

Prurido

Introdução

O prurido é “*uma sensação cutânea desagradável que provoca o desejo de coçar*” [1]. Tem uma função protectora quando agudo, mas se crónico deixa de ter essa função e torna-se sobretudo perturbador, podendo ter um grande impacto na qualidade de vida, alterando o sono, o humor, provocando ansiedade e depressão, sintomas que por sua vez podem exacerbar o prurido [2]. Pode ser localizado ou generalizado. É um sintoma importante de doenças da pele, mas pode também ter origem em doenças sistémicas. Ocorre geralmente ao nível da pele, mas pode ocorrer também a nível da conjuntiva ocular, da boca, nariz, faringe, couro cabeludo, parte superior do dorso, braços, área anogenital e traqueia [1].

O prurido crónico define-se como o que está presente há mais de 6 semanas. A sua incidência aumenta com a idade. É mais frequente nas mulheres do que nos homens e mais comum em asiáticos do que em caucasianos [2].

Classificação

O *International Forum for the Study of Itch* classificou o prurido clinicamente do seguinte modo [3]:

- Dermatológico – com origem na pele, devendo-se a inflamação, seca ou outras alterações. São exemplos: urticária, reacções a picadas de insecto, psoríase, eczema atópico e escabiose.
- Sistémico – com origem noutros órgãos que não a pele como na colestase, doença renal crónica, doenças mieloproliferativas, hipertiroidismo.
- Neurológico – com origem em doenças ou alterações do sistema nervoso central ou periférico. Ocorre na esclerose múltipla como prurido paroxístico; em tumores cerebrais

como prurido unilateral (também em abscessos e trombozes cerebrais); localizado na neuropatia pós-herpética, na notalgia parestésica (síndrome sensorial que envolve os ramos posteriores de T2-T6) e na infecção por VIH [1,4].

- Psicogénico/psicossomático – associado a algumas doenças psiquiátricas e factores psicológicos.
- Misto – resultante da sobreposição e coexistência de várias doenças.
- Outro – de origem indeterminada.

Neurofisiologia

Os pruritogénios estimulam uma variedade de fibras C e fibras A δ especializadas com origem na pele, diferentes das implicadas no processamento da dor, [5,6]. Cerca de 5 a 10% das fibras C são dedicadas ao prurido [5]. Dessas fibras C, cerca de 10% a 20% são histaminérgicas e 80% a 90% são não histaminérgicas, [5] e transmitem os impulsos para os cornos posteriores da medula e depois pelo tracto espinotalâmico contralateral para o tálamo e daí para o córtex [1,2]. Não há receptores especializados do prurido, sendo a especificidade dos neurónios do prurido baseada nas suas conexões com a via do prurido [4]. Hoje conhecem-se 2 vias distintas do prurido, mutuamente exclusivas, da pele para o cérebro: a via histaminérgica e a via dos receptores PAR-2 (protease-activated receptor-2) [5]. Os doentes com prurido crónico têm muitas vezes hipersensibilização neural periférica e central, estado em que as fibras sensibilizadas reagem excessivamente a estímulos nocivos que geralmente inibem o prurido, como o calor e o coçar [2].

Os efeitos dos pruritogénios periféricos são modificados por neuromoduladores no SNC, como acontece na dor. Além disso, como na dor há alodinia, pode haver *aloknesis*, isto é prurido provocado pelo toque leve na pele que rodeia uma pápula induzida pela histamina [1].

Raspar e esfregar a pele inibe o prurido. Essas actividades estimulam os neurónios mielinizados A, via mecanorreceptores de baixo limiar inibindo os circuitos neuronais na substância cinzenta da medula, levando à supressão temporária do prurido [4].

Avaliação

Existem múltiplas causas de prurido associado a doenças dermatológicas que não serão abordadas aqui. No entanto, num doente com prurido é sempre necessário excluir lesões cutâneas. Deve ter-se em atenção que o prurido de qualquer tipo pode provocar alterações secundárias na pele resultantes do coçar ou esfregar, pelo que a presença de alterações cutâneas não exclui doença sistémica [2]. As escoriações e a dermatite inespecíficas podem camuflar causas cutâneas e não cutâneas e, em alguns casos, a causa permanece pouco clara (prurido de origem indeterminada) [2].

O primeiro passo na avaliação do prurido crónico é determinar se a causa é dermatológica ou sistémica, pelo que um exame da pele é indispensável. A história, o exame físico e, eventualmente, exames complementares de diagnóstico permitem determinar as causas do prurido. O prurido localizado geralmente não resulta de uma doença sistémica; quando fixo pode ser um equivalente da dor neuropática [7].

O prurido pode ser a primeira manifestação de várias doenças sistémicas por vezes antecedendo outros sintomas por meses, como na doença de Hodgkin ou na cirrose biliar primária. O prurido associado a doenças oncológicas ocorre na obstrução biliar, na policitemia vera, doença de Hodgkin, etc. (quadro 1). O seu mecanismo é em grande parte desconhecido. Existem outras causas sistémicas de prurido como a insuficiência renal crónica (não a aguda), doenças hepáticas crónicas, doenças endócrinas, deficiência de ferro e fármacos, entre os quais os opióides.

Prurido

O prurido resultante de doenças sistémicas é generalizado e de evolução crónica. No entanto, há exceções associadas aos tumores sólidos [7]:

- Pode aparecer nas áreas pré-tibiais, na face interna das coxas, na parte superior do tórax, nos ombros, e nas superfícies extensoras dos membros superiores;
- Prurido nas narinas relacionado com tumores cerebrais;
- Vulvar em doentes com carcinoma do colo do útero;
- Anal associado ao cancro do recto e do sigmóide;
- No escroto ou área perineal no carcinoma da próstata.

Quadro 1. Prurido associado a doenças oncológicas

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Obstrução biliar▪ Policitemia vera▪ Doença de Hodgkin▪ Mastocitose sistémica▪ Macroglobulinemia de Waldenström▪ Mieloma múltiplo▪ Micose fungóide▪ Síndrome carcinóide▪ Várias formas de carcinoma |
|--|

O prurido associado aos opióides é mais frequente quando estes são administrados por via epidural. Este pode desaparecer com a adição de bupivacaína ao opióide espinal.

Tratamento

O tratamento do prurido crónico deve dirigir-se à causa se possível.

O prurido de causa sistémica é muitas vezes refractário ao tratamento, mas pode geralmente ser melhorado com medidas gerais e algumas específicas. As indicações para o tratamento do prurido nos doentes com cancro avançado são mais derivadas de casos clínicos e da experiência individual do que de estudos científicos e, na prática, os tratamentos têm uma eficácia variável e muitas vezes sub-ótima.

Tratamento tópico

Para o prurido ligeiro e localizado os emolientes tópicos devem ser a terapêutica de primeira linha. Estes agentes provavelmente actuam amolecendo as margens agudas da camada mais exterior da pele seca – o extracto córneo – e por melhorarem a função de barreira [2]. A insuficiência da função barreira da pele é frequente e é exacerbada pelo coçar repetido que facilita a entrada de irritantes.

Soluções com um pH alto, como os sabonetes alcalinos, aumentam a secreção das protéases de serina que podem induzir prurido, pelo que se devem evitar e preferir produtos com um pH de 4,5 a 6 [2].

A capsaïcina, que actua localmente dessensibilizando as fibras dos nervos periféricos, tem sido usada como agente antipruriginoso em várias lesões localizadas [2].

Os corticosteróides tópicos não têm efeito antipruriginoso directo, mas são anti-inflamatórios, pelo que podem ter esse efeito em várias alterações cutâneas.

Tratamento sistémico

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos sedativos, como a hidroxizina ou a difenil-hidramina, são usados muitas vezes como tratamentos de primeira linha do prurido, mas os estudos randomizados efectuados não apoiam a eficácia em situações para além da urticária. Parece que os efeitos benéficos podem dever-se aos efeitos soporíferos que ajudam os doentes a dormir, aliviando o prurido durante o dia. Os antagonistas dos receptores H₁ e H₂ não sedativos têm quando muito um efeito limitado no prurido crónico, porque a histamina não tem um papel importante em situações que não sejam a urticária [2].

Gabapentina e pregabalina

Estes agentes, análogos estruturais do neurotransmissor ácido γ -aminobutírico, são eficazes em vários tipos de prurido. Em estudos controlados de doentes com prurido causado por doença renal crónica, doses baixas de gabapentina, 100 a 300 mg 3 vezes por semana, foram mais eficazes do que o placebo [2]. Há relatos de casos da eficácia destes fármacos na redução do prurido neuropático, embora não haja estudos controlados. O mecanismo de acção não é claro. Os efeitos indesejáveis mais frequentes são obstipação, aumento de peso, sonolência, ataxia e visão turva [2].

Antidepressivos

Os inibidores selectivos da recaptção da serotonina, como a paroxetina, sertralina, fluvoxamina e fluoxetina, reduzem o prurido generalizado de vários tipos, incluindo o prurido psicogénico. A sertralina na dose de 100 mg por dia é eficaz no prurido colestático. Em casos reportados, a mirtazapina na dose de 15 mg pode aliviar o prurido nocturno de vários tipos incluindo o prurido relacionado com o cancro [2]. Foi reportada melhoria de prurido intratável numa série de doentes com linfoma cutâneo de células T com a combinação de doses baixas de mirtazapina com gabapentina ou pregabalina. Os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, têm sido usados para tratar o prurido crónico, embora não tenham sido estudados em estudos randomizados.

Antagonistas dos opióides

Estudos randomizados mostraram que os antagonistas dos receptores μ dos opióides, como a naltrexona e a naloxona têm efeitos antipruriginosos em doentes com urticária crónica, eczema atópico e colestase. Estes dados são consistentes com o envolvimento presumido da activação endógena dos receptores opióides μ na mediação do prurido crónico, especialmente em doenças sistémicas como a doença renal crónica ou a colestase [2]. O seu uso é limitado pelos efeitos indesejáveis como náuseas, perda de apetite, cólicas intestinais e diarreia.

Fototerapia

Há muito tempo que é reconhecido que há doenças cutâneas que melhoram durante o Verão e pioram no Inverno. Quando a luz ultravioleta (UV) incide na pele atinge as camadas mais superficiais e a derme subjacente. Os UVB de comprimento de onda curto exercem a sua acção na epiderme e derme papilar, enquanto os UVA podem penetrar nas camadas mais profundas da derme [8]. As camadas superficiais da pele são onde o prurido é percebido (a remoção das camadas superficiais da pele deixa-a sem a percepção do prurido, mantendo-se a percepção da dor) [8]. Mas, se doses elevadas de luz, especialmente UVB, induzem inflamação cutânea, conseqüentemente produzem ou agravam o prurido, o que implica que o efeito da fototerapia é uma questão de dose e frequência [8].

Verificou-se que os UVB são eficazes no prurido urémico e, verificou-se também, que os UVB aplicados a metade do corpo reduzem o prurido igualmente na área não irradiada, indicando que o efeito é também sistémico, cujo mecanismo é ainda desconhecido [8].

Tratamento específico

Colestase

O prurido da colestase ocorre em 80% a 100% dos doentes com icterícia colestática e é o sintoma inicial em pelo menos 25% dos doentes [9]. Os doentes com icterícia colestática referem-se muitas vezes ao prurido como o sintoma mais perturbador, com grande impacto na qualidade de vida associando-se a privação do sono, fadiga, depressão e ideação suicida. É mais intenso à noite, nos meses de Verão e em climas tropicais húmidos.

Foram propostos vários mecanismos para explicar o prurido associado à colestase. A explicação mais antiga é a da acumulação de sais biliares, mas não se verifica uma relação entre a concentração de sais biliares e o prurido. Os inibidores selectivos da recaptção da serotonina,

sertralina e paroxetina são úteis no tratamento do prurido, mas a serotonina não parece ser um mediador directo do prurido; pode, no entanto, ser importante na percepção do prurido a nível central [9]. Os antagonistas dos receptores opióides μ , como a naloxona e a naltrexona, têm um efeito antiprurítico, provavelmente por terem um papel central na mediação do prurido. O ácido lisofosfatídico (LPA), formado da lisofosfatidilcolina pela enzima autotaxina, é uma molécula de sinalização que actua num número de receptores acoplados à proteína G presente na membrana de células neuronais [9], cuja concentração está aumentada nos doentes com prurido, mas não nos que não têm prurido com níveis semelhantes de colestase. Além disso, a concentração de autotaxina correlaciona-se com a intensidade do prurido, com níveis diminuídos após a drenagem biliar e níveis aumentados na recorrência do prurido [9].

Na colestase, o alívio da obstrução é um meio eficaz de paliar o prurido que deve ser usado sempre que o estado do doente e os meios locais o permitam. Para o alívio da obstrução biliar deve considerar-se a experiência local. Pode fazer-se a drenagem biliar percutânea, externa, interna ou mista. Outro método possível é a colocação da prótese por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. Estes métodos reduzem a icterícia, o prurido e o risco de colangite. Os doentes moribundos e os que têm uma esperança de vida muito limitada devem ser apenas mantidos confortáveis com a medicação atrás indicada e eventual sedação. Nesta situação a levomepromazina pode ser particularmente útil.

Os cuidados da pele são importantes para evitar que a pele fique seca. Devem usar-se produtos emolientes. Estes produtos devem ser armazenados no frigorífico para aumentar o seu efeito de arrefecimento na sua aplicação. Deve evita-se o calor porque exacerba o prurido. Deve evitar-se tudo o que possa lesar a pele incluindo as unhas que devem ser mantidas curtas.

Quando por qualquer motivo não é possível a drenagem biliar o tratamento farmacológico pode ser eficaz.

A rifampicina aumenta o metabolismo da bilirrubina e modifica a síntese dos ácidos biliares secundários no intestino devido à sua acção antimicrobiana. As doses usadas são muito variáveis. Pode usar-se na dose de 300 mg por dia, tendo sido confirmada a sua eficácia em estudos randomizados como tratamento inicial ou após a ineficácia de outros agentes [9]. Contudo, associa-se a várias reacções graves como anemia hemolítica, insuficiência renal, púrpura trombocitopénica e hepatotoxicidade, pelo que se deve monitorizar o nível das transaminases regularmente.

Os antagonistas dos opióides são eficazes no tratamento do prurido da colestase. Podem usar-se a naltrexona oral na dose de 50 mg/dia ou a naloxona parentérica na dose de 0,4 mg seguida de uma infusão de 0,2 µg/kg por minuto. Podem desencadear uma síndrome de abstinência nestes doentes, mesmo nos que não tomam opióides exógenos, com dor abdominal, anorexia e hipertensão [9]. Estão contraindicados nos doentes que necessitam de opióides para o controlo da dor.

Os antidepressivos como a sertralina (75 a 100 mg/dia), a paroxetina (dose média 20 mg/dia, mas foi descrito um caso com controlo com apenas 5mg/dia [10]) e a mirtazapina têm sido usadas para tratar o prurido com sucesso.

A colestiramina não é absorbível e liga-se aos sais biliares impedindo a sua absorção no ílio terminal. A dose inicial é de 4 g, 1 hora antes do pequeno-almoço, e pode ser aumentada até 4 vezes por dia [9]. Como efeitos indesejáveis provoca obstipação e má absorção. A adesão ao tratamento pode ser baixa devido ao sabor desagradável do fármaco. Reduz a biodisponibilidade de vários fármacos de uso comum, como a digoxina, a tiroxina e os contraceptivos orais e outros. Por isso, os medicamentos devem ser tomados pelo menos 4 horas após a colestiramina. Geralmente, o efeito nota-se pelo menos após 2 semanas de tratamento. A colestiramina na obstrução biliar completa não funciona.

Uremia

A patogénese do prurido urémico é complexo e ainda mal compreendido e há várias teorias para o explicar que vão desde a diálise inadequada, a xerose, o hiperparatiroidismo e alterações do metabolismo do cálcio e do fósforo sem que haja provas convincentes [5]. Sabe-se, porém, que a via de transmissão não é histaminérgica, mas a PAR-2.

Na pele dos doentes com prurido urémico há uma elevação significativa da triptase dos mastócitos, leucotrieno B₄ (LB₄) e factor de necrose tumoral α (TNF- α). A triptase dos mastócitos activa o receptor PAR-2 que por sua vez actua nos canais do receptor de potencial transitório valinóide subtipo 1 (TRPV-1) reduzindo o limiar de estimulação do prurido. O LB₄ é pruritogénico. O TNF- α aumenta a expressão dos linfócitos T auxiliares tipo 2 (Th-2) sobre os linfócitos Th-1. No prurido urémico há uma expressão aumentada dos linfócitos Th-1 que produzem interleucina 2, a qual é pruritogénica [5]. Embora ainda longe de estar completamente estabelecida a patogénese do prurido urémico, estes factos explicam de certo modo o mecanismo da eficácia de algumas terapêuticas recomendadas.

A optimização do regime da diálise é a primeira resposta. Nos doentes com hiperparatiroidismo secundário, a paratiroidectomia pode ser eficaz. A terapêutica com radiação UVB de banda estreita é eficaz em muitos casos e superior ao tratamento farmacológico.

Embora a xerose não cause o prurido, exacerba-o, pelo que o tratamento deve começar sempre com produtos hidratantes e de limpeza da pele com pH baixo [5].

Os ligantes alfa-2 delta, gabapentina e pregabalina, provaram ser eficazes no prurido urémico por um mecanismo ainda desconhecido, mas como actuam na subunidade alfa-2 delta dos canais do cálcio dependentes de voltagem nos cornos dorsais da medula espinal, reduzindo a transmissão de glutamato que é um receptor chave do prurido nos cornos dorsais da medula espinal, suspeita-se que será esse o mecanismo [5]. A dose destes fármacos deve ser ajustada

à função renal e o seu ajustamento deve fazer-se de acordo com a resposta, podendo necessitar de ajustes frequentes.

A talidomida inibe a formação de TNF- α , que reduz a expressão de linfócitos Th-1. E, um dos produtos dos linfócitos Th-1 é a IL-2, que é pruritogénica [5].

A UVB é eficaz no prurido urémico como dito anteriormente.

Síndromes paraneoplásicas

O prurido paraneoplásico pode definir-se como o que ocorre cedo no processo natural ou precede mesmo a evidência clínica de doença maligna, não é causado pela invasão ou compressão neoplásica e passa com a remoção do tumor [11]. É mais comum nas neoplasias hematológicas. Num estudo, verificou-se que a existência de prurido sem alterações cutâneas é um factor de risco para haver uma doença maligna hematológica ou dos canais biliares não diagnosticada [11]. O mecanismo do prurido paraneoplásico não é ainda conhecido.

O tratamento antineoplásico que induza remissão da doença oncológica, quando possível, é o modo mais eficaz de tratamento. Em geral, essa não é uma opção viável no cancro avançado.

As alternativas são [11]:

- Nos linfomas pode tentar-se a prednisolona, ex. 40 mg/dia;
- A paroxetina na dose de 5 a 20 mg/dia, começando com a dose mais baixa e ir aumentando, para evitar os efeitos indesejáveis;
- A sertralina na dose de 25 a 50 mg/dia;
- A mirtazapina na dose de 15 a 45 mg/dia, por vezes associa-se à paroxetina;
- A amitriptilina na dose de 25 a 100 mg/dia, à noite;
- A gabapentina na dose de 300 a 3600, dividida em até 3 doses;
- A pregabalina na dose de 75 a 600 mg/dia, dividida em até 3 doses;

- A talidomida na dose de 50 a 200 mg/dia, pode produzir neuropatia periférica, geralmente com o uso prolongado;
- A naloxona e a naltrexona nas doses indicadas acima;
- O aprepitant indicado na emese associada à quimioterapia tem sido usado no prurido associado a vários tipos de tumores e no prurido relacionado com o tratamento biológico do cancro.

Nas doenças hematológicas malignas, os corticosteróides e a cimetidina podem ter um papel. No caso particular da policitemia vera a aspirina na dose de 300 mg 1 a 2 vezes por dia pode ser rapidamente eficaz.

Referências

1. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al. Itch: scratching more than the surface. *Q J Med* 2003;96:7-26.
2. Yosipovitch G, Bernhard JD. Chronic pruritus. *N Engl J Med* 2013;368:1625-1634.
3. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007;87:291–294.
4. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003;361:690-694.
5. Brennan FP, Josland E, Kelly JJ. Chronic pruritus: histamine is not always the answer. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:566-570.
6. 11. Brennan F. The pathophysiology of pruritus – A review for clinicians. *Prog Palliat Care* 2016;24:133-146.
7. Krajnik M, Zylicz Z. Understanding pruritus in systemic disease. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:151-168.
8. Legat FJ. The antipruritic effect of phototherapy. *Front Med* 2018;5:333.
9. Bassari R, Koea JB. Jaundice associated pruritis: A review of pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol* 2015;21:1404-1413.

10. Kraut RY. Treatment of pruritus in a palliative care patient with low-dose paroxetine: a case report. *J Med Case Rep* 2017;11:280.
11. Weisshaar E, Weiss M, Mettang T, Yosipovitch G, Zylicz Z. Paraneoplastic itch: an expert position statement from the Special Interest Group (SIG) of the International Forum on the Study of Itch (IFSI). *Acta Derm Venereol* 2015;95:261–265.