

PRURIDO E ACHADOS DERMATOLÓGICOS EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

PRURITUS AND DERMATOLOGIC FINDINGS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Marcelo Generali da Costa¹, Tatiana Karnopp², Magda Blessmann Weber³, Bruno Machado Campos⁴, Jayme Eduardo Burmeister⁵

RESUMO

Objetivo: Problemas dermatológicos são freqüentes em pacientes renais crônicos em hemodiálise. Dentre os mais comuns, destaca-se o prurido, que acomete entre 25 e 90% dessa população. Acredita-se que sua etiologia dependa de fatores relacionados à uremia e também ao próprio procedimento dialítico. O presente estudo teve como objetivo avaliar a freqüência de prurido, lesões dermatológicas e possíveis fatores relacionados em pacientes em programa de hemodiálise.

Métodos: Foram estudados 76 pacientes em programa de hemodiálise na Unidade de Medicina Renal do Hospital Independência da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), entre novembro de 2000 e fevereiro de 2001. O prurido foi avaliado através de entrevista padronizada, e as lesões dermatológicas, através de exame físico. Dados laboratoriais e clínicos foram coletados do prontuário dos pacientes.

Resultados: 64,5% dos pacientes apresentaram prurido, e 77,1% apresentaram algum tipo de alteração dermatológica. As lesões mais encontradas foram xerodermia (65,3%) e erosões e lesões pruriginosas (55,0%). Houve associação entre a presença de prurido e a área de membrana do dialisador ($p = 0,037$), bem como entre xerodermia e prurido ($p = 0,00008$).

Conclusões: As queixas de prurido dos pacientes examinados não corresponderam a doenças dermatológicas que cursam com este sintoma. Dentre os fatores estudados, o prurido esteve associado apenas à área de membrana do dialisador capilar e à presença de xerodermia.

Unitermos: Insuficiência renal crônica, diálise, prurido.

ABSTRACT

Objective: Dermatologic problems are frequent in chronic renal failure patients in hemodialysis. Pruritus, which is often referred to as the most prevalent symptom, affects 25 to 90% of these patients. It is believed that its etiology may depend on uremia-related factors, as well as on the dialytic therapy itself. The objectives of the present study were to evaluate the frequency of pruritus, dermatologic lesions, and some possibly related factors in hemodialysis patients.

Methods: Seventy-six patients in hemodialysis at the Department of Renal Medicine, Hospital Independência da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) were assessed between November

¹ Médico nefrologista, Unidade de Medicina Renal, Hospital Independência, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Porto Alegre, RS.

² Ex-residente, Serviço de Clínica Médica, ULBRA, Canoas, RS.

³ Professora de Dermatologia, Curso de Medicina, ULBRA, Canoas, RS.

⁴ Diretor, Unidade de Medicina Renal, Hospital Independência, ULBRA, Porto Alegre, RS. Professor de Nefrologia, Curso de Medicina, ULBRA, Canoas, RS.

⁵ Diretor, Unidade de Medicina Renal, Hospital Independência, ULBRA, Porto Alegre, RS; Professor de Nefrologia e Clínica Médica, Curso de Medicina, ULBRA, Canoas, RS.

Correspondência: Marcelo Generali da Costa, Travessa Alexandrino de Alencar, 140/401, Azenha, CEP 90160-030, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 3231-1812, Fax: (51) 3312-6589. E-mail: margenerali@uol.com.br.

2000 and February 2001. Standardized interviews were used to assess pruritus, and physical examination to assess dermatologic lesions. Clinical and laboratory data were obtained from medical charts.

Results: Of all patients, 64.5% had pruritus and 77.1% had some kind of dermatologic alteration. Xeroderma (65.3%) and pruritic lesions and erosions (55.0%) were the most prevalent dermatologic lesions. There was association between xeroderma and pruritus ($p = 0.00008$) and between pruritus and surface area of dialyzer membrane ($p = 0.037$).

Conclusions: Pruritus complaints by assessed patients did not correspond to dermatologic diseases that present this symptom. With regard to the factors assessed in this study, pruritus was only associated with surface area of the capillary dialyzer and with presence of xeroderma.

Key words: Chronic renal failure, dialysis, pruritus.

INTRODUÇÃO

A relação entre doenças dermatológicas e renais tem sido estudada desde Bright (1), que, em 1827, atentou para tal. Tem sido estimado que 50 a 100% dos pacientes com insuficiência renal crônica, na fase pré-urêmica ou em programa de diálise, apresentem alguma alteração cutânea (2). A incapacidade dos rins de filtrar e excretar substâncias tóxicas e o conseqüente acúmulo de moléculas não-dialisáveis indubitavelmente têm um papel importante na fisiopatologia das alterações dermatológicas (3).

A cor urêmica é observada em 40% dos pacientes, decorrente da deposição de pigmentos lipossolúveis, como urocroma e carotenóides, na derme e no subcutâneo. A hiperpigmentação em áreas expostas ao sol ocorre em 22% dos urêmicos pelo aumento do hormônio estimulador dos melanócitos (β -MSH) (2).

A xerodermia aparece em 66 a 93% dos doentes renais crônicos, causada pela atrofia de glândulas sebáceas e écrinas. Nos indivíduos em hemodiálise, a pele pode estar ressecada e com turgor diminuído, estado este relacionado com as variações do conteúdo de líquido corporal e com a desidratação intermitente que acompanha esses doentes em virtude do processo dialítico (4). Embora não exista uma desidratação real da derme, esses fenômenos causam alterações na camada córnea, que levam à descamação e produzem um aspecto semelhante ao xerodérmico.

Podem ocorrer alterações ungueais do tipo unha meio-a-meio (ou unhas de Lindsay), cuja incidência varia de 16 a 50,6%. O leito ungueal distal apresenta tonalidade vermelho-rósea a castanha por hiperpigmentação melânica (2,3,5).

Onicomíose é a doença cutânea infecciosa mais comum nos doentes em diálise, afetando 52% destes, sendo relacionada à alta prevalência de diabetes nesses pacientes e às alterações imunológicas da uremia (2).

Entre 4 e 10% dos renais crônicos apresentam doenças perfurantes, como doença de Kyrle, foliculite perfurante e collagenose reacional perfurante. Diabetes melito e os traumas locais pela coçadura favorecem essas alterações (2).

Dermatite de contato pode ser ocasionada pelos materiais dos cateteres, pelos degermantes tópicos utilizados nos sítios de punções vasculares (4) e pelas fitas ou esparadrapos dos curativos.

O prurido é um dos problemas mais comuns, acometendo de 12 a 33% dos pacientes urêmicos em tratamento não-dialítico (6,7) e de 19 a 90% dos pacientes em diálise (2,3,6-10). A definição de prurido como sensação desagradável que provoca o desejo de coçar foi introduzida em 1660 pelo médico alemão Samuel Hafenreffer (11). Atualmente, esse sintoma é considerado como uma modalidade sensorial primária e não apenas uma sensação dolorosa subliminar (1,6,12,13). A sua natureza subjetiva o torna de avaliação difícil.

A uremia causada pela insuficiência renal crônica terminal é a causa mais freqüente de prurido (6) relacionado a doenças sistêmicas. Na uremia, o prurido pode ocorrer na ausência de outras alterações cutâneas (1).

O prurido não melhora com o tratamento dialítico e é mais freqüente na hemodiálise do que na diálise peritoneal (2,6,7,14). Geralmente, os urêmicos com prurido não apresentam doença dermatológica específica ou disfunções sistêmicas ou psicológicas que possam causar esse sintoma (8). Essa situação recebe o nome de prurido renal. O prurido renal não está associado à insuficiência renal aguda (2,8,9) e é um marcador independente de mortalidade após 3 anos em pacientes crônicos em diálise (8,15), melhorando após o transplante renal bem-sucedido (9).

Estudos que buscaram relacionar o prurido com alterações bioquímicas e sorológicas mostraram resultados contraditórios. Suspeita-se que citocinas geradas a partir do contato do sangue com as membranas dos

dialisadores ou com o material sintético do circuito de circulação do sangue possam ocasionar prurido mediante a estimulação de terminações nervosas cutâneas ou receptores centrais (7,16).

A histamina é a substância pruridogênica endógena mais estudada. Os estudos sobre acúmulo de mastócitos e histamina nos tecidos de urêmicos e sua relação com prurido apresentaram resultados conflitantes (5,14). A eritropoetina diminui os índices de histamina, e sua deficiência em renais crônicos teria efeito inverso (4,9).

A heparina, largamente utilizada para a anticoagulação na hemodiálise, pode provocar prurido quando injetada no subcutâneo. Suspeita-se que possa ser uma das causas do prurido na diálise, mas sua suspensão não necessariamente acaba com o prurido (17).

Os níveis séricos de fósforo, magnésio, cálcio, ácido úrico, uréia, hormônio paratireoideano (PTH) e alumínio parecem ser marcadores sorológicos relacionados com prurido em pacientes em diálise, mas os estudos mostraram-se contraditórios (3,7,9,18,19).

A literatura é discordante quanto à relação da xerodermia com o prurido, talvez, em parte, devido à confusão entre as duas situações anteriormente citadas (3,6-9,14,16,18,20).

Este estudo teve como objetivos a verificação de problemas dermatológicos e a avaliação da prevalência de prurido em pacientes renais crônicos em hemodiálise, além da possível associação desse sintoma com fatores clínicos ou bioquímicos próprios da insuficiência renal crônica.

MÉTODOS

Em uma pesquisa com delineamento do tipo transversal, foram estudados todos os 76 pacientes portadores de insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise no Hospital Independência da ULBRA, entre novembro de 2000 e fevereiro de 2001. Todos realizavam diálise em regime de três sessões semanais de 4 horas cada.

Foram registrados a presença de prurido, achados de exame dermatológico e outras características clínicas e laboratoriais referentes à insuficiência renal crônica e ao tratamento dialítico.

O prurido foi avaliado através de entrevista padronizada, aplicada aos pacientes por um entrevistador. A cor da pele dos pacientes foi verificada durante a entrevista, obedecendo aos critérios do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

O exame dermatológico completo foi realizado por um único dermatologista em todos os pacientes. Os

parâmetros laboratoriais avaliados foram: HBsAg, anti-HCV, uréia pré-diálise, cálcio, fósforo, produto Ca x P, magnésio e PTH. Outras informações clínicas incluíram tempo em diálise e doença de base. Esses dados foram obtidos do prontuário médico (os exames são coletados mensalmente ou trimestralmente, conforme rotina padrão do SUS para unidades de hemodiálise). Por ocasião da entrevista, foram também coletadas as informações sobre tipo e superfície do capilar dialisador e dose de heparina que constavam na planilha da sala de hemodiálise.

Foram utilizados exclusivamente capilares da marca Fresenius® com membrana de polisulfona, em três tamanhos de superfície de membrana: 1,3 m² (modelo F6), 1,6 m² (F7) e 1,8 m² (F8).

Apenas 27 pacientes haviam realizado a dosagem de PTH nos últimos 3 meses, visto que esse exame é coletado anualmente para cada paciente. A relação do PTH com o prurido foi estudada neste subgrupo. A metodologia utilizada mensura a forma do PTH intacto (PTHi).

A análise estatística foi realizada com o auxílio do EPI INFO versão 6, utilizando-se nível de confiança de 95%. As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram analisadas com testes não-paramétricos.

Todos os pacientes aceitaram participar do estudo, assinando um termo de consentimento informado.

RESULTADOS

A idade dos pacientes variou entre 20 e 83 anos, com média ($\pm$ desvio-padrão) de 57 ± 14 anos. Trinta pacientes (39,5%) eram do sexo masculino, e 46 (60,5%), do sexo feminino. Trinta e cinco pacientes (46,1%) eram brancos, 34 (44,7%) eram marrons, e 7 (9,2%), pretos.

Os pacientes estavam em diálise entre 2 e 145 meses, com média ($\pm$ desvio-padrão) de $30,6 \pm 29$ meses e mediana de 18 meses.

As doenças básicas foram (tabela 1): hipertensão arterial sistêmica em 21 pacientes (27,6%), diabetes melito em 20 (26,3%), nefropatia isquêmica em quatro (5,3%), rins policísticos e glomerulonefrites em três (3,9%) pacientes cada, nefropatia obstrutiva em dois (2,6%), mieloma múltiplo, nefropatia IgA e hiperparatireoidismo primário em um paciente (1,3%) cada. O diagnóstico primário era ignorado em 18 (23,6%) dos doentes. Outras patologias foram encontradas em dois pacientes (2,6%).

A frequência de prurido encontrada foi de 49/76 pacientes (64,5%). Seis pacientes entrevistados não foram examinados por motivos diversos: óbito, transferência para outra unidade de hemodiálise, internação

Tabela 1. Etiologia da IRC nos pacientes estudados

Patologia	Pacientes (n)
Hipertensão arterial sistêmica	21
Diabetes melito	20
Nefropatia isquêmica	4
Rins policísticos	3
Glomerulonefrites	3
Nefropatia obstrutiva	2
Mieloma múltiplo	1
Nefropatia IgA	1
Hiperparatireoidismo primário	1
Ignorada	18
Outras	2

IRC = insuficiência renal crônica.

na UTI ou não-comparecimento nas datas estipuladas para o exame. Todos esses seis não haviam referido prurido na entrevista; portanto, dos 27 pacientes sem prurido, foram examinados 21. Todos os pacientes com prurido foram examinados pelo dermatologista.

A prevalência total de alterações dermatológicas foi de 54/70 dos pacientes (77,1%).

Dos 49 pacientes examinados com queixas de prurido, 46 (93,8%) apresentavam achados dermatológicos, destacando-se xerodermia, eczematização, erosões por coçadura e lesões pruriginosas (tabela 2).

Dos 21 pacientes sem prurido examinados, apenas oito (38,1%) apresentavam alterações dermatológicas, sendo que três (14,2%) apresentavam xerodermia (tabela 3).

Houve associação estatisticamente significativa entre prurido e presença de alterações dermatológicas (*odds ratio* = 24,9; $p < 0,0001$); porém, aí se inclui um grupo totalmente heterogêneo de alterações, dificilmente relacionáveis entre si ou com etiologia de prurido. O achado mais freqüente em ambos os grupos foi a xerodermia. Como mostra a tabela 4, algum grau de xerodermia esteve presente em 32 (65,3%) dos pacientes com prurido e em três (14,3%) dos sem prurido, havendo associação estatisticamente significativa entre prurido e xerodermia ($p = 0,0008$).

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre prurido e presença de marcadores virais para hepatites B ($p = 1,000$) e C ($p = 0,604$).

A tabela 5 apresenta os valores encontrados nas variáveis idade, tempo em diálise, dose de heparina por sessão de diálise, uréia pré-diálise, cálcio, fósforo, pro-

Tabela 2. Tipos e freqüência dos achados dermatológicos nos pacientes com prurido

Achado dermatológico	Pacientes (n)
Xerodermia	32
Cor urêmica	18
Eczematização	14
Erosão por coçadura	13
Unhas meio-a-meio	10
Lesões pruriginosas	9
Onicomicose	7
Eczema de contato	2
Dermatite seborréica	3
Ceratose seborréica	2
Acantose nigricans	1
Nevo	1
Tinha pedis	1
Hiperplasia sebácea	1
Psoríase	1
Dermatose perfurante da IRC	1
Distrofia ungueal	1
Melanose solar	1
Acne	2
Ceratose actínica	1
Carcinoma basocelular	1

IRC = insuficiência renal crônica.

Tabela 3. Tipos e freqüência dos achados dermatológicos nos pacientes sem prurido

Achado dermatológico	Pacientes (n)
Xerodermia	3
Carrapato	1
Distrofia ungueal	1
Dermatite seborréica	1
Pediculose	1
Onicomicose	1
Unhas meio-a-meio	1

duto Ca x P, PTHi e superfície do capilar na população estudada. Dentre as variáveis citadas, a única que apresentou relação estatisticamente significativa com o prurido foi a superfície do capilar dialisador.

Tabela 4. Relação entre xerodermia e prurido nos pacientes estudados

	Com xerodermia		Sem xerodermia	
	n	%	n	%
Com prurido	32	65,3	14	34,7
Sem prurido	3	14,3	18	85,7

$p = 0,00008 (\chi^2)$.

DISCUSSÃO

A frequência de prurido encontrada em nosso estudo foi de 64,5% (49/76 pacientes). Diversos relatos de prurido em pacientes urêmicos e/ou em diálise trazem frequências que variam entre 25 e 90% (2,3,6-9).

Achados dermatológicos foram encontrados em 54 dos 70 pacientes examinados (77,14%), dado semelhante ao da literatura. Manifestações cutâneas em geral foram observadas em 100% dos pacientes em hemodiálise por Picó et al. (2), que encontraram prevalência de 50% para manifestações cutâneas da uremia.

A associação encontrada em nosso estudo entre presença de alterações cutâneas e prurido foi altamente significativa (*odds ratio* = 24,9; $p < 0,0001$). No entanto, a consistência clínica deste achado é duvidosa, visto que, entre as alterações encontradas, verificam-se lesões completamente heterogêneas, muitas delas obviamente não-pruriginosas, como as alterações ungueais, nevo ou carcinoma basocelular.

Seis dos 27 pacientes sem prurido não foram exa-

minados. Esse fato pode ter representado uma maior colaboração e interesse na pesquisa dos pacientes com prurido e pode ter acarretado um viés “para menos” na prevalência de lesões cutâneas neste grupo, mas acreditamos que não modifica a tendência geral dos achados.

Xerodermia estava presente em 65,3% dos pacientes com prurido, havendo associação estatisticamente significativa entre estas duas variáveis ($p = 0,00008$). Estes achados são comparáveis aos de outros autores, que variam entre 66 e 100% (7,9,18,20). Apesar da associação encontrada, nosso estudo não permite concluir que haja uma relação causa/efeito entre xerodermia e prurido, pois o delineamento utilizado (transversal) não teve esta finalidade.

Além da xerodermia, que não é referida, usualmente, como causa de prurido, não encontramos, em nossos pacientes, outras doenças dermatológicas pruriginosas que pudessem ser causa primária do sintoma. Verificamos, por outro lado, lesões decorrentes da coçadura, isto é, do ato de coçar, como as erosadas e prurigóides, que demonstram que os pacientes tinham prurido intenso. Em vista desses achados, parece-nos que o prurido é um fenômeno independente, não causado por doença dermatológica primária. Pode ser caracterizado como de origem renal – provavelmente desencadeado por acúmulo de moléculas não-dialisáveis da síndrome urêmica – e/ou provocado pela geração de citocinas durante a hemodiálise.

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o prurido e os marcadores virais para hepatites B e C, nem com a dose de heparina utilizada durante a hemodiálise. Não encontramos qualquer estudo relacionando essas variáveis em pacientes urêmicos.

Tabela 5. Relação entre prurido e alguns parâmetros clínicos e laboratoriais

	Com prurido		Sem prurido		p	Teste
	Média	S	Média	S		
Idade (anos)	59,6	13,4	53,4	15,1	0,066	t de Student
Tempo em diálise (meses)	31,65	31,01	29,00	28,67	0,506	Mann-Whitney
Heparina (UI/sessão)	7388	916	7232	787	0,456	t de Student
Área do dialisador (m ²)	1,69	0,14	1,61	0,18	0,037	Mann-Whitney
Uréia pré-HD (mg/dL)	133,7	44,76	131,3	37,62	0,809	t de Student
Cálcio (mg/dL)	8,35	0,98	8,47	0,96	0,604	t de Student
Fósforo (mg/dL)	5,8	1,8	5,25	1,54	0,172	t de Student
Produto Ca x P	48,24	16,12	44,71	15,70	0,349	t de Student
PTHi (pg/mL) *	159,21	128,16	121,96	105,92	0,451	Mann-Whitney

HD = hemodiálise; PTHi = hormônio paratireoidiano intacto.

* n = 27.

A literatura é discordante em relação à associação entre tempo em diálise e prurido. Picó et al. (2) observaram aumento da prevalência de prurido nos pacientes que faziam hemodiálise há mais de 1 ano. Stahle-Bäckdahl (9,16) e Szepietowski & Schwartz (7) apontam que o prurido tende a ser mais freqüente nos pacientes que dialisam há mais tempo. Murphy et al. (8) e Morton et al. (20), entretanto, não encontraram associação entre prurido e duração da diálise. Nossos resultados vêm ao encontro dos achados dos últimos dois autores.

O prurido é considerado uma manifestação da síndrome urêmica. Em nosso estudo, a relação entre esse sintoma e a dosagem sérica de uréia pré-diálise não se mostrou estatisticamente significativa. Os dados da literatura são conflitantes. Young et al. (18) relataram correlação entre altos níveis de uréia e prurido. Carmichael et al. (19), entretanto, não observaram associação entre os mesmos. Esses achados reforçam a idéia de que a síndrome urêmica não se deve somente ao aumento dos níveis de uréia, mas também a outras moléculas não-identificadas e de maior peso molecular.

Neste estudo, as dosagens dos íons cálcio, fósforo e o produto Ca x P não mostraram correlação estatisticamente significativa com o prurido. Outros estudos mostram resultados contraditórios. Carmichael et al. (19) não encontraram relação entre cálcio plasmático e prurido, mas, sim, entre prurido e fósforo. Szepietowski & Schwartz (7) levantaram a hipótese de que elevadas concentrações de cálcio e fósforo formariam calcificações cutâneas metastáticas e/ou estimulariam os receptores de prurido, mas Young et al. (18) não encontraram associação entre prurido e as dosagens de cálcio e fósforo.

O papel do hiperparatireoidismo secundário no prurido, avaliado principalmente através das dosagens de PTHi, tem se mostrado dubio. Em sua revisão, Ponticelli & Bencini (6) não encontraram evidências claras quanto ao prurido ser causado por hiperparatireoidismo, apesar de não descartar um papel indireto do PTH. Carmichael et al. (8,19), Stahle-Bäckdahl (9,16) e Szepietowski & Schwartz (7) não encontraram relação entre o prurido e os níveis de PTH. Os achados do presente estudo estão em concordância com a maioria dos autores, uma vez que não encontramos relação entre os níveis de PTHi e a presença de prurido. No entanto, o número de pacientes analisados quanto a esta variável foi pequeno (n = 27), o que pode ter levado à ausência de correlação verificável.

Em nosso estudo, o prurido não se mostrou associado com as variáveis bioquímicas e laboratoriais. Estes resultados somam-se aos diferentes relatos que apontam causas diversas para o prurido que não as alterações metabólicas classicamente estudadas.

A associação encontrada entre a superfície do capilar dialisador e o prurido foi estatisticamente significativa ($p = 0,037$), o que pode sugerir uma relação etiológica em relação a este sintoma por parte de elementos do processo dialítico propriamente dito. Fazem-se necessários, no entanto, estudos com delineamento específico e com maior número de pacientes para avaliar esta relação. Não encontramos referências similares na literatura.

CONCLUSÕES

O achado dermatológico mais comum nos pacientes em diálise foi xerodermia. Embora a xerodermia não seja reconhecida como causa habitual de prurido, apresentou, neste estudo, relação fortemente significativa com o mesmo ($p = 0,00008$). Esse achado, se comprovado em outros estudos, pode levar a uma reavaliação dos mecanismos de produção da xerodermia em pacientes em diálise e sua relação com a produção de prurido.

Da mesma forma, observou-se relação entre o prurido e a superfície da membrana do dialisador capilar de polissulfona ($p = 0,037$). Esse achado necessita de estudos com maior número de pacientes e delineamento apropriado para conclusões mais sólidas, mas aponta para a possibilidade de participação de elementos relacionados ao processo dialítico propriamente dito na gênese desse sintoma. Outras características clínicas e laboratoriais apontadas na literatura como possíveis causas de prurido na uremia não se mostraram estatisticamente significativas em nosso estudo.

REFERÊNCIAS

1. Chargin L, Keil H. Skin diseases in nonsurgical renal disease. *Arch Derm Syphilol*. 1932;26:314-35.
2. Picó MR, Lugo-Somolinos A, Sánchez JL, Burgos-Calderón R. Cutaneous alterations in patients with chronic renal failure. *Int J Dermatol*. 1992;31:860-3.
3. Robinson-Bostom L, DiGiovanna JJ. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:975-86.
4. Clayton BD, Jorizzo JL, Sherertz EF. Cutaneous changes in renal disorders. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw Hill; 1999. Pp. 1930-3.
5. Gilchrist BA, Rowe JW, Mihm MC Jr. Clinical and histological skin changes in chronic renal failure: evidence for a dialysis-resistant, transplant-responsive microangiopathy. *Lancet*. 1980;2:1271-5.

6. Ponticelli C, Bencini PL. Uremic pruritus: a review. *Nephron*. 1992;60:1-5.
7. Szepietowski JC, Schwartz RA. Uremic pruritus. *Int J Dermatol*. 1998;37:247-53.
8. Murphy M, Carmichael AJ. Renal itch. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:103-6.
9. Stahle-Bäckdahl M. Pruritus in hemodialysis patients. *Skin Pharmacol*. 1992;5:14-20.
10. Tan JK, Haberman HF, Coldman AJ. Identifying effective treatments for uremic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:811-8.
11. Wahlgren CF. Measurement of itch. *Semin Dermatol*. 1995;14:277-84.
12. Yosipovitch G, David M. The diagnostic and therapeutic approach to idiopathic generalized pruritus. *Int J Dermatol*. 1999;38:881-7.
13. Hägermark Ö, Wahlgren CF. Some methods for evaluating clinical itch and their application for studying pathophysiological mechanisms. *J Dermatol Sci*. 1992;4:55-62.
14. Cohen EP, Russell TJ, Garancis JC. Mast cells and calcium in severe uremic itching. *Am J Med Sci*. 1992;303:360-5.
15. Carmichael AJ, McHugh MI, Martin AM. Renal itch as an indicator of poor outcome. *Lancet*. 1991;337:1225-6.
16. Stahle-Bäckdahl M. Uremic pruritus. Clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;145:1-38.
17. Hertel J, Keep DM, Caruana, RJ. Anticoagulation. In: Daurgidas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Pp. 191-2.
18. Young AW Jr, Sweeney EW, David DS, et al. Dermatologic evaluation of pruritus in patients on hemodialysis. *N Y State J Med*. 1973;73:2670-4.
19. Carmichael AJ, McHught MM, Martin AM, Farrow M. Serological markers of renal itch in patients receiving long term haemodialysis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:1575.
20. Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:2031-6.