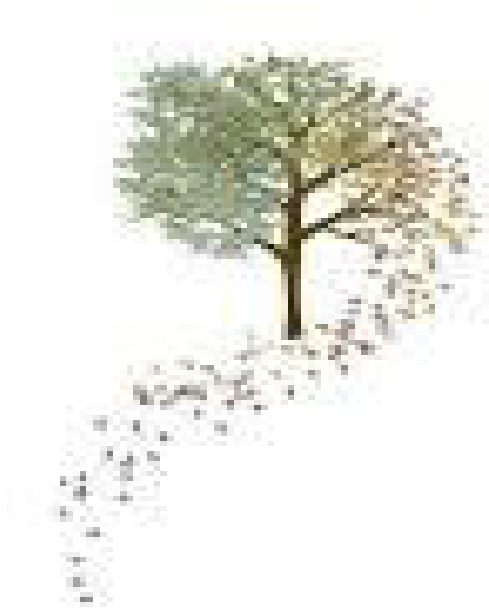


CUSIM: MANAGEMENTUL SIMPTOMELOR



CUSIM: Dr. A.Gavriliuc

PREVALENȚA SIMPTOMELOR ÎN CANCERUL AVANSAT

- Astenie 95%
- Durere 80%
- Inapetență/anorexie 80%
- Constipație 65%
- Dispnee 60%
- Insomnie 60%
- Greață/vărsături 50%
- Depresie 50%
- Confuzie/delir 45%
- Diaree 30%
- Secreții tract respirator 20%



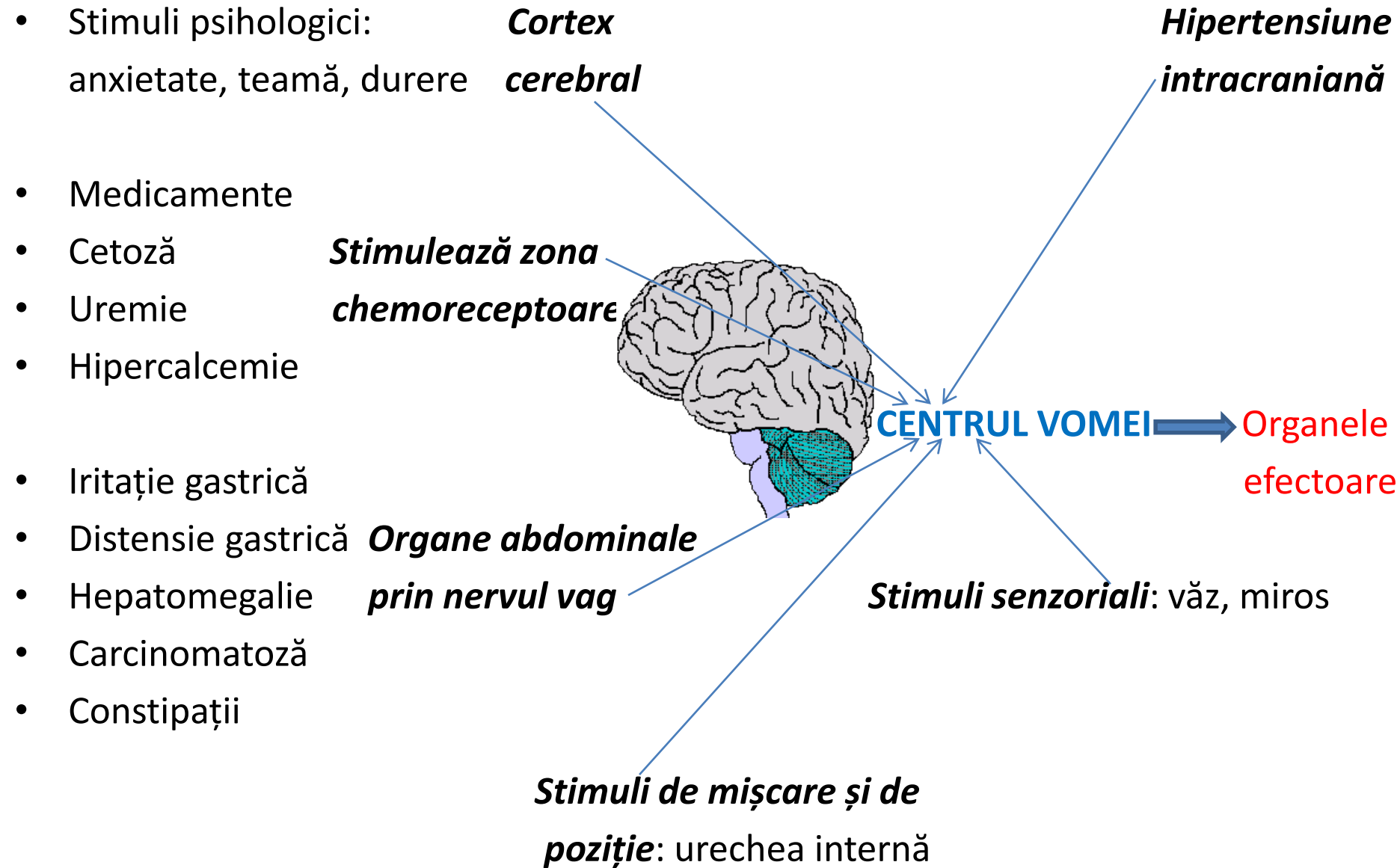


20 DE MEDICAMENTE ESENȚIALE ÎN TRATAMENTUL SIMPTOMELOR DIN CANCER

WHO – Essential Medicines in Palliative Care (April 2015)

Simptomul	Medicamentele
Anorexie	Dexametazona
Anxietate	Diazepam, Midazolam
Constipație	Senna, Lactuloza, Docusate sodium
Delir	Haloperidol
Depresie	Amitriptilina, Fluoxetina
Diaree	Loperamid
Dispnee	Morfina
Durere	Ibuprofen, Aspirina, Paracetamol, Codeina, Morfina
Fatigabilitate	Dexametazona
Greața și vărsături	Metoclopramid, Ondansetron
Secreții tract respirator	Hioscina butilbromid, Hioscina hidrobromid

FIZIOPATOLOGIA GREȚEI/VOMEI



CAUZELE GREȚEI/VOMEI DATORATE CANCERULUI (DIRECT ȘI INDIRECT)

- Irritația porțiunii superioare a tractului gastro-intestinal (ex: candidoza oro-faringiană)
- Hemoragia gastrică
- Obstrucția gastro-intestinală
- Constipația
- Hepatomegalia
- Hipertensiunea intracraniană
- Hipercalcemia
- Hiponatriemia
- Uremia
- Tusea
- Durerea necontrolată
- Anxietatea
- Efectul toxic al cancerului

CAUZE DATORATE TRATAMENTULUI

- Radioterapia (grețuri/vome *acute* postradioterapie – apar în următoarele 12-24 ore; *întârziate* – în următoarele 5 zile; *anticipatorii* – apar înainte de a începe cura de radioterapie ca memorie a curei anterioare).
- Chimioterapia (grețuri/vome *acute*, *întârziate* ori *anticipatorii*).
- Medicamente: opioide; antibiotice; anticonvulsivante; steroizi; digitalice; preparate cu fier; AINS; estrogeni; anticolinergice; teofiline.

Medicamentele pot induce greața prin diferite mecanisme:

- Iritarea tractului gastro-intestinal (ex: AINS)
- Stază gastrică (ex: anticolinergice)
- Stimularea zonei chemoreceptoare (ex: opioide)
- Eliberarea de 5HT₃ din celule enterocromafine din intestin (ex: citostatice)
- Alte cauze concurente: gastrita alcoolică; ulcerul gastric; tusea; infecțiile; uremia.

EVALUAREA

- Identificarea cauzei/cauzelor (la peste 1/3 pacienți sunt mai multe cauze de greață și vomă)
- Evaluarea greții și a vomei de efectuat separat
- Anamneza detaliată a modului manifestării vărsăturilor:
 - bruschețea debutului
 - modul în care se manifestă
 - factori declanșatori
 - antiemetice folosite până la momentul evaluării
- Întrebări referitoare la:
 - intervenții chirurgicale în regiunea abdominală
 - medicamente utilizate
 - reflux gastric sau sughiț
 - dispepsie
 - constipație
 - sete sau somnolență
 - disurie

HIPERCALCEMIA

- Creșterea calciului seric peste limita normală – **2,2-2,6 mmol/l**
- **Reprezintă o urgență metabolică deoarece în lipsa tratamentului conduce la deshidratare severă, insuficiență renală, comă, deces**
- Se întâlnește la 10-20% din pacienții cu cancer
- Până la 50% din pacienții cu mielom multiplu, cancer mamar, cancer bronhopulmonar non-small-cell, cancer renal
- Poate apărea și în lipsa metastazelor în oase
- Majoritatea pacienților care fac hipercalcemie au cancerul diseminat și 80% decedează în decurs de un an

HIPERCALCEMIA - TABLOU CLINIC

- Sete excesivă, polidipsie, poliurie —————> deshidratare
- Anorexie, greață, vărsături —————> deshidratare
- Constipație, dureri abdominale
- Astenie, confuzie
- Diminuarea reflexelor, convulsii, comă
- Bradicardie, aritmii
- ECG: prelungirea intervalului P-R; reducerea intervalului Q-T;
unde T largi

DOZAREA CALCEMIEI OBLIGATORIE!

TRATAMENTUL CAUZELOR REVERSIBILE ALE VOMEI

- Anxietate:
 - benzodiazepine (Diazepam; Midazolam)
 - neuroleptice (Haloperidol; Levomepromazină)
- Medicamente:
 - AINS recent administrate se întrerup și se administrează antisecretoarii și antiacide
 - Morfina – se administrează cu Metoclopramid sau Haloperidol
- Metastaze cerebrale (hipertensiune intracraniană):
 - glucocorticosteroizi în doze mari (Dexametazonă 16 mg/zi cu scădere peste 3-5 zile până la doza minimă eficientă)
 - diuretice osmotice (Manitol)
 - anticonvulsivante (Carbamazepină sau Clonazepam - la necesitate; se decide pentru fiecare pacient în parte)
 - radioterapie
- Candidoză orofaringiană:
 - medicație locală (Nistatin suspensie; Clotrimazol; Miconazol)
 - medicație sistemică (Ketoconazol; Fluconazol)

TRATAMENTUL CAUZELOR REVERSIBILE ALE VOMEI

- Constipație foarte severă: laxative; clisme evacuatorii
- Tuse (vomă după accese de tuse cu greață puțină): antitusive; antibiotice
- Hipercalcemie:
 - hidratare parenterală cu ser fiziologic 2-3 litri pe zi ± diuretic de ansă (Furosemid) după ce am hidratat pacientul
 - bifosfonații (tratament de elecție) – Clodronat de sodiu, perfuzie (1500 mg în 500 ml sol. fiziologică); Pamidronat, perfuzie (90 mg în 500 ml sol. fiziologică); Acid zolendronic
 - calcitonină (efect rapid în 2-4 ore) – 100-200 UI intramuscular sau subcutanat la 12 ore, apoi se continuă cu 100 UI pe zi
 - corticoterapie pentru hipercalcemia din hemopatii maligne (Prednisolon 50 mg pe zi timp de 3 zile, apoi se scade treptat)

Administrarea orală este eficientă pentru prevenirea senzației de greață sau pentru tratamentul grețurilor ușoare.

Administrarea pe cale rectală sau injectabilă este recomandată pentru controlul grețurilor cu vomă.

Calea subcutanată se recomandă pentru o combinație de antiemetice în cazul vărsăturilor intractabile.

CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR UTILIZATE ÎN CONTROLUL GREȚEI ȘI AL VOMEI

Zone de acțiune acceptate	Tipul	Exemplu
<i>Sistemul nervos central</i> Centrul vomei	Anticolinergic Antihistaminic - anticolinergic Antagonist 5HT ₂	Scobutil fenotiazine: Clorpromazină, Proclorperazină (Emetiral) Levomepromazină
<i>Sistemul nervos central</i> Zona chemoreceptoare	Antagonist dopaminergic D ₂ Antagonist 5HT ₃	Haloperidol, fenotiazine: Proclorperazină (Emetiral), Metoclopramid Ondasetron (Zofran)
<i>Sistemul nervos central</i> Cortexul cerebral	Benzodiazepină Corticosteroid	Lorazepam, Diazepam Dexametazonă
<i>Tractul gastro-intestinal</i> Prokinetic	Agonist 5HT ₄ Antagonist dopaminergic D ₂	Metoclopramid Metoclopramid, Domperidon
<i>Tractul gastro-intestinal</i> Antisecretor	Anticolinergic Analog al somatostatinei	Scobutil Octreotid
<i>Blocarea receptorilor 5HT₃ vagali</i>	Antagonist 5HT ₃	Ondasetron (Zofran)
<i>Antiinflamatoare</i>	Corticosteroid	Dexametazonă

SFATURI ÎN CONTROLUL GREȚEI/VOMEI

- Calea orală de administrare a medicamentelor este eficientă doar profilactic!
- După 24 ore de administrare parenterală la simptom controlat (dacă situația permite) se trece la administrarea *per os*
- Asigurați-vă că antiemeticul este dat regulat: administrarea la nevoie nu va controla niciodată greața sau vărsătura
- Folosiți doza potrivită și calea de administrare potrivită înainte de a schimba la alt antiemetic
- Dacă primul medicament este ineficace folosiți unul din linia a doua
- Evitați utilizarea a două medicamente din același grup sau la care se sumează potențialul toxic
- Utilizați combinații de medicamente cu mecanism diferit: acțiune pe zona chemoreceptoare + acțiune direct pe stomac
- Nu folosiți anticolinergicele cu prokinetice deoarece se antagonizează (combinația Metoclopramid + Scobutil este inacceptabilă)
- Luați în considerare și metodele nemidecamentoase: îndepărtarea mirosurilor, alimentelor emetizante; acupunctura; relaxare *etc.*

ANOREXIA ȘI CAȘEXIA ÎN CANCER

- **Anorexia** – pierderea dorinței de a mânca
- **Cașexia** – proces multifactorial ce constă în atrofia musculaturii scheletale și reducerea țesutului adipos care duc la scădere progresivă în greutate
 - ”sindrom metabolic complex asociat bolii subiacente, caracterizat prin pierderea masei musculare cu sau fără pierderea masei adipoase”

W. J. Evans, J. E. Morley, J. Argil'es et al., "Cachexia: a new definition," *Clinical Nutrition*, vol. 27, no. 6, pp. 793–799, 2008.

Din greacă: cașexia – ”stare proastă” (kakos – proastă, deteriorată; hexia – stare, condiție)

“.....Umerii, claviculele, pieptul și coapsele se topeau. Această boala este fatală...”

Hipocrates (460-370 î.e.n)

CAUZELE ANOREXIEI

Cauze reversibile:

- Simptome necontrolate: durere, constipație, greață etc.
- Cauze metabolice: hipercalcemie, uremie
- Probleme ale cavității bucale: xerostomie, candidoză bucală
- Medicamente: care produc greață, iritante gastrice sau cele care întârzie evacuarea gastrică (citostatice, Digoxina, antibiotice)
- Anxietate, depresie
- Probleme spirituale

Cauza ireversibilă:

- Boala canceroasă în sine

ABORDĂRI TERAPEUTICE ÎN ANOREXIE

Măsuri generale

- Tratarea cauzelor reversibile: controlul simptomelor; revizuirea medicației.
- Explicații oferite pacientului și familiei despre cauze și despre necesarul energetic redus al acestor bolnavi.
- Sfaturi dietetice: alimente în cantitate mică, la cerere, pe gustul bolnavului, cu valoare calorică mare, prezentate agreabil. **Nu se forțează pacientul să mănânce.**
- Băuturi alcoolice în cantitate mică, înainte de masa principală. Contraindicate la pacienții cu istoric de alcoolism, confuzie, ulcer gastric, posibile interacțiuni medicamentoase.
- Continuarea activității fizice pe cât posibil.

Tratament medicamentos

- Corticoterapie orală: **Dexametazonă** 4 mg pe zi o săptămână, apoi 2 mg pe zi sau **Prednisolon** 15-30 mg pe zi.
Se întrerup după 2 săptămâni deoarece își pierde eficiența.
- Hormonoterapie: **Megestrol acetat** 160 mg pe zi sau **Medroxiprogesteron** 100-200 mg pe zi.
- Vitamine: au eficiență îndoielnică.

TABLOUL CLINIC AL CAȘEXIEI

- Oboseală fizică (nu doar emoțională sau cognitivă)
- Sesizarea problemelor cu apetitul și alimentația
- Pierderea în greutate
- Pre-cașexie: scădere în greutate cu $< 5\%$ în ultimele 6 luni; anorexie; modificări metabolice
- Cașexie - scădere în greutate cu $\geq 5\%$ în ultimele 6 luni **sau** $IMC < 20$ și scădere în greutate cu $> 2\%$ în ultimele 6 luni **plus** 3 din următoarele 5:
 - 1) anorexie (aport alimentar < 1500 kcal/zi sau $< 70\%$ din aportul uzual)
 - 2) scăderea forței musculare
 - 3) fatigabilitate
 - 4) scăderea țesutului adipos
 - 5) anomalii biologice: markerii de inflamație crescuți ($PCR > 5,0mg/l$; $IL6 > 4pg/ml$); anemie - $Hb < 12g/dl$; albumine serice $< 3,5 g/dl$
- Cașexie refractară: grade diferite de cașexie, **însă** boala este refractară la tratament anti-cancer; status de performanță scăzut (ECOG 3 sau 4); pronostic < 3 luni

ABORDĂRI TERAPEUTICE ÎN CAȘEXIE

- Controlul tumorii: încetinirea progresului / activității
- Optimizarea aportului nutrițional (propriile obiceiuri; suplimente nutritive orale; educația pacientului și familiei lui)
- Creșterea activității fizice, menținerea ei
- Medicație anti - cașexie (curând)
- Intervenții uzuale în cașexie oferite de echipe multiprofesionale - necesare pentru obținerea unor rezultate la pacienții cu cașexie refractară
- Evaluați și îmbunătățiți aportul de calorii și proteine (hrană bogată în calorii pe cantitate mică)
- Verificați și creșteți frecvența meselor zilnice: "împuterniciți-i" pe pacienți să-și schimbe obiceiurile zilnice
- Acces facil la alimentație; ambient agreabil; sugerați pacienților să se odihnească înainte de masă; recomandați servirea mesei în altă încăpere atunci când pacientul este mobil
- Mesele reci sunt de ales în cazul grețurilor, vărsăturilor

SOLUȚII DE NUTRIȚIE ENTERALĂ

- Standard sau speciale, adaptate în funcție de patologie
- Normocalorice (1 kcal/ml) sau hipercalorice (> 1 kcal/ml)
- Cu sau fără aromă
- Cu sau fără fibre (5-10-20 g/flacon)
- Îmbogățite cu ulei de pește
- Îmbogățite cu ulei cu catenă ramificată



SOLUȚII DE NUTRIȚIE PARENTERALĂ

- Soluții standard de aminoacizi: Aminoven 5%, Aminoven 10% - singurele soluții de aminoacizi ce conțin taurina
- Soluții speciale de aminoacizi: pentru pacienții cu suferințe hepatice, renale
- Soluții de carbohidrați: Glucoză 5%, 10%
- Emulsii lipidice: conținut energetic ridicat; de preferință împreună cu soluții de aminoacizi și de carbohidrați pentru nutriție completă
- Pungi bicamerale ce conțin într-un compartiment soluția de aminoacizi și în cel de-al doilea – soluția de glucoză cu electroliți
- Pungi tricamerale ce conțin: soluția de aminoacizi + soluția de glucoză cu electroliți + emulsia lipidică
- **Notă:** Alimentația parenterală nu îmbunătățește apetitul sau prognosticul, nu crește greutatea corporală și nu este indicată ca tratament al anorexiei



AGENȚII FARMACOLOGICI ÎN CAȘEXIE

- **Corticosteroizii:** îmbunătățesc anorexia și fatigabilitatea; nu influențează scăderea în greutate sau aportul caloric; sunt bine tolerați, dar efectul lor este de scurtă durată (**Dexametazonă** 4 mg/zi sau **Prednisolon** 15-30 mg/zi 2 săptăm.)
Atenție! Depun grăsime și scad forța musculară pe centuri; inhibă activitatea prostaglandinelor; micșorează sinteza IL-1 și TNF.
- **Insulina:** mărește depunerea grăsimilor și aportul de carbohidrați.
- **Adenosin-trifosfatul:** stabilizează pierderea în greutate și crește aportul energetic.
- **Hormonii:** **Megestrol acetat** 160 mg/zi sau **Medroxiprogesteron** 100-200 mg/zi – îmbunătățesc apetitul și aportul caloric. Necesită deosebită atenție în tumorile dependente de hormoni; pot induce tromboze venoase profunde; creșterea în greutate poate fi din retenția de apă, fără efect pe musculatura scheletală.
- **Melatonina:** îmbunătățește creșterea în greutate.
- **AINS:** reduc markerii inflamației; reduc consumul energetic; mențin masa adipoasă.
- **Anamorelin:** în studii clinice.