

## Avaliação do uso do captopril na fibrose peritoneal induzida em ratos pelo uso de solução de glicose a 4,25%

Evaluation of the use of captopril on peritoneal fibrosis induced in rats by the use of glucose solution 4.25%

### Autores

Adriana Fátima Menegat Schuinski<sup>1</sup>

Gilberto Baroni<sup>1</sup>

Roberto Flávio Pecoits Filho<sup>2</sup>

Fernando Meyer<sup>3</sup>

Marina Lindstrom Wittica Cerqueira<sup>2</sup>

Maria Angélica Alexandre da Silva<sup>2</sup>

Viviane de Carvalho<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

<sup>2</sup> Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba-PR, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Urologia Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Hospital Universitário Cajuru, PUCPR, Curitiba-PR, Brasil.

Data de submissão: 16/08/2012.

Data de aprovação: 05/09/2013.

### Correspondência para:

Fernando Meyer.  
Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).  
Departamento de Urologia.  
Rua Portugal, nº 307. Curitiba, PR, Brasil. CEP: 80510-280.  
Tel: (55 41)3074-7478.  
Fax: (55 41)3015-0303.  
E-mail: fmeyer@onda.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20130046

### RESUMO

**Introdução:** A Insuficiência Renal Crônica (IRC) tem incidência alarmante neste século. A diálise peritoneal, uma das modalidades de terapia renal pode ter complicações, e entre estas a fibrose peritoneal, que ocorre com o decorrer dos anos nestes pacientes. Sua forma mais grave é a chamada peritonite esclerosante encapsulante, levando à mudança de terapia dialítica. **Objetivo:** Estudar a influência do uso do captopril na fibrose peritoneal induzida em ratos pelo uso de solução de glicose a 4,25%. **Métodos:** Estudo prospectivo controlado, em ratos Wistar não urêmicos. Foram estudados 20 animais. Os animais foram submetidos diariamente à punção abdominal, sendo infundida solução de diálise peritoneal com glicose a 4,25% na dose de 10 ml/100 g de peso. Os animais foram divididos em 2 grupos: experimental e controle. O grupo experimental recebeu captopril na dose de 30 mg/kg/dia por gavagem. O grupo controle não recebeu nenhuma droga. Foram acompanhados por 21 e 49 dias. Ao final do período foram submetidos à procedimento cirúrgico para retirada de peritônio parietal e visceral. As amostras obtidas foram analisadas histologicamente, usando-se coloração Hematoxilina - Eosina e Sirius Red, para avaliação do grau de fibrose. **Resultados:** A análise mostrou que a intensidade da fibrose, a espessura do peritônio e o número de células não atingiram diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimental e controle. **Conclusão:** O estudo mostrou que o uso do captopril não foi capaz de alterar a intensidade da fibrose peritoneal induzida pelo uso de solução de diálise em ratos.

**Palavras-chave:** captopril, diálise peritoneal, fibrose peritoneal.

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic renal failure has alarming incidence all over the world in this century. Among the modalities of dialytic treatment, peritoneal dialysis has a major spot. This method of dialytic treatment may present complications, and among those is peritoneal fibrosis. It occurs in patients submitted to peritoneal dialysis along years. It's most dangerous form is sclerosing encapsulant peritonitis, which leads to a need of change in modality and many times lead to death. **Objective:** Study the influence of using captopril on the peritoneal fibrosis induced in rats using solution with glucose 4.25%. **Methods:** Prospective controlled study in 20 non-uremic Wistar rats. The animals received a peritoneal infusion of 10 ml/100g of peritoneal dialysis solution glucose 4.25% on a daily basis. The animals were divided in two groups: experimental and control. The experimental group received captopril 30 mg/kg/d, by a gastric tube. The control group did not receive any drug. The follow-up was 21 and 49 days. At the end, one surgical procedure was performed to get histological samples of visceral and parietal peritoneum. The samples were analyzed using Hematoxylin Eosin and Sirius Red, to evaluate the severity of the fibrosis. **Results:** The analysis showed that the intensity of the fibrosis, the peritoneal thickness and the cell number in experimental and control groups were not statistically significant different in experimental and control groups. **Conclusion:** Our findings indicate that captopril do not decrease the intensity of fibrosis on the peritoneal membrane that happens on rats on peritoneal dialysis.

**Keywords:** captopril, peritoneal dialysis, peritoneal fibrosis.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica (IRC) tem um crescimento alarmante em sua ocorrência, sendo considerada problema de saúde mundial.<sup>1</sup> No Brasil, houve um aumento de 8,8% ao ano da população em diálise desde o ano de 2001.<sup>1</sup>

A IRC pode ser definida como a perda progressiva e irreversível da função renal, ou com no mínimo três meses, apresentar lesão renal estrutural ou funcional ou filtração glomerular inferior a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>1</sup> Em seus estágios mais avançados, é necessária a chamada terapia renal de substituição (TRS), que pode ser realizada por meio da hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP), esta podendo ser dividida em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), diálise peritoneal automatizada (DPA), diálise peritoneal intermitente (DPI) e por Transplante renal (TX).

A DP se popularizou após o advento da CAPD, pois permite ao paciente realizar seu tratamento em casa, favorecendo melhor adaptação as suas atividades sociais e de trabalho. Porém, esta modalidade tem complicações como a ocorrência de peritonites e fibrose peritoneal, podendo evoluir para fibrose peritoneal encapsulante, o que limita muito seu uso. A fibrose peritoneal é a principal alteração morfológica que ocorre em CAPD. A fisiopatologia é um processo complexo, no qual estão implicados a ocorrência de episódios de peritonite, pH ácido das soluções de DP, uremia por si só.<sup>2</sup>

No início da década de 1970, foram descobertos polipeptídeos que inibem a formação da angiotensina II ou bloqueiam os seus receptores. Os vários estudos experimentais realizados provaram que o sistema renina-angiotensina (SRA) tem importantes funções fisiológicas e fisiopatológicas. Por estes achados, houve um grande interesse em se desenvolver uma nova classe de agentes que atuassem nesse sistema inibindo suas ações deletérias, surgindo, então, os IECA. Estudos posteriores revelaram que os IECA tinham ação no mecanismo fisiopatológico da hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal e cardíaca.<sup>3</sup>

Estudos estão sendo realizados para avaliar sua ação antifibrótica, pois um estudo demonstrou a existência de um sistema renina angiotensina independente em vários órgãos,<sup>4</sup> entre eles o peritônio.

Os IECA são drogas atualmente baratas, disponíveis na rede pública de saúde e, além de ter eficácia anti-hipertensiva, produzem efeitos no sistema cardiovascular por inibição das ações deletérias da angiotensina, e efeito nefroprotetor.

Pela necessidade de reduzir-se a ocorrência desta complicação, desenvolvemos um estudo experimental em modelo animal, utilizando solução de diálise peritoneal com glicose hipertônica a 4,25%. Este modelo foi baseado no modelo desenvolvido por Ishii *et al.*<sup>5</sup>

Autores como Bui *et al.*<sup>6</sup> e Baroni *et al.*,<sup>7</sup> realizando o modelo de infusão diária de solução peritoneal hipertônica, utilizaram a N-acetylcisteína e estatinas, respectivamente, para avaliar a capacidade de proteção ao peritônio pelo agente peritoneal irritante.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) têm capacidade de modificar o curso de várias doenças em órgãos como rins, coração e pulmões.

Devido ao número crescente de pacientes em DP, como TRS, nosso estudo avaliou os efeitos inibitórios do captopril, um IECA, na fibrose peritoneal, com o intuito de criar possibilidade dos pacientes renais crônicos terem uma terapia preventiva para fibrose peritoneal em DP, a qual, muitas vezes, obriga mudança de terapia dialítica.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de uso em Animais (CEUA) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR). Os experimentos foram realizados de acordo com o Comitê brasileiro de estudos em animais (COBEA).

Estudo experimental prospectivo controlado em modelo animal. Foram estudados 20 ratos machos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), com 90 dias de idade e com peso variando entre 250-300g. Eles foram divididos em dois grupos, experimental e controle, cada um com dez animais. Eles foram mantidos em caixas próprias para a espécie, com cinco animais no máximo em cada caixa, a temperatura ambiente de 21°C, com ciclo claro-escuro de 12h. Os animais foram marcados e colocados nas caixas com livre acesso a água e alimentação. Foram avaliados e pesados diariamente.

Todos os ratos foram submetidos à punção abdominal diariamente no quadrante inferior esquerdo, utilizando-se agulha 25 x 7. Foi infundida solução de diálise peritoneal com glicose a 4,25% disponível comercialmente, uma vez ao dia. A dose infundida foi de 10 ml/100g/peso corporal. Os animais foram divididos em grupo controle e grupo experimental com dez animais em cada e acompanhados

por 21 e 49 dias. Sendo que nestes dias foi realizada eutanásia destes animais. O grupo experimental recebeu 30 mg/kg/peso de solução oral de captopril por gavagem uma vez ao dia, através de sonda enteral própria para estudos em ratos. Esta solução continha 1 mg/ml preparada pela farmácia da PUC-PR. O grupo controle não recebeu captopril.

Nos dias 21 e 49, cinco animais do grupo controle e experimental foram analisados. Estes foram anestesiados com ketamina e xilasina, intramuscular. Foi realizado um procedimento cirúrgico, com remoção do baço para análise do peritônio visceral e um centímetro quadrado de parede abdominal do quadrante superior direito para análise do peritônio parietal. Eutanásia foi feita com dose anestésica letal. As amostras da parede abdominal e baço foram encaminhadas para o laboratório experimental de patologia da PUC-PR para análise histológica. O material foi preparado em parafina com cinco microns de espessura. Foi utilizada a coloração de hematoxilina-eosina (HE) e tricrômio *sirius-red* (SR). O patologista fez a análise das amostras de modo cego. Das amostras enviadas, foram marcados dez campos, e nestes campos foram realizadas dez medidas, nas quais foram avaliadas a reação celular por meio da contagem de células mononucleares por campo e a medida da espessura do peritônio, conforme metodologia utilizado pelo laboratório.

Os resultados obtidos no estudo foram expressados como média, desvio padrão, mediana, valores mínimos e máximos. Para comparar os grupos, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram analisados com o programa computacional *Statística v.8.0*.

## RESULTADOS

Durante a realização deste estudo, quatro animais foram a óbito e ao final do experimento a amostra foi: grupo controle 21 dias: três animais; grupo controle 49 dias cinco animais; grupo experimental 21 dias: cinco animais e no grupo controle 49 dias três animais. Os óbitos no grupo controle não tiveram causa definida e no grupo experimental foi relacionado a trauma durante processo de gavagem.

Na Tabela 1 está demonstrada a espessura do peritônio parietal.

Observou-se que houve redução da espessura do peritônio visceral tanto no grupo experimental 21 e 49

dias, sem significância estatística quando comparados com o grupo controle nos mesmos momentos.

Ao avaliar-se a espessura do peritônio visceral, observamos que também houve espessamento deste embora em menor grau, o que pode ser explicado pela posição quadrúpede do animal, fazendo com que a solução peritoneal fique em maior contato com a superfície parietal do peritônio. O grupo experimental também evidenciou uma tendência a menor espessura comparado ao grupo controle nos mesmos períodos, conforme visualizado na Tabela 2.

A análise da variável colágeno visceral maduro apresentou maior depósito no grupo controle tanto no momento 21 e 49 dias, havendo uma tendência de menor deposição nos grupos experimentais nos mesmos momentos. Esta análise pode ser vista na Figura 1A.

Ao avaliarmos a variável colágeno visceral jovem, obtivemos redução significativa estatisticamente, com valor de  $p 0,016$  no grupo experimental 49 dias, quando comparado com o grupo controle neste mesmo período. No momento 21 dias, houve tendência em menor deposição no grupo experimental. Os resultados são mostrados na Figura 1B.

A variável colágeno parietal maduro apresentou tendência de deposição maior no grupo experimental tanto nos momentos 21 e 49 dias, embora sem significado estatístico. Este achado está evidenciado na Figura 1C.

A variável colágeno parietal jovem teve o mesmo comportamento da variável colágeno jovem sendo maior no grupo experimental. Este resultado está demonstrado na Figura 1D.

A reação celular no peritônio visceral está resumida na Tabela 3.

A reação celular no peritônio parietal está resumida na Tabela 4.

As microfotografias a seguir, observadas na Figura 2, evidenciam espessamento no peritônio visceral e parietal sendo realizado a medida em micra ( $\mu$ ).

## DISCUSSÃO

Este estudo foi conduzido com o intuito de avaliar o uso do captopril na fibrose peritoneal, a qual foi causada pelo uso de solução de diálise com glicose hipertônica a 4,25%.

Esta solução foi usada por um período mínimo de 21 dias e máximo de 49 dias de exposição, e foram medidas as alterações no peritônio parietal da parede abdominal e peritônio visceral do baço. A escolha

**TABELA 1** VARIÁVEL ESPESSURA DO PERITÔNIO PARIETAL ENTRE OS GRUPOS EM  $\mu$

Momento	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de <i>p</i> (C x E)
21d	C	3	126,78	96,64	68,15	215,55	78,19	0,571
	E	5	82,80	75,83	63,02	107,50	20,80	
49d	C	5	97,09	95,21	76,54	121,39	18,44	
	E	3	73,10	68,17	54,19	96,94	21,80	

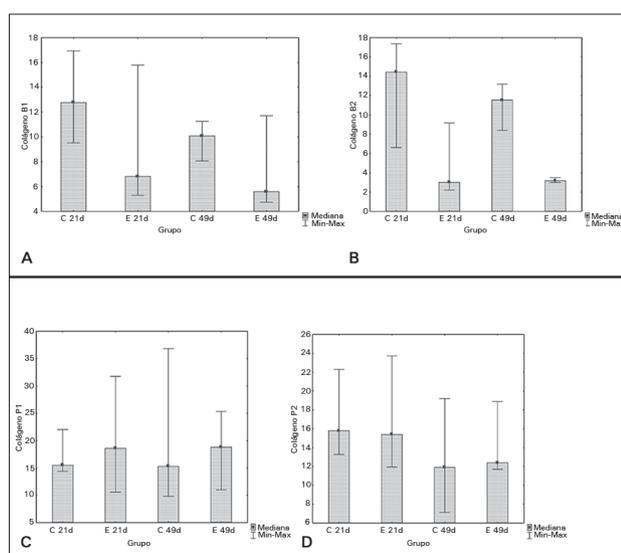
C: Grupo controle; E: Grupo experimental;  $\mu$ : Micra.

**TABELA 2** VARIÁVEL ESPESSURA PERITÔNIO VISCERAL ENTRE OS GRUPOS EM  $\mu$

Momento	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de <i>p</i> (C x E)
21d	C	3	14,65	15,78	10,79	17,37	3,43	0,393
	E	5	17,96	17,65	13,75	22,77	4,15	
49d	C	5	22,52	20,64	10,54	37,54	10,60	
	E	3	14,81	13,38	10,79	21,70	4,85	

C: Grupo controle; E: Grupo experimental;  $\mu$ : Micra.

**Figura 1.** A: peritônio visceral HE; B: peritônio parietal HE; C: peritônio visceral SR; D: peritônio parietal HE.



destes órgãos foi com o objetivo de evitar viés da escolha da área a ser examinada.

A fibrose peritoneal é a principal complicação nas alterações morfológicas que ocorrem em CAPD. As células mesoteliais sofrem uma transição para células mesenquimais, sendo que os fibroblastos derivados do mesotélio são os principais responsáveis pelo processo fibrogênico.<sup>8,9</sup>

As alterações celulares no nosso estudo evidenciaram aumento de células, sendo maior no grupo experimental nos momentos 21 e 49 dias, que ocorreram no peritônio visceral. No peritônio parietal houve diminuição no número de células no grupo experimental, podendo-se inferir que o captopril foi capaz de diminuir a reação inflamatória no peritônio parietal, embora sem significância estatística.

A espessura do peritônio parietal foi menor no grupo experimental tanto nos momentos 21 e 49 dias, embora sem significado estatístico.

A variável colágeno maduro no peritônio visceral foi menor no grupo experimental nos dias 21 e 49 do experimento quando comparados ao grupo controle. O colágeno jovem também demonstrou-se em menor quantidade nos grupos experimentais, de acordo com o esperado.

Os resultados encontrados evidenciam tendência ao efeito benéfico do uso do captopril, mas os dados não tiveram significância estatística, podendo ser relacionados ao tamanho pequeno da amostra.

Os modelos de esclerose peritoneal experimentais podem usar vários irritantes às células peritoneais, tais como asbesto, ferro dextran, hipoclorito de sódio, sílica, que determinam produção de peróxido

**TABELA 3** REAÇÃO CELULAR PERITÔNIO VISCERAL

Momento	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de <i>p</i> (C x E)
21d	C	3	18,60	23,10	6,60	26,10	10,50	1
	E	5	21,58	22,10	4,00	33,20	11,28	
49d	C	5	31,72	27,70	22,10	45,40	9,10	
	E	3	13,93	9,65	3,00	33,40	14,05	

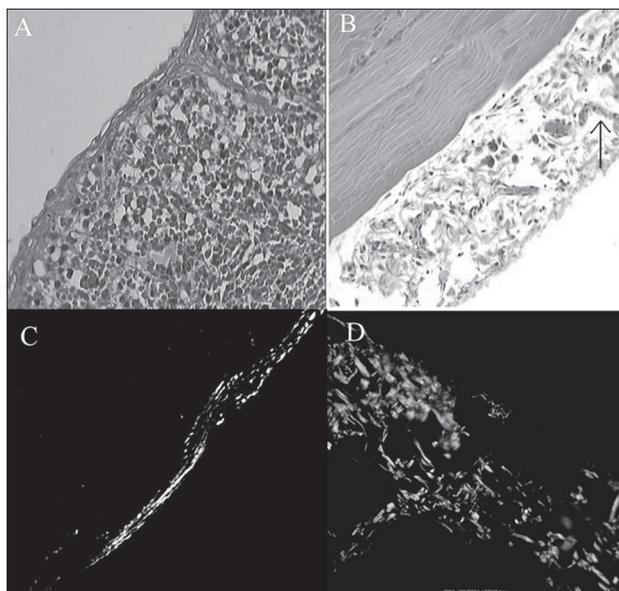
C: Grupo controle; E: Grupo experimental.

**TABELA 4** REAÇÃO CELULAR PERITÔNIO PARIETAL

Momento	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão	Valor <i>p</i> (C x E)
21d	C	3	23,13	19,80	12,30	37,30	12,83	1
	E	5	20,46	21,00	11,70	32,80	8,02	
49d	C	5	24,16	21,70	15,10	34,60	7,58	0,571
	E	3	21,10	18,80	16,20	28,30	6,37	

C: Grupo controle; E: Grupo experimental;  $\mu$ : Micra.

**Figura 2.** Fotomicrografia peritônio visceral e parietal. Figura superior: Coloração HE; Figura inferior: Coloração siriús-red.



de hidrogênio pelas células mesoteliais, as quais em contato com a glicose da solução de DP aumentam substancialmente.<sup>10</sup>

Várias hipóteses têm sido feitas para explicar as alterações peritoneais que ocorrem durante o processo de DP, sendo a principal que as soluções de DP são bioincompatíveis, levando pesquisadores a desenvolver novas soluções menos irritantes ao peritônio, como por exemplo, a icodextrina.<sup>11</sup>

Sawada *et al.*<sup>12</sup> utilizaram um modelo experimental em ratos Wistar, no qual desenvolveram fibrose peritoneal pelo uso de solução de clorhexidina 0,1% e etanol 15% diluído em solução salina, reproduzindo esclerose peritoneal semelhante aos achados macroscópicos da esclerose peritoneal observada clinicamente. Estes autores avaliaram o potencial terapêutico dos IECA, observando que o quinapril foi capaz em reduzir os efeitos da fibrose. Ainda utilizando este modelo, Bozkurt *et al.*<sup>13</sup> estudaram a N-acetilcisteína como agente anti-fibrótico, que não mostrou-se eficaz, mas apresentou efeitos anti-inflamatórios promissores.

A falência da ultrafiltração é uma complicação comum da CAPD, sendo maior sua prevalência com o decorrer dos anos do paciente sob esta modalidade terapêutica. O enalapril, um IECA, amplamente utilizado na prática médica, como anti-hipertensivo, reduziu significativamente a produção do TGF- $B_1$  (fator de crescimento  $B_1$ ), mas o espessamento peritoneal foi parcialmente reduzido. Concluiu-se que a inibição do TGF- $B_1$  pelo enalapril pode preservar a função peritoneal.<sup>14</sup>

O bloqueio do sistema renina angiotensina (SRA) pelo lisinopril, IECA ou pelo valsartam, um bloqueador dos receptores da angiotensina (BRA), determinaram um efeito protetor na membrana peritoneal, contra os efeitos da glicose hipertônica.<sup>15</sup>

Os IECA têm sido estudados por autores como agentes antioxidantes na prevenção de fibrose em vários órgãos como rins, pulmões, coração e pâncreas com resultados bastante satisfatórios. O paciente renal crônico apresenta HAS com elevada frequência e o uso de medicação anti-hipertensiva torna-se necessário. Dentre os fármacos mais prescritos, estão os IECA. A escolha do captopril, neste estudo, foi por ser droga de uso clínico comum, com efeitos colaterais bem estabelecidos, disponível no mercado a um baixo custo, estando disponível também no sistema público de saúde, facilitando a aquisição.

## CONCLUSÃO

Não houve significância estatística com o uso do captopril em reduzir a fibrose peritoneal induzida em ratos pela solução de glicose hipertônica.

Este achado neste estudo pode estar relacionado ao número reduzido da amostra, devendo-se realizar novos estudos utilizando-se uma amostra com número maior de animais.

## REFERÊNCIAS

1. Sesso Rde C, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Burdmann Ede A. Brazilian dialysis census, 2009. *J Bras Nefrol* 2010;32:374-8.

2. Lugon JR. Doença Renal Crônica no Brasil: um problema de saúde pública. *J Bras Nefrol* 2009;31:2-5.
3. Okada M, Kikuzuki R, Harada T, Hori Y, Yamawaki H, Hara Y. Captopril attenuates matrix metalloproteinase-2 and -9 in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy in rats. *J Pharmacol Sci* 2008;108:487-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.08174FP>
4. Nakamoto H, Imai H, Fukushima R, Ishida Y, Yamanouchi Y, Suzuki H. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of peritoneal fibrosis. *Perit Dial Int* 2008;28:S83-7.
5. Ishii Y, Sawada T, Shimizu A, Tojimbara T, Nakajima I, Fuchinoue S. An experimental sclerosing encapsulating peritonitis model in mice. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1262-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/16.6.1262>
6. Bui DS, Seguro AC, Shimitzu MH, Schliemann I, Martini D, Romão JE Jr, et al. N-Acetylcysteine protects the peritoneum from the injury induced by hypertonic dialysis solution. *J Nephrol* 2012;25:90-5.
7. Baroni G, Schuinski AF, Berticelli PT, Silva MA, Gouveia DS, Pecoits Filho R, et al. The influence of simvastatin in induced peritoneal fibrosis in rats by peritoneal dialysis solution with glucosis 4.25%. *Acta Cir Bras* 2012;27:350-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502012000400012>
8. Jiménez-Heffernan JA, Aguilera A, Aroeira LS, Lara-Pezzi E, Bajo MA, del Peso G, et al. Immunohistochemical characterization of fibroblast subpopulations in normal peritoneal tissue and in peritoneal dialysis-induced fibrosis. *Virchows Arch* 2004;444:247-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-003-0963-3>
9. Aroeira LS, Aguilera A, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Pérez-Lozano ML, Cirugeda A, et al. Mesenchymal conversion of mesothelial cells as a mechanism responsible for high solute transport rate in peritoneal dialysis: role of vascular endothelial growth factor. *Am J Kidney Dis* 2005;46:938-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.08.011>
10. De Vriese AS, Tilton RG, Mortier S, Lameire NH. Myofibroblast transdifferentiation of mesothelial cells is mediated by RAGE and contributes to peritoneal fibrosis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2549-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl271>
11. Nakao A, Nakao K, Takatori Y, Kojo S, Inoue J, Akagi S, et al. Effects of icodextrin peritoneal dialysis solution on the peritoneal membrane in the STZ-induced diabetic rat model with partial nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1479-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp479>
12. Sawada T, Ishii Y, Tojimbara T, Nakajima I, Fuchinoue S, Teraoka S. The ACE inhibitor, quinapril, ameliorates peritoneal fibrosis in an encapsulating peritoneal sclerosis model in mice. *Pharmacol Res* 2002;46:505-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S1043661802002281>
13. Bozkurt D, Hur E, Ulkuden B, Sezak M, Nar H, Purclutepe O, et al. Can N-acetylcysteine preserve peritoneal function and morphology in encapsulating peritoneal sclerosis? *Perit Dial Int* 2009;29:S202-5.
14. Jearnsujitwimol V, Eiam-Ong S, Kanjanabuch T, Wathanavaha A, Pansin P. The effect of angiotensin II receptor blocker on peritoneal membrane transports in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Med Assoc Thai* 2006;89:S188-95. PMID: 17044472
15. Duman S, Sen S, Duman C, Oreopoulos DG. Effect of valsartan versus lisinopril on peritoneal sclerosis in rats. *Int J Artif Organs* 2005;28:156-63.