

Pesquisa Multidisciplinar EM SAÚDE

EDIÇÃO XIX

Capítulo 7

PAPEL DOS HORMÔNIOS SEXUAIS SOBRE A FUNÇÃO VASCULAR

ROGER LYRIO DOS SANTOS¹

¹Docente – Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo

Palavras-chave: Hormônios Sexuais, Ações Vasculares, Diferenças Sexuais.

DOI

10.59290/4152001290

EDITORA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O uso de hormônios sexuais exógenos tem ampla aplicação em mulheres, abrangendo contracepção, insuficiência ovariana primária ou secundária, remoção cirúrgica dos ovários, distúrbios uroginecológicos, melhora da aptidão física, transição de gênero, libido reduzida, alterações de humor, osteoporose e menopausa (CLAPAUCH *et al.*, 2017). Recentemente, o sistema vascular passou a ser reconhecido como um importante alvo da terapia hormonal (FONTAINE *et al.*, 2025). Entretanto, a terapia estrogênica ainda apresenta limitações, pois pode induzir ou potencializar câncer de mama e de útero. Assim, os efeitos cardiovasculares do estrogênio variam conforme o indivíduo, fase do ciclo sexual feminino (conhecido como ciclo menstrual) e a fase reprodutiva, sendo que tais variações devem ser consideradas na escolha do melhor esquema de terapia hormonal, bem como em futuras pesquisas com modelos animais.

Embora a terapia ideal deva priorizar o uso de progesterona bioidêntica, ainda se utilizam amplamente progestágenos sintéticos (progestinas), que podem antagonizar os efeitos benéficos do estrogênio e produzir efeitos adversos (CUTINI *et al.*, 2014). Evidências recentes indicam que a progesterona atua em diversos sistemas além do reprodutor, apresentando potencial terapêutico relevante (DI RENZO *et al.*, 2020). Seu uso clínico é eficaz em diversas condições, como contracepção, manutenção da gestação, tratamento da amenorreia secundária, endometriose, síndrome pré-menstrual e terapia de reposição hormonal (TRH), sendo essencial à preservação da saúde cardiovascular (FITZPATRICK & GOOD, 1999; REGIDOR, 2014). Após a menopausa, a queda dos hormônios sexuais femininos aumenta significativamente o risco de doenças cardiovasculares (CUTINI *et al.*, 2014).

A terapia com testosterona, por sua vez, ainda é controversa. Apesar de seus potenciais efeitos benéficos em níveis fisiológicos, há uso disseminado de doses suprafisiológicas (SANTOS *et al.*, 2014). Alguns autores apontam que o declínio dos andrógenos também contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares após a menopausa (MONTALCINI *et al.*, 2007).

Portanto, torna-se essencial compreender os efeitos dos hormônios sexuais sobre o sistema vascular. Tal conhecimento pode favorecer o desenvolvimento de terapias mais seguras e eficazes para a pós-menopausa e o hipogonadismo, promovendo melhor qualidade de vida e reduzindo o risco cardiovascular.

MÉTODO

Este capítulo apresenta uma revisão narrativa retrospectiva baseada em estudos experimentais, incluindo artigos originais e de revisão. A busca foi realizada em bases de dados robustas — PUBMED, SciELO e Google Acadêmico —, utilizando os descritores *Estrogen*, *Progesterone*, *Testosterone*, *Sex Differences*, *Sex Hormones*, *Vascular Reactivity*, *Blood Vessels*, *Endothelium* e *Vascular Smooth Muscle Cells*, combinados com o operador booleano “AND”.

Foram incluídos artigos em inglês, classificados como Qualis A ou B na área de Ciências Biológicas II. Excluíram-se publicações indisponíveis na íntegra, de classificação inferior (Qualis C ou inferior), resumos de congressos e textos em outros idiomas.

Os estudos selecionados abordaram os efeitos da progesterona sobre o sistema vascular de machos e fêmeas, com foco em suas interações com o endotélio, as células do músculo liso vascular e os vasos sanguíneos, assegurando ampla análise do tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais achados relacionados à ação de cada hormônio sexual serão apresentados na sequência, juntamente com respectiva discussão do papel de cada um sobre a função vascular.

Estrogênios

Os estrogênios desempenham papel fundamental na regulação da função vascular, promovendo vasodilatação, controle do tônus arterial e proteção endotelial. Esses efeitos foram inicialmente associados aos receptores de estrogênio ER- α e ER- β , expressos tanto em células endoteliais quanto no músculo liso vascular. A ativação desses receptores estimula a produção de óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂) e a EDH (hiperpolarização dependente do endotélio), substâncias responsáveis pela vasodilatação e pela redução da resistência periférica (WHITE *et al.*, 2010). Além da ação genômica clássica, os estrogênios atuam por vias não genômicas, com efeitos rápidos mediados por receptores de membrana, como o GPER (*G-protein-coupled estrogen receptor*), estimulando a atividade das enzimas responsáveis pela formação dos mediadores endoteliais descritos anteriormente contribuindo assim para o relaxamento vascular (DESCHAMPS & MURPHY, 2009).

Os estrogênios têm a capacidade de atuar diretamente sobre células do músculo liso vascular (CMLV) impactando a vasodilatação e a vasoconstrição. Os efeitos específicos sobre as CMLV variam de acordo com o tipo de vaso sanguíneo, a concentração hormonal e o ambiente vascular. Dentre tais mecanismos, podemos citar a atuação direta sobre os canais para Ca²⁺ do tipo L (LTCCs) nas CMLV, reduzindo a probabilidade de abertura desses canais, ou ainda, aumenta a probabilidade de abertura de canais para K⁺ (SANTOS *et al.*, 2014). As ações

tanto sobre o endotélio, quanto sobre as CMLV (Figura 7.1).

Estudos experimentais demonstram que o 17 β -estradiol modula o sistema renina-angiotensina-aldosterona, reduzindo a produção de angiotensina II e a expressão de seu receptor AT1, o que resulta em menor vasoconstrição e pressão arterial (CAMPBELL & RECKELHOFF, 2006). Essa modulação ajuda a explicar a menor incidência de hipertensão em mulheres pré-menopáusicas.

Com a menopausa, há declínio acentuado dos níveis de estrogênio, levando à disfunção endotelial, aumento da rigidez arterial e maior suscetibilidade à aterosclerose. Estudos em modelos ovariectomizados confirmam que a reposição de estrogênio restaura parcialmente a função endotelial e a reatividade vascular (ZULIANI *et al.*, 2018). Contudo, os resultados clínicos são heterogêneos, possivelmente devido a diferenças de dose, via de administração e tempo de início da terapia (MORRIS *et al.*, 2011).

Os estrogênios também apresentam ações antioxidante e anti-inflamatória, reduzindo a produção de espécies reativas de oxigênio e a expressão de moléculas de adesão endotelial (ICAM-1, VCAM-1), que são cruciais para o início da aterogênese (KUDER *et al.*, 2008). Além disso, modulam a proliferação e migração das células musculares lisas, processos que contribuem para a estabilidade da parede vascular.

No entanto, o uso de terapia de reposição estrogênica (TRE) continua controverso. Estudos clínicos como o *Women's Health Initiative* (WHI) relataram aumento no risco de eventos tromboembólicos e câncer de mama em algumas populações (ROSSOUW *et al.*, 2002). A partir desses resultados, consolidou-se o conceito de “janela de oportunidade”, segundo o qual a reposição hormonal apresenta benefícios cardiovasculares apenas quando iniciada preco-

amente após a menopausa, antes do estabelecimento de alterações vasculares irreversíveis (MENDELSON & KARAS, 2005).

Em síntese, os estrogênios exercem efeitos protetores no sistema vascular, mas sua eficácia e segurança dependem de fatores como idade, tempo de menopausa, dose e tipo de estrogênio utilizado. A compreensão detalhada desses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de terapias hormonais mais seguras e individualizadas.

Progesterona

A progesterona exerce efeitos vasculares significativos, muitas vezes complementares ou moduladores dos estrogênios. Sua ação é mediada principalmente pelos receptores de progesterona (PR-A e PR-B), expressos em células endoteliais e no músculo liso vascular, além de receptores de membrana como mPR e PGRMC1, responsáveis por respostas rápidas e não genômicas (GIBSON *et al.*, 2011).

Estudos indicam que a progesterona pode promover vasodilatação por meio da modulação da produção de NO e da atividade da eNOS (óxido nítrico sintase endotelial), estimular a produção de prostanoídeos, como a prostacilina (PGI₂), induzir a formação de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) além de reduzir o influxo de cálcio nas células musculares lisas vasculares, contribuindo para o relaxamento vascular (**Figura 7.2**) (HERMENEGILDO *et al.*, 2005).

Em alguns modelos, observa-se também diminuição da reatividade contrátil induzida por agonistas como a noradrenalina e a angiotensina II, sugerindo um papel protetor da progesterona sobre a resistência vascular periférica (BLOKHOVETS *et al.*, 2013).

Apesar desses efeitos benéficos, os resultados variam conforme o tipo de progestágeno utilizado. As progestinas sintéticas, como o acetato de medroxiprogesterona (MPA), dife-

rem estruturalmente da progesterona natural e podem antagonizar a ação estrogênica sobre o endotélio, reduzindo a vasodilatação mediada por NO (FAGAN *et al.*, 2001). Essa diferença ajuda a explicar os resultados inconsistentes observados em terapias combinadas de estrogênio e progestina.

A progesterona natural, por outro lado, apresenta perfil vascular mais favorável, mantendo ou até potencializando a função endotelial (REGIDOR, 2014). Além de seu efeito direto sobre o tônus vascular, há evidências de que ela modula a expressão de receptores hormonais e a atividade de enzimas antioxidantes, o que reforça seu papel protetor no sistema cardiovascular (CUTINI *et al.*, 2014).

Outro aspecto relevante é a influência da progesterona sobre o equilíbrio redox. Ela reduz a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e aumenta a biodisponibilidade de NO, atenuando a disfunção endotelial associada ao estresse oxidativo (MASSHEIMER *et al.*, 2019). Esse mecanismo é particularmente importante no contexto da menopausa, quando o declínio hormonal contribui para o aumento da rigidez arterial e do risco aterogênico.

No entanto, o impacto clínico da terapia com progesterona ainda depende de fatores como dose, via de administração e tempo de início. Estudos sugerem que a administração transdérmica ou oral micronizada apresenta melhor perfil metabólico e cardiovascular, reduzindo riscos associados a vias sistêmicas e ao metabolismo hepático (REID *et al.*, 2017).

Em síntese, a progesterona natural atua como moduladora da reatividade vascular e da função endotelial, possuindo propriedades antioxidantes e antiproliferativas. Contudo, diferenças estruturais e farmacológicas entre progestágenos exigem cautela na escolha terapêutica, reforçando a necessidade de mais estudos comparativos e translacionais.

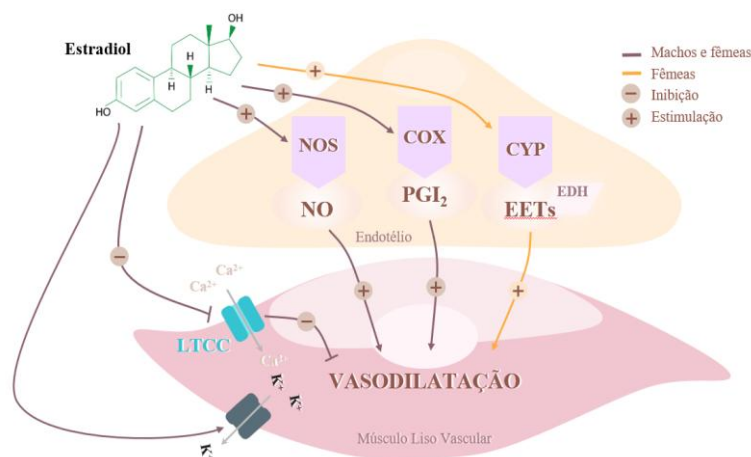
Testosterona

A testosterona apresenta efeitos complexos sobre o sistema cardiovascular, podendo atuar de forma protetora ou deletéria, dependendo da concentração, da via de administração e do contexto fisiológico. Sua ação ocorre por meio de receptores androgênicos (AR) expressos no en-

dotélio e nas células musculares lisas vasculares, além de mecanismos rápidos mediados por receptores de membrana (YUAN *et al.*, 2014).

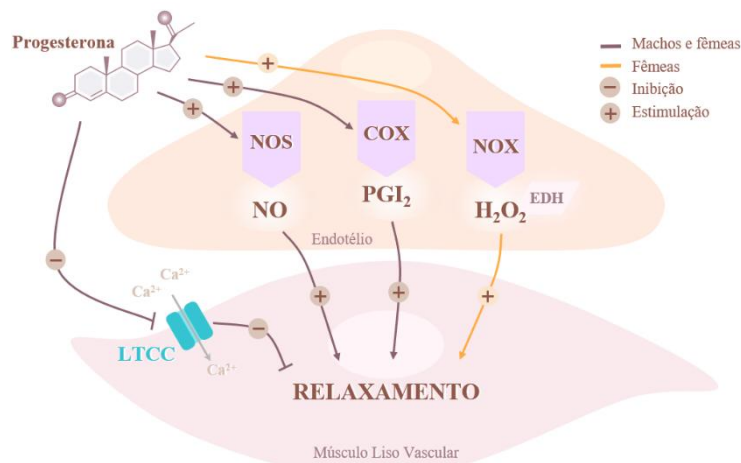
Em níveis fisiológicos, a testosterona promove vasodilatação e melhora da função endotelial, estimulando a produção de óxido nítrico (NO), modulando canais de potássio e cálcio e reduzindo o tônus contrátil do músculo liso (**Figura 7.3**) (LU *et al.*, 2010).

Figura 7.1 Esquema representativo das ações do estradiol no sistema vascular de machos e fêmeas. NOS: Óxido nítrico sintase; NO: Óxido nítrico; COX: Ciclooxigenase; PGI₂: Prostaciclina; CYP: Citocromo P450; EDH: Hiperpolarização dependente do endotélio; EETs: Ácidos epoxieicosatrienoicos; Ca²⁺: íon cálcio; LTCC: Canais para cálcio dependentes de voltagem do tipo L; K⁺: íon potássio



Fonte: Arquivo do Laboratório de Endocrinologia e Reatividade Vascular do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da UFES

Figura 7.2 Esquema representativo das ações da progesterona no sistema vascular de machos e fêmeas. Ca²⁺: íon cálcio; COX: Ciclooxigenase; EDH: Hiperpolarização dependente do endotélio; H₂O₂: Peróxido de hidrogênio; LTCC: Canais para cálcio dependentes de voltagem do tipo L; NOS: Óxido nítrico sintase; NO: Óxido nítrico; NOX: NADPH oxidase; PGI₂: Prostaciclina; K⁺: íon potássio



Fonte: Arquivo do Laboratório de Endocrinologia e Reatividade Vascular do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da UFES

segurança terapêutica dependem de variáveis como idade, tempo de menopausa, dose e via de administração.

A progesterona, especialmente em sua forma natural, apresenta efeitos complementares aos do estrogênio, contribuindo para o relaxamento vascular, controle do estresse oxidativo e regulação do tônus arterial. Em contrapartida, os progestágenos sintéticos podem atenuar ou antagonizar esses benefícios, reforçando a importância de uma seleção criteriosa dos compostos utilizados em terapias hormonais combinadas.

Já a testosterona apresenta comportamento dual: em níveis fisiológicos, exerce ação vasodilatadora e anti-inflamatória, enquanto doses supra-fisiológicas ou uso prolongado podem induzir disfunção endotelial e remodelamento

vascular adverso. Assim, sua aplicação terapêutica deve ser cuidadosamente monitorada, considerando as particularidades de cada paciente.

Em conjunto, esses achados evidenciam que a ação dos hormônios sexuais sobre o sistema vascular é multifatorial e interdependente, envolvendo mecanismos genômicos e não genômicos. A compreensão aprofundada dessas interações é essencial para o desenvolvimento de terapias hormonais individualizadas e seguras, capazes de preservar a saúde cardiovascular, especialmente no contexto da menopausa e do hipogonadismo.

Futuras pesquisas devem priorizar abordagens integrativas entre endocrinologia e biologia vascular, explorando novas combinações terapêuticas e vias de administração que minimizem riscos e maximizem os efeitos protetores dos hormônios sexuais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASARIA, S. *et al.* Adverse Events Associated with Testosterone Administration. *New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 2, p. 109–122, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1000485.

BLOKHOVETS, E. M. *et al.* Progesterone Relaxes Vascular Smooth Muscle Through an Endothelium-Independent Mechanism. *Journal of Vascular Research*, v. 50, n. 3, p. 245–252, 2013. DOI: 10.1159/000350796.

CAMPBELL, S. E.; RECKELHOFF, J. F. Sex differences in renal hemodynamics and the role of nitric oxide and prostaglandins. *Hypertension*, v. 47, n. 5, p. 849–854, 2006. DOI: 10.1161/01.HYP.0000216694.75701.3c.

CLAPAUCH, R.; WEISS, R. V.; RECH, R. L. Modulação Hormonal na Mulher: Aspectos Clínicos e Terapêuticos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 39, n. 1, p. 45–53, 2017. DOI: 10.1055/s-0036-1597523

CUTINI, P. H.; CAMPELO, A. E.; MASSHEIMER, V. Progesterone modulation of vascular function: Regulation of endothelial nitric oxide synthase and prostacyclin production. *Steroids*, v. 83, p. 80–86, 2014. DOI: 10.1016/j.steroids.2013.12.015.

DESCHAMPS, A. M.; MURPHY, E. Activation of a novel estrogen receptor, GPER, mediates rapid vasodilatory effects. *Molecular Endocrinology*, v. 23, n. 3, p. 355–364, 2009. DOI: 10.1152/ajpheart.00283.2009.

DI RENZO, G. C.; TOSTO, V.; TSIBIZOVA, V. Hormonal therapy in postmenopausal women: benefits and risks. *Maturitas*, v. 136, p. 91–97, 2020. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.06.002.

FAGAN, T. C. *et al.* The effects of medroxyprogesterone acetate on vascular reactivity and endothelial function. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 184, n. 3, p. 310–316, 2001. DOI: 10.1067/mob.2001.111899.

FITZPATRICK, L. A.; GOOD, A. Cardiovascular actions of progesterone. *Endocrine Reviews*, v. 20, n. 2, p. 275–294, 1999. DOI: 10.1210/edrv.20.2.0366.

FONTAINE, C. *et al.* Estrogen receptors and vascular function. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 31, p. 35–41, 2025. DOI: 10.1016/j.coph.2025.04.004.

GIBSON, D. A. *et al.* Expression of progesterone receptor isoforms in human vascular endothelial and smooth muscle cells. *Molecular Human Reproduction*, v. 17, n. 5, p. 365–374, 2011. DOI: 10.1093/molehr/gar014.

HERMENEGILDO, C. *et al.* Effect of progesterone on nitric oxide production by human endothelial cells. *Molecular Human Reproduction*, v. 11, n. 10, p. 765–771, 2005. DOI: 10.1093/molehr/gai072.

KHA, S. H.; VAILLANCOURT, M.; TETTEROO, P. The Antioxidant and Vasodilatory Actions of Testosterone in Vascular Smooth Muscle. *Journal of Endocrinology*, v. 203, p. 215–223, 2009. DOI: 10.1677/JOE-09-0098.

KUDER, C. H.; SHEN, L.; LEONARD, J. L. Estrogen regulation of vascular inflammation. *Circulation Research*, v. 102, p. 1355–1363, 2008. DOI: 10.1002/iub.48.

LU, Y.; *et al.* Testosterone Induces Vasorelaxation Through Calcium Channel Modulation in Vascular Smooth Muscle. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, v. 299, p. H731–H739, 2010. DOI: 10.1152/ajpheart.00283.2009.

MAGGI, A. *et al.* Estrogen and the Vascular Wall: The Role of Estrogen Receptors ER α and ER β . *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 26, p. 1001–1007, 2003. DOI: 10.1007/BF03345229.

MASSHEIMER, V. *et al.* Progesterone regulation of oxidative stress in vascular tissues. *Frontiers in Endocrinology*, v. 10, p. 743–752, 2019. DOI: 10.3389/fendo.2019.00743.

MENDELSON, M. E.; KARAS, R. H. The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System. *New England Journal of Medicine*, v. 340, n. 23, p. 1801–1811, 2005. DOI: 10.1056/NEJM200506093522306

MONTALCINI, T. *et al.* Androgens and Postmenopausal Cardiovascular Risk. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 30, n. 2, p. 104–110, 2007. DOI: 10.1007/BF03349079.

MORRIS, P. D. *et al.* Timing and dose of estrogen therapy: impact on vascular health. *Maturitas*, v. 69, n. 3, p. 236–242, 2011. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.04.008.

REGIDOR, P. A. Progesterone in menopause: therapeutic options and cardiovascular effects. *Climacteric*, v. 17, n. 1, p. 18–25, 2014. DOI: 10.1055/s-0034-1383297.

REID, R. L. *et al.* Micronized progesterone: a review of its pharmacology and therapeutic use. *Menopause International*, v. 23, p. 9–14, 2017. DOI: 10.1177/1754045317711475.

ROSSOUW, J. E. *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, v. 288, n. 3, p. 321–333, 2002. DOI: 10.1001/jama.288.3.321.

SANTOS, M. A. *et al.* Cardiovascular effects of supraphysiologic testosterone administration. *Clinical Cardiology*, v. 37, n. 4, p. 249–255, 2014. DOI: 10.1002/clc.22238.

TRAISH, A. M. *et al.* Testosterone Therapy in Men with Cardiovascular Disease: Benefits and Risks. *Journal of Andrology*, v. 32, n. 1, p. 15–29, 2011. DOI: 10.2164/jandrol.110.011672.

WHITE, R. E. *et al.* Estrogen, Nitric Oxide and Vascular Reactivity: Genomic and Non-genomic Mechanisms. *American Journal of Physiology*, v. 299, p. H1149–H1157, 2010. DOI: 10.1016/S0306-3623(02)00129-5.

YUAN, M.; *et al.* Membrane androgen receptors and rapid signaling in vascular tissues. *Steroids*, v. 83, p. 34–39, 2014. DOI: 10.1016/j.steroids.2013.06.002.

ZHAO, D. *et al.* Long-term testosterone exposure and vascular remodeling in animal models. *Atherosclerosis*, v. 275, p. 98–106, 2018. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.001.

ZULIANI, M. *et al.* Estrogen replacement therapy improves endothelial function in ovariectomized rats. *Vascular Pharmacology*, v. 109, p. 11–18, 2018. DOI: 10.1016/j.vph.2018.06.001.