



Prurido na colestase

Tatiana do Nascimento

Residente de 3º Ano

Gastroenterologia Pediátrica – UNIFESP/EPM



Definição

- Prurido é uma sensação incômoda na pele que leva o indivíduo a coçar a parte afetada, mesmo na ausência de lesão primária no local.
- O prurido é uma das complicações mais debilitantes e angustiantes da colestase e que causa dificuldades tanto para o paciente e seus familiares como para o hepatologista que o acompanha.
- Prurido, juntamente com a fadiga, é o sintoma habitual de apresentação e afeta quase 70% dos pacientes com cirrose biliar primária(CBP) 10 anos após o diagnóstico.

Azevedo, Ramiro Anthero. O Prurido da Colestase. *Rev. Neurociências* 10(3): 158-163, 2002

Pruritus in cholestatic and other liver diseases M. Mela, A. Mancuso, A. K. Burroughs *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [Volume 17, Issue 7, pages 857-870, April 2003](#)



Introdução

- O prurido pode surgir tanto na colestase aguda como na crônica de causa intra ou extra-hepática, ocorrendo em 20% a 50% dos pacientes ictericos.
- Pode ser localizado ou generalizado, contínuo ou intermitente. É, às vezes, relatado como uma sensação de queimação, formigamento ou de um inseto caminhando sobre a pele. Inicia-se, em geral, na palma das mãos e planta dos pés, e progride para a superfície extensora dos membros superiores, face, ouvido e região superior do tronco.
- A sua intensidade também é variável, podendo ser leve, moderada ou intensa. Nos casos de intensidade moderada ocorrem perturbações das atividades normais do indivíduo, inclusive com alterações importantes do sono. Nos casos intensos, pode levar o indivíduo a idéias de suicídio ou mesmo a cometê-lo. A intensidade pode variar no decorrer do dia e, também, de um dia para o outro



Introdução



- Prurido na colestase não está associado a qualquer lesão cutânea primária definível, porém quando crônico, o coçar vigoroso pode resultar em complicações cutâneas, como escoriações, foliculite nodular e liquenificação.
- É mais intenso nos pacientes do sexo feminino e se exacerba no período menstrual, na gravidez e com o uso de estrógenos. Regrida quando se instala a falência hepática.
- O prurido da colestase é um problema clínico de difícil controle, causando angústia e desespero ao paciente, bem como para o médico. Essa frustração tem origem na natureza subjetiva do prurido, a falta de uma avaliação objetiva e uniforme e sua patogênese indefinida. Os atuais tratamentos anti-pruriginosos são empíricos e nem sempre eficazes.
- O prurido intenso e não controlado é uma das indicações de transplante hepático.

Pruritus in cholestatic and other liver diseases M. Mela, A. Mancuso, A. K. Burroughs *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [Volume 17, Issue 7, pages 857–870, April 2003](#)
Jones EA, Bergasa NV. Why do cholestatic patients itch? *Gut*, 38:644-5, 1996.

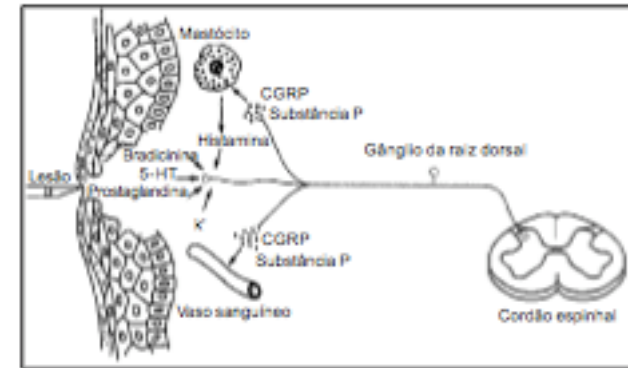
+ Etiopatogenia

- Da mesma forma que as sensações de dor, queimação, pontada e pressão, o prurido é uma modalidade sensorial transmitida a partir da periferia. Essas sensações são iniciadas nas terminações nervosas livres, localizadas na junção dermo-epitelial com projeções para a epiderme, chamadas de nociceptores (térmico, mecânico e polimodal). Os dois primeiros transmitem a informação por meio de fibras $A\delta$, finamente mielinizadas, mais rápidas. O nociceptor polimodal responde a estímulos térmicos, químicos e mecânicos, por meio de fibras C, não mielinizadas, com velocidade mais lenta.
- As informações vindas dos nociceptores pelas fibras $A\delta$ e C (dor e prurido) chegam à medula e fazem sinapse com as projeções do neurônio de seu corno posterior. Esses neurônios conduzem a informação até as porções mais elevadas do sistema nervoso central, chegando ao córtex. Ao mesmo tempo, informações vindas do mesmo local, porém carregadas por fibras $A\beta$, definem de qual parte do corpo surgiram tais estímulos.



Etiopatogenia

- A dor e o prurido são transmitidos pelas mesmas vias nervosas. O prurido é transmitido por uma subpopulação de nociceptores polimodais e que se sobrepõem aos demais nociceptores, portanto, a informação correta, da dor ou prurido, é de interpretação do córtex cerebral.
- As terminações nervosas livres são mais abundantes nas regiões sem foliculo piloso, o que explicaria o motivo pelo qual o início do sintoma, na colestase, ocorre nessas regiões (palmas das mãos e plantas dos pés).
- Toda vez que o nociceptor dispara, libera substância P no corno posterior de medula, também o faz localmente através de projeções laterais da própria fibra nervosa. A substância P e o peptídeo relacionado à calcitonina, liberados no local de onde partiram as informações, estimulam os mastócitos locais à degranularem histamina e, também, provocam diretamente vasodilatação. Esses fenômenos são capazes de sensibilizar o nociceptor, isto é, diminuir o limiar de excitação dessa terminação nervosa que passa a desencadear potenciais de ação aos mínimestímulos.
- Há substâncias endógenas que apresentam essa propriedade e, dentre elas, algumas que estão aumentadas na circulação de indivíduos colestáticos, tais como: prostaglandinas, fator ativador de plaquetas, citocinas, substância P, peptídeo vasoativo intestinal (VIP), peptídeo relacionado a calcitonina, leucina encefalina e metionina encefalina. Portanto, na colestase, as informações chegam muito mais facilmente ao nível central, elevando o tônus desses sistemas.



+ Etiopatogenia

- As informações vindas da periferia pelas fibras C fazem sinapse com o neurônio do corno posterior da medula e, ao mesmo tempo que estimulam o primeiro e inibem o segundo, mantendo, assim, o fluxo da informação. Porém, as fibras $A\beta$, vindas da mesma região, ativam o neurônio inibitório que atua no neurônio do corno posterior da medula, diminuindo o excesso de informações a serem transmitidas. Esse fato poderia explicar porque os hepatopatas utilizam instrumentos pontiagudos para o alívio do prurido, ou seja, estimulam as fibras $A\beta$ locais para inibir a transmissão da sensação de prurido, vindos desse local, em nível medular.
- Acredita-se que o fígado lesado seja capaz de produzir algumas substâncias (leu-enc e met-enc), que ganhariam a circulação, atravessariam a barreira hematoencefálica e se ligariam aos receptores opióides μ , desencadeando analgesia e prurido.

+ Etiopatogenia

- Com o aumento do limiar de dor e persistindo o prurido, o indivíduo entra em um círculo vicioso de prurido e auto-escoriação, elevando-se o risco de infecções secundárias.
- Sabe-se que o prurido pode ter origem central (doenças neurológicas ou psiquiátricas) e, no caso da colestase, isso se deve à hiperestimulação dos sistemas opiodérgicos e serotoninérgicos que participam com maior ou menor intensidade na gênese desse fenômeno.



+ Ácidos biliares e o prurido

- Os ácidos biliares acumulam nos tecidos dos pacientes com colestase. Porém, não pode ser considerado como evidência no prurido da colestase, pois o prurido tende a ser intermitente. Além disso, os pacientes relatam exacerbação do prurido na colestase após a ingestão de várias substâncias, incluindo chocolate e refeições ricas em carboidratos.
- Alguns pacientes relataram alívio do prurido após procedimentos invasivos, que removem substâncias da circulação, porque não é certo que apenas os ácidos biliares são removidos. Além disso, na insuficiência hepática, quando os ácidos biliares são elevados ao máximo, o prurido pode cessar. Alguns pacientes com colestase e elevações marcantes dos ácidos biliares séricos não experimentam prurido em todo o curso da doença, o prurido pode flutuar e até ter remissão espontânea, sem alterações concomitantes nas concentrações séricas de ácidos biliares, e, alguns pacientes com doença hepática apresentam prurido na ausência de aumento das concentrações de ácidos biliares no soro.



Tratamento

EXCREÇÃO DE SAIS BILIARES

- As resinas trocadoras de ânions não absorvíveis aprovadas para tratar a hipercolesterolemia, tais como, a colestiramina, o colestipol e o colesevalan são usados para aumentar a excreção intestinal de sais biliares. Nos pacientes em que a colestiramina é eficaz, o efeito pode ser transitório. Este fenômeno pode ser considerado uma forma de taquifilaxia, que tende a sugerir um efeito mediado por receptores. Como a ingestão de colestiramina está associada com a liberação de colecistoquinina (CCK), e, como este hormônio é um opiáceo endógeno, este tipo de neurotransmissão seria análoga à administração de antagonistas de opiáceos.
- A colestiramina é administrada na dose de 0,25 a 0,5 g/kg/dia (máximo de 16 g/dia), dividindo-se em três a quatro tomadas, devendo ser ingerida duas horas antes das refeições, misturada a um suco de frutas. O principal efeito colateral é a constipação, podendo ocorrer também diarreia, esteatorrêia e diminuição da absorção de cálcio e vitaminas lipossolúveis. Entretanto, é difícil manter tal tratamento na infância devido ao baixo índice de aderência.
- A remoção de sais biliares que se acumulam no plasma e tecidos dos pacientes com colestase e prurido é o objetivo de procedimentos invasivos, incluindo plasmaferese e a técnica de diálise extracorporeal da albumina.

+ Tratamento

ALTERAÇÕES NA NEUROTRANSMISSÃO OPIOIDÉRGICOS

- O efeito do alívio do prurido da colestase pela administração de antagonistas de opiáceos, incluindo nalmefene, a naloxona, e naltrexone sustenta a hipótese de que os opióides endógenos aliviam o prurido. A administração da infusão contínua de naloxona antagonista de opiáceos ($0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) precedida de 0,4 mg administrado como um bolus intravenoso foi associado com uma diminuição significativa na atividade média horária dos arranhões e no escore médio para a percepção de prurido. O modo ideal de administração de naloxona é parenteral, portanto, não é prático para uso crônico, no entanto, é uma alternativa útil no manejo de pacientes com prurido intratável.
- Nessas situações, os pacientes podem ser internados para infusões intravenosas de naloxona, para ser convertido para o naltrexone oral para acompanhamento do tratamento. A preparação disponível de naltrexona não é ideal, pois os comprimidos são de 50mg. Uma opção para diminuir a dose inicial é de cortar os comprimidos, para proporcionar menos medicamento por dose (por exemplo, 12,5), que pode ser aumentado, se necessário. Há preocupações em relação à hepatotoxicidade, pois foi publicado com naltrexona, assim, deve-se verificar o perfil sérico hepático durante o tratamento.

Terg R, Coronel E, Sorda J, Munoz AE, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2002;37:717-722.

Mitchell JE. Naltrexone and hepatotoxicity. *Lancet.* 1986;i:1215.

+ Tratamento

INDUTORES DAS ENZIMAS HEPÁTICAS E ANTIBIÓTICOS

- Fenobarbital e rifampicina são indutores das enzimas hepáticas usados para tratar pacientes com prurido da colestase. O decréscimo registado no prurido associado com fenobarbital pode ser devido, em parte, à sedação. A dose é de 2 a 5 mg/kg/dia..O antibiótico rifampicina nas doses entre 300 e 450 mg/dia ou 10 mg/kg foi utilizado para aliviar o prurido da colestase secundária à CBP, avaliada subjetivamente. O mecanismo é desconhecido, porém, a rifampicina, que é também um antibiótico, induz o metabolismo de enzimas e transportadores, através da ativação do receptor X pregnane.
- Curiosamente, a rifampicina está associada com um aumento nas concentrações séricas de ácidos biliares, além de ser hepatotóxica.
- Outro antibiótico, o metronidazol, administrado em doses de 250mg, por via oral, três vezes ao dia durante uma semana tem sido relatado ser eficiente para controlar o prurido colestático refratário em pacientes com cirrose biliar primária.
- Mudanças na flora intestinal pode explicar o efeito benéfico do tratamento com antibiótico.

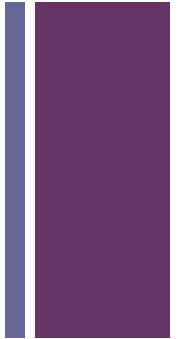
+ Tratamento



AGENTES ANTICOLESTÁTICOS

- O ácido ursodeoxicólico é um ácido biliar hidrofílico que, ao ser administrado por tempo prolongado, modifica a proporção dos sais biliares endógenos e diminui a quantidade daqueles mais lesivos ao hepatócito; além disso, tem efeito colerético e imunomodulador. A dose é de 10 a 15 mg/kg/dia (máximo de 600 mg/m²/dia), sendo a diarreia o efeito colateral mais comum no início do tratamento e que se reverte com a correção da dose.

+ Tratamento



ANTAGONISTAS DA SEROTONINA

- A serotonina participa na mediação da nocicepção. A ondansetrona, um antagonista serotoninérgico, excelente antiemético, alivia o prurido grave quando aplicada por via venosa, porém sua duração é de horas. A dose para crianças é de 0,1 mg/kg, IV; ou de 4 a 11 anos, no máximo 4 mg; e acima de 12 anos, máximo de 8 mg.

+ Tratamento

ALTERAÇÕES NO LIMITE DE NOCICEPÇÃO

- Dronabinol é um preparado de óleo de gergelim do delta 9-tetrahydrocannabinol, o composto extraído da cannabis psicoactiva *sativa* L. (maconha). A administração de cinco miligramas de dronabinol na hora de dormir a três pacientes com colestase e prurido intratável foi utilizado para provocar uma diminuição desse sintoma e melhora no sono. Na interpretação do relatório original, a possibilidade de um aumento do limiar a estímulos nocivos devido a neurotransmissão canabinóides foi reforçada pela droga.
- A gabapentina é um medicamento utilizado como tratamento adjuvante de crises parciais, com ou sem generalização em adultos com epilepsia e no tratamento de neuropatias; esta droga pode diminuir a percepção do prurido em pacientes com alteração central por sensibilização pelo prurido crônico.

Neff GW, O'Brien CB, Reddy KR, Bergasa NV, Regev A, Molina E, et al. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2117–2119.

Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2003;25:81–104.

+ Tratamento

ANTIDEPRESSIVOS

- Sertralina: em uma análise retrospectiva, o uso da sertralina (75mg por dia), um inibidor da recaptação da serotonina, foi relatado induzir alívio do prurido em um pequeno grupo de pacientes com CBP.
- O propofol é um poderoso agente anestésico de curta duração que alivia o prurido causado pela morfina e pela colestase. Tal efeito decorre da ação hipnótica, atuando por depressão da excitação ventral e dorsal da medula causada pelos agentes opióides endógenos. A dose é de 1,5 a 2 mg/kg/dia.

Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2736-2741.

Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL et al. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. *Ann Int Med,* 123:161-7, 1995.

+ Tratamento

FOTOTERAPIA

Fototerapia para a pele com luz ultravioleta (UV) B é utilizada por alguns médicos para tratar o prurido da colestase, seu efeito é altamente questionável.

ANTI-HISTAMINICOS

O papel da histamina na patogênese do prurido da colestase não foi confirmado, no entanto, os anti-histamínicos, que levam à sedação, são amplamente utilizados e podem estar associados com algum alívio, em certos pacientes.

+ Tratamento

CIRÚRGICOS

- As opções cirúrgicas, tais como desvio biliar têm mostrado alguns efeitos benéficos na PFIC. Eles diminuem a quantidade de ácidos biliares na circulação entero-hepática em 50% e, assim, diminuem a pré-carga para o canalículo biliar. Os melhores resultados, como a redução do prurido, aumento da velocidade de crescimento e retardamento ou interrupção da progressão da doença são observados quando a cirurgia é feita no início do curso da doença antes da fibrose grave.
- Outra cirurgia proposta nesses casos é a exclusão do íleo terminal, local onde ocorre absorção ativa de sais biliares. Os resultados são semelhantes e o procedimento apresenta como vantagem a ausência de estomias e a reversibilidade da cirurgia. Nesses casos deve-se repor as vitaminas B6 e B12 por via oral.

Ganesh R, Suresh N, Sathiyasekeran M, Ramachandran P. Partial internal biliary diversion: A solution for intractable pruritus in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:212-4

Pires ALG, Ferreira CT, Zanotelli ML, Vieira SS, Silveira TR. Internal ileal diversion with ileocolic anastomosis and fixation of distal stump in a patient with chronic intra- hepatic cholestasis and intractable pruritus. *World Congress of Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition*, S1994:5-9, 2000.

+ Tratamento



TRANSPLANTE HEPÁTICO

- Em alguns casos, apesar de a função hepática se mostrar relativamente preservada, sendo o prurido intratável por qualquer outra medida e com sérias repercussões para o paciente, deve-se indicar o transplante de fígado.



Effect of oral naltrexone on pruritus in cholestatic patients

Fariborz Mansour-Ghanaei, Amir Taheri, Hossein Froutan, Hadi Ghofrani, Mohsen Nasiri-Toosi, Amir-Hossein Bagherzadeh, Mohammad-Jafar Farahvash, Shahram Mirmomen, Naser Ebrahimi-Dariani, Elham Farhangi, Zahra Pourrasouli

Fariborz Mansour-Ghanaei, Amir Taheri, Hossein Froutan, Hadi Ghofrani, Mohsen Nasiri-Toosi, Amir-Hossein Bagherzadeh, Gastrointestinal and Liver Diseases Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran
Mohammad-Jafar Farahvash, Shahram Mirmomen, Naser Ebrahimi-Dariani, Elham Farhangi, Zahra Pourrasouli, Digestive Disease Research Center, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Correspondence to: Fariborz Mansour-Ghanaei, Associate Professor, Gastrointestinal & Liver Diseases Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Sardar-Jangle Ave, Razi Hospital, Rasht 41448 - 95655 Iran. ghanaei@guums.ac.ir

CONCLUSION: Naltrexone can be used in the treatment of pruritus in cholestatic patients and is a safe drug showing few, mild and self-limited complications.

© 2006 The WJG Press. All rights reserved.

Key words: Cholestasis; Pruritus; Naltrexone

Mansour-Ghanaei F, Taheri A, Froutan H, Ghofrani H, Nasiri-Toosi M, Bagherzadeh AH, Farahvash MJ, Mirmomen S, Ebrahimi-Dariani N, Farhangi E, Pourrasouli Z. Effect of

Objetivo: determinar a eficácia e possíveis complicações da naltrexona oral usada no tratamento do prurido nos pacientes com colestase e compará-los com outros estudos.

Métodos: Trinta e quatro pacientes com colestase com queixa de prurido foram estudados. Na fase inicial, os escores do prurido durante o dia e à noite foram avaliados. Posteriormente, os pacientes receberam um placebo durante uma semana seguida de naltrexone durante uma semana. Em cada curso terapêutico (placebo ou naltrexone) dia e noite as contagens do prurido foram estabelecidas por uma escala visual analógica (EVA) e registradas no sistema de questionários pacientes.



Table 2 Comparison of pruritus scores in patients before and after placebo and naltrexone therapy (mean \pm SD)

Patients (n = 34)	1 Before therapy	2 After placebo	3 After therapy	1 and 2 Significance	1 and 3 Significance	2 and 3 Significance
Pruritus in day	8.30 \pm 1.07	7.54 \pm 1.38	4.91 \pm 2.56	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Pruritus in night	9.13 \pm 0.78	8.29 \pm 1.02	5.54 \pm 2.51	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001

Resultados: Naltrexona e placebo diminuíram significativamente os escores da EVA. A naltrexona foi mais eficaz que o placebo na redução da EVA. Ambos os escores dia e noite de prurido diminuíram pela metade o valor antes da terapia em treze pacientes (38%). Prurido durante o dia desapareceu completamente em dois pacientes (5,9%), mas nenhuma melhora nos valores noturnos foi observada em nenhum paciente. Dezesesseis pacientes (47%) sofriram de complicações da naltrexone, onze (32%) delas foram relacionadas à sua retirada. As complicações foram em geral leves. No caso de abstinência, a complicação foi transitória (24-28 h na terapia de primeira) e auto-limitada. A droga foi mantida em dois casos (5,9%) por causa dos sintomas de abstinência grave.

Conclusão: Naltrexona pode ser usado no tratamento do prurido nos pacientes com colestase e é uma droga segura mostrando poucas complicações, as quais foram leves e auto-limitadas.