
(b) Spinothalamic tract



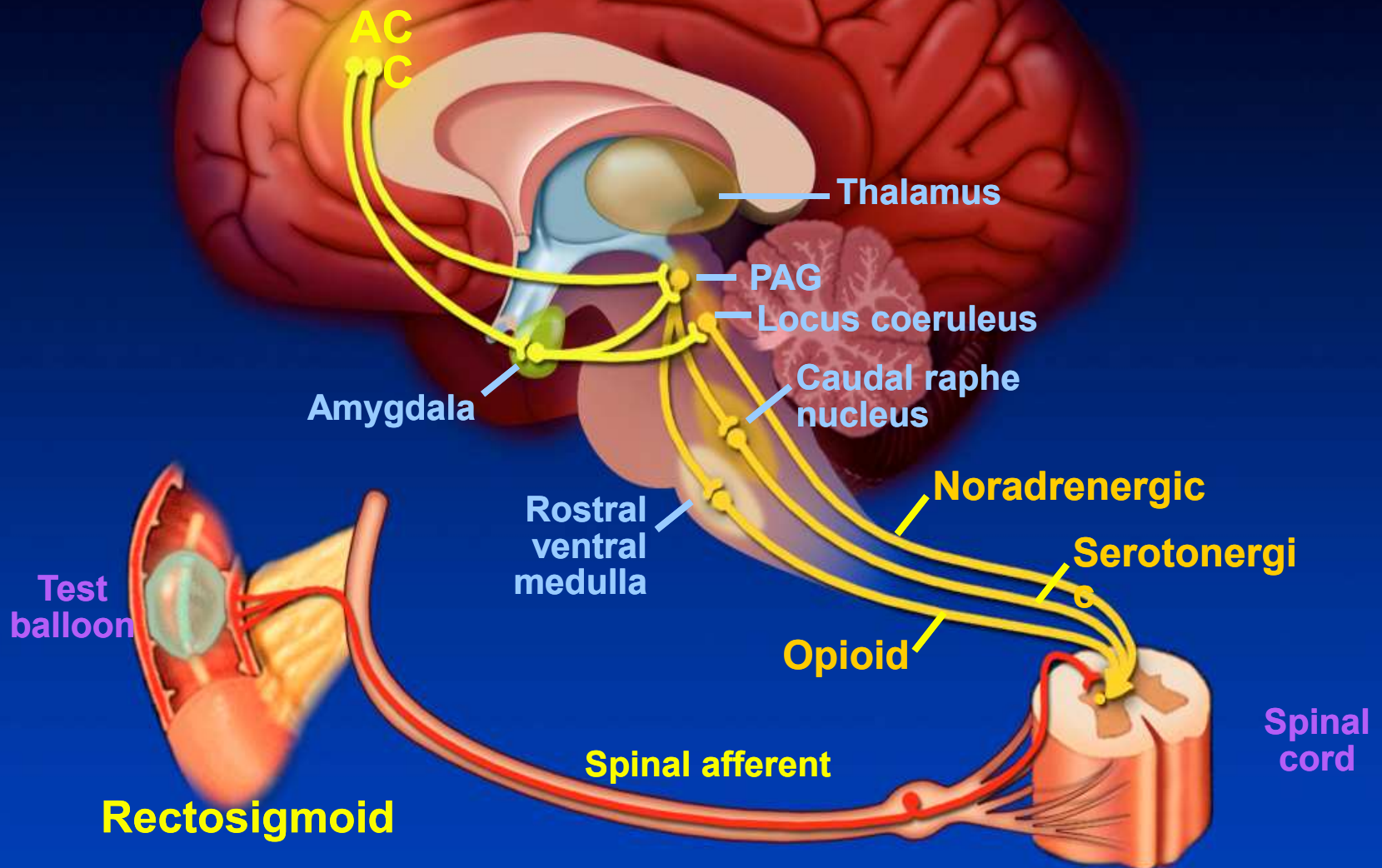
# Processing of Sensory Signals in Spinal Cord, Brain Stem, and Brain



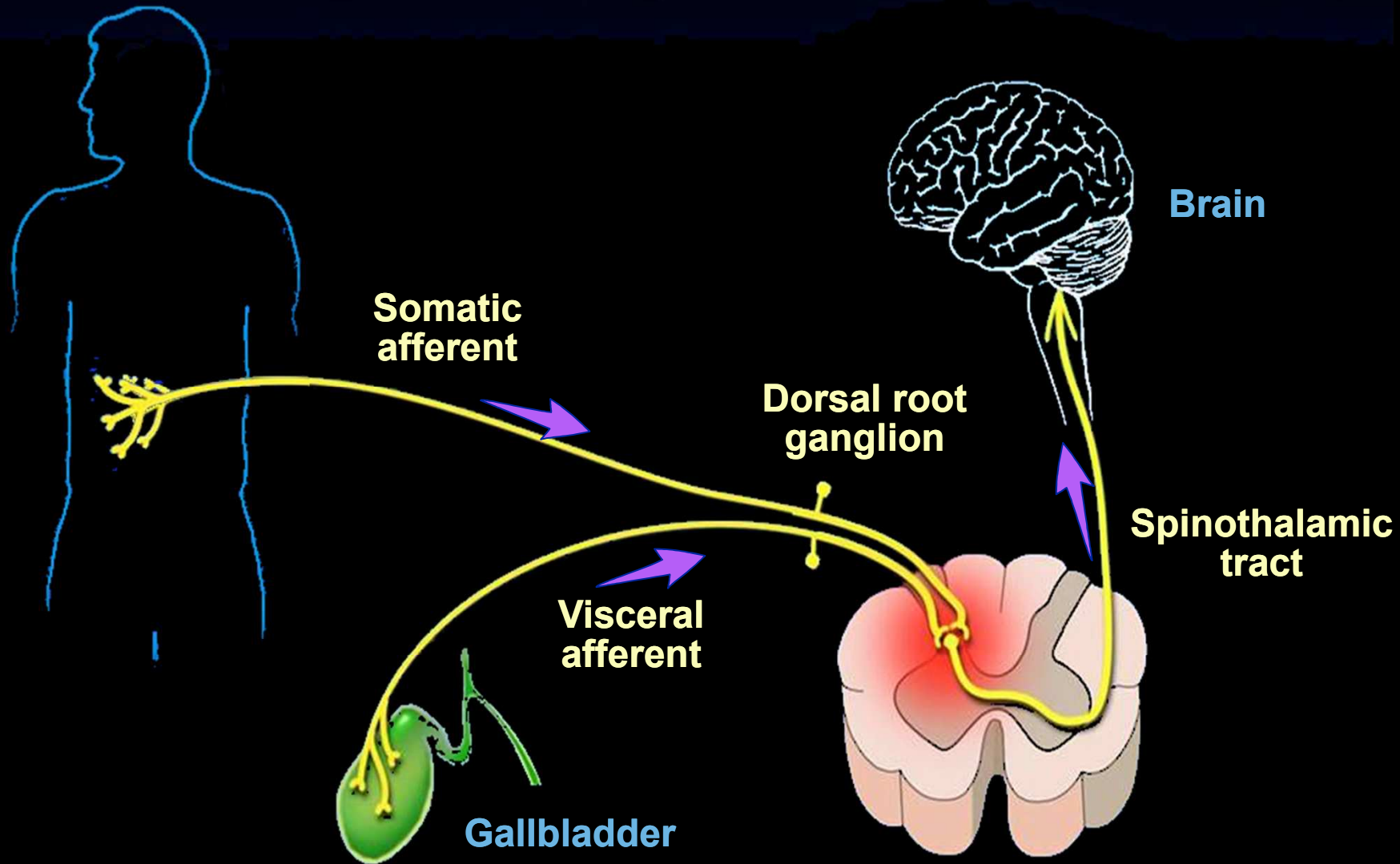
# Ascending Visceral Pain Pathway



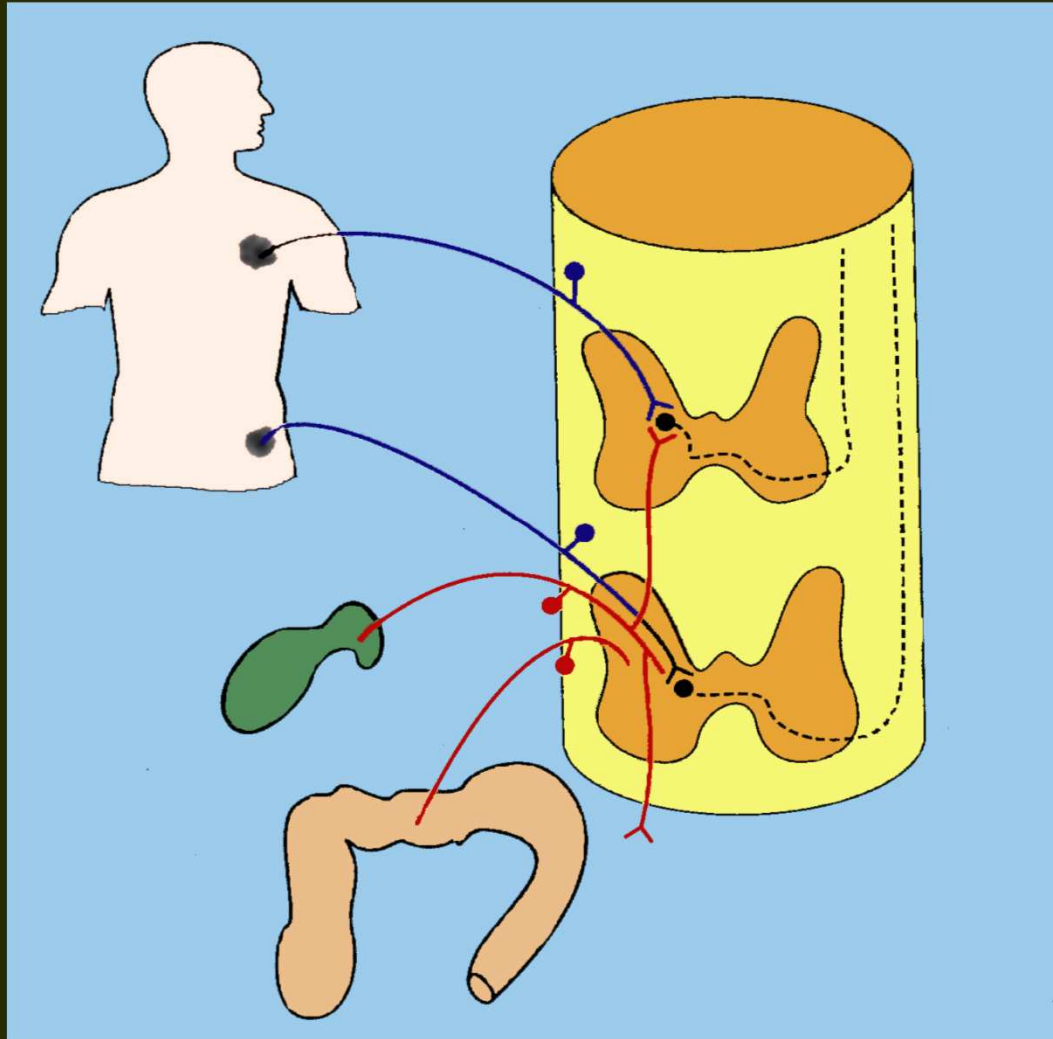
# Descending Pain Modulation



# Convergence of Somatic and Visceral Afferents in the Spinal Cord

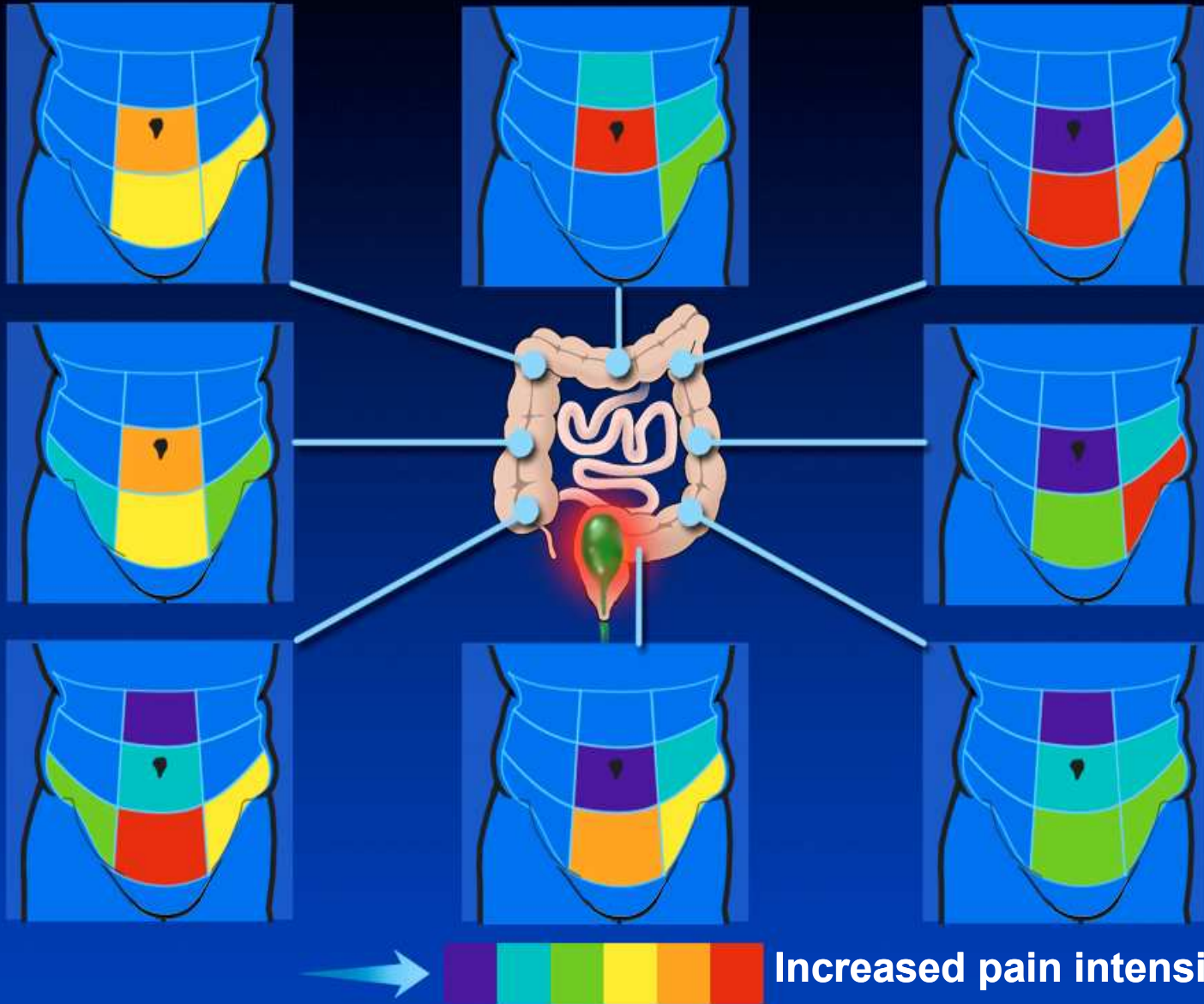


# Divergence of Somatic and Visceral Afferents in the Spinal Cord

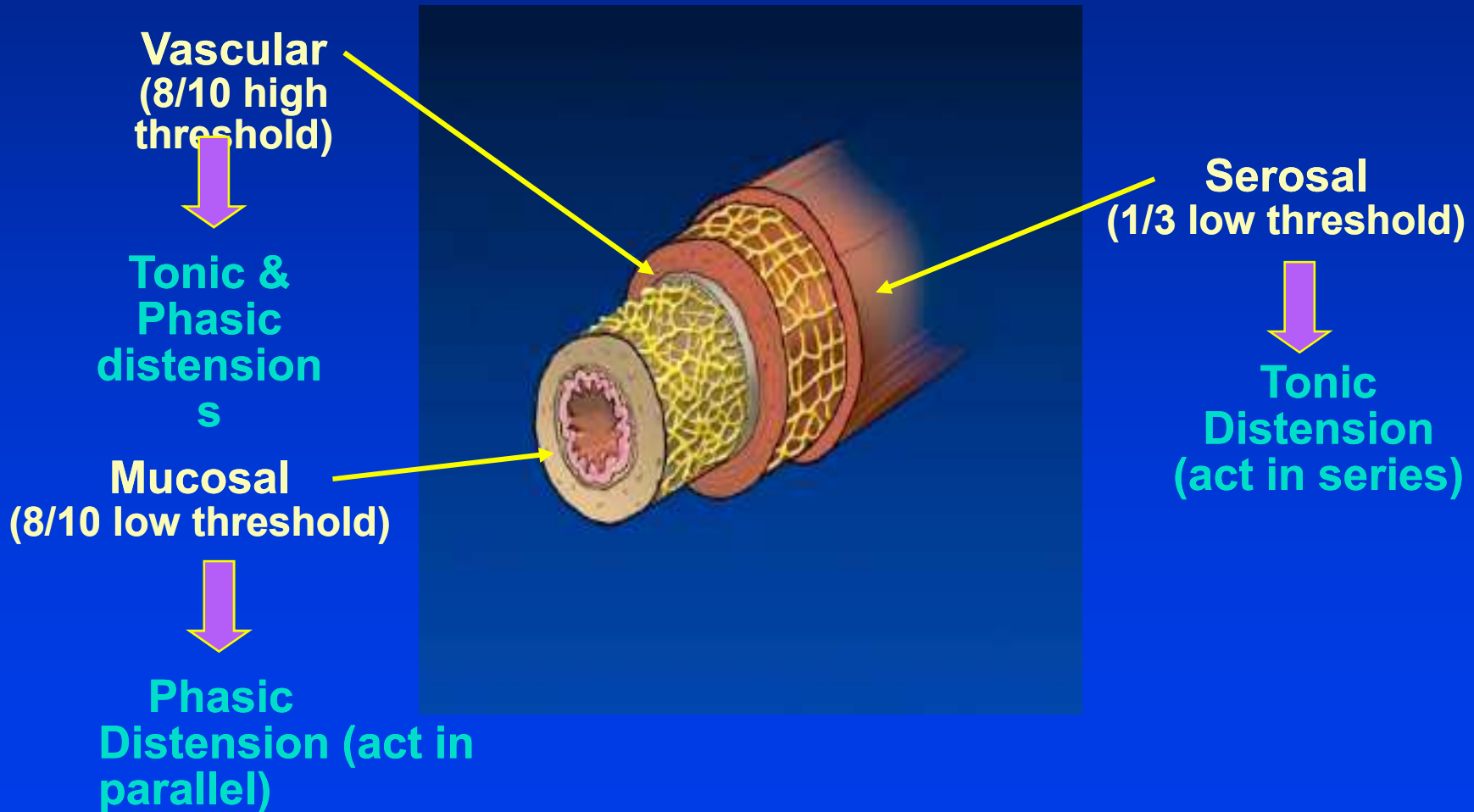


(Wolf et al. 1965)

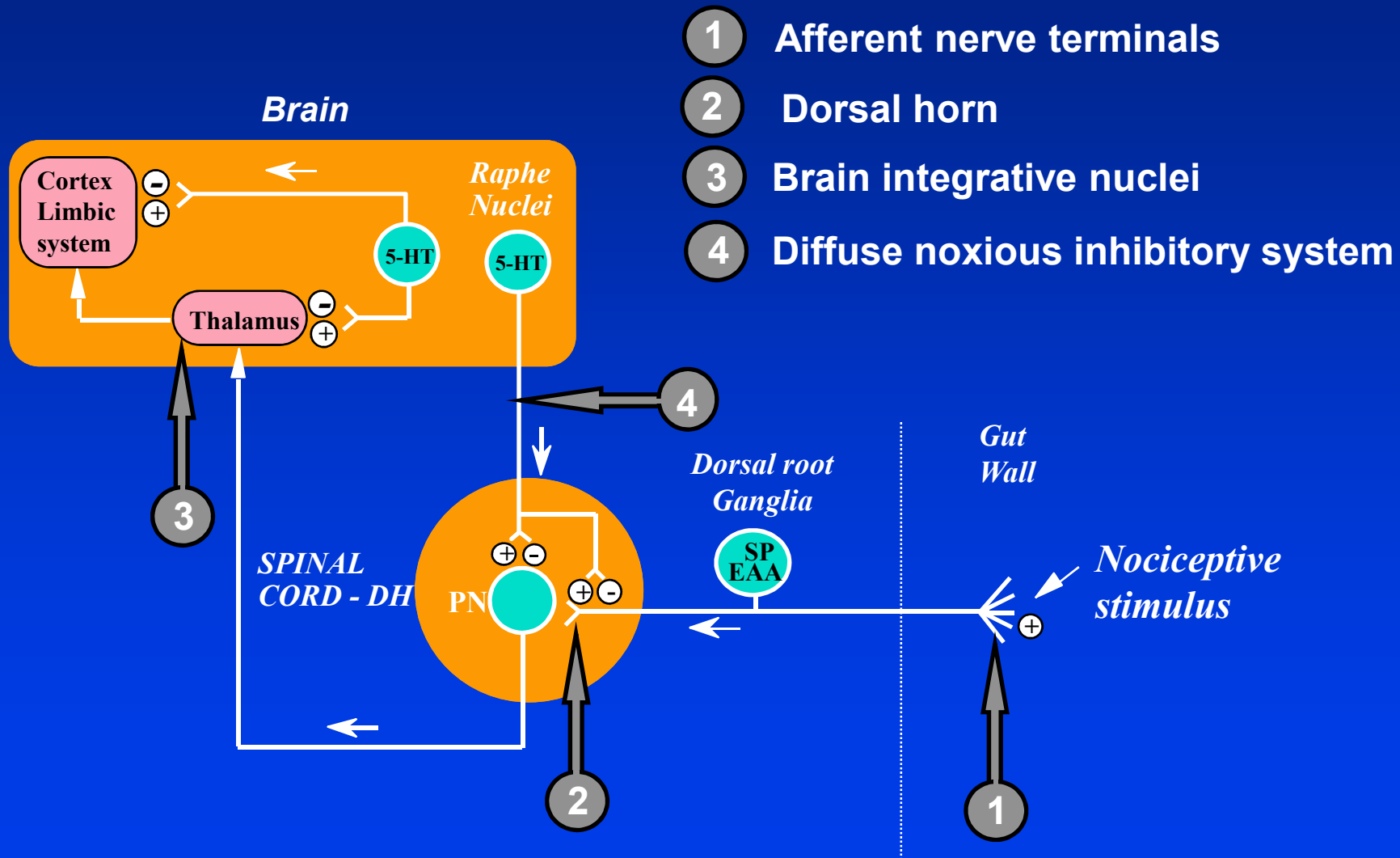
# Colonic Referred Pain (mechanosensitivity)



# Mechanoreceptors of the Digestive tract - localisation



# Possible sites of alterations in gut sensitivity

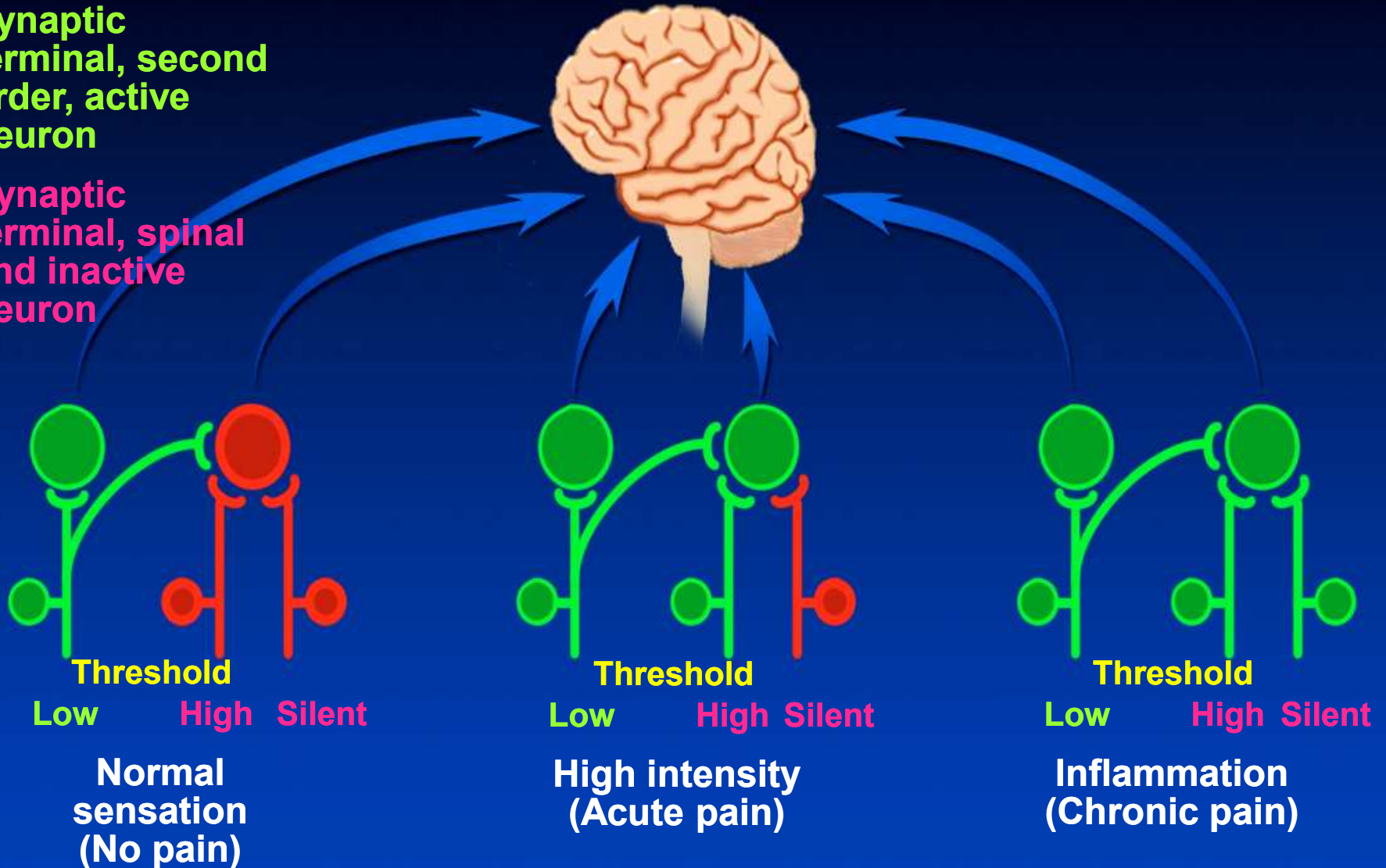




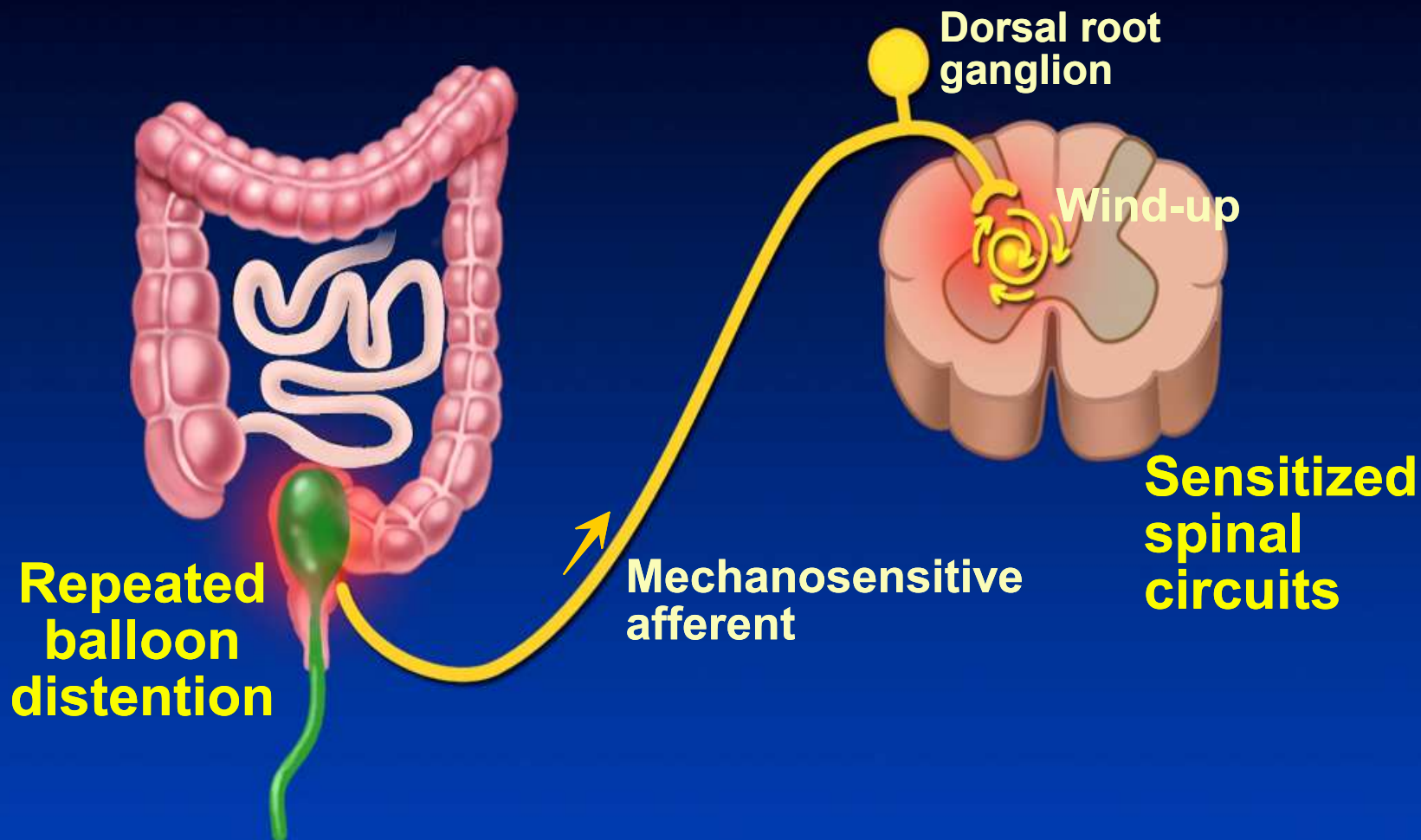
# Spinal Gating for Three Classes of Visceral Nociceptors (Low, High and Silent) Account for Normal Regulatory Functions, Acute and Chronic Pain

Synaptic terminal, second order, active neuron

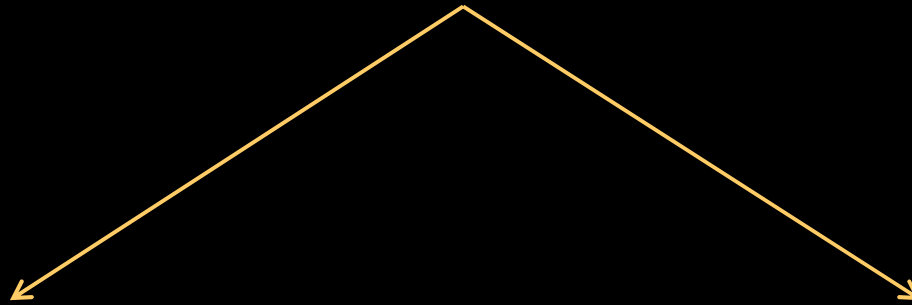
Synaptic terminal, spinal and inactive neuron



# Repetitive Stimulation Sensitizes the Spinal Cord



# Pharmacological treatment



Non-opioid antinociceptive drugs

Opioid drugs

# Non-opioid antinociceptive drugs

Drug	Dose (mg)	Frequency of administration
Paracetamol (acetaminophen)	1000	Every 6-8 hours
Aspirin	300	Every 8 hours
Diclofenac	75	Every 8 hours
Diflunisal	500	Every 8 hours
Etodolac	400	Every 8 hours
Ibuprofen	200	Every 6-8 hours
Indomethacin	50	Every 6-8 hours
Ketoprofen	75	Every 8 hours
Ketorolac	10	Every 4-6 hours
Naproxen	500	Every 12 hours
Sulindac	200	Every 12 hours
Piroxicam	40	Once a day
Selective COX-2 inhibitors <ul style="list-style-type: none"> <li>• Celecoxib</li> <li>• Etoricoxib</li> </ul>	200 120	Every 12 hours Once a day

# Paracetamol

- First choice in mild-moderate pain

Dose:

**1 g x 4 / day**

Hepatopathy / altered hepatic function:

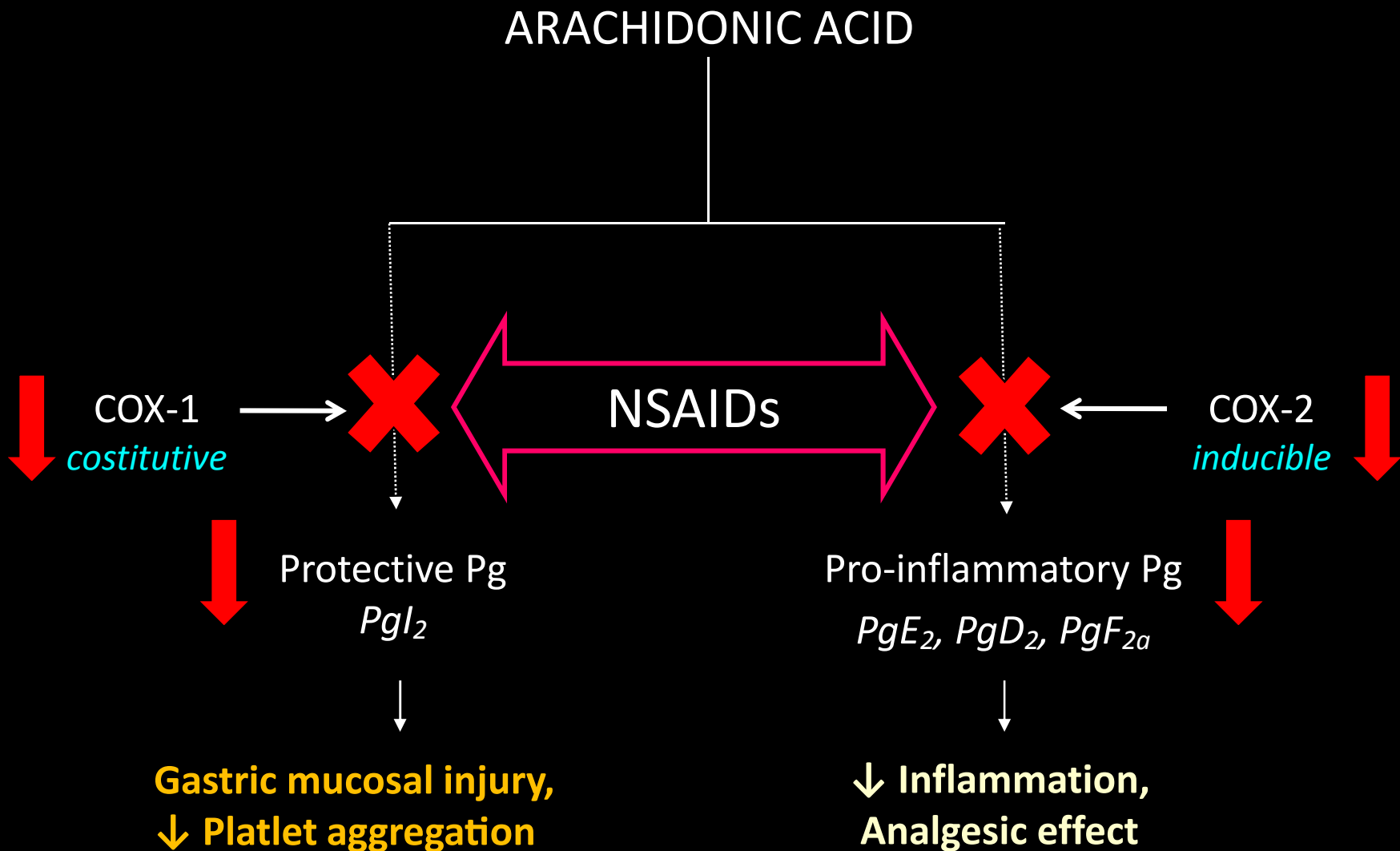
**1 g x 3 / day**

- No cross-reaction with NSAIDs

# NSAIDs

Drug	Dose (mg)	Frequency of administration
Aspirin	300	Every 8 hours
Diclofenac	75	Every 8 hours
Diflunisal	500	Every 8 hours
Etodolac	400	Every 8 hours
Ibuprofen	200	Every 6-8 hours
Indomethacin	50	Every 6-8 hours
Ketoprophen	75	Every 8 hours
Ketorolac	10	Every 4-6 hours
Naproxen	500	Every 12 hours
Sulindac	200	Every 12 hours
Piroxicam	40	Once a day
<b>Selective COX-2 inhibitors</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Celecoxib</li> <li>• Etoricoxib</li> </ul>	200 120	Every 12 hours Once a day

# Mechanisms of action of NSAIDs



# NSAIDs

- Pain related to inflammation

- DICLOFENAC: no antiplatelet action
- IBUPROFEN: lowest gastrolesivity
- KETOROLAC: highest gastrolesivity



# Non-opioid antinociceptive drugs

Drug	Dose (mg)	Frequency of administration
Aspirin	300	Every 8 hours
Diclofenac	75	Every 8 hours
Diflunisal	500	Every 8 hours
Etodolac	400	Every 8 hours
Ibuprofen	200	Every 6-8 hours
Indomethacin	50	Every 6-8 hours
Ketoprophen	75	Every 8 hours
Ketorolac	10	Every 4-6 hours
Naproxen	500	Every 12 hours
Sulindac	200	Every 12 hours
Piroxicam	40	Once a day
Selective COX-2 inhibitors		
• Celecoxib	200	Every 12 hours
• Etoricoxib	120	Once a day



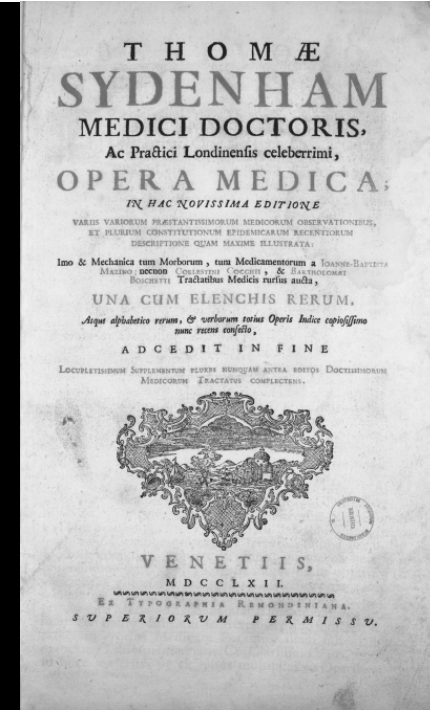
PPIs to prevent  
gastropathy



PPIs not strictly  
necessary;  
cautiously  
administered  
in pts with  
previous CAD



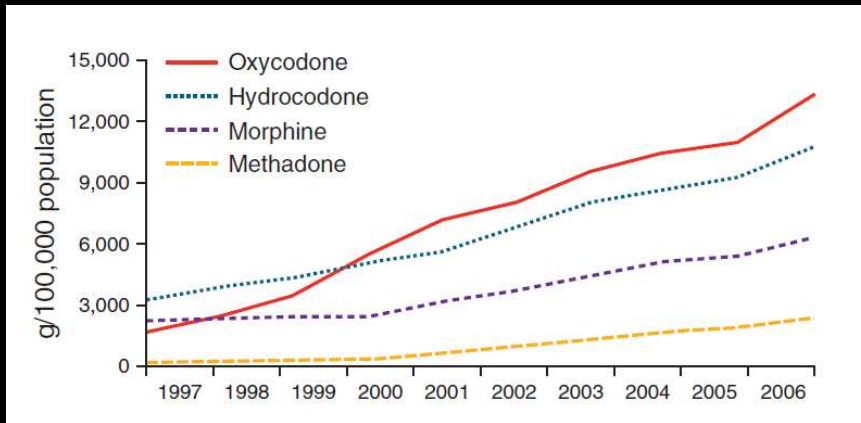
## Thomas Sydenham (1624-1689)



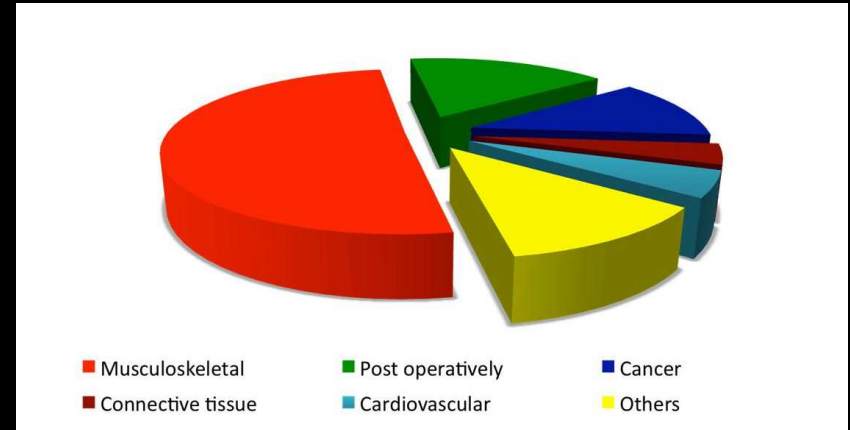
Among the remedies which it has pleased Almighty God to give to man to relieve his sufferings, none is so universal and so efficacious as opium...

# Opioid use and prescriptions

## Increased use of opioids



## Indications for opioid prescribing



- In 2012, >240 million prescriptions for opiate analgesics in the USA
- ~40-80% of pts take opioids for chronic, non-cancer pain
- Up to 94% of patients with advanced illness who take opioids require laxatives
- Standard laxatives are often insufficient for treatment of OIC and fail in ≈50% of cases

Camilleri M., *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):835-42; IMS Health 2012 (reported by Fauber J. J Sentinel. March 6, 2013);

Holzer P., *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008; 12 (S1): 119-127;6

# Opioid System

- Endogenous opioids:

- Dynorphins
- $\beta$  endorphins
- Enkephalins

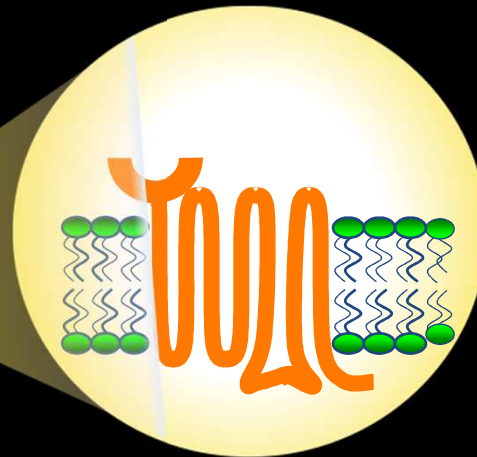
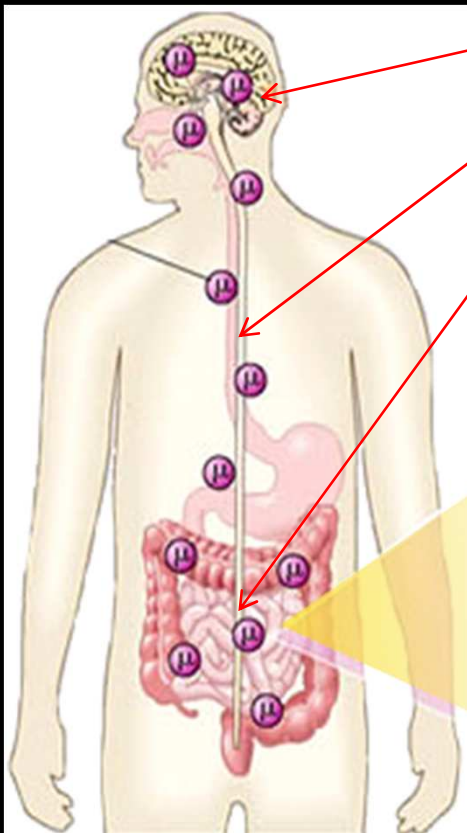
Receptors:

- $\mu$
- $\delta$
- $\kappa$
- $\sigma$

CNS

PNS

ENS



- Effects:

- Euphoria
- Analgesia
- Sedation
- Relief from diarrhea
- Cough suppression

- Localization & Function in the ENS:

- Enteric neurons
- Smooth muscle cells
- Immune cells
- GI motility & secretion
- Immune response

# Opioids

Opioid	Half life (h)	Onset (h)	Duration (h)	Relative potency	Initial dose (mg)	Dosing interval (h)
<b>Pethidine / Meperidine</b> (Demerol)	2-3	0.1-0.4	1-3	0.1	50-150	4
<b>Codeine</b>	3	0.25-1.0	3-4	0.15	30-60	4
<b>Hydromorphone</b> (Jurnista)	2-3	0.3-0.5	2-3	4	2-4	4
<b>Oxycodone</b> (Oxycontin)	2-3	0.5	3-6	1.5	5-10	6
<b>Methadone</b> (Dolophine, Eptadone)	15-30	0.5-1.0	4-6	3	20	6-8
<b>Propoxyphene</b> (Darvon, Darvocet)	6-12	1.0-2.0	3-6	0.15	100	6
<b>Tramadol</b> (Contramal, Ultram)	6-7	1.0-2.0	3-6	0.1	50	4-6
<b>Morphine solution</b> (Oramorph)	2-4	0.5-1.0	4	1	10	3-4
<b>Morphine controlled release</b> (MS Contin)	2-4	1.0	8-12	1	15	8-12
<b>Fentanyl</b> (Durogesic)	1-6	12-24	48-72	100	0.025-0.050/hr	48-72

# Paracetamol + Codeine

- Mild-moderate pain or severe pain (with contraindications for NSAIDs)
- Possible use in association with major analgesic drugs
- Up to 10% of population are poor metabolizers (i.e., little / no analgesia from codeine)
- Rapid metabolizers also may have little analgesic effect

Dose adults / children > 40 kg:

**500-30 mg/6 h – 1000 mg-60 mg/8 h (max 3g-180mg)**

Dose children 30-40 kg:

**500 mg-30 mg /8 h**

# Morphine

- 10 mg / mL vials for i.v. administration
- Peak in 5 min; half-life: 10 min

Dose adults / children:

**1° bolus: 0.1 mg / kg**

**2° bolus (after 10 min): 0.05 mg / kg**

Dose elderly-renal insufficiency-hepatic insufficiency:

**1° bolus: 0.05 mg / kg**

**2° bolus (after 10 minuti): 0.0025 mg / kg**

- Oral morphine (tablets): 10 – 30 – 60 – 100 mg PR / oral solution: 10 – 30 – 100 mg / 5 mL
- Histamine release !

# Fentanyl-1

- 0.1 mg / 2 mL vials for i.v. administration; rapid onset and very short half-life
- Peak in 5 min; half-life: 10 min

Dose (i.v. = intranasal; adults = children),

NO ADJUSTMENT IN HEPATIC OR RENAL INSUFFICIENCY:

**1° bolus: 1.5 mcg / kg**

**2° bolus (after 10 min): 0.75 mcg / kg**

Dose in the elderly:

**1° bolus: 0.75 mcg / kg**

**2° bolus (after 10 min): 0.35 mcg / kg**

- Side effects → avoidable with administration of a rapid bolus diluted in 0.9% saline solution



# Fentanyl-2

- Transdermal patch for constant analgesia
- Transdermal patch 12 mcg / h – 25 mcg / h – 50 mcg / h – 75 mcg / h - 100 mcg / h
- Titration with adjustment of 12 / 25 mcg / h - change patch every 72 h

Oral Morphine 24 h (mg/day)	Fentanyl t-dermal patch dose (mcg/h)
< 44	12
45 - 89	25
90 - 149	50
150 - 209	75
210 - 269	100
270 - 329	125
330 - 389	150
390 - 449	175
450 - 509	200
510 - 569	225
570 - 629	250
630 - 689	275
690 - 749	300

# Oxycodone

- Oral administration (dosing interval 12 h)
- Tablets 5 - 10 - 20 - 40 - 80 mg

Initial dose: 5 mg x 2 / day + on demand therapy with oral morphine (Oramorph 10 mg) max 4 / day

- Dose adjustment ( 5 mg) every 24 h if need for Oramorph > 2 / day
- 10 mg oral oxycodone = 20 mg oral morphine

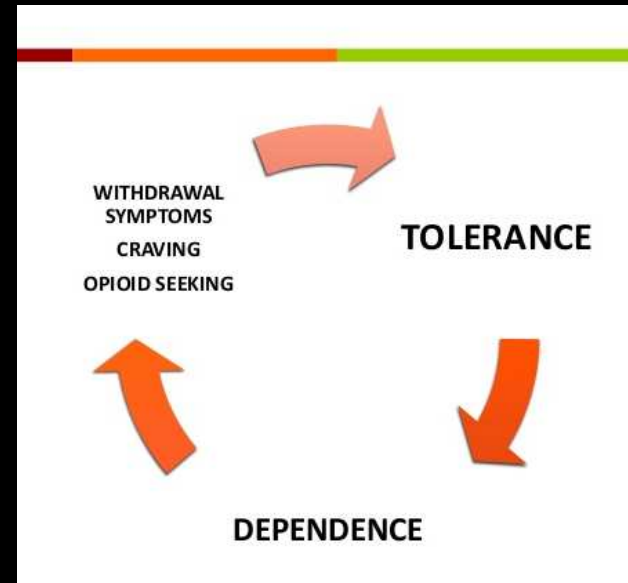
# Tolerance and dependence

## Tolerance

- Pharmacologic effect characteristic of opioids
- With regular use, opioids become less effective over time and tolerance develops
- Tolerance does not develop to pupil constriction and constipation
- Higher dose are needed to achieve the same effect

## Dependence

- Development of physiological / psychological adaptation in response to long term use
- A chronic , relapsing condition associated with physical changes in the brain due to frequent use
- Experience cravings and withdrawal symptoms when the effects of opioids begin to wear off



**Side effects**

# Acute opioid intoxication/overdose

## Signs and symptoms

Disruption of central control of peripheral sympathetic activity

Respiratory depression → apnea

Circulatory depression → hypotension

Constricted pupils (maybe dilated with meperidine)

Convulsions with meperidine and propoxyphene

Arrhythmias with propoxyphene

Pulmonary edema

Reduced reflexes

CNS depression

Drowsiness → sedation → coma

## Treatment

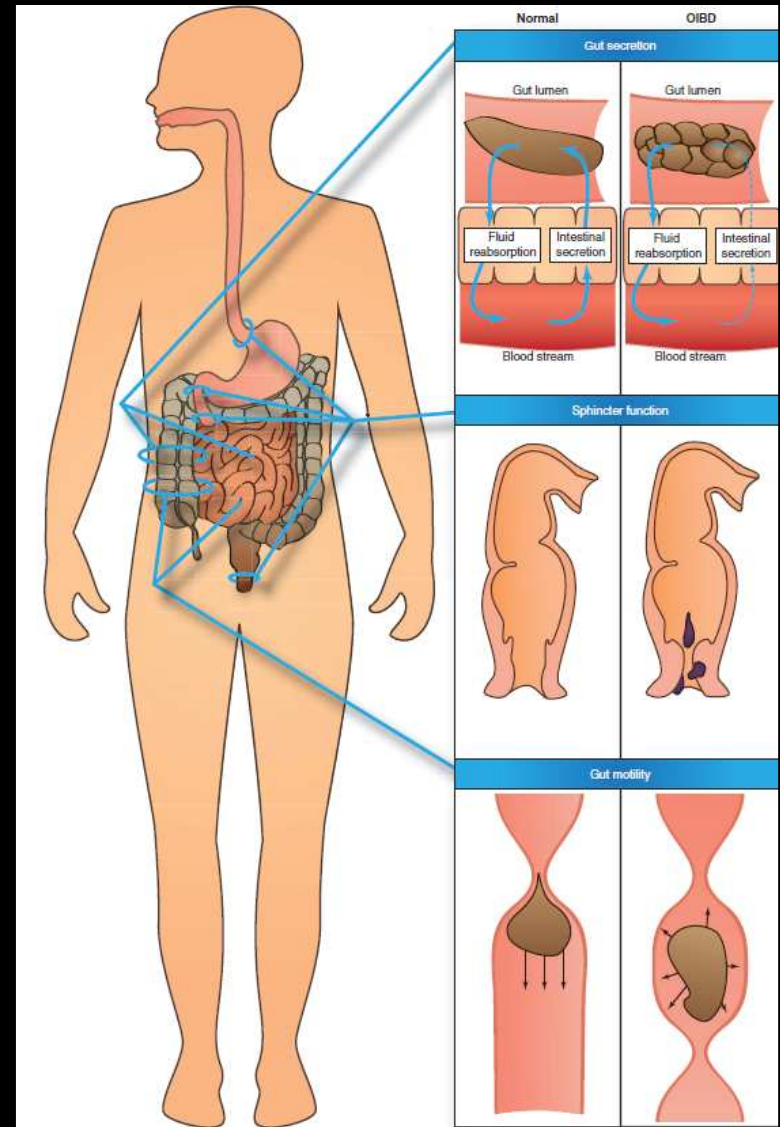
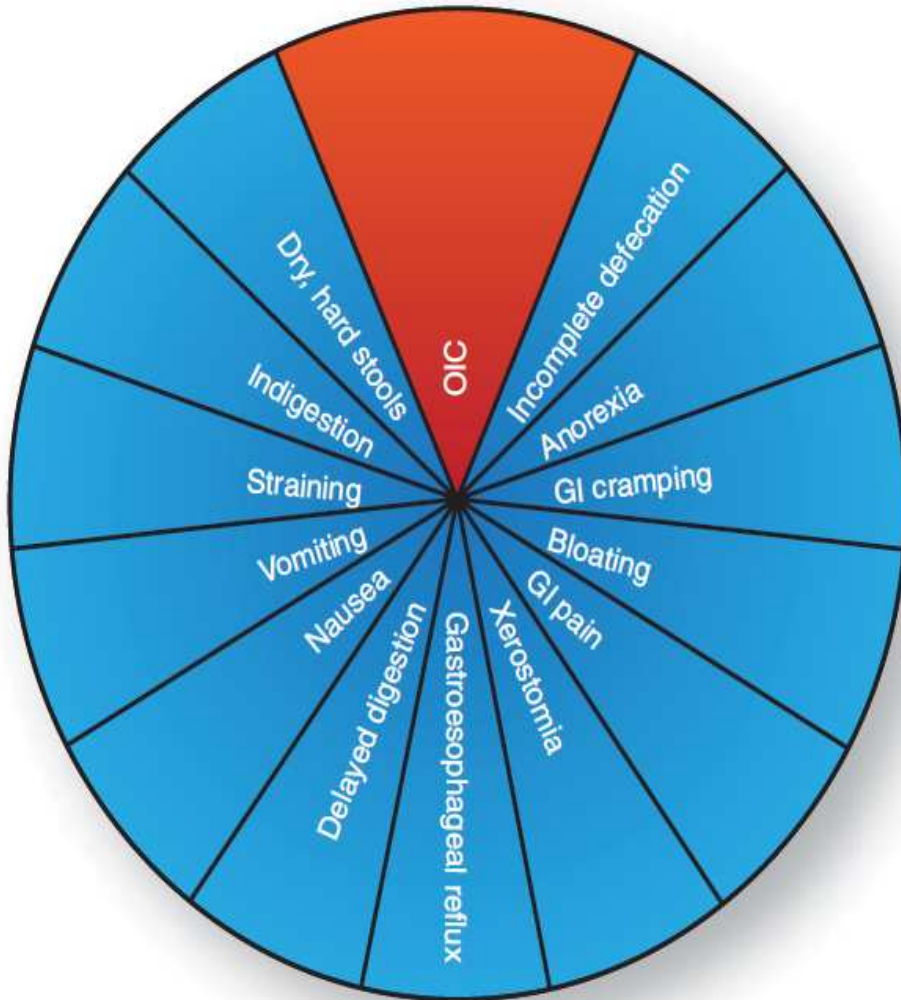
### Naloxone

0.4 mg intravenously and repeated as necessary

Short duration of action, 1-2hrs

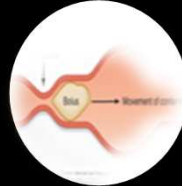
Give every 30mins until patient is stable

# Opioid induced bowel dysfunction



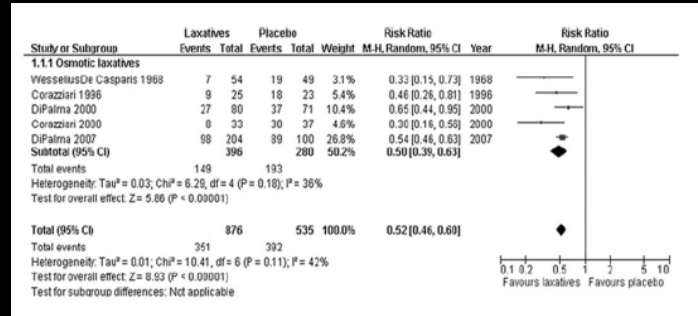
# PEG / Macrogol: (Almost) All you wanted to know in...

↓ transit  
(> left vs. right colon)



Corazziari E.S., et al., *Dig Dis Sci*  
1996; 41:1636-42

Global, long-term  
efficacy in constipation

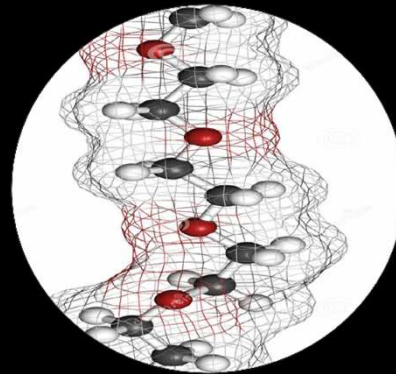


Ford AC & Suares NC.,  
*Gut* 2011;60:209-218

Binding water  
=  
Iso-osmotic effect



Schiller L.R., et al.,  
*Gastroenterology* 1988;94:933-41



1<sup>st</sup> line-therapy in many  
patient subtypes



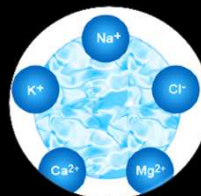
De Giorgio R., et al.,  
*Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;  
15:960-66

No major adverse events

Well tolerated  
(bloating, flatulence  
may occur)

Corazziari E.S., et al.,  
*Gut* 2000; 46: 522-526

PEG no electrolytes =  
PEG + electrolytes



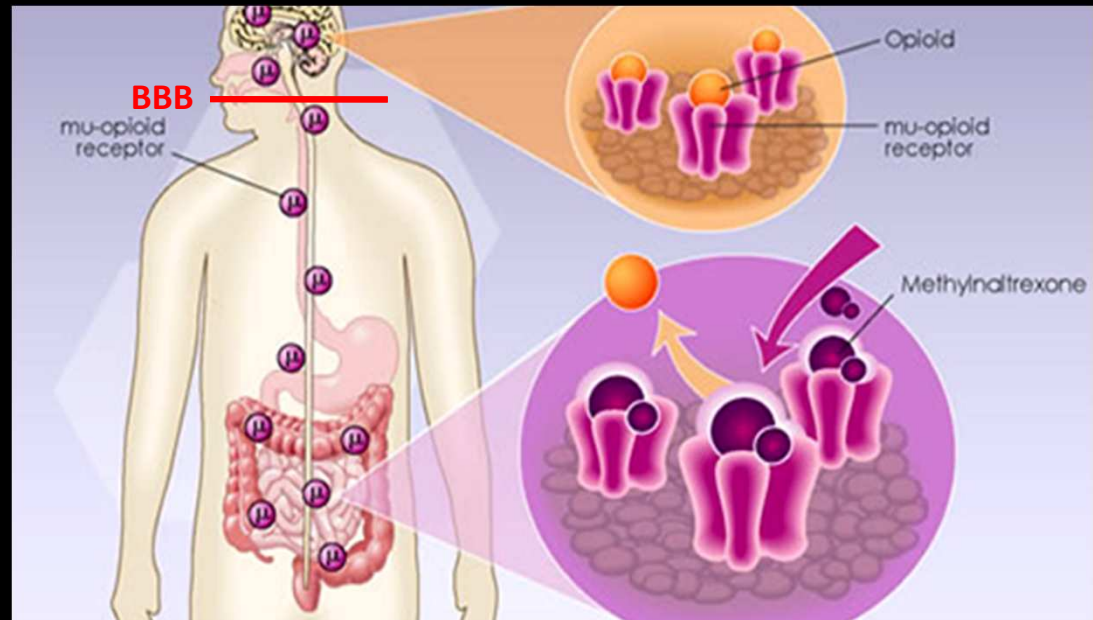
Seinela L., et al.,  
*Drugs Aging* 2009; 26:703-13

# Peripherally Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists (PAMORAs)

Currently available therapeutics:

**Methylnaltrexone (6 trials)\*; Alvimopan (4 trials); Naloxone (4 trials); Naloxegol (2 trials)**

- Antagonize peripheral constipating effect of opioids
- Restricted ability to cross BBB
- No effect on analgesia



*for review see: Camilleri M., et al., Neurogastroenterol Motil 2014;26(10):1386-95*

\* FDA approved

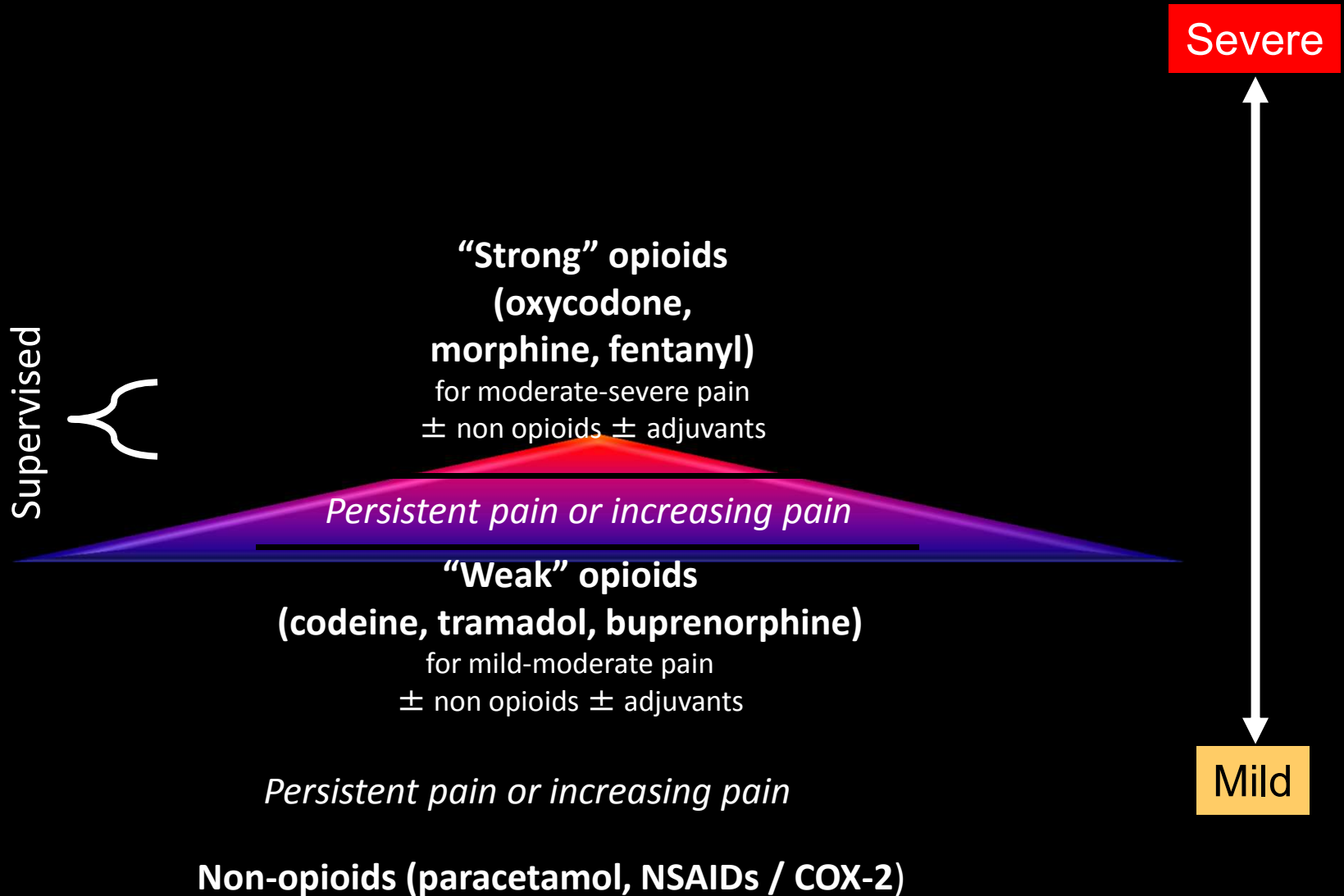


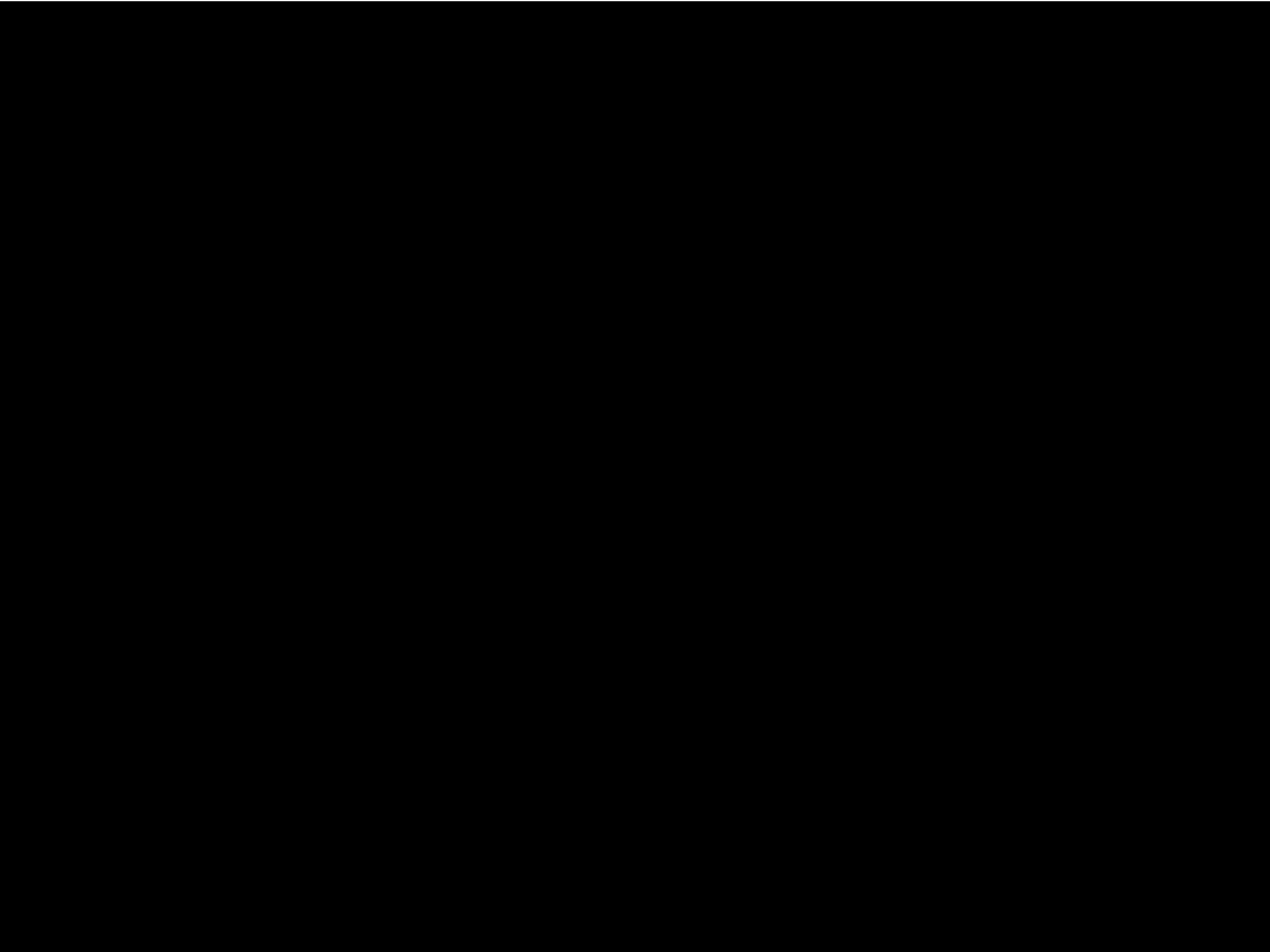
# Types of available prokinetics

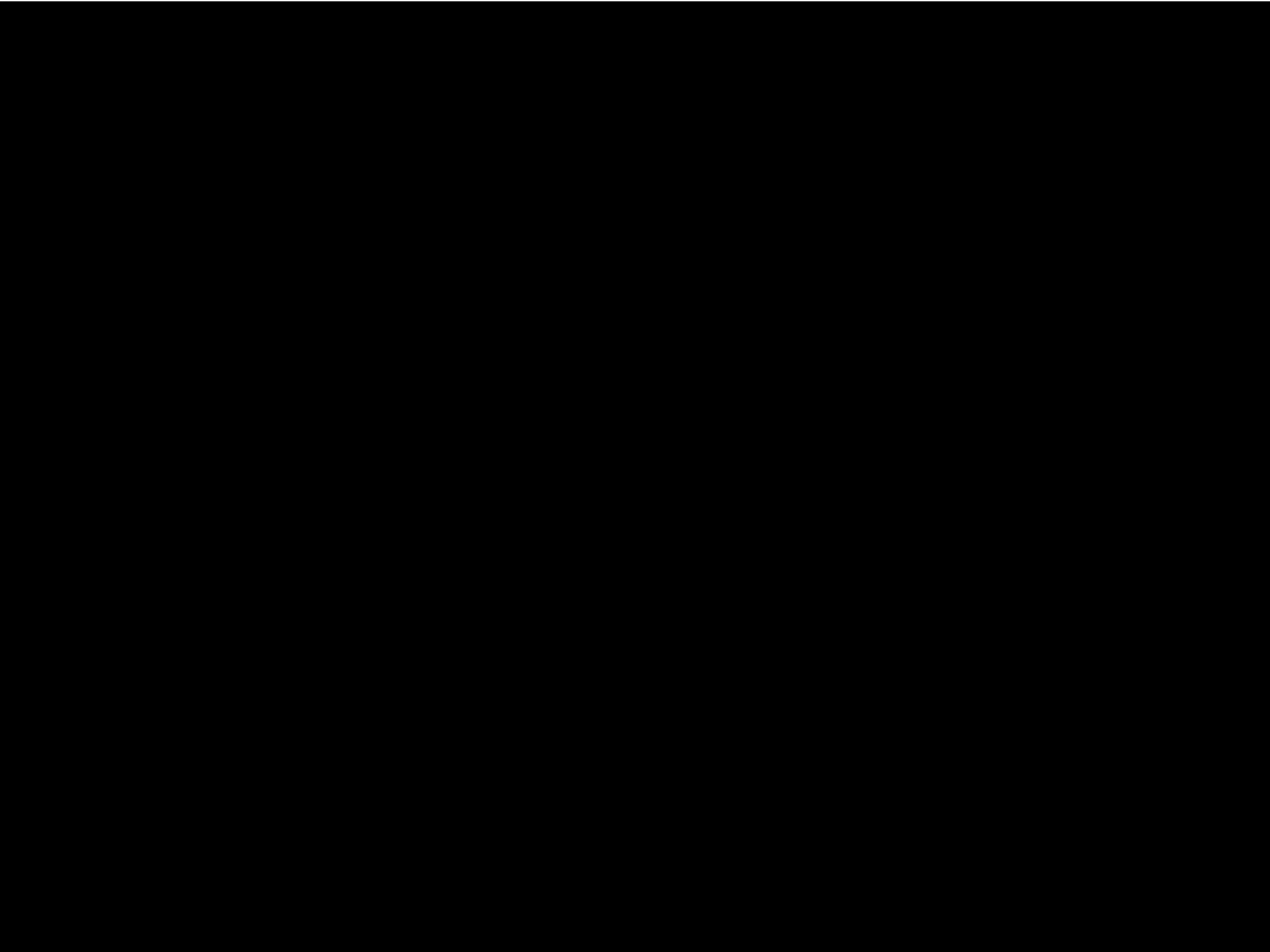
Drug	D <sub>2</sub> antag	5-HT <sub>4</sub> ago	5-HT <sub>3</sub> antag	Colinest Inib.	Mot R ago	Dominant Effect(s)
<b>Anticholinesterases</b>						
Neostigmine	-	-	-	+++	-	GI prokinetic
Pyridostigmine	-	-	-	+++	-	
<b>Antidopaminergic*</b>						
Domperidone	+++	-	-	-	-	Antiemetic; prokinetic (UGI)
<b>Antidopaminergic** serotonergic</b>						
Metoclopramide	+++	+	+	-	-	Antiemetic; prockinetic (UGI)
Sulpiride	+++	+	±	-	-	Antiemetic; prokinetic (UGI)
Clebopride	+++	?	?	-	-	Antiemetic; prokinetic (UGI)
Itopride	+++	-	-	++	-	Prokinetic (UGI)
<b>Serotonergic</b>						
Prucalopride	-	+++	-	-	-	Enterokinetic

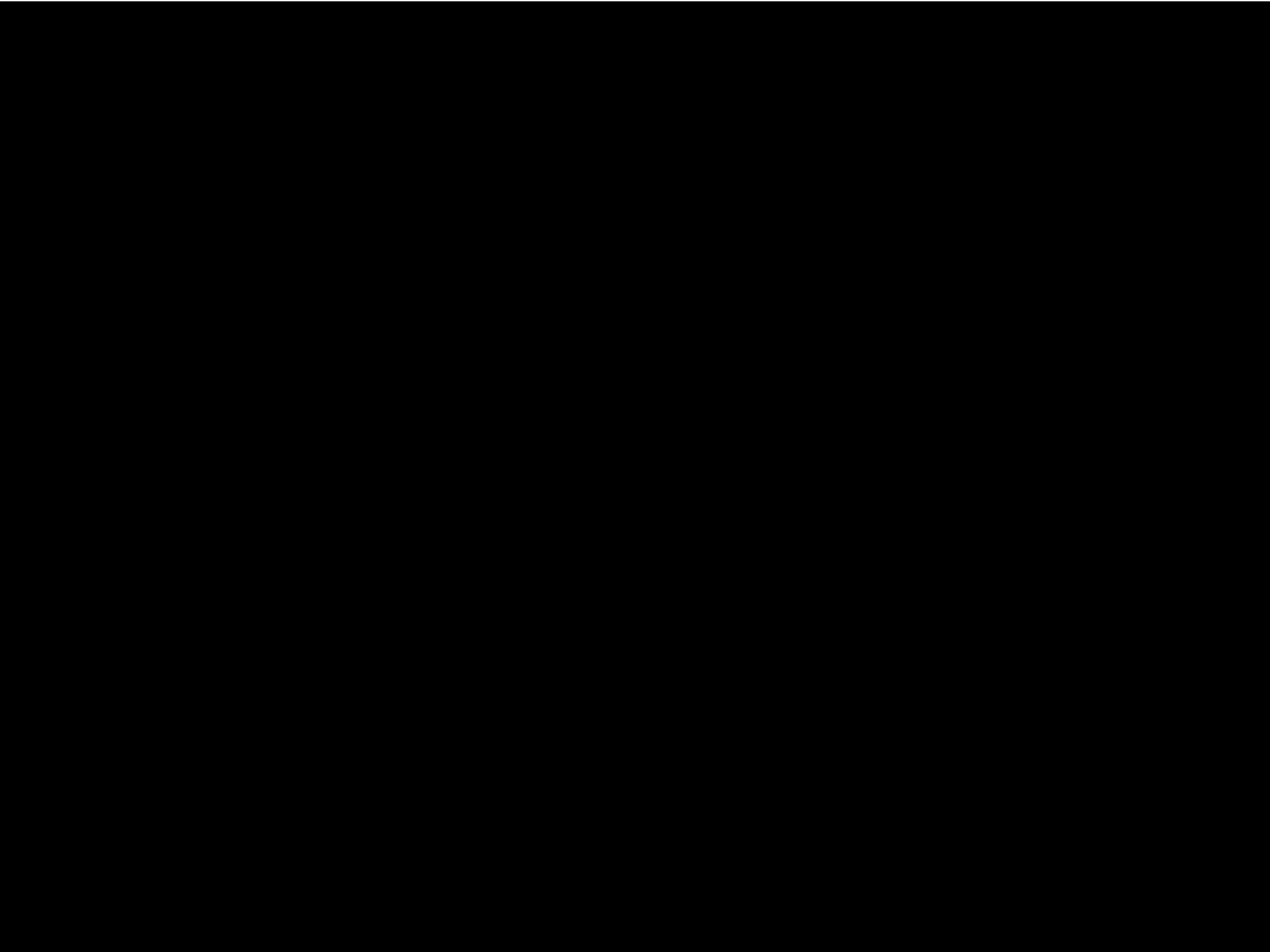
\* Butyrophenone derivatives; \*\* Benzimidazole derivatives

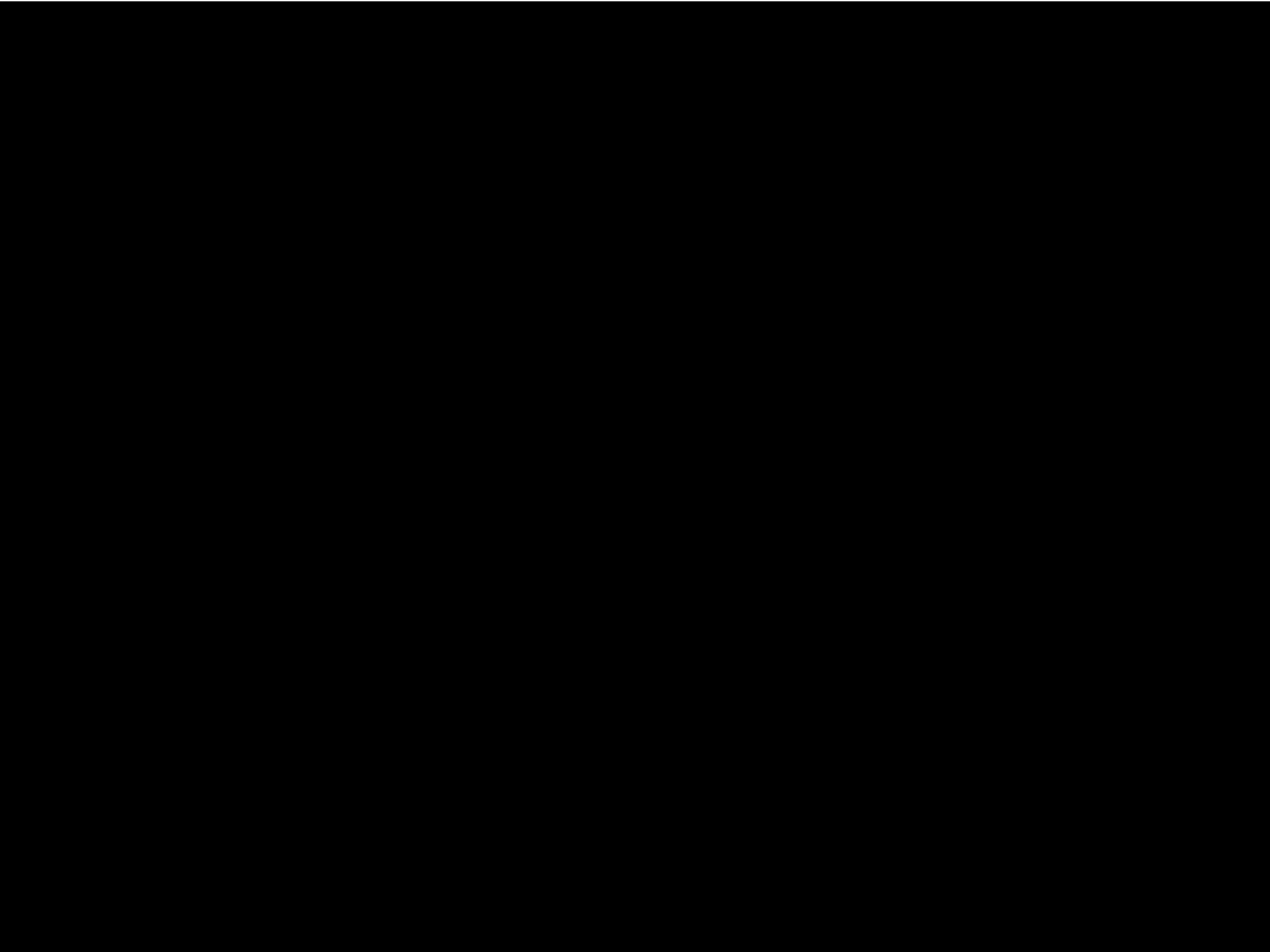
# WHO pain ladder

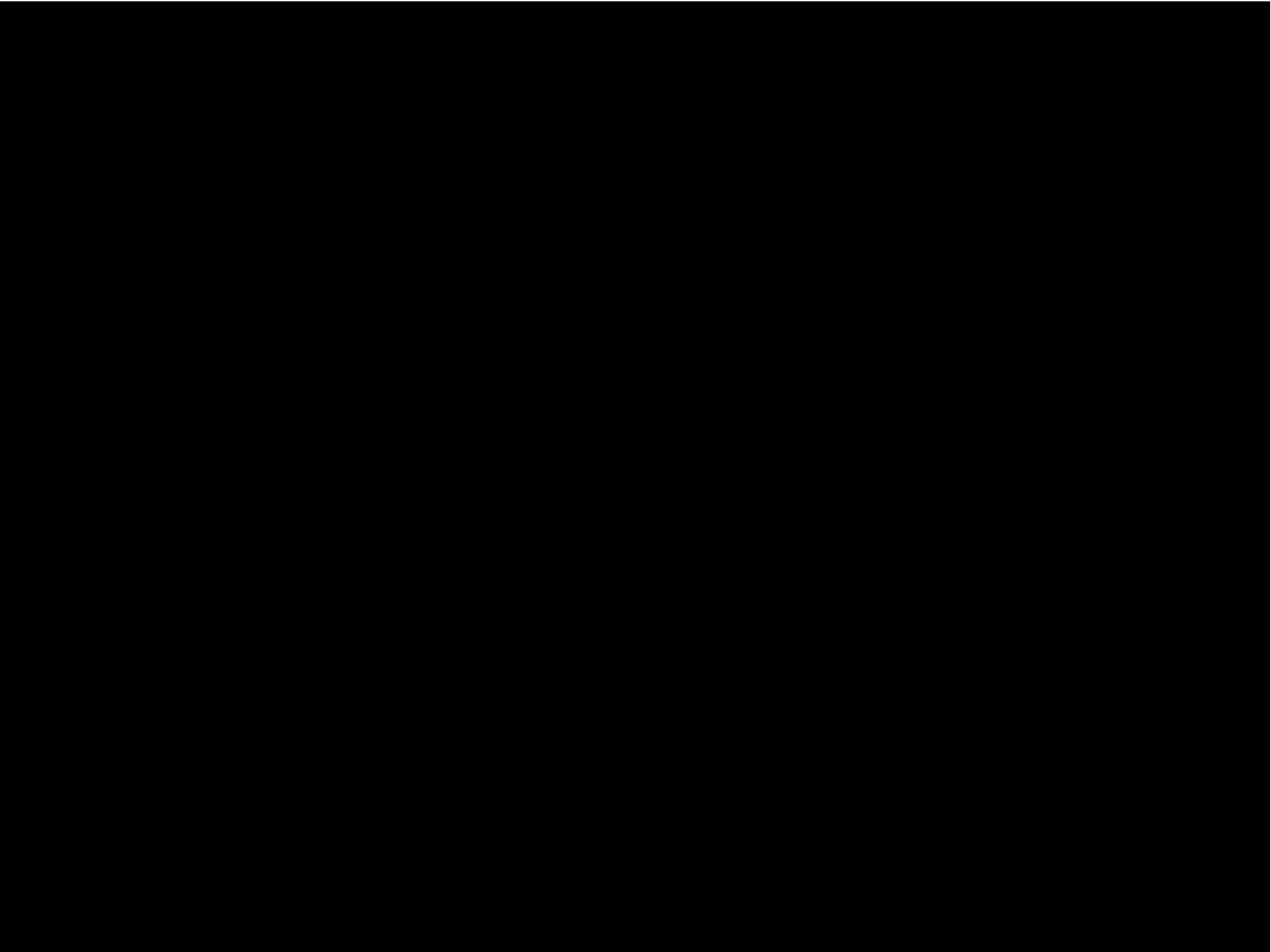


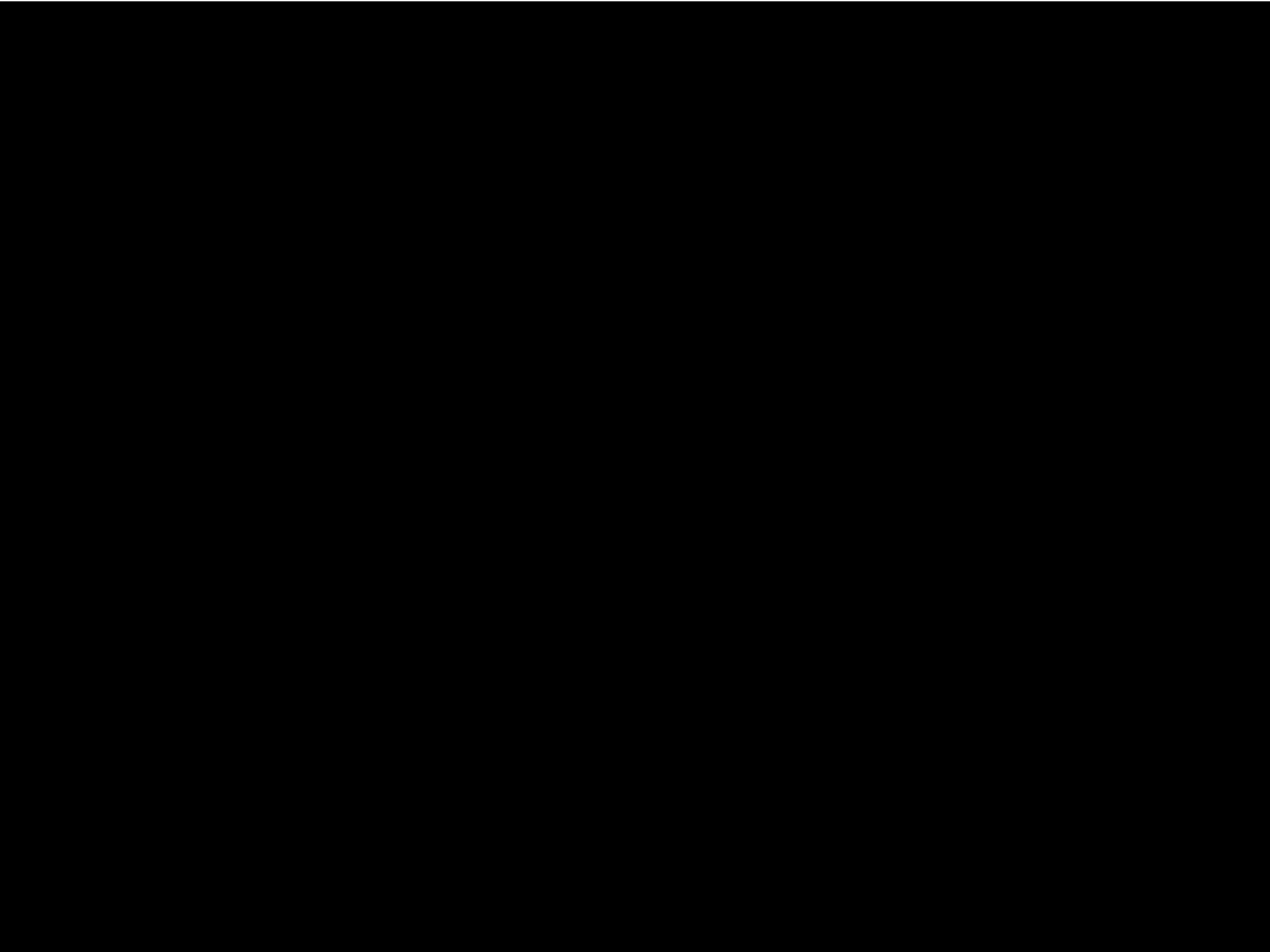




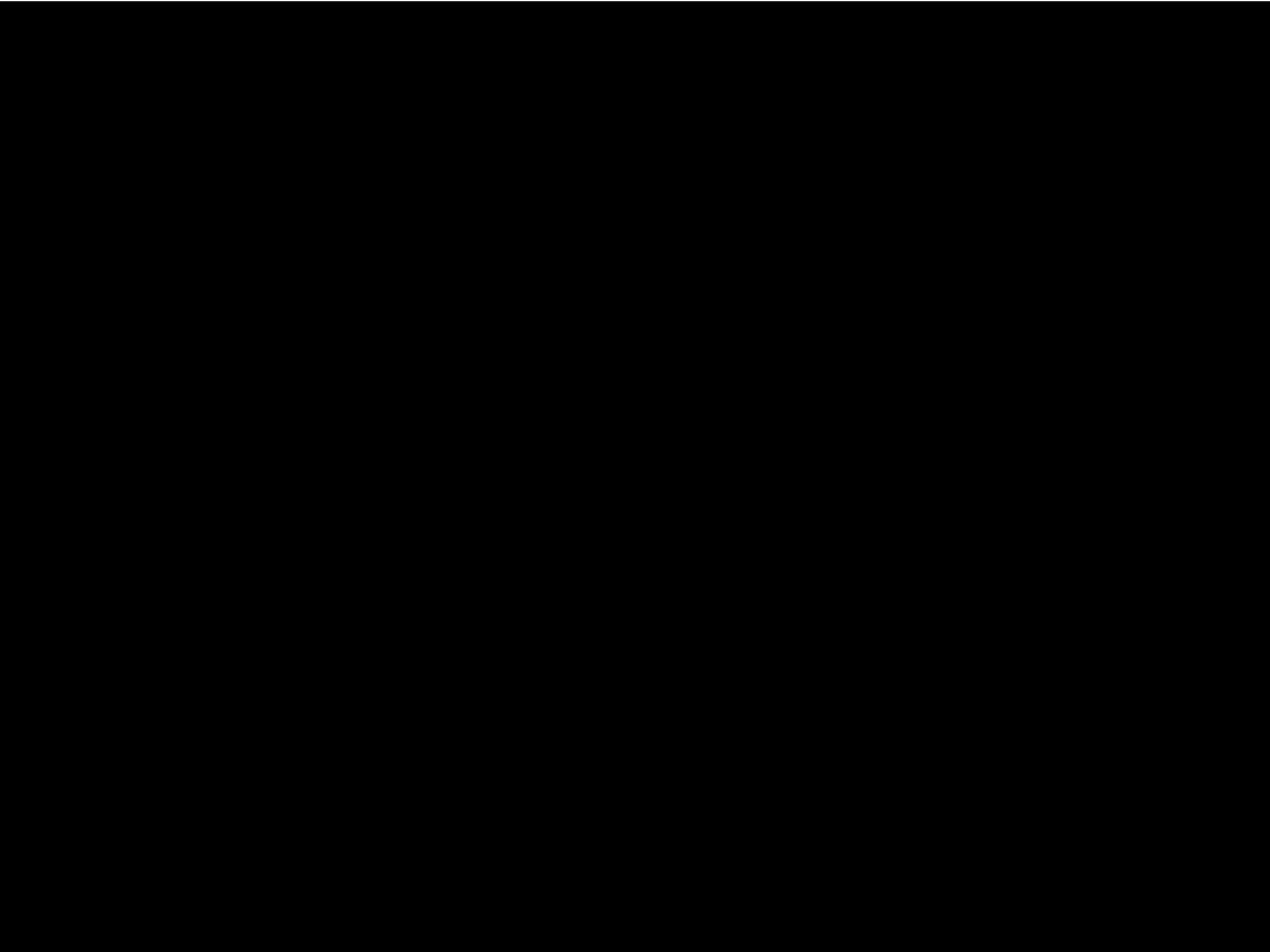


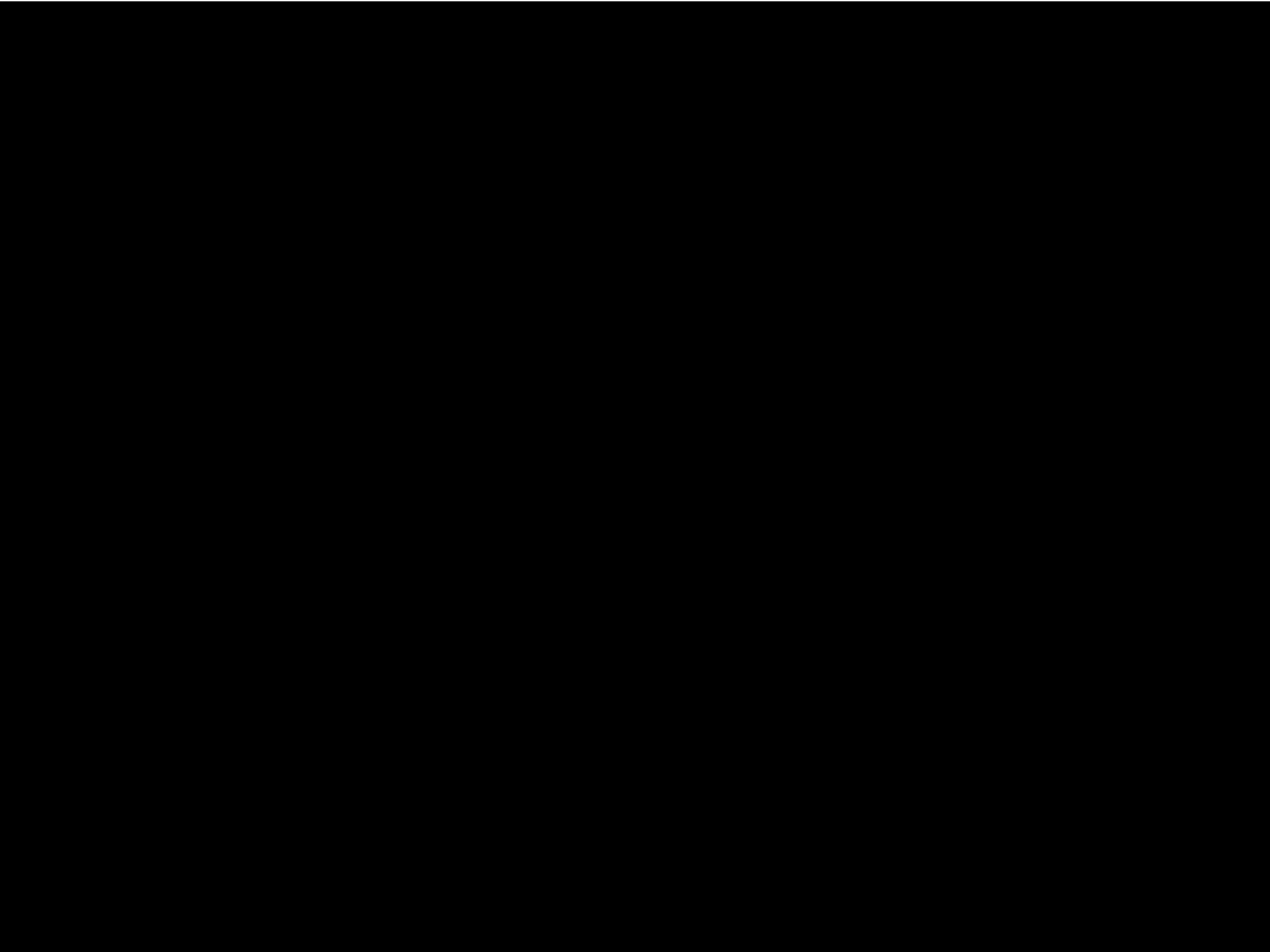












# Il valore dell'anamnesi (ανά μνεσις)...ma quale anamnesi ?

- **Anamnesi patologica prossima:**

Motivo del ricovero in PS, Reparto, della visita ambulatoriale, etc

Non sempre facile stabilire una netta separazione tra APR e APP...  
(sintomi direttamente riconducibili alla patologia pregressa)

**Sintomi !!!! Fondamentale chiedere:** quando ?  
come ? Acutamente o più gradualmente ?  
caratteristiche ? Continuo...o periodico ?  
intensità ?  
è in relazione con atti fisiologici ? Postura ?

Se il sintomo è il «dolore»: sede, irradiazione, caratteri, tipologia  
quando è comparso ? A digiuno ? Dopo  
aver mangiato

C'è febbre ?