

Virgínia Genelhu de A. Fagundes \*  
 Emílio A. Francischetti \*\*  
 Ayrton Pires Brandão \*\*\*

## Os sistemas prostaglandinas e caliceína-cininas no ciclo gravídico-puerperal normal e na doença hipertensiva própria da gravidez

*As alterações hemodinâmicas e da função renal que ocorrem durante a gravidez normal fazem desse período um interessante modelo clínico para o estudo das interações que acontecem entre os sistemas biológicos responsáveis pela homeostase da pressão arterial e do metabolismo do sódio.*

*Os autores fazem uma revisão sobre os sistemas prostaglandinas e caliceína-cininas, incluindo-se informações básicas sobre as funções de cada um deles, considerando a importância da ação vasodressora desses sistemas em oposição aos efeitos dos sistemas nervoso adrenérgico e renina-angiotensina-aldosterona durante a gestação normal. Revê-se também a influência a eles atribuídas à gênese e manutenção dos eventos fisiopatológicos da doença hipertensiva própria da gravidez.*

Sabe-se que ocorre na gestação, desde as primeiras semanas, um aumento da volemia de cerca de 50%<sup>1</sup>, e que o débito cardíaco também se eleva a partir do 1.º trimestre até a 24.ª semana, quando atinge um máximo de 30 a 40% acima dos níveis encontrados em mulheres não grávidas, clinicamente normais<sup>2</sup>.

Além da expansão do volume sangüíneo, verifica-se na gravidez um expressivo aumento da atividade dos componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona, (SRAA)<sup>3</sup>.

Entretanto, em que pese um aumento do volume sangüíneo total, uma elevação significativa do débito cardíaco e um incremento de todos os componentes de um sistema altamente pressor como o SRAA, o que se observa na gravidez, durante os dois primeiros trimestres, é uma tendência à diminuição dos níveis tensionais<sup>4</sup>, devido a uma importante redução da resistência vascular periférica total. Esses achados fazem supor que, durante a gravidez normal, sistemas biológicos hipotensores interagem com o SRAA no controle da pressão arterial<sup>6,6</sup>.

As prostaglandinas (PG), junto com o sistema caliceína-cinina, formam o mais importante sistema vasodressor em oposição aos efeitos do sistema nervoso adrenérgico e SRAA<sup>6</sup>. Trabalhos clínicos e experimentais têm demonstrado que as interações entre esses sistemas hormonais são numerosas e multidirecionais e algumas

participam efetivamente na homeostase da pressão arterial<sup>6</sup>.

### DEFINIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPONENTES DOS SISTEMAS.

#### Prostaglandinas

A atividade biológica das prostaglandinas foi primeiramente descrita na década de 1930 por Kurzrok e Lieb<sup>7</sup>, Goldblatt<sup>8</sup>, e Von Euler<sup>9</sup>, que, independentemente, observaram que o extrato de vesículas seminais ou sêmen humano injetados em ratos reduzia a pressão arterial e contraía a musculatura lisa não vascular. Posteriormente, Von Euler<sup>10</sup> caracterizou o princípio ativo desses extratos como ácidos graxos, denominando-os prostaglandinas (PG). Entretanto, somente no início da década de 1960 é que Bergström e Sjövall<sup>11</sup> identificaram a estrutura de duas classes de prostaglandinas, a PGF. Uma terceira PG foi caracterizada por Lee e col.<sup>12</sup>, que isolaram da medula renal uma substância que diminuía a pressão sangüínea arterial, destituída porém de efeitos sob a musculatura lisa não vascular; rotularam-na em função da origem, de medulina. Presentemente, esse composto é designado como PGA.

As PG são denominadas PG<sub>1</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub> conforme tenham respectivamente uma, duas ou três pontes duplas na cadeia lateral aromática. Entre essas, a mais importante é a série PG<sub>2</sub>.

\*Professora-Auxiliar de Ensino de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

\*\*Professor-Titular de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

\*\*\*Professor-Adjunto de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

PG, além do efeito sobre a pressão arterial, exercem múltiplas ações sistêmicas, participando: da neurotransmissão do SNC<sup>13</sup>; dos mecanismos envolvidos na atividade da musculatura brônquica<sup>14</sup>; dos processos que iniciam ou inibem a agregação plaquetária<sup>15</sup>; da estimulação de hormônios esteróides<sup>16</sup>; do bloqueio de secreção de ácido clorídrico, impedindo a indução experimental da úlcera

peptica<sup>17</sup>; da indução do trabalho de parto e abortamento<sup>18</sup>; como mediadores importantes da resposta imunológica e inflamatória<sup>19</sup>.

**Biossíntese** - As PG são sintetizadas, principalmente, nas vesículas seminais e na medula renal, a partir do ácido araquidônico<sup>20</sup>, por um grupo de enzimas, coletivamente denominadas PG sintetase (Fig. 1).

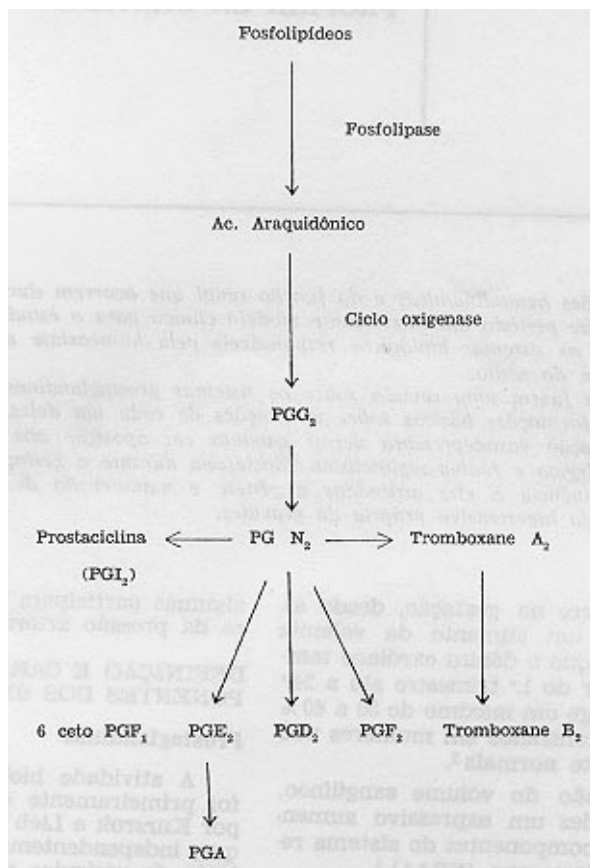


Fig. 1 - Biossíntese de prostaglandinas e tromboxone.

**Ações Biológicas** - Biologicamente as PG estão entre as mais ativas substâncias naturais conhecidas. Apesar da semelhança na estrutura química, as ações das PG diferem qualitativamente e quantitativamente (quadro I).

A PGI (Prostaciclina), identificada em 1976 por Moncada e col.<sup>15</sup>, tem duas propriedades fundamentais: 1) inibição da agregação plaquetária e 2) participação importante nos mecanismos vasodilatadores<sup>15,21</sup>. Tecidos que se caracterizam por baixa resistência vascular periférica, à semelhança do tecido vascular fetal, demonstram uma capacidade peculiar de sintetizar quantidades apreciáveis de prostaciclina<sup>22</sup>. Por outro lado, o complexo uteroplacentário produz prostaciclina que diminui os níveis pressóricos da hipertensão arterial experimental e da humana essencial<sup>23</sup>.

Uma deficiência na produção de prostaciclina pode contribuir para o início e evolução da toxemia gravídica<sup>24</sup>.

**Metabolismo das PG** - O metabolismo das PG ocorre principalmente no pulmão, rim e fígado, através de enzimas específicas<sup>25,26</sup>.

Enquanto alguns metabólitos perdem ou modificam inteiramente sua atividade biológica, outros a mantêm semelhante à PG que lhes deu origem. Assim, a formação da PGA, a partir de PGE<sup>27</sup>, prolonga a ação intrínseca da PGE uma vez que a PGA escapa ao metabolismo no pulmão<sup>28</sup>. A formação de PGF a partir de PGE<sup>29</sup> pode resultar em modificação dos efeitos vasculares, sabendo-se que a PGE é vasodilatadora<sup>30</sup> e a PGF venoconstritora<sup>31</sup>.

O metabolismo rápido das PGE e PGF, que são inativadas em 95% em uma única passagem pelo pulmão<sup>32</sup>, faz crer que essas PG atuem, primariamente, como hormônios locais, dentro das próprias células onde são formadas ou próximo a elas. Entretanto, a PGI e PGA não sofrem inativação apreciável no pulmão<sup>33</sup> podendo, portanto, pelo menos teoricamente, se-

**Quadro I - Ações biológicas das PG nos sistemas cardiovascular, endócrino e reprodutivo e rins.**

PG	Sistema cardiovascular	Sistema endócrino e reprodutivo	Rins
PGA	Vasodilatação		↑Diurese
	↓ PA		↑ Natriurese
	↑FC	-	↑ Kaliurese
	↑DC		↑ Liberação de Renina
PGE	Vasodilatação	↑ Liberação ACTH	↑ Diurese
	↓ PA	↑ Secreção LH	↑ Natriurese
	↑FC	↑ Secreção Esteróides	↑ Kaliurese
	↑DC	↑ Secreção de Insulina	↑ Liberação de Renina
		↑ Contração Uterina	↑ Clearance H <sub>2</sub> O Livre
PGF	Dilatação Arteriolar	↑Secreção Prolactina e Gonadotrofinas	↓ Síntese e Liberação de Renina
	Venoconstricção	Luteólise	
	↑PA	↑Contração Uterina	
	↑PC		
	↑DC		
PGD <sub>2</sub>	↓PA	-	↑Diurese
			↑Natriurese
			↑Kaliurese
PGI <sub>2</sub>	Vasodilatação	Inibe Contração Uterina	↑ Diurese
	↓ PA		↑Natriurese
			↑ Kaliurese
			↑Liberação de Renina

↓Redução; ↑ Aumento; FC Frequência Cardíaca; DC Débito Cardíaco; PA Pressão Arterial

rem consideradas como hormônios hipotensores circulantes.

### O sistema caliceína-cininas

O estudo e caracterização dos componentes do sistema caliceína-cinina origina-se da observação de que a injeção intravenosa de urina animais diminuía a pressão arterial. Na década de 1930 Frey e col. identificaram a substância e verificaram que ela poderia ser encontrada no plasma e granulócitos, nas glândulas lacrimais sudoríparas e salivares, no intestino, no rim e, por estar presente em quantidades particularmente elevadas no pâncreas, eles a denominaram caliceína (pâncreas -Kallikréas em grego)<sup>34</sup>. Entretanto, em 1937, Werle e col. constataram que as caliceínas têm efeito indireto, atuam como enzimas em substratos plasmáticos inativos, presentemente denominados cininogênios, formando uma substância ativa que Werle e Berek, em 1948, identificaram como sendo um polipeptídeo e designaram de calidina<sup>35</sup>.

Os estudos se intensificaram quando Rocha e Silva e col.<sup>36</sup> relataram que o veneno de serpentes, bem como a enzima tripsina, agiam em uma globulina plasmática e formavam uma substância, provavelmente um polipeptídeo, que também diminuía a pressão sangüínea e promovia uma contração intestinal lenta. Devido à resposta intestinal lenta, essa substância recebeu o nome de bradicinina.

A calidina e a bradicinina, referidas atualmente como cininas plasmáticas<sup>37</sup>, têm ações biológicas semelhantes e apresentam estruturalmente a mesma seqüência de aminoácidos, sendo a calidina um decapeptídeo<sup>38</sup> e a bradicinina um nonapeptídeo<sup>39</sup>.

**Caliceínas** - Existem duas classes principais de caliceínas, a caliceína plasmática, e a caliceína glandular, assim como existem dois tipos de cininogênio, o de baixo peso molecular e o de alto peso molecular, ambos encontrados no plasma<sup>40</sup>.

O sistema de caliceína plasmática é diferente do sistema de caliceína glandular, no

**Quadro II**

	Caliceína plasmática	Caliceína glandular
Peso molecular	100.000	24.000 a 44.000
Substrato	Cininogênio ↑ PM	Cininogênio de ↑e ↓ PM
Cinina formada	Bradicina	Calidina
Ações biológicas	Coagulação <sup>75</sup>	Regulação do fluxo sangüíneo no útero <sup>78</sup>
	Fibrinólise <sup>76</sup>	Excreção de água e eletrólitos <sup>77</sup>
	Inflamação <sup>41</sup>	Homeostasia da PA <sup>47</sup>
	Ativação Complemento <sup>76</sup> Homeostasia PA <sup>77</sup>	

↑Alto; ↓Baixo; PM = Peso Molecular; PA Pressão Arterial

que tange às suas características bioquímicas e imunológicas, e às funções (quadro II).

**Cininas** - As cininas são potentes substâncias vasodilatadoras e em concentrações baixas são capazes de aumentar a permeabilidade capilar, produzir edema<sup>41</sup>, provocar dor<sup>42</sup>, contrair e relaxar músculos lisos<sup>43</sup>. O quadro III mostra as ações biológicas das cininas no sistema cardiovascular, músculo liso extravascular e rim.

As cininas são rapidamente inativadas por enzimas denominadas cininases, encontradas no sangue e em outros tecidos<sup>44</sup>. As duas principais cininases são denominadas cininase I e cininase II. A cininase II é a mesma enzima que converte a angiotensina I em II<sup>45</sup>.

#### Quadro III - Ações biológicas das cininas.

	Dilatação de vasos de pequena resistência e constricção grandes artérias e veias ↓ PA ↑ FC ↑ DC
Sistema cardiovascular	↑ Permeabilidade na microcirculação Feto: - dilatação artéria pulmonar; fechamento do canal arterial e constricção dos vasos umbilicais
Músculo liso	Contração uterina
Extra-vascular	Contração da musculatura traqueo-brônquica
Rim	↑ Síntese de renina ↑ Síntese de prostaglandina ↑ Diurese ↑ Natriurese

↑ Elevação; ↓ Redução; PA = Pressão arterial; DC = Débito cardíaco; FC = Frequência cardíaca.

O sistema caliceína-cinina, junto com as prostaglandinas, constitui o principal sistema vasodepressor em oposição aos efeitos pressores do sistema nervoso adrenérgico e sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>6</sup>.

Em pacientes com hipertensão primária ou secundária e em diferentes modelos de hipertensão experimental, a excreção urinária de caliceína está diminuída<sup>46,47</sup>. A excreção urinária de caliceína está aumentada somente nos casos de hipertensão secundária a um excesso de mineralocorticoide<sup>48</sup>.

### Os sistemas prostaglandinas e caliceína-cininas na gestação

**Prostaglandinas** - É grande a capacidade de adaptação do útero às alterações fisiológicas do ciclo gravídico-puerperal. O fluxo sanguíneo uterino, no final da gestação, é 30 a 40 vezes maior que o fluxo do útero não grávido<sup>49</sup> e o efeito vasoconstritor dos hormônios pressores e da estimulação nervosa adrenérgica está alterado<sup>50</sup>, como é evidente pelo menor efeito hipertensivo da angiotensina durante a gestação<sup>51</sup>.

Acredita-se que essas modificações sejam devidas ao aumento de produção de uma substância vasodilatadora<sup>52</sup>. Existem evidências diretas e indiretas de que essa substância pertença à categoria das PG. Assim, a concentração de uma substância semelhante à PGE no sangue venoso uterino é igual ou maior que a concentração dessa substância no sangue venoso renal<sup>30</sup>. O útero grávido tem grande capacidade de síntese de PG<sup>53</sup>, inferior apenas à capacidade das vesículas seminais<sup>54</sup>. As PG

encontradas no sangue venoso uterino parecem ter origem no próprio útero, pois mensurações simultâneas de substâncias semelhantes à PGE no sangue arterial mostram níveis 10 vezes inferiores àqueles observados no sangue venoso uterino<sup>5</sup>. A presença do conjunto de enzimas PG sintetase no complexo uteroplacentário fetal está bem estabelecida desde os estudos realizados por Karim<sup>55</sup>.

As PG da série E têm uma ação oposta à atividade vasoconstritora do sistema renina-angiotensina<sup>56,57</sup>. O achado de uma substância semelhante à PGE, em concentrações elevadas no sangue venoso uterino e que aumenta significativamente pela administração de angiotensina II<sup>5</sup>, pode explicar o hiperfluxo uterino observado durante a infusão do octapeptídeo pressor. Renina ou material renino-símile é encontrado, como já foi mencionado, no complexo uteroplacentário. É provável que o controle da resistência vascular uterina dependa da adequação entre essa renina, de origem local, e de sua interação com uma PGE também de síntese regional. Esta idéia é reforçada pela observação de que a angiotensina II não aumenta o fluxo sanguíneo uterino após administração de indometacina, reconhecidamente um inibidor da síntese de PG<sup>58</sup>. Essa observação faz crer que a síntese contínua de PG, pelo complexo uteroplacentário fetal, é essencial para a manutenção do fluxo sanguíneo no útero grávido.

A síntese de PG, pelo útero grávido, pode não somente contribuir para a regulação do fluxo sanguíneo uterino mas também ter importante participação em algumas das modificações hemodinâmicas que ocorrem no parto. Dyer<sup>59</sup>, Altura<sup>60</sup> e Park e col.<sup>61</sup>, mostraram que as PG e a bradicinina causam constricção dos vasos do cordão umbilical. É provável que interações entre as angiotensinas, cininas e PG participem na regulação do fluxo sanguíneo uterino durante a gravidez. Alterações nesse mecanismo regulador podem contribuir para o desenvolvimento de toxemia na gravidez. Em animais, o bloqueio da síntese de PG, no final da gestação, reproduz duas das principais modificações hemodinâmicas da toxemia gravídica: elevação da resistência vascular uterina e elevação sistêmica da pressão arterial<sup>5</sup>.

A hipótese de que o aumento na liberação de PG pelo útero, durante a gestação, contribua para a regulação da pressão arterial por oposição à ação pressora do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode ser, de certo modo, contestada pela demonstração de que as PG da série E são removidas em 95% em uma única passagem pelo pulmão<sup>32</sup>. Entretanto, essa possibilidade não deve ser excluída até que sejam melhor investigados três aspectos importantes do problema: 1) é possível que a excessiva liberação do PG pelo útero grávido exceda a capacidade metabólica pulmonar, permitindo que as PG atinjam a circulação sistêmica. Alternativamente, o metabolismo pulmonar pode estar alterado durante a gestação<sup>62</sup>; 2) não se pode excluir a liberação, pelo útero grávido, de PG da série A que não são inativadas na circulação pulmonar e podem, portanto, funcionar como hormônios hipotensores circu-

lantes<sup>33</sup>. Mais recentemente, Fenwick e col.<sup>23</sup> demonstraram que o complexo uteroplacentário sintetiza prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) em quantidades apreciáveis. Essas PG tem efeitos sistêmicos, o que explica a redução da pressão arterial observada na hipertensão experimental e humana durante o período gestatório; 3) existem evidências de que os mesmos mecanismos que estimulam a síntese de PG no útero grávido aumentam, simultaneamente, a síntese em outros órgãos. Assim, a maior síntese de PG, observada na parede dos vasos sanguíneos e nos rins, pode contribuir no controle da pressão sanguínea durante a gestação, por oposição à ação vasoconstritora do SRAA<sup>5</sup>.

**Caliceínas-cininas** - Elebute e Mills<sup>63</sup> estudaram a excreção de caliceína em mulheres, na gestação normal e na gestação complicada por hipertensão no 3.º trimestre. Eles observaram que, na gestação normal, a excreção urinária de caliceína está acentuadamente elevada entre a 6.ª e a 14.ª semanas, mantendo-se elevada até a 27.ª semana, caindo progressivamente até níveis abaixo daqueles observados em mulheres não grávidas, entre a 28.ª e a 40.ª semanas. Na gestação complicada com hipertensão a excreção urinária de caliceína entre a 28.ª e a 40.ª semana é muito inferior à excreção de caliceína, no mesmo período, na gestação normal. Atallah,<sup>64</sup> estudando a excreção urinária de caliceína, em grávidas normais e toxêmicas, em decúbito dorsal e lateral esquerdo, não confirmou os achados anteriores, pois as pacientes toxêmicas comparadas às grávidas normais tinham maior excreção urinária de caliceína. O autor admite que o método calorimétrico usado por Elebute e Mills é menos sensível do que o método de bioensaio com íleo de cobaia, daí decorrendo os achados diferentes.

### **A participação do sra-prostaglandinas-cininas na doença hipertensiva específica da gravidez**

A hipoperfusão uteroplacentária parece ocorrer nos primórdios das alterações fisiopatológicas que iniciam e mantêm a doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) surgindo em consequência de desequilíbrio entre massa placentária e o seu fluxo. A desproporção massa/fluxo pode decorrer de um fator placentário como nas gestações múltiplas e na mola hidatiforme, ou surgir quando o fluxo uterino estiver comprometido, como nas gestantes diabéticas ou portadoras de hipertensão arterial prévia. Nas grávidas primigestas conjectura-se que mesmo uma pequena desproporção massa/fluxo, qualquer que seja sua natureza, dispara os eventos iniciais da DHEG<sup>65</sup> e que são abaixo resumidos:

1) A hipoperfusão uteroplacentária estimula a síntese e liberação de renina uterina. A ARP é maior no sangue venoso uterino que no periférico em mulheres pré-eclâmpicas<sup>66</sup>. Por outro lado, Symonds e col.<sup>67</sup> encontraram não só níveis elevados de atividade e concentração de renina em primigestas com DHEG como uma correlação significativa entre a angiotensinemia e o aumento da pressão arterial diastólica.

2) Estudos experimentais, realizados em coelhas grávidas, mostram que a angiotensina atua sobre a

circulação placentária, no sentido de produzir vasodilatação e não vasoconstrição, como acontece em outros leitos vasculares<sup>68</sup>. Essa vasodilatação é mediada por um potente vasodilatador identificado como a prostaglandina E, em cães<sup>69</sup> e em macacos<sup>70</sup>. A diminuição dessa PGE se acompanha de uma redução concomitante do fluxo uterino<sup>53</sup> e os níveis de PGE estão reduzidos, significativamente, nos extratos placentários de mulheres com DHEG<sup>71</sup>. As cininas também aumentam a liberação de ácido araquidônico, substrato das PG, por ativarem fosfolipases teciduais<sup>6</sup>. Essa modulação pode ocorrer no complexo utero-placentário mediado por peptídeos vasodepressores; gerados localmente, possivelmente pertencentes ao sistema-caliceína-cininas<sup>72</sup>. Na DHEG poderia haver síntese e liberação inadequadas dos componentes desse sistema.

3) A elevação dos componentes do SRA na DHEG parece ser seqüencial, à semelhança do que ocorre na hipertensão renovascular. Inicialmente, a ARP eleva-se pela desproporção massa/fluxo utero-placentário. A hipertensão arterial e a hipervolemia iniciais conseqüentes deprimem, ciberneticamente, tanto a renina renal como a do complexo uteroplacentário, fazendo com que os níveis plasmáticos; dessa enzima se normalizem. Essa normalização não é porém biologicamente apropriada para um sistema circulatório já ajustado, qualitativamente, em outro nível, de modo que, mesmo normais, os níveis de ARP manterão a constrição do leito vascular periférico, resultando em aumento da resistência periférica e da pressão arterial sistêmica.

4) Em 1974 Gant e col.<sup>73</sup> imaginaram um teste que antecipa, com 90% de acerto, o surgimento de hipertensão arterial 10 a 15 semanas antes da eclosão do quadro de DHEG. Nesse teste, as gestantes que não desenvolverão DHEG necessitam de doses superiores a 8 ng/kg/min de angiotensina II por via endovenosa para terem sua pressão arterial diastólica elevada em pelo menos 20 mmHg (gestação entre 28.ª e 32.ª semanas), enquanto aquelas que apresentarão pré-eclâmpsia precisam de doses inferiores a 8 ng/kg/min para obterem a mesma elevação pressórica. Essa hipersensibilidade do sistema vascular à angiotensina II exógena reflete um aumento da reatividade da árvore arterial, previamente sensibilizada a concentrações já elevadas de peptídeo pressor endógeno.

5) Pelo exposto, pode-se conjecturar que o emprego de inibidores da ECA constituirá importante instrumento para o esclarecimento da fisiopatologia da DHEG, como também possível agente terapêutico eficaz, embora os estudos de Sullivan e col.<sup>74</sup> que empregaram o SQ 20881 para o controle da hipertensão arterial no período pós-arto, em mulheres com DHEG, não evidenciassem os resultados que dele se esperavam.

### **Summary**

The authors consider normal pregnancy as an interesting model for the study of the interactions between the systems responsible for the regulation of arterial blood pressure and sodium homeostasis.

Changes in hemodynamic and renal function observed during pregnancy are in part a consequence of a quantitative disruption in the equilibrium between the prostaglandin and kallikrein systems.

The authors review the prostaglandin and kallikrein systems and consider the vasodepressor actions that act for opposition to the effects of the adrenergic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system during normal gestation. Also reviewed is the influence of these systems in the pathogenesis and maintenance of pre eclampsia and eclampsia.

## Referências

- Chesley, L. C. - Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.* 112: 440, 1972.
- Keer, M. G. - Cardiovascular dynamics in pregnancy and labour. *Br. Med. Bull.* 24: 19, 1968.
- Wilson, M.; Morganti, A. A.; Zervoudakis, I.; Letcher, R. L.; Romney, B. M.; von Oeyon, P.; Papera, S.; Sealey, J. G.; Laragh, J. H. - Blood pressure, the system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am. J. Med.* 68: 97, 1980.
- Andros, G. J. - Blood pressure in normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.* 50: 300, 1945.
- Terragno, N. A.; Terragno, D. A.; Mc Giff, J. C. - The role of prostaglandins in the control of uterine blood flow. In: Lindheimer, M. D.; Katz, A. L.; Zuspan, F. R. eds. - *Hypertension in Pregnancy*, John Wiley & Sons, New York, 1976. P. 391.
- Mc Giff, J. C. - Interactions of prostaglandins with the kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems. *Clin. Sci.*, 59 (Suppl.): 105, 1980.
- Kurzrok, R.; Lieb, C. C. - Biochemical studies of human semen II. *Proc. Soc. exp. Biol.* 26: 268, 1930.
- Goldblatt, M. W. - Depressor substance in seminal fluid. *J. Soc. Chem. Ind.* 52: 1056, 1933.
- Euler, U. S. von - Zue Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsstrüsen. *Arch. exp. Phatol. Pharmacol.* 175 78, 1934.
- Euler, U. S. von - On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substance from accessory genital glands in man and certain animals (Prostaglandin and Vesiglandin). *J. Physiol. (Lond)* 88: 213, 1936.
- Bergström, S.; Sjövall, J. - The isolation of prostaglandin F from sheep, prostate gland. *Acta. chem. scand.* 14: 1963, 1960.
- Lee, J. B.; Covino, B. G.; Takman, B. H. - Renomedullary vasodepressor substance, medullin isolation, chemical characterization and physiological properties. *Circ. Res.* 17, 57, 1965.
- Cocconi, F. - Prostaglandins and central nervous systems. *Arch. inter. Med.* 133: 119, 1974.
- Cuthbert, M. F. - Prostaglandins and respiratory smooth muscle. In: Cuthbert, M. F. ed. - *The Prostaglandins: Pharmacological and Therapeutic Advances*. J. B. Lippincott, Philadelphia. 1973. p. 253.
- Moncada, S.; Gryglowki, R.; Bunting, S.; Vane, J. R. - An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoreoxides into an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature (Lond.)*, 263: 663, 1976.
- Ryan, M. J.; Clark, K. E.; van Orden, D. E.; Farley D.; Edvinsson, L.; Sjöberg, N. O.; van Orden, L. S. III; Brady, M. J. - Role of prostaglandins in estrogen-induced uterine hyperemia. *Prostaglandins*, 4: 629, 1973.
- Karim, S. M.; Fung, W. P. - Effects of some naturally occurring prostaglandins and synthetic analogues gastric secretion and ulcer healing in man. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* 2: 259, 1976.
- Goldberg, V. J.; Ramwel, P. W. - Role of prostaglandin in reproduction. *Physiol. Rev.* 55: 325, 1975.
- Ferreira, S. H.; Moncada, S.; Vane, J. R. - Prostaglandins and signs and symptoms of inflammation. In: Robinson, H. J.; Vane, J. R. eds. - *Prostaglandin Synthetase Inhibitors*. Raven Press, New York, 1974. p. 175.
- Samuelsson, B. - Biosynthesis of prostaglandins. *Fed. Proc.* 31: 1442, 1972.
- Moncada, S.; Korb, R.; Buting, S.; Vane, J. R. - Prostacilin is a circulating hormone. *Nature*, 273: 767, 1978.
- Terragno, N. A.; McGiff, S. C.; Smigel, M.; Terragno, D. A. - Patterns of prostaglandin production in the dovine fetal and maternal vasculature. *Prostaglandins*, 16: 847, 1978.
- Fenwick, L.; Jones, R. L.; Naylor, B.; Poyser, N. L.; Wilson, N. H. - Production of prostaglandin by the pseudopregnant rat uterus, in vitro, and the effect of tamoxifen with the identification of 6-keto-prostaglandin F $\alpha$  as major product. *Br. J. Pharmacol.* 59: 191, 1977.
- Terragno, N. A.; Terragno, D. A.; Mc Giff, J. C. - Role of prostaglandins in blood vessels. *Seminars in Peratology*, 4: 85, 1980.
- Samuelsson, B. - Prostaglandins and related factors 27. Synthesis of tritium-labeled E and studies on its distribution and excretion in the rat. *J. Chem.* 239: 4091, 1964.
- Green, K.; Hansson, E.; Samuelsson, B. - Synthesis of tritium-labeled prostaglandin F $\alpha$  and studies of its distribution of autoradiography. *Prog. Biochem. Pharmacol.* 3: 85, 1967.
- Lee, J. B. - Prostaglandinas renais e a função endócrina antihipertensiva. In: *Clínicas Médicas da América do Norte*. 59: 713, 1975.
- Horton, E. W.; Jones, R. L. - Prostaglandins A $\alpha$ , A and 19 hydroxy-A; Their actions on smooth muscle and their inactivation on passage through the pulmonary and hepatic portal vascular beds. *Br. J. Pharmacol.* 37: 705, 1969.
- Leslie, C. A.; Levine, L. - Evidence for the presence of prostaglandin E - 9-keto reductase in rat organs. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 52: 717, 1973.
- McGiff, J. C.; Crowshaw, K.; Terragno, N. A.; Malik, K. U.; Lonigro, A. J. - Differential effect of noradrenaline and renal nerve stimulation on vascular resistance in the dog kidney and the release of a prostaglandin E-like substance. *Clin. Sci.* 42: 223, 1972.
- Ducharme, D. W.; Weeks, J. R.; Montgomery, R. G. - Studies on the mechanical of the hypertensive effect of prostaglandin F $\alpha$ . *J. Pharmacol., exp. Ther.* 160: 1, 1968.
- Ferreira, S. H.; Vane, J. R. - Prostaglandins: Their disappearance from and release into the circulation. *Nature*, 216: 868, 1967.
- McGiff, J. C.; Terragno, N. A.; Strand, J. C.; Lee, J. B.; Lonigro, A.; Ng, K. K. P. Selective passage of prostaglandins across the lung. *Nature (Lond.)*, 223: 742, 1969.
- Frey, E. K.; Kraut, H.; Werle, E. Das Kallikreinkinensystem. Stuttgart, Ferdinand enke Verlag, 1968.
- Werle, E. - Discovery of the most important Kallikren and Kaallikrein Inhibitors. In: Erdörs, E. G. ed. - *Bradykinin, Kallidin and Kallikrein*. Handbuch der Experimentellen Pharmacologie, Springer-Verlag, Berlin, 1970, vol. 25. p. 1.
- Rocha e Silva, M.; Beraldo, W. T.; Rosenfeld, G. - Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor release from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am. J. Physiol.* 156: 261, 1949.
- Rocha e Silva, M. - Bradikinin and bradykininogen introductory remarks. In: Pisano, J. J. & Auten, K. F. eds. - *Chemistry and biology of the kallikreinkinensystem in health and disease*. Department of health education, and welfare publications no (NIH) Government Printing Office, Washington. 1977. p. 76.
- Webster, M. E.; Pierce, J. V. - The nature of the kallidins released from human plasma by kallikreins other enzymes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 104: 91, 1963.
- Elliot, O. F. - The discovery and characterization of bradykinin. In: Erdörs, E. G. ed. - *Bradykinin, Kallidin and Kallikrein*. Handbuch der experimentellen pharmacologie. Spring-Verlag, Berlin, 1970, vol. 25. p. 7.
- Levinski, K. G. - The renal kallikrein-kinin system. *Circ. Res.* 44: 441, 1979.
- Kline, R. L.; Scott, J. B.; Haddy, F. J.; Grega, G. J. - Mechanism of edema formation in canine forelimbs by locally administered bradykinin. *Am. J. Pharmacol.* 275: 1051, 1973.
- Staszewka-Barczak, J.; Dusting, G. J. - Sympathetic cardiovascular reflex initiated by bradykinin-induced stimulation of cardiac pain receptors in the dog. *Clin. exp. Pharmacol. Physiol.* 4: 443, 1977.
- Chand, N.; Eyre, P. - Bradykinin relax contracted airways through prostaglandin production. *J. Pharm. Pharmacol.* 29: 387, 1977.
- Brandt, C. M.; Prado, E. S.; Prado, M. J. B. A.; Prado, J. L. - Kinin-converting aminopeptidase from human urine: Partial purification and properties. *Int. Biochem.* 7: 335, 1976.
- Erdörs, E. G. - The kinins. *Biochem. Pharmacol.* 25: 1563, 1976.
- Carretero, O. A.; Polomski, C.; Hampton, A.; Scicli, A. O. - Urinary kallikrein, plasma and aldosterone in New Zealand genetically hypertensive (GH) rats. *Clin. exp. Pharmacol. Physiol.* 3 (Suppl.): 55, 1976.
- Carretero, O. A.; Scicli, A. G. - The renal kallikrenin-kinin system in human and experimental hypertension. *Klin. Wschs.* 56 (Suppl. 1): 113, 1978.

48. Keiser, H. R.; Geller, R. G.; Margoliuss, H. S.; Pisano, J. - Urinary kallikrein in hypertensive animal models. *Fed. Proc.* 35: 199, 1976.
49. Metcalfe, J.; Romney, S. L.; Swartwout, J. R.; Pitcairn, D. M.; Lethin, A. N., Jr.; Barron, D. H. - Uterine blood flow and oxygen consumption in pregnant sheep and goats. *Amer. J. Physiol.* 197: 929, 1959.
50. Ladner, C.; Brinkman, C. R. III; Weston, P.; Assali, N. S. - Dynamics of uterine circulation in pregnant and nonpregnant sheep. *Am. J. Physiol.* 218: 257, 1970.
51. Abdul-Karim, R.; Assali, N. S. - Pressor response to angiotensin in pregnant and nonpregnant women. *Am. J. Obstet. Gynec.* 82: 246, 1961.
52. Bowery, N. G.; Lewis, G. P.; Matthews, J. - The relationship between functional vasodilation in adipose tissue and prostaglandin. *Brit. J. Pharmacol.* 40: 437, 1970.
53. Venuto, R. C.; O'Dorisio, T.; Stein, J. H.; Ferris, T. F. - Uterine prostaglandin E secretion and uterine blood flow in the pregnant rabbit. *J. Clin. Invest.* 55: 193, 1975.
54. Samuelsson, B. - Isolation and identification of prostaglandins from human seminal plasma. *J. Biol. Chem.* 238: 3229, 1963.
55. Karim, S. M. - The identification of prostaglandins in human umbilical cord. *Brit. J. Pharmacol.* 29: 230, 1967.
56. Mc Giff, J. C.; Crowshaw, K.; Terragno, N. A.; Lonigro, A. J. - Release of a prostaglandin-like substance into renal venous blood in response to angiotensin II. *Circ. Res.* 26 (Suppl. 1): 1121, 1970.
57. Lonigro, A. J.; Itskovitz, H. D.; Crowshaw, K.; Mc Giff, J. C. - Dependency of renal blood flow on prostaglandin synthesis in the dog. *Circ. Res.* 32: 712, 1973.
58. Vane, J. R. - Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (Lond)*, 231: 232, 1971.
59. Dyer, D. C. - Comparison of the constricting actions produced by serotonin and prostaglandins on isolated sheep, umbilical arteries and veins. *Gynecol. Invest.* 1: 204, 1970.
60. Altura, B. M. - Comparative contractile actions of different kinins on human umbilical arteries and veins, Europe. *J. Pharmacol.* 19: 171, 1972.
61. Park, M. K.; Rishor, C.; Dyer, D. C. - Vasoactive actions of prostaglandin and serotonin on isolated human umbilical arteries and veins. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 50: 393, 1972.
62. Bedwani, J. R., Marley, P. B. - Enhanced inactivation of prostaglandin E<sub>2</sub> by the rabbit lung during pregnancy or progesterone treatment. *Brit. J. Pharmacol.* 53: 547, 1975.
63. Elebute, O. A.; Mills, I. H. - Urinary kallikrein in normal and hypertensive pregnancies. In: Linheimeb, M. D.; Katz, A. L.; Zuspan, F. R. eds. - *Hypertension in Pregnancy*. John Wiley & Sons, New York, 1976, p. 329.
64. Atallah, A. N. - Estudo de parâmetros hemodinâmicos e hormonais de função renal e da excreção da caliceína urinária em gestantes normais e toxêmicas nos decúbitos dorsal e lateral esquerdo. São Paulo, 1979. Tese de doutoramento - Escola Paulista de Medicina.
65. Kaplan, N. M. - Hypertension with pregnancy and the pill. In: Kaplan, N. M. ed. - *Clinical Hypertension*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1978. p. 325.
66. Kokot, F.; Cekanski, A. - Plasma renin activity in peripheral and uterine vein blood in pregnant and nonpregnant women. *Br. J. Obstet.* 79: 72, 1972.
67. Symonds, E. M.; Broughton Pipkins, F.; Craven, D. J. - Changes in the renin-angiotensin system in primigravidae with hypertensive disease of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynec.* 82: 643, 1975.
68. Ferris, T. F.; Stein, J. H.; Kauffman, J. - Uterine blood flow and uterine renin secretion. *J. Clin. Invest.* 51: 2827, 1972.
69. Terragno, N. A.; Terragno, D. A.; Pachoczyk, D.; Mc Giff, J. C. - Prostaglandins and the regulation of uterine blood flow in pregnancy. *Nature (Lond)*, 249: 57, 1974.
70. Franklin, G. O.; Dowd, A. J.; Caldwell, B. V.; Speroff, L. - The effect of angiotensin - II intravenous infusion on plasma renin activity and prostaglandins A, E, and F levels in the uterine vein of the pregnant monkey. *Prostaglandins*, 6: 271, 1974.
71. Demers, L. M.; Gabbe, S. G. - Placental prostaglandin levels in pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. G.* 126: 137, 1976.
72. Francischetti, E. A.; Dutra, N. A. A.; Rumjaneck, F. D. - Isolations of vasoactive polypeptides from human placental extrates and hog substrate. *Acta Endocr. Panam.* 3: 1, 1972.
73. Gant, N. F.; Chand, S.; Worley, R. J.; Whalley, P. J. Crosby, U. D.; Mac Donald, P. G. - A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.* 120: 1, 1974.
74. Sullivan, J. M.; Palmer, E. T.; Schoeneberger, A. A.; Jennings, J. C.; Marrion, J. C.; Ratts, T. E. SQ 20. 881: Effect on eclamptic and pre-eclamptic women with post partum hypertension. *Am. J. Obstet. C.* 131: 707, 1978.

## Errata

Trabalho "Valor da lidocaína na profilaxia das disritmias ventriculares na fase aguda do infarto do miocárdio" de Maria Cecília Solimene e col., publicado em *Arq. Bras. Cardiol.* 40: 377, 1983, na p. 379, tabela III, onde se lê fibrilação ventricular secundária, leia-se fibrilação ventricular primária e, na 2.<sup>a</sup> linha do 2.<sup>o</sup> parágrafo, onde se lê tabela II, leia-se tabela III.