Prurido neuropático e dor neuropática: semelhanças e diferenças

Neuropathic Itch and Neuropathic Pain: Resemblances and Differences

Ana Sofia Caetano Ricardo¹ e Nuno Agostinho Florêncio Fernandes²

¹Hospital Distrital de Santarém, Serviço de Anestesiologia; ²Hospital Distrital de Santarém, Serviço de Psiquiatria

Resumo

O prurido, apesar de pouco prevalente, é um sintoma incapacitante, com impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e dos seus cuidadores. Com base num caso clínico de um doente com queixas de prurido generalizado, intenso e incapacitante, resistente à terapêutica convencional com anti-histamínicos e corticoides, os autores elaboraram uma revisão sobre o prurido neuropático.

O prurido neuropático partilha semelhanças com a dor neuropática na sua etiopatogenia e no tratamento. No entanto, existem especificidades próprias que o distinguem da dor neuropática. Apesar dos avanços na investigação clínica do prurido neuropático, muitas questões continuam por responder, sendo importante dar continuidade à investigação desta condição, de forma a validar e desenvolver novas formas de tratamento.

Palavras-chave: prurido neuropático, prurido, cuidados paliativos

Abstract

Pruritus, although not very prevalent, is a disabling symptom, with a negative impact on the quality of life of patients and their caregivers. Based on a clinical case of a patient with complaints of generalized, intense and disabling pruritus, resistant to conventional therapy with antihistamines and corticosteroids, the authors elaborated a review on neuropathic pruritus.

Neuropathic pruritus shares resemblances with neuropathic pain in its etiopathogenesis and treatment. However, there are specific characteristics that distinguish it from neuropathic pain. Despite advances in the clinical investigation of neuropathic pruritus, many questions remain to be answered, and it is important to continue the research of this condition, in order to validate and develop new forms of treatment.

Key-words: neuropathic itch, pruritus, palliative care

Correspondência:

Ana Sofia Caetano Ricardo

E-mail: ana.ricardo@hds.min-saude.pt

Data de receção: 16-07-21

Data de aceitação: 29-08-21

DOI: 10.24875/DOR.21000005

Disponível online: 14-12-2021

DOR. 2021;28(1):34-40

www.dor.pt

0872-4814/© 2021 Associação Portuguesa para o Estudo da Dor. Postado por Permanyer. Este é um artigo open access sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O prurido é definido por uma sensação desagradável que provoca o ato de coçar¹. É um sintoma que pode ser severo, persistente e incapacitante, originando sofrimento e diminuição da qualidade de vida dos doentes que dele padecem, afetando também os seus cuidadores¹.

Pelo ato de coçar, o prurido afeta a integridade da pele, podendo aumentar o risco de infeções. Este comportamento origina frequentemente conflitos entre doente e cuidadores. Quando intenso, o prurido pode ser responsável por: alterações da imagem corporal, humor depressivo, ansiedade, irritabilidade, isolamento social, perturbação do sono e diminuição do apetite^{2,7}, sendo considerado crónico quando tem uma duração superior a seis semanas¹.

A prevalência do prurido em cuidados paliativos não é consensual na literatura. Existem descrições da sua incidência em doentes com doença oncológica avançada acompanhados em regime de ambulatório de 3,6% e em doentes internados em Unidades de Cuidados Paliativos de 35%.¹ Esta disparidade na prevalência pode ser explicada pela ausência da inclusão sistemática deste sintoma na anamnese clínica, impedindo o seu diagnóstico, e pela desvalorização do sintoma, por parte do doente e dos profissionais de saúde, sempre que este não é severo e incapacitante.

Em relação à sua etiologia, o prurido pode ser classificado de acordo com a sua localização neuroanatómica, dividindo-se em causas periféricas, centrais e mistas³. As causas periféricas englobam o prurido cutâneo/pruritoceptivo e o prurido neuropático de causa periférica, tendo como exemplo patognomónico a nevralgia pós-herpética. As causas centrais dividem o prurido em neuropático, secundário a lesão traumática, tumor ou abscesso cerebral, secundário a esclerose múltipla, neurogénico secundário a terapêutica opioide, colestase ou a síndrome paraneoplásica. O prurido pode ainda ser classificado como psicogénico, sendo também de etiologia central. Como exemplo de causa mista temos o prurido urémico em doentes com insuficiência renal, que conjuga a etiologia periférica e central³. A [tabela 1](#) resume a Classificação Neuroanatómica do Prurido.

As causas mais frequentes de prurido em doentes seguidos em cuidados paliativos são: prurido urémico, secundário a doença renal crónica; prurido neurogénico, secundário a colestase: doença oncológica hematológica/linfoproliferativa; síndrome paraneoplásica e fármacos opioides¹.

Tabela 1. Classificação neuroanatómica do prurido

Classificação neuroanatómica do prurido		
Causas periféricas	Causas centrais	Causas mistas
Prurido cutâneo (pruritoceptivo) Doenças cutâneas Urticária Fármacos	Prurido neuropático Lesão traumática Tumor cerebral Abscesso cerebral Esclerose múltipla	Prurido urémico
Prurido neuropático Neuralgia pós-herpética	Prurido neurogénico Terapêutica opioide Colestase Síndrome paraneoplásica	—
—	Prurido psicogénico	—

A propósito de um caso clínico

Método

Descrição de caso clínico e revisão bibliográfica sobre prurido neuropático através da pesquisa de artigos com os motores de busca *Medline*, *Pubmed*, *Embase* e *Ovid*, com as palavras-chave: *neuropathic itch*, *pruritus*, *palliative care*, publicados nos últimos 10 anos, em língua inglesa. Na bibliografia foi ainda incluído um livro de texto sobre farmacologia em cuidados paliativos, tendo sido consultado o capítulo «*Drugs for Pruritus*». Dos 186 artigos encontrados e após leitura do *abstract*, foram selecionados, de acordo com a relevância para a revisão do tema, um total de 12 artigos.

Caso clínico

Doente do género masculino, de 88 anos de idade, seguido em consulta de cuidados paliativos, por doença oncológica em estágio terminal (adenocarcinoma do reto com metastização pulmonar), sob terapêutica dirigida de intuito paliativo. Um ano após o início do seguimento, o doente iniciou queixas de prurido generalizado, intenso, com lesões cutâneas de coceira em todo o corpo, associado a inquietude diurna e noturna e insónia por prurido. Foi medicado com fármacos anti-histamínicos e corticoides orais e tópicos, verificando-se ausência de eficácia no controlo sintomático.

Da investigação imagiológica apurou-se, na tomografia computadorizada (TC), imagens hipodensas núcleo basal, coroa radiada e protuberanciais, podendo

corresponder a eventuais lacunas isquémicas. Repetiu o controlo imagiológico sete meses após início das queixas de prurido, constatando-se metastização cerebral parietal posterior, com halo de edema que obliterava os sulcos corticais e deformava o ventrículo lateral direito.

Pela localização anatómica da lesão (núcleo basal, protuberância e parietal) e após exclusão de causas periféricas de prurido, admitiu-se prurido neuropático de causa central. Optou-se por terapêutica sistémica com gabapentina 300 mg/dia, tendo-se constatado alívio sintomático do prurido após início desta terapêutica.

Prurido neuropático

O prurido neuropático é uma forma de prurido crónico, de causa não-dermatológica, apresentando uma prevalência de 8 a 19%, entre os vários tipos de prurido^{4,7}. Os doentes com o diagnóstico de prurido neuropático apresentam prurido severo, com intensidade de $7,8 \pm 1,8$ na escala numérica de 0 a 10⁷.

O prurido neuropático é classificado em periférico ou central, consoante a localização da lesão primária. A lesão de nervos do sistema nervoso periférico é mais prevalente do que a lesão central. A **tabela 2** enumera as causas mais frequentes de prurido neuropático⁷.

Existem várias semelhanças entre o prurido neuropático e a dor neuropática. Assim, o prurido neuropático é secundário a lesão neuronal ou glial sem alterações da pele. De forma semelhante, a dor neuropática é definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como dor resultante da lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial^{4,7-9}. Existem também semelhanças em relação aos nociceptores e às vias de condução. A nível periférico, os neurónios que detetam a dor e o prurido são anatomicamente indistinguíveis. Ambos os estímulos, dor e prurido, são detetados por fibras C, não mielinizadas, de baixo diâmetro, de neurónios dos gânglios raquidianos (DRG) e dos gânglios do trigémeo (TG). Estes neurónios enviam ramos axonais para as camadas superficiais do corno dorsal da medula espinhal, onde existem sinapses com neurónios secundários, que ascendem até ao tálamo e córtex somatossensorial pela via espinotalâmica contralateral anterior e pela via espinobraquial^{4,6-10}.

A distribuição do prurido por dermatómos acontece sempre que a lesão de nervos ocorre por compressão ou trauma. O prurido generalizado ocorre quando a

Tabela 2. Causas mais frequentes de prurido neuropático classificadas de acordo com a localização da lesão primária

Causas de prurido neuropático	
Sistema nervoso periférico	Sistema nervoso central
<ul style="list-style-type: none"> • Nevralgia pós-herpética • Neuropatia de pequenas fibras • Neuropatia diabética • Mutações NaV1.7 • Notalgia parestésica • Prurido braquirradial • Prurido anogenital neuropático • Cheiralgia parestésica • Meralgia parestésica • Síndrome de <i>entrapment</i> supraescapular • Neuralgia pudenda • Disestesia couro cabeludo • Prurido neuropático multinível simétrico • Prurido nodular • Prurido olho seco • Prurido pós-queimadura • Prurido de cicatriz ou quelóide 	<ul style="list-style-type: none"> Medula espinhal <ul style="list-style-type: none"> • Seringomielia • Tumores • Abscessos • Mielite transversa • Neuromielite óptica Cérebro <ul style="list-style-type: none"> • Isquemia • Esclerose Múltipla • Trauma • Abscesso • Paraplexia • Doença Creutzfeldt-Jakob • Síndrome trófica trigeminal • Prurido Urémico

lesão é central ou periférica se esta for extensa. Existem, como na dor, formas de sensibilização central, denominando-se *hiperknesis* quando existe aumento da intensidade do prurido em resposta a um estímulo pruriginoso, e *alloknesis* quando a sensação de prurido é evocada por um estímulo habitualmente não pruriginoso⁷⁻¹⁰.

É frequentemente reportado pelos doentes com lesão de nervos, secção medular, neuropatias de pequenas fibras ou com reativação do herpes zoster, a coexistência dos sintomas dor e prurido, descritos como «queimadura com comichão» ou «comichão com picadas»^{4,5,9}. Os doentes com fibromialgia apresentam queixas concomitantes de dor e prurido, sendo estas explicadas pela polineuropatia de fibras de pequeno diâmetro, evidenciada na histologia da biópsia⁴.

Existem três teorias que explicam a génese do prurido e a sua sobreposição com a dor neuropática, nomeadamente a teoria da especificidade, do padrão e da intensidade^{4,5}.

A teoria da especificidade defende a existência de nociceptores C sensíveis à histamina e mecano-insensíveis específicos do prurido, bem como a existência de marcadores moleculares específicos do prurido presentes nos neurónios aferentes não-histaminérgicos da família proteína G-ligando tipo *mas* (Mrgprs), nomeadamente o MrgprX1 em humanos e o MrgprD em

ratinhos e no corno dorsal da medula. O prurido neuropático resulta da ativação dos recetores por moléculas inflamatórias, estando descritos mediadores específicos a nível periférico, como é exemplo a interleucina (IL)-31, e a nível central, como o péptido natriurético tipo B (BNP), presente em recetores do corno dorsal da medula, e o péptido libertador de gastrina (GRP), presente em recetores localizados na via ascendente espinotalâmica. Outros mediadores periféricos, como a IL-4, IL-13, IL-33, catepsina S, ácido lisofosfatídico (LPA), triptase, quimase, autotaxina e linfopoietina estromal tímica, e também o mediador central GRP, coexistem nos neurónios aferentes ligados ao prurido e à dor. A concomitância da sensação de dor e prurido é explicada pela coexistência de fibras nervosas e recetores para o prurido e para a dor num neuroma^{4,5,8,9,13}.

A teoria do contraste espacial defende a relação entre a intensidade do estímulo e a ativação de recetores. Perante um estímulo nociceptivo forte, com estimulação ampla dos nociceptores, a dor surge e o prurido é abolido. Se existir uma ativação focal ou parcial dos nociceptores epidérmicos, o sintoma emergente será o prurido^{4,5}. O arranjo espacial dos nociceptores e a existência de nociceptores ativos e não-ativos está diretamente relacionada com a intensidade da estimulação. O aumento da densidade de nociceptores com fibras de pequeno calibre observado em neuromas, em tecidos cicatriciais após queimaduras, em cotos após amputação, ou após trauma cirúrgico, como na mastectomia e após enxerto, está associado ao aumento da incidência de prurido. No entanto, esta proliferação de nociceptores também aumenta a incidência de dor neuropática^{4,8}. Sabe-se ainda que a lesão de nervos periféricos está diretamente relacionada com o aumento da expressão de GRP nos neurónios do gânglio raquidiano, nas sinapses periféricas e no terceiro neurónio que ascende na via espinotalâmica, sendo este aumento da expressão responsável pelo prurido neuropático^{4,5}. No entanto, esta teoria não explica o motivo pelo qual doentes com meralgia parestésica sofrem de dor e doentes com notalgia parestésica ou com prurido braquirradial referem maioritariamente prurido^{4,5}.

A teoria do padrão temporal do prurido defende que os aferentes primários são acionados por um padrão temporal de descargas de baixa frequência e períodos de disparo com intervalo longo⁵. O prurido emerge quando a nível molecular existe proliferação de

neurónios libertadores de GRP, combinado com o padrão de disparos temporais acima descritos^{4,5}.

A combinação da teoria temporal e da especificidade explica as sensações neuropáticas associadas ao membro fantasma, concluindo-se que a explicação mais plausível para a génese do prurido neuropático é a combinação das várias teorias, em vez de uma única teoria^{4,5}.

Tal como na dor, o prurido é regulado pela via descendente supraespinhal. A destruição desta via descendente por tumor, trauma, isquemia ou esclerose múltipla resulta em prurido neuropático severo. A via descendente envolve núcleos no mesencéfalo, entre outros, sendo a substância cinzenta periaquedutal (PAG), com neurónios facilitadores e inibidores, uma das principais regiões implicadas na modulação descendente. Verificou-se que a inibição farmacológica destas estruturas, atenua o prurido, tendo os estudos em ratinhos com a administração de lidocaína sugerido que a PAG e os neurónios gabaérgicos facilitam o prurido, enquanto a ativação dos neurónios glutamérgicos inibe o prurido^{4,8}. Foi descrita a ativação da PAG no acidente vascular cerebral de localização parietal, sendo esta ativação responsável por desencadear prurido neuropático através da desinibição das vias descendentes. O estímulo do prurido, ao ser transmitido até ao tálamo, projeta-se depois para os gânglios basais e para o córtex somatossensorial, pré-motor, parietal posterior, cíngulo anterior e ínsula, onde é integrado e percecionado. A doença cortical difusa, descrita na demência de corpos de Lewy e na doença de Creutzfeldt-Jakob, está associada a aumento da incidência de prurido⁴. Para além disso, enfartes de localização protuberancial, que lesam a via espinotalâmica, e enfartes localização talâmica posterior são responsáveis por sintomas de prurido e de dor neuropática⁷⁻⁹.

Em relação às diferenças entre o prurido neuropático e a dor neuropática, o prurido neuropático só existe na superfície corporal, onde pode existir prurido e o ato de coçar. A dor neuropática pode ser originada em qualquer local do corpo⁹. Existe evidência que corrobora a existência de nociceptores específicos do prurido, marcadores moleculares específicos e mediadores periféricos específicos (IL-31) e centrais (BNP e GRP). A teoria do contraste espacial evidencia a génese do prurido após ativação focal ou parcial dos nociceptores epidérmicos, enquanto a estimulação forte e ampla dos nociceptores gera dor e inibe o prurido. Na regulação descendente do prurido, a PAG facilita o prurido, mas inibe a dor.

Tabela 3. Resumo do tratamento do prurido neuropático

Tratamento do prurido neuropático				
Medidas gerais				
Creme emolientes				
Abordagem não-farmacológica				
Psicoterapia cognitivo-comportamental Técnicas de relaxamento Meditação Exercício físico Toque terapêutico Terapêuticas complementares (biofield)				
Fármacos			Dose	Comentários
Tópicos	Anestésicos locais	Lidocaína Pramoxina	—	Sensação de alívio imediato, efeito calmante na pele
	Mistura KeAmLi	Cetamina 5 a 10% + Amitriptilina 5% + Lidocaína 5%	—	—
	Adesivo cutâneo	Capsaicina 8%	Aplicação dura 30 ou 60 minutos	Mal tolerada; Efeitos secundários: sensação de calor e ardor durante a aplicação agravam o prurido
Oral	Anticonvulsivantes	Gabapentina	100-600 mg/dia, 3 id	Efeitos secundários: sintomas neurológicos sedativos (temporários); aumento de apetite; aumento ponderal; obstipação; edema membros inferiores (raro); necessário ajuste dose na insuficiência renal
	Colocar "-"	Pregabalina	50-450 mg/dia, 2 id	—
	Antidepressivo tricíclico	Amitriptilina	5-10 mg, 1 id	Início terapêutico ao fim de 6 a 8 semanas; deve ser administrado à noite
	Antidepressivos Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	Paroxetina	5-20 mg, 1 id	Efeitos adversos: náusea; sonolência
	—	Sertralina	50-100 mg, 1 id	Baixo risco de interações medicamentosas e menor incidência de síndrome de abstinência
Oral	Estabilizador mastócitos	Cromoglicato de sódio	135 g, 3 id	Evidência moderada indicada no prurido urêmico
Endovenoso	Agonista seletivo recetor K opioide	Nalfurafina	2,5-5 mcg/dia 1 id	Evidência moderada indicada no prurido urêmico
	Anticorpos monoclonais	Dupilumab Secukimumab Ixekizumab	—	—
Injetável	Toxina botulínica	—	1 a 5 U	Prurido neuropático localizado

id: vezes por dia; mcg: microgramas

Diagnóstico

O diagnóstico advém da suspeita de lesão neurológica, não existindo um exame diagnóstico específico para o prurido neuropático. Os exames imagiológicos por TC e ressonância magnética nuclear (RMN) são úteis no diagnóstico de uma etiologia central^{8,10}.

Tratamento

Na maioria dos doentes, o tratamento curativo da lesão nervosa primária não é possível, pelo que o foco da terapêutica incide no controlo sintomático do prurido, tendo como objetivo o alívio do sofrimento e a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Existe benefício, descrito na literatura, na aplicação de medidas gerais de cuidado com a pele no controlo sintomático do prurido neuropático. Estes cuidados passam pela aplicação de cremes emolientes mantendo a pele hidratada^{1,4,7,10,11}. No entanto, não existe evidência de que os anti-histamínicos e corticoides tópicos ou sistémicos aliviem os sintomas de prurido neuropático^{1,2,7,8,10,11}.

A aplicação tópica de anestésicos locais como lido-caína, prilocaína, pramoxina ou a mistura de aplicação tópica com cetamina 5 a 10 %, amitriptilina 5% e lido-caína 5% (KeAmLi) confere alívio imediato do prurido em doentes com prurido neuropático. O mecanismo subjacente é a inibição da condução por inibição dos canais iónicos^{6-8,10}.

A capsaicina tópica inibe a transmissão nervosa através da ativação dos canais iónicos dos recetores de potencial transiente vaniloide-1 (TRPV1) das fibras nervosas do tipo C, com depleção da substância P e dessensibilizando a condução nervosa. A capsaicina está associada a uma sensação de calor e ardor no início da aplicação, sendo mal tolerada pelos doentes com prurido^{1,4,6-11}.

A gabapentina e a pregabalina, análogos do ácido aminobutírico (GABA), antagonizam a unidade α -2- δ dos canais de cálcio dependente de voltagem, inibindo a condução aferente do estímulo pruriginoso e a percepção do estímulo nóxico a nível cerebral^{1,3,6-13}.

A amitriptilina (antidepressivo tricíclico) e a paroxetina e sertralina (inibidores seletivos da recaptação da serotonina) demonstraram eficácia em doentes com prurido secundário a neoplasias (evidência moderada)^{1,3,6,7,10-12}.

A nalfurafina, agonista do recetor K opioide, e o cromoglicato de sódio, estabilizador dos mastócitos, estão indicados no tratamento do prurido urémico^{1,3,6,9,12}.

Existe evidência na terapêutica dirigida com anticorpos monoclonais dirigidos aos mediadores IL4/IL-13 (dupilumab), IL-17 (secukinumab e ixekizumab) e IL-31 (nemolizumab)⁴.

Outro tratamento promissor é a aplicação de toxina botulínica, injetável no tratamento do prurido neuropático secundário a neuralgia parastésica, prurido braquiorradial e no tecido quelóide⁷.

Existe também evidência na abordagem não-farmacológica no controlo sintomático do prurido. De forma semelhante à abordagem da dor, também o sintoma prurido pode beneficiar de psicoterapia cognitivo-comportamental, técnicas de relaxamento, meditação, exercício físico, toque terapêutico e terapêuticas complementares (*biofield*)^{7,8,10,11}. A [tabela 3](#) resume o tratamento do prurido neuropático.

Conclusão

A dor neuropática e o prurido neuropático partilham semelhanças na patofisiologia, nos mecanismos de sensibilização central e no tratamento. Ambos os sintomas são desencadeados por estímulos mecânicos, térmicos e químicos, sendo detetados e conduzidos pelo mesmo tipo de fibras, pelos mesmos circuitos neuroanatómicos, e processados nas mesmas regiões encefálicas. Os mecanismos reguladores descendentes ou intraespinhais também são semelhantes.

Como principais diferenças foram identificadas diferentes composições moleculares nos recetores e nos mediadores centrais e periféricos, assim como nas vias de regulação.

Considerando as semelhanças entre a dor neuropática e o prurido neuropático, entende-se porque o tratamento também é semelhante, existindo assim evidência na abordagem terapêutica do prurido neuropático de fármacos também utilizados no tratamento da dor neuropática.

Em doentes com prurido neuropático é importante uma abordagem multidisciplinar, juntando diferentes especialidades tais como Anestesiologia, Psiquiatria, Neurologia e Dermatologia.

É necessário investir na investigação da etiopatogenia do prurido, na compreensão dos mecanismos de transmissão e regulação, bem como na determinação de citocinas e neuromediadores envolvidos na neuroinflamação, sendo possível desta forma desenvolver terapêuticas dirigidas.

Bibliografia

1. Bruera E, Smith T. Overview of pruritus and sweating in palliative care. UpToDate. May 2021.

2. Perdue C. Management of pruritus in palliative care. *Nursing Times*. 2016;112(24):20-3.
3. Wilcock A, Howard P, Charlesworth S. Palliative care formulary - PCF7. 7th ed. London: Pharmaceutical Press. 2020.
4. Meixiong J, Dong X, Weng H. Neuropathic Itch. *Cells*. 2020;9(10):2263.
5. Steinhoff M, Oaklander A, Szabó I, Ständer S, Schmelz M. Neuropathic itch. *Pain*. 2019;160(1):S11-S16.
6. Siemens W, Xander C, Meerpohl J, Burgh S, Antes G, Schwarzer G, et al. Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD008320.
7. Rosen J, Fostini A, Yosipovitch G. Diagnosis and Management of Neuropathic Itch. *Dermatologic Clinics*. 2018;36(3):213-24.
8. Steinhoff M, Schmelz M, Szabó I, Oaklander A. Clinical presentation, management, and pathophysiology of neuropathic itch. *The Lancet Neurology*. 2018;17(8):709-20.
9. Hachisuka J, Chiang M, Ross S. Itch and neuropathic itch. *Pain*. 2018;159(3):603-9.
10. Şavk E. Neurologic Itch Management. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:116-23.
11. Seccareccia D, Gebara N. Pruritus in palliative care: Getting up to scratch. *Can Fam Physician*. 2011;57(9):1010-e319.
12. Siemens W, Xander C, Meerpohl J, Antes G, Becker G. Drug Treatments for Pruritus in Adult Palliative Care. *Deutsches Ärzteblatt Online*. 2014;111:863-70.
13. Matsuda K, Sharma D, Schonfeld A, Kwatra S. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(3):619-25.e6.