

Mini-Revisão

Armazenamento de sódio na pele como mecanismo extrarrenal do manuseio do sódio e pressão arterial

Frida Liane Plavnik^{1, #} 

¹Universidade de São Paulo, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

Resumo. As evidências em favor de um terceiro compartimento onde ocorre armazenamento não osmótico do sódio e o impacto sobre a pressão arterial têm ganhado destaque nos últimos anos. Essa possibilidade modifica o conceito de homeostasia do sódio, envolvendo dois compartimentos, para um modelo de três compartimentos, onde a pele, e mais especificamente, o sistema linfático, exerce um papel extremamente relevante. Esse mecanismo modifica o conceito nefrocêntrico de regulação do sódio e da água. As alterações que ocorrem na derme e culminam com a linfangiogênese parecem ser essenciais para essa regulação extrarrenal. Os estudos realizados em humanos até o momento confirmam os dados obtidos em animais de experimentação. Fica claro, a partir das informações apresentadas, a necessidade de estudos em outras populações de pacientes, visto que existem suposições a favor de a presença do sódio na pele poder ser um marcador de sensibilidade ao sal, além de poder ser relacionado à presença de lesões em órgãos-alvo da doença hipertensiva. Da mesma maneira, deve-se considerar esse novo paradigma um modelo para se estudar melhor as terapêuticas disponíveis.

Palavras-chave: manuseio extrarrenal, sódio, pressão arterial, deposição de sódio na pele.

Recebido: 31 de Outubro de 2023; Aceito: 10 de Dezembro de 2023.

Skin sodium storage and high blood pressure

Abstract. Evidence in favor of a third compartment where non-osmotic sodium storage occurs and the impact on blood pressure has gained prominence in recent years. This possibility changes the concept of sodium homeostasis involving two compartments to a three-compartment model where the skin, and more specifically, the lymphatic system plays an extremely relevant role. This mechanism modifies the nephrocentric concept of sodium and water regulation. Changes occurring in the dermis and culminating in lymphangiogenesis appear to be essential for this extrarenal regulation. Studies carried out on humans to date confirm the data obtained with experimental animals. It is clear from the information presented that there is a need for studies in other patient populations, as there are assumptions in favor of the presence of sodium in the skin being a marker of salt sensitivity, in addition to being related to the presence of damage in hypertensive disease target organs. Likewise, this new paradigm should be considered as a model to better study available therapies.

Keywords: extrarenal handling, sodium, blood pressure, skin sodium deposition.

1. Introdução

A hipertensão arterial (HA), um importante fator de risco modificável para a morbimortalidade cardiovascular em todo o mundo, é responsável por mais de 10 milhões de mortes anualmente¹. Acomete cerca de 30% da população adulta acima de 18 anos e as estimativas para as próximas décadas não são animadoras, indicando um aumento substancial dos casos²⁻³.

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento e na perpetuação da elevação da pressão arterial (PA) são complexos e

englobam fatores genéticos, hormonais e ambientais. Recentemente, uma revisão da clássica teoria do mosaico de Page incluiu o sal e a inflamação como alterações centrais⁴.

Do ponto de vista fisiológico, a ingestão elevada de sódio (na forma de cloreto de sódio) é vista como um gatilho importante para o desenvolvimento da HA, e nessa condição, os rins exercem papel fundamental na regulação da resposta hemodinâmica ao consumo elevado de sal⁵.

Nos últimos anos, no entanto, tem-se discutido a deposição do sódio na pele, por meio do mecanismo de acúmulo não

[#]Autor de correspondência. E-mail: fplavnik@terra.com.br.

osmótico de sódio, isto é, sem retenção proporcional de água, atenuando a elevação da PA, ou mesmo como um marcador da sensibilidade ao sódio em alguns indivíduos⁶⁻⁷.

Neste artigo, abordaremos as evidências sobre o armazenamento de sódio na pele como um terceiro compartimento, os mecanismos envolvidos e em quais condições clínicas esse mecanismo tem sido demonstrado.

2. Papel nefrocêntrico do balanço de sódio

A literatura descreve indivíduos que apresentam um traço fisiológico que se manifesta com elevação da PA mediante ingestão excessiva de sódio (Na⁺) e, reversamente, quando expostos a uma dieta pobre em Na⁺ evidencia-se a redução da PA⁸. Essa condição é denominada sensibilidade ao sal (SS). Não são características da SS modificações como diminuição da natriurese ou expansão de volume, mas sim elevação dos níveis pressóricos para a manutenção da homeostasia⁸. Por outro lado, uma parcela de indivíduos não apresenta elevação da PA quando exposta a uma ingestão excessiva de Na⁺, sendo denominados sal-resistentes (SR)⁸.

De acordo com o modelo clássico descrito por Guyton et al.¹¹, a ingestão excessiva de Na⁺ desencadeia uma sequência de eventos que levam à retenção de água com expansão do volume extracelular, aumento do volume plasmático, do retorno venoso e do débito cardíaco, com consequente aumento da PA⁹. Essa alteração, entendida como um defeito (ou incapacidade dos rins) para excretar o Na⁺, é considerada a base da sensibilidade ao sal. Já indivíduos com resistência ao sal conseguem excretar o excesso de Na⁺ sem haver retenção e, consequentemente, sem elevação da PA⁹.

Na presença de níveis pressóricos elevados, há aumento da pressão intraglomerular e da pressão nos capilares peritubulares, com consequente redução da reabsorção de Na⁺ pelo túbulo proximal e aumento da natriurese, resultando em redução da PA por meio de retroalimentação túbulo-glomerular. Esse mecanismo é regulado pela síntese de óxido nítrico (NO) e de angiotensina¹⁰⁻¹².

Outro conceito relacionado à SS refere-se à natriurese pressórica¹⁰. Segundo Guyton et al.¹¹, a ingestão elevada de Na⁺ aumenta o volume circulante, o que por sua vez leva a aumento da pressão de perfusão dos rins e à natriurese, que tende a restaurar o maior volume circulante à normalidade¹⁰. Esse mecanismo de pressão-natriurese evita o aumento da PA decorrente do aumento transitório do volume circulante. Assim, nos indivíduos SS, ocorre um desvio da curva de PA para a direita, isto é, a remoção do Na⁺ guarda relação direta com o aumento da PA^{9-10,14}.

A sensibilidade ao sal (SS) é mais frequentemente observada em idosos, mulheres, afrodescendentes e em pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) e resistência à insulina (RI). Apesar da dificuldade prática em diferenciar essas condições na clínica, estima-se que entre 30% e 50% dos hipertensos e 25% dos indivíduos normotensos sejam sensíveis ao sal⁸.

Além do papel central dos rins no manejo do Na⁺ e na fisiopatologia da HA, a interação com outros mecanismos tam-

bém estaria implicada nas alterações que levam ao aumento da PA, como mostra a Figura 1¹⁵.

A RAC1 é uma proteína da família Rho GTPases, necessária para a expressão do receptor mineralocorticoide (MR) nos canais epiteliais de Na⁺ (ENaC) nos túbulos distais e coletores. Na presença de Na⁺, a RAC1 é suprimida, mas paradoxalmente, em indivíduos SS ocorre ativação da RAC1, com ativação dos receptores mineralocorticoides nos canais epiteliais de Na⁺ (ENaC) dos túbulos distais e coletores, e consequente reabsorção de Na⁺¹³.

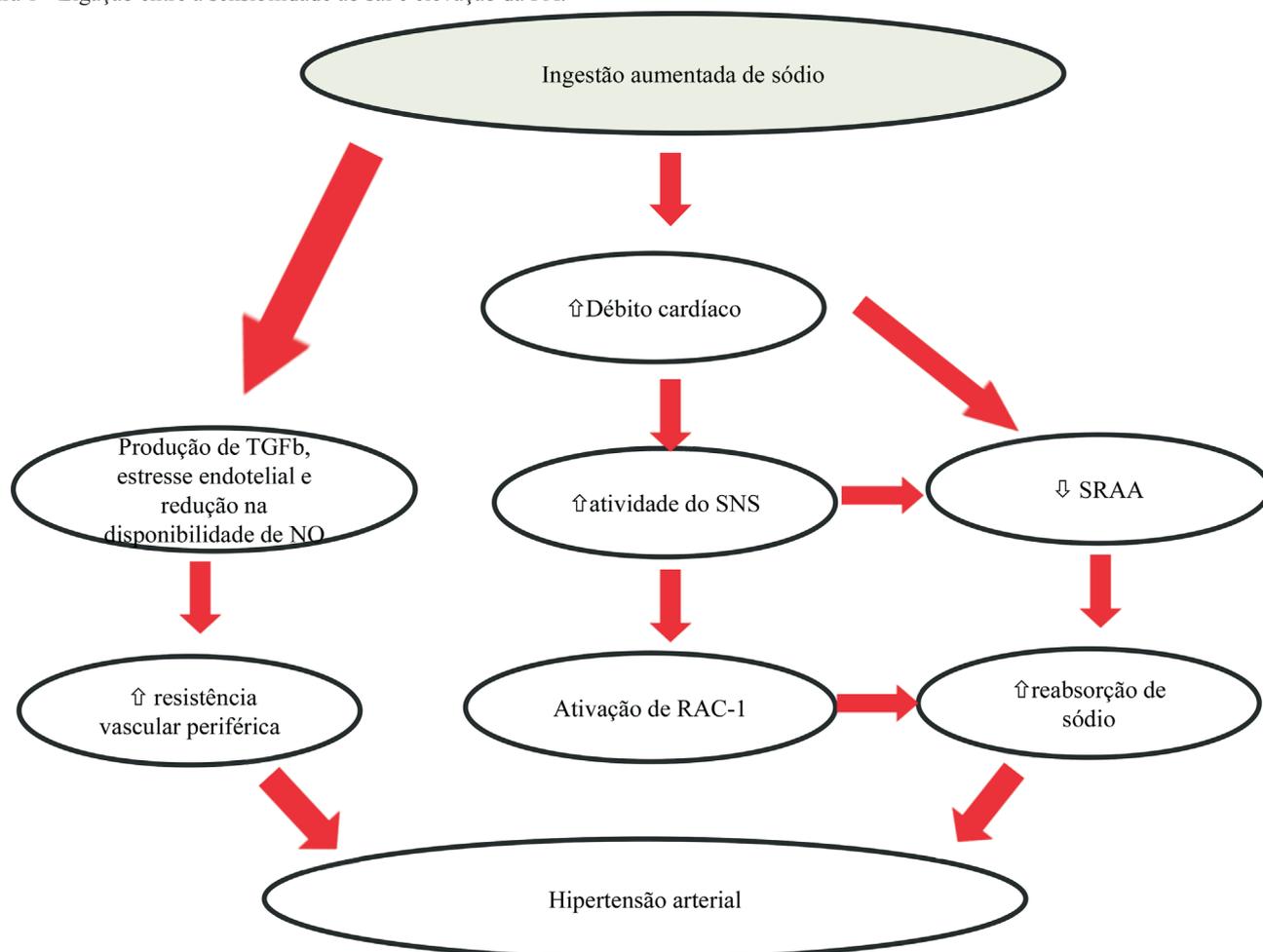
Há, porém, algumas teorias que refutam o conceito de a sensibilidade ao sal depender unicamente de um defeito renal, sugerindo a possibilidade de haver diminuição na resistência vascular renal e periférica em resposta a uma ingestão elevada de sal. Indivíduos SR teriam, assim, maior capacidade de se adaptar ao excesso de Na⁺ em função de uma vasodilatação concomitante ao aumento do débito cardíaco, o que não ocorreria nos indivíduos SS¹⁶⁻¹⁷.

2.1. Distribuição do sódio e água no organismo

Classicamente, a distribuição da água corporal total (ACT) e do Na⁺ corporal total (NaCT) é dividida em dois compartimentos: o fluido intracelular (FIC) e o extracelular (FEC). O FEC é formado pelo compartimento intravascular (IV) e pelo espaço intersticial. A cada ingestão de 140 mEq/L de Na⁺, haveria concomitantemente um acúmulo de cerca de 1 L de água no FEC, de modo a manter a osmolaridade. No entanto, algumas observações de estudos de longo prazo sugerem a existência de um acúmulo não osmótico do Na⁺, isto é, sem retenção proporcional de água, em um terceiro compartimento, reforçando o conceito de haver um mecanismo extrarrenal para a homeostasia do Na⁺^{18,19}.

Entre esses estudos, merecem destaque o estudo Mars 500, que avaliou a excreção urinária de Na⁺ e o conteúdo corporal total de Na⁺ em homens participantes de simulações de voos espaciais, em um desenho onde a ingestão de Na⁺ era fixa (12 g, 9 g e 6 g/dia) durante períodos de 105 ou 250 dias¹⁹. Com a ingestão constante de sal, a excreção diária de Na⁺ exibiu ritmos semanais dependentes de aldosterona. Já as alterações no sódio corporal total exibiram períodos de ritmo mais longos (períodos mensais ou maiores) sem alterações paralelas no peso corporal e na água extracelular. Segundo as conclusões dos autores, essas observações relacionaram-se à excreção urinária de aldosterona e inversamente ao cortisol urinário, sugerindo controle hormonal rítmico, independentes da PA ou da água corporal, independentemente da ingestão de sal¹⁹. Engberink et al.¹⁸, por sua vez, avaliaram a excreção de Na⁺ e água em indivíduos saudáveis após infusão de solução salina hipertônica e observaram que a recuperação de Na⁺ na urina foi apenas metade da quantidade esperada, indicando que parte do Na⁺ infundido foi retida em uma forma osmoticamente inativa¹⁸.

Figura 1 - Ligação entre a sensibilidade ao sal e elevação da PA.



Adaptado de Cowley¹⁵. TGFβ - Fator de crescimento tumoral- beta; RAC1 Rho-guanina trifosfato hidroxilase-1; SNS - sistema nervoso simpático; SRAA - sistema renina-angiotensina-aldosterona.

3. Pele como o terceiro compartimento para armazenamento do sódio

A pele é o principal compartimento do líquido extracelular (LEC), incorporando um alto volume de eletrólitos, incluindo sódio, cloreto e água²⁰.

A pele é formada por três camadas: a epiderme (que tem função de barreira física), a derme (relativamente acelular, formada por fibroblastos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos em uma matriz extracelular de colágeno, elastina e glicosaminoglicanos [GAGs], sendo também uma fonte importante de óxido nítrico [NO], superando em até dez vezes os níveis da circulação) e a hipoderme, que é formada basicamente por células de gordura. O papel do acúmulo de sódio na derme tem sido amplamente investigado em função de sua composição e a partir das evidências experimentais e clínicas^{21,22}.

Os primeiros estudos, realizados há mais de um século, já indicavam o papel da pele como depósito para o sódio, o cloro e a água a partir de medidas químicas diretas²³⁻²⁵, mas somente no final da década de 1970 Ivanova et al.²⁶ mostraram que havia aumento de Na⁺ na pele de ratos brancos frente à maior ingestão

de Na⁺ pela dieta, observando também que isso ocorria por meio de uma associação com maior teor de glicosaminoglicanos (GAGs) sulfatados²⁶. Os GAGs são cadeias de polissacarídeos lineares carregados negativamente, o que facilitaria o armazenamento não osmótico de Na⁺ no interstício²⁷.

Em 2002, Titze et al.⁷ propuseram pela primeira vez a conexão entre o Na⁺ na pele, GAGs e PA⁷. Os trabalhos desse grupo revelaram que a polimerização dos GAGs facilitaria o armazenamento de Na⁺ osmoticamente inativo na pele, permitindo que as concentrações de Na⁺ na pele aumentassem até 180-190 mEq/L sem aumentos proporcionais no conteúdo de água^{7,28-29}. Esse armazenamento osmoticamente inativo de Na⁺ poderia, portanto, servir como um mecanismo para tamponar o volume e a PA após alterações na ingestão de sal²⁸⁻²⁹.

Chachaj et al. avaliaram marcadores para o fenótipo linfático, entre eles, CD68 (número de macrófagos), D2-40 (densidade dos vasos linfáticos), concentrações séricas dos fatores de crescimento do endotélio-C (VEGF-C) e D (VEGF-D), sendo estes potentes fatores linfangiogênicos³⁰. Noventa e um pacientes submetidos a cirurgias eletivas do abdômen tiveram amostras de tecido avaliadas, sendo que 43 eram hipertensos, 14 apresen-

tavam hipertensão resistente e 34 normotensos serviram como grupo controle. Os resultados do estudo mostraram que o conteúdo de Na⁺ foi maior no grupo de hipertensos resistentes, em comparação com os controles. Em relação aos potenciais marcadores, foi observado maior acúmulo de macrófagos na pele e níveis séricos menores de VEGF-C nos hipertensos resistentes, apoiando a hipótese de que a pele está envolvida na patogênese da hipertensão em humanos³⁰.

3.1. Mecanismo extrarrenal de acúmulo de sódio

Para entendermos como funciona esse terceiro compartimento, isto é, o mecanismo extrarrenal com função de tamponamento do excesso de Na⁺ ingerido, é importante pontuar que, em condições de normalidade e considerando que existe equilíbrio no volume extracelular (VEC), o excedente de Na⁺ é rapidamente mobilizado para a corrente sanguínea para depuração renal³¹.

Já em uma situação de ingestão excessiva de Na⁺, a capacidade de ligação do Na⁺ aos glicosaminoglicanos (GAGs) é excedida, provavelmente devido ao aumento da densidade da carga negativa dos GAGs decorrente de maiores síntese³², polimerização e grau de sulfatação³³, resultando em hipertonicidade do meio. Essa hipertonicidade leva a uma sequência de eventos, com invasão e infiltração de macrófagos. Os macrófagos ativados levam ao aumento da expressão do fator nuclear das células T ativadas 5 (NFAT5), também conhecido como *tonicity-responsive enhancer binding protein* (TonEBP). O NFAT5 é um fator de transcrição, e sua ativação leva à secreção pelos macrófagos do fator de crescimento endotelial vascular-C (VEGF-C), que é o principal fator de crescimento dos capilares linfáticos da pele, por meio do receptor VEGFR-3, promovendo hiperplasia do sistema linfático cutâneo (linfangiogênese). Essa linfangiogênese resulta em maior capacidade desse sistema em acomodar e devolver à circulação o Na⁺ e o volume que são liberados no interstício, além de promover maior densidade do capilar linfático³³⁻³⁵. O VEGF-C também promove aumento da expressão e atividade da NO sintase endotelial (eNOS)³⁵.

O estímulo à linfangiogênese decorrente do VEGF-C pode ser visto como um mecanismo de tamponamento que mantém a PA dentro da normalidade frente a uma maior ingestão de Na⁺. Já a maior produção de NO resultaria em vasodilatação local, compensando o excesso de Na⁺ extracelular e a retenção de volume³⁵.

O grupo de Machnik et al.³⁵ também sugeriu que os vasos linfáticos novos e vasos hiperplásicos permitiriam uma maior capacidade de transporte de Na⁺ do capilar linfático para a circulação, com subsequente remoção pelos rins³⁵. Para confirmar essas observações, esses autores mostraram que a inibição dos mecanismos de tamponamento na pele, mediante depleção de macrófagos ou por inibição da sinalização do VEGF-C, em animais expostos a uma dieta rica em sal, resultou em aumento do volume de água extracelular e da PA³⁴⁻³⁵.

No entanto, o mecanismo exato para explicar a relação entre a deposição de Na⁺ na pele e a PA ainda é motivo de estudos. Entre os mecanismos discutidos, estão a maior rarefação capilar,

a redução da densidade dos capilares (que media alterações nos níveis pressóricos por alterar a resistência vascular periférica³⁶⁻³⁸), a proporção fator induzível por hipóxia-1 α :HIF-2 α que interfere na síntese da óxido nítrico sintase 2 (NOS 2)³⁹ e ainda uma possível lesão no glicocálice endotelial⁴⁰⁻⁴¹. Embora não existam evidências claras, esses mecanismos poderiam explicar a maior dificuldade na mobilização do Na⁺ depositado na pele para a circulação.

A Figura 2 apresenta de forma simplificada o mecanismo proposto para o acúmulo de sódio na pele.

3.2. Estudos em humanos que avaliaram a deposição de sódio na pele

Há evidências na literatura que confirmam o impacto da deposição de sódio em humanos, quer em indivíduos normotensos, quer em hipertensos e/ou portadores de outras condições, como pacientes com doença renal crônica ou diabetes, que têm sido avaliadas pela utilização de ressonância magnética marcada com Na²³ (²³Na-RNM)⁴².

Estudos realizados até agora mostram que o sódio na pele está positivamente associado à PA³⁰. Em pacientes com hipertensão refratária, foi observado aumento do conteúdo tecidual de Na⁺ em comparação aos controles⁴³⁻⁴⁴.

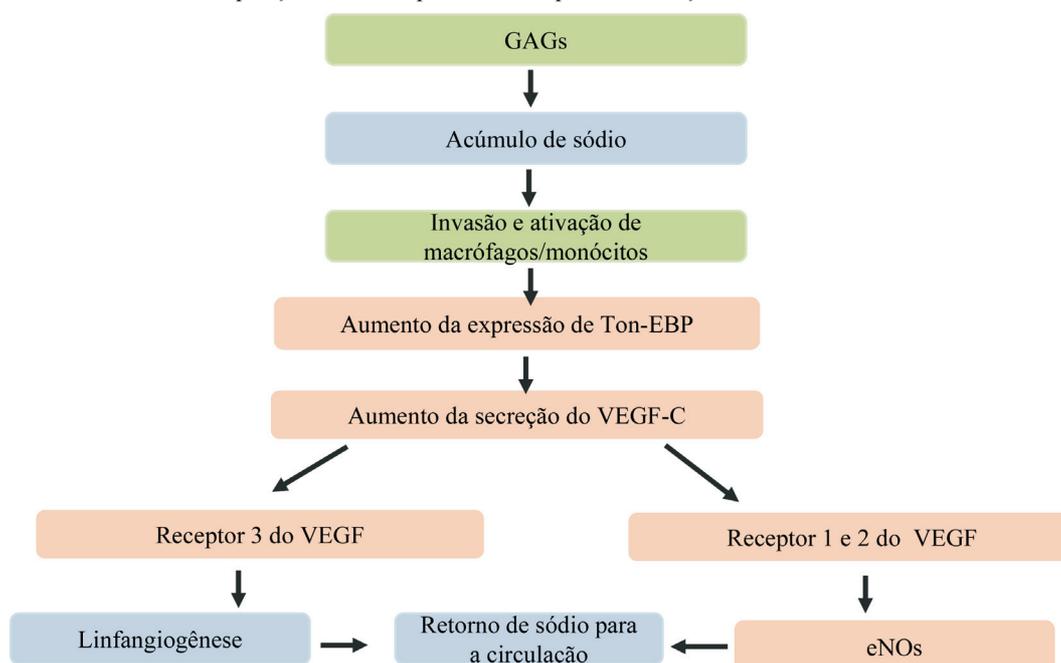
Além da associação com a elevação da PA, Schneider et al.⁴⁵, avaliaram o papel do sódio na pele por meio de ²³Na-RNM, como biomarcador das lesões em órgãos-alvo em pacientes com doença renal crônica em estágios iniciais. Os autores observaram correlação positiva do conteúdo de Na⁺ com a PA sistólica, e também que o Na⁺ foi preditor forte e independente da hipertrofia ventricular esquerda (HVE)⁴⁵. Similarmente, Kannenkeril et al.⁴⁶, demonstraram que pacientes diabéticos tipo 2 apresentaram maior acúmulo de Na⁺ na pele e nos músculos, quando comparados a pacientes hipertensos⁴⁶.

Estudos em pacientes com doença renal crônica submetidos a hemodiálise (HD) mostraram que a avaliação da função da pele como um tampão para o Na⁺ usando ²³Na-RNM resultou em melhor remoção do Na⁺ da pele (~19%) após o procedimento dialítico, sendo esse achado influenciado pela idade e os níveis séricos de VEGF-C, que, na verdade, exerceriam um papel de facilitador do fluxo de Na⁺ entre o interstício e a circulação sistêmica⁴⁷. Já a comparação de pacientes em HD com controles saudáveis indicou que pacientes em HD tinham maior conteúdo de Na⁺ na pele, e esse resultado mostrou relação com a idade e com o declínio nos níveis séricos de VEGF-C⁴⁷.

Outro estudo do grupo de Kopp et al.⁴⁸, em pacientes diabéticos em HD comparados a pacientes não diabéticos, também mostrou maior concentração de Na⁺ entre diabéticos em HD versus não diabéticos, sugerindo que o metabolismo alterado da glicose estava associado aos distúrbios no conteúdo de Na⁺ e água nos tecidos⁴⁸.

Se considerarmos as populações estudadas, observa-se que o maior armazenamento de Na⁺ na pele parece ocorrer em indivíduos idosos, hipertensos ou em pacientes com doenças concomitantes, como doença renal crônica e diabetes, populações que sabidamente apresentam o traço de sensibilidade ao sal.

Figura 2 - Mecanismos envolvidos na deposição de Na⁺ na pele e retorno para a circulação.



eNos-óxido nítrico sintase endotelial; GAGs-glicosaminoglicanos; Ton-EBP-proteína de ligação do acentuador de resposta à tonicidade; VEGF-fator de crescimento endotelial vascular.

4. Uso de medicação e redução do sódio na pele

Não existem dados consistentes quanto ao benefício dos medicamentos anti-hipertensivos para a redução do Na⁺ acumulado na pele. No entanto, algumas medicações mostraram dados preliminares de redução do sódio tecidual por meio da ²³Na-RNM. Entre eles, podemos citar os diuréticos de alça⁴⁹, bem como os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2)⁵⁰. Tanto a dapaglifozina (em uma população de pacientes diabéticos)⁵⁰ como a empaglifozina (em uma população de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção menor ou igual a 49%)⁵¹ foram estudadas para avaliar o impacto na redução de Na⁺ na pele. Em ambos os estudos, foi demonstrada redução significativa do conteúdo de Na⁺ na pele; os mecanismos que levaram a essa redução não são claros. As hipóteses aventadas incluem um efeito direto do fármaco, uma consequência da redução prolongada na excreção renal de Na⁺⁵⁰, uma redução no microedema (possivelmente microedema intersticial miocárdico) subclínico e/ou a ligação não osmótica de Na⁺ na pele⁵¹.

5. Perspectivas

Os dados apresentados indicam que o balanço de sódio parece, de fato, contar com um terceiro compartimento que permite o acúmulo não osmótico de sódio, com ações de tamponeamento de volume e manutenção dos níveis pressóricos. Até o momento, parte desse mecanismo foi elucidada, mas há ainda outras possibilidades que deverão ser avaliadas, como o impacto da inflamação, o comprometimento do glicocálice endotelial e a melhor caracterização das estruturas envolvidas. Fato é que esse

mecanismo se mostra muito intrigante e merece mais atenção, não só como um potencial indicador de sensibilidade ao sal, mas também como um eventual alvo terapêutico para pacientes com diabetes melito, doença renal crônica e hipertensão arterial refratária, entre outras condições. Da mesma maneira, os resultados favoráveis dos inibidores de SGLT-2 sinalizam para um potencial agente terapêutico, além das indicações consagradas como diabetes melito, insuficiência cardíaca e doença renal crônica.

Referências

1. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178:28-36.
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation.* 2016;134(6):441-50.
3. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet.* 2015;386(10010):2287-323.
4. Hengel FE, Benitah JP, Wenzel UO. Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension *Cellular & Molecular Immunology.* 2022; 19:561-76.
5. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *Br Med J.* 1988;297(6644):319-28.

6. Heer M, Baisch F, Kropp J, Gerzer R, Drummer C. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278: F585-95.
7. Titze J, Maillat A, Lang R, Gunga HC, Johannes B, Gauquelin-Koch G, et al. Long-term sodium balance in humans in a terrestrial space station simulation study. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40:508-16.
8. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Burszty M, Cook NR, et al. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68: e7-46.
9. Guyton AC. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *Am J Phys.* 1990;259(5):R865-77.
10. Hall JE, Guyton AC, Coleman TG, Mizelle HL, Woods LL. Regulation of arterial pressure: role of pressure natriuresis and diuresis. *Fed Proc.* 1986; 45:2897-903.
11. Guyton AC, Young DB, DeClue JW, Trippodo N, Hall JE. Fluid balance, renal function, and blood pressure. *Clin Nephrol.* 1975; 4:122-6.
12. Lu Y, Wei J, Stec DE, Roman RJ, Ge Y, Cheng L, et al. Macula densa nitric oxide synthase 1beta protects against salt-sensitive hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2346-56.
13. Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. *Ann Med.* 2012;44:S119-26.
14. Guyton AC. Blood pressure control - special role of the kidneys and body fluids. *Science.* 1991;252(5014):1813-6.
15. Cowley AW Jr. Salt and hypertension - future directions. *Hypertension.* 1991;17:1205-10.
16. Morris RC, Schmidlin O, Sebastian A, Tanaka M, Kurtz TW. Vasodysfunction that involves renal Vasodysfunction, not abnormally increased renal retention of sodium, accounts for the initiation of salt-induced hypertension. *Circulation.* 2016;133:881-3.
17. Laffer CL, Scott RC, Titze JM, Luft FC, Eljovich F. Hemodynamics and salt-and-water balance link sodium storage and vascular dysfunction in salt-sensitive subjects. *Hypertension.* 2016;68(1):195-203.
18. Olde Engberink RHG, Rorije NMG, van den Born B-JH, Vogt L. Quantification of nonosmotic sodium storage capacity following acute hypertonic saline infusion in healthy individuals. *Kidney Int.* 2017;91(3):738-45.
19. Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A, Schröder A, Linz P, Kopp C, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na⁺ balance. *Cell Metab.* 2013;17(1):125-31.
20. Aukland K, Reed RK: Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev.* 1993;73:1-78.
21. Goldsmith LA. *Physiology, biochemistry, and molecular biology of the skin.* Oxford: Oxford University Press; 1991.
22. Mowbray M, McLintock S, Weerakoon R, Lomatschinsky N, Jones S, Rossi AG, et al. Enzyme-independent NO stores in human skin: quantification and influence of UV radiation. *J Invest Dermatol.* 2009;129(4):834-42.
23. Wahlgren V, Magnus R. Über die Bedeutung der Gewebe als Chlordepots. *Archiv Experiment Pathol Pharmacol.* 1909;61(2-3):97-112.
24. Urbach E, LeWinn EB. *Skin diseases, nutrition and metabolism.* New York: Grune & Stratton; 1946. p. 23-24.
25. Carruthers C. *Biochemistry of skin in health and disease.* American 552 lecture series 505. Illinois: Charles C Thomas; 1962. p. 131-47.
26. Ivanova LN, Archibasova VK, IS S. Sodium-depositing function of the skin in white rats. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova.* 1978;64(3):358-63.
27. Wiig H, Luft FC, Titze JM. The interstitium conducts extrarenal storage of sodium and represents a third compartment essential for extracellular volume and blood pressure homeostasis. *Acta Physiol (Oxf).* 2018;222(3):e13006.
28. Titze J, Lang R, Ilies C, Schwind KH, Kirsch KA, Dietsch P, et al. Osmotically inactive skin Na⁺ storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285(6):F1108-17.
29. Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, Schulze-Tanzil G, Porst M, Schwind KH, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(1):H203-8.
30. Chachaj A, Pula B, Chabowski M, Grzegorzólka J, Szahidewicz-Krupska E, Karczewski M, et al. Role of the lymphatic system in the pathogenesis of hypertension in humans. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(2):140-6.
31. Pitts, R.F. *Physiology of the kidney and body fluids.* ?In: Year book medical publishers. Incorporated; Second Edition.: Editor; Chicago 1974. p. 11-34.
32. Marvar PJ, Gordon FJ, Harrison DG. Blood pressure control: salt gets under your skin. *Nat Med.* 2009;15(5):487-8.
33. Titze J, Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19:385-92.
34. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med.* 2009;15(5):545-52.
35. Machnik A, Dahlmann A, Kopp C, Goss J, Wagner H, van Rooijen N, et al. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats. *Hypertension.* 2010;55:755-61.
36. Prasad A, Dunnill GS, Mortimer PS, MacGregor GA. Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13(2):265-8.
37. Antonios TFT, Singer DRJ, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension.* 1999;33(4):998-1001.
38. He FJ, Marciniak M, Markandu ND, Antonios TF, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on skin capillary rarefaction in white, Black, and Asian individuals with mild hypertension. *Hypertension.* 2010;56(2):253-9.
39. Takeda N, O'Dea EL, Doedens A, Kim J-W, Weidemann A, Stockmann C, et al. Differential activation and antagonistic function of HIF-alpha isoforms in macrophages are essential for NO homeostasis. *Genes Dev.* 2010;24(5):491-501.
40. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MAMJ, Olde Egbrink MGA. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2007;454(3):345-59.
41. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Bioeng.* 2007;9(1):121-67.
42. Chachaj A, Stanimirova I, Chabowski M, Gomulkiewicz A, Hodurek P, Glatzel-Plucinska N. et al. Sodium accumulation in the skin is associated with higher density of skin lymphatic vessels in patients with arterial hypertension. *Adv Med Sci* 2023;68(2):276-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2023.08.001>
43. Kopp C, Linz P, Wachsmuth L, Dahlmann A, Horbach T, Schöfl C, et al., ²³Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension.* 2011;59(1):167-72.
44. Kopp C, Linz P, Dahlmann A, Hammon M, Jantsch J, Müller DN, et al., ²³Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium

- in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension*. 2013;61(3):635-40.
45. Schneider MP, Raff U, Kopp C, Scheppach JB, Toncar S, Wanner C, et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1867-76.
46. Kannenkeril D, Karg MV, Bosch A, Ott C, Linz P, Nagel AM, et al. Tissue sodium content in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2019;33(7):485-9.
47. Dahlmann A, Dörfelt K, Eicher F, Linz P, Kopp C, Mössinger I, et al. Magnetic resonance-determined sodium removal from tissue stores in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014;87(2):434-41.
48. Kopp C, Linz P, Maier C, Wabel P, Hammon M, Nagel AM, et al. Elevated tissue sodium deposition in patients with type 2 diabetes on hemodialysis detected by ²³Na magnetic resonance imaging. *Kidney Int*. 2018;93(5):1191-7.
49. Hammon M, Grossmann S, Linz P, Kopp C, Dahlmann A, Garlich C, et al., ²³Na Magnetic resonance imaging of the lower leg of acute heart failure patients during diuretic treatment. *PloS One*. 2015;10(10):e0141336.
50. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, Striepe K, Ott C, Schneider MP, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):5.
51. Kolwelter J, Kannenkeril D, Linz P, Jung S, Nagel AM, Bosch A. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces tissue sodium content in patients with chronic heart failure: results from a placebo-controlled randomised trial. *Clinical Research in Cardiology*. 2023;112:134-44. doi <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02119-7>



Hipertensão. Sociedade Brasileira de Hipertensão- ISSN: 1809-4260 – under a license Creative Commons - Version 4.0