Prurido: da etiopatogénese ao tratamento

Pruritus: from etiopathogenesis to treatment

Joana Calvão*, Ricardo Vieira e Américo Figueiredo

Servicio de Dermatología e Venereología, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Resumo

O prurido é um sintoma comum, afetando até 38% da população em algum momento da sua vida e sendo um motivo frequente de consulta de dermatologia. Embora multifactorial, muitos aspetos da sua fisiopatologia continuam por esclarecer. Várias podem ser as causas (patologia hepática, renal, prurido senil, ...), pelo que é fundamental uma anamnese completa, exame objetivo e exames auxiliares de diagnóstico dirigidos à suspeita clínica. A orientação terapêutica é também variável, dependendo da causa e do que encontrarmos na marcha diagnóstica. Assim, com este artigo de revisão os autores pretendem fazer uma atualização da literatura mais recente no que diz respeito ao prurido, desde a sua etiopatogénese ao tratamento.

Palavras chave: Prurido. Artigo de revisão, dermatology.

Abstract

Itching is a common symptom, affecting up to 38% of the population at some point in life and being a frequent motive of dermatology consultation. Although being multifactorial, many aspects of its pathophysiology continue to be elucidated. Its etiology is variable (hepatic and/or renal diseases, senile pruritus, ...), so a complete anamnesis, physical examination and complementary diagnostic tests guided by clinical suspicion are essential. Therapy is also highly diversified, depending on the cause of the itch and what we find in the diagnostic process. Thus, with this review article, the authors intend to update the most recent literature regarding pruritus, from its etiopathogenesis to treatment.

Key words: itch, pruritus, review article, dermatology.

Introdução

O prurido é um sintoma que causa um importante desconforto, conduzindo ao desejo de coçar^{1,2}, e pode ou não estar associado à presença de lesões cutâneas.

Trata-se do sintoma mais comum dos doentes que recorrem a dermatologistas^{3,4}. O prurido afeta 8-38%

da população e pode ser agudo (duração < 6 semanas) ou crónico (> 6 semanas)⁵. O prurido crónico afeta até 20% da população adulta⁶, podendo acometer 50% ou mais dos idosos (> 65 anos)⁴.

Apesar da prevalência do prurido e do seu impacto na qualidade de vida dos doentes, há muitos aspetos da sua fisiopatologia que permanecem por explicar.

Correspondência:

*Joana Calvão

E-mail: joana.calvao.silva@gmail.com

Data de recebimento: 29-05-2020

Data de aceitação: 24-09-2020

DOI: 10.24875/MCUT.20000047

Disponible en internet: 16-07-2021

Med Cutan Iber Lat Am. 2021;49(2):62-76

www.MedicinaCutaneaILA.com

0210-5187/© 2020 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Etiopatogenia

Embora se saiba que o prurido tem uma etiologia multifatorial, a sua etiopatogenia está ainda incompletamente esclarecida⁷. No entanto, a investigação nesta área tem levado a muitos avanços na última década⁵.

Recetores, vias neurais e percepção central do prurido

Na transmissão do prurido a nível periférico, as fibras nervosas não mielinizadas do tipo C desempenham um papel essencial⁸. Foram identificados dois tipos de vias sensitivas do prurido, que incluem a via estimulada pela histamina que usa fibras C mecanicamente insensíveis, e a via induzida por *cowhage*, uma substância encontrada na planta tropical *mucuna pruriens*, mediada por recetores PAR-2 (*proteinase-activated receptors-2*) que usa fibras nervosas tipo C polimodais, sensíveis a estímulos mecânicos^{1,9}. Tanto as fibras C nervosas sensíveis à histamina como as insensíveis à histamina são estimuladas pela acetilcolina¹⁰. Além das fibras nervosas do tipo C, também as tipo Aδ estão envolvidas na transmissão periférica do prurido⁸.

A via da histamina é a melhor estudada, e os antagonistas dos recetores H1 são eficazes em alguns casos de prurido. No entanto, muitas formas de prurido não respondem aos anti-histamínicos, sugerindo a existência de uma via independente da histamina². Este é o caso de muitas formas de prurido crónico, em que a via histaminérgica não parece ser importante, mas *cowhage* induz prurido associado a sensações de queimadura e picada, comumente observadas na dermatite atópica (DA). Os recetores PAR-2 estão aumentados na pele dos indivíduos atópicos, suportando a hipótese que a via mediada por PAR-2 é a mais importante na DA⁹.

Processamento cerebral do prurido

A nível central, diferentes grupos de neurónios têm sido associados à transmissão do prurido (neurónios exprimindo recetores da neuroquinina-1, neurónios exprimindo recetores do péptido libertador de gastrina)⁸. 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 intratável¹¹. Uma agressão a uma área cerebral irrigada pela artéria cerebral média, cápsula interna ou tálamo —e mesmo o lobo parietal num doente— mostrou causar prurido contralateral. Além disso, estudos de

imagem cerebral usando a tomografia de emissão de positrões mostraram que algumas regiões corticais estão envolvidas na percepção do prurido^{1,6}. Tem sido cada vez mais claro que os processos neuronais complexos envolvidos no processamento do prurido não podem ser reduzidos a uma área única cortical ou subcortical, o que explica os seus aspetos psicológicos e físicos multidimensionais⁶.

Prurido e dor

Muitos investigadores acreditaram que o prurido seria uma subqualidade de sensação álgica, resultante de estímulos insuficientemente intensos para serem percebidos como dor¹¹.

De facto, tanto a sensação de dor como de prurido surgem pela ativação de neurónios sensoriais primários¹, mas estas duas sensações são transduzidas por subpopulações distintas de neurónios sensoriais e de vias aferentes espinhais, embora possa haver uma interação entre estes dois circuitos neuronais distintos⁴. Hoje sabe-se que há uma completa separação das vias da dor e do prurido⁶. Vários argumentos vinham a suportar esta teoria: 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 prurido¹¹.

Prurido agudo versus crónico

A fisiopatologia do prurido crónico é muito diferente da do prurido agudo. O prurido agudo engloba a estimulação de fibras neurais sensoriais, nomeadamente fibras sensíveis à histamina, que resulta num sinal enviado ao cérebro que é interpretado como prurido e desencadeia uma resposta motora de coçar que termina com o estímulo que iniciou o ciclo. O prurido crónico envolve processos complexos, redundantes e dinâmicos. Um melhor entendimento da fisiopatologia do prurido crónico, como o papel das fibras nervosas não histaminérgicas, tem levado a um aumento das armas terapêuticas disponíveis, que têm como alvo várias citocinas, recetores e canais¹².

Mediadores do prurido

Há múltiplas substâncias endógenas e exógenas que, introduzidas na pele, induzem prurido (Tabela 1).

Tabela 1. Principais mediadores envolvidos no prurido

- Histamina (principal) – atua nos recetores H1 e H4
- Interleucinas (IL)
 - IL31
- *Mas-related G protein-coupled receptors* (MRGPRs), ativados pela cloroquina
- Serotonina
- Proteases
- Catepsinas
- Opióides
- Neuropeptídeos
 - Substância P
 - Peptídeo intestinal vasoativo
 - Somatostatina
 - Hormona estimuladora dos melanócitos
- Neurotrofinas
- Prostaglandinas (PG) – potenciam a ação da histamina
 - PGE1
 - PGE2
 - PGH2

Presume-se que atuem sobre as fibras nervosas deflagrando a sucessão de eventos que levam à percepção de prurido ao nível do SNC. Alguns atuam por estimulação dos recetores do prurido ou por ação direta a nível central. Todavia, a maior parte parece agir indiretamente ao induzir a libertação de outros mediadores, principalmente de histamina¹¹.

O mediador principal do prurido é a histamina, produzida sobretudo pelos mastócitos, mas também pelos basófilos circulantes e possivelmente pelos queratinócitos¹³. A histamina causa vasodilatação e edema ao interagir com os recetores H1 e leva a prurido ao atuar diretamente sobre as terminações nervosas periféricas/cutâneas¹⁴. A desgranulação mastocitária contribui para a maioria da histamina presente na pele. A histamina atua nos recetores H1 presentes nas fibras nervosas C e nas paredes dos vasos endoteliais^{10,15}. Além dos recetores H1, há ainda os recetores H4 que são encontrados sobretudo nas células mastocitárias, eosinófilos e linfócitos T. A estimulação destes recetores leva a um aumento da interleucina-31 (IL-31), interleucina pruritogénica¹⁵. A IL-31 parece ter um papel importante na fisiopatologia do prurido, sobretudo nos doentes com DA e prurigo nodular, que têm níveis elevados de IL-31 na pele^{5,10,15,16}. Embora seja o mediador mais conhecido, a histamina tem papel na mediação do prurido em apenas algumas doenças como na urticária, nas reações a picada de inseto e na mastocitose¹⁰.

Além da histamina, vários mediadores do prurido têm sido identificados: proteases, catepsinas, opióides, substância P, interleucinas e prostaglandinas. Dentro destes, a identificação de uma população de neurónios

específicos do prurido, *Mas-related G protein-coupled receptors* (MRGPRs), ativados pela cloroquina e não pela histamina¹⁷, representa um grande avanço na compreensão do prurido crónico. Estes recetores são a chave na transmissão do prurido não histaminérgico, respondem a múltiplos pruritogénicos e formam sinapses com os neurónios que exprimem recetores do péptido libertador de gastrina¹⁸. Os basófilos também exprimem MRGPRX2, mas o seu papel no prurido permanece pouco claro¹³.

A serotonina, contida nas plaquetas e libertada quando elas se agregam, é um mediador mais fraco do que a histamina. A injeção intradérmica de serotonina nos humanos é levemente pruritogénica, levando à libertação de histamina dos mastócitos dérmicos¹⁰. A combinação experimental de serotonina com prostaglandina E2 (PGE2), ela própria um pruritogénico fraco, causa prurido mais intenso do que cada substância isoladamente. Este dado laboratorial tem importância clínica no tratamento do prurido associado à policitemia vera (PV), no qual os anti-histamínicos não têm qualquer efeito. De facto, os antagonistas da serotonina e a aspirina (AAS), que inibem a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, aliviam o prurido associado à PV¹⁴. Estes dados implicam tanto a serotonina como a PGE2 na patogénese de alguns tipos de prurido¹⁴.

A PGE2, PGH2 e a PGE1 não parecem causar prurido por si sós, mas potenciam a ação pruritogénica da histamina^{10,14}. A urticária de contacto parece ser mediada por prostaglandinas e não pela histamina, pelo que não responde aos anti-histamínicos, mas sim à AAS e aos anti-inflamatórios não esteróides¹⁹.

Vários neuropeptídeos têm sido implicados na mediação do prurido, incluindo a substância P, o peptídeo intestinal vasoativo, a somatostatina e a hormona estimuladora dos melanócitos, ao induzirem a libertação de histamina dos mastócitos dérmicos¹⁴. A capsaicina tópica depleta a substância P das terminações nervosas cutâneas, inibindo o prurido e a dor¹⁰.

Vários estudos demonstram um papel das neurotrofinas, uma classe de fatores de crescimento, no prurido¹⁰. Embora não pareçam ser substâncias pruritogénicas, podem contribuir para um aumento do número de fibras nervosas ao se ligarem a diferentes subtipos de recetores de tropomiosina quinase (Trk)^{1,16}.

O prurido causado pela morfina é um efeito secundário bem conhecido deste fármaco¹⁰. Entre os vários mediadores, os opióides têm um papel major no prurido generalizado. Há muitas décadas que se sabe que a analgesia obtida pelos opióides induz prurido,

provavelmente pela redução da inibição das fibras da dor, enquanto que os antagonistas μ , como a nal-trexona, inibem o prurido. Foi sugerido que o prurido crónico se associe a um desequilíbrio entre os sistemas opióides μ e κ , o que levou ao desenvolvimento de um agonista dos recetores opióides kappa (nalfurafina)⁷.

O TRPV1 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*), também conhecido como recetor da capsaicina e recetor vanilóide 1, e o TRPV3 parecem ser fundamentais em várias vias do prurido e da dor¹⁰. O TRPV1 é um recetor através do qual a capsaicina exerce o seu efeito anti-pruriginoso, sendo útil no prurido crónico localizado, particularmente de origem neuropática⁷.

Prurido urémico

O prurido urémico (PU) permanece um dos sintomas mais comum e debilitante nos doentes com doença renal terminal, mesmo naqueles em diálise^{20,21}. A incidência do PU é de 15% a 49% no período pré-diálise, e de 50-90% durante a diálise^{21,22}. No geral, o prurido é mais severo nos doentes em hemodiálise do que em diálise peritoneal⁴.

Embora a fisiopatologia do PU permaneça pouco compreendida, parece ser multifatorial. Muitas hipóteses têm sido propostas. As mais recentes sugerem que alterações nos sistemas imune e opióide sejam responsáveis pelo PU. Os fatores de risco que predis põem ao PU incluem um aumento da ureia, do cálcio, do fósforo, da β 2-microglobulina, do magnésio, da vitamina A, do alumínio e da ferritina. O défice de eritropoetina e a anemia também parecem contribuir, bem como o hiperparatiroidismo secundário e terciário e o aumento de substâncias libertadas pelos mastócitos (histamina, IL2, proteases, etc.). A xerose cutânea, causada pela atrofia das glândulas sudoríparas e pela desidratação do estrato córneo, também contribui para o PU²⁰.

Globalmente, o PU é resistente ao tratamento e pode estar associado a um mau prognóstico²⁰. Embora muitos tratamentos farmacológicos tenham sido recomendados, dos quais o mais eficaz é a gabapentina²², o único tratamento definitivo é o transplante renal²¹.

Prurido hepático/colestático

O prurido é um sintoma comum nas doenças hepáticas colestáticas^{23,24}. Há uma fraca correlação entre o prurido e os níveis de ácidos biliares, o que sugere que

outros fatores sejam relevantes⁴. Várias moléculas além dos sais biliares, como opióides endógenos³, histamina, serotonina e metabolitos esteróides têm sido discutidos como potenciais pruritogénicos na colestase. Achados recentes indicam que a enzima autotaxina (ATX; *ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2*), e o seu substrato, o ácido lisofosfatídico, um ativador neuronal potente, possam ser elementos chave no prurido colestático²⁴.

Prurido neuropático/neurogénico

O prurido neurogénico resulta de qualquer disfunção do sistema nervoso e na maioria dos casos não é generalizado⁴. As suas causas vão desde a compressão localizada de um nervo periférico a uma degeneração generalizada das pequenas fibras nervosas. Quando a causa é uma massa espinhal ou cerebral, como um abscesso, o tratamento passa pela sua remoção cirúrgica. A compressão de nervos periféricos específicos, como o ramo superficial do nervo radial que resulta na quiralgia parestésica, o nervo cutâneo femoral lateral que se manifesta como meralgia parestésica, nervos espinhais cervicais ou torácicos causando prurido braquioradial na face dorsolateral dos braços, ou a notalgia parestésica no dorso, podem também beneficiar de descompressão cirúrgica dos nervos afetados, sobretudo nos casos mais severos. Independentemente do diagnóstico, medidas antipruriginosas gerais devem ser encorajadas. A capsaicina tópica parece ser eficaz, nomeadamente na notalgia parestésica ou no prurido braquioradial²⁵, embora não haja ensaios clínicos que confirmem este efeito. O tratamento sistémico do prurido neuropático inclui a gabapentina (300 mg/dia) e a pregabalina (75-150 mg/dia)²⁶.

Prurido psicogénico

O stress pode causar prurido pela ativação de circuitos neuronais no hipocampo e estruturas subcorticais⁴.

A definição de prurido psicogénico no DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*) permanece vaga²⁷. O grupo francês de psicodermatologia propôs como definição um distúrbio no qual o prurido é a sintomatologia central e onde os fatores psicológicos têm um papel evidente no desencadear, agravar e persistir do prurido e propôs mesmo critérios de diagnóstico para esta condição^{28,29}.

O prurido é comum nos doentes psiquiátricos (17.5-32%). Até 70% dos doentes dermatológicos com prurido crónico têm sintomatologia psiquiátrica²⁹, sendo

frequente a presença de distúrbios concomitantes, como depressão, ansiedade, distúrbios obsessivo-compulsivos, psicoses e abuso de substâncias³⁰. A ansiedade e a depressão podem ser tanto consequência do prurido como fatores agravantes desta condição³⁰: dermatoses pruriginosas crônicas, como a urticária crônica idiopática, podem induzir ansiedade e depressão, o que pode agravar e perpetuar o prurido^{11,27}. Outras doenças, como a psoríase ou eczema, podem agravar em épocas de stress. Por fim, doenças psiquiátricas podem levar a prurido, sendo este caso o mais desafiante de tratar²⁷. As lesões auto-induzidas são mais comuns em áreas corporais mais acessíveis, como os membros superiores e inferiores, ombros, abdômen, couro cabeludo, pescoço e face. O dorso é pouco envolvido, e o sinal da borboleta (área superior do dorso poupada por ser inacessível) é considerado sugestivo de prurido psicogénico³⁰. Fármacos psicogénicos, embora não testados formalmente, podem ser úteis, dependendo do distúrbio psiquiátrico base.

Prurido aquagénico

Trata-se de uma situação pouco comum em que o prurido se desenvolve após contato com a água a qualquer temperatura³¹, na ausência de um distúrbio dermatológico que o explique¹¹. Embora em cerca de metade dos casos seja idiopático, pode estar associado a doenças mieloproliferativas (particularmente à PV) e mais raramente a outras condições (síndromes mielodisplásicas, linfoma não Hodgkin, síndrome hipereosinofílica, intolerância à lactose, carcinoma uterino) e a alguns fármacos anti-maláricos. A terapia mais eficaz parece ser a fototerapia³².

Prurido hematológico

As causas hematológicas representam 2% das causas de prurido generalizado sem lesões cutâneas⁴.

Cerca de 30% dos doentes com linfoma de Hodgkin (LH) têm prurido, que parece ser mediado pela histamina, já que responde a anti-histamínicos como a cimetidina. A eosinofilia associada ao infiltrado pleomórfico do LH e níveis elevados de IgE podem contribuir para a libertação da histamina e para a patogénese do prurido no LH. Outro mecanismo proposto no prurido associado ao LH é a libertação de outros mediadores como peptidases leucocitárias e bradicininas secundária a uma resposta autoimune às células linfóides³³.

O prurido afeta 62-88% dos doentes com linfoma cutâneo de células T, sendo mais comum nas fases tardias da micose fungóide, na micose fungóide foliculotrópica e no síndrome de Sezary³⁴. Mais raramente pode ser um sintoma associado a linfomas não Hodgkin e, ainda menos frequentemente, a leucemias crônicas^{4,11}.

O prurido afeta 30-50% dos doentes com PV³³. O prurido aquagénico pode preceder o aparecimento da PV em vários anos, sendo causado pela libertação de histamina e de outras substâncias dos basófilos, que se encontram em maior número^{35,36}. Sugeriu-se que a serotonina e a PGE2 possam ter um papel importante no prurido relacionado com a PV¹⁴.

O défice de ferro é uma causa comum de prurido generalizado, mesmo na ausência de anemia, e a suplementação de ferro leva a uma rápida resolução do prurido⁴. O excesso de ferro, como na hemocromatose, também pode levar a prurido^{4,36}.

A mastocitose sistémica também pode associar-se, embora raramente, a prurido generalizado sem lesões cutâneas, mediado pela histamina¹⁴.

Prurido paraneoplásico

A associação com neoplasias hematológicas foi já referida. Embora menos comumente, alguns tumores sólidos também podem causar prurido generalizado⁴. É o caso de tumores gastrointestinais (particularmente tumores obstrutivos da cabeça do pâncreas causando colestase extra-hepática)³⁷, insulinomas^{4,37}, tumores do SNC¹¹, da mama e testiculares⁴, carcinomas pulmonares^{4,11} e timomas⁴. A fisiopatologia continua largamente desconhecida, e alguns mecanismos sugeridos são a libertação de produtos tóxicos pelas células tumorais necróticas ou a reação inflamatória cutânea local à neoplasia^{14,38}. O prurido pode ser um verdadeiro sintoma paraneoplásico, uma manifestação de dermatoses paraneoplásicas (ex: queratoses seborreicas eruptivas — sinal de Laser-Trelat, acantose nigrans maligna, dermatomiosite, eritrodermia e doença de Grover)^{37,39}, secundário a neuropatia paraneoplásica, uma consequência do envolvimento secundário da pele (de tumores primários cutâneos ou não), bem como um efeito dos tratamentos oncológicos. A melanomatose e a infiltração cutânea pelo tumor podem também causar prurido⁴.

Prurido endócrino e metabólico

Tanto o hipertireoidismo como o hipotireoidismo podem causar prurido generalizado⁴.

O hipertiroidismo é uma causa importante de prurido. Mecanismos possíveis incluem a ativação das cininas em resposta a um aumento da taxa metabólica ou a uma redução do limiar do prurido por aumento da temperatura e vasodilatação. Prurido generalizado é comum em doentes com tirotoxicose, particularmente na doença de Graves¹⁴. O hipotiroidismo, pelo contrário, não é causa habitual de prurido, embora esteja associado a xerose cutânea.

Outras causas endócrinas de prurido incluem diabetes mellitus, obesidade e insulinosomas⁴. 30% dos doentes diabéticos têm manifestações cutâneas da doença, incluindo prurido⁴⁰. Os mecanismos propostos incluem a neuropatia diabética (prurido predominante no tronco⁴), alterações metabólicas secundárias à falência renal, disfunção autonómica com anidrose e a xerose cutânea. O prurido vulvar tem sido associado a um mau controlo glicémico nestes doentes¹⁴.

Foi também sugerido que o défice hormonal nas mulheres pós-menopáusicas possa provocar prurido vulvar³³.

Prurido associado à infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)

O prurido ocorre tipicamente nas fases tardias da infeção por VIH, embora ocasionalmente possa ser o sintoma inaugural^{4,14}. A intensidade do prurido geralmente correlaciona-se diretamente com a carga viral. As causas do prurido neste contexto incluem a xerose cutânea, os fármacos usados e a fotossensibilidade, bem como dermatoses primárias específicas, como a foliculite eosinofílica⁴, ou inespecíficas como a dermatite seborreica, dermatofitoses e toxidermias⁴¹. De facto, mais de 90% dos doentes VIH positivos terão alguma dermatose no curso da doença, muitas delas acompanhadas de prurido⁴¹. No entanto, mesmo a infeção VIH por si só pode predispor ao prurido, por mecanismos relacionados com disfunção imune, que leva a um perfil de citocinas predominantemente Th2, resultando em eosinofilia, aumento dos níveis de IgE e mimetismo molecular⁴¹.

Prurido associado a outras infeções

O prurido colestatóico está associado a muitas infeções virais, incluindo hepatite A, B, C e E⁴. O prurido acomete até 15% dos doentes com infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) crónica e pode ser um sintoma inaugural. A patogénese do prurido associado ao VHC permanece obscura. Na ausência de colestatase,

o prurido pode ser um efeito adverso da terapia antiviral, ocorrendo em até 29% dos doentes tratados com interferão alfa e ribavirina³³.

A escabiose deve ser sempre considerada num doente com prurido, podendo apresentar-se com prurido intenso com manifestações cutâneas mínimas, sobretudo nos doentes com VIH⁴.

Infeções pelo vírus varicela zoster, comumente associadas à infeção VIH, podem estar associados a prurido pós-herpético em vez de nevralgia⁴.

Eosinofilia e prurido generalizado são manifestações de infeções parasitárias, nomeadamente por helmintas como o *Strongyloides stercoralis*. Nadadores em lagos e rios têm um risco aumentado de prurido que se desenvolve em apenas alguns minutos, devido à penetração da pele por cercarias de shistosomas (*Trichobilharzia* spp.). A febre chikungunya também se pode apresentar como prurido generalizado⁴.

Prurido associado a fármacos

Estima-se que o prurido represente aproximadamente 5% de todas as reações adversas farmacológicas⁴².

Os mecanismos propostos para o prurido induzido por fármacos diferem consoante o agente causal, mas incluem dano hepático com colestatase, deposição direta do fármaco ou do seu metabolito na pele, fototoxicidade ou alteração da sinalização neuronal^{4,42}. No entanto, a maioria dos casos são idiopáticos⁴.

Da lista de fármacos implicados constam diversos antibióticos e antimaláricos (o prurido induzido pela cloroquina ocorre em 60-70% dos doentes africanos durante o tratamento da malária⁴), anti-inflamatórios não esteroides, opióides (prurido é comum⁴), inibidores da enzima conversora de angiotensina e outros anti-hipertensores, amiodarona, antidiabéticos orais, estatinas, fármacos psicotrópicos, anti-tiroideus, estro-progestativos, anti-neoplásicos (inibidores de BRAF e MEK, inibidores do fator de crescimento epidérmico⁴), entre outros.

Prurido gestacional

O prurido é a queixa dermatológica mais comum na gravidez, sendo provocado por colestatase intra-hepática. Tem sido reportado em 14-20% das grávidas e surge habitualmente no terceiro trimestre⁴³. Dermatoses específicas da gravidez são uma causa importante de prurido, e incluem colestatase intra-hepática, erupção atópica da gravidez, penfigoide gestacional e erupção polimórfica da gravidez.

Prurido senil

É sempre um diagnóstico de exclusão^{11,44}. A causa permanece desconhecida e é multifatorial, podendo relacionar-se com as alterações de xerose cutânea próprias do idoso, alterações degenerativas dos nervos periféricos, defeitos imunes humorais e celulares, com a interveniência de anticorpos anti-membrana basal, e com a libertação aumentada de histamina⁴⁴.

Diagnóstico

A história clínica é o pilar do diagnóstico. No que respeita à anamnese, é de grande importância o modo de início do prurido (súbito, gradual), o tempo de evolução, o modo de evolução (contínuo, por surtos), a intensidade (interferência com as atividades de vida diárias ou com o sono), a localização (localizado, generalizado), a existência ou não de fatores desencadeantes (água, frio, calor, atividades de laser...) e a existência de outros conviventes com prurido⁴⁵. 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 efetuadas e a história patológica prévia. Também é útil a colheita de antecedentes familiares de atopia ou patologia dermatológica. Deve ser efetuada uma cuidadosa revisão de sistemas: sintomas constitucionais, alterações oculares, endócrinas, respiratórias, gastro-intestinais, genito-urinárias, neurológicas e psiquiátricas¹¹.

O exame objetivo deverá incluir a observação de todo o tegumento cutâneo, investigando a presença de lesões primárias que possam estar relacionadas com alguma doença dermatológica e verificando a presença de lesões secundárias, como escoriações, eritema, hiperpigmentação, liquenificação e unhas de aspeto polido¹¹. A indução de dermografismo pode ser útil quando se suspeita de condições alérgicas, atopia, urticária ou reações de hipersensibilidade. É importante atentar à presença de alterações como palidez mucocutânea e icterícia, que podem dar pistas para a etiologia do prurido. O exame das regiões linfáticas, a palpação da glândula tiroideia, o exame torácico e abdominal (sobretudo procurando massas anormais ou organomegalias), e os exames neurológico e psiquiátrico deverão ser guiados pelos dados colhidos na anamnese.

Se após a história clínica e o exame objetivo não se encontra nenhuma causa, é razoável tentar tratamento

sintomático com emolientes e anti-histamínicos sistémicos e reavaliar o doente em 2-3 semanas.

Se após este período não houver resposta à terapêutica, deverão então realizar-se estudos complementares para excluir doença sistémica. O rastreio inicial deve incluir um hemograma completo com leucograma, lactato desidrogenase e velocidade de sedimentação para avaliar a evidência de neoplasias, doenças mieloproliferativas ou défice de ferro (os níveis de ferritina também devem ser pesquisados em todos os doentes com prurido crónico generalizado sem manifestações cutâneas⁴); azoto ureico e creatinina para avaliar a presença de doença renal; glicemia para excluir diabetes mellitus; provas de função hepática incluindo transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina total e direta para avaliar doença hepática; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) e T4; e o nível de IgE total. As imunoglobulinas e paraproteínas urinárias podem ser pedidas, mas têm pouco valor, já que o mieloma múltiplo raramente está associado a prurido⁴. Outros exames laboratoriais devem ser pedidos baseados nos fatores de risco individuais ou sintomas concomitantes (ex: VIH em doentes com fatores de risco). Uma radiografia do tórax para avaliar adenopatias deve também ser feita numa primeira abordagem. Eventualmente podem conduzir à necessidade de estudos posteriores: biópsia cutânea, proteinograma eletroforético, exame parasitológico das fezes, mielograma e estudos endoscópicos e imagiológicos adicionais¹¹. Embora o prurido generalizado sem lesões cutâneas possa ser uma manifestação inicial de uma neoplasia, uma investigação completa para excluir neoplasias não é necessária nem custo-efetiva em todos os doentes e não está recomendada por rotina. Em doentes com prurido agudo severo, persistente, sem uma causa após a investigação anterior e com outros sintomas, pode ser apropriado considerar uma tomografia axial computadorizada cervico-toraco-abdomino-pélvica^{4,46}.

Se, apesar de uma avaliação corretamente 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 que deverá ser orientada sobretudo pela clínica, isto é, por uma anamnese e exame físico completos, e avaliada doente a doente¹¹. Outra abordagem possível defendida por alguns autores é um ensaio com um tratamento neuromodulador empírico. Se esta intervenção atenuar o prurido, o clínico deve decidir qual o diagnóstico mais apropriado, se prurido psicogénico ou neurogénico⁴⁵.

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, nunca esquecendo que a evolução do quadro clínico-laboratorial alicerçada numa história clínica cuidada irá em muitos casos permitir o diagnóstico correto¹¹.

Tratamento

A eliminação dos fatores agravantes do prurido constituiu um aspeto basilar e essencial do seu tratamento. A hidratação da pele com emolientes, a evicção de ambientes quentes e secos ou de banhos prolongados com água quente, de produtos irritantes (lã, certas fibras sintéticas, fibra de vidro, produtos de origem animal ou vegetal, etc.), de álcool, de comidas muito condimentadas, e do contacto com pelo de animais⁴⁷, bem como a redução do stress psicológico são algumas das medidas a instituir em primeira instância. Manter as unhas curtas pode também ajudar a eliminar os danos cutâneos do ato de coçar.

O passo seguinte será o de corrigir, se possível, a causa que direta ou indiretamente contribui para o prurido^{11,48}. Por exemplo, se a causa do prurido é um mau controle da diabetes mellitus, a terapêutica antidiabética deve ser ajustada⁴⁸.

A elevada prevalência de prurido crónico em idosos com > 65 anos constitui um grande desafio para os clínicos, já que por um lado, várias causas para o prurido estão presentes no mesmo doente, e por outro lado as opções terapêuticas devem ser restritas devido às comorbilidades e à polimedicação nesta população. As terapias sistémicas devem ser usadas com muita precaução, sendo preferíveis as terapias tópicas e a fototerapia, melhor toleradas e com menos interações farmacológicas⁴⁸. Na [tabela 2](#) encontram-se resumidas as principais armas terapêuticas de que dispomos na atualidade.

Emolientes

São habitualmente a primeira linha do tratamento. A xerose cutânea é a causa do prurido em alguns casos e um fator agravante em muitos outros. Assim, a hidratação da pele é uma medida importante independentemente da causa do prurido¹¹. Vários emolientes com substâncias ativas antipruriginosas como a ureia, polidocanol, mentol ou palmitoletanolamida são benéficos e devem ser aplicados frequentemente⁴⁸.

Agentes tópicos

Os agentes tópicos são particularmente úteis nas formas localizadas de prurido, como em dermatites limitadas, no líquen simples crónico, notalgia parestésica ou prurido braquiorradial.

Quando há eczema ou outras dermatoses como o penfigóide bolhoso, ou lesões de coceira, os corticoides tópicos são úteis para um alívio a curto prazo. No entanto, estes agentes geralmente não são uma solução a longo prazo e outras terapias são frequentemente necessárias⁴⁸. Estes agentes não estão indicados no prurido sem evidência de inflamação cutânea.

Os inibidores da calcineurina, que têm efeito anti-inflamatório e suprimem o prurido a um nível neuronal cutâneo, são uma melhor opção no tratamento de longo prazo da DA (nomeadamente o tacrolimus). O pimecrolimus parece ser um agente interessante para as dermatoses pruriginosas não atópicas⁴⁸. A fotoexposição deve ser evitada quando se estão a usar estas substâncias⁴⁶. Além da supressão da inflamação cutânea, a fosforilação do TRPV1 foi proposta como outro mecanismo de ação dos inibidores da calcineurina.

Crisaborole, um inibidor da fosfodiesterase-4, constituiu uma alternativa na DA ligeira a moderada¹⁶. Mostrou ser eficaz tanto na redução do eczema como da intensidade do prurido em dois estudos randomizados⁴⁸.

Para formas de prurido neuropático crónico localizadas (ex: prurido braquiorradial, notalgia parestésica), a aplicação tópica de capsaicina pode ser preferida aos agentes sistémicos, embora faltem ensaios clínicos randomizados. Também parece ser útil no prurido urémico⁴. Tem como mecanismo de ação a depleção de substância P ao nível das fibras nervosas sensoriais do tipo C, com inibição da transmissão neuronal do prurido¹¹. Uma vez que provoca um eritema intenso e sensação de queimadura, não deve ser usada em pele escoriada, em áreas cutâneas extensas e em crianças^{46,48}.

Uma meta-análise de 19 ensaios randomizados controlados e outros estudos de antihistamínicos tópicos sugeriu que a doxepina tópica tem um papel no prurido generalizado, nomeadamente na DA, mas não há evidência para o uso de outros compostos⁴⁹.

O cromoglicato de sódio é usado no tratamento de doenças alérgicas, nomeadamente como tópico na DA^{50,51}. Embora o seu mecanismo de ação tenha sido inicialmente considerado a estabilização dos mastócitos, a sua ação na pele parece ser mais na prevenção da ativação nervosa sensorial⁵¹ e na ação anti-inflamatória. O tratamento tópico pode ainda ser usado para

Tabela 2. Principais tratamentos no prurido e indicações

Tratamento	Indicações
Eliminação dos fatores agravantes	Prurido de qualquer etiologia
Agentes tópicos <ul style="list-style-type: none"> - Emolientes - Corticoterapia - Inibidores da calcineurina - Crisaborole - Capsaicina - Doxepina tópica - Cromoglicato de sódio 	Prurido de qualquer etiologia Evidência de inflamação cutânea Dermatoses para uso a longo prazo Dermite atópica (DA) Formas localizadas de prurido Alguma evidência na DA Prurido na DA, mastocitose, urémico?
Agentes sistêmicos <ul style="list-style-type: none"> - Anti-histamínicos - Imunossupressores - Gabapentinóides - Antidepressivos - Antagonistas dos opiáceos - Colestiramina - Rifampicina - Talidomida - Plasmaferese - Ruxolitinib - Aprepitant - Vitamina D - Cromoglicato de sódio - Heparina - Antagonistas dos recetores da serotonina do tipo 3 - Aspirina 	Urticária crônica, mastocitose DA, psoríase, linfoma cutâneo células T Prurido neuropático, aquagénico, urémico Prurido urémico, colestático, paraneoplásico DA, urticária crônica, prurido colestático Prurido colestático Prurido colestático Prurido urémico, cirrose biliar primária, prurigo nodular, prurido paraneoplásico Colangite Biliar Primária Policitemia Vera Prurido paraneoplásico Prurido urémico/associado à diálise Prurido urémico/associado à diálise Prurido urémico/associado à diálise Prurido associado aos opiáceos Policitemia Vera
Fototerapia e fotoquimioterapia	DA, prurido urémico, linfomas cutâneos de células T, prurido associado ao VIH, policitemia vera
TENS	DA, líquen simples crônico, prurido colestático
Novos agentes <ul style="list-style-type: none"> - Fármacos que atuam nos recetores opióides <ul style="list-style-type: none"> · Nalfurafina, nalbufina - Antagonistas das interleucinas - Inibidores da janus cinase - Antagonistas dos recetores de leucotrienos - Antagonistas do recetor da neurocinina-1 (além do aprepitant) - Ácido gama-linolénico 	Prurido urémico/associado a diálise DA, psoríase Ainda em estudo Ainda em estudo – prurido urémico? Ainda em estudo Prurido urémico refratário associado à diálise

TENS: *Transcutaneous electrical nerve stimulation*.

alívio do prurido associado à mastocitose cutânea⁵⁰. Um ensaio clínico randomizado também mostrou a sua eficácia como tópico no prurido urémico⁵².

Tratamentos sistêmicos

ANTI-HISTAMÍNICOS

Embora os anti-histamínicos antagonistas dos recetores H1 sejam apenas eficazes para o tratamento de condições pruriginosas específicas mediadas pela histamina, como a urticária crônica espontânea e a mastocitose, estes agentes continuam a ser usados

frequentemente em outras condições pruriginosas. Agentes não sedativos (ex: loratadina) ou pouco sedativos (ex: cetirizina) podem ser usados em até quatro vezes a dose habitual, e são preferidos aos agentes sedativos (ex: hidroxizina). Os anti-histamínicos sedativos são cada vez menos recomendados no tratamento do prurido crônico, sobretudo na população idosa, pela sua potencial associação com demência^{4,48}.

IMUNOSSUPRESSORES

Fármacos imunossupressores sistêmicos estão bem estabelecidos no tratamento de dermatoses

inflamatórias, como a DA e a psoríase, ou no linfoma cutâneo de células T. Devem ser considerados após falência terapêutica com agentes tópicos ou físicos e depois de excluídas contraindicações ao seu uso. Os agentes mais usados são a ciclosporina, o metotrexato e a azatioprina^{46,48}. Pelos seus possíveis efeitos secundários, uma análise cuidadosa do risco-benefício deve ser sempre feita⁴⁸.

Doentes com prurido generalizado associado a um linfoma incurável podem ter alívio do prurido com o uso de corticoides orais⁴.

GABAPENTINÓIDES/ANTICONVULSIVANTES

Os gabapentinóides, particularmente a gabapentina e a pregabalina, estão indicados no tratamento da dor neuropática e podem ser usados em formas de prurido neuropático localizadas (ex: neuralgia parastésica) e generalizadas (ex: neuropatia de pequenas fibras associada à diabetes). Também mostraram eficácia em doenças sistêmicas como a insuficiência renal e o prurido aquagénico⁴⁸. A gabapentina é o tratamento que tem melhor evidência no prurido urémico (depois do transplante renal), quer em baixas doses (100 mg por sessão de hemodiálise) como altas (300-400 mg por sessão de hemodiálise)^{21,53}. Quando à pregabalina, doses de 75 mg/dia duas vezes por semana parecem ser suficientes nos doentes em diálise⁵³. No prurido braquiorradial, parecem ser necessárias doses mais altas de gabapentina (900-1800 mg/dia)⁵³. Nas disestesias do couro cabeludo tanto a pregabalina (150 mg/dia) como a gabapentina (200-300 mg/dia oral, ou tópica) parecem ser úteis⁵³. O mecanismo exato da ação destes fármacos na redução do prurido ainda não é claro⁵⁴.

ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos orais devem ser considerados em doentes com prurido crónico que não responde aos tratamentos tópicos nem aos anti-histamínicos orais, particularmente no caso de prurido urémico, colestático ou paraneoplásico⁵⁵.

Embora o mecanismo exato de ação não esteja completamente compreendido, o mais provável parece ser o antagonismo dos recetores da histamina H1 e H2 e o bloqueio da recaptção da serotonina^{47,55}.

De todas as classes de antidepressivos, os inibidores da recaptção da serotonina (ex: paroxetina, sertralina) são os mais usados no prurido crónico. Podem ser usados no prurido paraneoplásico, ou no prurido aquagénico relacionado com PV (paroxetina 20 mg/dia ou

fluoxetina 10 mg/dia)³¹. Num ensaio randomizado controlado⁵⁶, a sertralina mostrou ser eficaz e bem tolerada no prurido colestático refratário aos agentes de primeira linha (75-100 mg/dia⁵⁶), e também tem sido usada no prurido urémico com bons resultados^{21,55}. Outros autores reforçam o papel da sertralina no prurido colestático^{57,58}, e também tem sido usada no prurido urémico com bons resultados^{21,55}.

Os antidepressivos tetracíclicos, nomeadamente a mirtazapina em baixas doses (15-30 mg/dia) têm benefício no prurido crónico que afeta a qualidade do sono. Os agentes tricíclicos⁴⁷ (ex: amitriptilina em baixa dose —10 mg/dia—, doxepina em baixa dose —10 mg 2 vezes por dia—) também mostraram eficácia no prurido crónico de várias origens (em relatos de caso) e num ensaio randomizado com doentes em diálise⁴⁸. A doxepina é um agente usado na urticária crónica refratária a altas doses de anti-histamínicos, habitualmente na dose já referida⁵⁹.

Os dados são inconsistentes na eficácia dos antidepressivos no prurido neurogénico. Nestes casos agentes como a gabapentina e a pregabalina parecem ser mais eficazes⁵⁵.

ANTAGONISTAS DOS OPIÁCEOS

Antagonistas dos recetores de opióides μ estão disponíveis tanto via oral (naltrexona) como endovenosa (naloxona). Ensaio clínico randomizado controlado mostraram a sua eficácia, sobretudo da naltrexona, como agente antipruriginoso de segunda linha nos doentes com prurido colestático refratário a agentes de primeira linha (ex: colestiramina, rifampicina)⁵⁸, eczema atópico e urticária crónica, com resultados conflituosos no prurido urémico^{60,48}. No prurido colestático, a naltrexona deve ser idealmente iniciada em baixas doses (12.5-50 mg/dia) e aumentada de forma progressiva até 100 mg/dia se necessário, podendo esta dose ser dividida por duas tomas diárias⁶¹.

A principal preocupação com o uso destes fármacos prende-se com o seu perfil de segurança, particularmente com as reações de abstinência, pelo que não devem ser dados a toxicodependentes. Devem também ser evitados em doentes sob analgésicos opióides ou fármacos contendo opióides (ex: fármacos para a tosse e diarreia), bem como em doentes com disfunção hepática severa⁶⁰.

COLESTIRAMINA

Resinas sequestradoras de ácidos biliares, como a colestiramina, são muito usadas no prurido colestático,

nomeadamente associado à colangite biliar primária. A colestiramina (4-16 g/dia⁶²) estava recomendada e é ainda usada frequentemente como primeira linha nesta situação⁵⁷, embora as recomendações mais recentes a coloquem como agente de segunda linha, depois da rifampicina⁴.

A adesão a esta medicação pode ser problemática uma vez que tem um sabor desagradável. Além disso, induzem obstipação e têm interações medicamentosas importantes, interferindo com a absorção de digoxina, varfarina, propranolol, diuréticos tiazídicos.

RIFAMPICINA

A rifampicina (150-600 mg/dia⁶²) mostrou ser eficaz no tratamento do prurido colestático, podendo ser considerada em doentes intolerantes ou refratários ao uso de quelantes dos ácidos biliares⁵⁷. Apesar de ser previamente considerada uma terapia de segunda linha, duas meta-análises sugeriram a sua eficácia e as recomendações mais recentes indicam que a rifampicina passe a ser um agente de primeira linha no prurido hepático⁴.

Embora segura a curto prazo, com risco de náuseas e anorexia, foi associado a hepatotoxicidade em até 13% dos doentes após tratamento de semanas a meses, pelo que está indicada a monitorização das transaminases⁵⁸.

TALIDOMIDA E LENALIDOMIDA

O mecanismo de ação da talidomida como anti-pruriginoso parece ser multifatorial, resultado da sua ação como depressor central, anti-inflamatório, imunomodulador e neuromodulador⁶³.

Estudos controlados duplos-cegos demonstraram a sua eficácia no prurido urémico, na cirrose biliar primária e no prurido nodular. Em relatos de caso e séries de casos, a talidomida foi ainda eficaz no prurigo actínico e no prurido paraneoplásico⁶³. As recomendações mais recentes indicam o uso da talidomida em situações de prurido paraneoplásico refratárias e apenas paliativas, devido aos seus efeitos adversos⁴. O efeito adverso mais comum é a neuropatia periférica, frequentemente reversível⁶³.

Tanto a talidomida (isolada ou em combinação com fototerapia UVB) como a lenalidomida demonstraram eficácia no prurigo nodular refratário, nas doses de 50-200 mg/dia e 5-10 mg/dia, respetivamente⁶⁴.

A talidomida pode associar-se a sonolência, neuropatia periférica e tromboembolismo. Além disso, é

teratogénica, pelo que é contra-indicada na gravidez. A lenalidomida é habitualmente bem tolerada, mas pode associar-se a mielossupressão, particularmente neutropenia e trombocitopenia, pelo que o hemograma com leucograma deve ser monitorizado de forma regular.

RUXOLITINIB

Um ensaio clínico randomizado recente mostrou que o ruxolitinib oral, um anticorpo anti-JAK1/JAK2 (*Janus Associated Kinases 1/2*) é muito eficaz na redução do prurido na PV. A dose inicial usada foi de 10mg duas vezes por dia, podendo ser aumentada gradualmente (5 mg/dia) até um máximo de 25 mg duas vezes por dia⁶⁵.

APREPITANT

O aprepitant, antagonista do recetor da neurocinina-1¹³, tem sido usado no prurido paraneoplásico ou associado aos tratamentos oncológicos (incluindo aos agentes biológicos), embora não haja nenhum ensaio clínico randomizado. Nos relatos de caso existentes na literatura geralmente inicia-se na dose de 125 mg, e depois 80 mg diários⁴.

VITAMINA D

A suplementação de vitamina D pode ajudar em alguns casos de prurido generalizado sem lesões cutâneas, nomeadamente nos doentes urémicos em diálise⁴.

CROMOGLICATO DE SÓDIO ORAL

O cromoglicato de sódio oral (135 mg até 3 vezes por dia), um estabilizador dos mastócitos, reduz significativamente o prurido urémico dos doentes em hemodiálise⁶⁶.

Pode ainda ser utilizado com benefício no alívio do prurido da doença de Hodgkin¹¹.

HEPARINA

Yatzidis, et al.⁶⁷, em 1972, relataram benefício clínico da heparina endovenosa numa pequena série de doentes com prurido renal.

Atualmente sabe-se que os doentes em hemodiálise podem desenvolver prurido quando tratados com

heparinas bovinas ou porcinas, e este prurido pode ser aliviado quando outra forma de heparina é usada⁶⁸.

ANTAGONISTAS DOS RECETORES DA SEROTONINA DO TIPO 3 (5-HT3)

O ondasetrom, antagonista do recetor de 5-HT₃, mostrou melhorar o prurido induzido pelos opiáceos exógenos⁶⁹. Nomeadamente, o prurido associado à administração de morfina parece ser reduzido com a administração prévia de um bólus de 4 mg de ondasetrom EV⁷⁰.

Outros agentes antagonistas dos recetores 5-HT₃ como o granisetrom (3 mg), o tropisetrom (5 mg) e o dolasetrom (12.5 mg) têm sido usados com sucesso na mesma indicação⁷¹.

ASPIRINA

A aspirina alivia o prurido na PV, sugerindo o papel da serotonina plaquetária e das prostaglandinas. Para esta indicação, é habitualmente usada na dose de 500 mg a cada 8-24 horas⁷².

Plasmaferese

A plasmaferese pode reduzir o prurido associado à colangite biliar primária ao remover os pruritogénicos da circulação⁵⁷.

Fototerapia

A fototerapia parece atuar ao diminuir a libertação de histamina pelos mastócitos⁵⁹. Embora o mecanismo exato de ação não esteja bem compreendido, parece estar relacionado com os seus efeitos imunossuppressores que reduzem a atividade global da doença, efeitos nos sistemas opióides epidérmicos, nas citocinas epidérmicas, nos mastócitos e nas fibras nervosas epidérmicas^{73,74}.

A maior evidência do uso da fototerapia é no prurido urémico⁴. Vários estudos mostraram o seu benefício no tratamento do prurido associado à DA e à psoríase⁷⁵.

PUVA (*psoralen and ultraviolet A*) é um tratamento estabelecido nos estádios iniciais dos linfomas cutâneos de células T⁷⁵.

Doentes com prurido associado ao VIH podem beneficiar de UVB (ultravioleta B) ou PUVA⁴.

Há ainda vários relatos de caso e séries de casos que demonstram que tanto a NB-UVB (*narrowband UVB*) como BB-UVB (*broadband UVB*) são eficazes no

prurido associado à PV, com respostas que variam entre 50 e 80%. Embora ocorram recidivas após parar o tratamento, o efeito mantém-se até 8 meses⁴.

Há menos evidência no uso da fototerapia no prurido relacionado com a urticária crónica ou com obstrução biliar, onde a fototerapia deve ser apenas pensada quando os tratamentos de primeira linha não são apropriados ou falham⁷⁵.

A fototerapia é uma opção interessante na população idosa, dado ser bem tolerada e ter poucas interações medicamentosas. A maior desvantagem é a necessidade de várias idas ao dermatologista numa semana, o que pode ser limitante sobretudo numa população com reduzida mobilidade⁴⁸.

Acupunctura, TENS e outros tratamentos alternativos

Os mecanismos anti-pruritogénicos da acupunctura são pouco compreendidos, mas pensa-se que possa reduzir a densidade de fibras nervosas sensoriais, reduzir a ativação dos basófilos e ainda atuar por distração do doente. Mudanças no fluxo sanguíneo cerebral mostraram que a acupunctura reduz a resposta ao prurido nas áreas do putamen, insular, pré-motora e pré-frontal⁷⁵. Um ensaio randomizado mostrou que a acupunctura pode prevenir o prurido histaminérgico e há também alguma evidência do seu uso no prurido urémico⁴. No entanto, os dados continuam a ser insuficientes para recomendar a acupunctura como primeira linha no tratamento do prurido, mas dado o seu perfil de segurança pode ser considerado em cada doente individualmente^{4,75}.

TENS (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*) alivia o prurido crónico associado à DA e liquen simples crónico, e em menor grau o prurido hepático. É uma opção promissora, simples, segura e barata⁷⁶.

Intervenções a nível educativo e psicológico, como terapia cognitivo-comportamental, podem ser úteis na interrupção do ciclo de prurido-coçar⁵.

No prurido urémico pode ainda considerar-se o uso de acupressão auricular, sericina tópica, óleo essencial de turmérico tópico, suplementos orais de ómega-3 ou aromaterapia⁴.

Novos agentes

Com a constante descoberta da patogénese molecular do prurido, novas terapias têm surgido¹⁶.

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA NEUROKININA-1 (NK-1)

A NK-1, receptor da substância P, têm um papel significativo no prurido crônico. Sabe-se que, na DA, os níveis plasmáticos de substância P se correlacionam com a atividade da doença⁴⁶.

Além do aprepitant, já falado e que mostrou melhoria do prurido crônico de várias origens —neuropático, paraneoplásico (associado ao linfoma de células T, síndrome de Sézary e tumores sólidos⁷⁷) — bem como do prurido associado aos tratamentos com inibidores da tirosina quinase ou anticorpos contra o fator de crescimento epidérmico, outros antagonistas do receptor de NK-1 parecem promissores: serlopitant, tradipitant, e orvepitant^{16,48}. Vários estudos randomizados testando estes fármacos foram recentemente concluídos ou estão em curso⁴⁸.

FÁRMACOS QUE ATUAM NOS RECEPTORES OPIÓIDES

Alguns agentes emergentes no tratamento do prurido incluem os agonistas dos receptores opióides μ e os antagonistas dos receptores μ . Alguns já foram falados previamente.

No prurido urémico há um desequilíbrio entre a sobre-expressão dos receptores opióides μ e a reduzida expressão dos receptores opióides κ , o que levou ao desenvolvimento da nalfurafina (um agonista do receptor opióide κ), aprovado no tratamento do prurido urémico no Japão^{16,48}. No entanto, a European Medicines Agency e a Food and Drug Administration ainda não aprovaram a nalfurafina no prurido urémico⁴⁸. Outros estudos sugeriram que possa ser eficaz no prurido colestático⁴⁸.

Outro fármaco promissor é a nalbufina, que atua simultaneamente como antagonista do receptor opióide μ e agonista do receptor κ , e mostrou ser eficaz no tratamento do prurido crônico nos doentes em hemodiálise^{16,48}. Num estudo randomizado controlado recente, que incluiu 373 doentes em hemodiálise, a administração de 120 mg de nalbufina durante 8 semanas levou a uma redução significativa na intensidade do prurido em comparação ao placebo e ao uso de doses mais baixas (60 mg), com apenas 6.7% de efeitos adversos severos mesmo quando se usam doses altas⁴⁸.

Outros agonistas do receptor opióide κ que estão a ser avaliados são a difelikefalina (CR845) no prurido urémico, e a asimadolina na DA¹⁶.

FÁRMACOS QUE ATUAM NO SISTEMA IMUNE

Antagonistas das interleucinas (IL)

O nemolizumab, um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor A da IL-31 parece ser promissor no prurido da DA (estudo de fase II)^{48,78}.

O dupilumab é um antagonista do receptor A da IL-4 que bloqueia IL-4 e IL-13, tendo sido aprovado pela Food and Drug Administration na DA moderada a severa em adultos¹⁶ e mais recentemente também em crianças a partir dos 6 anos de idade. Trata-se de um tratamento injetável subcutâneo, em adultos e crianças com > 60 kg de peso usado na dose de 300 mg a cada 2 semanas (com dose inicial de carga de 600 mg), crianças 30-60 kg de peso 200 mg a cada 2 semanas (dose inicial de carga 400 mg) e crianças 15-30 kg 300 mg a cada 4 semanas (dose inicial de carga 600 mg).

Nos doentes com psoríase, vários fármacos biológicos têm sido estudados e reduzem o prurido, como o secukinumab, ixekizumab e brodalumab, antagonistas da IL-17a¹⁶.

OUTROS AGENTES

Vários fármacos incluindo antagonistas do fator de crescimento do nervo, dos receptores de histamina 4, dos receptores de interleucina e dos receptores opióides têm mostrado resultados promissores⁴⁶.

Outros agentes que têm sido testados são inibidores da cinase janus¹² (tofacitinib⁴⁶, upadacitinib), e antagonistas dos receptores de leucotrienos —montelukaste— no prurido urémico¹⁶.

O uso de endocannabinóides também tem sido sugerido como potencial terapia do prurido crônico¹⁶.

A toxina botulínica tipo A parece atuar no prurido ao inibir fatores pruritogénicos como a acetilcolina, substância P e glutamato¹⁶.

O ácido gama-linolénico é um composto promissor e bem tolerado encontrado nos óleos vegetais. Como tópico, mostrou aliviar o prurido em doentes com prurido urémico refratário em hemodiálise. Parece ainda poder ser uma opção no prurido atópico, no entanto são necessários estudos clínicos randomizados para provar a eficácia deste agente, que é particularmente útil na população idosa pelo seu perfil de segurança⁴⁸.

O fator de crescimento do nervo é um mediador importante em algumas condições pruriginosas, podendo constituir um alvo de interesse. Um inibidor

tópico da tropomiosina quinase A (CT327), à qual se liga o fator de crescimento do nervo, mostrou reduzir o prurido nos doentes com psoríase⁷⁹. Esta molécula está a ser também testada na DA, mas os resultados ainda não estão disponíveis no momento de escrita deste artigo⁴⁸.

Os doentes com prurido colestático frequentemente não respondem às terapias convencionais com colestiramina, rifampicina, antagonistas opióides e sertralina, pelo que novas opções são necessárias⁵⁸. O ácido ursodesoxicólico, apesar de atrasar a progressão para fibrose hepática, não tem efeito no prurido^{57,58}. O prurido pode ser uma indicação para transplante hepático mesmo na ausência de falência hepática⁵⁸. O ácido obeticolico, um agonista do recetor farnesóide X, está aprovado nos doentes com pouca resposta ou intolerância ao ácido ursodesoxicólico⁵⁷. Outros agonistas do recetor farnesóide X ou análogos de FGF19 (*fibroblast growth factor 19*), agonistas PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) ou inibidores da ação da S1P (*sphingosine 1-phosphate*) são agentes promissores⁸⁰. Evidência recente sugere o papel dos fibroblastos no prurido colestático⁵⁷. Vários inibidores do transporte de ácidos biliares estão em fase de teste (fase II) no prurido colestático, mas até agora, colestivela não pareceu ser superior ao placebo⁴⁸.

Conclusão

O prurido é um sintoma frequente e que afeta muito a qualidade de vida dos doentes. Nos últimos anos vários avanços foram feitos no que diz respeito à melhor compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos, o que tem conduzido a uma melhoria dos tratamentos, cada vez mais específicos e direcionados.

Múltiplos são os tratamentos existentes para o prurido crónico, e a investigação nesta área continua a ser constante. Dada a complexidade das diferentes etiologias, bem como das células e mediadores envolvidos no prurido crónico, a melhor estratégia terapêutica parece passar por uma combinação de tratamentos tópicos e sistémicos que tenham em conta os vários mediadores periféricos e que tenham como alvo a medula e o cérebro⁵.

Os emolientes, os agentes tópicos e a fototerapia são preferidos nos doentes idosos com múltiplas comorbilidades, já que têm menos interações farmacológicas do que as terapêuticas sistémicas⁴⁸.

Em conclusão, os avanços no conhecimento da fisiopatologia do prurido crónico têm sido imensos nos últimos anos. Este conhecimento deve levar a terapias mais específicas, seguras e eficazes¹².

Financiamento

Os autores declaram não ter recebido financiamento para este estudo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Bibliografia

1. Spiegel DR, Pattison A, Lyons A, et al. The role and treatment implications of peripheral and central processing of pain, pruritus, and nausea in heightened somatic awareness: a review. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14:11-20.
2. Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci*. 2011;33:550-8.
3. Song J, Xian D, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Pruritus: progress toward pathogenesis and treatment. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-12.
4. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. *Br J Dermatol*. 2018;178:34-60.
5. Sanders KM, Nattkemper LA, Yosipovitch G. Advances in understanding itching and scratching: a new era of targeted treatments. *F1000Research*. 2016;5:2042.
6. Meng J, Steinhoff M. Molecular mechanisms of pruritus. *Curr Res Transl Med*. 2016;64:203-6.
7. Yosipovitch G. Recent advances in pruritus — what we have learned and where are we headed. *F1000 Med Rep*. 2010;2:24-6.
8. Manuel P. Prurido crónico: fisiopatologia, classificação clínica, diagnóstico e tratamento. *Rev Soc Port Dermatovenereologia*. 2017;75:329-36.
9. Papoiu ADP, Tey HL, Coghill RC, Wang H, Yosipovitch G. Cowhage-induced itch as an experimental model for pruritus. A comparative study with histamine-induced itch. *PLoS One*. 2011;6:1-5.
10. Hassan I, Haji ML. Understanding itch: an update on mediators and mechanisms of pruritus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80:106.
11. Vieira R, Figueiredo A. Prurido: do etiopatogenia às estratégias diagnósticas e terapêuticas. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2003;31:45-56.
12. Lerner EA. Pathophysiology of itch. *Dermatol Clin*. 2018;36:175-7.
13. Steinhoff M, Buddenkotte J, Lerner EA. Role of mast cells and basophils in pruritus. *Immunol Rev*. 2018;282:248-64.
14. Etter L, Myers SA. Pruritus in systemic disease: mechanisms and management. *Dermatol Clin*. 2002;20:459-72.
15. Grundmann S, Ständer S. Chronic pruritus: clinics and treatment. *Ann Dermatol*. 2011;23:1-11.
16. McEwen MW, Fite EM, Yosipovitch G, Patel T. Drugs on the horizon for chronic pruritus. *Dermatol Clin*. 2018;36:335-44.
17. Ma Z, Liu A, Yin X, et al. Sensory neuron-specific GPCRs Mrgpr8 are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus. 2009;139(7):1353-65.
18. Han L, Ma C, Liu Q, et al. A subpopulation of nociceptors specifically linked to itch. *Nat Neurosci*. 2013;16:174-82.
19. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: a comprehensive review: epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:599-614.

20. Ozen N, Cinar FI, Askin D, Mut D. Uremic pruritus and associated factors in hemodialysis patients: a multi-center study. *Kidney Res Clin Pract.* 2018;37:138-47.
21. Malekmakan L, Tadayon T, Pakfetrat M, Mansourian A, Zareei N. Treatments of uremic pruritus: a systematic review. *Dermatol Ther.* 2018;31:e12683.
22. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, Askin N, Bohm C, Shaw J, et al. Treatment of uremic pruritus: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:638-55.
23. Mittal A. Cholestatic itch management. *Curr Probl Dermatol.* 2016;50:142-8.
24. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Oude Elferink RPJ. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology.* 2014;60:399-407.
25. Zeidler C, Lülling H, Dieckhöfer A, Osada N, Schedel F, Steinke S, et al. Capsaicin 8% cutaneous patch: A promising treatment for brachioradial pruritus? *Br J Dermatol.* 2015;172:1669-71.
26. Şavk E. Neurologic itch management. *Curr Probl Dermatology.* 2016;50:116-23.
27. Buteau A, Reichenberg J. Psychogenic pruritus and its management. *Dermatol Clin.* 2018;36:309-14.
28. Misery L, Alexandre S, Dutray S, Chastaing M, Consoli SG, Audra H, et al. Functional itch disorder or psychogenic pruritus: suggested diagnosis criteria from the French Psychodermatology Group. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:341-4.
29. Szepletowski JC, Reszke R. Psychogenic itch management. *Curr Probl Dermatology.* 2016;50:124-32.
30. Misery L, Dutray S, Chastaing M, Schollhammer M, Consoli SG, Consoli SM. Psychogenic itch. *Transl Psychiatry.* 2018;8:52.
31. Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest.* 2010;40:828-34.
32. Heitkemper T, Hofmann T, Phan NQ, Ständer S. Aquagenic pruritus: associated diseases and clinical pruritus characteristics. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:797-804.
33. Tarikci N, Kocatürk E, Güngör , Topal IO, Can PÜ, Singer R. Pruritus in systemic diseases: a review of etiological factors and new treatment modalities. *Sci World J.* 2015;2015:803752.
34. Serrano L, Martinez-Escala ME, Zhou XA, Guitart J. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma and its management. *Dermatol Clin.* 2018;36:245-58.
35. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:122-7.
36. Yonova D. Pruritus in certain internal diseases. *Hippokratia.* 2007;11:67-71.
37. Yosipovitch G. Chronic pruritus: a paraneoplastic sign. *Dermatol Ther.* 2010;23:590-6.
38. Rowe B, Yosipovitch G. Malignancy-associated pruritus. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2016;20:19-23.
39. Rowe B, Yosipovitch G. Paraneoplastic itch management. *Curr Probl Dermatology.* 2016;50:149-54.
40. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:541-53.
41. Serling SLC, Leslie K, Maurer T. Approach to pruritus in the adult HIV-positive patient. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30:101-6.
42. Reich A, Ständer S, Szepletowski JC. Drug-induced pruritus: a review. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:236-44.
43. Bechtel MA. Pruritus in pregnancy and its management. *Dermatol Clin.* 2018;36:259-65.
44. Clerc CJ, Misery L. A literature review of senile pruritus: from diagnosis to treatment. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:433-40.
45. Elmariah SB. Diagnostic work-up of the itchy patient. *Dermatol Clin.* 2018;36:179-88.
46. Pereira MP, Ständer S. Chronic pruritus: current and emerging treatment options. *Drugs.* 2017;77:999-1007.
47. Kaur R, Sinha VR. Antidepressants as antipruritic agents: a review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;28:341-52.
48. Pereira MP, Ständer S. Therapy for pruritus in the elderly: a review of treatment developments. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19:443-50.
49. Eschler DC, Klein PA. An evidence-based review of the efficacy of topical antihistamines in the relief of pruritus. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:992-7.
50. Vieira Dos Santos R, Magerl M, Martus P, Zuberbier T, Church MK, Escibano L, et al. Topical sodium cromoglicate relieves allergen- and histamine-induced dermal pruritus. *Br J Dermatol.* 2010;162:674-6.
51. Edwards AM, Stevens MT, Church MK. The effects of topical sodium cromoglicate on itch and flare in human skin induced by intradermal histamine: a randomised double-blind vehicle controlled intra-subject design trial. *BMC Res Notes.* 2011;4:47.
52. Feily A, Dormanesh B, Ghorbani AR, Moosavi Z, Kouchak M, Cheraghian B, et al. Efficacy of topical cromolyn sodium 4% on pruritus in uremic nephrogenic patients: a randomized double-blind study in 60 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51:910.
53. Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, Kwatra SG. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:619-25.e6.
54. Foroutan N, Nikvarz N. Role of pregabalin in management of pruritus: a literature review. *J Pharm Pharm Sci.* 2016;19:465-74.
55. Kouwenhoven TA, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M. Use of oral antidepressants in patients with chronic pruritus: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:1068-73.e7.
56. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobo H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology.* 2007;45:666-74.
57. Trivedi HD, Lizaola B, Tapper EB, Bonder A. Management of pruritus in primary biliary cholangitis: a narrative review. *Am J Med.* 2017;130:744.e1-e7.
58. Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3418-26.
59. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, Bernstein JA. Urticaria: a comprehensive review: treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:617-33.
60. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:680-8.
61. Mansour-Ghaneaie F, Taheri A, Froutan H, Ghofrani H, Nasiri-Toosi M, Bagherzadeh AH, et al. Effect of oral naltrexone on pruritus in cholestatic patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1125-8.
62. Hegade VS, Bolier R, Oude Elferink RPJ, Beuers U, Kendrick S, Jones DEJ. A systematic approach to the management of cholestatic pruritus in primary biliary cirrhosis. *Frontline Gastroenterol.* 2016;7:158-66.
63. Sharma D, Kwatra SG. Thalidomide for the treatment of chronic refractory pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:363-9.
64. Lim VM, Maranda EL, Patel V, Simmons BJ, Jimenez JJ. A review of the efficacy of thalidomide and lenalidomide in the treatment of refractory prurigo nodularis. *Dermatol Ther (Heidelberg).* 2016;6:397-411.
65. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2017;18:88-99.
66. Vessal G, Sagheb MM, Shilian S, Jafari P, Samani SM. Effect of oral cromolyn sodium on CKD-associated pruritus and serum tryptase level: a double-blind placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1541-7.
67. Yatzidis H, Digenis P, Tountas C. Heparin treatment of uremic itching. *JAMA.* 1972;222:1183.
68. Schwartz IF, Iaina A. Uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:834-9.
69. Jones EA, Molenaar HA, Oosting J. Ondansetron and pruritus in chronic liver disease: a controlled study. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:1196-9.
70. Koju RB, Gurung BS, Dongol Y. Prophylactic administration of ondansetron in prevention of intrathecal morphine-induced pruritus and post-operative nausea and vomiting in patients undergoing caesarean section. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:18.
71. Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: an update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29:303-7.
72. Krajnik M, Zylicz Z. Understanding pruritus in systemic disease. *J Pain Symptom Manag.* 2001;21:151-68.
73. Metz M, Ständer S. Chronic pruritus — pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2010;24:1249-60.
74. Madkan VK, Bandow GD, Koo JYM. Resolution of pruritus secondary to polycythemia vera in a patient treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:56-7.
75. Chan IHY, Murrell DF. Itch management: physical approaches (UV phototherapy, acupuncture). *Curr Probl Dermatology.* 2016;50:54-63.
76. Mohammad Ali BM, Hegab DS, El Saadany HM. Use of transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pruritus. *Dermatol Ther.* 2015;28:210-5.
77. He A, Alhariri JM, Sweren RJ, Kwatra MM, Kwatra SG. Aprepitant for the treatment of chronic refractory pruritus. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4790810.
78. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:1121-30.e7.
79. Roblin D, Yosipovitch G, Boyce B, Robinson J, Sandy J, Mainero V, et al. Topical TrkA kinase inhibitor CT327 is an effective, novel therapy for the treatment of pruritus due to psoriasis: Results from experimental studies, and efficacy and safety of CT327 in a phase 2b clinical trial in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:542-8.
80. Webb GJ, Hirschfield GM. Work in progress: drugs in development. *Clin Liver Dis.* 2018;22:501-15.