




Efeito da espironolactona na progressão da calcificação coronariana em pacientes em diálise peritoneal: um estudo piloto


Effect of spironolactone on the progression of coronary calcification in peritoneal dialysis patients: a pilot study


Autores

Ana Paula Santana Gueiros¹ 


José Edevanilson de Barros Gueiros¹ 


Karina Tavares Nóbrega² 


Eveline Barros Calado² 

Marina Cadena da Matta³ 

Leuridan Cavalcante Torres³ 

Alex Sandro Rolland Souza³ 

Dulce Elena Casarini⁴ 

Aluizio Barbosa de Carvalho⁴ 

¹ Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Serviço de Nefrologia, Recife, PE, Brasil.

² Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Serviço de Radiologia, Recife, PE, Brasil.

³ Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Departamento de Pesquisa Clínica, Recife, PE, Brasil.

⁴ Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 11/01/2019.

Data de aprovação: 21/04/2019.

Correspondência para:

Ana Paula Santana Gueiros.
E-mail: ana.s@uol.com.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0009

RESUMO

Introdução: Existem evidências de que a aldosterona exerça um papel na patogênese da calcificação vascular. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da espironolactona, um antagonista do receptor mineralocorticoide, na progressão da calcificação coronariana (CC) de pacientes em diálise peritoneal, e identificar os fatores envolvidos nessa progressão. **Métodos:** Trinta e três pacientes com escore de cálcio coronariano (ECC) ≥ 30 , detectado por tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD) e expresso em unidades de Agatston, foram randomizados para um grupo que recebeu 25 mg de espironolactona por dia durante 12 meses (grupo espironolactona) e um grupo controle que não recebeu este medicamento. O desfecho primário foi a mudança percentual do ECC do início para o final do estudo (progressão relativa), quando uma nova TCMD foi realizada. Os pacientes que tiveram progressão de CC foram comparados com aqueles que não progrediram. **Resultados:** Dezesesseis pacientes, sete no grupo espironolactona e nove no grupo controle, concluíram o estudo. A progressão relativa do ECC foi semelhante nos dois grupos, 17,2% e 27,5% nos grupos espironolactona e controle, respectivamente. Cinquenta e sete por cento dos pacientes tratados e 67% daqueles no grupo controle apresentaram progressão nos escores de CC ($p = 0,697$). Os pacientes progressores diferiram dos não progressores porque apresentaram níveis séricos mais elevados de cálcio e LDL-colesterol e menores níveis de albumina. **Conclusão:** Em pacientes em diálise peritoneal, a espironolactona não atenuou a progressão da CC. No entanto, estudos em grande escala são necessários para confirmar essa observação. Distúrbios do metabolismo mineral e dislipidemia estão envolvidos na progressão da CC.

Palavras-chave: Insuficiência Renal Crônica; Calcificação Vascular; Diálise Peritoneal; Espironolactona.

ABSTRACT

Introduction: There is evidence that aldosterone plays a role in the pathogenesis of vascular calcification. The aim of this study was to evaluate the effect of spironolactone, a mineralocorticoid receptor antagonist, on the progression of coronary calcification (CC) in peritoneal dialysis patients and to identify the factors involved in this progression. **Methods:** Thirty-three patients with a coronary calcium score (CCS) ≥ 30 , detected through multi-detector computed tomography (MDCT) and expressed in Agatston units, were randomly assigned to a group receiving 25mg spironolactone per day for 12 months (spironolactone group) and a control group not receiving this drug. The primary outcome was a percentage change in CCS from baseline to end of the study (relative progression), when a further MDCT was conducted. Patients who had progression of CC were compared with those who did not progress. **Results:** Sixteen patients, seven in the spironolactone group and nine in the control group, concluded the study. The relative progression of the CCS was similar in both groups, 17.2% and 27.5% in the spironolactone and control groups respectively. Fifty-seven percent of the treated patients and 67% of those in the control group presented progression in the CC scores ($p = 0.697$). Progressor patients differed from non-progressors because they presented higher levels of calcium and low-density lipoprotein cholesterol and lower levels of albumin. **Conclusion:** In peritoneal dialysis patients, spironolactone did not attenuate the progression of CC. However, large-scale studies are needed to confirm this observation. Disorders of mineral metabolism and dyslipidemia are involved in the progression of CC.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Vascular Calcification; Peritoneal Dialysis; Spironolactone.

INTRODUÇÃO

A calcificação vascular (CV) é prevalente em pacientes em diálise e está associada à mortalidade.^{1,2} Os mecanismos envolvidos na CV da doença renal crônica (DRC) ainda não são totalmente compreendidos. Trata-se de um processo ativo, no qual uma série de condições, como os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo e a inflamação, interferem no microambiente vascular e interagem com promotores e inibidores da calcificação.

A identificação do receptor de mineralocorticoide (RM) em células musculares lisas vasculares (CMLV)^{3,4} ampliou o conhecimento sobre a ação da aldosterona, assim, lançando nova luz sobre a patogênese da CV. Camundongos com depleção de Klotho, caracterizados por concentração excessiva de calcitriol, hipercalcemia e hiperfosfatemia, sofrem de hiperaldosteronismo.⁵ Pacientes com DRC também apresentam níveis elevados de aldosterona,⁶ importante deficiência de klotho, resistência à ação do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) e dano vascular. O envolvimento da aldosterona na CV foi claramente demonstrado quando camundongos depletados de klotho tratados com espironolactona mostraram aumento nas taxas de sobrevivência e diminuição da CV, sem alterar os níveis de calcitriol, FGF-23, cálcio e fósforo. Esse estudo demonstrou que mediadores de CV, como Pit-1, um transportador de fósforo dependente de sódio, TNF- α , proteína Cbfa-1/Runx2 (subunidade do fator de ligação 1 alfa/fator de transcrição 2) e fosfatase alcalina estavam presente em elevados níveis na aorta desses camundongos, e que os níveis transcripcionais diminuíram após tratamento com espironolactona.⁷ Estudos posteriores também relataram que a inibição de RM suprimiu a transformação osteogênica da CMLV aórtica em camundongos urêmicos.⁸

Recentemente, também foi demonstrado que a hiperfosfatemia aumenta a expressão de CYP11B2, uma enzima envolvida na síntese de aldosterona presente na CMLV humana. A deficiência ou inibição da ação dessa enzima inibe a via osteoindutiva e a calcificação causada pela hiperfosfatemia.⁹ Embora a quantidade de aldosterona produzida pelas CMLV seja baixa e não afete os níveis séricos, é suficiente, no entanto, para agir nos RM locais e desencadear estímulos osteogênicos.⁹

Como a CV é indiscutivelmente um marcador de desfechos cardiovasculares, é necessária a busca de

medidas que impeçam seu desenvolvimento ou atenuem sua progressão. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da espironolactona na progressão da CC em pacientes em diálise peritoneal (DP) e identificar os fatores envolvidos nessa progressão.

PACIENTES E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado na Divisão de Nefrologia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), entre novembro de 2014 e novembro de 2016, seguindo os princípios da Declaração de Helsinque, e foi aprovado pelo comitê de ética do IMIP. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado. Este estudo foi registrado em ClinicalTrials.gov (NCT03314493).

AMOSTRA

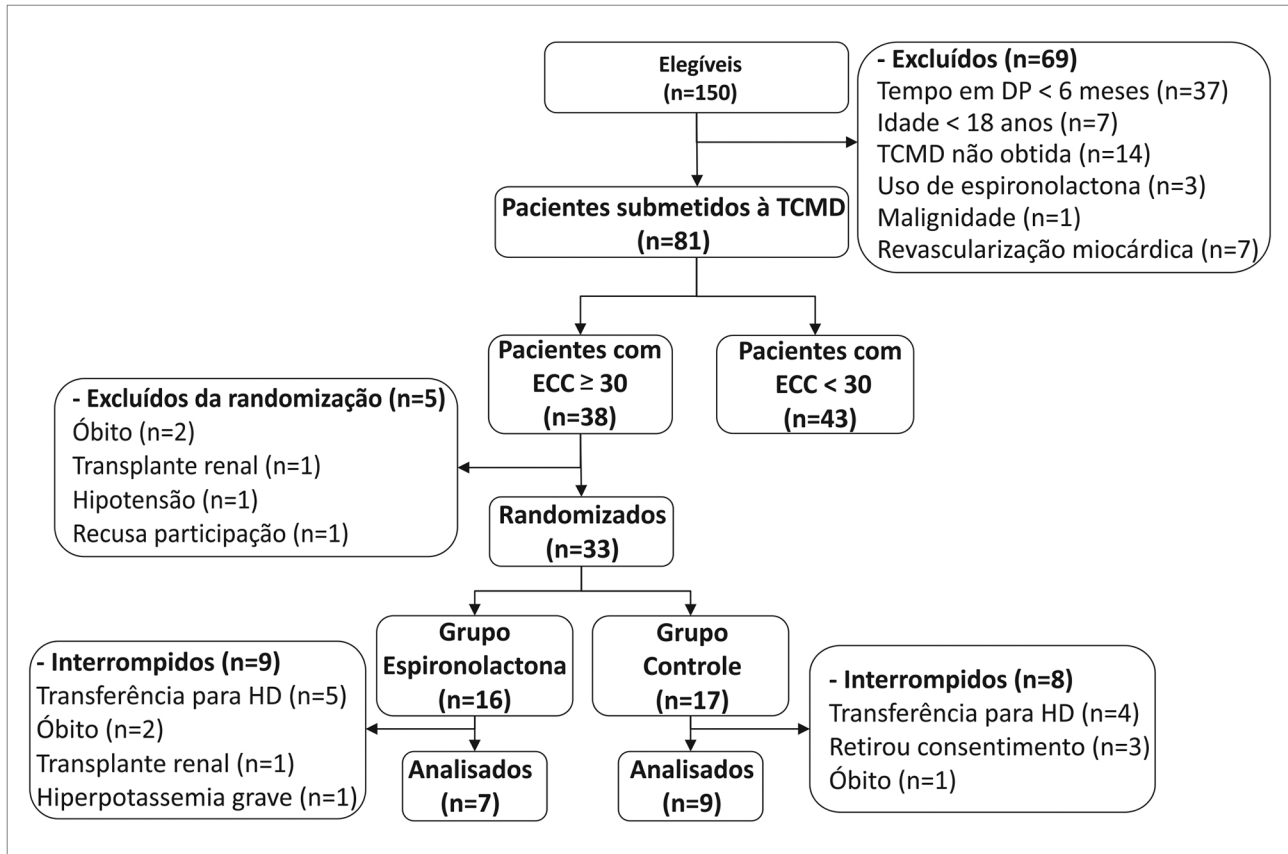
Pacientes com 18 anos ou mais de idade em DP por pelo menos 6 meses e com um ECC ≥ 30 foram elegíveis para o estudo. Os pacientes foram excluídos se tivessem tomado espironolactona até três meses antes do recrutamento, apresentassem hipotensão - definida como pressão arterial sistólica < 100 mmHg e/ou pressão arterial diastólica < 60 mmHg; se tivessem nos últimos três meses com potássio sérico médio > 6 mEq/L, neoplasias malignas relatadas ou doença hepática grave; submetidos à cirurgia cardíaca ou colocação de stent, apresentassem arritmia cardíaca ou estivessem grávidas.

No momento da inclusão no estudo, a maioria dos pacientes (82%) estava em DP automatizada e apenas 3 pacientes utilizavam dialisato com baixa concentração de cálcio (2,5 mEq/L), 1 no grupo espironolactona e 2 no grupo controle.

FORMATO DE ESTUDO

Este estudo foi prospectivo, randomizado, aberto, controlado, de um único centro. Cento e cinquenta pacientes foram avaliados, 81 dos quais foram submetidos a uma tomografia computadorizada com múltiplos detectores (MDCT). Trinta e oito (47%) pacientes apresentaram ECC ≥ 30 , enquanto 34 (53%) não foram considerados calcificados, com ECC < 30 . Trinta e três pacientes foram randomizados, na proporção de 1: 1, para espironolactona ou grupo controle (Figura 1). A randomização foi realizada através de uma lista gerada por "Alocação Aleatória" 1.0, em blocos de 20 e utilizando envelopes lacrados.

Figura 1. Recrutamento, randomização e seguimento dos pacientes do estudo. DP, diálise peritoneal; MDCT, tomografia computadorizada de múltiplos detectores; ECC, escore de cálcio coronariano; HD, hemodiálise.



INTERVENÇÃO

Os pacientes do grupo de tratamento receberam uma dose oral de 25 mg de espironolactona por dia durante 12 meses. Os pacientes do grupo controle não receberam placebo. Durante o acompanhamento, todos os pacientes foram avaliados mensalmente para investigar qualquer ocorrência clínica e passar por exames laboratoriais. Eles não foram submetidos a restrições dietéticas adicionais quanto ao potássio e continuaram a tomar sua medicação habitual, incluindo anti-hipertensivos que interferem no sistema renina-angiotensina-aldosterona, e medicamentos para e medicamentos para os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo, como quelantes de fósforo (carbonato de cálcio e sevelamer), calcitriol e calcimiméticos.

Hipercalemia, definida como potássio sérico > 6 mEq/L, hipotensão e ginecomastia, caracterizada como aumento das mamas com ou sem dor, foram considerados efeitos adversos da espironolactona e um ajuste da dose para 12,5 mg por dia foi indicado. Nos casos em que não houve melhora ou hipercalemia

grave (potássio sérico > 7 mEq/L), o indivíduo interrompeu o estudo. Outras perdas foram causadas pela retirada do consentimento, transferência para hemodiálise, transplante renal e morte.

EXAMES LABORATORIAIS

Os níveis de potássio, cálcio total, fósforo e albumina foram medidos no início e mensalmente usando um analisador Architect C8000 (Abbott, Abbott Park, Illinois, EUA). Fosfatase alcalina (arquiteto C8000), colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), triglicerídeos, proteína C reativa (CRP) e 25 (OH) vitamina D foram medidos no início e trimestralmente usando o Architect C8000 (Abbott, Abbott Park, Illinois, EUA), os níveis do paratormônio intacto (PTHi) foram determinados pelo método de quimiluminescência com um intervalo de referência de 12-65 pg/mL. Os níveis de aldosterona (método de ensaio imunoenzimático; faixa normal 2,5-31,5 ng/dl) e fetuína A (ELISA, cat # DY1184; R & D Systems, Inc. Minneapolis, MN, EUA; valor de

referência para voluntários sadios cat # DFTA00 473 $\pm 95 \mu / \text{mL}$) foram medidos no início e no final do estudo. O cálcio foi corrigido com albumina, de acordo com a seguinte fórmula: cálcio corrigido = cálcio medido + $[(4 - \text{albumina}) \times 0,8]$. Mulheres < 50 anos fizeram um teste de gravidez (β -HCG; método imunocromatográfico) antes da randomização.

AVALIAÇÃO DO ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO

Os pacientes foram submetidos a uma TCMD (Brilliance TM CT, Philips Medical Systems Nederland B.V.) no início e no final do período de observação. Estruturas com coeficientes de atenuação de mais de 130 unidades Hounsfield e área mínima de 1 mm^2 foram consideradas focos de calcificação. O ECC foi a soma de todas essas áreas, calculado pelo método de Agatston. As imagens foram analisadas usando o Extended Brilliance TM Workspace (Philips Healthcare Nederland B.V.) por um pesquisador experiente, sem conhecimento dos outros dados do estudo.

Com base no ECC inicial, os pacientes com escore ≥ 30 foram considerados portadores de CC. O valor de ≥ 30 foi utilizado porque a variabilidade interexame foi relatada como igual ou menor que 15%, com desvio padrão de 10%, e a capacidade de detectar a progressão da calcificação foi mais precisa em pacientes com escores intermediários a mais altos, pois o erro absoluto na mensuração do escore foi próximo das medidas em pacientes com escores baixos (1 a 30).¹⁰ A progressão absoluta do ECC foi calculada como a diferença entre o ECC inicial e final, e a progressão relativa como razão entre a progressão absoluta e o ECC inicial multiplicado por 100. A progressão foi considerada em pacientes com progressão relativa $> 15\%$ e não naqueles com progressão relativa de $\leq 15\%$.¹¹ A investigação dos fatores envolvidos na progressão do ECC foi realizada dividindo os pacientes em grupos progressor e não progressor.

OS RESULTADOS CLÍNICOS

O desfecho primário foi a mudança percentual no ECC desde o início até o final do estudo (progressão relativa). Os desfechos secundários incluíram a progressão absoluta, mudanças nos parâmetros laboratoriais ao longo dos 12 meses, frequência dos efeitos adversos da espironolactona, necessidade de reduzir a dose e causas para interromper o estudo.

TAMANHO DA AMOSTRA

Este estudo foi considerado preliminar e uma amostra de conveniência consecutiva foi obtida para pacientes com $\text{ECC} \geq 30$.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram expressas como média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis numéricas foram comparadas pelo teste-t de Student ou pelo teste de Mann-Whitney, dependendo da normalidade da distribuição, avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os testes de Fisher ou qui-quadrado foram usados para comparar variáveis qualitativas.

As características dos pacientes nos grupos espironolactona e controle foram comparadas para determinar o viés de seleção. Posteriormente, a progressão relativa do ECC nesses grupos foi comparada e ajustada para as características basais, que diferenciaram os grupos usando um modelo de regressão logística.

Uma análise comparativa foi realizada entre os parâmetros laboratoriais basais e aqueles após o período de 12 meses, tanto para os grupos espironolactona quanto o controle. O teste *t* de Student foi usado para amostras pareadas quando a variável preenchia as condições de normalidade, e o teste de Wilcoxon quando isso não acontecia.

Usamos o método ANOVA para medições repetidas (MANOVA) para avaliar a pressão arterial e todos os parâmetros laboratoriais, com exceção da fetuína-A e aldosterona, nos grupos espironolactona e controle, pelo período de 12 meses. Essa análise considerou a interação entre tratamento e tempo.

Uma análise comparativa das características basais e aquelas durante o seguimento foi realizada entre os pacientes progressores e não progressores, a fim de determinar os fatores associados à progressão do ECC.

O software utilizado para análise estatística foi o STATA 12.0. Todos os testes adotaram nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE NO INÍCIO DO ESTUDO

Dos 33 pacientes incluídos neste estudo, 16 concluíram o protocolo, sete no grupo espironolactona e nove no grupo controle (Figura 1). As características basais dos pacientes que completaram o estudo estão apresentadas na Tabela 1. Os grupos diferiram quanto ao tempo na DP, maior no grupo controle,

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS BASAIS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES

	Grupo Espironolactona (n=7)	Grupo Controle (n=9)	Valor p
Idade (anos)	69,7 ± 8,9	61,3 ± 8,6	0,077
Masculino, n (%)	3 (42,9%)	5 (55,6%)	0,614
Duração da diálise peritoneal (meses)	10 (6;24)	53 (33;72)	0,017
Etiologia da DRC (%)			0,662
Diabetes melito	71,4	33,3	
Hipertensão arterial	0	22,2	
Glomerulonefrite crônica	0	11,1	
Desconhecida	14,3	22,2	
Outro	14,3	11,1	
Volume urinário (mL/24h)	1000 (400;1800)	0 (0;500)	0,053
Pressão arterial sistólica (mmHg)	134,3 ± 18,1	124,4 ± 21,9	0,353
Pressão arterial diastólica (mmHg)	85,7 ± 7,9	76,7 ± 8,7	0,049
Escore de cálcio coronariano UA	359 (105;490)	422 (161;1125)	0,596
Comorbidades			
Tabagismo	3 (42,9)	4 (44,4)	0,949
Diabetes melito	5 (71,4)	3 (33,3)	0,157
Hipertensão arterial	7 (100)	8 (88,9)	0,562
Doença coronariana	2 (28,6)	0 (0)	0,175
Dislipidemia	4 (57,1)	5 (55,6)	0,671
Doença vascular periférica	0 (0)	0 (0)	-
Acidente vascular cerebral	0 (0)	0 (0)	-
Medicações, n (%)			
IECA/BRA	5 (71,4)	3 (33,3)	0,157
β-Bloqueador	4 (57,1)	4 (44,4)	0,5
Estatina	5 (71,4)	7 (77,8)	0,608
Furosemida	4 (57,1)	4 (44,4)	0,5
Ácido acetil salicílico	3(42,9)	2 (22,2)	0,365
Carbonato de cálcio	1 (14,3)	2 (22,2)	0,6
Sevelamer	2 (28,6)	5 (55,6)	0,286
Calcitriol	2 (28,6)	2 (22,2)	0,608
Cinacalcet	1 (14,3)	2 (22,2)	0,6
Colecalciferol	0 (0)	1 (11,1)	0,562
Parâmetros Laboratoriais			
Cálcio total (mg/dL)	9,8 ± 0,4	10,1 ± 1,1	0,489
Fósforo (mg/dL)	4,4 ± 1,1	4,1 ± 1,3	0,52
Fosfatase alcalina (UI/L)	93 (88;128)	75 (72;92)	0,633
Paratormônio intacto	237 (174;316)	250 (143;354)	0,906
25OH vitamina D (ng/mL)	18,4 ± 7,3	19,3 ± 5,7	0,805
Albumina (g/dL)	3,2 ± 0,3	3,6 ± 0,4	0,09
Proteína C-reativa (mg/dL)	6,6 (4,6;12,3)	2,8 (2;6,3)	0,157
Potássio (mEq/L)	4,7 ± 0,8	3,9 ± 0,5	0,035
Colesterol total (mg/dL)	186 ± 29,7	200,1 ± 32,4	0,386
Colesterol LDL (mg/dL)	108 ± 21,6	111,6 ± 27,2	0,813
Colesterol HDL (mg/dL)	35 ± 10,2	37,2 ± 12,4	0,721

CONTINUAÇÃO TABELA 1.

Triglicérides (mg/dL)	210 (106;305)	247 (184-295)	0,874
Fetuína-A (µg/mL)	180 (135;235)	191 (174;206)	0,711
Aldosterona (ng/dL)	21,5 (17;27,3)	34,7 (23,5;36,8)	0,223

Valores expressos como porcentagem, mediana (25° e 75° percentis), ou média ± DP. DRC: doença renal crônica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensinogênio; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade.

e pressão arterial diastólica e potássio sérico, ambos mais elevados no grupo da espironolactona.

Inicialmente, observou-se hipoalbuminemia em 50% dos pacientes, níveis elevados de PCR em 46,6% e níveis elevados de colesterol total, LDL e triglicérides de 37,5, 66,6 e 75%, respectivamente. Os níveis de PTHi foram inferiores a 150 pg/mL em 26,6% e superiores a 150 pg/mL em 66,6%. Apenas um paciente apresentou PTHi maior que 600 pg/mL.

INFLUÊNCIA DA ESPIRONOLACTONA NOS PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Não foram observadas diferenças nos parâmetros laboratoriais finais entre os grupos espironolactona e controle. No grupo controle, a albumina foi menor ($p = 0,007$) ao final do estudo. Os níveis de fetuína A aumentaram em ambos os grupos (Tabela 2).

A MANOVA demonstrou que apenas a albumina se comportou de maneira diferente durante o seguimento nos dois grupos, em termos de interação entre o tratamento e o tempo. Houve um aumento nos níveis séricos de pacientes no grupo espironolactona e uma diminuição no grupo controle ($p = 0,007$).

RESULTADOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS

Não houve diferença na progressão relativa entre os grupos espironolactona e controle, mesmo quando ajustados pelo tempo de DP, pressão arterial diastólica e potássio. Também não houve diferença na progressão absoluta. Houve aumento absoluto do ECC nos dois grupos (Tabela 3). A progressão do ECC ocorreu em 57,1 e 66,7% dos pacientes nos grupos espironolactona e controle, respectivamente.

Não houve diferença no comportamento do potássio entre os dois grupos na interação entre tratamento e tempo. Também não houve diferença nos episódios de hipercalemia entre os grupos, com quatro episódios entre os pacientes tratados e três no grupo controle. Apenas um paciente, do grupo espironolactona, interrompeu o estudo devido a hipercalemia grave. Um paciente de cada grupo desenvolveu hipotensão e não houve nenhum episódio de ginecomastia. Dois

pacientes no grupo de tratamento precisaram reduzir a dose de espironolactona para 12,5 mg por dia, um por causa da hipotensão e o outro por causa de hipercalemia. Ambos os pacientes concluíram o estudo.

Dezessete pacientes (51,5%) descontinuaram o estudo, nove no grupo espironolactona e oito no grupo controle. As razões para a descontinuação foram semelhantes (Figura 1). A peritonite não responsiva ao tratamento clínico foi uma causa significativa de transferência para hemodiálise. A frequência de peritonite foi maior no grupo espironolactona ($p = 0,026$). Dois pacientes no grupo espironolactona morreram de infarto agudo do miocárdio e um no grupo controle morreu de complicações infecciosas.

CARACTERÍSTICAS BASAIS E DE SEGUIMENTO DOS PACIENTES PROGRESSORES

Os pacientes nos grupos progressor e não progressor foram diferenciados pelos níveis de cálcio ($p = 0,001$) e LDL ($p = 0,009$), ambos os quais foram maiores no grupo progressor (Tabela 4). Em relação à média anual de exames laboratoriais (valores de seguimento), os pacientes progressores apresentaram níveis séricos de cálcio mais elevados ($p = 0,004$) e albumina inferior ($p = 0,006$) quando comparados aos não progressores (Tabela 4).

No início do estudo, 10% dos pacientes no grupo progressor tinham PTHi menor que 150 pg/mL e 80% maior que 150 pg/mL, com apenas um paciente neste grupo com PTHi maior que 600 pg/mL. No grupo não progressores, 40% dos pacientes apresentaram PTHi menor que 150 pg/mL, comparado com 60% com níveis superiores a 150 pg/mL e nenhum acima de 600 pg/mL.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a avaliar prospectivamente o efeito do uso da espironolactona na progressão da CC em pacientes submetidos à DP. O principal resultado foi a não atenuação da progressão do ECC com o uso da espironolactona.

TABELA 2 PARÂMETROS LABORATORIAIS BASAIS E FINAIS DOS PACIENTES DO ESTUDO

	Grupo espironolactona (n = 7)		Grupo controle (n = 9)	
	Basal	Final	Basal	Final
Cálcio total (mg/dL)	9,8 ± 0,4	9,7 ± 1,1	10,1 ± 1,1	9,7 ± 0,7
Fósforo (mg/dL)	4,4 ± 1,1	4,6 ± 0,9	4,1 ± 1,3	4 ± 1,5
Fosfatase alcalina (UI/L)	93 (88;128)	86 (51;128)	75 (72;92)	87 (61;108)
Paratormônio intacto (pg/mL)	237 (174;316)	28 (23;229)	250 (143;354)	179 (154;301)
25OH vitamina D (ng/mL)	18,4 ± 7,3	19,1 ± 7,8	19,3 ± 5,7	19,2 ± 6,1
Albumina (g/dL)	3,2 ± 0,3	3,5 ± 0,4	3,6 ± 0,4 ^b	3,4 ± 0,4
Proteína C-reativa (mg/dL)	6,6 (4,6;12,3)	3,1 (2,2;10,5)	2,8 (2;6,3)	2,4 (1,5;5,4)
Potássio (mEq/L)	4,7 ± 0,8	5 ± 0,9	3,9 ± 0,5	4,1 ± 0,9
Colesterol total (mg/dL)	186 ± 29,7	211 ± 66,9	200,1 ± 32,4	220,1 ± 46,6
Colesterol LDL (mg/dL)	108 ± 21,6	111,3 ± 55,6	111,6 ± 29,7	118,9 ± 35,2
Colesterol HDL (mg/dL)	35 ± 10,2	31,8 ± 7,4	37,2 ± 12,4	36,8 ± 14,4
Triglicerídeos (mg/dL)	210 (106;305)	208 (185;378)	247 (184;295)	206 (183;257)
Fetuína-A (µg/mL)	180 (135;235) ^a	363 (236;414)	191 (174;206) ^b	336 (274;360)
Aldosterona (ng/dL)	21,5 (17;27,3)	29,7 (22;64,6)	34,7 (23,5;36,8)	24 (18,1;29,5)

Valores expressos como mediana (percentis 25 e 75) e média ± DP. LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade. ^ap < 0,05 valores basais x finais do grupo espironolactona; ^bp < 0,05 basais x finais do grupo controle.

TABELA 3 PROGRESSÃO DO ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO

	Grupo Espironolactona (n = 7)	Grupo Controle (n = 9)	Valor p ^b	Valor p ^c
Escore de cálcio coronariano UA				
Basal				
Final	359 (105;490)	422 (161;1125)	0,596	
	385 (144;900)	932 (228;1323)	0,427	
Valor p ^a	0,042	0,011		
Progressão absoluta UA	26,2 (16;253,4)	77,3 (46,2;398,6)	0,27	0,824
Progressão relativa (%)	17,2 (4,2;84)	27,5 (14,1;43)	0,491	0,772

Valores expressos como mediana (percentis 25 e 75); ^acomparação intragrupo; ^bcomparação entre grupos; ^ccomparação entre grupos ajustada para a duração da diálise peritoneal, pressão arterial diastólica e potássio.

A DRC é um estado de hiperaldosteronismo, como observado em nossos pacientes. Estudos indicaram o benefício do uso de antagonistas de RM para desfechos cardiovasculares, tanto na população em geral quanto em pacientes com DRC.^{12,13} Além disso, demonstrou-se experimentalmente que o bloqueio de RM é capaz de modificar as vias envolvidas no desenvolvimento de CV.⁸ Essas observações levantam a seguinte questão: o benefício cardiovascular dos antagonistas de RM também está relacionado ao desenvolvimento e à progressão da CC?

O presente estudo não revelou nenhum benefício da inibição da ação da aldosterona na progressão da CC. De fato, na maioria dos pacientes, houve uma progressão substancial da CC. Não há estudos com

metodologias similares para comparar os resultados. Até o momento, apenas um estudo clínico avaliou o efeito da espironolactona na CV em pacientes em diálise. Nitta et al. demonstraram, após 3 anos de observação de 5 pacientes em hemodiálise, que o uso de espironolactona reduziu a calcificação aórtica. Este estudo, no entanto, não teve um grupo controle.¹⁴ Outro estudo, com o objetivo de avaliar o efeito da espironolactona na progressão do espessamento da camada íntima e média da carótida, observou, em 53 pacientes submetidos à hemodiálise, que a espironolactona reduziu a progressão.¹⁵

Semelhante a outros estudos,^{16,17} a CC mostrou-se prevalente em nossos pacientes, mesmo quando foram aplicados critérios de seleção limitantes. Pacientes

TABELA 4 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES POR PROGRESSÃO DO ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO

	Basal		Seguimento	
	Grupo Progressor n = 10	Grupo Não progressor n = 6	Grupo Progressor n = 10	Grupo Não progressor n = 6
Idade (anos)	66.9 ± 7.2	61.8 ± 12.5		
Masculino (%)	40	66.7		
Tempo em diálise peritoneal (meses)	30 (16;53)	24 (10;72)		
Comorbidades (%)				
Diabetes melito	50	50		
Hipertensão arterial	100	83.3		
Dislipidemia	40	83.3		
Tabagismo	60	50		
Pressão arterial sistólica (mmHg)	133 ± 18.9	121.7 ± 22.3		
Pressão arterial diastólica (mmHg)	81 ± 8.7	80 ± 10.9		
Escore de cálcio coronariano UA	333 (120;925)	367 (85;1125)	595 (227;1323)	388 (94;1119)
Parâmetros laboratoriais				
Cálcio total (mg/dL)	10.4 ± 0.6 ^a	9.2 ± 0.4	9.7 ± 0.5 ^b	9 ± 0.3
Fósforo (mg/dL)	4.4 ± 1	4 ± 1.5	4 ± 0.8	4 ± 1.3
Fosfatase alcalina (IU/L)	91.5 (75;104)	82.5 (72;127)	88 (62;122)	74 (64;87)
Paratormônio intacto (pg/mL)	253 (194;421)	143 (137;280)	218 (173;347)	175 (101;273)
25OH vitamina D (ng/mL)	17.6 ± 3.9	21.4 ± 8.8	19.6 ± 7.3	25.8 ± 8.4
Albumina (g/dL)	3.35 ± 0.3	3.58 ± 0.54	3.3 ± 0.3 ^b	3.7 ± 0.1
Proteína C-reativa (mg/dL)	5.4 (2.8;7.6)	2 (1.8;7)	3.5 (2.9-10)	4 (2.2;6.3)
Potássio (mEq/L)	4.16 ± 0.74	4.6 ± 0.83	4.2 ± 0.8	4.5 ± 0.7
Colesterol total (mg/dL)	197 ± 28.5	188.8 ± 37.2	208 ± 40.9	173 ± 31.2
Colesterol LDL (mg/dL)	119.6 ± 17.6 ^a	81.7 ± 18	119.8 ± 27.3	75.1 ± 16.8
Colesterol HDL (mg/dL)	37.1 ± 13.1	34.8 ± 7.1	35.4 ± 13.0	36.4 ± 4.4
Triglicerídeos (mg/dL)	188 (119;295)	257 (210;447)	200 (176;211)	176 (162;219)
Fetúina-A (µg/mL)	194 (160;229)	178 (174;206)	320 (219;385)	384 (274;372)

Valores expressos em porcentagem, mediana (percentis 25 e 75), ou média ± DP. Os valores do seguimento são as médias de todas as dosagens para cada parâmetro durante o estudo. Os valores do escore de cálcio coronariano e fetúina-A são para doze meses. ^ap<0.05 grupo progressor vs. grupo não progressor - valores basais; ^bp<0.05 grupo progressor vs. grupo não progressor no seguimento.

com DRC são propensos à doença cardiovascular, uma vez que a prevalência de diabetes melito, hipertensão e dislipidemia é alta nessa população. De fato, a principal causa de DRC em nossos pacientes foi o diabetes, e a maioria apresentava hipertensão, dislipidemia e era idosa. Essas comorbidades, idade avançada, maior tempo de diálise e distúrbios do metabolismo mineral e ósseo estão associados ao desenvolvimento e à progressão da CC.¹⁷⁻¹⁹

Avaliamos a influência do uso de espironolactona em vários parâmetros clínicos e laboratoriais envolvidos na CV e analisamos a associação entre estes e a progressão da CC. Dada a relação bidirecional entre a aldosterona e o paratormônio, caracterizada pela estimulação mútua da síntese de ambos os

hormônios,²⁰⁻²² mudanças nos níveis de PTHi poderiam ter ocorrido como resultado da administração de espironolactona. No entanto, nenhuma alteração foi demonstrada nos níveis séricos de PTHi, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina ou 25 (OH) vitamina D com o uso de espironolactona. Nitta et al. não observaram qualquer alteração nos níveis séricos de PTHi ou no produto cálcio x fósforo com a espironolactona.¹⁴ Vukusich et al. também não detectaram alterações nos níveis de cálcio, fósforo ou PTHi resultantes do uso dessa droga.¹⁵ O estudo EPATH, que avaliou o efeito da eplerenona, um antagonista seletivo de RM nos níveis séricos de PTHi em pacientes com hiperparatireoidismo primário, não encontrou mudança nos níveis desse hormônio.²³

O presente estudo demonstrou que o metabolismo mineral desempenhou um papel significativo na progressão da CC, como já foi bem estabelecido por outros estudos.^{18,24} De fato, os níveis séricos de cálcio permaneceram mais elevados nos pacientes que progrediram a CC. Inicialmente, os níveis de PTHi dos pacientes estavam dentro de uma faixa considerada adequada para diálise.²⁵ Distúrbios de remodelação óssea, tanto doença óssea adinâmica quanto hiperparatireoidismo secundário, estão fortemente associados à CV.^{26,27} Como não foi realizada biópsia óssea, não foi possível avaliar o papel destes distúrbios na progressão da CC.

Inflamação, desnutrição e estresse oxidativo contribuem para a alta prevalência de doença cardiovascular em pacientes em diálise.²⁸ A inflamação, medida pela PCR, está associada à progressão da CV nesses pacientes.^{29,30} A aldosterona também tem sido implicada como causa de inflamação e fibrose, por ação genômica e não genômica.^{31,32} Tatsumoto et al. demonstraram que a espironolactona reduz os níveis séricos de TNF- α , inibindo assim as vias inflamatórias e ajudando a retardar a progressão da CV em ratos urêmicos.⁸ Nitta et al. demonstraram que o tratamento com espironolactona associou-se à redução da calcificação aórtica e a menores níveis de marcadores inflamatórios, como a osteopontina.¹⁴ Embora os pacientes em nosso estudo apresentassem inflamação, não foi possível demonstrar o efeito anti-inflamatório da espironolactona, como observado através dos níveis séricos de PCR no final do estudo. A albumina sérica é um marcador do estado nutricional, assim como uma proteína de inflamação de fase aguda. Os altos níveis de PCR e a hipoalbuminemia presentes em nossos pacientes podem refletir a presença de desnutrição-inflamação-aterosclerose (síndrome MIA), pois esses pacientes apresentavam CC que progrediram significativamente em um calcificações que progrediram significativamente em um curto período de tempo. Essas observações são corroboradas pelo fato de que os níveis de albumina dos pacientes progressores foram significativamente menores do que os do grupo não progressor durante todo o período de seguimento. Outros autores relataram que pacientes com calcificação, incluindo aqueles em DP, têm níveis de albumina mais baixos do que aqueles sem calcificação.^{33,34} A espironolactona aumentou o nível sérico de albumina no grupo de tratamento, o que pode refletir um efeito benéfico do bloqueio de RM sobre o estado inflamatório.

A fetuína A é um potente inibidor circulante da calcificação, e seus níveis séricos são menores em pacientes em diálise, correlacionando-se negativamente com o ECC, e se tornando um preditor de mortalidade.^{35,36} Examinando a síndrome MIA em pacientes em DP, Wang et al. relataram que quando a fetuína-A foi estratificada em tercís, os níveis de PCR foram maiores nos tercís inferiores, demonstrando o papel da fetuína-A como marcador inflamatório.³⁶ Os baixos níveis séricos de fetuína-A em nossos pacientes corroboram ainda mais a presença de síndrome de MIA. O uso de espironolactona não causou nenhuma diferença nos níveis séricos de fetuína-A entre os grupos de tratamento e controle.

A dislipidemia é um fator de risco clássico para doença cardiovascular, e está associada à CV.^{17,37} A inibição de RM não alterou os níveis séricos de marcadores lipídicos, mas confirmou-se a influência da dislipidemia na progressão da CC.

Houve uma perda significativa de pacientes durante o seguimento, e isso influenciou muito os resultados e representou uma limitação significativa do presente estudo. A principal causa disso foi a transferência para hemodiálise, que na maioria dos casos foi devido à peritonite não responsiva ao tratamento. Uma maior frequência de peritonite foi encontrada em pacientes tratados com espironolactona, mas isso parece ser um resultado incidental, uma vez que não há justificativa para tal achado na literatura.³⁸⁻⁴⁰ O efeito colateral mais temido da espironolactona é a hipercalemia. A aldosterona aumenta a excreção renal de potássio e, portanto, os pacientes em diálise com débito urinário podem desenvolver hipercalemia ao usar antagonistas de RM. Ensaio clínico utilizando espironolactona em pacientes em DP, usando diferentes definições de hipercalemia, foram incluídos em uma recente revisão sistemática/metanálise para avaliar a segurança e eficácia do uso de antagonistas de RM em diálise, que mostrou que o uso de antagonistas de RM foi significativamente associado à hipercalemia.⁴¹ O presente estudo não observou diferença significativa no potássio sérico ao longo do tempo entre o grupo de tratamento e os pacientes controle. Também não houve diferença entre esses pacientes em relação aos episódios de hipercalemia, embora um episódio grave de hipercalemia tenha ocorrido no grupo espironolactona. Nosso estudo não demonstrou nenhuma alteração distinta na pressão arterial relacionada à espironolactona. Outros estudos produziram vários resultados para a pressão arterial,

embora com observações mais favoráveis à redução dos níveis de pressão.⁴¹ A ginecomastia, considerada um efeito antiandrogênico da espironolactona, não foi encontrada em nenhum dos pacientes. Apesar do pequeno tamanho da amostra, em termos gerais, o uso de espironolactona foi considerado seguro. Dois pacientes necessitaram de uma redução na dosagem para 12,5mg por dia e concluíram o estudo. Deve-se ressaltar que uma dose de 12,5 mg por dia inibe RM, como mostrado em outros estudos.^{12,42}

O presente estudo apresentou limitações significativas: o baixo número de participantes, o elevado número de perdas durante o seguimento, o curto período de observação e o fato de não ser duplo-cego. Deve, portanto, ser considerado um estudo preliminar, para ser continuado ou seguido por outros que utilizem metodologias mais apropriadas, para verificar se o bloqueio de RM ajuda a atenuar a progressão da CV.

Em resumo, este estudo demonstrou que a CC é altamente prevalente e tem uma alta taxa de progressão em pacientes com DP. Devido às limitações, não é possível tirar conclusões sobre o efeito da espironolactona na progressão da CC nessa população. Além disso, mostramos que, mesmo em pacientes em diálise com diurese residual, o uso de espironolactona é viável, embora o potássio sérico precise ser controlado. O presente estudo destacou a necessidade de monitorização contínua dos fatores de risco da CV, tais como distúrbios do metabolismo mineral e ósseo, dislipidemia e inflamação.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer Brian S. Honeyball pela ajuda com o idioma inglês, e a Ulisses Montarroyos e José Natal Figueiroa pela análise estatística. Este trabalho recebeu apoio da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE, outorga APQ-351-4.01 / 11).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Ana Paula Santana Gueiros, José Edevanilson de Barros Gueiros, Karina Tavares Nóbrega, Eveline Barros Calado, Marina Cadena da Matta, Leuridan Cavalcante Torres, Alex Sandro Rolland Souza, Dulce Elena Casarini, Aluizio Barbosa de Carvalho contribuíram substancialmente na concepção ou desenho do trabalho; coleta, análise ou interpretação dos dados; redação do trabalho ou na sua revisão crítica; aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial Calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38:938-42.
- London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731-40.
- Williams JS. Evolving research in nongenomic actions of aldosterone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:198-203.
- Wu SY, Yu YR, Cai Y, Jia LX, Wang X, Xiao CS, et al. Endogenous aldosterone is involved in vascular calcification in rat. *Exp Biol Med (Maywood)* 2012;237:31-7.
- Fischer SS, Kempe DS, Leibrock CB, Rexhepaj R, Siraskar B, Boini KM, et al. Hyperaldosteronism in Klotho-deficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299:F1171-7.
- Hené RJ, Boer P, Koomans HA, Mees EJ. Plasma aldosterone concentration in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982;21:98-101.
- Voelkl J, Alesutan I, Leibrock CB, Quintanilla-Martinez L, Kuhn V, Feger M, et al. Spironolactone ameliorates PIT1-dependent vascular osteoinduction in klotho-hypomorphic mice. *J Clin Invest* 2013;123:812-22.
- Tatsumoto N, Yamada S, Tokumoto M, Eriguchi M, Noguchi H, Torisu K, et al. Spironolactone ameliorates arterial medial calcification in uremic rats: the role of mineralocorticoid receptor signaling in vascular calcification. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;309:F967-79.
- Alesutan I, Voelkl J, Feger M, Kratschmar DV, Castor T, Mía S, et al. Involvement of vascular aldosterone synthase in phosphate-induced osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells. *Sci Rep* 2017;7:2059.
- Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al.; American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/AHA 2007 Clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: A report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007;23:378-402.
- Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1272-7.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, Arihara K, Sugiyama T, Ohmura H, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:528-36.
- Nitta K, Akiba T, Nihei H. Aldosterone blockade and vascular calcification in hemodialysis patients. *Am J Med* 2003;115:250.

15. Vukusich A, Kunstmann S, Varela C, Gainza D, Bravo S, Sepulveda D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of spironolactone on carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1380-7.
16. Stompór T, Pasowicz M, Sulłowicz W, Dembińska-Kieć A, Jan-da K, Wójcik K, et al. An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:203-11.
17. Ammirati AL, Dalboni MA, Cendorologo M, Draibe SA, Santos RD, Miname M, et al. The progression and impact of vascular calcification in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007;3:340-6.
18. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:695-701.
19. Barreto DV, Barreto FC, Carvalho AB, Cuppari L, Cendoroglo M, Draibe SA, et al. Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int* 2005;67:1576-82.
20. Isales CM, Barrett PQ, Brines M, Bollag W, Rasmussen H. Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell. *Endocrinology* 1991;129:489-95.
21. Olgaard K, Lewin E, Bro S, Daugaard H, Egjford M, Pless V. Enhancement of the stimulatory effect of calcium on aldosterone secretion by parathyroid hormone. *Miner Electrol Metabol* 1994;20:309-14.
22. Rosenberg J, Pines M, Hurwitz S. Response of adrenal cells to parathyroid hormone stimulation. *J Endocrinol* 1987;112:431-7.
23. Tomaschitz A, Verheyen N, Meinitzer A, Pieske B, Belyavskiy E, Brussee H, et al. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from EPATH randomized, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2016;34:1347-56.
24. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
25. KDIGO clinical practice guideline for diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2017;7:S1-S59.
26. Barreto DV, Barreto FC, Carvalho AB, Cuppari L, Draibe SA, Dalboni MA, et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcifications in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2008;52:1139-50.
27. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, Gracioli RG, Neves CL, Magalhães AO, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007;71:1262-70.
28. Turkmen K, Kayikcioglu H, Ozbeck O, Solak Y, Kayrak M, Samur C, et al. The relationship between epicardial adipose tissue and malnutrition, inflammation, atherosclerosis/calcification syndrome in ESRD patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1920-5.
29. Jung HH, Kim SW, Ham H. Inflammation, mineral metabolism and progressive coronary artery calcification in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1915-20.
30. Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R, Komatsu H, Tatsumoto M, Sato Y, et al. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2032-7.
31. Nagase M. Activation of the aldosterone/mineralocorticoid receptor system in chronic kidney disease and metabolic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2010;14:303-14.
32. Rocha R, Rudolph AE, Friedish GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blome EA, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1802-10.
33. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:159-68.
34. Lee MJ, Shin DH, Kim SJ, Oh HJ, Yoo DE, Ko KI, et al. Progression of aortic arch calcification over 1 year is an independent predictor of mortality in incident peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2012;7:e48793.
35. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Böhm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361:827-33.
36. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1676-85.
37. Allison MA, Wright CM. A comparison of HDL and LDL cholesterol for prevalent coronary calcification. *Int J Cardiol* 2004;95:55-60.
38. Lin C, Zhang Q, Zhang H, Lin A. Long-term effects of low dose spironolactone on chronic dialysis patients: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:121-8.
39. Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Tamai H, Hiramatsu T, Ohashi H, et al.; Nagoya Spiro Study Group. Long-term effects of spironolactone in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1094-102.
40. Yongsiri S, Thammakumpee J, Prongnamchai S, Tengpraetnakorn P, Chueansuwan R, Tangjaturonrasme S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of spironolactone for hypokalemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2015;19:81-6.
41. Quach K, Ltvyn L, Baigent C, Bueti J, Garg AX, Hawley C, et al. The safety and efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in patients who require dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68:591-8.
42. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.