

# O Prurido da Colestase

Ramiro Anthero de Azevedo\*

Mario Kondo\*\*

Acary de Souza Bulle de Oliveira\*\*\*

---

## RESUMO

Prurido é um sintoma comum e complexo. Mais do que qualquer outra modalidade sensitiva ele é influenciado pelo estado emocional e por alterações ambientais. Prurido resulta de ativação direta dos nociceptores na pele em resposta à lesão tecidual e está associado à ativação dos receptores opióides no sistema nervoso central. Avanços recentes no entendimento dos mecanismos que levam à sensação de prurido têm permitido medidas terapêuticas mais efetivas, especialmente nos pacientes com colestase.

Unitermos: Prurido, colestase.

---

## Introdução

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.

Defini-se prurido como uma sensação incômoda na pele que leva o indivíduo a coçar a parte afetada, mesmo na ausência de lesão primária no local<sup>1</sup>.

## Clínica

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<sup>2</sup>.

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<sup>3,4</sup>. Inicia-se, em geral, na palma das mãos e planta dos pés, e progride para superfície extensora dos membros superiores, face, ouvido e região superior do tronco<sup>5</sup>.

A sua intensidade também é variável, podendo ser leve, moderada ou intensa. Nos casos leves, dificilmente ocorrem perturbações das atividades normais do indivíduo, o que é mais freqüente nos de inten-

sidade moderada, 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<sup>3</sup>.

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<sup>6</sup>, e não apresenta correlação com os níveis de fosfatase alcalina (FA), gama-glutamyltransferase (GGT), bilirrubinas (BTF) ou concentração sérica de sais biliares<sup>7</sup>.

É de difícil alívio, levando o paciente a utilizar instrumentos pontiagudos, tais como escovas, garfos, facas e chaves de fenda para provocar escoriações e, assim, melhorar o incômodo<sup>8</sup>.

O prurido intenso e não controlado é uma das indicações de transplante hepático<sup>6,9</sup>.

## Etiopatogenia

Apesar de todos avanços ocorridos na última década em relação aos mecanismos envolvidos na gênese do prurido na colestase, sua etiologia permanece desconhecida<sup>10</sup>.

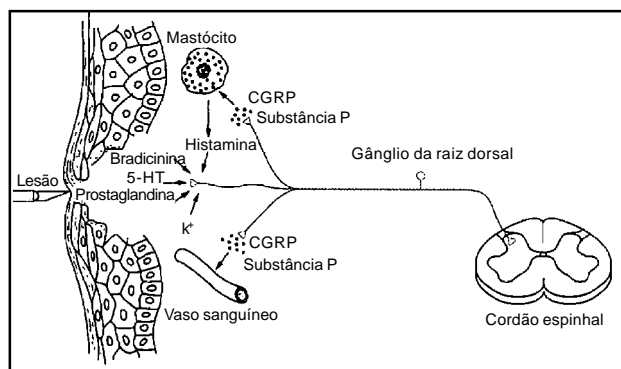
---

\* Professor-adjunto Doutor da Disciplina de Gastroenterologia, Hepatologia e Endoscopia do Departamento de Pediatria da Unifesp-EPM.

\*\* Professor-adjunto Doutor da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Medicina da Unifesp-EPM.

\*\*\* Doutor em Neurologia pela Unifesp-EPM. Responsável pelo Setor de Doenças Neuromusculares da Unifesp-EPM.

Assim como as sensações de dor, queimação, pontada e pressão, o prurido é uma modalidade sensorial transmitida a partir da periferia (Figura 1). Essas sensações são iniciadas nas terminações nervosas livres, localizadas na junção dermo-epitelial com projeções para a epiderme, chamadas de nociceptores. Há três tipos de nociceptores, a saber: térmico, mecânico e polimodal. Os dois primeiros transmitem a informação por meio de fibras Aδ, finamente mielinizadas, com velocidade de 5 a 30m/s. O nociceptor polimodal responde a estímulos térmicos, químicos e mecânicos, por meio de fibras C, não mielinizadas, com velocidade mais lenta, de 0,5 a 1m/s<sup>11</sup>.



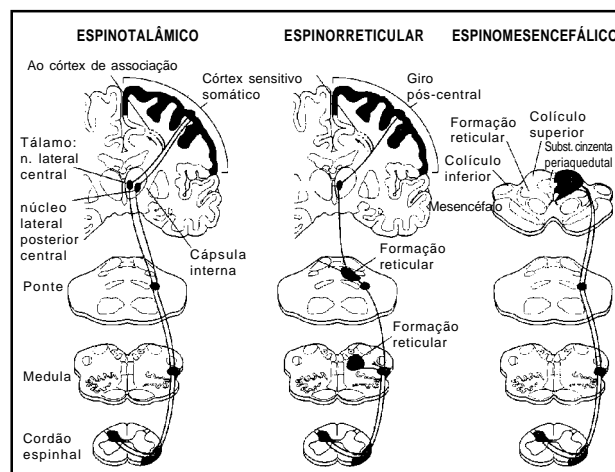
**Figura 1** Via nociceptiva – Mediadores químicos podem sensibilizar e algumas vezes ativar nociceptores. Trauma ou lesão tecidual libera bradicinina e prostaglandinas, as quais ativam ou sensibilizam nociceptores. Ativação de nociceptores leva à liberação de substância P e CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina). Substância P atua sobre os mastócitos na vizinhança das terminações sensitivas, provocando degranulação e liberação de histamina, a qual diretamente excita os nociceptores.

As informações vindas dos nociceptores pelas fibras Aδ 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 Aβ, definem de qual parte do corpo surgiram tais estímulos<sup>11</sup>.

A dor e o prurido são transmitidos pelas mesmas vias nervosas<sup>1</sup>. Sabe-se que o prurido é transmitido por uma subpopulação de nociceptores polimodais e que se sobrepõem aos demais nociceptores, portanto, em última instância, a informação correta, dor ou prurido, é de interpretação do córtex cerebral<sup>12,13</sup> (Figura 2). As terminações nervosas livres são mais abundantes nas regiões sem folículo piloso, o que explicaria o motivo pelo qual o início do sintoma, na colestase, ocorre nessas regiões (palmas das mãos e plantas dos pés).

As sinapses no corno posterior da medula são mediadas por neurotransmissores liberados pelas fibras Aδ e C, sendo o glutamato a principal substância. Este desencadeia um potencial de ação, no neurônio do corno posterior da medula, pela ativação dos receptores AMPA-glutamato, sendo sua ação restrita à vizinhança de onde foi liberado. Outro neurotransmissor liberado pela fibra C é a substância P, que não só facilita como também prolonga a ação do glutamato, podendo difundir-se e influenciar uma gama maior de neurônios no corno posterior da medula<sup>11</sup>.

As informações migram para as regiões mais altas do SNC, principalmente por três vias: os tratos espinotalâmico, espinoreticular e espinomesencefálico. Os dois primeiros, após cruzarem a medula, sobem pela porção anterior até o tálamo e daí até o córtex. O trato espinoreticular faz conexões com os núcleos da formação reticular na medula e na ponte. O trato espinomesencefálico também cruza a medula e vai até a substância cinzenta periaquedutal no mesencéfalo<sup>14</sup>.



**Figura 2** Via nociceptiva ascendente – Três das maiores vias ascendentes que transmitem informação nociceptiva da medula espinhal aos centros superiores. O trato espinotalâmico é a via nociceptiva ascendente mais proeminente na medula espinhal.

Toda vez que o nociceptor dispara, além de liberar 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 mínimos

estímulos. 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<sup>12,13</sup>. Portanto, na colestase, as informações chegam muito mais facilmente ao nível central, elevando o tônus desses sistemas.

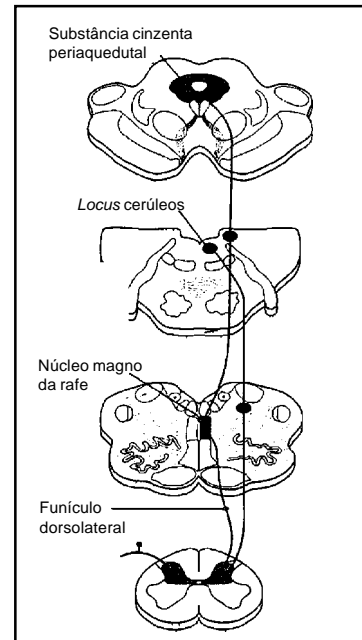
Por outro lado, esse excesso de informações deve ser modulado, ou seja, elas precisam ser reguladas e inibidas, e tal processo ocorre tanto em nível medular quanto central<sup>15</sup>.

As informações vindas da periferia pelas fibras C fazem sinapse com o neurônio do corno posterior da medula e, ao mesmo tempo, com o interneurônio inibitório justaposto, estimulando o primeiro e inibindo o segundo, mantendo o fluxo da informação. Porém, as fibras A $\beta$ , vindas da mesma região, ativam o neurônio inibitório e esse, atuando no neurônio do corno posterior da medula, diminui o excesso de informações e 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<sup>15</sup>.

Outra via de modulação das informações ocorre em nível central, pois o trato espinomesencefálico, na região da substância cinzenta periaquedutal, faz conexão com o sistema serotoninérgico que, ao receber maior número de informações, apresenta tônus aumentado e se torna hiperexcitável. Desse local partem fibras descendentes que vão até a região do corno posterior da medula de onde partiu a informação e lá liberam encefalina, um neurotransmissor que ocupa os receptores opióides  $\mu$ , inibindo a degradação de glutamato e substância P, levando ao bloqueio da informação (Figura 3). Porém, esse receptor é o mesmo da morfina e ocupa levando a analgesia e ao prurido<sup>11</sup>.

Estudos experimentais mostram que ao se injetar plasma de indivíduos colestáticos em macacos, estes passam a apresentar prurido após um certo período de tempo. Estudos realizados em ratos colestáticos, por ligadura do colédoco, mostram que esses animais apresentam retardo no reflexo de retirada da cauda frente a um estímulo doloroso, e que tal reflexo volta ao normal ao receber drogas antagonistas opióides. A análise de hepatócito de ratos colestáticos, por ligadura do colédoco, mostra maior expressão de

RNA-mensageiro para a síntese de metionina e leucina encefalina. Portanto, pode-se supor 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  $\mu$ , desencadeando analgesia e prurido<sup>16-18</sup>.



**Figura 3** Via nociceptiva descendente – Controle da função dos neurônios nociceptivos da medula espinhal. Na medula espinhal, essas vias descendentes inibem os neurônios nociceptivos através de conexões diretas ou de interneurônios nas camadas superficiais no corno posterior.

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<sup>6</sup>.

## Tratamento

O tratamento do prurido da colestase deve levar em consideração aspectos fisiopatológicos e, portanto, a terapêutica ideal deve ser com uma combinação de medidas gerais e drogas que podem variar de um paciente para outro.

O tratamento do prurido da colestase deve se iniciar por medidas gerais, sendo fundamental a hidratação da pele para evitar o seu ressecamento, o

qual estimula ainda mais o prurido. Outro aspecto é o de manter as unhas das mãos bem aparadas e incentivar o uso de mangas e meias compridas, assim como luvas, principalmente à noite, no sentido de se evitar escoriações, infecções secundárias e o prurido *nodularis*<sup>10,19</sup>.

O tratamento medicamentoso pode ter como primeira abordagem a tentativa de diminuir a quantidade de substâncias ditas pruritogênicas no organismo. As resinas de troca iônica ou substâncias quelantes, tais como colestiramina e colestipol, administradas por via oral, apesar de serem hidrofílicas, são insolúveis em água, ligando-se aos ácidos biliares e a outros componentes orgânicos, impedindo, assim, a absorção e promovendo sua excreção fecal<sup>20</sup>.

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<sup>3,21</sup>.

As drogas que ativam o sistema oxidativo microsomal do fígado, levando a um possível aumento da metabolização e excreção de substâncias pruritogênicas endógenas, são o fenobarbital e a rifampicina.

O fenobarbital parece ter apenas efeito sedativo, não atuando diretamente contra o prurido. A dose é de 2 a 5 mg/kg/dia<sup>20</sup>.

A rifampicina parece ser mais eficaz em aliviar o prurido e induzir melhora laboratorial, principalmente da GGT<sup>22</sup>, em particular nas crianças, quando usada na dose de 10 mg/kg/dia divididos em duas tomadas<sup>23-26</sup>. O mecanismo responsável parece ser a ativação do citocromo P450 monooxigenase, que promove a 6 $\alpha$  hidroxilação dos ácidos biliares e estimula sua excreção renal<sup>27</sup>. Porém, podem ocorrer alterações da AST, ALT, GGT, FA e BTF, devido à hepatotoxicidade e a mesmo outros efeitos colaterais, tais como reação de hipersensibilidade idiossincrásica (mialgia, febre, cefaléia, artralgia e manifestações gastrointestinais) e depressão medular<sup>25,28</sup>.

O ácido ursodeoxicólico ou ursodiol 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/m<sup>2</sup>/dia), sendo a diarreia o efeito

colateral mais comum no início do tratamento e que se reverte com a correção da dose<sup>29,30</sup>.

Portanto, para o tratamento inicial do prurido da colestase, na faixa etária pediátrica, além das medidas gerais devemos associar o ácido ursodeoxicólico e, a seguir, a rifampicina.

Por outro lado, como se sabe, o prurido pode ter origem central e, como vimos, no caso da colestase os sistemas opiodérgicos e serotoninérgicos estão hiperestimulados; portanto, drogas antagonistas que atuam em tais sistemas têm sua aplicabilidade prática no tratamento desse sintoma.

Drogas antagonistas de receptores opióides têm sido utilizadas para impedir a estimulação central<sup>31,32</sup>, sendo as principais a naloxona, a naltrexona, o nalmefene e o propofol.

A naloxona deve ser aplicada por via intravenosa (IV), intramuscular (IM) ou subcutânea (SC), sendo muito útil no tratamento de emergência para intoxicações ou depressão respiratória por opióides, e deve ser preparada diariamente. A dose recomendada para o prurido é de 2 mcg/kg/min, infusão contínua, relatando-se diminuição do prurido, porém sem regressão completa do sintoma<sup>20,33</sup>.

A naltrexona, utilizada para tratamento dos obesos, alcoólatras e dependentes de drogas, pode ser administrada por via oral, porém frequentemente ocorrem náuseas e sintomas de privação de opióides (astenia, irritabilidade, insônia, hipertensão arterial, emagrecimento, artralgia e mialgias). A dose para adultos é de 50 mg/dia ou 100 mg em dias alternados, porém deve-se iniciar com 25 mg para diminuir os efeitos colaterais. Não há dose definida para a faixa pediátrica<sup>34-38</sup>.

O nalmefene é quimicamente semelhante à naloxona, tendo como vantagens a biodisponibilidade por via oral, ação antagonista mais potente, metabolização mais lenta e, portanto, meia-vida mais longa. A dose é de 0,25 mcg/kg<sup>38-40</sup>, porém não está disponível comercialmente em nosso meio.

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<sup>33,41</sup>.

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<sup>42-45</sup>.

Outras medidas, como plasmaférese<sup>5</sup>, fototerapia<sup>46,47</sup>, anti-histamínicos, andrógenos anabólicos, anestésicos locais ou sistêmicos (lidocaína)<sup>48</sup>, corticóides<sup>5</sup> e dietas, não apresentam boa relação custo-benefício em relação à melhora do prurido, além de possíveis complicações.

Em determinados casos, esgotando-se as possibilidades de tratamento clínico medicamentoso, sugere-se uma abordagem cirúrgica para a melhora do prurido. Dois procedimentos são descritos, a saber: derivação biliar parcial e exclusão do íleo terminal.

A drenagem biliar parcial, como tratamento para a colestase intra-hepática familiar progressiva tipo 1 e 2, tem mostrado bons resultados em pacientes não-cirróticos, com melhora do prurido, normalização da função sintética do fígado, melhora do metabolismo de lípidos e da curva de crescimento em crianças<sup>49-51</sup>.

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<sup>52,53</sup>. Nesses casos deve-se repor as vitaminas B6 e B12 por via oral.

Em determinados 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<sup>6</sup>.

## SUMMARY

### The pruritus of cholestasis

Pruritus is a complex perception. More than any other sensory modality it is influenced by emotional state and environmental contingencies. Pruritus results from the direct activation of nociceptores in the skin in response to tissue injury and is associated to activation of opioid receptors in the central nervous system. Recent advances in understanding the basic physiology of pruritus mechanism have led to some effective therapies, mainly in cholestatic patients.

### Keywords

Pruritus, cholestatic patients.

### Referências

1. Teofoli P, Procacci P, Maresca M, Lotti T. Itch and pain. *Int J Dermatol*, 35:159-66, 1996.
2. Gilchrest BA. Pruritus: pathogenesis, therapy, and significance in systemic disease states. *Arch Intern Med*, 142:101-5, 1982.
3. Bergasa NV, Jones EA. The pruritus of cholestasis. Evolving pathogenic concepts suggest new therapeutic options. *Clinics Liver Dis*, 2:391-405, 1998.
4. Bergasa NV, Sabol SL, Young III S *et al*. Cholestasis is associated with preproenkephalin mRNA expression in the adult rat liver. *Am J Physiol*, 268:G346-G354, 1995.
5. Garden JM, Ostrow JD, Roenig HH. Pruritus in hepatic cholestasis. *Arch Dermatol*, 121:1415-20, 1985.
6. Jones EA, Bergasa NV. Why do cholestatic patients itch? *Gut*, 38:644-5, 1996.
7. Long RG, Scheuer PJ, Sherlock S. Presentation and course of asymptomatic primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 72:1204-7, 1997.
8. Dantas W. Prurido da colestase fisiopatologia e tratamento. *GED*, 16:151-3, 1997.
9. Whittington PF, Balistreri WF. Liver transplantation in pediatrics: indications, counter indications, and pre-transplant management. *J Pediatrics*, 118:169-77, 1991.
10. Bergasa NV, Jones EA. The pruritus of cholestasis. *Hepatology*, 29:1003-6, 1999.
11. Basbaum AI, Jessell TM. The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds.). *Principles of Neural Science*. New York, McGraw-Hill, 2002, pp. 472-91.
12. Greaves MW, Wall PD. Pathophysiology of itching. *Lancet*, 348(5):938-40, 1996.
13. Greaves MW, Wall PD. Pathophysiology of itching. *Lancet*, 348:1513-4, 1996.
14. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Scienc*, 288:1769-72, 2000.
15. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Scienc*, 288:1765-8, 2000.
16. Bergasa N, Jones EA. The pruritus of cholestasis: potential pathogenic and therapeutic implications of opioids. *Gastroenterol*, 108:1582-8, 1995.
17. Spivey JR, Jorgensen RA, Gores GJ, Lindor KE. Methionine-enkephalin concentrations correlate with stage of disease but not pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 89:2028-2, 1994.
18. Thomas DA, Williams GW, Iwata K, Kenshalo DR Jr, Dubner R. Effects of central administration of opioid on facial scratching in monkeys. *Brain Res*, 585:315-7, 1992.
19. Ferreira AR, Roquete MLV. Prurido na colestase. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CMC. *Série Gastroenterologia Pediátrica*, 1999, pp. 331-52.
20. Raiford DS. Pruritus of chronic cholestasis. *Q J Med*, 88:603-7, 1995.
21. Bergasa NV, Jones EA. The pruritus of cholestasis. *Semin Liver Dis*, 13:319-27, 1993.
22. Cançado ELR, Leitão RMC, Carrilho FJ *et al*. Unexpected clinical remission of cholestasis after rifampicin therapy in patients with normal or slightly increased levels of g-glutamyl transpeptidase. *Am J Gastroenterol*, 93:1510-7, 1998.
23. Airede A, Weerasinghe HD. Rifampicin and the relief of pruritus of hepatic cholestatic origin. *Acta Paediatr*, 85:887-8, 1996.
24. Cynamon HA, Andres HM, Lafrate RP. Rifampicin relieves pruritus in children with cholestatic disease. *Gastroenterology*, 98:1013-6, 1990.

25. Gregorio GV, Ball CS, Mowat AP *et al.* Effect of rifampicin in the treatment of patient in hepatic cholestasis. *Arch Dis Child*, 69:141-3, 1993.
26. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. Use of rifampin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. *J Ped Gastroenterol Nutrition*, 29:442-7, 1999.
27. Wietholtz H, Marchal HU, Sjøvall J, Mater S. Stimulation of the bile acid 6 $\alpha$ -hydroxylation by rifampin. *J Hepatol*, 24:713-8, 1996.
28. Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. *Rev Infec Dis*, 5:S440-S446, 1983.
29. Degot C, Zafrani ES, Callard P *et al.* Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. *Hepatology*, 29:1007-12, 1999.
30. Souto EO, Jorgensen RA, Lindor KD. The natural history of pruritus in patients with PBC and effects of medical therapy. *Hepatology*, 32(pt 2): 133A, 2000.
31. Bergasa NV, Jones EA. Management of the pruritus of cholestasis: potencial role of opiate antagonists. *Am J Gastroenterol*, 86:1404-12, 1991.
32. Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis and the opioid system. *JAMA*, 268:3359-62, 1992.
33. 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.
34. Carson KI, Tran TT, Cotton P *et al.* Pilot study of the use of naltrexone to treat the severe pruritus of cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol*, 91:1022-3, 1996.
35. Jones EA, Dekker LRC. Florid opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestais. *Gastroenterology*, 118:431-2, 2000.
36. Terg R, Coronel E. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a randomized, double blind, crossover study. *Hepatology*, 32:167A, 2000.
37. Terra SG, Tsunoda DM. Opioid antagonists in the treatment of pruritus from cholestatic liver disease. *The Annals of Pharmacotherapy*, 33:1228-30, 1998.
38. Wolfhagen FHJ, Sternieri E, Hop WCJ, Vitale G, Bertolotti M, Buuren HRV. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 113:1264-69, 1997.
39. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL *et al.* Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: a controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 43:1-4, 1999.
40. Bergasa NV, Schmitt JM, Talbot TL *et al.* Open-label trial of oral nalmefene therapy for the pruritus of cholestasis. *Hepatology*, 27(3):679-84, 1998.
41. Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Mentha G. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus associated with liver disease. *Gastroenterology*, 104:244-7, 1993.
42. Raderer M, Müller C, Sheithauer W. Ondansetron for pruritus due to cholestasis. *N Engl J Med*, 330:1540, 1994.
43. Schwörer H, Ramadori G. Improvement of cholestatic pruritus by ondansetron. *Lancet*, 341:1277, 1993.
44. Schwörer H, Hartmann H, Ramadori G. Relief of cholestatic pruritus by a novel class of drugs – 5-hydroxytryptamine type 3(5-HT<sub>3</sub>) receptor antagonists: effectiveness of ondansetron. *Pain*, 61:33-7, 1995.
45. Trioche P, Samuel D, Odièvre M, Labrune P. Ondansetron for pruritus in child with chronic cholestasis. *Eur J Pediatr*, 155:990-6, 1996.
46. Cerio R, Murphy GM, Slanden GE *et al.* A combination of phototherapy and cholestyramine for the relief of pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Brith J Dermatol*, 116:265-7,1987.
47. Rosenthal E, Diamond E, Benderly A, Etzioni A . Cholestatic pruritus: effect of phototherapy on pruritus and excretion of bile acids in urine. *Acta Paediatr*, 83:888-91, 1994.
48. Villamil AG, Bandi JC, Galdame O, Gerona S, Chao S, Ciardullo M *et al.* Efficacy of lidocaine in the treatment of pruritus in patients with chronic cholestatic liver diseases. *Hepatology*, 32:168A, 2000.
49. Ng VL, Ryckman FC, Porta G, Miura IK, Carvalho E *et al.* Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestais. *J Ped Gastroenterol Nutrition*, 30:152-6, 2000.
50. Melter MI, Rodeck B, Kardorff R, Hoyer PF, Petersen C *et al.* Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. *Am J Gastroenterol*, 95:3522-8, 2000.
51. Rebhandl W, Felberbauer FX, Turnbull J, Paya K, Barcik U *et al.* Biliary diversion by use of the appendix (cholecystoappendicostomy) in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Ped Gastroenterol Nutrition*, 28:217-9, 1999.
52. Hollands CM, Rivera-Pedrogo FJ, Gonzales-Vallina R *et al.* Ileal Exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Pediatric Sugery*, 33:220-4, 1998.
53. Pires ALG, Ferreira CT, Zanotelli ML, Vieira SS, Silveira TR. Internal ileal diversion with ileocolic anastomosis and fixation of sistal stump in a patient with chronic intrahepatic cholestasis and intractable pruritus. *World Congress of Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition*, S1994:5-9, 2000.