

# EIXO RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA: BASES FISIOLÓGICAS E FISIOPATOLÓGICAS

---

ANTONIO F. SANJULIANI

MARCIA R. S. G. TORRES

LIVIA N. PAULA

FABIANA B. BASSAN

---

## RESUMO

O sistema renina-angiotensina tem sido reconhecido como um importante regulador da pressão arterial e da homeostase eletrolítica renal. A visão clássica do sistema renina-angiotensina consistia na renina circulante atuando sobre o angiotensinogênio para produzir angiotensina I que seria convertida em angiotensina II através da enzima conversora da angiotensina. A angiotensina II ainda era considerada como principal componente hipertensor desse sistema, mas acreditava-se que ela atuasse apenas como um hormônio circulante via receptores AT1 e AT2. Entretanto, o sistema renina-angiotensina também tem sido identificado localmente em inúmeros órgãos e, mais recentemente, novas evidências têm mostrado a presença desse sistema intracelular. Outros peptídeos do sistema renina-angiotensina têm sido identificados e parecem ter ações biológicas como a angiotensina III, angiotensina IV e a angiotensina 1-7, que atua através dos receptores Mas. A descoberta de outra enzima conversora da angiotensina (ECA2) e dos receptores de renina acrescentou mais um complemento para esse novo cenário. Esses novos achados sugerem que o sistema

renina-angiotensina pode ser um sistema regulatório duplo e independente, sanguíneo e tecidual. Assim o sistema renina-angiotensina regula muito mais funções fisiológicas do que acreditávamos previamente.

**PALAVRAS-CHAVES:** *Renina; Angiotensina; Aldosterona; Enzima conversora da angiotensina; Envelhecimento.*

## INTRODUÇÃO

As pesquisas sobre as ações do sistema renina-angiotensina (SRA) nos trazem sólidas informações sobre como esse sistema é capaz de contribuir, de forma expressiva, na homeostase hidroeletrolítica, no controle da pressão arterial (PA), na regulação de processos metabólicos, na modulação do crescimento e da proliferação celular de vários tecidos. Assim, a capacidade desse sistema de se adaptar ou contribuir para uma doença está intimamente relacionada ao seu envolvimento em processos tanto fisiológicos como fisiopatológicos<sup>1</sup>. Cada vez mais, a hiperatividade do SRA tem sido relacionada à gênese de várias doenças como a hipertensão arterial (HA), o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca congestiva, as arritmias cardíacas, o

diabetes *mellitus*, a insuficiência renal crônica e o acidente vascular encefálico<sup>1</sup>.

Novos componentes do SRA ainda estão sendo revelados. O clássico SRA tem início na ação de uma renina circulante atuando sobre o angiotensinogênio para produzir a angiotensina (Ang) I que é convertida em angiotensina II (Ang II) através da enzima conversora da angiotensina (ECA)<sup>1</sup>. Acreditava-se que a Ang II, ainda o principal componente efetor do SRA, atuava somente como um hormônio circulante via receptores AT1 e AT2<sup>2</sup>. Uma revisão de conceitos emergiu após a demonstração de que tanto a renina como o angiotensinogênio estão presentes em inúmeros tecidos como os vasos sanguíneos, o cérebro, o coração, os rins, as adrenais e os órgãos reprodutores<sup>2</sup>. Esses achados sugerem que o SRA é composto por um duplo e independente sistema regulatório circulante e tecidual. Entretanto, essa divisão sob a ótica funcional pode gerar alguma confusão, uma vez que pode existir a possibilidade da captação de componentes circulantes pelos tecidos e também a liberação de peptídeos gerados nos tecidos para a circulação. Atualmente, um SRA mais complexo tem sido revelado com o avanço de novas ferramentas genéticas e moleculares, inclusive alguns estudos têm sugerido a presença de um SRA intracelular (sistema hormonal intracrino)<sup>2</sup>.

Outros componentes do SRA, com funções biológicas, têm sido identificados: a angiotensina 2-8, um heptapeptídeo (Ang III), parece ter funções semelhantes à Ang II<sup>1</sup>. A angiotensina 3-8, um hexapeptídeo (Ang IV), provavelmente exerce suas ações via receptores amino-peptidase regulada pela insulina. Finalmente, a angiotensina 1-7 (Ang 1-7) atua via receptores “Mas” e apresenta efeitos vasodiladores e anti-hipertensivos, com características contrarreguladoras das ações da Ang II<sup>3</sup>. A descoberta de uma nova enzima conversora da angiotensina, a ECA2, foi um importante complemento para esse cenário, assim como a recente descoberta dos receptores de renina que nos trouxeram uma visão extremamente complexa do SRA<sup>4</sup>.

A importância do SRA nas doenças cardiovasculares também tem sido demonstrada por inúmeros ensaios clínicos, através da ini-

ciação da ECA ou do bloqueio dos receptores AT1 e uma nova expectativa com a introdução dos bloqueadores de renina. Assim, o SRA parece regular mais e diferentes funções fisiológicas que se pensava anteriormente.

#### PRINCIPAIS COMPONENTES DO SRA

A renina, o angiotensinogênio, a ECA, a ECA2, as angiotensinas e os receptores que fazem a mediação das ações das angiotensinas são os principais componentes do SRA. A renina, uma protease produzida exclusivamente pelas células justaglomerulares dos rins, hidrolisa o angiotensinogênio, um substrato de renina produzido pelo fígado, para Ang I, um decapeptídeo, que é convertido pela ECA para o octapeptídeo Ang II<sup>1</sup>. Além da ECA, outra protease, a quimase, pode proporcionar uma via alternativa para conversão da Ang I para Ang II. Também tem sido descrito que a partir da Ang I ou da Ang II, outros metabólitos como a Ang III, Ang IV e Ang 1-7 podem ser gerados (Fig. 1)<sup>1</sup>. A interação da Ang II com os receptores AT1 ativa numerosos processos celulares induzindo a vasoconstrição, a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), a inflamação vascular, o remodelamento cardíaco e vascular e a produção de aldosterona que contribuem não somente para a gênese da HA, mas também para acelerar os danos nos chamados “órgãos-alvo”<sup>1</sup>.

#### AÇÕES DA RENINA E PRÓ-RENINA MEDIADAS POR RECEPTORES

Na visão clássica do SRA, a pró-renina era considerada uma precursora inativa da renina, e cuja função atribuída a ela renina, era unicamente gerar a Ang I através da biodegradação do angiotensinogênio. Novos conceitos, entretanto, apontam efeitos tóxicos tanto da renina como da pró-renina no coração e nos rins.

A pró-renina, em seu estado original, é inativa pelo fato da estrutura da sua cadeia de aminoácidos ser fechada e, consequentemente, impedir a fixação do angiotensinogênio. Nos rins, a pró-renina inativa é convertida em renina ativa através da quebra enzimática desses aminoácidos que estavam fechados<sup>5</sup>.

Por outro lado, quando a pró-renina circulante fixa-se ao receptor de pró-renina/renina no coração e rins, a cadeia de aminoácidos da pró-renina é aberta, mas não quebrada; há, então, a ativação total da pró-renina. Esse processo não enzimático de ativação da pró-renina resulta em aumento na produção de fator de crescimento tumoral  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) induzindo deposição de colágeno e fibrose<sup>5</sup>.

Interessantemente, todo esse processo mediado pelos receptores independe da geração de Ang II e, consequentemente, não é afetado pelos inibidores da ECA ou mesmo pelos bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina (BRAs)<sup>6</sup>. Há, também, a possibilidade desses hipotensores induzirem o aumento da pró-renina e da renina podendo contrapor o efeito cardioprotetor proporcionados pela redução da atividade dos receptores AT1<sup>6</sup>. Esse aumento reativo da pró-renina e da renina também tem sido observado com a utilização do inibidor direto da renina, o aliskireno, o bloqueio direto da renina pode reduzir a sua capacidade de degradar o angiotensinogênio e gerar Ang I, mas não inibe a sinalização pró-fibrose induzida pelo receptor de renina/pró-renina<sup>7</sup>.

Os níveis circulantes da pró-renina são, aproximadamente, 100 vezes maiores que os da renina, e a ativação dos receptores da pró-renina pode ser um importante meca-

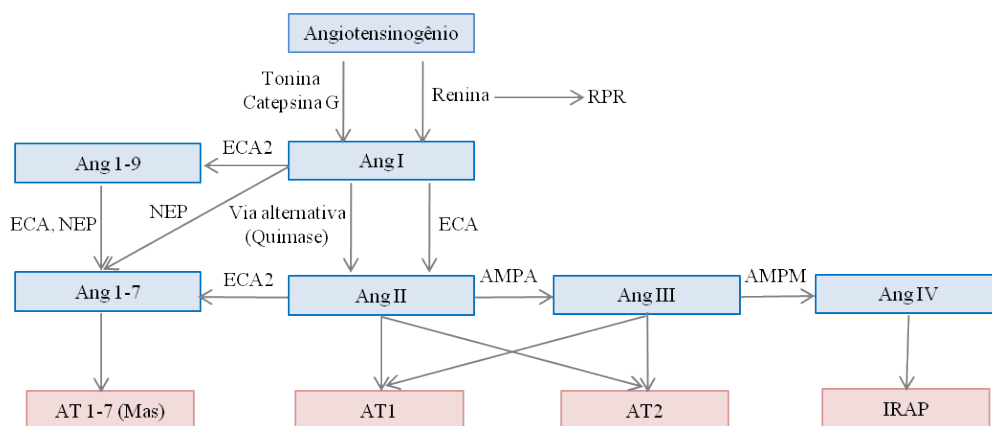
nismo para a gênese da HA, assim como a pró-renina pode vir a ser um novo biomarcador para as complicações vasculares da HA e do diabetes<sup>6</sup>.

## AÇÕES ESTABELECIDAS DA

### ANGIOTENSINA II

A Ang II é o principal peptídeo efetor do SRA e exerce suas ações via receptores AT1 e AT2, que parecem mediar ações opostas, enquanto os receptores AT1 mediam ações com consequências potencialmente deletérias, se não forem apropriadamente contrabalanceados, os receptores AT2 parecem induzir ações protetoras, embora de relevância clínica ainda não totalmente esclarecida<sup>1</sup>.

A Ang II é a maior reguladora do equilíbrio hemodinâmico e da homeostase de líquidos e do sódio e também participa, de forma importante, no crescimento celular e do processo de remodelamento cardiovascular<sup>1</sup>. Assim, os receptores AT1, encontrados de forma abundante nos vasos, rins, coração, fígado e cérebro mediam a vasoconstrição, a sede, a liberação de vasopressina e aldosterona, a fibrose, o crescimento e a migração celular (Fig. 2)<sup>1</sup>. Mais recentemente, foi descrito que a Ang II pode ser responsável pela geração de radicais oxidativos e estar envolvida no processo de inflamação, aterosclerose e envelhecimento vascular (Fig. 2). O receptor



**FIGURA 1: O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EXPANDIDO. PRINCIPAIS VIAS DE FORMAÇÃO DAS ANGIOTENSINAS. RPR, RECEPTOR DE RENINA/PRÓ-RENINA; ECA, ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA; ECA2, ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA 2; NEP, ENDOPEPTIDASE NEUTRA; AMPA, AMINOPEPTIDASE A; AMPM, AMINOPEPTIDASE M; ANG, ANGIOTENSINA; MAS, RECEPTOR PARA ANGIOTENSINA 1-7; AT1, RECEPTOR TIPO 1 PARA ANGIOTENSINA; AT2, RECEPTOR TIPO 2 PARA ANGIOTENSINA; IRAP, AMINOPEPTIDASE REGULADA PELA INSULINA.**

AT2 induz a vasodilatação, liberação de óxido nítrico e parece inibir o crescimento celular<sup>1</sup>.

### NOVAS AÇÕES DA ANGIOTENSINA II MEDIADAS PELOS RECEPTORES AT1 E AT2

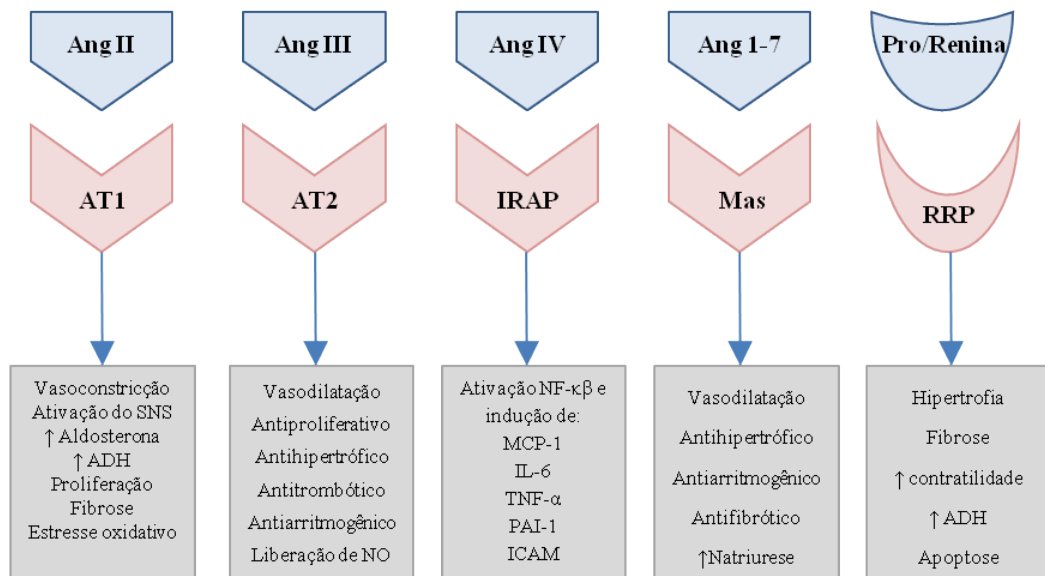
Estudos experimentais em ratos mostram que a infusão de Ang II causa redução da adiponectina, aparentemente, via receptor AT1<sup>8</sup>. A supressão da adiponectina pode representar o mecanismo pelo qual a Ang II induziria a intolerância à glicose. Outras ações metabólicas da Ang II incluem a modulação pró-inflamatória, o aumento da secreção de insulina, a apoptose da célula  $\beta$ , a redução da gliconeogênese e aumento na concentração dos triglicerídeos plasmáticos<sup>8</sup>.

Os receptores de Ang II são encontrados, mais amplamente, no feto e no período neonatal, sendo encontrados em adultos apenas na medula adrenal, útero, ovários, endotélio vascular e algumas regiões específicas do cérebro<sup>9</sup>. Os receptores AT2 são gerados para mediar efeitos opostos e contrapor aqueles mediados pelos receptores AT1, promovendo, então, vasodilatação, liberação de óxido nítri-

co e bradicinina, e inibição do crescimento e da proliferação celular (Fig. 2)<sup>1</sup>. Entretanto, em alguns modelos animais, as consequências da estimulação dos receptores AT2 podem induzir um estado pró-fibrótico<sup>10</sup>. A despeito dos resultados promissores dos estudos experimentais fortemente sugerirem ações benéficas do estímulo dos receptores AT2, o resultado clínico final tem sido pobre<sup>1</sup>. Também parece não haver nenhuma evidência clínica relevante capaz de demonstrar que a estimulação do receptor AT2 pela Ang II, após a utilização dos BRAs, seja benéfica<sup>1</sup>.

### ANGIOTENSINA III (2-8 HEPTAPEPTÍDEO)

Identificada a partir do início da década de 70 e conhecida por causar vasoconstricção e liberação de aldosterona, a Ang III é gerada a partir da Ang II através da aminopeptidase A (Fig. 1)<sup>1</sup> e exerce suas ações de forma muito semelhante à Ang II, via receptores AT1 e AT2. Enquanto a Ang II é considerada o principal efector do SRA, a Ang III pode mediar, via receptores AT1, ações que podem ser consideradas mais importantes que as da Ang II,



**FIGURA 2: REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS PRINCIPAIS EFEITOS DAS ANGIOTENSINAS E DA RENINA/PRÓ-RENINA, MEDIADA POR SEUS RESPECTIVOS RECEPTORES. ANG, ANGIOTENSINA; AT1, RECEPTOR AT1; AT2, RECEPTOR AT2; IRAP, RECEPTOR AMINOPEPTIDASE REGULADO PELA INSULINA; MAS, RECEPTOR MAS; RRP, RECEPTOR INSULINA/PRO-INSULINA; ADH, HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO; NO, ÓXIDO NÍTRICO; NF- $\kappa$ B, FATOR NUCLEAR KAPPA-BETA; MCP, PROTEÍNA QUIMIOATRAATIVA DE MONÓCITOS; IL-6, INTERLEUCINA-6; PAI-1, INIBIDOR DO ATIVADOR DO PLASMINOGÊNIO; TNF- $\alpha$ , FATOR DE NECROSE TUMORAL- $\alpha$ ; ICAM-1, MOLÉCULA DE ADESÃO INTERCELULAR-1.**

como por exemplo, o estímulo para liberação da vasopressina<sup>11</sup>.

Estudos experimentais em cães mostraram que a infusão sistêmica de Ang II ou Ang III produz, com doses equivalentes, efeitos semelhantes sobre a PA, a secreção de aldosterona, a excreção de sódio e a atividade plasmática de renina. Entretanto, o *clearance* metabólico da Ang III foi cinco vezes superior ao da Ang II, ratificando que a Ang II tem papel dominante como efetor no SRA circulante<sup>12</sup>.

#### ANGIOTENSINA IV (3-8 HEXAPEPTÍDEO)

Conforme mostra a Figura 1, a Ang IV pode ser gerada a partir da Ang III através da aminopeptidase M. Esse peptídeo biologicamente ativo tem despertado grande interesse após a descoberta dos receptores aminopeptidases regulados pela insulina (IRAP) que são um sítio de ligação e um provável receptor (AT4) da Ang IV<sup>13</sup>. As ações da Ang IV mediadas pelo IRAP (Fig. 2) incluem vasodilatação renal; aumento da expressão do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), da interleucina-6, das moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e do fator de necrose tumoral  $\alpha$ <sup>13</sup>. Alguns estudos sugerem, também, a importância da Ang IV na regulação de funções cognitivas, do metabolismo renal, do crescimento de fibroblastos cardíacos, da célula endotelial e da célula da musculatura lisa dos vasos, podendo ter um importante papel na fisiopatologia das doenças cardiovasculares<sup>1</sup>.

#### ANGIOTENSINA 1-7 HEPTAPEPTÍDEO E RECEPTOR MAS

Durante vários anos, acreditava-se que a Ang 1-7 era desprovida de ações biológicas, sendo sua importância apenas enfatizada após a descoberta da ECA<sup>2</sup>. Essa enzima, ECA<sup>2</sup>, é capaz de gerar Ang 1-7 a partir da Ang II; entretanto a Ang 1-7 pode, também, ser formada a partir da Ang I ou Ang II por outras endopeptidases (Fig. 1)<sup>2</sup>. Na década de 80, estudos em ratos mostraram que a Ang 1-7 podia induzir a liberação de vasopressina de forma tão efetiva quanto a Ang II. Mais recentemente,

os estudos têm apontado que a Ang 1-7 tem efeitos que se opõem aos da Ang II, particularmente induzindo a vasodilatação, os efeitos antitróficos e a amplificação da vasodilatação induzida pela bradicinina<sup>2</sup>. Numerosos estudos sugerem uma forte interação entre a Ang 1-7 e o sistema prostaglandina-bradicinina-óxido nítrico (NO)<sup>14</sup>. A Ang 1-7 liga-se ao receptor Mas que media a vasodilatação e as ações antiproliferativas desse heptapeptídeo<sup>3</sup>. O receptor Mas é o principal mediador das ações da Ang 1-7, sendo bloqueado especificamente pelo D-Ala-Ang 1-7 (A-799) e pelo D-Pro-Ang 1-7. Esse receptor possui sete domínios transmembrana hidrofóbicos acoplados à proteína G<sup>3</sup>.

#### ANGIOTENSINA (1-12)

Mais recentemente, estudos japoneses conseguiram isolar, a partir de células do intestino delgado de ratos, um novo peptídeo derivado do angiotensinogênio. Esse substrato derivado do angiotensinogênio foi, inicialmente, chamado de “pró-angiotensina 12”, como base em sua capacidade de ser um precursor da Ang II, apesar disso, a terminologia aprovada foi de “angiotensina (1-12)” (Ang-[1-12])<sup>15</sup>. A presença da Ang (1-12) foi registrada, também, no fígado, pulmão, adrenais, coração, cérebro e pâncreas, constatando, nesses órgãos, concentrações mais elevadas do que a concentração correspondente de Ang I<sup>15</sup>. A capacidade da Ang (1-12) atuar como um substrato endógeno para formação de Ang II decorreu, também, da observação de que o seu efeito vasoconstrictor foi prevenido pelo bloqueio prévio do SRA com inibidor da ECA ou com BRA tanto na circulação sistêmica quanto em aorta isolada<sup>16</sup>.

Assim, um novo nível de complexidade regulatória do SRA foi adicionado com a demonstração da existência da Ang (1-12), como um substrato alternativo, contribuindo para formação da Ang II através de um mecanismo independente da renina. A formação e o processamento de produtos biologicamente ativos do SRA podem seguir as vias já descritas anteriormente, entretanto a síntese da Ang II e da Ang 1-7 pode ser determinada pela disponibilidade de formação da Ang (1-12)<sup>15</sup>.



## ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

Classicamente, a ECA é uma ectoenzima e um componente integral do SRA sendo responsável pela formação de Ang II através de seu precursor inativo a Ang I (Fig. 1)<sup>1</sup>, além de degradar a bradicinina em fragmentos inativos; aumentando, assim, a produção de um potente vasoconstrictor, a Ang II, e, simultaneamente, degradando uma substância natriurética e vasodilatadora, a bradicinina<sup>1</sup>. Embora não seja considerado um fator limitante para a síntese de Ang II, a ECA, todavia, é a maior e, certamente, o determinante final da existência dos níveis de Ang II na circulação e em muitos tecidos. A ECA humana possui dois domínios, um aminoterminal e outro carboxiterminal, cada um contendo um íon zinco como cofator. Existem duas formas de ECA, a somática e a testicular, que são derivadas do mesmo gene por meio de dois promotores distintos. A forma testicular, encontrada exclusivamente nos testículos, é menor que a forma somática e possui apenas um domínio. A forma somática possui os dois domínios e é encontrada, principalmente, nas células endoteliais, epiteliais e neuroepiteliais carboxiterminal. Também tem sido descrita a participação da ECA na degradação da Ang 1-7 em Ang 1-5.

## ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA 2

A descoberta da ECA2 em 2000 introduziu não somente a ECA2, mas também o seu principal produto, a Ang 1-7, para o foco de inúmeras pesquisas<sup>4</sup>. Estas se iniciaram a partir do reconhecimento de um gene no cromossomo X que codificava uma carboximono-peptidase, que denominaram ECA2. A ECA2 hidrolisa um aminoácido da Ang I para gerar a Ang 1-9 e remove um único aminoácido da Ang II para gerar a Ang 1-7 (Fig. 1)<sup>4</sup>. Essa enzima é mais abundante no endotélio vascular das coronárias e dos rins, no coração, nos testículos, no hipotálamo e na parede da aorta<sup>17</sup>.

A ECA2 parece ter um papel importante na regulação da função cardíaca, contrapon-

do-se às ações da ECA<sup>18</sup>. Estudos experimentais em ratos mostraram que a deleção do gene da ECA2 estava relacionada ao desenvolvimento de cardiomiopatia grave<sup>19</sup>. Nesses animais, a ablação genética da ECA preveniu o desenvolvimento da cardiopatia, sugerindo a importância da ECA2 em contrabalancear os efeitos deletérios da ECA<sup>19</sup>. A despeito da ECA2 ser homóloga à ECA, os inibidores ECA e os BRAs não são capazes de inibir a atividade da ECA2, pelo contrário<sup>20</sup>: tanto os inibidores da ECA como os BRAs parecem aumentar a expressão cardíaca e renal da ECA2.

Tanto a ECA2 como a Ang 1-7 podem ter um envolvimento importante na fisiologia e na fisiopatologia cardiovascular por modularem, ou mesmo contrabalancearem, o excesso de atividade do clássico SRA<sup>18</sup>. A expressão da ECA2 no coração e nos rins está diferentemente aumentada após o tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), sugerindo fortemente a possibilidade de produção local de ECA2, como foi demonstrado em ratos. Isso pode oferecer um benefício adicional aos IECA, podendo explicar, pelo menos em parte, porque os IECA e mesmo os BRAs podem ser efetivos a despeito de elevadas concentrações da atividade plasmática da renina e da Ang II<sup>21</sup>.

## VIAS ALTERNATIVAS DE GERAÇÃO DA ANG II

Em determinadas situações patológicas, a Ang II pode ser, enzimaticamente, gerada a partir da Ang I pela quimase (Fig. 1)<sup>1</sup>. A quimase é estocada em um complexo macromolecular nas células de glândulas secretórias<sup>22</sup>. Para tornar-se enzimaticamente ativa, a quimase deve ser liberada através de um dano vascular<sup>22</sup>. Portanto, a quimase parece ser enzimaticamente inativa no tecido vascular normal, podendo produzir Ang II somente na parede de artérias lesadas com comprometimento aterosclerótico<sup>1</sup>. Enquanto os resultados dos estudos experimentais em animais com os inibidores da quimase parecem ser promissores, a possível importância da geração de Ang II pela quimase não está totalmente esclarecida, assim como os inibidores da quimase para uso em humanos ainda não estão disponíveis<sup>22</sup>.

## ALDOSTERONA

A aldosterona é um mineralocorticoide sintetizado pela camada glomerulosa da adrenal. Entretanto, recentemente, tem sido proposta a possibilidade de outras células, como as do coração, sintetizarem esse mineralocorticoide<sup>23</sup>.

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um importante mecanismo de defesa contra os estados de hipotensão de origem hipovolêmica, como ocorre na hemorragia ou na privação de sal<sup>23</sup>. A aldosterona quando se liga ao receptor mineralocorticoide nas células epiteliais do ducto coletor renal recruta canais de sódio do citosol para a superfície das células epiteliais renais, promovendo assim aumento na reabsorção de sódio, excreção tubular de potássio e expansão do volume plasmático<sup>23</sup>.

Teoricamente, o consumo de dietas com elevado teor de sódio deve provocar a inibição do SRAA e a consequente supressão da aldosterona que induz a endocitose e destruição dos canais de sódio e aumento na excreção de sódio, redução do volume plasmático e protegendo, então, contra a HA sódio dependente<sup>24</sup>. Assim, no cenário de ingestão de dieta rica em sódio e elevação da PA, o SRAA deverá ser suprimido e a presença de qualquer atividade desse sistema deverá ser considerada “inapropriada”. Alguns estudos mostram que os indivíduos normotensos têm seu risco de desenvolver HA aumentado em decorrência do aumento na concentração de aldosterona mesmo em níveis considerados “normais”. Interessantemente, outros estudos registram elevados níveis de aldosterona em negros hipertensos, a despeito da reduzida atividade plasmática da renina, sugerindo produção anormal de aldosterona independente do eixo-renina<sup>24</sup>.

O clássico conceito do envolvimento da aldosterona na fisiopatologia da HA e das doenças cardíacas se restringia à capacidade regulatória de excreção de sódio e potássio, mas se modificou significativamente nos últimos anos. Os receptores da aldosterona são expressos em diversos tecidos além dos renais; isso induz comprometimento da saúde

vascular pela aldosterona através de inúmeros mecanismos extrarrenais. A aldosterona amplifica as ações da Ang II induzindo o remodelamento e inflamação vascular, assim como a estimulação de receptores mineralocorticoides no coração, rins e cérebro pela aldosterona circulante induz a fibrose cardíaca e renal e aumento da atividade simpática, respectivamente<sup>1</sup>. Curiosamente, inúmeros estudos mostram que a elevação da aldosterona somente teria alguma relevância deletéria se acompanhada da ingestão de uma dieta rica em sódio<sup>1</sup>.

## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (SRA) TECIDUAL

O SRA tecidual, também chamado de local, tem sido encontrado em muitos órgãos e tecidos e contém todos os componentes necessários para a produção de Ang II, outras angiotensinas, seus respectivos receptores e também os receptores de renina/pró-renina<sup>25</sup>. Entretanto, a maioria dos estudos mostra que a renina encontrada no SRA local é oriunda da renina produzida nos rins.

Em alguns órgãos, como glândula adrenal e cérebro, o SRA local atua de forma independente do SRA circulante, enquanto no coração e rins eles interagem fortemente. Acredita-se, também, que os componentes circulantes do SRA, como a renina e o angiotensinogênio, possam ser utilizados pelos tecidos<sup>26</sup>. O SRA local e o circulante atuam complementando um ao outro e não de forma antagônica, sugerindo que o balanço apropriado entre os fatores reguladores e contrarreguladores do SRA local possa ser importante na manutenção das funções fisiológicas de muitos órgãos<sup>26</sup>.

Enquanto o SRA circulante é tido como um regulador do volume sistêmico, do balanço eletrolítico e da homeostase da PA, os efeitos do SRA local envolvem a proliferação e crescimento celular, a síntese proteica e, até mesmo, a função de vários órgãos com coração, rins, cérebro, órgãos reprodutivos e pâncreas<sup>26</sup>.

O tecido adiposo contém todos os componentes do SRA, incluindo os receptores funcionais de renina, e podem estar envolvi-

dos na regulação da adiposidade visceral e do acúmulo de tecido adiposo<sup>27</sup>. O SRA visceral pode ter papel importante na fisiopatologia da síndrome metabólica<sup>28</sup>. O tecido adiposo parece ser uma importante fonte para a produção de angiotensinogênio, podendo participar de forma ativa na regulação da PA<sup>27</sup>. Foi demonstrado que a maior parte da expressão do RNAm do angiotensinogênio está localizada no tecido adiposo marrom perivascular, ao redor da aorta de ratos<sup>27</sup>. A partir desses achados, várias evidências suportam a existência do SRA no adipócito. De acordo com os dados disponíveis na literatura, existem duas razões primárias pelas quais os adipócitos devem produzir os componentes do SRA (Fig. 3): 1) para auxiliar como fonte dos componentes para produção sistêmica de Ang II e 2) para produzir Ang II e exercer efeitos autócrino e parácrino nos próprios adipócitos. Evidências diretas que o adipócito serve como uma fonte de angiotensinogênio para o SRA circulante foram observadas em estudos experimentais em camundongos onde a expressão do angiotensinogênio nos adipócitos desses animais – deficientes em angiotensinogênio – produz aumento na con-

centração circulante do angiotensinogênio<sup>27</sup>. O aumento da expressão do angiotensinogênio em camundongos selvagens produz aumento na concentração do angiotensinogênio circulante e da PA, demonstrando assim que o angiotensinogênio derivado do adipócito pode contribuir com o SRA circulante. Os efeitos da Ang II sobre o próprio adipócito parecem estar mais relacionados à regulação do crescimento e diferenciação do próprio adipócito, na inflamação e estresse oxidativo, na lipólise e no fluxo sanguíneo local<sup>27</sup>.

#### SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E ENVELHECIMENTO

O envelhecimento está associado a inúmeras alterações estruturais e funcionais dos vasos, como aumento na espessura e do endurecimento, aumento da velocidade da onda de pulso e deterioração da função endotelial<sup>29</sup>. Essas alterações contribuem para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares relacionadas ao processo de envelhecimento.

Vários estudos mostram a importância do papel do SRA no envelhecimento arterial, bem como nas doenças cardiovasculares. Os componentes da cascata de sinalização da Ang

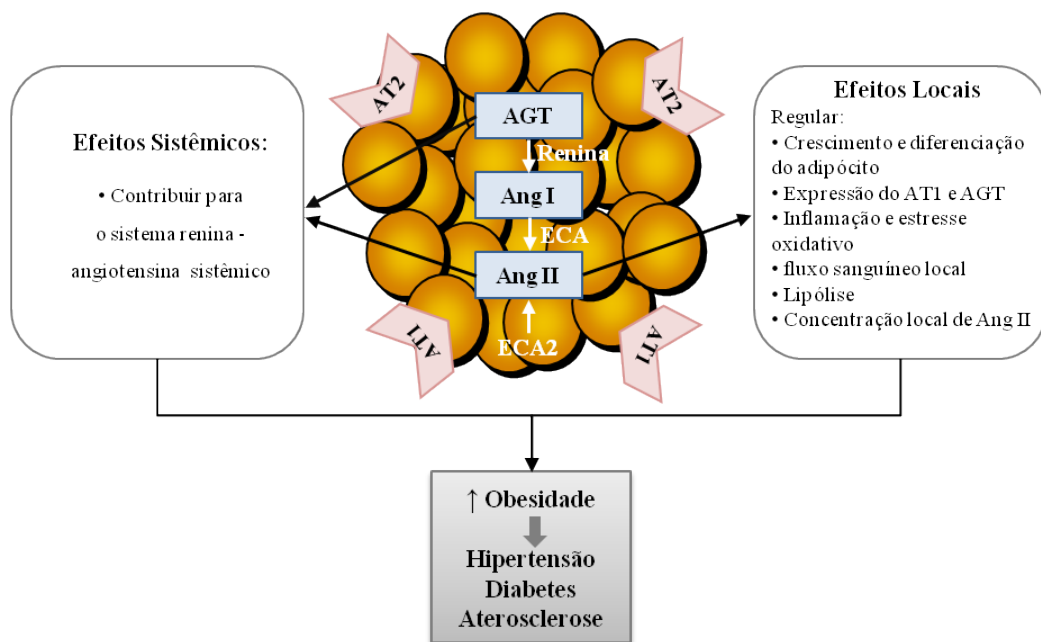


FIGURA 3: ESQUEMA REPRESENTANDO O MODELO FISIOLÓGICO E FISIOPATOLÓGICO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NO TECIDO ADIPOSEO. AGT, ANGIOTENSINOGENO; ANG I, ANGIOTENSINA I; ANG II, ANGIOTENSINA II; ECA, ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA; AT, RECEPTOR PARA ANGIOTENSINA.



II parecem estar aumentados com o envelhecimento. A sinalização da Ang II via receptores AT1 aumenta a produção de colágeno dentro da parede arterial, reduz a atividade de formas de nicotinamida-adenina fosfato oxidase e aumenta a migração de células da musculatura lisa dos vasos<sup>29</sup>.

A Ang II pode, também, induzir a formação das ROS, podendo contribuir para a doença vascular e cardiovascular relacionadas ao envelhecimento<sup>30</sup>. O aumento na formação dos ROS ativa a metaloprotease e induz menor biodisponibilidade de óxido nítrico e, consequentemente, disfunção endotelial<sup>30</sup>. Esses dados sugerem que a Ang II pode ter um papel central em muitos estímulos que influenciam o envelhecimento arterial.

Recentemente, observou-se que o tratamento com um inibidor da ECA (enalapril) ou um BRA (losartan) em ratos machos Wistar, durante 18 meses ou ao longo da vida desses animais, resultou em prolongamento da vida em 21% (enalapril) e 19% (losartan) comparado com animais controle não tratados<sup>31,22</sup>. Como a diferença da duração da vida parece não poder ser explicada por efeito sobre a proteção cardiovascular, os autores especulam que o prolongamento da vida possa ser decorrente da redução na formação de ROS e do processo oxidativo decorrentes da inibição do SRA<sup>30</sup>.

#### INTERAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E A INSULINA

Um considerável número de evidências sugere que a Ang II pode modular as ações da insulina. Uma complexa interação celular entre o SRA e a sinalização da insulina inclui uma via de sinalização compartilhada que envolve o trifosfato inositol (PI3), a proteína quinase ativada por mitógenos (MAP quinase) e a fosforilação dos substratos dos receptores de insulina IRS1 e IRS2. A ativação da fosforilação dos substratos do receptor da insulina (IRS1 e IRS2) ativa o PI3, enquanto a ativação do receptor da Ang II (AT1) inibe o IP3 quinase. Portanto, a ativação do SRA pode inibir as ações metabólicas da insulina via IP3 quinase e, sinergicamente, promover

um efeito proliferativo via estímulo da MAP quinase<sup>32</sup>.

Além disso, tanto a hiperglicemia quanto a hiperinsulinemia ativam o SRA por aumentarem a expressão do angiotensinogênio, da Ang II e do receptor AT1, podendo contribuir para o desenvolvimento da hipertensão em indivíduos com resistência à insulina<sup>32</sup>. Adicionalmente, a Ang II agindo via receptores AT1 é uma potente estimuladora da NADPH oxidase, que parece já estar aumentada em estados hiperglicêmicos, uma das principais fontes das ROS. Esse aumento do estresse oxidativo provoca disfunção endotelial, inflamação, hipertrofia da musculatura lisa dos vasos e remodelamento vascular<sup>32</sup>. Também tem sido proposto que o estresse oxidativo pode estimular a formação de produtos finais da glicação avançada, formados através da glicação não enzimática de aminoácidos sobre proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. Essas moléculas podem ter um papel importante na patogênese da lesão vascular dos estados hiperglicêmicos, dependendo, pelo menos em parte, da geração das ROS dependente de NADPH<sup>32</sup>.

Essas bases fisiopatológicas da interação entre o SRA e a sinalização da insulina motivaram a exploração terapêutica da inibição do SRA, pelos IECA ou pelos BRAs, não somente no controle da HA, mas também no melhor controle do metabolismo da glicose e da insulina<sup>32</sup>. Vários estudos com IECA e BRAs mostraram a possibilidade dessas drogas serem efetivas em aumentar a sensibilidade à insulina e o controle glicêmico, reduzir a inflamação e a disfunção endotelial e diminuir a incidência de novos casos de diabetes tipo 2<sup>33,34</sup>.

## CONCLUSÕES

Desde a descoberta da renina no final do século XIX até o encontro das mutações do receptor AT2, da inter-relação entre o eixo ECA/Ang II/AT1 e o contrabalanço do eixo ECA2/Ang 1-7/Mas, e das potenciais ações das mais recentes angiotensinas, as pesquisas nos induzem a concluir que o SRA é muito mais complexo e com uma dinâmica rede de

interações intercelulares significativamente maior do que imaginávamos. É bem provável que ainda não conheçamos completamente esse sistema. O desafio dessa complexidade, dos conhecimentos ainda a revelar e a posição central do SRA no mecanismo fisiopatológico das doenças cardiovasculares, certamente, motivarão futuras pesquisas sobre modelos fisiopatológicos e a descoberta de drogas que possam modular ou bloquear adequadamente o SRA.

## REFERÊNCIAS

1. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008;264:224-36.
2. Ferrario CM. New Physiological Concepts of the Renin-Angiotensin System From the Investigation of Precursors and Products of Angiotensin I Metabolism. *Hypertension*. 2010;55[part 2]:445-52.
3. Santos RA, Castro CH, Gava E, *et al.* Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1-7) receptor MAS knockout mice. *Hypertension* 2006;47:996-1002.
4. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, *et al.* A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1-9.
5. Danser AH. Prorenin: Black into the arena. *Hypertension* 2006;47:824-6.
6. Feldt S, Batenburg WW, Mazak I, *et al.* Prorenin and renin-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide. *Hypertension* 2008;51:682-8.
7. Schefer JH, Neumann C, Goebel M, *et al.* Prorenin engages the (pro)renin receptor like rennin and both ligand activities are unopposed by aliskiren. *J Hypertens* 2008;26:1787-94.
8. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Ruperez M, *et al.* Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:159-66.
9. Culman J, Baulmann J, Blume A, *et al.* The renin-angiotensin system in the brain: an update. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001;2:96-102.
10. Li J, Culman J, Hortnagl H, *et al.* Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury. *FASEB J* 2005;19:617-9.
11. Zini S, Fournie-Zaluski MC, Chauvel E, *et al.* Identification of metabolic pathways of brain angiotensin II and II using specific aminopeptidase inhibitors: predominant role of angiotensin III in the control of vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:11968-73.
12. Gammelgaard I, Wanberg S, Bie P. Systemic effects of angiotensin III in conscious dogs during acute double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone-system. *Acta Physiol (Oxf)* 2006;188:129-38.
13. Albiston AL, McDowall SG, Matsacos D, *et al.* Evidence that the angiotensin IV (AT(4)) receptor is the enzyme insulin-regulated aminopeptidase. *J Biol Chem* 2001;276:48623-6.
14. Watanabe T, Barker TA, Berk BC. Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects. *Hypertens* 2005;45:163-9.
15. Nagata S, Kato J, Sasaki K, *et al.* Isolation and identification of proangiotensin-12, a possible component of the renin-angiotensin system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;350:1026-31.
16. Skeggs LT Jr, Lentz KE, Kahn JR, *et al.* The synthesis of a tetradecapeptide renin substrate. *J Exp Med*. 1958;108:283-97.
17. Santos RA, Ferreira AJ. Angiotensin-(1-7) and the renin-angiotensin system. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:122-8.
18. Danilczyk U, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circ Res* 2006;98:463-71.
19. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822-8.
20. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, *et al.* Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int* 2005;68:2189-2196.
21. Keidar S, Kaplan M, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: from angiotensin I to angiotensin (1-7). *Cardiovasc Res* 2007;73:463-9.
22. Takai S, Jin D, Muramatsu M, Miyazaki M. Chymase as a novel target for the prevention of vascular diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:518-22.
23. Victor RG, Leimbach WN Jr, Seals DR, *et al.* Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1987;9:429-36.
24. Rossi GP, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16(3):375-81.
25. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86:747-803.
26. Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. *J Physiol* 2007;580:31-7.
27. Achard V, Boullu-Ciocca S, Desbriere R, *et al.* Renin receptor expression in human adipose tissue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R274-82.
28. Ernsberger P, Koletsky RJ. Metabolic actions of

angiotensin receptor antagonists: PPAR-gamma agonist actions or a class effect? *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:140–5.

29. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 2005;46:454–62.
30. Cavanagh EM, Piotrkowski B, Fraga CG. Concerted action of the renin-angiotensin system, mitochondria, and antioxidant defenses in aging. *Mol Aspects Med* 2004;25:27–36.
31. Basso N, Cini R, Pietrelli A, *et al.* Protective effect of long-term angiotensin II inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H1351–H1358.
32. Ramacheya RD, Muller DS, Wu Y, *et al.* Direct regulation of insulin secretion by angiotensin II in human islets of Langerhans. *Diabetologia* 2006;49:321–31.
33. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004–10.
34. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, *et al.*, for the CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic- $\beta$ -blocker-based treatment regimen. A subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:2091–6.

## ABSTRACT

The renin-angiotensin system has long been recognized as an important regulator of the systemic blood pressure and the renal electrolyte homeostasis. The classical renin-angiotensin system consisted of circulating renin, acting on angiotensinogen to produce angiotensin I, which in turn was converted into angiotensin II by angiotensin-converting enzyme. Angiotensin II, still considered the main effector of renin-angiotensin system, was believed to act only as a circulating hormone via angiotensin receptors, AT1 and AT2. Local tissue renin-angiotensin systems have been identified in most organs and recently and evidence for an intracellular rennin-angiotensin system has been reported. Others peptyde of these system have been shown to have biological actions such as angiotensin III, angiotensin IV and angiotensin 1-7 that acts via Mas receptors. The recent discovery of another angiotensin-convertin enzyme ECA2 and the renin receptors was an important complement to this picture. These findings suggest that the renin-angiotensin system is composed of a dual, independently regulated, blood-borne and tissue system.

KEY WORDS: *Renin; Angiotensin; Aldosterone; Angiotensin converting enzyme; Aging.*

# TITULAÇÃO DOS AUTORES

## EDITORIAL

### **ANTONIO FELIPE SANJULIANI**

Professor Adjunto e Coordenador da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental. CLINEX/ UERJ

### **MARIO F. NEVES**

Professor Adjunto de Clínica Médica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

### **WILLE OIGMAN**

Professor Titular de Clínica Médica da UERJ

## **ARTIGO 1: INFLAMAÇÃO COMO MECANISMO PATOGENICO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL**

### **DANIEL A.B. KASAL**

Médico cardiologista, doutor em Ciências, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência:  
Departamento de Clínica Médica  
Hospital Universitário Pedro Ernesto.  
Av. 28 de Setembro, 77/sala 329, Vila Isabel.  
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030  
Telefone: (21) 2868-8484

### **MARIO F. NEVES**

(Vide Editorial)

## **ARTIGO 2: EIXO RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA: BASES FISIOLÓGICAS E FISIOPATOLÓGICAS**

### **ANTONIO FELIPE SANJULIANI**

(Vide Editorial)

### **Márcia Regina Simas Gonçalves Torres**

Nutricionista, Mestrado e Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX/ UERJ

### **Lívia Nogueira de Paula**

Nutricionista, Mestrado e Doutoranda, Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX/ UERJ

### **Fabiana Braunstein Bassan**

Médica, Mestranda, Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX/ UERJ

Endereço para correspondência:  
Rua Ramon de Castilla 25/102.  
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030  
Telefone: (21) 2868-8484

### ARTIGO 3: CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO DA MICROCIRCULAÇÃO À FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

**SERGIO EMANUEL KAISER**

Professor Assistente da Disciplina de Fisiopatologia  
Clínica e Experimental – CLINEX-UERJ

### ARTIGO 4: EFEITOS DO MAGNÉSIO SOBRE A ESTRUTURA E FUNÇÃO VASCULAR

**ANA ROSA CUNHA**

Professora do Instituto de Nutrição da UERJ,  
Mestre em

**BIANCA UMBELINO**

Aluna de Iniciação Científica da UERJ

**MARGARIDA L. CORREIA**

Aluna de Iniciação Científica da UERJ

**MARIO F. NEVES**

(Vide Editorial)

### ARTIGO 5: INGESTÃO DE CÁLCIO E FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO: ONDE ESTAMOS?

**MÁRCIA R.S.G. TORRES**

Nutricionista - Mestrado e Doutorado em  
Fisiopatologia Clínica e Experimental. CLINEX/  
UERJ

Endereço para correspondência:  
Rua Araguaia, 71 - bloco 2 / apto 303  
Rio de Janeiro - RJ. CEP: 22745-270  
Telefones: (21) 8317-7480, 2334-2063  
E-mail: marciarsimas@gmail.com

**ANTONIO F. SANJULIANI**

(Vide Editorial)

### ARTIGO 6: CHOCOLATE E OS BENEFÍCIOS CARDIOVASCULARES

**JENIFER D'EL-REI**

Nutricionista da Clínica de Hipertensão Arterial e  
Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA)  
Dep. Clínica Médica, UERJ

Endereço para correspondência:  
Departamento de Clínica Médica  
Hospital Universitário Pedro Ernesto.  
Av. 28 de Setembro, 77/sala 329, Vila Isabel.  
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030  
Telefone: (21) 2868-8484  
Email: jeniferdelrei@gmail.com.br

**FERNANDA MEDEIROS**

Professora Adjunto do Departamento de Nutrição  
Aplicada, UERJ

### ARTIGO 7: BENEFÍCIOS DO CHÁ VERDE SOBRE A HIPERTENSÃO ARTERIAL, DANO CARDIOVASCULAR E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

**LÍVIA P. NOGUEIRA**

Nutricionista  
Mestre e Doutoranda em Fisiopatologia Clínica e  
Experimental. CLINEX/UERJ.

Endereço para correspondência:  
Rua Aroazes 870, bl 2 /apto 508  
Rio de Janeiro - RJ. CEP: 22775-060  
Telefones (21) 9714-5262  
E-mail: liviapnogueira@gmail.com

**MÁRCIA R.S.G. TORRES**

Nutricionista - Mestrado e Doutorado em  
Fisiopatologia Clínica e Experimental. CLINEX/  
UERJ

**ANTONIO F. SANJULIANI**

(Vide Editorial)



## ARTIGO 8: EFEITOS DO LICOPENO NA SAÚDE CARDIOVASCULAR

**MICHELLE TRINDADE**

Nutricionista da Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA)  
Dep. Clínica Médica, UERJ

Endereço para correspondência:  
Departamento de Clínica Médica  
Hospital Universitário Pedro Ernesto.  
Av. 28 de Setembro, 77/sala 329, Vila Isabel.  
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030  
Telefone: (21) 2868-8484  
Email: michelle.trindade@yahoo.com.br

**RENATA B. MARTUCCI**

Professora Adjunto do Instituto de Nutrição - UERJ

## ARTIGO 9: RECENTES EVIDÊNCIAS SOBRE OS ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS DA FAMÍLIA ÔMEGA-3 NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

**MARCELA A. CASANOVA**

Nutricionista da Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA)  
Dep. Clínica Médica, UERJ

Endereço para correspondência:  
Departamento de Clínica Médica  
Hospital Universitário Pedro Ernesto.  
Av. 28 de Setembro, 77/sala 329, Vila Isabel.  
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030  
Telefone: (21) 2868-8484  
Email: cela.abreu@gmail.com

**FERNANDA MEDEIROS**

Professora Adjunto do Departamento de Nutrição Aplicada, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

## ARTIGO 10: INIBIDORES DIRETOS DA RENINA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

**RONALDO A. O. C. GISMONDI**

Médico do Hospital Antônio Pedro - UFF  
Doutorando na Pós-graduação em Ciências Médicas - UERJ

Endereço para correspondência:  
Departamento de Clínica Médica  
Hospital Universitário Pedro Ernesto.  
Av. 28 de Setembro, 77/sala 329, Vila Isabel.  
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030  
Telefone: (21) 2868-8484  
Email: ronaldogismondi@gmail.com

**WILLE OIGMAN**

(Vide Editorial)

## ARTIGO 11: HIPERTENSÃO ARTERIAL E DISFUNÇÃO ERÉTIL

**VALTER JAVARONI**

Médico Urologista, Mestre em Urologia UERJ  
Doutor em Ciências Médicas UERJ

Endereço para correspondência:  
Departamento de Clínica Médica  
Hospital Universitário Pedro Ernesto.  
Av. 28 de Setembro, 77/sala 329, Vila Isabel.  
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030  
Telefone: (21) 2868-8484  
Email: ronaldogismondi@gmail.com

**WILLE OIGMAN**

(Vide Editorial)

**MARIO F. NEVES**

(Vide Editorial)