



Carlos Alberto Prompt

Fisiopatologia da Glândula Sudorípara em Pacientes com
Insuficiência Renal Crônica

Tese de Mestrado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação em Medi-
cina
Área de Concentração em Nefrolo-
gia
Universidade Federal do Rio Gran-
de do Sul

Porto Alegre

1978



Agradecimento a:

Dr. Charles R. Kleemann, M.D.

Dr. Paul M. Quinton

Helen Maxime Dormain

que contribuíram decisivamente
para a elaboração deste trabalho

Professor Orientador:
Dr. Cesar A. Ribeiro da Costa

SUMÁRIO

| | |
|-------------------------------|----|
| 1. - INTRODUÇÃO | 6 |
| 2. - MATERIAL E MÉTODOS | 9 |
| 3. - RESULTADOS | 14 |
| 4. - DISCUSSÃO | 21 |
| 5. - CONCLUSÕES | 25 |
| 6. - RESUMO | 26 |
| 7. - SUMMARY | 27 |
| 8. - BIBLIOGRAFIA | 28 |



1 - INTRODUÇÃO

A associação entre insuficiência renal crônica e anormalidades de função da pele é bastante conhecida, e uma revisão sobre o assunto foi publicada por Schreiner e Maler em 1961 (37). Prurido, deposição de uréia na superfície da pele, púrpura e uma dermatite urêmica, caracterizada por secura da pele e uma erupção máculo-papular são diagnosticados em diferentes combinações em pacientes urêmicos.

A mais comum dessas manifestações dermatológicas é o prurido, com uma incidência de 86% na série publicada por Young e colaboradores, mesmo após o início de tratamento com diálise crônica intermitente (44). Na maioria dos pacientes, o sintoma de prurido aparece após o início do tratamento hemodialítico e, uma vez estabelecido, o grau de desconforto não varia com o tempo.

O mecanismo fisiopatogênico do prurido em pacientes urêmicos é ainda objeto de especulação.

Em 1959, Parfitt e colaboradores, estudando pacientes urêmicos com osteodistrofia severa ou hipercalcemia resultante de altas concentrações de cálcio no banho de diálise, de administração de suplementos de cálcio ou de tratamento com vitamina D, descreveram lesões papulosas, com centro esbranquiçado e extremamente pruriginosas, atribuídas a depósitos de cálcio na pele (23). A seguir, Massry e colaboradores demonstraram que pacientes urêmicos com hiperparatireoidismo secundário têm um aumento de cálcio e magnésio na pele (20,21), e outros estudos clínicos sugeriram uma correlação entre hiperparatireoidismo secundário e prurido, pois a paratireoidectomia subtotal aliviava marcadamente os sintomas, geralmente nas primeiras 48 horas que se seguem à cirurgia (13,19).

As possíveis alterações bioquímicas produzidas por paratireoidectomia subtotal, que poderiam resultar em alívio do prurido, incluem o decréscimo do conteúdo de cálcio e magnésio da pele e a diminuição do produto cálcio-fósforo, hormônio paratireoideu e cálcio séricos (19). Entretanto, nenhum desses fatores, isoladamente, pode determinar a cura do prurido, obtida pela cirurgia (13,19). Além disso, ocorrência da síndrome

de prurido foi descrita em pacientes urêmicos após paratireoidec-
tomia subtotal, sem evidência clínica ou laboratorial de recor-
rência de hiperparatireoidismo secundário (44).

Young e colaboradores, revisando os sintomas
dermatológicos de uma população de pacientes em hemodiálise (44),
notaram que a queixa de pele seca era quase tão freqüente quanto
a de prurido e que ambas estavam intimamente associadas, sugerin-
do que a diminuição da umidade e/ou da lubrificação da pele eram
prováveis fatores etiológicos na síndrome de prurido.

Tradicionalmente, quando se estuda a lubrifi-
cação e a hidratação da pele, a atenção se volta para as glându-
las sebáceas. O sebum funciona como um emoliente da camada corni-
ficada da pele e, na sua ausência, esta se torna seca (42). As
glândulas sebáceas estão sob controle hormonal, sendo os andrôge-
nos os principais hormônios estimulantes (31). Shuster e Thody
sugeriram a existência de um hormônio pituitário, provavelmente
um peptídeo semelhante ao hormônio melanotrófico, que é sebotró-
fico no homem (39). Shuster e colaboradores, estudando a função
das glândulas sebáceas em pacientes urêmicos, encontraram uma
excreção de sebum de apenas $66\% \pm 10,9\%$ da excreção média em uma
população controle de idade e distribuição de sexos comparáveis
(40). Essa diminuição na excreção de sebum foi estatisticamente
significativa e ocorreu apesar de um aumento nas taxas plasmáti-
cas de hormônio sebotrófico, determinadas por radioimunoensaio,
o que sugere que ou esse hormônio não é sebotrófico no homem ou
existe uma resistência das glândulas sebáceas ao hormônio em pa-
cientes com insuficiência renal crônica (40). Além disso, uma di-
minuição da função das glândulas sebáceas devido a uma diminui-
ção de estimulação por andrôgenos deve também ser considerada,
pois pacientes com insuficiência renal crônica metabolizam anor-
malmente esses hormônios (15).

Além das glândulas sebáceas, também as sudo-
rípares, tidas como órgãos apenas termorreguladores (43), possi-
velmente contribuem para a hidratação e para as características
mecânicas da pele (1,3). Anormalidades de função dessas glându-
las foram descritas em várias doenças sistêmicas (9,14,18,22,32,
34).

Em pacientes com insuficiência renal crônica,
as glândulas sudorípares são de menor tamanho do que as de indi-

víduos normais (4,16). Cawley e colaboradores constataram que, em adultos com glomerulonefrite crônica e nefrosclerose maligna, o tamanho das glândulas sudoríparas correlaciona-se com os tamanhos dos rins (4). Esse trabalho foi repetido e confirmado por Landing e colaboradores (16).

Possíveis alterações fisiopatológicas relacionadas com esses achados anatômicos não foram consideradas, e apenas relatos parciais de alguns aspectos podem ser encontrados na literatura (2,41). A única investigação sistemática foi publicada por Snyder e Merrill, em 1966, ao estudarem oito pacientes urêmicos em hemodiálise (41). Esses autores encontraram concentrações normais de sódio, potássio e cloro no suor de urêmicos. A uréia estava presente em altas concentrações, sendo de $2,97 \pm 0,28$ a relação entre suor e plasma.

Devido à possibilidade de que alterações funcionais da glândula sudorípara sejam um fator contribuinte na gênese das síndromes de prurido e pele seca, apresentadas por pacientes com insuficiência renal crônica, no presente trabalho foram estudados alguns aspectos de sua fisiopatologia. Em face à associação, nesses pacientes, entre hiperparatireoidismo secundário e prurido, foi dada ênfase especial ao metabolismo dos íons divalentes.



2 - MATERIAL E MÉTODOS

2.1 - Experimentos "in vivo"

2.1.1 - Material

Foram estudados 39 pacientes, assim distribuídos: (1) 22 pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico, (2) 7 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de hiperparatireoidismo primário e (3) 10 pacientes controles normais. Os pacientes foram escolhidos de forma que não houvesse diferenças, entre os grupos, na distribuição de sexos e idades.

Os pacientes com insuficiência renal crônica, em tratamento hemodialítico, eram dialisados três vezes por semana em dialisadores tipo espiral, com área de $1,5 \text{ m}^2$ e máquinas Travenol RSP. Cada um foi estudado pré e pós-hemodiálise.

Os pacientes com diagnóstico de hiperparatireoidismo primário foram estudados uma única vez, antes que qualquer forma de tratamento fosse instituída.

Os controles normais eram voluntários sãos, tendo sido estudados também uma única vez.

2.1.2 - Coleta de suor

Foi colhido suor do antebraço, após estimulação com uma solução a 1% de pilocarpina, administrada localmente na pele por iontoforese. Uma corrente elétrica contínua de 75 mAmp foi utilizada, distribuída sobre uma área de 35 cm^2 , usando-se eletrodos modificados de eletrocardiograma (11). Após cinco minutos de iontoforese, o antebraço era lavado com água destilada, e o suor colhido por 30 minutos em papel de filtro previamente pesado, recoberto com plástico e selado com fita adesiva impermeável. Após a coleta, o papel de filtro era imediatamente transferido para um frasco selado e novamente pesado, e o volume de suor calculado através do peso diferencial.

O fluxo de suor era então calculado dividindo-se o volume obtido pelo tempo de coleta e pela área estimulada, sendo os resultados expressos em $10^{-4} \times \mu\text{l} \times \text{min}^{-1} \times \text{cm}^{-2}$.

2.1.3 - Determinações bioquímicas

As amostras de suor eram diluídas dez vezes com água destilada, e usadas alíquotas para as determinações bioquímicas.

Sódio e potássio foram determinados por fotometria de chama; cálcio e magnésio, por absorção atômica (12); cloro, pelo método de titulação eletrométrica (33); fosfato inorgânico, de acordo com Chen e Toribara (6) e uréia, pelo método de Charney e Marbach (5).

2.2 - Experimentos "in vitro"

2.2.1 - Material

Obtiveram-se amostras de pele de voluntários hígidos, usando-se um trocarte elétrico para biópsia de pele, com três milímetros de diâmetro. Biópsias que continham pele em toda a sua profundidade eram montadas em câmaras especialmente desenhadas, de forma que a epiderme era mantida sob óleo mineral, enquanto a derme era banhada em solução de Ringer. Essa solução era mantida a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, borbulhada com oxigênio a 100% e com agitação constante. A composição da solução utilizada foi NaCl 130 mM, KCl 5 mM, MgSO_4 1,2 mM, Glicose 11 mM e tampão Hepes (ácido N-2 Hidrodietilpiperzine - N-2 - etanossulfônico) 5 mM. O PH da solução foi equilibrado em 7,4, e foi adicionado CaCl_2 até uma concentração final de 2,5 ou 10 mM. Sudorese era induzida com metacolina (0,4 mM), e gotículas de suor coletadas de glândulas individuais em capilares de diâmetro constante, entre colunas de óleo, a intervalos de tempo determinados (28).

Três grupos de experimentos foram realizados, descritos a seguir:

GRUPO I : (3 amostras de pele; 12 glândulas sudoríparas)

A origem do cálcio excretado no suor foi determinada após o equilíbrio das amostras de pele com uma solução de Ringer, contendo $0,1 \mu\text{Cu}$ de ^{45}Ca . Após 60 minutos, as amostras foram estimuladas com Metacolina e gotículas de suor de glândulas individuais coletadas a

cada 10 minutos, durante meia hora. O cálcio radioativo e a Metacolina foram então removidos do banho por trocas sucessivas da solução de Ringer, a cada 5 minutos, durante 60 minutos, e processado um segundo período de coleta. Após a determinação da concentração de cálcio, o ^{45}Ca foi medido por cintilação líquida, contando-se as amostras por 50 minutos ou erro de 1%.

GRUPO II : (5 amostras de pele; 22 glândulas sudoríparas)

Para se determinar o efeito do cálcio na secreção de cálcio e na reabsorção de sódio pela glândula sudorípara, foram incubadas amostras de pele em soluções de Ringer contendo concentrações de CaCl_2 de 2,5 e 10 mM. Cada amostra foi incubada nas três diferentes concentrações de cálcio por 30 minutos, e obtidas coletas das mesmas glândulas. A reversibilidade das alterações produzidas pelo cálcio foi estudada incubando-se o mesmo tecido consecutivamente em concentrações de cálcio de 2,10 e 2 mM na solução de Ringer.

GRUPO III: (3 amostras de pele; 16 glândulas sudoríparas)

Para se estudar o efeito do cálcio do banho na composição do fluido secretado, utilizou-se o mesmo procedimento empregado no Grupo II, com adição de amiloride (1 mM) à solução de Ringer. O volume de suor produzido foi calculado dividindo-se o volume (obtido medindo-se a coluna de líquido nos capi

lares de diâmetro constante) pelo tempo de coleta e expresso em μl por minuto. A reabsorção ductal de sódio foi calculada de acordo com a expressão:

$$Na_r = \frac{(140 - Na_e) \times V}{t}$$

onde Na_r é a quantidade de sódio reabsorvido, Na_e é a concentração do sódio excretado no suor, V é o volume da amostra e t é o tempo de coleta. A concentração do sódio secretado foi estabelecida em 140 mM (38). Foi feito teste de significância das diferenças entre as médias, usando-se o teste t de Student. Todas as concentrações foram expressas em mM, e os resultados em média \pm desvio padrão.

2.2.2 - Determinações bioquímicas

Análise de concentração de sódio e cálcio das amostras foi realizada em alíquotas de 10 a 200 picolitros, usando-se espectrometria de raios-x com um sistema detector de energia (25,29).

Para microscopia eletrônica, as alíquotas das amostras eram preparadas, juntamente com as de padrões de composição elementar conhecida.

Um filme ultrafino era utilizado para suporte das amostras. O filme era obtido mergulhando-se uma lâmina de microscópio em solução de parloidina a 1%. Após secagem ao ar ambiente, o filme era retirado da lâmina através de flutuação em água desionizada. Uma grade de níquel (65% aberta, com espessura de 25μ) era então colocada sobre o filme e ambos removidos do banho com papel de filtro Whatman nº 50. O excesso de água era removido secando-se os filmes a 70°C , por 3 a 5 minutos. Em cada grade assim obtida, podiam ser depositadas 150 amostras.

A pipetagem das amostras era feita sob óleo (hexadecano) para se evitar evaporação imediata das gotículas depositadas. Todas as amostras, incluindo os padrões, eram pipetadas com a mesma micropipeta (26). Ao fim da pipetagem, a grade era removida do hexadecano, lavada três vezes com hexano e montada em um tubo de carbono.

A seguir, a grade, montada no tubo de carbono, era colocada em um frasco de vácuo, e as amostras liofilizadas, utilizando-se uma bomba de vácuo de duplo estágio. As amostras eram então visualizadas em um microscópio eletrônico de varredura, usando-se uma voltagem de aceleração de 20 KV e uma corrente constante de 0,3 nAmp, e bombardeadas durante 300 segundos. Os raios-x emitidos pelas amostras e pelos padrões eram detectados e analisados por um sistema que consistia de (1) um detector Kevex com área de 30 mm² e uma janela de berílio com 6 µ de espessura, (2) um processador de pulso Kevex, modelo 4520, (3) um conversor análogo-digital Kevex, modelo 5110 e (4) um analisador multicanal. Os picos obtidos eram separados da radiação de fundo e integrados por análise dos mínimos quadrados (35), usando-se um computador digital.

Uma curva padrão era então obtida, usando-se análise de regressão linear e correlacionando-se o número de raios-x detectados com as concentrações dos padrões. As concentrações das amostras eram então calculadas através da equação.

$$C = \frac{x - a}{b},$$

onde C é a concentração nas amostras, x é o número de raios-x emitido pela amostra, a é a intercepção no eixo das ordenadas e b é a inclinação da reta. Esses dois últimos valores eram obtidos pela análise de regressão linear dos padrões, anteriormente citada.

3 - RESULTADOS

3.1 - Experimentos "in vivo"

O fluxo de suor, em controles e pacientes prē e pōs-hemodiālise, foi em $10^{-4} \times \mu\text{l} \times \text{min}^{-1} \times \text{cm}^{-2}$, respectivamente, $6,36 \pm 3,50$, $4,25 \pm 2,25$ e $3,92 \pm 1,70$. Hā uma tendēncia ā diminuiçāo da quantidade de suor produzida por pacientes em hemodiālise, mas essas diferençās nāo sāo estatisticamente significativas ($p > 0,05$). Em pacientes com hiperparatireoidismo, o fluxo de suor foi de $6,01 \pm 3,20 \times 10^{-4} \times \mu\text{l} \times \text{min}^{-1} \times \text{cm}^{-2}$, valor este tambē m nāo estatisticamente diferente dos valores controles.

As concentraçōes de ĩons mono e divalentes encontradas nos diferentes grupos estāo sumarizadas na Tabela I. Nenhuma diferençā estatisticamente significativa foi encontrada nas concentraçōes de sōdio, potāssio e clo-ro excretados no suor. Entretanto, as concentraçōes de cāl-cio, magnē sio e fosfato estavam significativamente elevadas em pacientes prē e pōs-hemodiālise, quando comparadas ās dos controles ($p < 0,05$ em todos os casos).

TABELA I
COMPOSIÇĀO ELETROLĪTICA DO SUOR EXCRETADO *

| ELETRÓLITOS MEDIDOS | PACIENTES CONTROLES (n = 10) | PACIENTES PRĒ-DIÁLISE (n = 22) | PACIENTES PÓS-DIÁLISE (n = 22) | PACIENTES COM HIPERPARATIREOIDISMO (n = 7) |
|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|
| Na (mM) | $46,1 \pm 24,5$ | $34,2 \pm 17,1$ | $34,1 \pm 17,4$ | $42,0 \pm 18,6$ |
| K (mM) | $11,5 \pm 4,7$ | $14,9 \pm 6,6$ | $14,7 \pm 4,4$ | $16,8 \pm 5,00$ |
| C ₁ (mM) | $45,6 \pm 24,5$ | $33,9 \pm 17,2$ | $32,1 \pm 15,1$ | $43,0 \pm 17,6$ |
| Mg (mM) | $0,10 \pm 0,09$ | $0,31 \pm 0,11$ ** | $0,35 \pm 0,17$ ** | $0,11 \pm 0,09$ |
| Ca (mM) | $0,45 \pm 0,08$ | $0,90 \pm 0,39$ ** | $1,02 \pm 0,47$ ** | $0,40 \pm 0,09$ |
| PO ₄ (10^{-2} mM) | $5,70 \pm 3,30$ | $8,0 \pm 3,0$ ** | $8,5 \pm 3,8$ ** | $6,0 \pm 2,9$ |

* Resultados expressos em média \pm desvio padrāo.

** Valores estatisticamente diferentes dos valores controles ao nĩvel de $p < 0,05$.

As concentrações de uréia no suor estavam também significativamente elevadas em pacientes com insuficiência renal crônica, sendo os valores pré-diálise de $66 \pm 31,1$ mM, e os pós-hemodiálise de $35,3 \pm 11,6$ mM. Esses valores eram significativamente diferentes entre si e dos valores controles de $13,9 \pm 6,0$ mM ($p < 0,0,1$). Nos pacientes com hiperparatireoidismo, os valores de uréia no suor foram de $12,8 \pm 6,0$ mM.

Uma correlação linear estatisticamente significativa foi encontrada entre as concentrações de cálcio e magnésio no suor e a quantidade de suor produzida por minuto e por centímetro quadrado ($r:0,76$; $p < 0,02$). Da mesma forma, as concentrações de cálcio e magnésio mostraram uma correlação entre si ($r:0,96$, $p < 0,015$).

Nenhuma correlação foi encontrada entre as concentrações de cálcio, magnésio e fosfato no soro e no plasma. A relação suor/plasma para a uréia foi sempre maior do que 1, sendo de $1,7 \pm 0,58$ nos controles, de $1,5 \pm 0,8$ nos pacientes com hiperparatireoidismo, de $1,57 \pm 0,67$ nos pacientes pré-hemodiálise e de $2,8 \pm 1,12$ nos pacientes pós-hemodiálise, havendo uma diferença significativa entre esses dois últimos valores ($p < 0,05$).

3.2 - Experimentos "in vitro"

3.2.1 - Secreção de cálcio no suor

A atividade específica do cálcio excretado pelo suor não foi diferente da atividade específica simultaneamente determinada no banho, sendo a relação suor / banho de ^{45}Ca igual a $0,98 \pm 0,02$. As concentrações de cálcio no suor são, entretanto, uma função das concentrações de cálcio no banho (Cf. Tabela II e Fig. 1). Além disso, o aumento da concentração de cálcio no banho de 2 até 10 mM foi acompanhado de uma redução progressiva da quantidade de suor produzida por glândula e por minuto (Cf. Tabela II e Fig. 2).

TABELA II
 FLUXO E CONCENTRAÇÃO DE CÁLCIO E SÓDIO NO SUOR EXCRETADO POR
 GLÂNDULAS SUDORÍPARAS ISOLADAS "IN VITRO"

| CONCENTRAÇÃO DE CÁLCIO NO BANHO (mM) | FLUXO (nl/min x glândula) | CONCENTRAÇÃO DE SÓDIO (mM) | CONCENTRAÇÃO DE CÁLCIO (mM) |
|--------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 2 | 3,94 ± 0,29 | 63 ± 7,5 | 0,52 ± 0,05 |
| 5 | 2,63 ± 0,32 * | 96 ± 6,7 * | 1,24 ± 0,10 * |
| 10 | 2,41 ± 0,43 * | 100 ± 7,1 * | 1,60 ± 0,25 * |

* Valores estatisticamente diferentes dos valores controles ao nível de $p < 0,05$

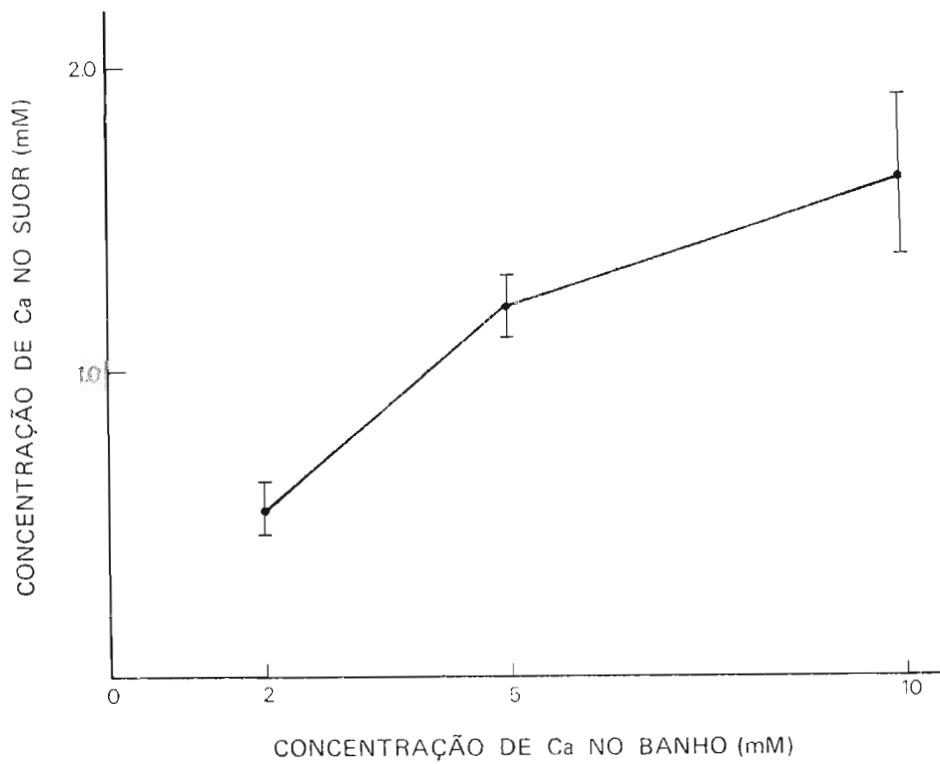


Fig. 1 — Variação da concentração de cálcio no suor excretado por glândulas sudoríparas incubadas "in vitro" na presença de diferentes concentrações de cálcio no banho.



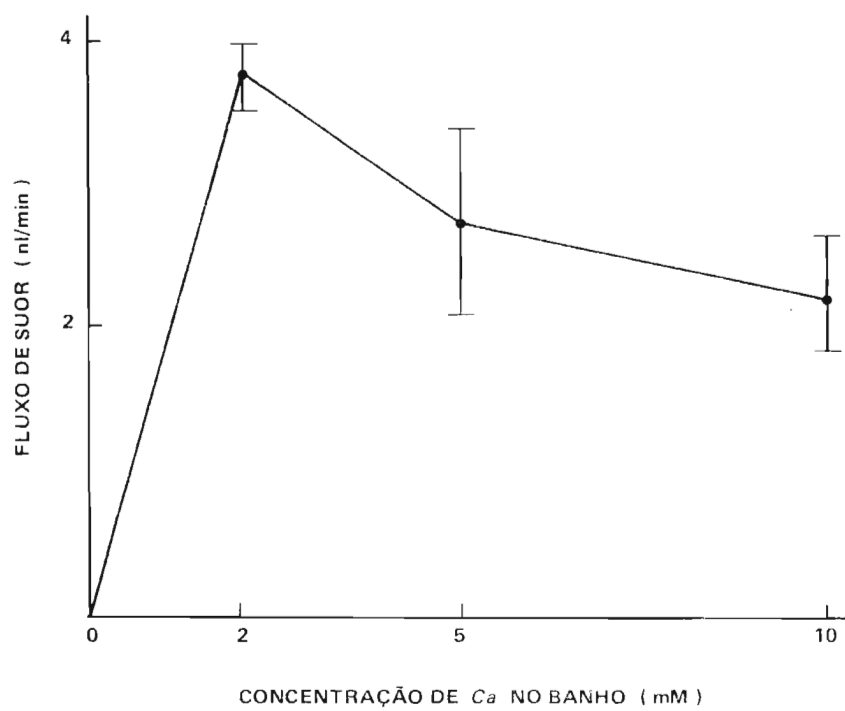


Fig. 2 Variação do fluxo de suor de glândulas sudoríparas incubadas "in vitro" na presença de diferentes concentrações de cálcio no banho.

3.2.2 - Efeitos do cálcio na composição do suor secretado

O aumento da concentração de cálcio no banho não teve nenhum efeito na composição do suor secretado. Quando a reabsorção ductal foi bloqueada por amiloride (27), nenhuma diferença pôde ser demonstrada nas concentrações de sódio no suor (Cf. Tabela III). Não foi possível, igualmente, demonstrar nenhuma diferença nas concentrações de cálcio no suor na presença de amiloride, quando comparadas às obtidas no grupo II de experimentos (Cf. Tabela III).

TABELA III

FLUXO E CONCENTRAÇÃO DE CÁLCIO E SÓDIO NO SUOR EXCRETADO POR GLÂNDULAS SUDORÍPARAS ISOLADAS "IN VITRO", NA PRESENÇA DE AMILORIDE 1 mM

| CONCENTRAÇÃO DE CÁLCIO NO BANHO (mM) | FLUXO (nl/min x glândula) | CONCENTRAÇÃO DE SÓDIO (mM) | CONCENTRAÇÃO DE CÁLCIO (mM) |
|--------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 2 | 4,01 ± 0,30 | 139 ± 3,4 | 0,60 ± 0,09 |
| 5 | 2,70 ± 0,41 | 145 ± 9,9 | 1,18 ± 0,09 |
| 10 | 2,37 ± 0,38 | 143 ± 3,7 | 1,52 ± 0,20 |

3.2.3 - Efeitos do cálcio na reabsorção do sódio

O cálcio do suor inibiu a reabsorção do sódio. As concentrações de sódio no suor correlacionaram-se com as de cálcio no banho (Cf. Tabela II).

Além disso, as concentrações de sódio no suor demonstraram uma dependência marcada das concentrações de cálcio no suor, a cada uma das concentrações de cálcio no banho; os coeficientes de correlação foram de 0,86, 0,79 e 0,81 a concentrações de cálcio no banho de, respectivamente, 2, 5 e 10 mM.

A quantidade calculada de sódio reabsorvido demonstrou uma correlação inversa às concentrações de cálcio no suor (Cf. Fig. 3).

Os efeitos do cálcio do banho na excreção de cálcio e na reabsorção do sódio pelo ducto reabsorutivo foram reversíveis (Cf. Fig. 4).

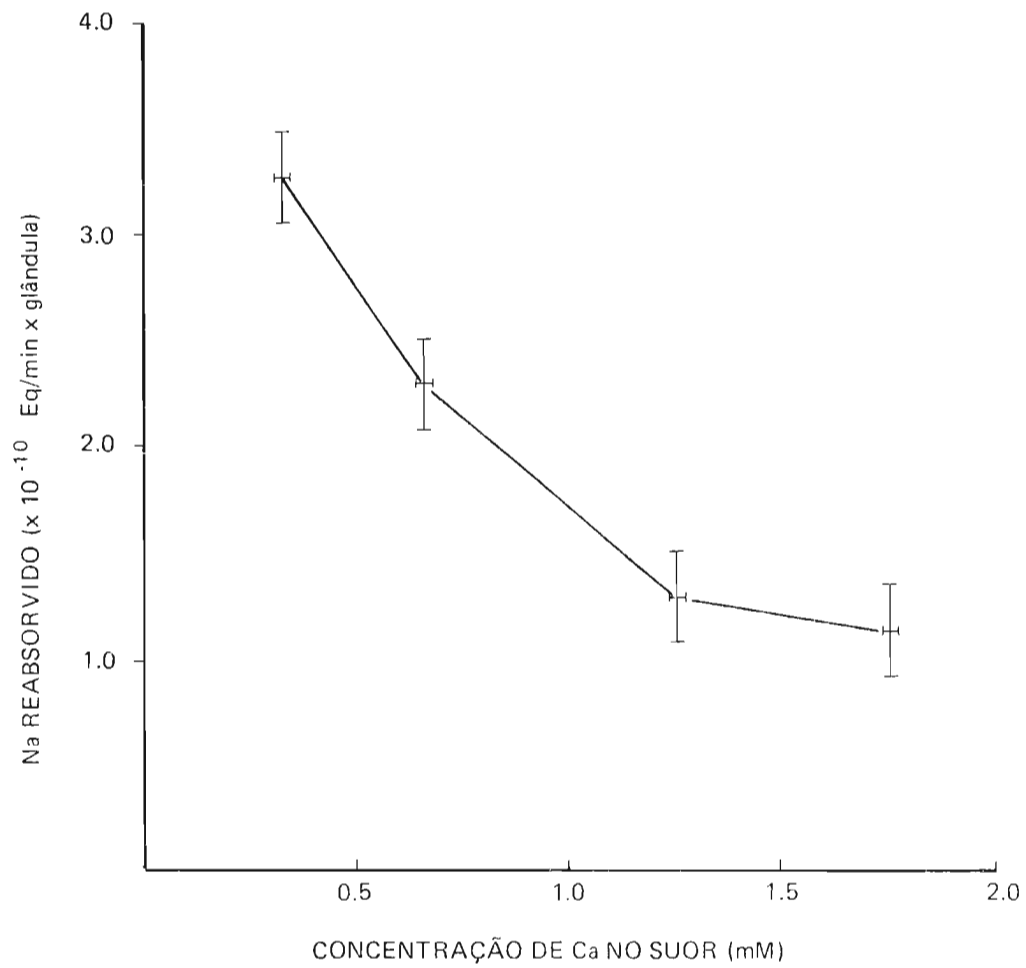


Fig. 3 — Quantidade de sódio reabsorvido por glândulas sudoríparas na presença de diferentes concentrações de cálcio no suor.

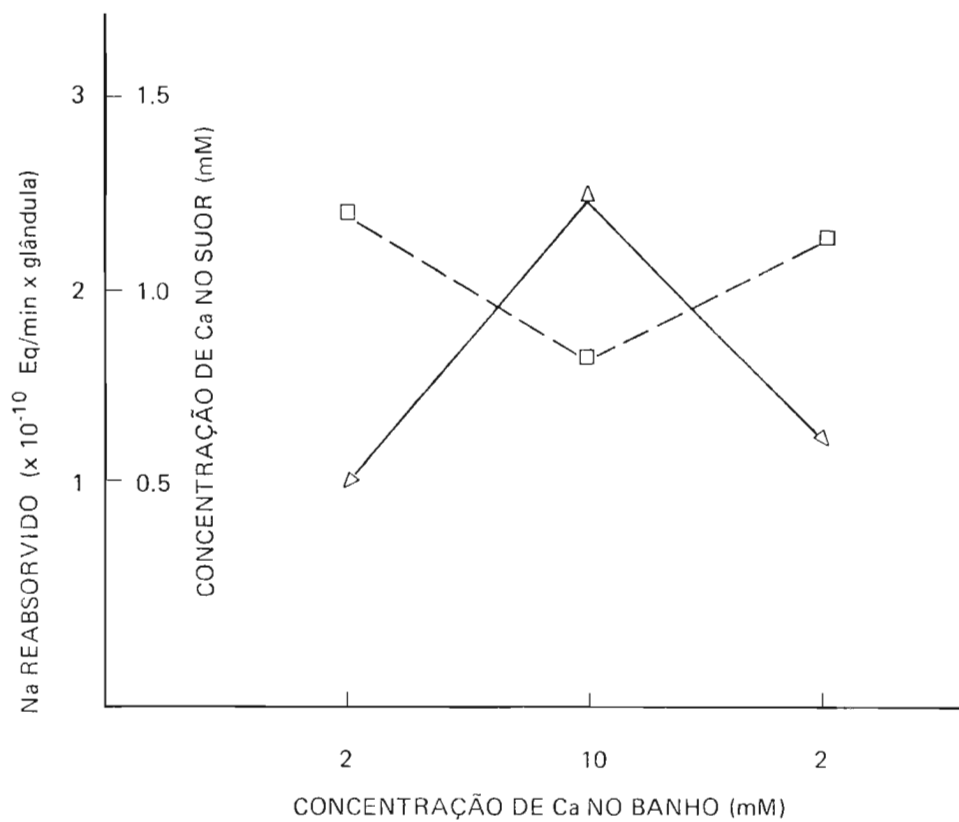


Fig. 4 — Variações na quantidade de sódio reabsorvido (\square - - - \square) e na concentração de cálcio no suor (\triangle — \triangle) de glândulas sudoríparas incubadas "in vitro", em diferentes concentrações de cálcio no banho.

4 - DISCUSSÃO

4.1 - Secreção do cálcio na glândula sudorípara normal

A origem do cálcio no suor e sua concentração têm sido objeto de controvérsia na literatura.

Os valores publicados para a concentração de cálcio no suor variam entre 0,33 mM e 6,0 mM (8, 17, 24, 41), mas foram obtidos "in vivo" com estimulação por pilocarpina, susceptíveis, portanto, a contaminação (8). As concentrações de cálcio por nós encontradas "in vivo" foram confirmadas pelos experimentos "in vitro", diminuindo a possibilidade de erros metodológicos.

"In vitro", as concentrações de cálcio encontradas no suor foram persistentemente mais baixas do que as simultaneamente determinadas no banho, havendo uma correlação não-linear entre elas. Há, portanto, um gradiente de concentração que favorece a difusão passiva de cálcio do espaço extracelular para o lúmen do ducto secretor da glândula sudorípara. Além disso, como foi sugerido que o cloreto é a espécie iônica ativamente transportada pela glândula sudorípara em sua porção secretora (27), é muito provável que também exista um gradiente elétrico favorecendo a difusão passiva do cálcio. A constatação de uma correlação não-linear entre as concentrações de cálcio no suor e banho pode ser explicada ou pela existência de um carregador saturável (difusão facilitada) ou por uma alteração de permeabilidade do epitélio secretor ao cálcio, induzida pelo próprio aumento de concentração de cálcio no banho. Não foi possível diferenciar as duas hipóteses, mas a diminuição do fluxo de suor induzida pelo aumento de concentração de cálcio no banho parece favorecer a possibilidade de uma diminuição da permeabilidade do epitélio secretor.

Estudando indivíduos normais, Cibinski e colaboradores encontraram uma relação suor/plasma para o ^{47}Ca de 1:20 quando este era administrado endovenosamente (10). Esses autores concluíram que o cálcio excretado no suor originava-se do meio intracelular e não do meio extracelular (10). A relação entre as atividades específicas de ^{47}Ca no suor e banho, nos

experimentos "in vitro", não foi diferente de 1. Esses resultados mostram que o cálcio excretado no suor origina-se do espaço extracelular e não do intracelular.

4.2 - Função reguladora do cálcio na fisiologia normal da glândula sudorípara

Os efeitos do cálcio do banho na quantidade de suor excretado por unidade de tempo ficaram caracterizados. Com os dados obtidos nos experimentos com amiloride, constatou-se que a diminuição da quantidade de suor excretada deveu-se a uma diminuição da quantidade secretada. Muito provavelmente tal diminuição é decorrência de um decréscimo da permeabilidade do epitélio secretor às espécies ativamente transportadas e à água. Mas, novamente, a possibilidade de inibição de um mecanismo ativo de transporte não pode ser definitivamente afastada.

Os efeitos do cálcio intraluminal na reabsorção de sódio pelo ducto reabsortivo também foram bem evidentes. A possibilidade de uma alteração da composição do fluido precursor foi afastada, uma vez que o suor foi sempre isotônico quando amiloride foi adicionado ao banho. Efeitos similares do cálcio têm sido descritos em outros epitélios secretores (7,30), nos quais foram explicados como resultantes de uma diminuição da permeabilidade da membrana luminal das células epiteliais. Tal diminuição de permeabilidade provavelmente acontece na glândula sudorípara, resultando em uma diminuição da velocidade de difusão do sódio através da membrana luminal e, conseqüentemente, em uma diminuição da quantidade intracelular de sódio disponível para o transporte ativo através da membrana contraluminal (30).

4.3 - Fisiopatologia da glândula sudorípara na uremia

A glândula sudorípara nos urêmicos tem uma capacidade reabsortiva normal para sódio e cloreto, capacidade esta refletida em uma concentração normal dos íons monovalentes no suor excretado.

Em contraste com essa característica normal, todos os íons divalentes medidos no suor de pacientes urêmicos estavam significativamente elevados. Isso pode ser devido a um aumento da secreção ativa de íons divalentes no ducto secretor ou a uma diminuição de sua reabsorção no ducto reabsortivo.

A relação suor/plasma de substâncias não reabsorvíveis aumenta com a diminuição do fluxo de suor, devido à reabsorção de água, enquanto a de substâncias transportadas ativamente diminui pelo maior tempo de contato com o epitélio (17). Como existe uma correlação inversa entre a concentração de cálcio e o fluxo de suor, a reabsorção desse íon é desprezível. Essa hipótese é reforçada pelo achado "in vitro" de que as concentrações de cálcio no suor permanecem idênticas após a inibição do transporte no ducto reabsortivo por amiloride. Conclui-se, pois, que o aumento das concentrações de cálcio no suor de urêmicos deve ser resultante de um aumento da secreção desse íon no ducto secretor.

Em função da correlação direta entre as concentrações de cálcio e magnésio excretados, é válido supor que esses dois íons são secretados pelo mesmo mecanismo (24). Qualquer hipótese sobre o metabolismo do fosfato fica prejudicada pelas baixas concentrações desse íon presentes no suor e a consequente possibilidade de erros experimentais nas determinações bioquímicas.

Assim como nos experimentos "in vitro", as concentrações no suor, de cálcio e magnésio nos experimentos "in vivo" foram sempre mais baixas do que as concentrações plasmáticas. Isso torna a possibilidade de transporte ativo muito remota. Além disso, em pacientes com hiperparatireoidismo primário, a excreção desses íons foi normal, corroborando experimentos "in vitro", nos quais não se encontrou nenhum efeito do hormônio paratireoideo nem do AMP cíclico na excreção de cálcio e magnésio pela glândula sudorípara.¹

¹ PROMPT, C.A. & QUINTON, P.M. - Observações pessoais.

Aceitando-se difusão passiva, facilitada ou não, como o mecanismo responsável pela secreção de cálcio (e magnésio) no suor, o aumento constatado em pacientes urêmicos deve-se à presença de concentração aumentada desses íons no líquido extracelular que banha as glândulas sudoríparas.

Concentrações aumentadas de cálcio e magnésio na pele de pacientes urêmicos foram referidas por Nassry e colaboradores (20,21). O conteúdo de cálcio na pele de pacientes urêmicos é maior naqueles com evidência clínica e laboratorial de hiperparatireoidismo secundário e diminui após paratireoidectomia (19). Conclui-se, portanto, que a anormalidade encontrada na excreção de cálcio e magnésio pela glândula sudorípara na uremia é causada pela existência de hiperparatireoidismo secundário.

Apesar da ausência de diferenças significativas entre a produção de suor por urêmicos e controles normais, o fluxo de suor naqueles foi de apenas 65% da média dos controles normais. Esses resultados são semelhantes aos encontrados por Shuster e colaboradores para a excreção de sebum (40). Em função dos dados histopatológicos que mostraram uma correlação direta entre o tamanho dos rins e o das glândulas sudoríparas (4,16), é possível explicar-se a diminuição de fluxo por uma atrofia progressiva da glândula sudorípara. Uma explicação alternativa, entretanto, é que há uma inibição da secreção de suor pela presença de elevadas concentrações de cálcio no líquido extracelular que banha as glândulas sudoríparas, a exemplo do efeito por nós encontrado das altas concentrações de cálcio da solução de Ringer no fluxo de suor de glândulas sudoríparas "in vitro".

Essa diminuição da produção de suor é, provavelmente, um fator contribuinte para a síndrome clínica de pele seca apresentada por pacientes urêmicos.

O significado de concentrações aumentadas de uréia no suor de urêmicos é desconhecido. Como era esperado, uréia foi encontrada em altas concentrações no suor de urêmicos, mas a relação suor/plasma em pacientes pré-diálise não foi diferente dos controles normais. O aumento desta relação pós-diálise deve-se, provavelmente, a um desequilíbrio entre as concentrações dos compartimentos intersticial e intravascular, imediatamente após a diálise.

5 - CONCLUSÕES

O cálcio é secretado pela glândula sudorípara por difusão passiva facilitada, originando-se diretamente do fluido extracelular. A concentração de cálcio no líquido extracelular pode influir no fluxo de suor, por alteração de permeabilidade do epitélio secretor, enquanto a concentração de cálcio intraluminal regula a reabsorção de sódio, pelo mesmo mecanismo.

Em pacientes urêmicos, há uma diminuição da quantidade de suor produzido e um aumento na concentração de cálcio e magnésio excretados no suor, decorrência do acúmulo de cálcio na pele por hiperparatireoidismo secundário.

As anormalidades apresentadas pela glândula sudorípara parecem contribuir para a síndrome dermatológica de prurido e pele seca apresentadas por pacientes urêmicos, o que reforça a importância do hiperparatireoidismo secundário na gênese dessa síndrome dermatológica.



6 - RESUMO

Suor colhido do antebraço de pacientes com insuficiência renal crônica e de controles normais foi analisado para sódio, potássio, cloro, cálcio, magnésio, fosfato e uréia. As concentrações de cálcio, magnésio e fosfato, em pacientes com insuficiência renal, estavam significativamente elevadas ($p < 0,05$), quando comparadas com as dos controles.

Experimentos com glândulas sudoríparas normais, "in vitro", mostraram que o cálcio é secretado pela glândula sudorípara por difusão passiva, originando-se diretamente do líquido extracelular. A concentração de cálcio no líquido extracelular influi no fluxo de suor, enquanto a concentração de cálcio intraluminal regula a reabsorção de sódio pela glândula sudorípara.

A anormalidade apresentada pelas glândulas sudoríparas em pacientes com insuficiência renal crônica se deve ao acúmulo de cálcio na pele, em decorrência de hiperparatireoidismo secundário



7 - SUMMARY

Sweat collected from the forearm of chronic renal failure and control patients, after iontophoretic stimulation with pilocarpine, was analyzed for sodium, potassium, chloride, calcium, magnesium, phosphate and urea. Concentrations of calcium, magnesium and phosphate in sweat from chronic renal failure patients were significantly elevated ($p < 0,05$) as compared to controls.

"In vitro" experiments showed that calcium is secreted from the extra-cellular fluid, by passive diffusion. The extra-cellular calcium concentration regulates the rate of sweat secretion while, the intraluminal calcium concentration regulates the sodium reabsorption by the sweat gland.

The abnormality presented by the sweat glands in chronic renal failure patients is due to the increased calcium skin content reported in these patients.

8 - BIBLIOGRAFIA

- 1 - ADAMS, T. & HUNTER, W.S. Modification of skin mechanical properties by eccrine sweat gland activity. Journal of Applied Physiology, Bethesda, 26:417 - 9, 1969.
- 2 - BOLOGNA, E. L'eliminazione della creatinina con el sudore in condizione normale e in condizioni di insufficienza renale. Bolletino della Societa Italiana di Biologia Sperimentale, Napoli, 44:651-2, 1968.
- 3 - BULLARD, R.W. Studies on human sweat gland duct filling and skin hydration. Journal de Physiologie, Paris, 63:218-21, 1971.
- 4 - CAWLEY, F.P.; HOCH-LIGETI, C.; BOND, G.M. The eccrine sweat glands of patients in uremia. Archives of Dermatology, Chicago, 84:339-97, 1961.
- 5 - CHARNEY, A.L. & MARBACH, F.P. Modified reagents for determination of urea and ammonia. Clinical Chemistry, New York, 8:130-2, 1962.
- 6 - OPEN, P.S.; TORIDARA, T.Y.; WARNER, H. Microdetermination of phosphorus. Analytical Chemistry, Washington, 28:1765-8, 1956.
- 7 - CURRAN, P.F. & GILL Jr, J.P. The effect of calcium on sodium transport by frog skin. Journal of General Physiology, Bethesda, 45:625-41, 1962.
- 8 - EMRICH, H.M. et alii. Excretion of different substances in the sweat of children with cystic fibrosis and controls. Modern Problems in Pediatrics, Basel, 10:53-73, 1967.



- 9 - GIBINSKI, K. et alii. Thyroid control of sweat gland function. Metabolism: clinical and experimental, New York, 21:843-8, 1972.
- 10 - _____ . Calcium transit to thermal sweat. Acta Biologica et Medica Germanica, Berlin, 32:199 - 204, 1974.
- 11 - GIBSON, L.E. & COOKE, R.E. A test for the concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics, Springfield 23:545-9, 1969.
- 12 - GIMBLET, E.G.; MARNEY, A.F.; BOONES, R.W. Determination of calcium and magnesium in serum, urine, diet and stool by atomic absorption spectrophotometry. Clinical Chemistry, New York, 13:204-14, 1967.
- 13 - HAMBERS, C.L. et alii. Disappearance of uremic itching after subtotal parathyroidectomy. The New England Journal of Medicine, Boston, 279:695-7, 1968.
- 14 - HARDEN, P.M. Calcium transit to thermal sweat in thyrotoxicosis. Journal of Endocrinology, London, 28:153-7, 1964.
- 15 - HOLDSWORTH, S.; ATKINS, B.C.; KRETZER, D.H. The pituitary-testicular-axis in men with chronic renal failure. New England Journal of Medicine, Boston, 296:1245-9, 1977.
- 16 - LANDING, B.H.; WELLS, T.R.; WILLIAMSON, M.L. Anatomy of eccrine sweat glands in children with chronic renal insufficiency and other fatal chronic diseases. American Journal of Clinical Pathology, Baltimore, 54:15-21, 1970.

- 17 - LOBECK, C.C. & McSHERRY, N.R. The ionic composition of pilocarpine induced sweat in relation to gland output during aging and in cystic fibrosis. Modern Problems in Pediatrics, Basel, 10:41-57, 1967.
- 18 - MADOFF, L. Elevated sweat chloride in hypothyroidism. Journal of Pediatrics, Saint Louis, 73:244-6, 1968.
- 19 - MASSRY, S.G. et alii. Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. New England Journal of Medicine, Boston, 279 : 697-700, 1969.
- 20 - _____ . Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. The clinical spectrum in uremia, during hemodialysis and after renal transplantation. Archives of Internal Medicine, Chicago, 124:431-41, 1969.
- 21 - _____ . Calcium and magnesium content in skin of patients with uremia or calcemic disorders. Clinical Research, Bethesda, 19:188, 1971.
- 22 - PAPADOULOS, S. et alii. Iodine excretion in urine, saliva, gastric juice and sweat in dehalogenase deficiency. Journal of Endocrinology, London, 36:341-6, 1966.
- 23 - PARFITT, A.M. Soft tissue calcification in uremia. Archives of Internal Medicine, Chicago, 124:544-56, 1969.
- 24 - PAUNIER, L. et alii. Calcium and magnesium in sweat of normal children and patients with cystic fibrosis. Pediatrics, Springfield, 52:446-8, 1973.
- 25 - QUINTON, P.M. Energy-dispersive x-ray analysis of picoliter samples of physiological fluids. In: BAILEY, G. W. (ed). 33rd Annual Proceedings of Electron Microscopy Society of America, Las Vegas, 1975. p.248-9.

- 26 - _____ . Construction of pico-nanoliter self filling volumetric pipettes. Journal of Applied Physiology, Bethesda, 40:260-2, 1976.
- 27 - _____ . An induced model of cystic fibrosis in normal sweat gland. In: Cystic Fibrosis Club Abstracts, 18 th Annual Meeting, San Francisco, 1977, p. 73.
- 28 - _____ . Secretory and reabsorptive fluid transport in single human eccrine sweat gland in vitro. Federation Proceedings, Bethesda, 35:703, 1976.
- 29 - _____ . Ultramicroanalysis of biological fluids with energy dispersive x-ray spectrometry. American Journal of Physiology, Bethesda. (aceito para publicação, 1978)
- 30 - QUINTON, P.M. & TORMEY, J.M. Localization of Na/K-ATPase sites in the secretory and reabsorptive epithelia of perfused eccrine sweat glands: a question to the role the enzyme in secretion. Journal of Membrane Biology, New York, 23:383-99, 1976.
- 31 - RONY, H.R. & ZAKON, S.J. Effect of endocrine substances on the adult human scalp. Archives of Dermatology and Syphilology, Chicago, 52:323-7, 1945.
- 32 - ROSSET, G. Relation entre l'excrétion sudorale du sodium et du potassium et le système rénine-angiotensive-aldostérone dans l'hypertension artérielle. Journal d'Urologie et de Néphrologie, Paris, 73:345-7, 1972.
- 33 - SANDERSON, P.H. Potentiometric determination of chloride in biological fluids. Biochemical Journal, London, 52:502-5, 1972.

- 34 - SANT'AGNESE, P.A. et alii. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics, Springfield, 12:549, 1953.
- 35 - SCHAMBER, F. A modification of the linear least-square fitting method which provides continuum suppression. In: DZUBAI, T.G., (ed). X-ray fluorescence analysis of environmental samples, Ann Harbor, Ann Harbor Science, 1977. p.241-57.
- 36 - SCHNEYER, L.H. Effects of luminal calcium on transport of Na and K by perfused main duct of rat submaxillary gland. In: THORN, N.A. and Peterson O.H. (ed). Alfred Benzon Symposium VII. Secretory mechanisms of exocrine glands. Copenhagen, Munksgaard, 1974.p. 514-24.
- 37 - SCHREINER, G.E. & MAHER, J.F. Uremia: biochemistry, pathogenesis and treatment. Springfield, Thomas, 1961.
- 38 - SCHULTZ, I.J. Micropuncture studies of the sweat formation in cystic fibrosis. Journal of Clinical Investigation, Boston, 48:1470-7, 1969.
- 39 - SHUSTER, S. & THODY, A.J. The control and measurement of sebum secretion. Journal of Investigative Dermatology, Baltimore, 62:172-90, 1974.
- 40 - SHUSTER, S. et alii. Decreased sebum excretion in chronic renal failure. British Medical Journal, London, 1:23-4, 1976.
- 41 - SNYDER, D. & MERRIL, J.P. Sauna baths in the treatment of chronic renal failure. Transactions; American Society for artificial internal organs, Washington , 12:188, 1966.



- 42 - YOSHIMURA, H. Organ systems in adaptation: the skin. In: DILL, D.B. (ed). Handbook of physiology: Adaptation to the Environment, Washington, American Physiological Society, 1964. p. 110.
- 43 - _____ . Organ systems in adaptation: the skin . In: DILL, D.B., (ed). Handbook of Physiology: Adaptation to the Environment. Washington, D.C., American Physiological Society, 1964. p.122-125.
- 44 - YOUNG, A.W. et alii. Dermatological evaluation of patients on hemodialysis. New York State Journal of Medicine, New York, 73:2670-4, 1973.