

SUELY APARECIDA LAZAREK VENTURINI



DETERMINAÇÃO DOS NIVEIS PLASMÁTICOS DE OCITOCINASE EM  
GESTANTES NORMAIS E HIPERTENSAS

Tese apresentada ao Instituto  
de Biologia da Universidade  
Estadual de Campinas para  
obtenção do grau de Mestre em  
Ciências Biológicas, área de  
Fisiologia

CAMPINAS

1991

V568d

14760/BC

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

**SUELY APARECIDA LAZAREK VENTURINI**

Este exemplar corresponde a Redação Final da Tese defendida pela candidata Suely Ap. Lazarek Venturini e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 18/9/91

**DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE OCITOCINASE EM  
GESTANTES NORMAIS E HIPERTENSAS**

Tese apresentada ao Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biológicas, área de Fisiologia

Orientador: Prof. Dr. Ernesto José Dottaviano †

CAMPINAS

1991

## **AGRADECIMENTOS**

---

Agradeço a todas as pessoas que direta e indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho e, em especial:

Ao Prof. Dr. Ernesto José Dottaviano pela orientação, atenção e dedicação.

Ao Prof. Dr. Guido Menegatto pela grande ajuda dispensada à realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Norair Salviano dos Reis e ao Prof. Dr. Paulo César Giraldo pelas excelentes sugestões.

Ao Prof. Dr. Aquiles Eugênico Piedrabuena pela valiosa ajuda na análise estatística.

Ao Prof. Dr. Ricardo Barini, ao Prof. Dr. Nelson Adami Andreolo e ao Prof. Dr. José Carlos Gama - da Faculdade de Ciências Médicas / UNICAMP pelo apoio e facilidades concedidas.

Ao Prof. Miguel Arcanjo e a Profa. Maria Cristina Cintra Gomes pela amizade e estímulo.

Aos funcionários do Departamento de Fisiologia e Biofísica, Alexandra M. Ferraz Rosa, Andréia Ap. Alves Cardoso, Aparecida da Silva Geraldo, Elídia dos Santos, Eunice Chirman Andreoli, José Ribeiro, Lécio Domingos Teixeira e Vanderci Ap. dos Santos pela ajuda no desenvolvimento do trabalho.

À equipe de funcionários do Departamento de Tocoginecologia ( CAISM ) Cleonice A. Francisco Gouvea, Doraci de Oliveira Porto, Lígia Ap. Albano Fernandes, Lourdes Domingos Lima, Rosiani Luiz de Souza , Elizabeth dos Santos, Ironita Dionízio Costa, Maria Antonia F. Santos e Mariza Ferreira Batista

pela essencial ajuda e minha admiração pela demonstração de carinho e responsabilidade profissional às pacientes.

Aos amigos José Carlos Cogo, Marcelina Rodrigues, Márcio Linardi e Rita Cristina Marino pela importante ajuda e amizade sincera.

A Ademir Carlos Vialta pela grande ajuda no trabalho de digitação e apoio.

Ao meu marido pelo imenso  
carinho e imprescindível ajuda,  
tão importantes nesta jornada,

Dedico

## ÍNDICE

---

Resumo .....	09
Summary .....	12
Introdução .....	15
Proposição .....	34
Material e Métodos .....	36
Resultados .....	47
Discussão .....	63
Conclusões .....	87
Referências Bibliográficas .....	89



**RESUMO**

---

A ocitocinase é uma enzima de origem placentária que inativa as propriedades biológicas da ocitocina através de hidrólise da ligação peptídica entre a cistina N-Terminal e a tirosina adjacente, estando sua ação relacionada ao processo de manutenção da gravidez e início do parto.

O aumento da atividade ocitocinásica é um dos fatores que levam ao distúrbio ou diminuição da contratilidade do útero. Como entre as intercorrências clínicas, o estado hipertensivo é um dos que mais influencia o prognóstico do concepto e sendo controvertidas as informações encontradas na literatura quanto aos níveis enzimicos exibidos por gestantes que desenvolvem hipertensão durante a gravidez, decidiu-se dosar o nível de ocitocinase ao longo de todo período gravídico em nulíparas e múltiparas portadoras de hipertensão e comparar os resultados obtidos em pacientes normotensas.

Para tanto, utilizou-se um total de 104 pacientes com idade entre 18 e 40 anos, que se submeteram ao tratamento no Ambulatório de Pré-Natal Normal e no Ambulatório de Pré-Natal Especializado do Departamento de Tocoginecologia / CAISM.

A determinação da ocitocinase foi feita colorimetricamente utilizando-se como substrato a L-cistina-di- $\beta$ -naftilamida, dando como produto final da reação a

$\beta$ -naftilamina.

As amostras foram preparadas coletando-se 5ml de sangue venoso de uma das veias do antebraço, com seringas e agulhas descartáveis e heparinizadas. Após a separação do plasma de seus elementos figurados por centrifugação, dosou-se a ocitocinase.

Os resultados obtidos revelaram que o nível de ocitocinase foi menor nas gestantes hipertensas do que nas gestantes normais. De maneira distinta das normotensas, a concentração da enzima das nulíparas e múltiparas hipertensas não diferiram significativamente ao longo da gestação.

O fato das hipertensas apresentarem menor concentração enzimica poderia ser explicado por diversos fatores, sendo o mais provável uma insuficiência placentária causada por essa patologia.

**SUMMARY**

---

Oxytocinase is an enzyme synthesized by placenta and capable of hydrolysing the peptidic bond between cystine N-Terminal and adjacent tyrosine of the oxytocin molecule.

The increase of oxytocinase activity is one of the factors that lead a disturbance or decrease of uterine contractions. As in the clinical intercorrences, the hypertensive state is one of the factors that influence a lot the prediction of the concept. Although there are controversies about enzymatic levels showed by pregnant women who have developed hypertension during pregnancy, we decided to measure oxytocinase levels during all gestational stages in hypertensive nulliparous and multiparous and to compare the results obtained with normal patients.

A total of 104 patients between eighteen and forty years old who submitted themselves to a Common Pre-Natal Treatment and in the Ambulatory of the specialized Pre-Natal from the Tocogynecologic Department ( CAISM ).

The colourimetric determination of oxytocinase was made using L-cystine-di- $\beta$ -naphthylamide as substrate, liberating  $\beta$ -naphthylamine latter.

Samples venous blood (5ml) was drawn at vein of the

forearm with heparin syringe needle that were discarded after their uses. Latter separation of the plasma of its figurative elements through centrifugation measure oxytocinase.

The results obtained demonstrated that hypertensive group had lower oxytocinase levels comparison with normal pregnant women.

Different from the normotensives patients, the enzymatic concentration of the hypertensive nulliparous and multiparous groups did not show significant difference in all stages of gestation.

The fact of the hypertensive patients had lower enzymatic concentration could be explained for several factors, but the most acceptable is the placental insufficiency because the deseases mencioned before.

## INTRODUÇÃO

---

A ocitocina e a vasopressina são hormônios constituídos por nove aminoácidos, contendo um anel hexapeptídico e uma cadeia lateral tripeptídica. Têm uma ligação dissulfídica entre as moléculas de cistina de modo que se considera existirem nove posições na molécula (FOGLIA & HOUSSAY, 1984) (Figura 1). São sintetizados nos núcleos hipotalâmicos, como parte de uma grande molécula precursora (PICKERING, 1980). Durante o transporte ao longo do axônio do trato hipotalâmico-neurohipofisário, ocorre maturação desses precursores originando os nonapeptídeos e suas proteínas carreadoras ou neurofisinas (PICKERING, 1978; BROWNSTEIN et alii, 1980), as quais são também sintetizadas nos núcleos supra-óptico e paraventricular (AMICO et alii, 1981). Os hormônios são separados dos polipeptídeos pela ação de peptidases e liberados na circulação (FOGLIA & HOUSSAY, 1984; RALL & SCHLEIFER, 1987).





regulam também a secreção das respectivas neurofisinas (REICHLIN, 1985).

O lobo posterior da hipófise ou neurohipófise é formado basicamente por células de tipo glial, algumas vezes chamados de pituícitos que não secretam hormônios, mas atuam como estrutura de sustentação para grande número de fibras nervosas terminais e ramificações nervosas terminais de feixes nervosos originários nos núcleos supra-ópticos e paraventriculares do hipotálamo. Esses feixes chegam à neurohipófise pelo pedúnculo hipofisário. As terminações nervosas são saliências bulbosas situadas sobre as superfícies dos capilares, nos quais liberam os dois hormônios do lobo posterior: Ocitocina e vasopressina (GUYTON, 1989).

O principal efeito fisiológico da vasopressina é promover a retenção de água pelos rins, alterando a permeabilidade dos túbulos contornados e ductos coletores, sendo por isso frequentemente denominado de hormônio anti-diurético (ADH) (FOGLIA & HOUSSAY, 1984; GANONG, 1977; REICHLIN, 1985).

Geralmente, existe uma certa superposição de efeitos da vasopressina com o da ocitocina em consequência da homologia estrutural, embora isso não se traduza em importância fisiológica (HEDGE et alii, 1988).

A ocitocina age nas células mioepiteliais, que revestem os ácinos das glândulas mamárias, culminando na ejeção de leite (DAWOOD et alii, 1979; LEAKE et alii, 1983). A ejeção é desencadeada reflexamente pela sucção do mamilo. As aferências nervosas partindo da mama ascendem ao tronco cerebral e se bifurcam: 1- vão dorsalmente aos neurônios magnocelulares, produzir novas quantidades do hormônio, através de descargas aproximadamente sincrônicas (JONES & PICKERING, 1970; DAWOOD et alii, 1981; JOHNSTON & AMICO, 1984); e, 2- vão ventralmente à neuro-hipófise liberar o hormônio ali armazenado (VOLOSCHIN & DOTTAVIANO, 1976). Tanto isso é verdade que a medida que a ocitocina é liberada, há também descargas antidrômicas da neuro-hipófise para os núcleos do hipotálamo (ISHIKAWA et alii, 1966).

Quanto as ações sobre o útero existem controvérsias se a ocitocina tem um papel primário ou facilitatório na iniciação e manutenção do trabalho de parto (DAWOOD et alii, 1978 b; REDDI et alii, 1984).

A ocitocina age no miométrio para eliciar contrações uterinas (AKERLUND & ANDERSON, 1976; DAWOOD et alii, 1979; FUCHS et alii, 1983 b; PADAYACHI et alii, 1986). Durante o parto, a ocitocina pode ser liberada como parte de um reflexo neuro-endócrino quando o feto estimula as terminações de nervos

sensoriais durante sua passagem através da cérvix. A liberação reflexa de ocitocina nesse momento ajuda significativamente a rápida finalização do processo (DYER, 1988).

A ocitocina é o mais potente e específico agente endógeno capaz de eliciar atividade no útero humano à termo (BRANDA & FERRIER, 1971; FUCHS et alii, 1983 a; FUCHS et alii, 1983 c) e é extensivamente usada para indução e manutenção das contrações uterinas (DAWOOD et alii, 1978 a).

KUWABARA et alii (1987) concluíram que a ocitocina não deve estar envolvida com o início do trabalho de parto e sim ter participação na manutenção e reforço do mesmo pois, não ocorrem mudanças significativas na concentração venosa materna de ocitocina próximo ao início do parto, apesar dos níveis de ocitocina plasmática materna durante a gravidez serem maiores comparativamente às mulheres não grávidas e aumentar gradualmente com o avanço da gestação. Confirma essa idéia o fato dos níveis de ocitocina materna no segundo estágio do parto espontâneo estarem significativamente aumentados em relação à partos cesáreos (KUMARESAN et alii, 1974; DAWOOD et alii, 1978 a; DAWOOD et alii, 1979). Em outras palavras, os níveis de ocitocina aumentam com a dilatação cervical (KUWABARA et alii, 1987), originando um reflexo que desencadeia liberação adicional de ocitocina materna, promovendo um reforço deste mecanismo (CHARD,

1977).

SILMAN et alii (1976) e GUNTHER et alii (1985) sugeriram que o feto tenha um papel regulatório central para o início do parto. Como há indicação de que durante o parto espontâneo ocorra um aumento significativo de ocitocina na circulação fetal e líquido amniótico e também no fluxo de ocitocina do compartimento fetal para o materno (DAWOOD et alii, 1978 b), evidencia-se que a ocitocina excretada pela hipófise posterior fetal é capaz de estimular a atividade miométrial e, portanto, é um fator chave no desencadeamento de uma série de eventos que levarão ao parto (DAWOOD et alii, 1978 a; HUSSLEIN et alii, 1981).

Anteriormente chegou-se a questionar se a ocitocina podia atravessar a placenta humana e qual seria seu efeito sobre o feto (BRANDA & FERRIER, 1971). O fato de quantidades substanciais de ocitocina imunorreativa, biologicamente ativa, poderem ser extraídas da placenta após o parto espontâneo indica que esse órgão não degrada o hormônio tão rapidamente como se acreditava (FIELDS et alii, 1983). Foi proposto, então, que a ocitocina secretada pelo feto deveria ter acesso à decídua através do líquido amniótico e membranas fetais estimulando a produção de prostaglandinas, que por sua vez, iniciariam a sequência de eventos que levariam ao parto (FUCHS et alii, 1981;

STRICKLAND et alii, 1983).

Durante toda a gravidez e até pouco antes do parto, o útero grávido é relativamente quiescente, com pouca atividade contrátil espontânea e baixa sensibilidade ao hormônio ocitocina. No entanto, bem próximo ao termo, o útero torna-se altamente ativo e sensível à ocitocina (CHAN et alii, 1988).

A abrupta alteração no estado contrátil uterino é determinada pela concentração de receptores ocitócicos miometriais (FUCHS et alii, 1983 c), os quais, em útero humano aumentam significativamente no final da gravidez para um nível máximo durante o parto espontâneo (FUCHS et alii, 1982). Reforça tal afirmação a constatação de um significativo aumento da sensibilidade à ocitocina associado ao parto prematuro e a um decréscimo da mesma no caso de parto pós-termo (TAKABASHI et alii, 1980).

Devido ao aumento da concentração de receptores de ocitocina no miométrio, os níveis do hormônio circulante não necessitam aumentar significativamente para desencadear as contrações do útero à termo (FUCHS et alii, 1984).

A detecção de que em partos espontâneos, tanto antes como a termo, ocorre maior concentração de receptores de

ocitocina do que o observado antes do início do parto ou em gestações prolongadas, sugere que quando a concentração de receptores ocitócicos miometriais alcançam um determinado limiar, contrações uterinas efetivas são iniciadas. Em adição, receptores ocitócicos na decídua devem estar envolvidos na produção concomitante de prostaglandinas. Esses resultados ajudam a suportar a hipótese de que a ocitocina endógena provê o estímulo para contrações uterinas no início do parto espontâneo (FUCHS et alii, 1984).

O desenvolvimento da sensibilidade à ocitocina no útero grávido está associado com o aumento na concentração de receptores ocitócicos miometriais, formação de "gap junctions" e produção de prostaglandinas, evidenciando o papel fisiológico desses fatores para o início do parto (CHAN et alii, 1988).

A vida média da ocitocina no sangue é de um a três minutos (SELLERS et alii, 1981; FUCHS et alii, 1983a) e sua rápida remoção do plasma se realiza na maior parte pelos rins e fígado. O tecido mamário também metaboliza a ocitocina do plasma. Porção muito pequena desse hormônio extraído pelos rins alcança a urina na forma ativa. Durante a gravidez existe um fator adicional: A ocorrência da inativação da ocitocina no plasma por um processo enzimico (RALL & SCHLEIFER, 1987; TAKEDA et alii, 1989).

FEKETE (1930) foi o primeiro a demonstrar que no extrato da glândula pituitária posterior ocorria predominantemente a perda da propriedade biológica da ocitocina quando incubada com o plasma de mulheres grávidas e que tal processo ocorria mais rapidamente "in vivo" que "in vitro", sendo acentuado nos últimos meses de gestação.

WERLE & EFFKEMAN (1941) mostraram que a substância inativante era uma enzima, originariamente denominada ocitocinase, que possuía a capacidade de inativar a ação biológica da ocitocina pelo rompimento da ponte peptídica entre tirosina e cistina com um grupo amino livre (Figura 2), sendo considerada primariamente uma cistina aminopeptidase. Dessa forma, ocitocinase e cistina aminopeptidase são aparentemente a mesma enzima (WATKINS & SMALL, 1972; ROY et alii, 1986).



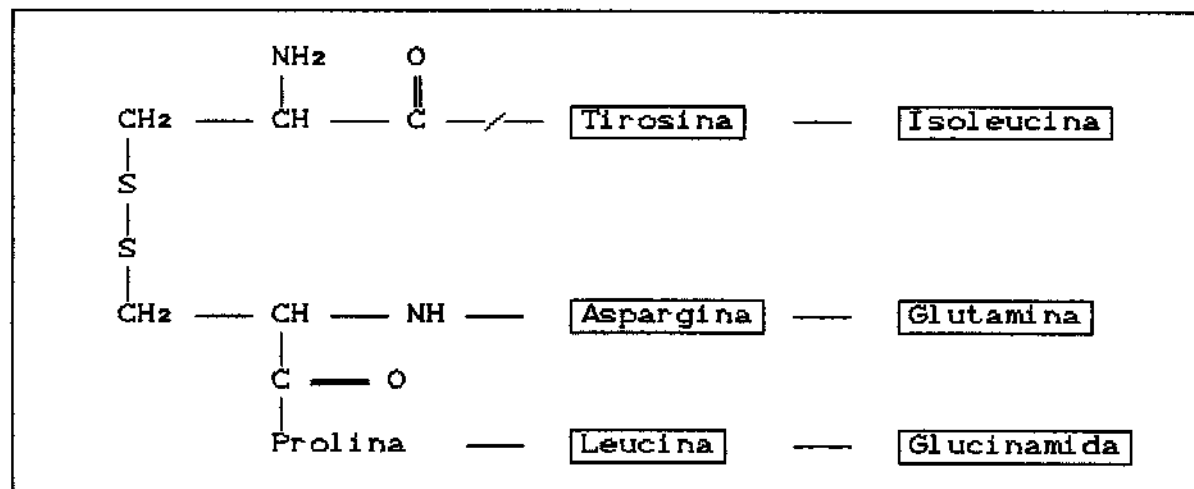


Figura 2: Sequência de aminoácidos da ocitocina, ilustrando os sítios de clivagem entre a cistina e a tirosina pelo soro de gestantes (TITUS et alii, 1960)

Muitos investigadores têm estudado a ação da ocitocinase por métodos biológicos (MATHUR & WALKER, 1968, 1970; MENEGATTO, 1976) e químicos (BABUNA & YENEN, 1966; LAMPELO & VANHA-PERTTULA, 1979; MENEGATTO, 1983, 1985).

A atividade da enzima é convenientemente medida bioquimicamente pela sua ação sobre o substrato L-cistina-di-beta-naftilamida, dando como produto da reação a beta-naftilamina podendo ser estimada colorimetricamente (TUPPY & NESVADBA, 1957; OUDHEUSDEN, 1972) (Figura 3).

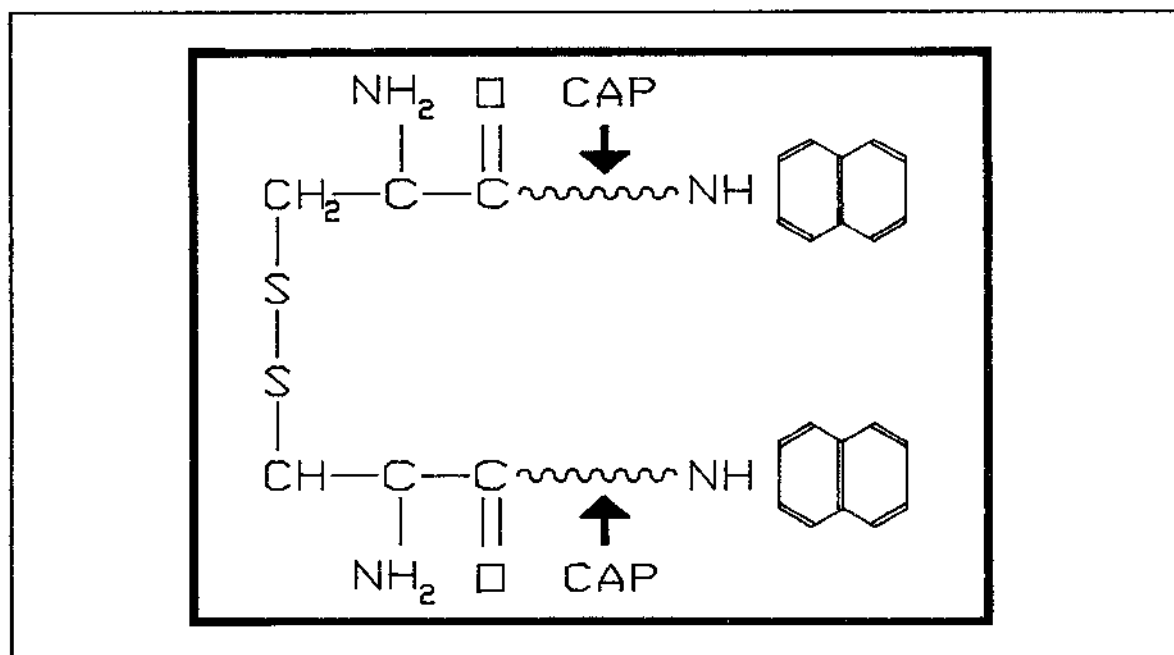


Figura 3: Estrutura do substrato sintético L-cistina-di- $\beta$ -naftilamida, mostrando os sítios de ação da cistina aminopeptidase (RIAD, 1982).

A atividade da ocitocinase na circulação é extremamente baixa em homens e mulheres não grávidas (BABUNA & YENEN, 1966; TAKEDA et alii, 1989; MARINO, 1991). Porém, na gravidez aumenta exponencialmente de valores mínimos, imediatamente após a concepção, para um máximo nas últimas semanas de gestação ou a termo, desaparecendo após o parto (JAYARAMAN et alii, 1975; GAZAREK et alii, 1976; VIINAMAKI et alii, 1986; USUKI, 1987; TAKEDA et alii, 1989). Ao mesmo tempo tem sido sugerido que o nível enzimico aumenta até a 38ª semana (GAZAREK et alii, 1976) ou da 37ª para a 41ª semana de gestação e declina em seguida

(GOLUMB, 1976).

Várias evidências indicam que a placenta é o local de produção da ocitocinase. Técnicas de histoquímica enzimica mostraram que as maiores concentrações são encontradas no sinciciotrofoblasto (JAMES, 1966; SMALL & WATKINS, 1975; LAMPELO & VANHA PERTTULA, 1979; ROY et alii, 1984; GOSSRAU et alii, 1987) e depois é secretada para a circulação materna (PETRUCCO et alii, 1973; USUKI, 1987). Contudo, sua ausência no plasma do feto indica que a ocitocinase não alcança a circulação fetal (OYA et alii, 1974).

Apesar da função da ocitocinase não ser completamente entendida na unidade feto-placentária, seu nível no soro materno tem sido frequentemente usado como índice da função placentária e desenvolvimento fetal (HURRY et alii, 1972; PETRUCCO et alii, 1973; USUKI, 1987).

ANCES (1972) e WIECZOREK & SOBIECH (1980) observaram a ocorrência de uma queda significativa da ocitocinase no soro durante a fase ativa do parto quando comparada aos níveis anteriores ao mesmo. Níveis significativamente maiores da atividade da enzima no soro foram encontrados em gestações pós termo (LAMBRINOPOULOS, 1984) e em partos prolongados (MATHUR & WALKER, 1968). Entre diversos autores, CHRISTENSEN & HAGELID

(1975), constataram níveis superiores de ocitocinase plasmática nas gestações múltiplas em comparação às gestações simples. Possivelmente todos esses fatores têm alguma relação importante com a gênese da atividade uterina.

Contudo DURHAM & REWELL (1979), encontraram níveis maiores de ocitocinase nas gestantes que exibiam parto espontâneo antes da 38ª semana de gestação e níveis menores naquelas que necessitavam da indução com ocitocina após o termo, indicando que provavelmente essa enzima está envolvida na manutenção e término da gravidez (ROY et alii, 1984), devendo agir como um regulador dos níveis de ocitocina no sangue durante o período da gestação humana (OYA et alii, 1974).

Recentemente, através de trabalho desenvolvido por MARINO (1981), observou-se que gestantes nulíparas apresentavam valores mais elevados de ocitocinase até o 7º mês de gestação, quando comparados com os níveis enzimicos de gestantes múltiplas, ocorrendo uma equivalência no 8º e 9º meses de gestação. Atribuiu-se à diferença enzimica como sendo um possível fator que contribui para manter o útero quiescente durante esse período na primeira gestação, desempenhando possivelmente a mesma função nos dois últimos meses da gravidez até o início do parto.

Muitos pesquisadores têm demonstrado que a estimativa

da ocitocinase no soro pode ajudar a diferenciar uma gravidez normal de uma complicada (HENSLEIGH & KRANTZ, 1970; SPELLACY et alii, 1977; WOOD & DURHAM, 1988), monitorar a função placentária e prever um parto prematuro, bem como, o peso do recém-nascido (DURHAM & REWELL, 1979; GUNTHER et alii, 1985). Pode também auxiliar na distinção entre casos de mola hidatiforme e coriocarcinoma com o de uma gravidez normal com um único ou múltiplos fetos (BABUNA et alii, 1970).

Além disso, a análise dos níveis maternos de ocitocinase mostrou ser um indicador seguro para prever o retardo do crescimento fetal, condição que predispõe a criança ao retardamento mental ou até mesmo a morte fetal (PETRUCCO et alii, 1973; HENSLEIGH et alii, 1977).

Dessa forma, a determinação da ocitocinase plasmática mostra-se ser um teste de procedimento simples, econômico, acurado, rápido e reproduzível para indicar evidências clínicas e ou patológicas da insuficiência placentária; condicionando a necessidade de um melhor monitoramento fetal durante a gravidez e o parto de indivíduos que apresentem predisposição a essa condição em qualquer período da gestação (BABUNA et alii, 1970; HENSLEIGH & KRANTZ, 1970; HURRY et alii, 1972; PETRUCCO et alii, 1973; HENSLEIGH et alii, 1977; SPELLACY et alii, 1977).

A insuficiência placentária é uma síndrome clínica caracterizada pela alteração do crescimento fetal, resultando em crianças com baixo peso ao nascimento, altura e perímetro cefálico inferiores ao esperado para a idade gravídica. O termo "insuficiência" implica que a placenta é incapaz de sintetizar, utilizar ou transportar adequadamente os elementos nutricionais necessários para o crescimento normal do feto (CHENSLEIGH & KRANTZ, 1970).

A hipertensão continua a ser um dos grandes problemas relacionados à insuficiência placentária que permanecem sem solução na obstetrícia moderna, com importantes repercussões na mortalidade e morbidade perinatal fetal e materna. Como consequência, o fluxo sanguíneo placentário, o "clearance" plasmático renal e o fluxo sanguíneo cerebral estão diminuídos, causando danos a vários órgãos. Com isso, aumenta a incidência de partos prematuros e especialmente retardo do crescimento fetal, tanto quanto mortalidade fetal e neonatal (ACIÉN et alii, 1990).

O conhecimento dos valores pressóricos antes e durante a gestação é de extrema importância, já que as síndromes hipertensivas afetam a evolução da prenhez. Um número expressivo de enfermas com doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) apresentam-se, no início da mesma com níveis de pressão superiores a 120/80 mmHg, porém inferiores a 140/90 mmHg (ABREU &

GOMES, 1982).

Às vezes, torna-se difícil avaliar o tipo de hipertensão no início da gravidez, havendo necessidade de anamnese cuidadosa e exames complementares para atingir-se o diagnóstico correto (ABREU & GOMES, 1982).

A hipertensão é determinada relacionando-se a idade da paciente e o aumento usual da pressão arterial com o passar dos anos: Nas mulheres não grávidas de 20 a 30 anos de idade, a hipertensão está presente quando há uma elevação da pressão arterial de repouso acima de 120/80 mmHg. Na gestante de qualquer idade, considera-se que exista hipertensão quando há uma elevação da pressão arterial em repouso acima de 140/90 mmHg; ou quando há um aumento de 30mmHg ou mais na pressão sistólica, ou 15 mmHg ou mais na pressão diastólica (durante dois ou mais dias) acima dos registros médios tomados durante o período pré-gravídico, ou antes do 6º mês de gravidez (BENSON, 1981).

A importância da classificação segundo o nível pressórico decorre do fato de que quanto mais alta a cifra, maior é o risco do paciente, pois é mais intenso o comprometimento dos órgãos nobres atingidos pela alta pressão arterial e quanto mais durável a hipertensão e mais alto o valor pressórico, maior é a possibilidade de comprometimento cardíaco, cerebral, ocular e

arterial (LUNA, 1987).

Quanto à etiologia, a hipertensão pode ser classificada:

- Primária ou essencial, onde não está evidente a causa orgânica para a elevação da pressão arterial, sendo provavelmente o resultado de uma interação de fatores genéticos e ambientais.

- Secundária, onde a elevação da pressão arterial é causada por uma anormalidade orgânica identificável (LUNA, 1987).

Nos casos leves de hipertensão arterial essencial, os perigos de abortamento no início da gravidez são quase idênticos aos das mulheres normotensas, podendo ocorrer o nascimento da criança normal, sendo eventualmente observado mortalidade perinatal (ABREU & GOMES, 1982).

Considera-se normalmente que a hipertensão que ocorre antes da 20ª semana não é produzida pela DHEG. Como é frequente ocorrer a superposição da pré-eclâmpsia à hipertensão preexistente, a enfermidade hipertensiva pode, então, ser acelerada (ABREU & GOMES, 1982).

A hemorragia pós-parto e o descolamento prematuro da placenta são comuns em pacientes com distúrbios hipertensivos (BENSON, 1981).



Embora a questão da hipertensão na gravidez seja um problema reconhecido por muitos autores, o mecanismo pelo qual esta doença depriva o feto de suporte nutricional adequado é muito complexo e pouco entendido (PAGE & CHRISTIANSON, 1976).

Vários autores vêm trabalhando no sentido de relacionar a participação da ocitocinase com problemas hipertensivos na gravidez (HURRY et alii, 1972; PETRUCCO et alii, 1973; CHAPMAN et alii, 1975; SPELLACY et alii, 1977). WOOD & DURHAN em 1968, dosando a enzima plasmática em gestantes nulíparas ressaltaram que sua elevação acima dos parâmetros normais pode prognosticar a DHEG.

**PROPOSIÇÃO**



Indubitavelmente hipertensão e gravidez podem se complicar mutuamente e, não raro, aparecem juntas; causando sérios transtornos à vida da gestante.

Devido à grande influência que a hipertensão pode ter sobre a gravidez, o presente trabalho tem como objetivos:

- Comparar os níveis de ocitocinase em gestantes hipertensas com aqueles encontrados em grávidas normotensas ao longo da gestação.
- Estabelecer se há diferença nos níveis de ocitocinase entre gestantes nulíparas e multíparas normotensas nos diferentes períodos da gestação.
- Estabelecer se há diferença nos níveis de ocitocinase entre gestantes nulíparas e multíparas hipertensas nos diferentes períodos da gestação.

Foram levantados os objetivos acima, uma vez que não encontrou-se nenhuma informação na literatura quanto à dosagem da enzima entre gestantes nulíparas e multíparas hipertensas.

## MATERIAL E MÉTODOS

---

## MATERIAL

O material utilizado no presente estudo constituiu-se de plasma sanguíneo, obtido de soro humano de cinquenta e duas gestantes que apresentavam história prévia de alterações pressóricas do Ambulatório de Pré-Natal Normal e do Pré-Natal Especializado do Departamento de Tocoginecologia / Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher ( CAISM ).

A obtenção de todos os dados foi possível através de consulta prévia ao prontuário de cada paciente contendo os detalhes clínicos registrados no Departamento de Tocoginecologia onde as gestantes passavam por triagem antes de serem encaminhadas ao Pré-Natal Especializado.

Todas as gestantes selecionadas foram informadas dos objetivos da pesquisa e natureza dos procedimentos, tendo oportunidade de exercer seu direito de participar ou não do estudo em questão.

Após a identificação das gestantes, lhes foi atribuído um número em código. Todos os dados foram arquivados em forma de fichas individuais no Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Biologia da UNICAMP, onde foram manuseadas apenas pelos pesquisadores envolvidos no estudo.

O grupo de hipertensas nulíparas constituiu-se de vinte e seis indivíduos, sendo distribuídos em seis, dez e dez no primeiro, segundo e terceiro períodos de gestação, respectivamente. Como foram conseguidas mais amostras do grupo de hipertensas múltiparas, procedeu-se a uma seleção onde foram tomados os valores das dosagens de ocitocinase obtidos de indivíduos que se encontravam na mesma semana de gestação dos indivíduos do grupo de hipertensas nulíparas ou na semana mais próxima possível. Nesses casos, os demais valores foram desconsiderados. Todavia, quando o número de amostras dentro de uma determinada semana era superior ao número a ser selecionado, o processo foi conduzido aleatoriamente. Em alguns casos, dosou-se amostras da mesma gestante em dois ou nos três períodos.

O grupo controle foi composto por gestantes nulíparas e múltiparas normais, sem qualquer processo patológico, tendo sido selecionado e estudado de maneira idêntica ao grupo de hipertensas, contando portanto com as mesmas condições laboratoriais (luz, temperatura, etc) e utilizando-se dos mesmos equipamentos, reagentes e metodologia (MARINO, 1991). Como o número de amostras desse grupo era bem superior ao necessário para a realização da análise estatística, a distribuição e seleção das mesmas foram realizadas de maneira idêntica ao das hipertensas.

Foram excluídas de participar gestantes que apresentavam outros fatores de risco como diabetes, hipertireoidismo, etc.

Foram selecionadas gestantes com idade entre 18 e 40 anos, não levando-se em consideração a nacionalidade, a raça ou a cor.

O tempo de gestação foi determinado com base na data da última menstruação e do tamanho uterino; em alguns casos de dúvida foram utilizados exames de ultrassonografia e amniocentese.

Foi considerada portadora de hipertensão a paciente cujos valores pressóricos sistólicos e diastólicos atingiram respectivamente, 140 e 90 mmHg. Além disso, incluiu-se pacientes cujas pressões sistólicas e diastólicas, se elevaram respectivamente de 30 e 15 mmHg antes da 20ª semana. Nesse caso, foi fundamental conhecer as condições pressóricas anteriores à gravidez ou, pelo menos as do 1º trimestre. O critério adotado foi baseado nas definições de NEME & ZUGAIB (1987) aceitas e acatadas pelo corpo clínico do Hospital com o qual trabalhou-se.

## MÉTODOS

As amostras de sangue venoso (aproximadamente 5ml) foram colhidas com seringas e agulhas descartáveis e heparinizadas (Heparina "Cristália") de uma das veias do antebraço das gestantes, após passarem pela consulta do Pré-Natal.

As amostras foram coletadas em frascos devidamente esterilizados, os quais foram numerados e manuseados com o máximo cuidado para evitar-se a hemólise, já que o material hemolisado contém substâncias que interferem nos resultados (SEMM & WIENDL, 1962).

Visando evitar uma possível degradação da enzima, o material foi acondicionado em caixas de isopor contendo gelo e transportado até o laboratório, onde foi imediatamente centrifugado por 15 minutos a 3000 RPM, a fim de separar o plasma de seus elementos figurados. Para tanto, utilizou-se uma centrífuga clínica modelo K da International Equipment Co (Needham HTSMA).

O plasma obtido, isento de hemólise, foi transferido para frascos de vidro de 5 ml que não continham qualquer tipo de anticoagulante e mantido em freezer a  $-10^{\circ}\text{C}$  até o dia seguinte. A



esta temperatura a atividade da enzima permanece estável por pelo menos dois meses (ANCES, 1972). Procedeu-se então à dosagem da ocitocinase pelo método bioquímico descrito por BABUNA & YENEN (1966), modificado por MENEGATTO et alii (1989).

A atividade da ocitocinase foi determinada pela hidrólise do substrato sintético L-cistina-di- $\beta$ -naftilamida, através de método colorimétrico. Os testes foram feitos em duplicata.

A seguir, estão discriminados os reagentes utilizados, bem como a técnica para a determinação bioquímica da ocitocinase em plasma de gestantes.

-Reagentes:

1. SUBSTRATO:

0.027g de L-cistina-di- $\beta$ -naftilamida + 10ml HCl 0.012N + 10 ml de água bi destilada. Após a adição do HCl a solução é aquecida levemente para a completa dissolução, acondicionada em frasco ambar e mantida no congelador.

## 2. TAMPÃO:

20,67ml de barbital sódico 0.1N (1.03g de Dietilbarbiturato de Sódio diluído em 50ml de água isenta de CO<sub>2</sub>) + 9.33ml de HCl 0.1N + 15ml de água bidestilada. Após a preparação, o pH foi ajustado para 7.9 (com ácido clorídrico 0.1N ou hidróxido de sódio 0.1N) e a solução mantida em refrigerador.

## 3. ÁCIDO TRICLORO ACÉTICO 10%:

10g do ácido em 100 ml de água.

## 4. NITRITO DE SÓDIO 0.1%:

0.025g de nitrito em 25ml de água.

Este reagente deve ser preparado no dia da dosagem.

## 5. ÁCIDO AMIDO SULFÔNICO 0.5%:

0.25g em 50ml de água. Foi mantido em refrigerador.

## 6. N-1-(Naftil)-etileno-diamino-dihidrocloreto 0.05%:

0.05g em 100ml de etanol 96%.

Foi colocado em frasco ambar no refrigerador sendo conservado por 30 dias. Deve ser desprezado quando adquirir leve coloração.

## 7. PREPARO HCl:

HCl 1.0N - 10ml de HCl concentrado em 100ml de água

HCl 0.1N - 10ml de HCl 1.0N em 100ml de água

HCl 0.012N - 1.2ml do HCl 1.0N em 100ml de água

-TÉCNICA:

1. Uma alíquota de 0.4ml de plasma isento de hemólise foi diluído em 0.6ml de água bidestilada e 2.0ml de tampão veronal.
2. Desta mistura, um volume de 0.75ml foi transferido para dois tubos de centrifuga, aos quais foram adicionados 0.25ml de substrato.
  - 2.1. Em um dos tubos adicionou-se imediatamente 1.0ml de ácido tri-cloro-acético a 10% a fim de impedir o desenvolvimento da reação enzimática e promover a precipitação de proteínas. Este foi chamado de controle "zero".
  - 2.2. O outro, denominado "teste", foi colocado juntamente com o tubo "zero" em banho maria a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  por duas horas. Após este período, a reação foi interrompida com a adição de ácido tri-cloro-acético a 10%, agitando-se intensamente.
3. O precipitado de ambos os tubos, "zero" e "teste", foram separados por centrifugação a 3000RPM durante 15 minutos.
4. Transferiu-se 1.0ml do sobrenadante de cada um dos tratamentos para outros tubos de ensaio aos quais foram adicionados 1.0ml de nitrito de sódio. Após a homogeneização por inversão, esperou-se 2 minutos. Com esse procedimento, a  $\beta$ -naftilamida dissocia-se em  $\beta$ -naftilamina.

5. A seguir, adicionou-se 1.0ml de ácido amido sulfônico a 0.5%, misturou-se também por inversão, e esperou-se 2 minutos. Este ácido destrói o excesso de nitrito de sódio.
6. Após este período de tempo, adicionou-se 2.0ml de N-1-(naftil)-etileno-diamino-di-hidroclorato a 0.05% em etanol 96%. Homogeneizou-se por inversão.  
Este último reagente confere à  $\beta$ -naftilamina cor azul violeta. Observa-se que quanto mais intensa a coloração maior é a concentração de ocitocinase.
7. O desenvolvimento da cor se completa em 20 minutos à temperatura ambiente e a leitura da densidade óptica foi realizada num espectrofotômetro (Spectronic 20) da Bausch & Lomb, a um comprimento de onda de 565 $\mu$  em transmitância.
8. Após a leitura, realizou-se a conversão de transmitância para densidade óptica (D.O.), com auxílio de tabela. A densidade óptica do tubo "teste" foi subtraída do tubo "zero".
9. A leitura da densidade óptica é diretamente proporcional à quantidade de substrato hidrolizado e também à quantidade de naftilamina liberada e pode ser expressa em qualquer dessas unidades. Nossos resultados foram expressos simplesmente em D.O.. Optou-se por expressar os resultados em densidade óptica, já que dessa forma ilustra-se melhor as pequenas variações da atividade da ocitocinase do que quando esses são expressos em mg de  $\beta$ -naftilamina.

Para facilitar a visualização de todo o processo de determinação bioquímica da enzima, a sequência é ilustrada na Figura 4.

O estudo estatístico do presente trabalho foi realizado através de análise de variância dos dados transformados em logaritmo decimal após terem sido multiplicados por 100 [ $\log(\text{número} \times 100)$ ].

Para efeito de simplificação, as expressões tipo de patologia e classe de gestante foram utilizadas para designar a fonte de variação. A primeira, indica que a comparação realizada é entre o grupo total de gestantes hipertensas contra o grupo total de gestantes normais. Na segunda, compara-se todas as gestantes nulíparas com todas as múltíparas.

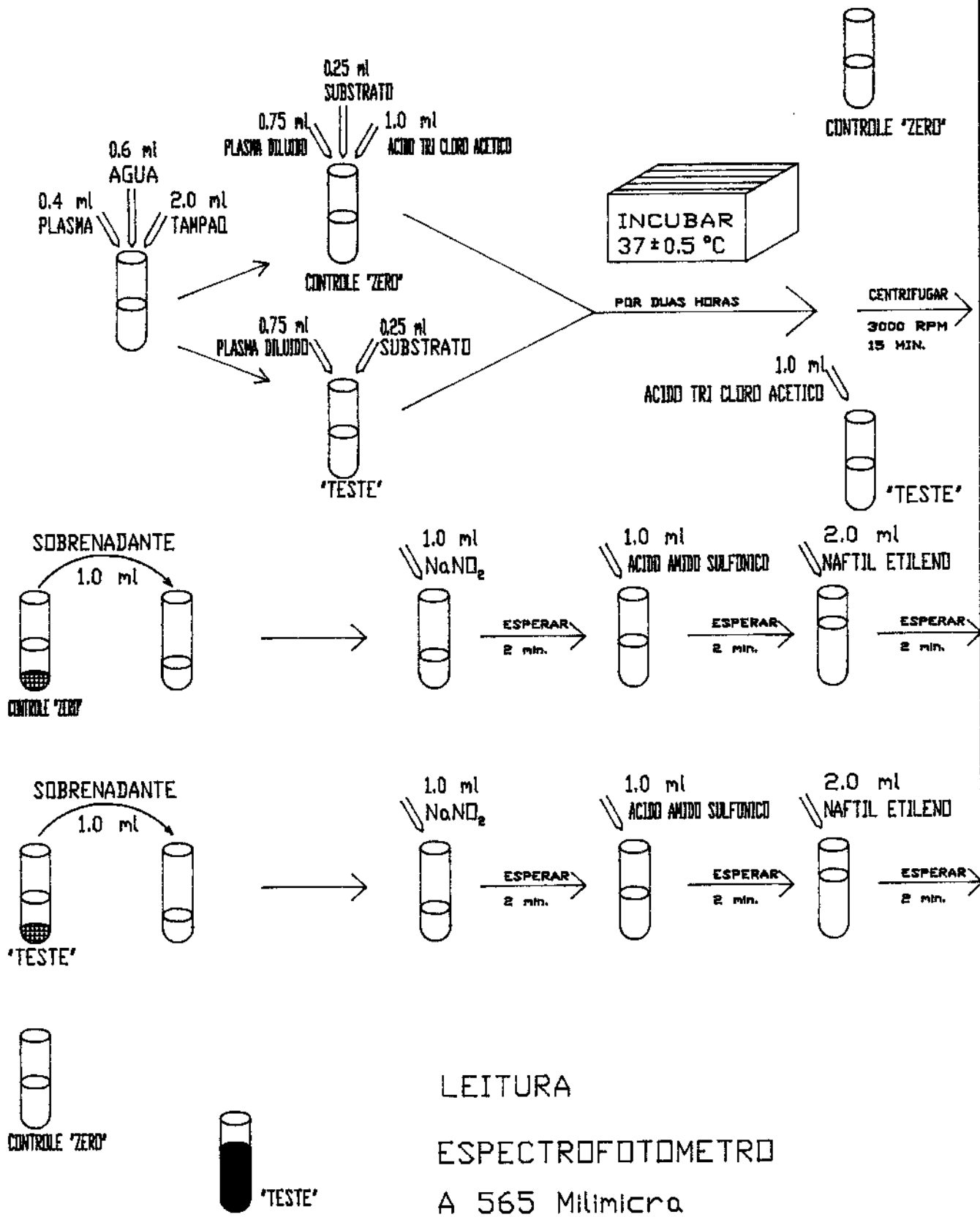


Fig. 04 PROCESSO DE DETERMINAÇÃO DA CISTINA AMINOPEPTIDASE

## RESULTADOS

---

Os resultados obtidos para as gestantes hipertensas e normotensas encontram-se descritos nas tabelas 01 e 02, respectivamente.

Inicialmente, os dados foram analisados globalmente e os resultados obtidos estão sumarizados na tabela 03.



Tabela 01 - Quantidade de ocitocinase em densidade óptica (D.O.) presente no plasma sanguíneo de gestantes hipertensas.

NULÍPARAS		MULTÍPARAS	
semana de gestação*	ocitocinase (D.O.)	semana de gestação*	ocitocinase (D.O.)
10	0.0563	7	0.0270
10	0.0286	9	0.0198
11	0.0353	11	0.0312
12	0.0176	12	0.0187
12	0.0297	12	0.0299
12	0.0318	12	0.0351
.....			
13	0.0466	13	0.0707
16	0.0701	14	0.0583
17	0.0486	15	0.0485
17	0.0508	16	0.0392
17	0.0705	17	0.0517
18	0.0495	20	0.0337
18	0.0520	20	0.0463
20	0.0558	20	0.0571
23	0.1010	22	0.0597
23	0.0571	23	0.0656
.....			
26	0.1059	27	0.1259
27	0.1115	28	0.1063
27	0.1472	28	0.0996
32	0.1727	32	0.2350
32	0.2142	32	0.1337
37	0.3126	35	0.2759
38	0.3302	36	0.3582
39	0.3576	38	0.2523
40	0.3667	39	0.2623
40	0.3665	39	0.3105

\* 1º Período: até 12ª semana

2º Período: da 13ª à 24ª semana

3º Período: da 25ª semana em diante

Tabela 02 - Quantidade de ocitocinase em densidade óptica (D.O.) presente no plasma sanguíneo de gestantes normotensas.

NULÍPARAS		MULTÍPARAS	
semana de gestação*	ocitocinase (D.O.)	semana de gestação*	ocitocinase (D.O.)
9	0.0526	9	0.0386
9	0.0511	9	0.0381
11	0.0545	11	0.0405
12	0.0560	11	0.0419
12	0.0585	11	0.0414
12	0.0565	12	0.0432
.....			
13	0.0773	13	0.0265
16	0.1051	14	0.0399
16	0.1266	16	0.0540
16	0.1163	17	0.0749
19	0.1518	19	0.0969
19	0.1593	20	0.1944
19	0.1506	22	0.0683
20	0.1726	23	0.1257
21	0.1805	24	0.1518
21	0.1820	24	0.1713
.....			
27	0.2618	27	0.1060
27	0.2740	27	0.1153
28	0.2967	27	0.1650
32	0.4750	32	0.3183
32	0.4685	32	0.2936
37	0.6873	36	0.6873
38	0.7352	38	0.7352
39	0.8177	39	0.8177
39	0.7564	39	0.7564
39	0.9354	39	0.9354

\* 1ª Período: até 12ª semana

2ª Período: da 13ª à 24ª semana

3ª Período: da 25ª semana em diante

Tabela 03 - Análise de variância dos dados das tabelas 01 e 02.

FONTE DE VARIACÃO	GL	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F
Tipo de Patologia	1	2.12495	2.12495	53.10**
Classe de Gestante	1	0.33448	0.33448	8.36**
Período	2	14.18739	7.09369	177.25**
Patologia x Classe	1	0.07346	0.07346	1.83 <sup>NS</sup>
Patologia x Período	2	0.04290	0.02145	0.53 <sup>NS</sup>
Classe x Período	2	0.00657	0.00328	0.08 <sup>NS</sup>
Patologia x Classe x Período	2	0.01316	0.00658	0.16 <sup>NS</sup>
Resíduo	92	3.68239	0.04002	
Total	103	20.46530		

Coeficiente de Variação = 20.45%

\*\* Significativo ao nível de 1%

NS Não significativo

Esta análise evidencia que o maior valor de F obtido foi para período, ou seja, a elevação dos níveis de ocitocinase do primeiro para o segundo período e, deste para o terceiro, foi a diferença mais marcante observada. Consultando-se as tabelas 01 e 02, observa-se que os valores das D.O. na maioria das amostras do primeiro período estão abaixo de 0.1, e as D.O. do terceiro período chegam a atingir mais de 0.3 no caso das gestantes hipertensas e mais de 0.9 nas normais.

O segundo maior valor de F obtido foi para tipo de patologia, o que significa que o grupo de gestantes hipertensas como um todo (Tabela 01) apresentou níveis de ocitocinase inferiores ao dos apresentados pelas gestantes normais (Tabela 02) praticamente durante todo o período de gestação.

A diferença entre classes de gestantes foi a de menor ordem de grandeza, visto que o valor de F foi bem menor que para os períodos e patologias. Nesse caso, comparando-se as gestantes nulíparas hipertensas mais as nulíparas normotensas com as gestantes múltiparas hipertensas mais múltiparas normotensas, nota-se que a diferença, apesar de significativa ao nível de 1%, torna-se proporcionalmente menor que nos casos expostos nos dois últimos parágrafos. As nulíparas hipertensas apresentam menos ocitocinase que as nulíparas normotensas, ocorrendo o mesmo para múltiparas hipertensas e múltiparas normotensas.

Ainda com relação à tabela 03, o fato das interações duplas (Patologia x Classe, Patologia x Período e Classe x Período) e tripla (Patologia x Classe x Período) não terem sido significativas, revela que as concentrações ocitocinásicas apresentadas pelos vários grupos estudados aumentou proporcionalmente de maneira idêntica durante todo o

período de gestação.

É bom ressaltar que o fato coeficiente de variação da análise geral ter se situado em torno de 20% indica que o grau de precisão do experimento é bom e que a transformação efetuada nos dados foi apropriada.

A seguir, os dados foram analisados por período e os resultados obtidos encontram-se na tabela 04.

Tabela 04 - Análise da variância dos dados do 1º período de gestação.

FONTE DE VARIÇÃO	GL	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F
Patologia	1	0.28009	0.28009	28.23**
Classe	1	0.06447	0.06447	6.50*
Patologia x Classe	1	0.00435	0.00435	0.44 <sup>NS</sup>
Resíduo	20	0.19851	0.00992	
Total	23	0.54742		

Coeficiente de Variação = 17.61%

\*\* Significativo ao nível de 1%

\* Significativo ao nível de 5%

NS Não significativo

O fato de patologia ter sido significativo (F = 28.23) no primeiro período mostra que quando os valores de ocitocinase das gestantes normotensas, englobando nulíparas e múltiparas,

foram comparadas com os valores obtidos para hipertensas, também englobando nulíparas e múltiparas, eles revelaram-se estatisticamente diferentes.

Quando comparadas as concentrações de ocitocinase das nulíparas do primeiro período com as do grupo de múltiparas, obviamente desconsiderando se são normotensas ou hipertensas, verificou-se que houve diferença significativa, embora menos acentuada do que a apresentada entre tipos de patologia.

A ausência de significância para interação revela que as quantidades de ocitocinase apresentadas pelos vários grupos aqui comparados comportaram-se de maneira idêntica no decorrer do primeiro período.

Como pode ser observado, os resultados obtidos para o primeiro período foram coincidentes com os observados na análise global dos dados.

Na sequência, foi feita a análise estatística onde cada grupo, isoladamente, foi comparado com os demais (Tabela 05 e 06).

Tabela 05- Análise de variância das Nulíparas e Multíparas entre as patologias.

FONTE DE VARIACÃO	GL	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F
Entre Patologias dentro de nulíparas	1	0.17712	0.17712	17.85**
Entre patologias dentro de multíparas	1	0.10731	0.10731	10.82**
Total	2	0.28443		

\*\* Significativo ao nível de 1%

Tabela 06 - Análise de variância das Hipertensas e Normotensas entre as classes.

FONTE DE VARIACÃO	GL	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F
Entre classes dentro de hipertensas	1	0.01766	0.01766	1.78 <sup>NS</sup>
Entre classes dentro de normotensas	1	0.05115	0.05115	5.15*
Total	2	0.06881		

\* Significativo ao nível de 5%

NS Não Significativo

Na tabela 05 pode ser observado que a fonte de variação entre patologias dentro de nulíparas resultou significativa (F = 17.85), mostrando que as concentrações ocitocinásicas apresentadas pelas gestantes nulíparas hipertensas no primeiro período foram menores do que as apresentadas pelas nulíparas normotensas (Tabela 01 e 02).

Multíparas hipertensas também apresentaram

concentrações ocitocinásicas significativamente menores que as múltiparas normotensas. Isto pode ser constatado pela fonte de variação entre patologias dentro de múltiparas (Tabela 05), que apresentou  $F = 10.82$ .

Pela tabela 06 fica evidenciado que as concentrações ocitocinásicas foram estatisticamente iguais nos grupos de hipertensas nulíparas e hipertensas múltiparas. No entanto, as gestantes normotensas nulíparas diferiram das normotensas múltiparas ( $F = 5.15$ ).

Na tabela 07 encontram-se descritos os resultados da análise de variância dos dados referentes ao segundo período, onde verificou-se similaridade com os resultados do primeiro período.



Tabela 07 - Análise de variância dos dados do 2º período de gestação.

FONTE DE VARIACÃO	GL	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F
Patologia	1	0.84806	0.84806	29.13**
Classe	1	0.17695	0.17695	6.08*
Patologia x Classe	1	0.06523	0.06523	2.24 <sup>NS</sup>
Resíduo	36	1.04789	0.02911	
Total	39	2.13813		

Coeficiente de variação = 19.24%

\*\* Significativo ao nível de 1%

\* Significativo ao nível de 5%

NS Não significativo

As gestantes normotensas (nulíparas mais múltiparas) do segundo período também apresentaram valores de ocitocinase significativamente maiores que as hipertensas (nulíparas mais múltiparas) (Tabelas 01 e 02).

De forma similar à constatada no primeiro período, as gestantes nulíparas do segundo período apresentaram valores de ocitocinase significativamente diferentes das múltiparas.

Aqui também não foi constatada interação entre os grupos comparados, indicando similaridade de comportamento para os resultados no decorrer do segundo período.

A análise estatística feita para cada um dos grupos

isoladamente, revelou para o segundo período, respostas semelhantes às verificadas para o primeiro período (Tabelas 08 e 09), ou seja, nulíparas hipertensas apresentaram menor quantidade de ocitocinase que nulíparas normotensas, ocorrendo o mesmo com múltiparas hipertensas e múltiparas normotensas (Tabela 08; observar também as Tabelas 01 e 02); e as hipertensas nulíparas não diferiram das hipertensas múltiparas enquanto que as normotensas nulíparas revelaram possuir mais enzima que as normotensas múltiparas (Tabelas 09; observar também tabelas 01 e 02).

Tabela 08 - Análise de variância das Nulíparas e Múltiparas entre as patologias.

FONTE DE VARIÇÃO	GL	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F
Entre Patologias dentro de nulíparas	1	0.69184	0.69184	23.77**
Entre patologias dentro de múltiparas	1	0.22144	0.22144	7.61**
Total	2	0.91328		

\*\* Significativo ao nível de 1%

Tabela 09 - Análise de variância das Hipertensas e Normotensas entre as classes.

FONTE DE VARIACÃO	GL	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F
Entre classes dentro de hipertensas	1	0.01355	0.01355	0.46 <sup>NS</sup>
Entre classes dentro de normotensas	1	0.22853	0.22853	7.85*
Total	2	0.24208		

\*\* Significativo ao nível de 1%

NS Não Significativo

A análise de variância dos dados do terceiro período (Tabela 10) apresenta uma diferença com relação aos outros dois períodos: Apenas tipo de patologia foi significativamente diferente, ou seja, o grupo de gestantes hipertensas apresentou menor quantidade de ocitocinase que as normotensas (Tabelas 01 e 02), sendo que desta vez o grupo de nulíparas não diferiu do grupo de múltiparas.

Como não foi detectada diferença para classe no terceiro período, significando que as concentrações ocitocinásicas de nulíparas hipertensas foram iguais às de múltiparas hipertensas e que as de nulíparas normotensas foram iguais às de múltiparas normotensas, a análise de cada grupo isoladamente foi feita apenas entre patologias (Tabela 11). Nota-se que novamente as nulíparas hipertensas revelaram ter menos ocitocinase que as

nulíparas normais e as múltiparas hipertensas, menos que as múltiparas normais (Tabelas 01 e 02).

Tabela 10 - Análise de variância dos dados do 3º período de gestação.

FONTE DE VARIACÃO	GL	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F
Patologia	1	1.03971	1.03971	15.36**
Classe	1	0.09748	0.09748	1.44 <sup>NS</sup>
Patologia x Classe	1	0.01704	0.01704	0.25 <sup>NS</sup>
Resíduo	36	2.43599	0.06766	
Total	39	3.59022		

Coeficiente de variação = 17.54%

\*\* Significativo ao nível de 1%

NS Não significativo

Tabela 11 - Análise de variância das Nulíparas e Múltiparas entre as patologias.

FONTE DE VARIACÃO	GL	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F
Entre Patologias dentro de nulíparas	1	0.66150	0.66150	9.78**
Entre patologias dentro de múltiparas	1	0.39525	0.39525	5.84*
Total	2	1.05675		

\*\* Significativo ao nível de 1%

\* Significativo ao nível de 5%

Resumindo, o primeiro ponto que deve ser destacado no presente trabalho é o fato da análise de variância ter revelado

ausência de interações, tanto nas duplas (patologia x classe, patologia x período, classe x período) quanto na tripla (patologia x classe x período) (Tabela 03). Esses resultados indicam claramente que houve homogeneidade nos dados, ou seja, os vários grupos de gestantes aqui estudados comportaram-se de maneira semelhante, aumentando na mesma proporção com o decorrer da gravidez.

Os níveis de ocitocinase nas gestantes hipertensas nulíparas revelaram-se estatisticamente iguais ao das hipertensas múltiparas nos três períodos (Tabelas 06, 09 e 10).

Foi verificado, também, que o grupo de hipertensas, como um todo, apresentou quantidades de ocitocinase significativamente menores do que as observadas para o grupo de normotensas (Tabelas 01 e 02).

Por outro lado, dentro do grupo de normotensas, as gestantes nulíparas revelaram possuir significativamente mais ocitocinase do que as múltiparas nos dois primeiros períodos da gravidez, não diferindo no último período (Tabelas 06, 09 e 10).

Como pode ser observado pelo exposto acima, duas grandes diferenças entre normotensas e hipertensas devem ser salientadas: A primeira, refere-se aos níveis de ocitocinase que foram maiores

nas normotensas; a segunda está relacionada ao fato da enzima ter níveis iguais nas hipertensas nulíparas e múltíparas durante toda a gravidez porém, diferentes nos dois primeiros períodos das normotensas.

## DISCUSSÃO

---

Os resultados do presente estudo revelaram que os valores das concentrações plasmáticas de ocitocinase em gestantes hipertensas e normais, tanto nulíparas quanto múltiparas, aumentaram exponencialmente ao longo do período de gestação, apresentando valores máximos próximo ao final do mesmo. Esses resultados são concordantes com os obtidos por MARINO (1991), trabalhando com gestantes normais.

A ausência de interações observada na análise de variância (Tabela 3) revela que o aumento da ocitocinase plasmática ocorreu de forma semelhante nos quatro casos estudados, ou seja, gestantes normais nulíparas e múltiparas e hipertensas nulíparas e múltiparas.

Existe muita especulação quanto ao significado fisiológico do aumento da atividade ocitocinásica durante a gravidez. KLIMEK (1967) postulou um sistema de equilíbrio entre ocitocina e ocitocinase, onde a enzima controla o nível hormonal, protegendo o útero do maior aumento da concentração do mesmo, que ocorre próximo à termo. Desde que a placenta esteja funcionando normalmente, a concentração da enzima deve, de algum modo, espelhar a concentração do hormônio circulante. O mesmo pesquisador sugeriu ainda que a síntese da ocitocinase é induzida pela ocitocina, explicando a proporcionalidade entre as concentrações das duas substâncias. OYA et alii (1974) propuseram



que a ocitocinase age como regulador dos níveis de ocitocina no plasma das gestantes.

Dessa forma o aumento da concentração de ocitocinase durante as gestação de hipertensa deve acompanhar o aumento da concentração ocitócica como acontece na gravidez normal, apesar do fluxo sanguíneo placentário estar diminuído nas gestantes que apresentam essa patologia, mostrando a tendência da enzima a equilibrar a ação hormonal até o final do processo.

Comparando os níveis enzimicos entre nulíparas e múltiparas, MARINO (1991) observou que o primeiro grupo apresentou valores significativamente mais elevados até o sétimo mês de gestação não diferindo no oitavo e nono meses, resultados que são semelhantes aos obtidos no presente trabalho, onde nulíparas e múltiparas normais diferiram no 1º e 2º períodos e foram estatisticamente iguais no 3º período (Tabelas 06, 09 e 10).

De forma distinta, nulíparas e múltiparas hipertensas não diferiram significativamente entre si quanto à concentração enzimica ao longo dos três períodos (Tabelas 06, 09 e 10), por outro lado diferiram das nulíparas e múltiparas normotensas (Tabelas 05, 08 e 11).

Nesse estudo foi verificado, também, que as gestantes hipertensas apresentaram níveis menores da atividade ocitocinásica em relação às gestantes normotensas (Tabelas 01 e 02).

A menor concentração ocitocinásica em gestantes hipertensas pode ser explicado por uma insuficiência placentária causada pela hipertensão e conseqüentemente influenciando na produção enzimica. Esses resultados estão de acordo com os obtidos por BABUNA & YENEN (1966), que afirmaram ter encontrado decréscimo da atividade da ocitocinase plasmática em casos onde haviam evidências clínicas da insuficiência placentária.

Confirmam essas evidências os resultados apresentados por HENSLEIGH & KRANTZ (1970), os quais mostraram que em todos os casos onde a atividade ocitocinásica era anormal existiam também evidências clínicas e patológicas de insuficiência placentária. Os mesmos autores confirmaram que em três casos de pacientes com suspeita de morte intrauterina foram detectados níveis enzimicos abaixo da quantidade normal.

Nesse mesmo estudo, HENSLEIGH & KRANTZ registraram em uma gestante com hipertensão essencial, com pressão arterial da ordem de 140/100 mmHg no segundo trimestre, uma falha no aumento da atividade ocitocinásica da 30ª à 36ª semana de gestação.

Hospitalizada na 36ª semana de gestação, com valores da pressão arterial superiores a 220/135 mmHg, sua hipertensão foi controlada com repouso, sedação e diuréticos. Após essa terapêutica, frequentemente indicada para restauração do aumento da circulação útero-placentária, notou-se que a atividade da enzima aumentou rapidamente no período de três dias subsequentes. Apesar desse abrupto aumento da ocitocinase, a paciente deu à luz a um natimorto com apenas 1750 g.

De forma semelhante, HURRY et alii (1972) detectaram em três casos de morte fetal, uma falha progressiva nos valores da ocitocinase. Em todos os casos, as gestantes eram hipertensas. Esses pesquisadores encontraram um grupo de trinta recém-nascidos com peso abaixo do esperado para sua idade gravídica onde quinze casos apresentavam um decréscimo na concentração enzimica sendo que desse grupo todas as mães também sofriam de hipertensão.

HENSLEIGH et alii (1977) confirmaram que o nível de ocitocinase é anormal em pacientes cujos fetos desenvolviam retardo no crescimento. Estenderam essas observações para o fato de que testes anormais são frequentemente encontrados em pacientes cujo peso da placenta é inferior ao normal.

É provável que se as gestantes hipertensas desse estudo fossem acompanhadas até o parto e o puerpério ficasse detectado

alterações no crescimento fetal.

Dessa forma, pode-se pressupor que uma inadequada irrigação placentária leva a alterações na produção enzimática que participa da proteção ao prosseguimento normal da gravidez, comprometendo a sobrevivência do concepto.

ANDRÁSOVĀ et alii (1989) estudaram a atividade ocitocinásica no período de 31 a 34 semanas de gestação e também encontraram valores enzimáticos menores em mulheres com gravidez de alto risco comparadas às mulheres fisiologicamente normais de mesma idade gravídica.

Mulheres com determinados problemas sociais e médicos têm maior probabilidade de ter uma gravidez de alto risco e parir crianças com baixo peso. Fatores genéticos podem justificar alguns casos de bebês pequenos mas, com maior frequência, o que ocorre é um fornecimento inadequado de nutrientes ao meio intra-uterino, promovendo retardo no crescimento e morte fetal (CHENSLEIGH & KRANTZ, 1970).

Levando-se em consideração que a placenta é o principal órgão de troca de material entre mãe e feto e de produção de hormônios e enzimas necessários à manutenção da gravidez, uma análise funcional placentária é de grande valor para prevenir

morte fetal em determinadas gestações patológicas. Assim medidas de enzimas placentárias que revelam a condição desta, especialmente a ocitocinase, mostra-se útil no monitoramento da gravidez complicada pela hipertensão. Encontrando-se valores ocitocinásicos abaixo do esperado, como no presente estudo, pode-se presumir uma alteração na irrigação placentária.

Gestações complicadas pela hipertensão podem causar insuficiência placentária (HURRY et alii, 1972). Diante de tal informação, os resultados obtidos nesse trabalho coincide com as observações de HENSLEIGH et alii (1970) e HURRY et alii (1972) no qual concluíram que valores de ocitocinase plasmática que apresentam aumento contínuo sugerem função placentária normal. Contudo, se amostras sequenciais exibem uma falha na atividade enzimica em qualquer período da gestação, pode-se interpretar que houve evidente diminuição da função placentária, com conseqüente risco para o feto.

Por outro lado, estudos de PETRUCCO et alii (1973) demonstraram que tanto pacientes normotensas como hipertensas, que pariram crianças apresentando retardo no crescimento fetal, tinham valores de ocitocinase que permaneciam estáticos ou diminuíam com o avanço da gestação.

Tal demonstração entra em conflito com a afirmação de

que a diminuição da enzima é em decorrência da doença hipertensiva, contudo prova a eficácia da dosagem ocitocinásica para detectar anormalidades no desenvolvimento fetal.

JÁ WOOD & DURHAM (1988) verificaram que mulheres que desenvolviam doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) apresentavam aumento significativo dos níveis de ocitocinase na 30ª semana de gestação, coisa que não ocorria em gestantes normais. Menor aumento enzimico entre a 30ª e 34ª semana também foi observado nas hipertensas.

DURHAM & REWELL (1979) também encontraram níveis maiores de ocitocinase plasmática em gestantes que desenvolviam hipertensão durante a gravidez do que em normotensas.

Os resultados do trabalho de CHAPMAN et alii (1975) revelaram uma faixa "normal ou aceitável" do nível ocitocinásico em gestantes hipertensas, que é superior à faixa das pacientes normotensas, sendo os limites inferiores e superiores mais acentuados após a 30ª semana e diminuindo cerca de um mês antes do parto.

Estudando gestantes normais e com toxemia, SPELLACY et alii (1977) observaram que as últimas apresentavam índices mais elevados de ocitocinase. Por outro lado, WATKINS & SMALL (1972)

confirmaram que em pacientes toxêmicas, a máxima inativação enzimática ocorria próximo ao parto.

De acordo com os pesquisadores que trabalharam na dosagem ocitocínica com mulheres que desenvolviam a DHEG, todos obtiveram valores superiores ao esperado, diferindo dos resultados encontrados no presente estudo com gestantes hipertensas. Tal discrepância pode ser devido à existência de um estímulo adicional para a síntese da enzima nessa categoria de gestantes, como sugerido primeiramente por DURHAN & REWELL (1979). Há a necessidade de mais estudos para se determinar a natureza desse estímulo. Outra possível explicação é por serem de diferentes origens.

Como mencionado anteriormente, a hipertensão tem estreita relação com diversas desordens na gravidez, tais como descolamento prematuro da placenta (ABDELLA et alii, 1984; NARDOZZA et alii, 1990), anormalidades histológicas placentárias, mal formação e retardo do crescimento fetal (CRAYBURN et alii, 1985), morbidade e morte fetal (ACIÉN et alii, 1990), indicando a existência de uma possível insuficiência vascular.

Cabe lembrar aqui que os resultados obtidos por BABUNA et alii (1970) mostraram que a atividade da ocitocinase no plasma de pacientes com mola hidatiforme e coriocarcinoma é

significativamente menor que daquelas que apresentavam gravidez normal com idade gestacional correspondente. Por outro lado, a gonadotrofina coriônica apresenta valores máximos aproximadamente da 8ª à 10ª semana do início da gravidez, mantém um índice relativamente baixo até o parto (HEDGE et alii, 1988) e exhibe valores aumentados na gestação molar.

Essa relação ocitocinase/gonadotrofina coriônica parece ser um paradoxo, em virtude de ambos serem de origem trofoblástica. Acredita-se que a proliferação trofoblástica na mola hidatiforme e coriocarcinoma não sejam funcionalmente idênticas à da placenta normal; marcantes mudanças provavelmente ocorrem em sua habilidade de produzir hormônio e enzima. Obviamente, o trofoblasto tem a habilidade de síntese de gonadotrofina coriônica aumentada enquanto a produção de hormônios esteróides e ocitocinase está bastante diminuída (BABUNA et alii, 1970).

É possível que da mesma forma que nas doenças placentárias mencionadas anteriormente, gestantes com índices elevados de pressão arterial venham a ter valores alterados da atividade enzimica. A razão pode estar associada a uma falha na fisiologia útero-placentária.

Tais evidências fortalecem a idéia de que a ocitocinase



seja produzida pela placenta (SMALL & WATKINS, 1975) e liberada para a circulação materna (USUKI, 1987). Contudo, a relação entre a atividade do sinciciotrofoblasto e a função placentária não é totalmente clara (HURRY et alii, 1972).

Os menores valores enzimicos encontrados nas gestantes hipertensas pode ser em decorrência de um comprometimento das células do sinciciotrofoblasto, podendo estar alterada sua produção ou liberação para circulação materna.

Possivelmente, a elevação dos níveis da ocitocinase no decorrer da gravidez desempenham uma função a mais para proteger o útero da ocitocina. Porém, existem outros fatores (como progesterona) que participam para aumentar ou garantir uma maior segurança no processo gravídico. Vamos tentar abordar a seguir alguns dos fatores envolvidos com a gestação e parto e sua possível relação com a ocitocinase.

No final da gravidez, o útero se torna progressivamente mais excitável até que, por fim, fortes contrações rítmicas e muito intensas forçam a expulsão do feto. A causa exata do aumento da atividade uterina não é conhecida, mas pelo menos dois efeitos principais levam às contrações que culminam com o parto: Primeiro, uma progressiva alteração hormonal que, por sua vez, produz um aumento da excitabilidade da musculatura uterina, e,

segundo, alterações mecânicas progressivas (GUYTON, 1989).

A razão entre os hormônios progesterona e estrógenos, está entre os fatores que aumentam a contratilidade uterina (GUYTON, 1989).

A progesterona inibe a contratilidade uterina durante a gravidez, evitando a perda do feto. Por outro lado, os estrógenos têm uma tendência de aumentar essa contratilidade. Esses dois hormônios são secretados em quantidades cada vez maiores durante a gestação porém, do sétimo mês em diante, a secreção de estrógeno continua a aumentar enquanto a de progesterona permanece constante ou, até mesmo, diminui levemente. Portanto, postula-se que a relação entre estrógeno e progesterona cresce de tal forma até o final do período gravídico que acaba sendo responsável pelo aumento da contratilidade uterina, ao menos em parte (GUYTON, 1989).

Uma placenta deficiente não pode sustentar o feto. Por isso, uma queda na concentração de pregnanediol ou estriol indica que a gravidez está em grave risco (BENSON, 1981).

Ocitocinase e progesterona desempenham função semelhante na gravidez, ou seja, proteção do processo. Ficou evidenciado no presente trabalho que a ocitocinase em gestações normais

analogamente ao hormônio se eleva até a vigésima quarta semana de gestação para se estabilizar em seguida. Porém ficou comprovado que em gestantes hipertensas, tanto em nulíparas quanto em multíparas a concentração ocitocinásica não difere significativamente ao longo do período gravídico. Assim poderia-se supor que a produção hormonal poderia estar alterada no caso patológico e, conseqüentemente, estas duas substâncias estando diminuídas aumentaria o risco de uma interrupção prematura do processo gravídico.

WALSH (1988) observou que placentas de mulheres portadoras de pré-eclâmpsia leve produziam mais tromboxana, um potente vasoconstritor, e menos prostaciclina, um potente vasodilatador, que o normal. Apesar dos fatores responsáveis por isso não serem conhecidos, sabe-se que esteróides afetam a produção desses prostanóides, sendo a placenta uma rica fonte de progesterona e estradiol. Dessa forma, esse autor questionou se esses esteróides placentários contribuíam para um desequilíbrio na produção tromboxana/prostaciclina em placentas pré-eclâmpticas e concluiu que as mulheres com pré-eclâmpsia leve produzem mais progesterona que o normal. No entanto, seus resultados também revelaram que tais mulheres tinham capacidade normal na biossíntese de estrógenos.

Prostaciclina, também denominada prostaglandina I<sub>2</sub>

(PGI<sub>2</sub>) possui forte ação sobre as células do músculo liso e tem seus níveis aumentados durante a primeira metade da gestação normal, diminuindo no final da mesma (YLIKORKALA & MÄKILÄ, 1985).

A capacidade das plaquetas para sintetizar a tromboxana A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) está aumentada durante a gravidez. Seu metabólito, tromboxana B<sub>2</sub>, também está presente no líquido amniótico durante o segundo trimestre e à termo, tendo seus níveis elevados com o avanço da gestação e parto. Devido à sua ação vasoconstritora e pró-agregatória especula-se que a tromboxana B<sub>2</sub> tenha participação na oclusão das veias umbilicais após o nascimento (YLIKORKALA & MÄKILÄ, 1985).

Através de estudos histoquímicos e imunohistoquímicos enzimáticos, OYA et alii (1974) concluíram que os lisossomos das células sinciciais são os prováveis locais de armazenamento da ocitocinase, que é liberada para a circulação materna, presumivelmente através da alteração das condições de permeabilidade da membrana. Em virtude da progesterona e outros esteróides agirem na desestabilização das membranas, os hormônios esteróides devem ter participação no aumento da permeabilidade das membranas. Adiciona-se o fato de que os estrógenos têm capacidade de estimular a síntese de enzimas lisossomais em ratos (CASTRANCE & JORDAN, 1976).

Se, em gestantes que desenvolvem a DHEG a concentração de ocitocinase está aumentada, como sugerido por WOOD & DURHAN (1988) e outros autores, e os níveis de progesterona também estão acima do esperado (WÁLSH, 1988), fica claro que em relação a quantidade enzimica presente no plasma se comporta de maneira distinta da verificada para gestantes hipertensas e talvez tenha valores hormonais diferentes.

Tentando estabelecer a relação entre a pressão arterial e a biossíntese de prostaciclina e tromboxana A<sub>2</sub>, MINUZ et alii (1990) concluíram que a biossíntese da prostaciclina está seletivamente comprometida na hipertensão essencial, contribuindo para aumentar a resistência periférica.

Na gravidez normal, a placenta produz quantidades aproximadamente iguais de prostaciclina e tromboxana, sendo importantes na regulação local do fluxo utero-placentário. Assim um desequilíbrio entre TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> poderia reduzir o fluxo sanguíneo da placenta para o feto, pois a TXA<sub>2</sub> contrai e PGI<sub>2</sub> dilata as artérias umbilicais. Na gravidez pré-eclâptica, a produção aumentada de TXA<sub>2</sub> promove aumento da vasoconstrição, agregação plaquetária e atividade uterina exacerbada (WALSH, 1988).

Se a TXA<sub>2</sub> está aumentada na gravidez pré-eclâptica e a

biossíntese de PGI<sub>2</sub> diminuída nas gestantes hipertensas, é provável que a vasoconstrição decorrente venha provocar um distúrbio na produção ocitocinásica, explicando os valores alterados aqui verificados.

AMICO et alii (1981) demonstraram que a administração de estrógeno é um estímulo para a liberação de ocitocina, ocorrendo uma elevação nos níveis deste hormônio e da respectiva neurofisina na circulação plasmática.

Outro efeito estrogênico é a formação de receptores membrânicos de ocitocina (FUCHS et alii, 1983c) e consequente aumento da excitabilidade miometrial (ROBERTS et alii, 1981).

O estriol materno tem forte correlação com a ocitocinase (PETRUCCO et alii, 1973; USUKI, 1987), sendo também secretado pelas células do sinciciotrofoblasto (HULL et alii, 1979; BENSON, 1981; HEDGE et alii, 1988).

Frequentemente utilizado como índice de vitalidade fetal em gestações problemáticas, os níveis de estriol, à semelhança da enzima ocitocinásica, tem valores elevados na gestação múltipla e o inverso ocorre nos casos de gestação molar. Além disso, é comum uma variabilidade de seus níveis na gestação avançada e queda contínua em casos de óbito fetal, observando-se ainda uma queda

lenta ou rápida quando surgem graves perigos fetais, como na prematuridade, pré-eclâmpsia, etc (BENSON, 1981).

Estudos anteriores relataram que em mulheres com pré-eclâmpsia severa, a biossíntese de estrogênio é deficiente (WALSH, 1988). Levando-se em consideração as inúmeras semelhanças mencionadas no parágrafo anterior e estreita relação de estrogênio/ocitocina/ocitocinase, pode ser aventada a hipótese de que a produção enzimica está comprometida também no caso de gestantes hipertensas, com a biossíntese estrogênica também determinando concentrações ocitocinásicas abaixo do esperado no plasma.

É difícil e prematuro elaborar qualquer hipótese com relação à gravidez e parto baseando-se em observações de uma única enzima. No entanto, a menor quantidade de ocitocinase em gestantes hipertensas pode ter algum significado para o desenvolvimento da gravidez e do próprio parto.

ANCES (1972) esboçou possíveis fatores ativantes (estrogênio, ocitocina, volume uterino, fatores anatômicos e nervosos) e depressivos (progesterona, ocitocinase, outros fatores anatômicos e nervosos) relacionando-os à atividade uterina e ao parto. Ele sugeriu que o trabalho de parto pode iniciar-se por diversos modos diferentes; pelo aumento em um ou

mais dos fatores ativantes e/ou decréscimo dos fatores depressivos. Reduções simultâneas na concentração de ocitocinase e progesterona durante o período do parto poderiam permitir um aumento da influência sobre os níveis da ocitocina circulante na musculatura uterina. Esses eventos deveriam permitir a dominância do controle uterino, com subsequente aumento progressivo na frequência e força das contrações.

Existe a necessidade de mais estudos para verificar a correlação entre os níveis circulantes de ocitocina, ocitocinase e progesterona durante a gravidez e parto (ANCES, 1972).

Outro fato que atesta a relação entre ocitocina/ocitocinase é a observação de que em partos prematuros são encontrados as maiores taxas de aumento tanto de hormônio (TAKAHASHI et alii, 1980), quanto da enzima (DURHAM & REWEL, 1979). Por outro lado, GUNTHER et alii (1985) e ANDRÁSOVÁ et alii (1989) encontraram atividade ocitocínásica significativamente diminuída em partos prematuros.

Pelo fato dos níveis de ocitocinase das nulíparas normotensas terem sido superiores ao das múltiparas normotensas nos dois primeiros períodos da gestação (Tabelas 06 e 09) e ser mais frequente a hipertensão causar a morte em nulíparas (BENSON, 1981), poder-se-ia esperar que os níveis da ocitocinase fossem



maiores em nulíparas hipertensas, garantindo assim maior proteção ao concepto. Contudo, detectou-se no presente trabalho, que as hipertensas, cujas classes são estatisticamente iguais (Tabelas 06, 09 e 10), apresentam índices enzimicos menores do que as normotensas nulíparas e múltiparas (Tabelas 01 e 02).

Talvez a menor concentração de ocitocinase poderia estar relacionada a maior incidência de partos prematuros nas gestantes que apresentam tal patologia, demonstrando assim que a enzima é um dos fatores que ajuda a impedir a expulsão da criança antes do momento ideal, ou seja, que protege o concepto do nascimento prematuro. E também que na gestante hipertensa a falta de um funcionamento adequado útero-placentário acarreta em prejuízos à criança.

Está bem estabelecido agora, que os níveis de prostaglandinas na circulação e no fluido amniótico estão aumentados durante as últimas semanas da gravidez, e que suas concentrações são maiores imediatamente antes ou durante as contrações uterinas (ROY & KARIM, 1983).

Os dados apresentados até aqui sugerem que o aumento da produção de prostaglandinas, principalmente a PGF<sub>2α</sub> que é um poderoso estimulante das contrações uterinas (HEDGE et alii, 1988), é essencial para a manutenção do trabalho de parto e

dilatação cervical. Uma interação da ocitocina e PGF<sub>2α</sub> é necessária para o estabelecimento das contrações uterinas adequadas (FUCHS & FUCHS, 1984).

O fator ou os fatores que controlam a concentração de receptores ocitócicos no útero humano devem constituir um elemento crucial para o início do parto. O estrógeno promove e a progesterona inibe a formação de receptores no útero de ratos (FUCHS et alii, 1983c). No útero humano, os estrógenos provavelmente têm efeitos semelhantes ao dos ratos, embora a progesterona tenha efeito oposto, agindo sinergicamente com o estrógeno para promover a formação de receptores ocitócicos (FUCHS et alii, 1984). A distensão do útero grávido também aumenta os efeitos dos estrógenos na concentração de receptores, devendo ser importante para o sucesso do mecanismo (FUCHS et alii, 1983d).

É possível que a inibição da ocitocinase pelas prostaglandinas endógenas e cGMP, próximo ou à termo, possa ser um pré-requisito para que a ocitocina tenha um papel crucial no parto, como sugerido por ROY et alii (1985), e no caso de gestantes hipertensas a menor concentração enzimica pode favorecer a ação ocitócica e interferir na duração da gravidez.

COBO & ROCHE (1983) tentaram estabelecer uma relação entre ocitocina exógena no útero e a hipertensão arterial induzida pela gravidez. Contudo, os resultados foram contraditórios, permanecendo a dúvida se o hormônio tem seu metabolismo alterado nessas gestantes.

Se a concentração ocitocinásica é proporcional à concentração ocitócica como sugeriu KLIMEK (1967) então se poderia supor que a concentração hormonal em gestantes hipertensas é menor, já que encontrou-se menor concentração enzimica nas gestantes com tal patologia.

No fluido amniótico, encontrou-se níveis mais altos de ocitocinase no início da gravidez, que iam diminuindo progressivamente para um mínimo à termo ou durante a fase ativa do parto. A quebra na proporção entre a ocitocina e sua enzima degradante pende drasticamente em favor do hormônio ocitócico, de tal forma que a quantidade suficiente ou necessária alcança o útero para disparar o início do parto (ROY et alii, 1986).

Partindo do fato de que a prostaglandina inibe a produção de ocitocinase e sendo comprovado que esta enzima tem valores diminuídos no plasma de gestantes hipertensas pode-se especular que os índices de prostaglandinas estejam aumentados em gestantes que apresentam tal patologia, podendo influenciar na

determinação da duração da gravidez e explicar a maior incidência de partos prematuros nas gestações agravadas pela hipertensão.

A ocitocinase no líquido amniótico deve proteger o feto e suas membranas contra os efeitos estimulatórios da ocitocina endógena. Esta enzima deve ter a habilidade de inativar a vasopressina e, dessa forma, prevenir a contração de veias uterinas perto da placenta e sofrimento fetal pela ocitocina. Existe forte evidência que a atividade da ocitocinase poderia ser idêntica à atividade da angiotensina, que aparece no soro durante a gravidez. Portanto, a ocitocinase deve ter papel na regulação da pressão sanguínea da mulher via sistema renina-angiotensina-aldosterona. Contudo, mais estudos são necessários para explorar o papel desta enzima na fisiologia e bioquímica placentária (ROY et alii, 1986).

Cabe ressaltar aqui que a pressão arterial sistêmica geralmente cai em resposta às prostaglandinas E e F, sendo particularmente acentuados em alguns pacientes com doença hipertensiva (LEE, 1974). Se as prostaglandinas inibem a atividade ocitocinásica, como mencionado anteriormente, é possível que a enzima tenha alguma relação com a pressão sanguínea, contudo faz-se necessário mais estudos para se determinar como isso pode ocorrer.

O papel da vasopressina no parto não é claro (JOHANNESSEN, 1985; WOOD & DURHAM, 1988). LAUDANSKI & AKERLUND (1980) propuseram que as prostaglandinas podem interagir com a vasopressina na etiologia do aborto. Dessa forma, é possível que o efeito da vasopressina na cérvix seja mediado pelas prostaglandinas (BRYMAN et alii, 1990). Trabalhando com análogos de ocitocina-vasopressina e sítios receptores para ocitocina-vasopressina, RYDEN et alii (1990) afirmaram que a arginina-vasopressina pode ser importante na regulação da atividade do útero grávido tanto quanto o previamente postulado em relação ao útero não grávido.

A cistina aminopeptidase tem uma ampla especificidade e inativa a vasopressina e ocitocina em igual taxa. Portanto, mais estudos da relação ocitocinase/vasopressina devem prover ajuda clínica na gravidez complicada pela hipertensão (WOOD & DURHAM, 1988).

É bem conhecido que as funções endócrinas durante a gravidez são transferidas do eixo hipotálamo-pituitária-ovários da não gestante para a unidade materno-feto-placenta e também influenciam na síntese e secreção de substâncias como esteróides e enzimas no corpo da mulher grávida (FUCHS & FUCHS, 1984).

Os efeitos das mudanças endócrinas da unidade

materno-feto-placentária são visíveis. A produção ou secreção de hormônios protéicos, receptores, hormônios esteróides e outras substâncias durante a gravidez não podem ser entendidos tão facilmente como no estado não grávido. Ademais, essas substâncias são intrinsecamente relacionadas entre mãe e feto de uma maneira muito complexa. Porém, seu metabolismo na gravidez normal ocorre de modo ordenado (TAKEDA et alii, 1989).

No entanto, a maioria da síntese e secreção destas substâncias durante a gravidez ocorre através de um sistema muito complicado e pobremente explicado: A unidade maternal-feto-placentária. A secreção de substâncias dentro da circulação materna ocorre por um variado e preciso mecanismo de controle. Portanto, cada mecanismo de síntese ou secreção não pode ser completamente entendido somente pela determinação das relações mútuas entre os múltiplos hormônios e enzimas. Ainda assim, dados semelhantes devem possivelmente prover um entendimento geral do mecanismo de secreção de várias substâncias no sangue e facilitar a obtenção de informações fisiológicas consideráveis sobre a unidade materno-feto-placenta. Devem também, auxiliar no prognóstico de uma gravidez normal ou não (USUKI, 1987).

## CONCLUSÕES

---

1. O grupo de hipertensas, como um todo, apresentaram níveis de ocitocinase inferiores ao das normotensas.
2. Dentro do grupo de normotensas, verificou-se diferença significativa dos níveis de ocitocinase entre nulíparas e múltiparas apenas nos dois primeiros períodos de gestação.
3. Dentro do grupo de hipertensas, nulíparas e múltiparas não diferiram significativamente com relação à quantidade de enzima em nenhum dos períodos.
4. A menor concentração enzimica apresentada pelas gestantes hipertensas poderia ser explicado por uma provável insuficiência placentária causada por essa patologia.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

01. ABDELLA, T.N.; SIBAI, B.M.; HAYS, J.M.; ANDERSON, G.D.  
Relationship of hipertensive disease to abruptio placentae.  
*Obstet. Gynecol.*, 63 (3):365-70, 1984.
02. ABREU, D.C. & GOMES, E.M. As doenças intercorrentes no ciclo  
grávido-puerperal. (E) cardiopatia In: REZENDE, J..  
*Obstetrícia*. 4ª ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara  
Koogan S. A., 1982. cap.19, p.361-520.
03. ACIÉN, P.; LLORET, G.; LLORET, M. Perinatal morbidity and  
mortality in pregnancy hypertensive disorders: prognostic  
value of the clinical and laboratory findings. *Int. J.*  
*Gynecol. Obstet.*, 32:229-35, 1990.
04. ÅKERLUND, M. & ANDERSON, K-E. Vasopressin reponse and  
terbutaline inhibition of the uterus. *Obstet. Gynecol.*,  
48:528-36, 1976.
05. AMICO, J.A.; SEIF, S.M.; ROBINSON, A.G. Oxytocin in human  
plasma: correlation with neurophysin and stimulation with  
estrogen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52(5):988-93, 1981.
06. ANCES, I.G. Observations on the level of blood oxytocinase  
throughout the course of labor and pregnancy. *Am. J. Obstet.*  
*Gynecol.*, 113:291-95, 1972.

07. ANDRÁSOVÁ, V.; SKACHOVÁ, J.; KOBILKOVÁ, J.; KOLEJLATOVÁ, A.; KASAFEREK, E.; MRKLAS, L.; ZEMJÄNKOVÁ, J. Oxytocinase activity in pregnancy complications. *Sb. Lek.*, 91(8):285-8, 1989.
08. BABUNA, C. & YENEN, E. Enzymatic determination of placental function. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 95:925-34, 1966.
09. \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; ERÖZDEN, O.; UNER, A. An enzymatic method for diagnosis of hydatiform mole. *Obstet. Gynecol.*, 35:852-56, 1970.
10. BENSON, R.C. Pré-eclâmpsia-eclâmpsia e distúrbios hipertensivos durante a gravidez (toxemia eclamptogênica; toxemia gravídica). In: \_\_\_\_\_ *Manual de obstetrícia e ginecologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro-R.J., Editora Guanabara Koogan S.A., 1981. cap. 11, p. 281-94.
11. BRANDA, L.A. & FERRIER, B.M. Degradation of oxytocin by human placental tissue. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 109(6):943-47, 1971.
12. BROWNSTEIN, M.J.; RUSSELL, J.T.; GAINER, H. Synthesis, transport and release of posterior pituitary peptides. *Science*, 207: 373-78, 1980.

13. BRYMAN, I.; NORSTRÖM, A.; LINDBLOM, B. Influence of neurohypophyseal hormones on human cervical smooth muscle contractility in vitro. *Obstet. Gynecol.*, 75:240-43, 1990.
14. CASTRANCE, V.D. & JORDAN, V.C. The effect of estrogen and progesterone on uterine PG biosynthesis in the ovariectomized rat. *Biol. Reprod.*, 13:587-96, 1975.
15. CHAN, W.Y.; BEREZIN, I.; DANIEL, E.E. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on uterine oxytocin receptor concentration and myometrial gap junction density in parturient rats. *Biol. Reprod.*, 39:1117-28, 1988.
16. CHAPMAN, L.; BURROWS-PEAKIN, R.; REGE, V.P.; SILK, E. Serum cystine aminopeptidase and the normal weight baby in normotensive and hypertensive pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 82:278-84, 1975.
17. CHARD, T. Oxytocin In: MARTINI, L. & BESSER, G.M. *Clinical neuroendocrinology*, New York, Academic Press, 1977. p. 569-83.

18. CHRISTENSEN, A. & HAGELID, P.E. Hormone and enzyme assays in pregnancy. A rapid method for measuring the placental cystine-aminopeptidase using l-cystine-bis-p-nitroanilide as substrate. *Acta Endocrinol.*, 78:364-72, 1975.
19. COBO, E. & ROCHE, H. Reactividad del utero a la oxitocina exogena en la hipertension arterial inducida por el embarazo. *Colomb. Méd.*, 14(1):26-31, 1983.
20. DAWOOD, M.Y.; KHAN-DAWOOD, K.S.; WAHI, R.S.; FUCHS, F. Oxytocin release and plasma anterior pituitary and gonadal hormones in women during lactation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52: 678-83, 1981.
21. \_\_\_\_\_; RAGHAVAN, K.S.; POCIASK, C.; FUCHS, F. Oxytocin in human pregnancy and parturition. *Obstet. Gynecol.*, 51(2): 138-43, 1978a.
22. \_\_\_\_\_; WANG, C. F.; GUPTA, R.; FUCHS, F. Fetal contribution of oxytocin in human labor. *Obstet. Gynecol.*, 52 (2):205-09, 1978b.
23. \_\_\_\_\_; YLIKORKALA, O.; TRIVED, D.; FUCHS, F. Oxytocin in maternal circulation and amniotic fluid during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49:429-34, 1979.

24. DURHAM, B.H. & REWELL, R.E. Serum cystyl aminopeptidase activity in the 36th week of pregnancy. *J. Clin. Pathol.*, 32:318-20, 1979.
25. DYER, R.G. Oxytocin and parturition - new complications. *J. Endocrinol.*, 116:167-68, 1988.
26. FEKETE, K. Beiträge zur physiologie der gravidität. *Endokrinologie, Lps.* 7:364-69, 1930.
27. FIELDS, P.A.; ELDRIDGE, R.K.; FUCHS, A-R; FIELDS, M.J.; ROBERTS, R.F. Human placental and bovine luteal oxytocin. *Endocrinology*, 112:1544-46, 1983.
28. FOGLIA, V.G. & HOUSSAY, A.B. Glândulas endócrinas. Hipófise. Tireóide. In: HOUSSAY, A.B.. *Fisiologia humana*. 5ª edição. Rio de Janeiro-R.J., Editora Guanabara Koogan S.A., 1984. cap. 32. p. 437-45.
29. FUCHS, A-R.; FUCHS, F. Endocrinology of human parturition: a review. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 91:948-67, 1984.
30. \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; HUSSLEIN, P.; SOLOFF, M.S. Oxytocin receptors in the humans uterus during pregnancy and parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 150:734-41, 1984.

31. \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; FERNSTRÖM, M.J. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science*, 215:1396-8, 1982.
32. \_\_\_\_\_; GOESCHEN, K.; HUSSLEIN, P.; RASMUSSEN, A.B.; FUCHS, F. Oxytocin and the initiation of human parturition. III. Plasma concentrations of oxytocin and 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin F<sub>2α</sub> in spontaneous and oxytocin-induced labor at term. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 147: 497-507, 1983a.
33. \_\_\_\_\_; HUSSLEIN, P.; FUCHS, F. Oxytocin and the initiation of human parturition. II. Stimulation of prostaglandin production in human decidua. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 141: 694-97, 1981.
34. \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; LANGER, M.; REHNSTROM, J.; FUCHS, F. Onset of labor in relation to uterine oxytocin (OT) sensitivity, cervical scores, and plasma OT and prostaglandin (PG) levels. Presented at the Thirtieth Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, Washington, D.C., March 17-20. 1983b, p. 239.

35. \_\_\_\_\_; PERIYASAMI, S.; ALEXANDROVA, M.; SOLOFF, M.S.  
Correlation between oxytocin receptor concentration and  
responsiveness to oxytocin in pregnant rat myometrium: Effects  
of ovarian steroids. *Endocrinology*, 113:742-49, 1983c.
36. \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; SOLOFF, M.S. Systemic and local  
control of oxytocin receptor concentrations in pregnant rat  
uterus. *Can. J. Cell. Biol. Biochem.*, 61:615-24, 1983d.
37. GANONG, W.F. Centros nervosos reguladores da função visceral.  
In: \_\_\_\_\_ *Fisiologia médica*. 3ª ed., São Paulo, S.P.,  
Atheneu, 1977. cap. 14, p. 157-74.
38. GAZAREK, F.; POHANKA, J.; TALAS, M.; FINGEROVA, H.; JANOUSKOVA,  
M.; KRIKAL, M.; HAMAL, Z. Plasma oxytocin and oxytocinase  
levels in third trimester of pregnancy and at labour. *Endocr.  
Exp.*, 10:283-87, 1976.
39. GOLUMB, S.B. Activity of oxytocinase in the blood during normal  
pregnancy and labour. *Vopr. Okhr. Materin. Det.*, 21:70-2,  
1976.
40. GOSSRAU, R.; GRAF, R.; RUHNKE, M.; HANSKI, C. Proteases in the  
human full-term placenta. *Histochemistry*, 86:405-13, 1987.



41. GUNTHER, R.; LANDGRAF, R.; KOPPE, I. Cystine aminopeptidase and oxytocin in the plasma of pregnant women with premature pains. *Zentralbl Gynaekol.*, 107(19):1178-85, 1985.
42. GUYTON, A.C.. Os hormônios hipofisários e seu controle pelo hipotálamo. In: \_\_\_\_\_ .*Tratado de fisiologia médica*. 7ª ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A., 1989. cap. 75, p. 703-11.
43. HAYS, R.M. Drogas que afetam a conservação renal de água. In: GOODMAN, L.S. e GILMAN, A.. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 7ª ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A., 1987a. cap. 37, p. 593-600.
44. HEDGE, G.A.; COLBY, H.D.; GOODMAN, R.L.. Neuroendocrinologia e a neuro-hipófise. In: \_\_\_\_\_ *Fisiologia endócrina clínica*. 1ª ed. Rio de Janeiro - R.J., Interlivros Edições Ltda, 1988. p. 51-63.
45. HENSLEIGH, P.A. & KRANTZ, K.E. Oxytocinase and placental function. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 107(8):1233-40, 1970.
46. \_\_\_\_\_; CHEAUTUM, S.G.; SPELLACY, W.N. Oxytocinase and human placental lactogen for prediction of intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 129:675-78, 1977.

47. HULL, M.G.R.; MONRO, P.P.; ELLIS, B.W. The relation between plasma unconjugated oestriol and cystine aminopeptidase concentrations and uterine contractions. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 86:180-85, 1979.
48. HURRY, D.J.; TOVEY, J.E.; ROBINSON, D.A.; BEYNON, C.L.; COOPER, K. Cystine aminopeptidase in normal and complicated pregnancies. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.*, 79:788-93, 1972.
49. HUSSLEIN, P.; FUCHS, A-R.; FUCHS, F. Oxytocin and the initiation of human parturition. I. Prostaglandin release during induction of labor by oxytocin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 141: 688-93, 1981.
50. ISHIKAWA, T.; KOIZUMI, K.; BROOKS, C.McC. Electrical activity recorded from the pituitary stalk of the cat. *J. Physiol. (Lond)*, 210:427-31, 1966.
51. JAMES, N.T. Histochemical demonstration of oxytocinase in the human placenta. *Nature. Lond.*, 210:1276, 1966.
52. JAYARAMAN, S.; SIKKA, S.C.; RAGHAVAN, K.S.; MATHUR, V.S. Oxytocinase production in perfused human placentome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 123(2):215-16, 1975.

53. JOHANNESSEN, P.; PEDERSEN, E.B.; RASMUSSEN, A.B.  
Arginine-vasopressin in amniotic fluid, arterial and venous  
cord plasma and maternal venous plasma. *Gynecol. Obstet.  
Invest.*, 19:192-95, 1985.
54. JOHNSTON, J.M.; AMICO, J.A. Release of oxytocin in long term  
lactation. *Clin. Res.*, 32(167A):763-65, 1984.
55. JONES, C.W. & PICKERING, B.T. Rapid transport of  
neurohypophysial hormones in the hypothalamo-neurohypophysial  
tract. *J. Physiol. (Lond)*, 208:73-74, 1970.
56. KLIMEK, R. Relative duration of human pregnancy and oxytocin  
therapy. *Gynaecologica (Basel)*, 163:48-60, 1967.
57. KUMARESAN, P.; ANANDANGAN, P.B.; DIANZON, W.; VASICKA, A. Plasma  
oxytocin levels during human pregnancy and labor as determined  
by radioimmunoassay. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 119:215-23,  
1974.
58. KUWABARA, Y.; TAKEDA, S.; MIZUNO, M.; SAKAMOTO, S. Oxytocin  
levels in maternal and fetal plasma amniotic fluid, and  
neonatal plasma and urine. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 241:13-23,  
1987.

59. LAMBRINOPOULOS, T.C. Prolonged pregnancy associated with increase of oxytocinase in serum. *Obstet. Gynecol.*, 23:780-82, 1964.
60. LAMPELO, S. & VANHA-PERTTULA, T. Fractionation and characterization of cystine aminopeptidase (oxytocinase) and arylamidase of human placenta. *J. Reprod. Fert.*, 56:285-96, 1979.
61. LAUDANSKI, T. & AKERLUND, M. Interaction of vasopressin and prostaglandin on myometrial activity in vivo in the first trimester of human pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 87:132-38, 1980.
62. LEAKE, R.D.; WATERS, C.B.; RUBIN, R.T.; BUSTER, J.E.; FISHER, D.A.; EVERETT, S.L. Oxytocin and prolactin responses in long term breast feeding. *Obstet. Gynecol.*, 62:565-68, 1983.
63. LEE, J.B. [Cardiovascular - renal effects of prostaglandins]. *Archs. Intern. Med.*, 133:56-76, 1974 apud GOODMAN & GILMAN. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro - R.J., Editora Guanabara Koogan S.A., 1978. p. 563-82.
64. LUNA, R.L. A abordagem diagnóstica na hipertensão arterial. *Medicina Prat-k*, 01:133-37, 1987.

65. MARINO, R.C. **Determinação bioquímica da ocitocinase em plasma de gestantes.** Campinas, 1991. 91p. [Tese de mestrado - Instituto de Biologia - UNICAMP].
66. MATHUR, V.S. & WALKER, J.M. **Oxytocinase in plasma and placenta in normal and prolonged labour.** *Brit. Med. J.*, 3:96-7, 1968.
67. \_\_\_\_\_ & \_\_\_\_\_ **The origin of human placental oxytocinase.** *J. Physiol. (London)*, 208:291-8, 1970.
68. MENEGATTO, G. **Inativação da ocitocina sintética pelas frações protéicas e pelo plasma total de gestantes à termo.** Campinas, 1976. 108 p. [Tese de doutoramento - Instituto de Biologia - UNICAMP].
69. \_\_\_\_\_ **Modificação do método de Mathur e Walker para a determinação da ocitocinase no plasma de gestantes.** *Ciên. Cult.*, São Paulo, 35:1670-2, 1983.
70. \_\_\_\_\_ **Inativação da ocitocina sintética pelo plasma de gestantes normais à termo.** *Ciên. Cult.*, São Paulo, 37:605-8, 1985.

71. \_\_\_\_\_; MARINO, R. C.; DOTTAVIANO, E. J. Modificação do método de Babuna e Yenen para a determinação bioquímica da ocitocinase (cistina aminopeptidase) no plasma de gestantes. *Ciê. Cult.*, São Paulo, 41(2):184-87, 1989.
72. MINUZ, P.; BARROW, S. E.; COCKCROFT, J. R.; RITTER, J. M. Prostacyclin and thromboxane biosynthesis in mild essential hypertension. *Hipertension*, 15:469-74, 1990.
73. NARDOZZA, L. M. M.; GOULART, A. L.; BERTINI, A. M.; CAMANO, L. Relação entre os estados hipertensivos e o prognóstico perinatal no descolamento prematuro da placenta. *Rev. Paul. Med.*, 108(4):165-68, 1990.
74. NEME, B. & ZUGAIB, M. Toxemias tardias da prenhez, pré-eclâmpsia-eclâmpsia. In: REZENDE, J.. *Obstetrícia*. 5ª ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S. A., 1987. cap. 22, p. 453-76.
75. OUDHEUSDEN, A. P. M. Kinetic determination of serum oxytocinase using a new substrate. *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.*, 10:345-6, 1972.

76. OYA, M.; YOSHINO, M.; MIZUTANI, S.; WAKABAYASHI, T. The origin of human pregnancy serum oxytocinase. *Gynecol. Invest.*, 5:276-83, 1974.
77. PADAYACHI, T.; NORMAN, R.J.; REDDI, K.; SHWENI, M.; PHILPOTT, R.H.; JOUBERT, S.M. Changes in amniotic fluid prostaglandins with oxytocin - induced labor. *Obstet. Gynecol.*, 68:610-13, 1986.
78. PAGE, E.W. & CHRISTIANSON, R. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 125:740-46, 1976.
79. PETRUCCO, O.M.; CELLIER, K.; FISHTALL, A. Diagnosis of intrauterine fetal growth retardation by serial serum oxytocinase, urinary oestrogen and serum heat stable alkaline phosphatase (HSAP) estimation in uncomplicated and hypertensive pregnancies. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.*, 80:499-507, 1973.
80. PICKERING, B.T. The neurosecretory neurone: a model system for the study of secretion. *Essays in Biochemistry*, 14:45-81, 1978.

81. \_\_\_\_\_ Lessons from a peptidergic neurone. *Nature*, 288: 117-18, 1980.
82. RALL, T.W. & SCHLEIFER, L.S. Ocitocina, prostaglandinas, alcalóides do esporão do centeio e outras drogas; agentes tocolífticos. In: GOODMAN, L.S. e GILMAN, A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 7ª ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A., 1987. cap. 39, p. 603-17.
83. RAYBURN, W.; SANDER, C.; BARR, M.; RYGIEL, R. The stillborn fetus: placental histologic examination in determining a cause. *Obstet. Gynecol.*, 65(5):637-41, 1985.
84. REDDI, K.; KANBARAN, S.R.; NORMAN, R.J.; JOUBERD, S.M.; PHILPOTT, R.H. Abnormal concentrations of prostaglandins in amniotic fluid during delayed labour in multigravid patients. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 91:781-87, 1984.
85. REICHLIN, S. Neuroendocrinology. In: WILSON, J.D. & FOSTER, D.W. *Willians textbook of endocrinology*, 7ª ed. Philadelphia, Igaku-Shoin/Saunders International, 1985. p. 492-567.



86. RIAD, A.M. Studies on pregnancy serum cystine aminopeptidase activity "oxytocinase". *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.*, 69: 409-16, 1962.
87. ROBERTS, J.M.; INSEL, P.A.; GOLDFIEN, A. Regulation of myometrial adrenoreceptors and adrenergic response by sex steroids. *Mol. Pharmacol.*, 20:52-58, 1981.
88. ROY, A.C. & KARIM, S.M.M. Review: significance of the inhibition by prostaglandins and cyclic GMP of oxytocinase activity in human pregnancy and labour. *Prostaglandins*, 25:55-70, 1983.
89. \_\_\_\_\_; KOTTEGODA, S.R.; VIEGAS, O.A.C.; RATNAM, S.S. Oxytocinase activity in human amniotic fluid and its relationship to gestational age. *Obstet. Gynecol.*, 68:614-17, 1986.
90. \_\_\_\_\_; YEANG, M.; KOTTEGODA, S.R.; RATNAM, S.S. Selective inhibition of multimolecular forms of human serum and placental oxytocinase activity by prostaglandins and cyclic GMP. *Prostaglandins Leukotrienes Med.*, 14:105-11, 1984.

91. \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; TAN, S.M.; KOTTEGODA, S.R.; RATNAM, S.S.  
Prostaglandins, not cyclic GMP, inhibit oxytocinase  
isoenzymes from human amniotic fluid in vitro. *Prostaglandins*,  
30(2):255-61, 1985.
92. RYDÉN, G.; ANDERSON, R.G.G.; BERG, G.; KARLSSON, S-G.;  
OSCARSSON, Y. Binding of four oxytocin analoges to myometrial  
oxytocin and arginine-vasopressin binding sites in pregnant  
women. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 29:6-9, 1990.
93. SELLERS, S.M.; HODGSON, H.T.; MOUNTFORD, L.A.; MITCHELL, M.D.;  
ANDERSON, A.B.M.; TURNBULL, A.C. Is oxytocin involved in  
parturition?. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 88:725-29, 1981.
94. SEMM, K. & WIENDL, H.J. Über oxytocin inaktivierende  
gewebeextrakte. *Zbl Gynäk.*, 84(43):1669-74, 1962.
95. SILMAN, R.E.; CHARD, T.; LOWRY, P.J. et alii Human foetal  
pituitary peptides and parturition. *Nature*, 260:716-18, 1976.
96. SMALL, C.W. & WATKINS, W.B. Oxytocinase-immunohistochemical  
demonstration in the immature and term human placenta. *Cell.  
Tissue Res.*, 162:531-39, 1975.

97. SPELLACY, M.D.; GOMES, M.U.; CASTRO, A.F. Plasma human placental lactogen, oxytocinase and placental phosphatase in normal and toxemic pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 127:10-16, 1977.
98. STRICKLAND, D.M.; SAEED, S.A.; CASEY, L.M.; MITCHELL, M.D. Stimulation of prostaglandin biosynthesis by urine of the human fetus may serve as a trigger for parturition. *Science*, 220:521-22, 1983.
99. TAKAHASHI, K.; DIAMOND, F.; BIENIARZ, J.; YEN, H.; BURD, L. Uterine contractility and oxytocin sensitivity in preterm, term and postterm pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 136:774-79, 1980.
100. TAKEDA, S.; KUWABARA, Y.; MIZUNO, M. Metabolic clearance rate of oxytocin in human subjects. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 65(3):182-89, 1989.
101. TITUS, M.A.; REYNOLDS, D.R.; GLENDENING, M.B.; PAGE, E.W. Plasma aminopeptidase activity (oxytocinase) in pregnancy and labour. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 80:1124-8, 1960.
102. TUPPY, H. & NESVADBA, H. Über die aminopeptidase-aktivität des schwangerenserums und ihre beziehung zu dessen vermögen oxytocin zu inaktivieren. *Monatsh. Chem.*, 88:977-88, 1957.

103. USUKI, S. Dynamics and kinetics of various steroid and protein hormones, somatomedin A, cystine-aminopeptidase and carcinoembryonic antigen in maternal blood during pregnancy and their mutual relationships. *Jap. J. Fert. Ster.*, 32(3): 404-15, 1987.
104. VIINAMAKI, O.; ERKKOLA, R.; KANTO, J. Plasma vasopressin concentrations and serum vasopressinase activity in pregnant and non-pregnant women. *Biol. Res. Pregnancy Perinatol*, 1: 17-9, 1986.
105. VOLOSCHIN, L.M. & DOTTAVIANO, E.J. The channeling of natural stimuli that evoke the ejection of milk in the rat. Effect of transections in the midbrain and hypothalamus. *Endocrinology*, 99(01):49-58, 1976.
106. WALSH, S.W. Progesterone and estradiol production by normal and preeclamptic placentas. *Obstet. Gynecol.*, 71:222-26, 1988.
107. WATKINS, W.B. & SMALL, C.W. Immunologic inactivation of human pregnancy serum oxytocinase activity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 113:973-77, 1972.

108. WERLE, E. & EFFKEMANN, G. Über die oxytocinabbauend fähigkeit des schwangerenblutes. *Archiv für Gynakologie*, 171:286-90, 1941.
109. WIECZOREK, E. & SOBIECH, K.A. Oxytocinase activity in the course of continuous lumbar epidural analgesia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 59:421-24 , 1980.
110. WOOD, P.L. & DURHAM, B.H. Change in plasma cystyl-aminopeptidase (oxytocinase) between 30-34 weeks' gestation as a predictor of pregnancy-induced hypertension. *Obstet. Gynecol.*, 72:850-52, 1988.
111. YLIKORKALA, O.; MÄKILÄ, U-M. Prostacyclin and thromboxane in gynecology and obstetrics. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 152:318-29, 1985.