

MODIFICAÇÕES SEQUENCIAIS DOS SISTEMAS RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA E CALICREÍNA-CININA NA GESTAÇÃO NORMAL

VIRGINIA GENELHU DE ABREU FAGUNDES *, EMÍLIO ANTONIO FRANCISCHETTI **, MARIA DA CONCEIÇÃO CUNHA ***, JAMIL ASSREUY FILHO ****, TRUDE DIMETZ *****, WILLE OIGMAN *

Avaliou-se o comportamento dos componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema calicreína cinina (SCC) e as conseqüências das mudanças posturais sobre a pressão arterial (PA), diurese, natriurese e caliurese em diferentes fases da gravidez normal. Foram estudadas 15 gestantes no 1.º, 2.º e 3.º trimestres da gestação e 5 meses após o parto, momento em que se procedeu às determinações da fase-controle. Em cada fase de análise as pacientes adotavam, durante 90 minutos, o decúbito dorsal, o decúbito lateral esquerdo e a ortostasia.

Verificou-se importante ativação dos componentes do SRAA durante o ciclo gravídico e as mudanças posturais modificaram significativamente os valores da atividade plasmática de seus componentes. No 2.º e 3.º trimestres o decúbito lateral esquerdo, comparado com as outras posições, reduziu a atividade plasmática de renina e a aldosteronemia e ocasionou, por outro lado, o aumento da diurese, natriurese e caliurese. A análise do SCC mostrou que determinados componentes desse sistema variam substancialmente durante a gravidez, observando-se redução progressiva nos níveis de cininogênio e de pré calicreína e elevação da calicreína circulante. As mudanças posturais não interferiram nos valores dos componentes plasmáticos desse sistema. Os níveis do fator potenciador de cininas não se alteraram na gestação. A excreção urinária de calicreína elevou-se até o 21 trimestre e as mudanças posturais modificaram a excreção urinária da enzima. A PA e os níveis séricos de sódio e potássio mantiveram-se normais, sem diferenças significativas, quando foram consideradas as mudanças posturais e os períodos de gestação.

Conclui-se que a hiperatividade do SRAA, e o consumo significativo de cininogênio e as modificações na diurese, natriurese e caliurese se harmonizam de modo a manter normal a PA e o metabolismo hidrossalino.

Na gestação normal a manutenção da homeostase circulatória e do equilíbrio hidrossalino reflete a mobilização ampla de sistemas vasoativos e a harmonia de interações multidirecionais que ocorrem entre seus componentes. Assim, nos dois primeiros trimestres da gravidez, é intrigante o aumento da volemia¹, do débito cardíaco² e hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)³ associados a tendência à redução dos níveis de pressão arterial⁴ o que pode refletir a presença da atividade de sistemas vasodilatadores à semelhança do sistema calicreína-cinina

(SCC) que desempenha papel distinto do SRAA no controle da perfusão tecidual e metabolismo do sódio⁶.

O objetivo do presente estudo foi o de avaliar o comportamento dos componentes desses sistemas, durante a gestação normal, com vistas a caracterizar suas variações durante o evoluir do ciclo gravídico e em resposta aos estímulos fisiológicos tais como as mudanças posturais e as possíveis repercussões dos níveis de renina, aldosterona, calicreína, cininogênio e fator potenciador de cininria sobre a pressão arterial, diurese, natriurese e caliurese.

* Professor Assistente de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FCMUERJ).

** Professor Titular da Clínica Médica da FCMUERJ.

*** Professora Assistente de Biofísica do Instituto de Biologia (IB) da UERJ

**** Professora Assistente de Farmacologia do IB da UERJ.

***** Professora Assistente de Endocrinologia da FCMUERJ.

MATERIAL E MÉTODOS

O grupo estudado foi formado inicialmente por 15 mulheres, 4 negras e 11 brancas clinicamente normais, primigestas, a idade variando entre 15 e 33 anos, e que foram avaliadas pela manhã, após o jejum habitual, nos intervalos da gestação estabelecidos entre a 8.^a e 12.^a semana; 20.^a e 24.^a semana; e 30.^a e 34.^a semana. Transcorrido um período mínimo de 5 meses após o parto, procedeu-se à análise da fase-controle.

O período de análise, em cada fase, durou 270 minutos, subdivididos em intervalos de 90 min, quando as pacientes adotaram, sucessivamente, o decúbito dorsal (DD) o decúbito lateral esquerdo (DLE) e a ortostasia (ORT). Ao término dos 90 min., colhiam-se 20 ml de sangue, por punção de veia periférica, em seringa de plástico, para a obtenção de soro e plasma e coletando-se o volume de urina em 90 min eliminada a partir da permanência da gestante em decúbito dorsal.

As verificações da pressão arterial foram feitas pelo método auscultatório e as pressões sistólicas (PAS) e diastólicas (PAD) corresponderam, respectivamente, às primeiras e quinta fases dos sons de Korotkoff. Os níveis tensionais, registrados ao final de cada período de 90 min, referem-se à média de 3 mensurações consecutivas e foram expressas como pressão arterial média (PAM), calculada segundo a fórmula: $PAM = \frac{PAD + 2 \times PAS}{3}$.

A atividade plasmática de renina (APR) e a aldosteronemia foram determinadas por radioimunoensaio. A APR foi avaliada através da quantificação de angio-

tensina I formada no período de 3 horas à temperatura de 37°C⁷, e a aldosterona imunorreativa contida no soro foi dosada segundo o método de Varsano e Ulick⁸, modificado⁹. O sódio e potássio séricos e urinários foram determinados por fotometria de chama. Para as dosagens de calcitreína livre, total e pré-calcitreína no plasma utilizou-se substrato cromogênico D-Pro-Phe-Arg-pNa, Kabi S 2302. A mensuração do cininogênio plasmático e do fator potenciador de cininas foi feita por método biológico, em preparação de feto de cobaia¹⁰. Na avaliação do cininogênio plasmático levou-se em conta a quantidade de lisil-bradicinina liberada, após a incubação do plasma com a calcitreína urinária humana⁵ (5 U TAME esterálicas/ml). O fator potenciador de cininas foi calculado como sendo a relação entre as contrações causadas pela bradicinina, na presença e na ausência de plasma tratado com a calcitreína humana (5 U TAME esterálicas/ml) e tripsina (2 mg/ml)¹².

A análise estatística referiu-se aos resultados do estudo de 13 pacientes no 1.^o trimestre, 10 no 2.^o, 8 no 3.^o e 4 na fase controle. A média, o desvio-padrão, o teste t de Student para dados pareados e não- pareados e o coeficiente de correlação de Pearson foram calculados utilizando-se o programa SPSS e equipamento IBM. Os testes foram feitos ao nível de significância p menor ou igual a 5%.

RESULTADOS

Pressão arterial média (PAM) - A PAM se manteve normal, sem diferenças significativas, consideradas as mudanças posturais e os períodos de gestação (quadro I).

QUADRO I - Valor médio das variáveis no controle, 1.^o, 2.^o e 3.^o trimestres da gravidez, em decúbito dorsal (DD), decúbito lateral esquerdo (DLE) e ortostasia (ORT).

	Controle			1. ^o Trimestre			2. ^o Trimestre			3. ^o Trimestre		
PAM (mmHg)	83,3 ± 3,3	81,3 ± 4,7	79,0 ± 5,8	78,8 ± 1,6	77,8 ± 1,9	78,1 ± 2,0	79,7 ± 1,5	80,1 ± 2,0	79,2 ± 1,7	84,1 ± 3,3	82,6 ± 2,9	79,4 ± 3,7
D (ml/min)	3,1 ± 0,7	3,6 ± 0,1	1,2 ± 0,5	2,1 ± 0,4	2,6 ± 0,4	0,8 ± 0,1	1,5 ± 0,4	3,9 ± 0,5	1,4 ± 0,1	0,7 ± 0,1	2,3 ± 0,4	1,2 ± 0,2
APR (ng/ml/h)	1,0 ± 0,5	0,5 ± 0,2	3,4 ± 1,2	11,2 ± 1,4	13,5 ± 2,5	22,2 ± 3,4	32,1 ± 5,8	22,5 ± 5,2	46,9 ± 9,4	21,6 ± 6,8	14,7 ± 4,8	20,7 ± 7,2
ALD (pg/ml)	84,3 ± 21,3	84,0 ± 14,4	106,6 ± 14,6	120,0 ± 6,7	115,7 ± 10,1	283,7 ± 28,2	149,1 ± 11,9	120,6 ± 11,7	276,9 ± 34,2	303,6 ± 56,0	206,4 ± 31,0	401,0 ± 63,2
NaU (μEq/min)	400,8 ± 67,7	421,2 ± 112,6	117,4 ± 37,5	260,6 ± 34,4	330,7 ± 39,1	118,3 ± 20,5	197,3 ± 34,5	420,4 ± 52,4	183,0 ± 16,0	100,7 ± 13,6	290,7 ± 13,6	145,4 ± 26,0
KU (μEq/min)	61,7 ± 8,9	77,0 ± 17,3	33,2 ± 5,0	53,6 ± 9,3	61,8 ± 8,2	34,2 ± 5,8	39,9 ± 5,0	80,0 ± 8,3	48,3 ± 5,7	31,9 ± 5,2	76,2 ± 15,4	55,2 ± 13,0
KAL (U/ml)	23,6 ± 3,9	18,9 ± 7,1	21,3 ± 3,2	109,4 ± 29,9	135,5 ± 25,7	107,8 ± 21,9	352,6 ± 35,2	334,1 ± 49,9	359,4 ± 60,1	267,3 ± 5,2	282,1 ± 84,3	245,2 ± 65,2
BKG (μLBK/ml)	3,1 ± 0,1	3,0 ± 0,0	3,1 ± 0,1	1,9 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,4	0,7 ± 0,5	0,6 ± 0,4

PAM - pressão arterial média; D - diurese; APR - atividade plasmática de renina; ALD - aldosterona; NaU - sódio urinário; KU - potássio urinário; KAL - calcitreína plasmática livre; BKG - cininogênio plasmático

Diurese (D) - No 1.^o trimestre, como controle, a menor diurese ocorreu em ORT (p < 0,01). No 2.^o e 3.^o trimestres o DLE determinou aumento significativo da diurese, comparado ao DD (p < 0,01) e a ORT (p < 0,05). Por outro lado, observou-se que o DD ocasionou redução progressiva do volume urinário à medida que a gestação evoluía (quadro I, fig. 1D).

Atividade plasmática de renina (APR) - A avaliação sequencial da APR mostrou elevação de seus níveis a partir do 1.^o trimestre, registrando-se, no 2.^o trimestre, valores cerca de 14 vezes superiores aos observados na fase controle (p < 0,005), quando se com-

pararam as médias em posição ortostática (46,9 ± 9,4 e 3,2 ± 1,2 mg/ml/h). No 3.^o trimestre observou-se queda da APR mas os níveis registrados foram ainda expressivamente maiores que os constatados no grupo controle. No 2.^o e 3.^o trimestres o DLE se destacou pelos menores níveis de APR, quando comparado ao DD (p < 0,05) e ao ORT (p < 0,05), sendo que, nesses períodos, os valores obtidos no DD se aproximaram daqueles em ORT (quadro I, fig. 1A).

Correlações entre APR e a aldosteronemia ocorreram apenas no 1.^o trimestre (DD r = 0,55 p < 0,05; DLE r = 0,47, p < 0,05; ORT r = 0,44, p < 0,06).

A APR e a natriurese correlacionaram-se inversamente no 1.º trimestre (DD $r = 0,21$; DLE $r = 0,45$) e positivamente em DLE no 2.º trimestre ($r = 0,60$, $p < 0,05$) e no 3.º trimestre ($r = 0,67$, $p < 0,05$).

Aldosterona sérica (ALD) - Os níveis de aldosterona mostraram-se marcadamente elevados durante todo o período gestacional e foram particularmente acentuados quando a grávida adotou a posição ortostática ($p < 0,05$). No início da gestação, como no controle, observou-se não haver diferença significativa entre o DD e o DLE. Entretanto, com a evolução da gravidez, o DLE ocasionou redução significativa da aldosteronemia (quadro I, fig. 113) em relação ao DD (2.º trimestre $p < 0,01$; 3.º trimestre $p < 0,05$) e ao ORT (2.º e 3.º trimestres $p < 0,01$).

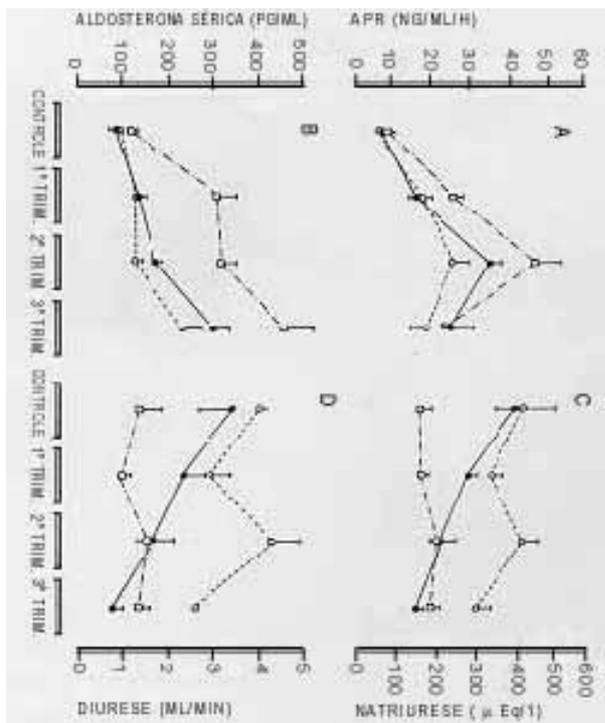


Fig. 1 - Atividade plasmática de renina (A), aldosterona sérica (B), natriurese (C) e diurese (D) determinadas no controle e na evolução da gestação normal em decúbito dorsal (·), decúbito lateral esquerdo (o) e ortostatismo (□)

Sódio e potássio séricos - não foram evidenciadas alterações nos níveis séricos de sódio ($c = 139 \pm 1,4$) e potássio ($c = 3,9 \pm 0,2$) com as mudanças de posição ou no curso dos três trimestres da gravidez.

Excreção urinária de sódio (NaU) - As concentrações urinárias de sódio diminuíram progressivamente, no curso da gravidez, quando as gestantes assumiram o DD ($p < 0,05$). Por outro lado, o DLE incrementou a natriurese durante o evoluir da gestação (quadro I; fig. 1C), sendo que, no 2.º e 3.º trimestres, estas diferenças foram altamente significativas, quando comparadas ao DD e ao ORT ($p < 0,01$).

Excreção urinária de potássio (KU) - No 1.º trimestre, como no período-controle, o ORT está associado aos menores valores de potássio urinário ($p < 0,05$) não tendo sido observado diferença significativa entre o DD e o DLE. No 2.º e 3.º trimestres o DLE aumentou substancialmente a caliurese ($p < 0,01$), em relação às outras duas posições enquanto que essas, entre si, não apresentaram valores significativamente distintos (quadro I).

Caliceína plasmática - Durante a gravidez não ocorreram variações significativas nos níveis de caliceína total. Em contraste, os valores de pré-caliceína no 2.º trimestre da gestação foram expressivamente menores que os obtidos no 1.º trimestre ($p < 0,05$) e no período controle ($p < 0,01$). Associada à diminuição de pré-caliceína houve aumento importante nos valores de caliceína livre (KAL) no 2.º trimestre ($p < 0,01$) e no 3.º trimestre ($p < 0,05$). Não foram detectadas influências posturais nas concentrações plasmáticas desta enzima (quadro I; fig. 2A).

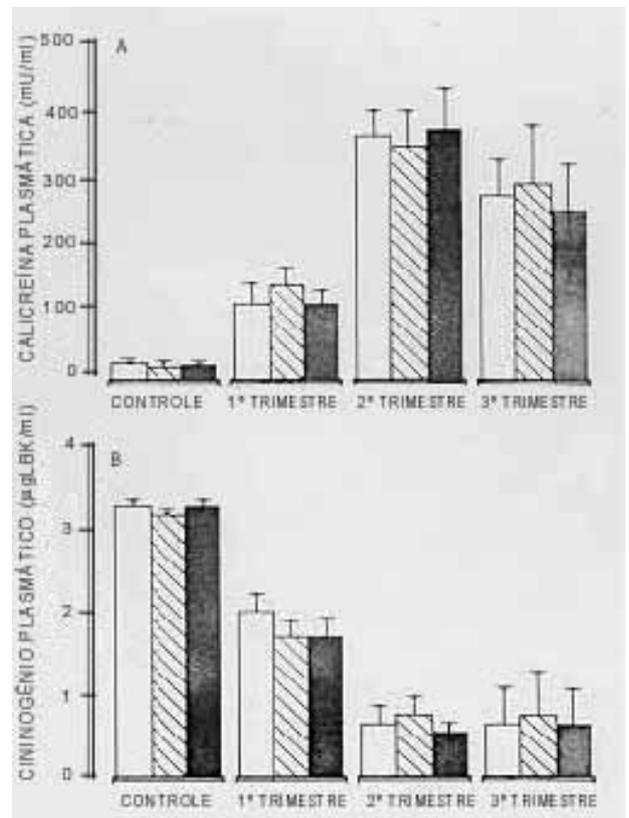


Fig. 2 - Caliceína plasmática (A) e cininogênio plasmático (B) determinados no controle e na evolução da gestação normal em decúbito dorsal (-), decúbito lateral esquerdo (□), e ortostatismo (■).

Cininogênio plasmático (BKG) - Os valores plasmáticos de cininogênio de alto peso molecular registrados no 2.º trimestre são nitidamente inferiores aos observados no 1.º trimestre e na fase controle ($p < 0,01$). A redução de BKG foi progressivo visto que, no 3.º trimestre, seus valores não foram detectados em 5 das

8 grávidas consideradas. As médias obtidas nessa fase foram afetadas pelo fato de uma das gestantes apresentar normalização dos níveis de BKG. As mudanças posturais não modificaram significativamente os valores de cininogênio (quadro I, fig. 2B).

Fator potenciador de cininas (FPC) - Os valores do FPC não se modificaram quando foram consideradas as mudanças posturais e as fases da gestação ($c = 2,7 \pm 0,2$).

DISCUSSÃO

O presente trabalho apontou ativação significativa dos componentes do SRAA durante todo o ciclo gravídico normal, caracterizando, por outro lado, variações hormonais e hemodinâmicas em cada fase do processo gravídico. Assim, no 1.º trimestre, os níveis da APR se elevaram e comportaram-se à semelhança da fase-controle, registrando-se os maiores valores quando a gestante adotou a posição ortostática. Entretanto, no 3.º trimestre, a APR, em decúbito dorsal, não se distinguiu daquela em posição ortostática, provavelmente porque, nessa fase, a posição supina causa redução no retorno venoso e no débito cardíaco pelo efeito mecânico compressivo exercido pelo útero grávido sobre a veia cava inferior¹³. Por outro lado, o presente estudo mostra que a ortostasia acarretou grande estímulo à secreção de aldosterona até o final da gestação, sendo que correlações entre APR e aldosteronemia ocorreram apenas no 1.º trimestre da gestação. O paralelismo clássico existente entre a APR e a aldosterona, visto em circunstâncias fisiológicas, em indivíduos normais, deixou de ocorrer nos dois últimos trimestres da gravidez, confirmando observações previamente relatadas¹⁴. Admite-se que no organismo materno, outros fatores, diferentes da angiotensina II, assumam o principal papel de estímulo à síntese e secreção de aldosterona¹⁵. Nas gestantes normais tem-se observado estreita correlação entre as modificações mas concentrações de aldosterona e progesterona no plasma^{3,15}. Assim, esse hormônio poderia ser um dos fatores que interfeririam na síntese e liberação dos mineralocorticóides pela suprarenal da gestante¹⁵.

Os resultados mostram que, no 2.º e 3.º trimestres, o DLE comparado com as outras posições, reduziu a APR e a aldosteronemia e ocasionou, por outro lado, aumento da diurese, natriurese e caliuressa. Tais efeitos poderiam ser atribuídos às alterações hemodinâmicas conseqüentes ao aumento do retorno venoso e do débito cardíaco verificados quando a gestante adota essa posição¹⁶. Finalmente, não pode ser afastada a possibilidade de esses achados estarem relacionados à maior síntese e liberação de peptídios vasodilatadores e natriuréticos¹⁷ pelo átrio da gestante em DLE, em resposta à sobrecarga relativa de volume e à distensão da parede atrial. Trabalhos recentes atribuem a esses peptídios efeito inibitório sobre a síntese e secreção de renina e expressivo aumento da natriu-rese¹⁸.

No presente estudo a análise das correções entre a APR e o sódio urinário espelhou comportamentos distintos na dependência da fase gestacional. No 1.º trimestre, a elevação da APR associou-se ao declínio da natriurese, à semelhança do que se verifica nos indivíduos normais^{18,19}. Por outro lado, observou-se que os valores da APR, em DLE, no 2.º e 3.º trimestre da gravidez, correlacionaram-se de forma positiva e significativa com as concentrações urinárias de sódio sugerindo que, durante a gestação, a perda excessiva de sódio permanece como estímulo à síntese e à secreção de renina, mas certamente outros fatores como as prostaglandinas²⁰ o a sensibilidade vascular a angiotensina II²¹ e a remíria uterina²² estão também relacionados à elevação da APR, visto que, comparativamente ao DD e ORT, o DLE determina aumento da natriurese e associa-se aos menores níveis da APR. Essas obrigações sugerem que as relações entre os componentes de sistemas biológicos mantêm, no 1.º trimestre, as mesmas direções verificadas na fisiologia normal, e são encobertas à medida que a gestação evolui quando são grandes as modificações hemodinâmicas e a ampliação dos valores quantitativos dos componentes destes sistemas. Nessa fase da gestação é provável o envolvimento de outros fatores até então pouco evidentes ou não suspeitados.

A análise do SCC plasmático mostrou que determinados componentes desse sistema variam substancialmente durante a gravidez, embora as mudanças posturais não determinem alterações de seus níveis plasmáticos. Esse comportamento distingue o SCC do SRAA no que se refere às influências determinadas pelas modificações hemodinâmicas. Estudos anteriores abordaram o SCC em fases específicas da gravidez, habitualmente no final do 3.º trimestre e durante a parturição^{23,24}, ou então se referiram à evolução da gestação analisando parte apenas dos componentes desse sistema²⁵. Os resultados desses trabalhos são contraditórios principalmente no que se refere aos níveis de caliceína plasmática²¹ e podendo ser, em parte, explicados pelas diferenças metodológicas. Os dados obtidos neste estudo destacaram a redução progressiva dos níveis de cininogênio plasmático, durante o evoluir da gestação, podendo tal fenômeno estar relacionado à sua maior síntese, ao seu maior consumo ou a um consumo não adequadamente compensado pela sua produção. Experimentalmente tem-se demonstrado síntese hepática reduzida de cininogênio após a administração de progesterona²⁶. Assim, os valores baixos de cininogênio, detectados no presente estudo, poderiam estar relacionados à sua maior síntese hepática, conseqüente à elevação progressiva de concentrações plasmáticas de progesterona. Entretanto, a verificação de que os níveis reduzi-dos estavam associados a valores elevados de caliceína livre, evidencia a possibilidade de ser o período gestacional um modelo de ativação do SCC plasmático, com consumo progressivo de cininogênio, decorrente da necessidade de maior geração de bradicinina, peptídio vaso-

dilatador que se contrapõe aos elevados níveis de angiotensina II, presentes na gestação.

O papel fisiológico do fator potenciador de cininas (FPC) não está, ainda, claramente delineado. Entretanto, seu efeito de amplificar a ação de peptídios vasodilatadores implicados na regulação da pressão arterial tem motivado sua análise em diferentes modelos hipertensivos^{27,28}. O presente trabalho mostra que o FPC não se modifica durante o evoluir da gestação, documentando o seu comportamento desde a 9.^a até a 36.^a semana da gravidez normal.

Considerando que a pressão arterial e os níveis séricos de sódio e potássio mantiveram-se normais, sem diferenças significativas quando foram analisadas as mudanças posturais e os períodos de gestação, concluiu-se que a hiperatividade do SRAA, o consumo significativo de cininogênio e as modificações na diurese, natriurese e calitirese se harmonizam de modo a manter normais a pressão arterial e o metabolismo hidrossalino.

SUMMARY

Fifteen primiparas (mean age 23.8 years) were studied in order to evaluate the participation of the renin-angiotensin-aldosterone and kallikrein-kinin systems (RAA-S; KK-S) in the control of blood pressure (BP) and of sodium metabolism during normal pregnancy. The components of both systems, BP, diuresis, urinary sodium and potassium excretion (Na_U , and K_U) were measured in the supine (S), left lateral (LL) and orthostatic (O) positions after the patients were maintained for 90 minutes in each position. Data were obtained at the end of each trimester and five months after labor (control period). The results demonstrated a significant activation of the RAA-S, although plasma renin activity and aldosterone decreased significantly in LL decubitus in the second and third trimesters when compared with S and O positions: this was accompanied by a concomitant increment of diuresis and Na_U , and K_U . The free plasma kallikrein increased significantly (control period X pregnancy end, $p < 0.001$). Kinin potentiating peptide remained unchanged. The plasma levels of kininogen (BKG) were progressively reduced up to the end of pregnancy. The urinary excretion of kallikrein was elevated until the second trimester, then returned to normal control level ($p < 0.02$). Posture changes did not interfere with the plasmatic components of KK-S. No statistically significant modifications were observed in BP levels when measured during the three trimesters and in the different postures- Conclusions: a great consumption of BKG occurs in normal pregnancy- The concomitant activation of RAA-S suggests that both parameters contribute to BP control and hydrossaline homeostasis during normal pregnancy.

REFERÊNCIAS

1. Chesley, L. C. - Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.* 112:440, 1972.
2. Kerr, M. G. - Cardiovascular dynamics in pregnancy and labor. *Br. Med. Bull.* 24: 19, 1968.
3. Wilson M.; Morganti A. A. Zervoudakis I. Letcher. R. L.; Rommey B. M., Oeyon P. V.; Papera. S.; Seaney. J. E.; Laragh J. H. - Blood pressure the renin aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am. J. Med.* 68: 97, 1970.
4. Christvanson, R. E. - Studies on blood pressure during pregnancy 1. Influence of parity and age. *Am J. Obstet. Gynec.* 125: 509.1976.
5. 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. New York, John Wiley & Sons. 1976. p. 391.
6. Mc Gill, J. C. Interactions of prostaglandins with the kallikrein kinin and renin-angiotensin systems. *Clin. Sci* 95: 105, 1980.
7. Sealey, J. E.; Laragh, J. H. - How to do a plasma renin assay. *Cardiovasc. Med.* 2: 1073, 1977.
8. Varsano-Aharon, N.; Ulickv S. - A simplified radioimmunoassay of plasma aldosterone. *J. clin. Endocr. Metab.* 37: 372, 1973.
9. Manlios, F. A. S.; Abraham, G. E. - Chromatographic purification of tritiated steroids prior to use in radioimmunoassay. *Analytical Letter*, 8: 403, 1975.
10. Webster, M. E.; Prado, E. S. - Glandular kallikrein from horse and human urine and from hog pancreas. In: Perlsmann. G. E.; Lorand. L. (eds) - *Methodes in Enzymology*. New York, Academic Press. 1970. Vol. 19, p. 681.
11. Prado, E. S.; Prado, J. L.; Brandi, C. M. V. - Further purification and some properties of horse urinary kallikrein. *Arch Inter Pharmacodyn. Ther.* 137: 358, 1962.
12. Guimarães, J. A. - Voos, A. - Properties of a kinin-potentiating peptide generated in kininogen - depleted human plasma. *Agents Actions* 9: 295, 1982.
13. Kerr, M. O.; Scotte D. B.; Samuel. E. - Studies of the inferior vena cava in pregnancy. *Br. Med.*, J. 1: 532, 1964.
14. Weir. R. J.; Brown, J. J.; Frazier, R. - Relationship between plasma renin substrate- angiotensin II, aldosterone and electrolytes in normal pregnancy. *J. Clin. Endocr.* 40: 108, 1975.
15. Weinberg, M. H.; Kramer, N. J.; Petersen, L. P.; Cleary, R. E.; Young. P. C. M. - Sequential changes in the renin-angiotensin aldosterone systems and plasma progesterone concentration in normal and abnormal human pregnancy. In: Lindheimer, M. D.; Katz, A. L.; Zuspan, F. R. (eds) - Hypertension in Pregnancy. New York, John Wiley & Sons 1976, p. 263.
16. Chesley, L. C.; Sloan, D. M. - The effect of posture on renal function in late pregnancy. *Am J. Obstet Gynec* 89: 754- 1964
17. Laragh, J. H. - Atrial natriuretic hormone- the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N. Engl. J. Med.* 313: 1330, 1985.
18. Needleman, P.; Adams S. P.; Cole, B. R.; Currie, M. G.; Geller, D. M.; Michener, M. L.; Saper, C. B.; Schwartz D.; Standaert. D. G. - Atriopeptins as cardiac hormone. *Hypertension.* 7: 469, 1985.
19. Laragh, J. H.; Baere, L.; Brunner, H. R.; et al. - Renin-angiotensin and aldosterone System in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Am. J. Med.* 52: 633, 1972.
20. Bay, W.; Ferris, T. F. - Factors controlling plasma renin and aldosterone during pregnancy. *Hypertension*, 1: 410, 1979.
21. Gant, N. F.; Daley, G. L.; Chande S.; Walley, P. J.; Mac Donald. P. C. - A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J. Clin. Invest.* 52: 2682, 1913.
22. Francischetti, E. A.; Dutra, N. A. A.; Rumjaneck, F. D. - Isolations of vasoactive polypeptides from human placental extrates and hog substrati. *Acta Endocr Panam.* 3: 1, 1972.
23. Alving, B. M.; Niebyl, J. R.; Proud. D.; Mason, B. L.; Paisano, J. J. - Human plasma prekallikrein and high molecular weight kininogen decrease during parturition. *Thromb Res.* 34: 473, 1984.
24. Periti, P.; Gasparri, F. - Bradykininogen in the blood of women during pregnancy, labor, and puerperium. *Bioch. Pharmacol.* 14: 1396-1965.
25. Mutoh, S.; Teh. A.; Saito. M.; Yaoi, Y.; Uhara. H.; Akanishis, Yasumura, T. - Studies of fibrinopeptide A. fibrinopeptide

- Bb 15-42, HMW-kininogen and kinin during normal pregnancy labor and puerperium. *Kinin'*, 4 Savannah - International congress (Abstracts), 1984.
26. Senior, J.: Whalley, E. T. - Influence of the adrenals and gonads on the plasma kininogen concentration in male and female rats, *J. Pharm. Pharmac* 27: 953, 1975.
27. Almeida, F. A.; stella, C. R. Voos, A. Ajzen, H. Ribeiro A. B. - Malignant hypertension: A syndrome associated with low plasma kininogen and kinin potentiating factor. *Hypertension*, 3 (Suppl. II): II-46, 1981.
28. Guimarães, J. A.: Voos, A.: Alves, F. G.: Ramos, O. L.; Ribeiro, A. B. - Characterization of a bradykinin potentiating peptide generated in plasma of patients with essential hypertension. *Clin. Res.* 28: 311A. 1980.