

Prurido: do etiopatogenia às estratégias diagnósticas e terapéuticas

Pruritus: from Etiopathogenia to Diagnostic and Therapeutic Strategies

Ricardo Vieira, Américo Figueiredo

Serviço de Dermatologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

Correspondencia:

Ricardo Vieira

Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Praceta Professor Mota Pinto. 3000-075 Coimbra. Portugal.

Tel.: +351 239 400 420. Fax: +351 239 400 490. e-mail:ricardovieira@aeiou.pt

Resumo

Prurido é o sintoma mais frequente dos doentes observados pelos dermatologistas. Apesar de estar muitas vezes relacionado com a presença de determinada dermatose, também pode aparecer no doente sem lesões cutâneas, traduzindo uma dermatose subclínica, uma doença interna, um distúrbio neuro-psiquiátrico e até uma iatrogenia medicamentosa.

Os autores procuram, após focar os aspectos fisiopatológicos e etiológicos principais, abordar a investigação diagnóstica e a estratégia terapêutica do doente com prurido, com particular atenção ao prurido difuso sem lesões cutâneas.

Palavras-chaves: prurido, mediadores de prurido, doenças cutâneas pruriginosas, doenças sistémicas pruriginosas.

Summary

Itch is the most common complain of patients observed by dermatologists. It is often related with a particular dermatosis but it can also be present at the patient without skin lesions. In the latter, an underlying disease such as a subclinical dermatosis, an internal disease, a neuropsychiatric condition or even a drug-induced disturb may be found.

After few considerations about main physiopathologic and etiologic aspects, the diagnostic investigation and treatment strategies are exposed with a particular focus in the generalized pruritus without skin lesions.

Key words: pruritus, mediators of itch, itching skin diseases, itching systemic diseases.

Prurido pode definir-se como a sensação desagradável, referida de modo localizado ou difuso à pele ou às semi-mucosas, caracterizada por conduzir ao desejo de se coçar, podendo estar ou não associada à presença de lesões cutâneas[1,3].

Etiopatogenia

Apesar dos avanços da neurofisiologia, da bioquímica e da biologia molecular terem contribuído para um melhor conhecimento das vias neurais e da miríade de mediadores que podem intervir na sensação pruriginosa, os mecanismos fisiopatológicos do prurido são ainda genericamente mal compreendidos.

Receptores, vias neurais e percepção central do prurido

Os receptores cutâneos responsáveis pelo prurido consistem em terminações nervosas livres localizadas ao nível da derme subepidérmica da pele e semi-mucosas. Estas terminações são quase todas originadas em neurônios quimio-sensitivos pertencentes a uma subpopulação de fibras do tipo C, amielí-

nicas, que parecem ser funcionalmente distintas, sendo sensíveis à histamina e a outros pruritogénicos, mas insensíveis a estímulos mecânicos[2]. No entanto, sabe-se pela experiência que estímulos mecânicos discretos aplicados de forma apropriada (por exemplo, um inseto que se move sobre a pele) desencadeiam prurido, pelo que se pode admitir o recrutamento de uma subpopulação de neurônios mecano-sensitivos na indução de algumas formas de prurido[3].

Muitos investigadores acreditaram que o prurido seria uma subqualidade de sensação algílica, resultante de estímulos insuficientemente intensos para serem percebidos como dor. Apesar de alguns pontos em comum, como o tipo de receptores e vias de transmissão medular, há vários argumentos que se opõem a essa suposição[1,3]: o tipo de resposta desencadeada (retirada para a dor e coçar para o prurido), a ação diferencial dos opiáceos (inibem a dor e agravam o prurido), a possibilidade de ambas as sensações poderem coexistir na mesma área anatómica e, conforme especulado por alguns, a distribuição mais superficial das fibras sinalizadoras de pru-

rido3. Por estes factos, dor e prurido são modalidades sensoriais independentes.

As fibras aferentes entram na medula espinhal maioritariamente pelas raízes dorsais e os seus corpos celulares localizam-se nos gânglios espinhais (gânglio de Gasser para a face). Terminam em sinapse com interneurónios da substância cinzenta dos cornos medulares posteriores, enviam fibras que decussam através da comissura cinzenta e ajudam a formar o feixe espinhotalâmico anterolateral do lado oposto. Algumas dessas fibras chegam ao tálamo enquanto outras se distribuem pela substância reticulada e a região tectória[1,3]. Alguns investigadores atribuem a fibras do tipo A um papel na transmissão de sensações particularmente intensas de prurido, sendo conduzidas através dos cordões posteriores da medula e atingindo a área somestésica cortical após sinapse nos núcleos gracilis e cuneatus, decussação no lemnisco medial e união sináptica a neurónios talâmicos[1,3].

A existência de um centro do prurido no sistema nervoso central (SNC) é controversa, embora apoiada por várias experiências no animal e pela observação de que lesões do SNC podem conduzir a prurido intratável[1,3]. Não é lícito, no entanto, menosprezar as influências psicológicas (ansiedade, excitação, atenção, etc.) que podem modificar a percepção do prurido[1,3]. Com efeito, a mesma intensidade de estímulos indutores de prurido pode ser percebida de modo distinto e com intensidades variáveis quando aplicados a diferentes indivíduos.

Substâncias mediadoras do prurido

Há múltiplas substâncias endógenas e exógenas que, introduzidas na pele, induzem prurido (mediadores de prurido). Presume-se que actuem sobre as fibras nervosas deflagrando a sucessão de eventos que levam à percepção de prurido ao nível do SNC. A histamina, o protótipo dos mediadores químicos do prurido, foi a primeira a ser identificada, descrevendo-se posteriormente muitos outros mediadores cuja verdadeira importância fisiopatológica ainda se desconhece. Alguns actuam por estimulação dos receptores de prurido ou por acção directa ao nível central. Todavia, a maior parte parece agir indirectamente induzindo a libertação de outros mediadores, principalmente de histamina[4].

Quando a histamina é administrada por via intra-epidérmica ou introduzida na derme superficial em quantidades mais pequenas do que 10 µg e em volumes inferiores a 0,1 ml, induz prurido após latência de 20 a 50 segundos[4]. Além disso, conduz à tripla reacção descrita por Lewis em 19275. A sua acção depende da ligação a receptores H1, já que os receptores H2 não foram demonstrados na pele[4].

A serotonina por si só não parece ser uma substância pruritogénica relevante. As catecolaminas adrenalina e noradrenalina também não parecem ter um papel importante na mediação do prurido[1,4].

As proteases (tripsina, quimotripsina, papaína, calicreína,

endopeptidase termolábil da planta Mucuna pruriens - mucunaína, etc.) e as cininas são pruritogénicos importantes ao induzirem a libertação de histamina ou ao estimularem as terminações nervosas receptoras[1,4].

Vários neuropeptídeos se perfilam como mediadoras de prurido. A substância P, por exemplo, é um potente libertador de histamina e o prurido por ela induzido é aliviado pelos anti-histamínicos. A acção antipruriginosa da capsaicina, particularmente na notalgia parestésica, parece dever-se à depleção de substância P[1,4]. O peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), a endotelina, a neurotensina, o peptídeo intestinal vasoactivo (VIP), a secretina e a bombesina são outros neuropeptídeos que parecem ter alguma importância.

A morfina e os opióides endógenos (encefalinas e endorfinas) são mediadores de prurido não só por induzirem libertação de histamina mas também por acção directa nos centros nervosos (os anti-histamínicos não são eficazes no prurido causado pela injeção intratecal de morfina)[1,4].

As prostaglandinas PGE2 e PGH2 são pruritogénicas por induzirem libertação de histamina. Já a PGE1 parece possuir acção pruritogénica directa[1,4]. Os outros metabolitos do ácido araquidónico (tromboxano, prostaciclinas e leucotrienos) não têm um papel bem estabelecido.

A acção das citocinas no prurido não é muito clara, mas a actividade da ciclosporina nalgumas formas de prurido deixa anotar a possibilidade de intervenção destas substâncias[4].

Há, ainda, uma grande quantidade de mediadores exógenos de prurido, provenientes do mundo vegetal e animal, particularmente dos invertebrados como os insectos e os ácaros.

Prurido relacionado com doenças cutâneas

Em virtude da localização superficial das terminações nervosas livres receptoras do prurido, as dermatoses com envolvimento importante da transição dermo-epidérmica, como o líquen plano (Fig. 1), o penfigoide bolhoso (Fig. 2), a dermatite herpetiforme (Fig. 3), a escabiose, a micose fungóide e o síndrome de Sézary (Fig. 4), tendem a ser particularmente pruriginosas[1]. Também os eczemas, particularmente o eczema atópico (Fig. 5), os prurigos e o líquen simples crônico são causas importantes de prurido que leva muitas vezes a perturbações das actividades da vida diária e do sono. A lista de doenças dermatológicas potencialmente causadoras de prurido é, no entanto, muito mais extensa, sendo que o prurido tem geralmente intensidade variável ao longo da evolução da dermatose, pode preceder o aparecimento das lesões cutâneas típicas (por exemplo, o penfigoide bolhoso[1], a micose fungóide[7] e o síndrome de Sezary[8]) e pode ser manifestação importante de dermatoses consideradas a priori pouco pruriginosas. Muitas vezes, o prurido é consequência da acção de substâncias irritantes, como os detergentes, sabões e lã de vidro.

Prurido dos distúrbios colesterolíticos

Os sais biliares não são os mediadores do prurido associa-

do à colestase. Nem os seus níveis plasmáticos nem a sua presença ao nível da pele se relacionam com prurido[1,4,9]. Pode-se especular sobre a existência de um mediador ainda não identificado, se bem que uma teoria mais recente aponta a acumulação de opióides endógenos (met-encefalina e leu-encefalina) como a causa do prurido colestático[4,9]. Esta teoria é apoiada pelo facto dos antagonistas dos opiáceos reduzirem o prurido desses distúrbios[9].

Prurido da insuficiência renal

Até 30% dos doentes com insuficiência renal crónica (IRC) em fase pré-dialítica têm prurido[10]. Pode tratar-se de prurido localizado ou generalizado. A diálise, ao invés de melhorar o prurido, pode agravá-lo e até desencadeá-lo[1,10], de tal forma que 41 a 86% dos doentes em diálise referem prurido com maior ou menor intensidade[10]. A diálise peritoneal ambulatória contínua, comparada com a hemodiálise, complica-se com prurido numa menor percentagem de casos[10].

Continuam a ser intrigantes os mecanismos fisiopatológicos do prurido renal. Diversos mecanismos foram propostos: aumento dos níveis de histamina endógena, hiperparatiroidismo secundário e alterações do metabolismo fosfo-cálcico, xerose cutânea, neuropatia periférica, alterações das terminações nervosas receptoras justa-epidérmicas, acumulação de opióides endógenos, aumento das taxas séricas de magnésio e acumulação de vitamina A ao nível da epiderme[10-13].

Prurido neurogénico

As neuropatias periféricas podem acompanhar-se por disestesias, entre as quais o prurido localizado à área cutânea respeitante ao nervo afectado ou exibindo a distribuição clássica em meia e luva no caso das polineuropatias periféricas. Sensações disestésicas também podem acontecer na algoneurodistrofia ou distrofia simpática reflexa[14].

Lesões do SNC, como acidentes vasculares cerebrais (AVC), esclerose múltipla ou lesões ocupando espaço (LOE) podem ser a causa de prurido. Este é contralateral no caso dos AVC e das LOE e é segmentar, uni ou bilateral, evoluindo por paroxismos, no caso da esclerose múltipla[1,14].

Notalgia parestésica é a denominação de um distúrbio caracterizado pela presença de uma área pruriginosa com diâmetro de alguns centímetros localizada ao dorso. Pode também existir hiperestesia e alteração das sensibilidades táctil, térmica, vibratória e discriminativa entre dois pontos. Inicialmente não se observa qualquer alteração do tegumento, mas posteriormente pode haver hiperpigmentação e liquenificação. Em alguns casos observa-se deposição de substância amiloide ao nível da pele. Há casos de transmissão familiar, casos de associação com o síndrome de Sipple (neoplasia endócrina múltipla do tipo IIa) e casos excepcionais de associação com distúrbios vértebro-medulares[14].

Prurido psicogénico

Trata-se de um distúrbio de natureza psiquiátrica, às vezes apelidado de escoriação neurótica ou dermatotilomania, ainda

não considerado no DSM, mas para o qual alguns autores já propuseram critérios de diagnóstico para o seu reconhecimento[15]. A presença de distúrbios psiquiátricos concomitantes é frequente, nomeadamente distúrbios do humor, ansiedade, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio dismórfico corporal, distúrbios alimentares, abuso de substâncias, tricotilomania, cleptomania e distúrbios da personalidade[15,16]. Note-se, ainda, que algumas dermatoses pruriginosas crónicas, como a urticária crónica idiopática, podem induzir ansiedade e depressão, estando estas muitas vezes na base de um agravamento ou perpetuação do prurido[17].

Prurido aquagénico

Trata-se de uma situação bem individualizada e pouco comum, em que o prurido se desenvolve após o contacto com água, na ausência de um distúrbio dermatológico que explique esses sintomas[18]. Pode estar associado a doenças mieloproliferativas (particularmente à policitemia rubra vera), à doença de Hodgkin, ao síndrome hipereosinofílico, aos síndromas mielodisplásicos[19], ao xantogranuloma juvenil[20], ao uso de fármacos antimálaricos[21] ou, por fim, tratar-se de uma situação idiopática.

Prurido das hemopatias

O prurido generalizado manifesta-se em cerca de 30% dos casos de doença de Hodgkin[22], podendo preceder as outras manifestações da doença e associando-se a um pior prognóstico, de tal forma que há quem considere que deveria fazer parte dos sintomas "B"[22]. Também pode ser um sintoma associado a linfomas não Hodgkin e, mais raramente, a leucemias crónicas. Os mecanismos fisiopatológicos são desconhecidos.

A policitemia rubra vera manifesta-se por prurido aquagénico em cerca de 2/3 dos casos[19]. Sugeriu-se que a serotonina e a PGE2 possam ter um papel importante na mediação do prurido relacionado com a policitemia vera[19].

A deficiência de ferro, independentemente da causa, pode cursar com prurido generalizado numa proporção significativa de doentes. A fisiopatologia é desconhecida, podendo relacionar-se com alterações epiteliais induzidas pela feropenia e com a perturbação de diversas vias metabólicas em que intervêm metaloproteínas contendo ferro[19].

Prurido endócrino e de causa metabólica

O hipertiroidismo é uma causa importante de prurido[23]. A pele exibe um aspecto macio e quente. O prurido pode dever-se teoricamente a uma activação das cininas em resposta ao aumento da taxa metabólica dos tecidos ou a uma redução do limiar do prurido devido ao calor e à vasodilatação cutânea[23]. O hipertiroidismo também pode ser causa de urticária e angioedema. O hipotiroïdismo, pelo contrário, não é causa habitual de prurido[23].

O prurido é um dos sintomas que pode fazer parte do síndrome carcinóide. Neste caso, os fármacos anti-serotoninérgicos

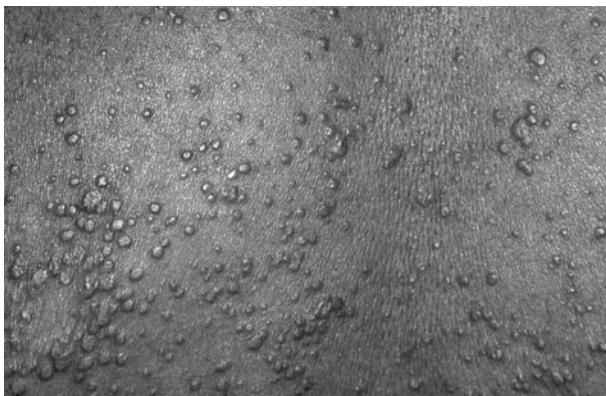


Figura 1: Pápulas poligonais de tonalidade eritemato-violácea, muito pruriginosas, características de líquen plano.

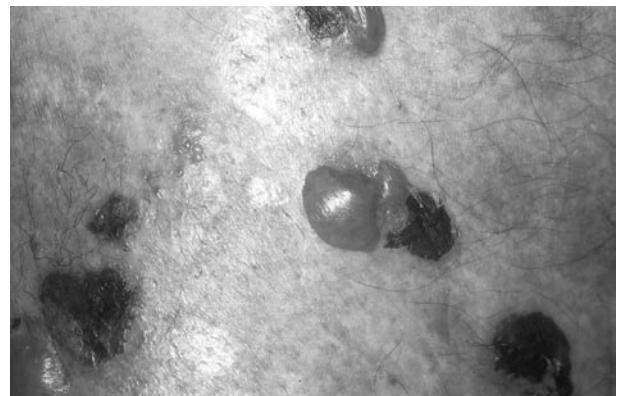


Figura 2: Lesões típicas de penfigóide bolhoso na coxa de um homem de 65 anos.



Figura 3: Lesões papulo-vesiculares eritematosas e muito pruriginosas na face anterior da coxa de um homem de 36 anos com dermatite herpetiforme.



Figura 4: Aspecto do tegumento ao nível dos joelhos de um doente com eritrodermia descamativa seca no contexto de um síndrome de Sézary.

como a ciproheptadina são eficazes, pelo que a serotonina parece ser o mediador preponderante[23].

Os diabéticos podem referir prurido localizado às regiões genital e perianal, bem como prurido generalizado sem que se conheçam os motivos para tal. Alterações metabólicas, disfunção autonómica e neuropatia diabética podem ser os factores etiológicos nesses casos[23].

A mastocitose é também uma causa de prurido, em virtude dos mediadores químicos libertados pelos mastócitos. Pode apresentar-se somente por prurido generalizado sem lesões cutâneas evidentes.

Prurido gestacional

O prurido gravídico é provocado por colestase intra-hepática (na maior parte dos casos anictérica) e surge habitualmente no 3º trimestre de gestação[24]. No entanto, também várias dermatoses pruriginosas podem complicar a evolução de uma gravidez, como o herpes gestacional, as placas e pápulas urticárias pruriginosas da gravidez prurigo da gravidez, dermatose papular da gravidez, entre outras[1,24].

Prurido paraneoplásico

O prurido pode associar-se a diversas neoplasias e ser inclusive o sintoma inicial[1,25]. A sua intensidade, porém, não se correlaciona com a extensão da doença[1,25]. Não são conhecidos os mecanismos fisiopatológicos, mas sabe-se que nada têm a ver com a invasão da pele por células tumorais. Podem intervir mediadores químicos produzidos pelas células tumorais ou reacções imunológicas a抗igénios tumorais[25].

Foi já referida a relação com neoplasias hematológicas, mas alguns tumores sólidos também podem causar prurido. É o caso dos tumores gastro-intestinais (particularmente os tumores peri-ampulares causadores de obstrução biliar extra-hepática), tumores do SNC e carcinoma brônquico[25].

Prurido associado à infecção por VIH

Nestes casos, o prurido pode relacionar-se com uma dermatose (dermatoses infecciosas ou infestações, dermatite seborreica, xerose cutânea, ictiose adquirida, dermatite atópica, pitíriase rósea persistente, doença de Grover, recções liquenoides, fotodermatite psoriasiforme crónica, toxidermias, urticária, vasculites, amiloidose maculosa, síndroma hipereosinofílico, folliculites eosinofílicas, etc.), com os níveis elevados de IgE (inversamente proporcionais à contagem de CD4), com o maior grau de desgranulação dos basófilos demonstrada *in vitro* (abrangendo também de forma provável os mastócitos tissulares) e com alterações dos nervos periféricos (particularmente a libertação de substância P induzida pela infecção dos neurónios)[1,26-28].

Prurido induzido por fármacos

Muitos fármacos podem causar prurido e fazem-no através de vários mecanismos que incluem a hepatotoxicidade



Figura 5: Placas eritemato-descamativas liquenificadas, muito pruriginosas, num doente com eczema atópico.

colestática, a hipersensibilidade imunológica e as reacções idiopáticas e idiosincráticas[1,29]. Da lista de fármacos implicados constam diversos antibióticos e antimaláricos, opiacênicos, anti-inflamatórios não esteróides (AINE), sais de ouro, alguns psico-fármacos, bleomicina, bloqueadores dos receptores adrenérgicos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), diazóxido, amiodarona, furosemida, tiazidas, antitiroideus de síntese, estro-progestativos, dexametasona, esteróides anabolizantes, anticoagulantes orais, heparina, insulina, sulfonilureias, allopurinol, colchicina, fotoquimioterapia (PUVA), retinóides, niacina, vitaminas do complexo B e substitutos do plasma.

Prurido senil

É sempre um diagnóstico de exclusão[1]. A causa é desconhecida, podendo relacionar-se com alterações degenerativas dos nervos periféricos, com a xerose cutânea própria do idoso, com uma libertação aumentada de histamina ou uma hiper-reactividade cutânea à histamina[30], com anomalias adquiridas da queratinização[31] ou, em certos casos, com a interveniência de anticorpos anti-membrana basal[32]. São pruridos por vezes muito intensos, mas que têm a particularidade de não perturbar o sono nem serem causa de lesões de escoriadas.

Diagnóstico

A história clínica é o pilar do diagnóstico[33-39]. Além de poder, por si só, determinar se o prurido está relacionado com um distúrbio dermatológico ou sistémico, uma história clínica cuidada tem a capacidade de orientar o correcto estudo laboratorial e imagiológico.

É de grande importância, no que respeita à anamnese, a caracterização pormenorizada do prurido quanto ao modo de início (súbito, gradual), ao tempo de evolução, ao modo de evolução (contínuo, por surtos), à sua intensidade (avaliada pelo grau de interferência com as actividades da vida diá-

ria), ao ritmo circadiano (diurno, nocturno, cíclico, contínuo), à localização (difuso, localizado) e à existência ou não de factores desencadeantes (água, frio, calor, ar, exercício, factores ocupacionais ou actividades de lazer, etc.)[33]. Dos antecedentes pessoais, é fundamental pesquisar detalhadamente a história medicamentosa prévia, os hábitos ocupacionais (profissionais, domésticos e de lazer), a história de atopia, o contacto com animais, os hábitos sexuais, as viagens efectuadas e a história patológica prévia. Também se revela de utilidade a colheita de dados acerca de antecedentes familiares de atopia ou de patologia dermatológica[33].

Deve ser efectuada uma revisão por sistemas firmemente dirigida: sintomas constitucionais, alterações do tegumento cutâneo e respectivas estruturas anexiais, alterações oculares, endócrinas, respiratórias, gastro-intestinais, genito-urinárias, neurológicas e psiquiátricas[33].

O exame objectivo incluirá a observação do tegumento cutâneo, investigando a presença de lesões primárias que possam estar relacionadas com uma doença dermatológica e verificando a presença de alterações secundárias, como escoriações, eritema, impetiginação, hiperpigmentação, liquenificação e unhas de aspecto polido. Nos casos de prurido difuso crónico, particularmente naqueles que estão em relação com as doenças colestáticas, pode encontrar-se pigmentação secundária do tegumento que poupa a porção central da região dorsal alta, inacessível ao coçar – é o sinal da borboleta[33], assim chamado pelo formato da zona de hipopigmentação relativa. É importante verificar a presença de alterações como palidez cutâneo-mucosa, icterícia e plétora. O exame das regiões linfáticas, a palpação da glândula tireoide, a avaliação da temperatura (e o padrão da curva térmica), o exame torácico e abdominal (particularmente a presença de massas anormais ou de organomegalias), o exame neurológico e a avaliação psiquiátrica serão realizados de forma tão aprofundada quanto os dados obtidos pela anamnese o exigam.

Se o prurido evolui há pelo menos 3 semanas e nenhuma causa pode ser identificada a partir da anamnese e do exame objectivo, constitui, então, um prurido de origem indeterminada[33,38]. É razoável que doentes com prurido de origem indeterminada possam ser tratados sintomaticamente com anti-histamínicos sistémicos e emolientes tópicos e reavaliados a curto prazo (admite-se cerca de 2 semanas)[33]. Nessa altura, se não houve resposta à terapêutica, deverão realizar-se estudos complementares para excluir doença sistémica[39]. Hemograma com leucograma e contagem de plaquetas, azoto ureico e creatinina, bilirrubinas, fosfatase alcalina, -glutamil-transferase, glicemia, T3 e T4 livres, TSH, radiografia do tórax e pesquisa de sangue oculto de fezes (em doentes com mais de 40 anos) parecem ser os exames complementares mais indicados numa primeira abordagem. Eventualmente podem conduzir à necessidade de estudos posteriores: sideremia, ferritinemia, proteinograma electroforetico, biópsia cutânea e imunofluorescência, exame parasitológico de fezes, doseamento urinário do

ácido 5-hidroxi-indolacético, mielograma e estudos endoscópicos e imagiológicos adicionais[33,39].

Se, apesar de uma avaliação correctamente orientada, não se chega à causa do prurido, sugere-se um seguimento clínico a intervalos curtos e reavaliação laboratorial a cada 3 ou 6 meses. Não obstante a avaliação de um prurido de origem indeterminada poder gerar um problema de difícil resolução, é importante que o médico encare esse desafio de forma metódica (Fig. 6), nunca esquecendo que a evolução do quadro clínico-laboratorial alicerçada numa história clínica cuidada irá em muitos casos permitir o diagnóstico correcto[33-39].

Terapêutica

Infelizmente, não há nenhum fármaco anti-pruriginoso específico[40] tal como existem analgésicos para a dor e antipiréticos para a febre. Estão disponíveis, no entanto, diversas medidas farmacológicas ou agentes físicos com vários níveis de eficácia, estando esta frequentemente relacionada com a etiologia do prurido. Por esse facto, nunca será demais frisar que um diagnóstico correcto é a pedra basilar de uma terapêutica bem dirigida[40].

O primeiro passo é ganhar a confiança do doente, por forma a evitar o recurso a remédios caseiros de eficácia duvidosa e com potencial efeito irritante[40]. Para isso, é importante explicar ao doente o que poderá causar ou agravar o seu prurido e com que medidas o poderemos combater.

Antes de qualquer outra atitude, será mandatária a evicção de factores agravantes, como sejam banhos excessivos, irritantes locais (lãs, certas fibras sintéticas, fibra de vidro, produtos de origem animal ou vegetal, etc.), álcool, alimentos ou bebidas quentes, ambientes quentes e secos ou quaisquer outros que o médico ou o doente possam relacionar com o agravamento das queixas[1,40].

O passo seguinte será o de corrigir, se possível, a causa que directa ou indirectamente contribui para o prurido. Assim, na vigência de qualquer infecção cutânea por dermatófitos, parásitas, bactérias ou vírus, o tratamento da infecção levará à resolução do prurido, da mesma forma que o tratamento da dermatite herpetiforme com dapsona conduzirá à melhoria das lesões cutâneas e do prurido com elas relacionado[6]. A suplementação com ferro oral será o tratamento de escolha para o prurido associado à anemia ferripriva[19]. O transplante renal, quando possível e indicado, é o melhor tratamento do prurido do insuficiente renal crônico[1,10-12]. A remoção cirúrgica ou endoscópica de cálculos da via biliar principal, bem como a drenagem biliar externa ou interna permitirá controlar o prurido das obstruções biliares[9]. O controlo da colesterolase da hepatite C com interferão[9], da cirrose biliar primária e da colangite esclerosante primária com ácido ursodesoxicólico e da insuficiência hepática grave com transplante hepático levará a melhoria do prurido[9]. O prurido associado às doenças mieloproliferativas, linfoproliferativas e às neoplasias sólidas será melhor tratado se for possível o controlo da doença de

base[19]. A suspensão de um fármaco ao qual se atribuiu de modo consistente o aparecimento de um prurido levará à resolução das queixas num prazo mais ou menos curto[29].

Após estas premissas, faremos recurso das medidas terapêuticas abaixo descritas (Tabela 1), aplicando-as de forma criteriosa, consoante a sua indicação em cada situação particular:

Emolientes

São habitualmente a primeira linha do tratamento[40]. A xerose cutânea é a causa do prurido em alguns casos e um factor agravante em muitos outros[40,41]. Assim, a hidratação da pele é uma medida importante independentemente da causa do prurido[40]. Apesar de não haver preferência por nenhum tipo de emoliente, aqueles que contêm ácido láctico ou lactato de amónio podem ser particularmente eficazes[40].

Aditivos do banho

Têm um papel semelhante ao dos emolientes, contribuindo para uma correcta hidratação da pele. Óleos de banho, aveia coloidal e sabonetes suaves com acção hidratante são exemplos de aditivos usados com este fim[40].

Outros agentes tópicos inespecíficos

Loções contendo mentol, calamina, cânfora, fenol, alcatrão, eugenol ou ácido salicílico podem ter um papel benéfico pelo seu efeito refrescante ou, como no caso do fenol e provavelmente dos compostos fenólicos do alcatrão, por actuarem como anestésicos das terminações nervosas cutâneas[40].

A estimulação térmica, particularmente a aplicação de paços de água fria, banhos frios, aplicação de gelo e banhos tépidos (40-41° C) são medidas eficazes em muitos doentes[40].

Corticosteróides tópicos

O seu uso deve ser restringido aos distúrbios dermatológicos que respondam à corticoterapia.

Corticóides sistémicos

A sua utilização deve ser restringida aos casos em que a etiologia do prurido é uma doença que responde a estes fármacos, como por exemplo o líquen plano, o penfigóide bolhoso e o eczema atópico. A prednisolona usada em dose única diária de 10 mg também tem sido utilizada na prevenção e redução do prurido de doentes com malária tratados com cloroquina, parecendo ser preferível aos anti-histamínicos[42].

Anestésicos tópicos e sistémicos

A maioria são ineficazes porque não conseguem penetrar além da camada córnea[40]. Alguns podem conduzir a sensibilização e causar reacções alérgicas. O EMLA, no entanto, pode ser útil em formas localizadas de prurido como a notalgia parestésica. A sua eficácia é, no entanto, limitada pelo início

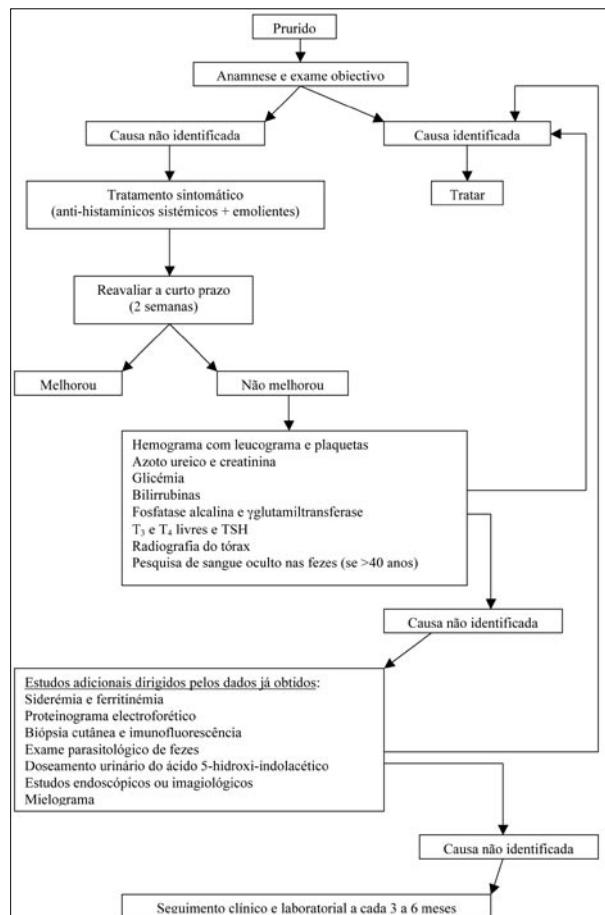


Figura 6: Algoritmo diagnóstico do prurido.

de acção lento e pela curta duração de acção[40].

A lidocaína parenteral mostrou-se eficaz no controlo do prurido urémico, possivelmente devido ao seu efeito estabilizador de membrana, bloqueando a transmissão nervosa do prurido. O seu benefício, apesar da curta semivida plasmática, prolongou-se surpreendentemente até às 24 horas. Porém, a aplicação prática desta terapêutica é condicionada pelos efeitos secundários significativos e pelas dificuldades levantadas por uma terapêutica endovenosa diária a longo prazo[40].

O anestésico geral propofol usado por via endovenosa revelou-se capaz de, em doses sub-hipnóticas, inibir o prurido induzido pela morfina intratecal e epidural[40].

Capsaicina tópica

Tem como mecanismo de acção a depleção de substância P ao nível das fibras nervosas sensoriais do tipo C[3,43,44]. Está particularmente indicada nos pruridos localizados como a notalgia parestésica, as placas circunscritas de neurodermitite ou de psoríase e formas localizadas de prurido urémico, sen-

Tabela 1. Principais causas de prurido.

Doenças dermatológicas
Líquen plano
Penfigoide bolhoso
Dermatite herpetiforme
Escabiose
Eczemas
Prurigo
Líquen simples crônico
Micose fungóide e síndrome de Sézary
etc.
Colestase
Insuficiência renal
Prurido neurogênico
Neuropatias
Algoneurodistrofia
Acidentes vasculares cerebrais
Esclerose múltipla
Lesões ocupando espaço
Notalgia parestésica
Prurido psicogênico
Prurido aquagênico
Idiopático
Síndromas mieloproliferativos, doença de Hodgkin e síndromas mielodisplásicos
Síndroma hipereosinofílico
Xantogranuloma juvenil
Fármacos (antimaláricos)
Hemopatias
Linfomas
Leucemias
Síndromas mieloproliferativos
Síndromas mielodisplásicos
Ferropenia
Doenças endócrinas e metabólicas
Hipertiroidismo
Hipopatiroidismo
Síndroma carcinóide
Diabetes mellitus
Mastocitose
Gravidez
Neoplasias
Infecção pelo VIH
Fármacos
Prurido senil

do muitas vezes mal tolerada pela sua acção irritante[43-47]. Há, ainda, um estudo com uma amostra reduzida (5 doentes) que mostra benefício da capsaicina tópica no prurido aquagénico idiopático[48].

Crotamitona tópica

É um agente escabiciada pouco potente ao qual é frequentemente atribuído um efeito antipruriginoso. Não foi ainda provado que esse efeito seja superior ao da acção emoliente e refrescante da solução veículo[40,49].

Anti-histamínicos tópicos

Não têm eficácia devidamente comprovada e, além disso, podem causar sensibilização alérgica, pelo que devem ser evitados[1,40,50].

Anti-histamínicos orais

Estão certamente entre os fármacos mais utilizados em todo o mundo[49]. Ao bloquearem os receptores H1 conseguem prevenir mas não reverter as acções da histamina[50]. São bastante eficazes em todas as situações em que a histamina tenha um papel predominante, como acontece na urticária. Em distúrbios que não sejam mediados pela histamina, a sua utilidade depende unicamente da acção sedativa[50]. Nesses casos, apenas os anti-histamínicos com acção sedativa, como a hidroxina, a difenidramina e a oxatomida podem trazer algum benefício. No entanto, nas doenças colestáticas, só a terfenadina (um anti-histamínico não sedativo) foi devidamente estudada, revelando uma eficácia modesta[50]. Nestas situações, deve evitar-se o uso da hidroxina, já que a colestase crónica altera significativamente o metabolismo deste fármaco e aumenta a possibilidade de surgirem efeitos adversos[50].

Antidepressivos tricíclicos orais e tópicos

A doxepina e a amitriptilina têm uma acção anti-histamínica potente através de uma forte ligação aos receptores H1[40]. Além disso, a sua acção directa no SNC pode ser útil no tratamento do prurido psicogênico, do prurido neurogênico e de alguns casos de prurido senil[40]. Drake et al. revelaram de forma promissora a acção da doxepina tópica (creme a 5%) no alívio do prurido relacionado com lesões de eczema[51], deixando antever uma potencial utilidade noutras formas relativamente localizadas de prurido.

Colestiramina e outros agentes quelantes

A colestiramina é o agente de escolha como tratamento inicial do prurido colestático[9,40,52,53]. Pode ser útil no tratamento do prurido relacionado com a insuficiência renal crônica[9,40,54], com a gravidez[22,40,52] e com a policiémia vera[55]. O mecanismo de acção não está devidamente estabelecido, mas pensa-se que possa actuar por quelação

de substâncias pruritogénicas no lúmen intestinal. O colesterol terá uma acção semelhante à da colestiramina, mas a sua eficácia não foi ainda demonstrada[40]. O carvão activado por via oral, usado em alguns casos de prurido relacionado com a hemodiálise [10,40,56], poderá actuar por um mecanismo semelhante. Medidas mais drásticas, como a plasmaferese, foram já tentadas com sucesso em casos de prurido intratável relacionado com colangite esclerosante primária[9].

Ácido ursodesoxicólico

Quando administrado a doentes com cirrose biliar primária na dose de 13 a 15 mg/Kg/dia por mais de 4 anos, há um atraso significativo da necessidade de transplante hepático[9,53]. Também se verifica significativa melhoria dos marcadores bioquímicos de colestase. No entanto, não traz benefício significativo em relação aos sintomas associados à colestase, incluindo o prurido[53].

Heparina

Yatzidis et al. relataram benefício clínico da heparina endovenosa numa pequena série de doentes com prurido renal[57]. Não há, no entanto, estudos subsequentes que reforcem estes factos.

Eritropoietina

Uma redução do prurido e dos níveis de histamina numa pequena população de doentes com IRC tratados com eritropoietina foi inicialmente relatada por De Marchi et al. em 1992[58]. Posteriormente, estas observações não foram confirmadas por um estudo de Balaskas et al. que incluiu uma amostra mais extensa[59].

Antagonistas dos opiáceos

Vários autores demonstraram a eficácia da naloxona no alívio de muitos doentes com doenças colestáticas[9,40,60]. O mecanismo de acção poderá consistir no bloqueio do efeito pruritogénico de substâncias opióides endógenas acumuladas[9]. Também o nalmefeno, outro antagonista dos opiáceos, foi estudado no tratamento do prurido associado não só às doenças colestáticas[61] mas também à dermatite atópica e à urticária crónica[40]. A potencial utilidade terapêutica destes agentes no prurido renal ainda é assunto de investigação. O seu uso é, em qualquer circunstância, limitado pelos efeitos secundários, comparáveis aos de um síndrome de privação de opiáceos[40].

Antagonistas dos receptores da serotonina do tipo 3 (5-HT3)

A observação de Schworer et al. de redução marcada do prurido em três doentes com prurido generalizado após administração endovenosa de ondasetron[62], deixa a possibilidade

Tabela 2. Tratamentos para o prurido e respectivas indicações encontradas na literatura.

TRATAMENTO	INDICAÇÕES
Emolientes e aditivos do banho	-Prurido de qualquer etiologia
Tópicos inespecíficos (mentol, calamina, cânfora, fenol, alcatrão, eugenol, ácido salicílico)	-Prurido de qualquer etiologia ?
Estimulação térmica (banhos frios ou tépidos, aplicação de gelo...)	-Prurido de qualquer etiologia
Capsaicina tópica	-Formas localizadas de prurido
EMLA tópico	-Formas localizadas de prurido
Lidocaína endovenosa	-Prurido da insuficiência renal
Crotamiton tópica	- ?
Anti-histamínicos orais	-Urticária -Outras formas de prurido (só os anti-histamínicos com acção sedativa)
Antidepressivos tricíclicos orais	-Prurido neurogénico -Prurido psicogénico -Prurido senil
Doxepina tópica	-Prurido do eczema
Colestiramina	-Prurido colestático -Prurido gravídico -Prurido urémico -Prurido da Policitémia Vera
Ácido ursodesoxicólico	-Prurido colestático ?
Heparina endovenosa	-Prurido urémico ?
Eritropoietina	-Prurido urémico ?
Antagonistas dos opiáceos	-Prurido colestático -Prurido do eczema atópico -Urticária crónica -Prurido urémico ?
Antagonistas dos receptores 5-HT3	-Prurido colestático -Prurido urémico
Rifampicina	-Prurido colestático
Ácido acetilsalicílico	-Prurido da Policitémia Vera -Prurido de diversas dermatoses -Prurido urémico -Prurido colestático -Prurido relacionado com a infecção VIH -Prurido aquagénico idiopático
Fototerapia e Fotoquimioterapia	-Pruridos psicogénicos
Psicotrópicos e Psicoterapia	- ?
Acupunctura, estimulação vibratória e TENS	

? = utilidade controversa ou não comprovada.

destes fármacos se tornarem novas opções terapêuticas, particularmente nos doentes com colestase hepática e IRC. São necessários mais estudos englobando maior número de doentes.

Rifampicina

É capaz de melhorar o prurido em alguns casos de colestase crónica[9,63], talvez pela capacidade de indução enzimática das oxidases hepáticas de função mista.

Ácido acetilsalicílico

É geralmente um factor agravante do prurido e capaz até de desencadeá-lo[1,29,40]. Todavia, é útil em muitos doentes com prurido associado à policitêmia rubra vera[40,64].

Cromoglicato de sódio oral

Em virtude da inibição da desgranulação dos mastócitos, revela-se eficaz no tratamento do prurido das mastocitoses[40,65]. Pode ser utilizado com benefício no alívio do prurido da doença de Hodgkin[40,66].

Fototerapia com UVB e fotoquimioterapia com PUVA

Diversas dermatoses que cursam com prurido podem ser tratadas com o recurso à luz ultravioleta. É o caso paradigmático da psoríase, mas também do líquen plano e do eczema atópico, entre várias outras[67]. Porém, a fototerapia também pode ser eficaz em doentes com prurido associado a certas doenças sistémicas. O prurido urémico tem boa resposta à irradiação com UVB, embora esta não seja uniforme nem comum a todos os casos[10,67]. Há também diversos relatos de benefícios obtidos com a irradiação UVB e UVA, por vezes em combinação com a colestiramina, no tratamento do prurido colesterolítico[9,67]. A fototerapia é frequentemente benéfica no prurido associado à infecção por VIH, embora o seu uso deva ser evitado na medida do possível, já que é sabido ser um factor agravante da imunodepressão[26,67]. A fotoquimioterapia PUVA também já foi usada com sucesso no prurido aquagénico idiopático[18].

Fármacos psicotrópicos

Importantes no tratamento do prurido ao qual está subjacente um distúrbio psiquiátrico, seja ele a causa ou apenas um factor que aumente a percepção pruriginosa[68]. Na depressão, a doxepina, a amitriptilina, a fluoxetina e o pimozide são fármacos de grande utilidade[68]. Nos distúrbios obsessivo-compulsivos estarão indicados fármacos como a clomipramina, a fluoxetina e a sertralina[68]. Em certos distúrbios alucinatórios, como a parasitofobia, o pimozide, pela sua potente actividade neuroléptica associada a um bloqueio das vias opioides e dopaminérgicas, constitui o fármaco de escolha[68]. A ansiedade, frequentemente implicada no agravamento da sensação pruriginosa, pode ser controlada com recurso às benzodiazepinas (destas, o alprazolam poderá ser mais aconselhável, por adicionar uma acção antidepressiva ao efeito ansiolítico), à buspirona ou aos antidepressivos tricíclicos, no caso da ansiedade

acompanhar um distúrbio fóbico[68].

Psicoterapia

Usada para potenciar a eficácia dos psicofármacos em situações particulares[68].

Talidomida

Estudado o seu efeito em 11 doentes com prurido crónico devido a eczema, prurigo nodular, prurido senil e cirrose biliar primária, parecendo haver melhoria subjetiva do prurido sem ter havido qualquer modificação da doença de base. Este efeito da talidomida pareceu estar relacionado com a sua acção sedativa[69].

Acupunctura, electro-acupunctura, estimulação vibratória e estimulação nervosa eléctrica transcutânea (TENS)

Há estudos que mostram a eficácia de alguns protocolos englobando estas medidas terapêuticas[70,71], quer em relação ao prurido induzido experimentalmente[70], quer em situações clínicas como o prurido senil, o prurido urémico e o prurido do eczema atópico[40,70,71]. O mecanismo de acção comum poderá ser a estimulação de vias inibitórias, tal como é explicado pela teoria da cancela[3,40]. Esta teoria fundamenta-se na capacidade de um estímulo de dada natureza poder inibir outro estímulo de natureza diferente através da activação de interneurónios inibitórios ao nível da medula espinhal. Desse modo, as aferências da dor ou do tacto podem inibir a transmissão dum estímulo pruriginoso.

Conclusões

Resta ainda compreender muitos dos mecanismos que levam ao prurido, havendo um grande espaço aberto à investigação, principalmente no campo da bioquímica, neurofisiologia e biologia molecular.

O prurido é um sintoma comum, muitas vezes incômodo não só para o doente mas também para o médico, obrigando a uma abordagem metódica e dirigida na tentativa de identificar a causa e de detectar ou de excluir uma patologia sistémica potencialmente grave. Não será demais insistir de forma metódica e sensata, mesmo quando a causa do prurido permanece indeterminada, já que a eficácia das estratégias terapêuticas depende em larga medida da precisão diagnóstica. Muitas vezes isto implica coçar a cabeça várias vezes no decorso de seguimentos longos e morosos.

De forma um tanto simplista mas não menos verdadeira, podemos referir que o prurido de origem indeterminada está para o dermatologista como o síndrome febril indeterminado está para o internista.

Bibliografía

1. Lorette G, Vaillant L: Prurit. In: Sauvat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, eds. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. 3d ed. Paris: Masson, 1999;903-9
2. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H et al: Itch: scratching more than surface. *QJM* 2003;96:7-26
3. Tuckett RP: Neurophysiology and neuroanatomy of pruritus. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994;1-22
4. Lerner E: Chemical mediators of itching. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994; 23-34
5. Lewis T: The Blood Vessels of the Human Skin and Their Responses. London: Shaw & Sons, 1927
6. Bernhard JD: Pruritus in skin disease. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994;37-51
7. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E et al: Invisible mycosis fungoïdes: A diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:324-8
8. Bowen GM, Stevens SR, Dubin HV, Siddiqui J, Cooper KD: Diagnosis of Sezary syndrome in a patient with generalized pruritus based on early molecular study and flow cytometry. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:678-80
9. Ghent CN: Cholestatic pruritus. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994; 229-42
10. Carmichael AJ: Renal itch. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994; 217-28
11. Murphy M, Carmichael AJ: Renal itch. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:103-6
12. Robertson KE, Mueller BA: Uremic pruritus. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53: 2159-70;2215-6
13. Fantini F, Baraldi A, Sevignani C, Spattini A, Pincelli C, Giannetti A: Cutaneous innervation in chronic renal failure patients. An immunohistochemical study. *Acta Derm Venereol* 1992;72:102-5
14. Bernhard JD: Neurogenic pruritus and strange skin sensations. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994;185-201
15. Arnold LM, Auschenbach MB, McElroy SL: Psychogenic excoriation. Clinical features, proposed diagnostic criteria, epidemiology and approaches to treatment. *CNS Drugs* 2001;15:351-9
16. Taniguchi S, Yamamoto N, Kono T, Hamada T: Generalized pruritus in anorexia nervosa. *Br J Dermatol* 1996;134: 510-11
17. Sheehan-Dare RA, Henderson MJ, Cotteril JA: Anxiety and depression in pa-
- tients with chronic urticaria and generalized pruritus. *Br J Dermatol* 1990;123: 769-74
18. Holme AS, Anstey AV: Aquagenic pruritus responding to intermittent phototherapy. *Clin Exp Dermatol* 2001;26: 40-1
19. Adams SJ: Iron deficiency and other hematological causes of generalized pruritus. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994;243-50
20. Handfield-Jones SE, Hills RJ, Ive FA, Greaves MW: Aquagenic pruritus associated with juvenile xanthogranuloma. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:253-5
21. Jimenez-Alonso J, Tercedor J, Jaimez L, Garcia-Lora E: Antimalarial drug-induced aquagenic-type pruritus in patients with lupus. *Arthritis Rheum* 1998;41:744-5
22. Gobbi PG, Attardo-Parrinello G, Lattanzio G et al: Severe pruritus should be a B-symptom in Hodgkin's disease. *Cancer* 1983;57:1934-6
23. Bernhard JD: Endocrin and metabolic itches. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994;251-60
24. Shornick JK: Pruritus in pregnancy. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994;261-79
25. Goldman BD, Koh HK: Pruritus and malignancy. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994;299-319
26. Cockerell CJ: The itches of HIV infection and AIDS. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994;281-95
27. Hevia O, Jimenez-Acosta F, Ceballos PI, Gould EW, Penneys NS: Pruritic papular eruption of the acquired immunodeficiency syndrome: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:231-5
28. Ishii N, Nishiyama T, Sugita Y, Nakajima H, Aoki I: Pruritic papular eruption of the acquired immunodeficiency syndrome. *Acta Derm Venereol* 1994;74:219-20
29. Sarno AM, Bernhard JD: Drug-induced pruritus without a rash. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994;329-35
30. Guillet G, Zampetti A, Czarlewski W, Guillet MH: Increased histamine release and skin hypersensitivity to histamine in senile pruritus: study of 60 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:65 (letter)
31. Long C, Marks I: Stratum corneum changes in patients with senile pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:560-4
32. Bernard JD: Do anti-basement membrane zone antibodies cause some cases of "senile pruritus"? *Arch Dermatol* 1997;133:1049-50 (letter)
33. Kantor GR: Diagnostic evaluation of the patient with generalized pruritus. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994;337-46
34. Nowak MA, Tsoukas MM, Delmus FA, Failla V, Brodell RT: Generalized pruritus without primary lesions. Differential diagnosis and approach to treatment. *Postgrad Med* 2000;107:41-2, 45-6
35. Greco PJ, Ende J: Pruritus: a practical approach. *J Gen Intern Med* 1992;7: 340-9
36. Kantor GR: Diagnostic evaluation of the patient with generalized pruritus. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994;337-46
37. Kantor GR: Evaluation and treatment of generalized pruritus. *Cleve Clin J Med* 1990;57:521-6
38. Yosipovitch G, David M: The diagnostic and therapeutic approach to idiopathic generalized pruritus. *Int J Dermatol* 1999;38:881-7
39. O'donnell BF, Alton B, Carney D, O'loughlin S: Generalized pruritus: when to investigate further. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:117
40. Bernhard JD: General principles, overview, and miscellaneous treatments of itching. In: Bernhard JD, ed. Itch. McGraw-Hill, 1994;367-81
41. Fleischer AB: Pruritus in the elderly: management by senior dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:603-9
42. Adebayo RA, Sofowora GG, Onayemi O, Udoh SJ, Ajayi AA: Chloroquine-induced pruritus in malaria fever: contribution of malaria parasitaemia and the effects of prednisolone, niacin, and their combination, compared with antihistamine. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:157-61
43. Wallengreen J: Treatment of notalgia paresthetica with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:286-8
44. Bernstein JE: Capsaicin and substance P. *Clin dermatol* 1992;9:497-503
45. Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, et al: Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:265-70
46. Kurkcuoglu N, Alaybeyi F: Topical capsaicin for psoriasis. *Br J Dermatol* 1990;123:549-50
47. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF et al: Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:91-4
48. Lotti T, Teofoli P, Tsampau D: Treatment of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:232-5

49. Tan CC, Wong KS, Thirumoorthy T et al: A randomized crossover trial of Sarna and Eurax lotions in the treatment of haemodialysis patients with uremic pruritus. *J Dermatol Treat* 1990;1:235-8
50. Herman L: Antihistamines. In: Bernhard JD, ed. *Itch*. McGraw-Hill, 1994;413-35
51. Drake L, Breneman D, Greene S, et al: Effects of topical doxepin 5% cream on pruritic eczema. *J Invest Dermatol* 1992;98:605
52. Datta DV, Sherlock S: Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966;50:323-32
53. Heathcote EJ: Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000;31: 1005-13
54. Silverberg, DS, IAINA A, REISIN E, et al: Cholestyramine in uremic pruritus. *BMJ* 1977;1:752-3
55. Chanarin I, SZUR L: Relief of intractable pruritus in polycythaemia rubra vera with cholestyramine. *Br J Haematol* 1975;29: 669
56. Pederson JA, Matter BJ, Czerwinski AW, et al: Relief of idiopathic generalized pruritus in dialysis patients treated with activated charcoal. *Ann Intern Med* 1980;93:446-8
57. Yatzidis H, Digenis P, Tountas C: Heparin treatment of uremic itching. *JAMA* 1972;222:1183
58. Marchi SD, Cecchin E, Villatta D, et al: Relief of pruritus and decrease in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med* 1992;326:969
59. Balaskas EV, Uldall RP: Erythropoietin treatment does not improve uremic pruritus. *Perit Dial Int* 1992;12:330
60. Bergasa NV, Jones EA: A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenterology* 1992;102:544-9
61. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Weiss MC, Jones EA: Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: a controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:431-4
62. Schworer H, Ramadori G: Treatment of pruritus: a new indication for serotonin type 3 receptor antagonists. *Clin Investig* 1993;71:659-62
63. Ghent CN, Carruthers SG: Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin: Results of a double-blinded crossover randomized trial. *Gastroenterology* 1988;94:488-93
64. Fjellner B, Hagemark O: Pruritus in polycythemia: Treatment with aspirin and possibility of platelet involvement. *Acta Derm Venereol* 1979;61:505
65. Soter NA, Austen KF, Wasserman SI: Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1979;301:465-9
66. Leven A, Naysmith A, Dickens S, et al: Sodium cromoglycate and Hodgkin's pruritus. *BMJ* 1979;2:896
67. Lebwohl M: Phototherapy of pruritus. In: Bernhard JD, ed. *Itch*. McGraw-Hill, 1994;399-411
68. Koblenzer CS: Psychologic and psychiatric aspects of itching. In: Bernhard JD, ed. *Itch*. McGraw-Hill, 1994;347-65
69. Daly BM, Shuster S: Antipruritic action of thalidomide. *Acta Derm Venereol* 2000;80:24-5
70. Lundeberg T, Bondesson L, Thomas M: Effect of acupuncture on experimentally induced itch. *Br J Dermatol* 1987;117: 771-7
71. Ely H: Shocking therapy: Uses of transcutaneous electric nerve stimulation in dermatology. *Dermatol Clin* 1991;9:189-97