

# Pesquisa e Ações em Saúde Pública

Edição XXVI

## Capítulo 30

### RELAÇÃO ENTRE ENDOTÉLIO, MÚSCULO LISO VASCULAR E HORMÔNIOS SEXUAIS

ROGER LYRIO DOS SANTOS<sup>1</sup>  
NATHALIE TRISTÃO BANHOS DELGADO<sup>2</sup>  
JÉSSYCA APARECIDA SOARES GIESEN<sup>2</sup>  
WENDER DO NASCIMENTO ROUVER<sup>2</sup>  
LETICIA TINOCO GONÇAVES<sup>3</sup>  
TAGANA ROSA DA CUNHA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Docente – Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal Espírito Santo.

<sup>2</sup>Pesquisador(a) – Laboratório de Endocrinologia e Reatividade Vascular - LABERV/UFES.

<sup>3</sup>Doutora – Doutorado em Ciências Fisiológicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo.

<sup>4</sup>Discente – Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo.

**Palavras-Chave:** Hormônios Sexuais; Endotélio; Músculo Liso Vascular.

DOI

10.59290/9105105812

EDITORA  
P PASTEUR

## INTRODUÇÃO

Neste capítulo, propomos uma revisão sobre os principais mecanismos pelos quais os hormônios sexuais exercem suas ações sobre as diferentes camadas dos vasos sanguíneos. Dentre essas ações, destacaremos tanto ações indiretas sobre o músculo liso vascular (MLV), que ocorrem pela produção e liberação de mediadores vasoativos pelo endotélio, tais como o óxido nítrico (NO), prostanoídes (PNs) e a hiperpolarização dependente do endotélio (EDH), quanto ações diretas dos hormônios sexuais sobre o MLV. Estas são representadas pela capacidade desses hormônios em modular a atividade de canais para  $Ca^{2+}$  e/ou canais para  $K^+$ .

Antes de tratarmos da ação dos hormônios sexuais sobre os vasos sanguíneos, é importante compreender o mecanismo de ação desses hormônios. Por serem hormônios esteroides, os hormônios sexuais são capazes atravessar a membrana celular e se ligar a receptores intracelulares para exercer efeitos genômicos, pela ativação de sequências específicas do DNA, conhecidas como elementos de resposta à hormônios. Para além deste mecanismo, os hormônios sexuais são capazes de se ligar à receptores de membrana, e ativar vias de sinalização intracelular ativando enzimas já existentes, sem a necessidade de síntese proteica. As ações sobre o DNA são conhecidas como ações genômicas, nucleares, clássicas ou canônicas, enquanto as ações que ocorrem por ativação rápida de vias de sinalização intracelulares são conhecidas como ações não-genômicas, extranucleares, não clássicas ou não canônicas (DOS SANTOS *et al.*, 2014). São essas ações exercidas pelos hormônios sexuais, tanto no endotélio quanto no músculo liso vascular, que serão abordadas neste capítulo. As ações vasculares, canônicas e não canônicas, dos hormônios sexuais estão indicadas na **Figura 30.1**.

Realmente, a descoberta de receptores de progesterona, estrogênio e testosterona no sistema vascular, tanto no endotélio quanto no músculo liso, é um indicativo importante do papel desses hormônios sobre a regulação do tônus e homeostase vascular (DOS SANTOS *et al.*, 2014). A compreensão sobre a ação dos hormônios sexuais sobre os vasos sanguíneos, pode contribuir para o desenvolvimento melhores formas de terapia para mulheres com deficiência endógena de hormônios sexuais ou com cessação da produção de hormônios sexuais ovarianos, como ocorre com o advento da menopausa, ou em homens com hipogonadismo tardio.

Abordaremos a seguir, para cada hormônio sexual, suas ações sobre o endotélio e músculo liso vascular, detalhando os mecanismos pelos quais esses hormônios exercem efeitos sobre a reatividade vascular, e outros parâmetros que influenciam a fisiologia dos vasos sanguíneos, como a ações sobre a adesão/agregação plaquetária, geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), dentre outras.

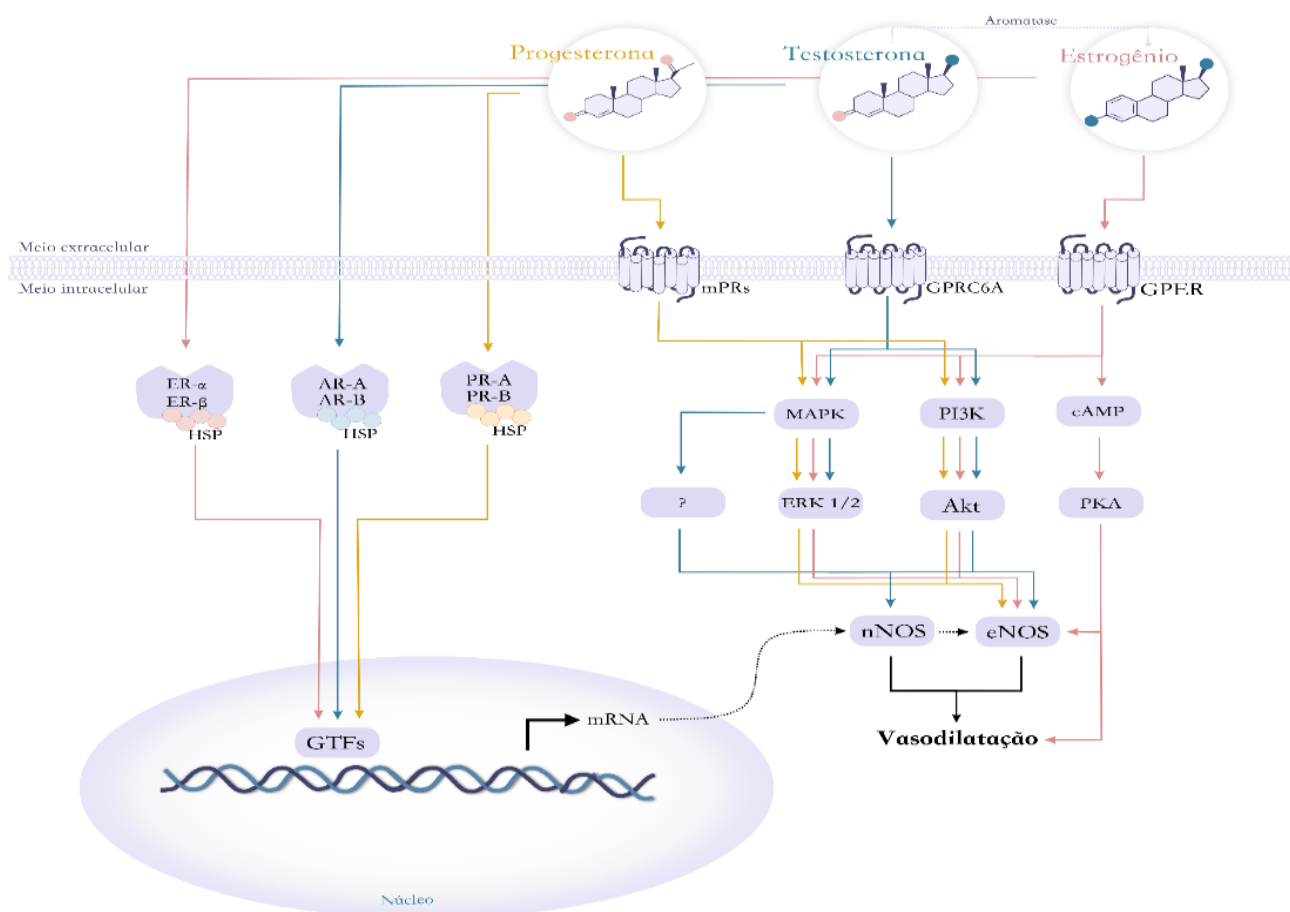
## MÉTODO

Este capítulo é uma revisão narrativa retrospectiva, baseada em artigos originais e de revisão das bases *National Library of Medicine* (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico. Os descritores utilizados foram *endothelium*, *vascular smooth muscle*, *sex hormones*, *blood vessels*, combinados com o operador booleano "AND". Incluímos publicações em inglês, com texto completo disponível, relacionadas ao tema e classificadas como Qualis A ou B em Ciências Biológicas II. Foram excluídos artigos indisponíveis na íntegra, com Qualis C ou inferior, resumos de congressos e publicações em outros idiomas. A seleção foi realizada por triagem de títulos, resumos e leitura dos textos completos. Os critérios de inclusão para a seleção dos ar-

tigos foram definidos para garantir a relevância e a qualidade das fontes utilizadas na revisão. Foram selecionados 30 artigos, sendo estes ori-

ginais ou revisões da literatura. Os estudos incluídos ajudam na análise e compreensão da proposta deste capítulo.

**Figura 30.1** Mecanismo de ação dos hormônios sexuais. mPRs - receptores de progesterona de membrana, GPCR6A - receptor de membrana acoplados à proteína G da família C grupo 6 membro A, GPER - receptor de estrogênio acoplado à proteína G, PR-A / PR-B - receptores de progesterona, AR-A / AR-B - receptores androgênicos, ER- $\alpha$  / ER- $\beta$  - receptores de estrogênio, HSP - proteína de choque térmico, PI3K - fosfatidilinositol-3-quinase, MAPK - proteína quinase ativada por mitógeno, cAMP - 3',5'-adenosina monofosfato cíclico, Akt - proteína quinase B / serina/treonina quinase, ERK 1/2 - quinase regulada por sinal extracelular, PKA - proteína quinase A ativada por cAMP, eNOS - isoforma endotelial da enzima óxido nítrico sintase, nNOS - isoforma neuronal da enzima óxido nítrico sintase, GTFs - fatores de transcrição, mRNA - RNA mensageiro. ● : OH. ○ : O



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

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Progesterona e a Função Vascular

O primeiro hormônio que descreveremos suas ações, é a progesterona. De fato, além de ações sobre a reatividade vascular, estimulando a síntese de mediadores vasoativos e modulando a ação de canais iônicos, a progesterona é capaz de inibir a agregação plaquetária e modular

a geração de EROs (CUTINI; CAMPELO; MASSHEIMER, 2014; GIENSEN *et al.*, 2020).

Sobre o endotélio vascular, a progesterona pode estimular a síntese e liberação de substâncias vasoativas como óxido nítrico (NO) e os prostanoídes (PNs), bem como estimular a hiperpolarização dependente do endotélio (EDH) (CUTINI; CAMPELO; MASSHEIMER, 2014; CUNHA *et al.*, 2020), ação que varia de acordo

com o leito vascular, o sexo e a espécie estudada.

Em relação ao NO e as vias precursoras de sua formação, as ações podem ocorrer tanto de forma genômica quanto não genômica (PANG; DONG; THOMAS, 2015). No que se refere aos PNs, sua ação resulta da modulação da ação da enzima ciclooxigenase (COX) (CUTINI; SELLÉS; MASSHEIMER, 2009). Entre os produtos da COX, destaca-se a prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), que possui, em condições fisiológicas, ação vasodilatadora. A modulação da atividade da COX pela progesterona, também ocorre via proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e PI3K (CUTINI; SELLÉS; MASSHEIMER, 2009).

Além do NO e da PGI<sub>2</sub>, outras substâncias vasoativas desempenham um papel significativo, dentre elas destacam-se os ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs), que exercem sua ação por meio de hiperpolarização proveniente da ativação de canais para potássio (CAMPBELL; HARDER, 2001). É atualmente reconhecido que a progesterona exerce influência sobre a vasodilatação mediada por EETs no leito coronariano (CUNHA *et al.*, 2020).

No que se refere às espécies reativas de oxigênio (EROs), a progesterona mostrou ser capaz de prevenir o aumento do ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) decorrente da deficiência hormonal promovida pela ovariectomia em artérias coronárias, sugerindo um efeito genômico (CUNHA *et al.*, 2020).

Em relação as ações sobre o MLV, a progesterona é capaz de realizar efeito de modulação negativa sobre canais para Ca<sup>2+</sup> tipo L dependentes de voltagem, resultando na redução do influxo de Ca<sup>2+</sup> (BARBAGALLO *et al.*, 2001). Assim, pesquisas envolvendo a progesterona e sua influência no sistema vascular revelaram sua habilidade em induzir relaxamento por meio de mediadores endoteliais, bem como

de forma independente do endotélio, agindo diretamente sobre o MLV, como demonstrado na **Figura 30.2**.

Além das ações sobre os canais para Ca<sup>2+</sup> dependentes de voltagem, a incubação com progesterona em células do MLV de aorta de ratas promove aumento de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, concomitante à diminuição da expressão e atividade de superóxido dismutase extracelular (ecSOD) e superóxido dismutase manganês (MnSOD). Essas ações parecem contar com a participação das vias de MAPK e PI3K (WASSMANN; WASSMANN; NICKENIG, 2005).

Por fim, a ação da progesterona em células de MLV é capaz de modular a recaptação de Ca<sup>2+</sup> mediante o aumento da fosforilação de fosfolambano (PLB), favorecendo a remoção do Ca<sup>2+</sup> citosólico pela Ca<sup>2+</sup>-ATPase de retículo sarco/endoplasmático (SERCA), processo resultante da ativação do mPR $\alpha$  e a subsequente ativação de uma proteína Gi, juntamente com vias de sinalização MAPK e Akt (PANG; THOMAS, 2021). As ações da progesterona sobre o MLV evidenciam sua influência sobre a fisiologia vascular, oferecendo um panorama abrangente dos mecanismos moleculares subjacentes às suas ações e possíveis alvos terapêuticos mediados pela ação desse hormônio.

### **Testosterona e a Função Vascular**

A habilidade da testosterona em exercer ações vasculares está muito bem estabelecida, uma vez que esse hormônio é capaz de agir tanto no endotélio quanto no músculo liso vascular (**Figura 30.2**). O alvo final das ações da testosterona é o MLV, e a forma pela qual a testosterona modula a função do MLV pode ocorrer de duas maneiras: i) indireta, pela liberação de fatores endoteliais vasoconstritores e vasodilatadores; ii) direta, atuando sobre canais iônicos no MLV. Cabe ressaltar que as ações da testosterona podem ocorrer tanto por mecanismos

canônicos e não-canônicos, por meio da ligação com seus receptores presentes nas diferentes camadas vasculares (NEGRO-VILAR, 1999). Ações canônicas (genômicas) estão relacionadas aos efeitos de longo prazo e os modelos experimentais que melhor representam esses resultados são aqueles envolvendo a remoção cirúrgica dos testículos/ovários ou tratamento hormonal dos animais com testosterona, ou outro andrógeno de interesse. A ligação da testosterona ao seu receptor intracelular pode induzir ou reprimir a expressão de genes específicos e assim, modular efeitos fisiológicos, dentre eles: i) regular a síntese de proteína e ii) promover liberação e a ativação de fatores locais relacionados ao controle do tônus vascular (HEINLEIN & CHANG, 2002).

Já as ações não-canônicas estão relacionadas às respostas rápidas. Estas podem ser observadas em leitos isolados, segmentos artérias ou em cultura de células. Dessa forma, a ação da testosterona ocorreria por: i) ligação a receptores acoplados à proteína G, localizados na membrana plasmática de células da musculatura lisa ou endotelial como o GPRC6A; ii) mudanças no fluxo iônico através da membrana celular, alterando o fluxo de canais para potássio; e de canais para cálcio; iii) interação com seu receptor (AR) (TEP-AREENAN *et al.*, 2002; MON-TANÕ *et al.*, 2008; DEENADAYALU *et al.*, 2012).

Especificamente sobre as ações da testosterona sobre o endotélio, ganha destaque a capacidade do hormônio em estimular a expressão da enzima óxido nítrico sintase (NOS) (MARIN *et al.*, 1999), responsável pela formação de óxido nítrico (NO). Ademais, a testosterona é capaz de estimular a proliferação de células endoteliais, ação potencializada após a conversão ao seu metabólito mais ativo, a di-hidrotestosterona (DHT) (ZHANG *et al.*, 2016).

Em vasos de resistência, a testosterona é capaz de estimular as enzimas óxido nítrico sintase e xantina oxidase, resultando na elevação dos níveis de NO e  $O_2^{\cdot-}$ , respectivamente. O que chama a atenção nessa ação, não é a já conhecida formação de peroxinitrito, produto da oxidação do NO pelo  $O_2^{\cdot-}$ , mas o fato do peroxinitrito aumentar a concentração de 3' 5' – guanosina monofosfato cíclico (cGMP) e promover relaxamento vascular (PUTTABYATAPPA *et al.*, 2013). A relação entre testosterona e o NO é reforçada pelo fato da orquiectomia, remoção cirúrgica dos testículos, prejudicar a vasodilatação dependente do endotélio no leito coronariano de ratos, e o tratamento com esse hormônio, tanto em doses fisiológicas quanto supra-fisiológicas ser capaz de restaurar o prejuízo promovido pela orquiectomia (ROUVER *et al.*, 2015).

Sobre a ação direta da testosterona sobre o MLV, podemos destacar sua capacidade de aumentar a probabilidade de abertura de canais para potássio (DEENADAYALU *et al.*, 2012) e o antagonismo aos canais para cálcio (MON-TANÕ *et al.*, 2008).

Cabe ressaltar que nem todas as ações da testosterona sobre o MLV estão associadas à vasodilatação. De fato, esse hormônio é capaz de estimular a atividade do complexo NADPH oxidase, contribuindo no aumento da produção de  $O_2^{\cdot-}$  (CHIGNALIA *et al.*, 2012).

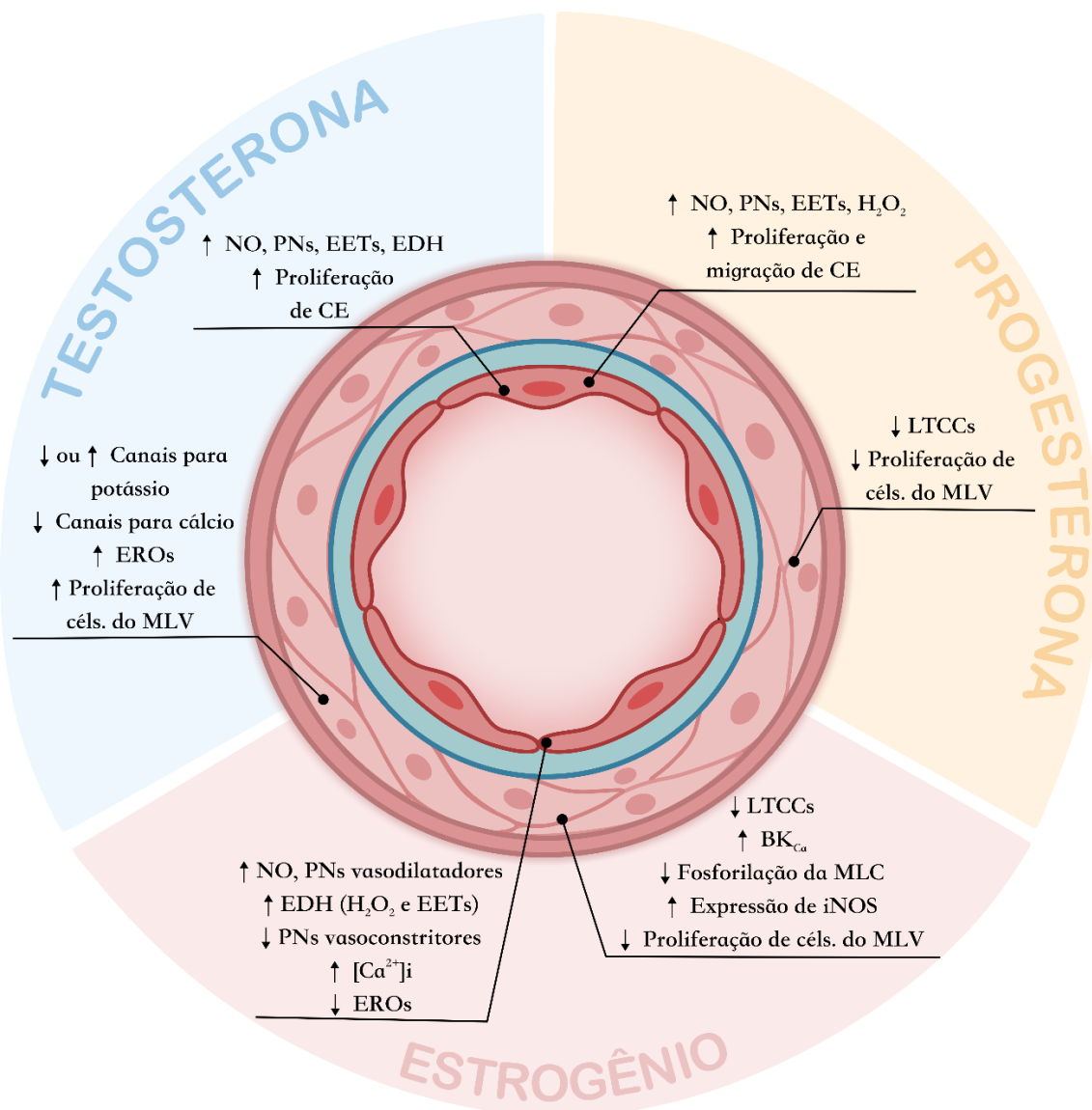
### **Estrogênios e a Função Vascular**

Aos estrogênios, é atribuída a capacidade de exercer efeitos protetores sobre diversos sistemas, inclusive o vascular (DOS SANTOS *et al.*, 2014). Nos vasos sanguíneos, os estrogênios exercem ações tanto no endotélio quanto no MLV (**Figura 30.2**). Uma vez ativados, os receptores estrogênicos (ERs) promovem a vasodilatação ao estimular a síntese e liberação dos fatores de relaxamento dependentes do endotélio (EDRFs) (SANTOS *et al.*, 2004) e re-

duzirem a síntese e liberação dos fatores de constrição derivados do endotélio (EDCFs), ta-

is como serotonina ou endotelina-1 (ET-1) (MEYER *et al.*, 2010).

**Figura 30.2** Ações dos hormônios sexuais sobre o endotélio e o músculo liso vascular. NO - óxido nítrico, PNs – prostanoídes, EETs - ácidos epoxieicosatrienoicos, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - peróxido de hidrogênio, EDH - hiperpolarização dependente do endotélio, CE - células endoteliais, [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> - concentração intracelular do íon cálcio, EROs - espécies reativas de oxigênio, LTCCs - canais para Ca<sup>2+</sup> do tipo L, MLV – músculo liso vascular, MLC - cadeia leve de miosina, BK<sub>Ca</sub> – canais para potássio ativados por Ca<sup>2+</sup> de alta condutância, iNOS - isoforma induzível da enzima óxido nítrico sintase



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

Especificamente sobre o endotélio, os estrogênios estimulam a síntese e liberação dos EDRFs como: o NO, os PNs como a PGI<sub>2</sub> e a EDH (SANTOS *et al.*, 2004). Classicamente é demonstrado que o estradiol promove relaxamento do MLV ao estimular a síntese e liberação

desses mediadores endoteliais, principalmente o NO. Essa capacidade está relacionada à ativação da eNOS decorrente principalmente do aumento da [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> (LE MELLAY; GROSSE; LIEBERHERR, 1997) ou da ativação dos K<sub>Ca</sub> hiperpolarizando a membrana plasmática nas

células endoteliais, e diferente do que ocorre no MLV, a hiperpolarização leva a um aumento da  $[Ca^{2+}]_i$  (RUSKO; LI; VANBREEMEN, 1995).

Além da capacidade dos estrogênios em aumentar a síntese e liberação do NO, uma outra ação significativa é a sua habilidade em aumentar a biodisponibilidade do NO ao reduzir a formação de EROs, efeito que pode ocorrer por meio da redução na expressão da subunidade gp91phox do sistema NADPH oxidase, principal complexo enzimático gerador de EROs em células endoteliais (WAGNER; SCHROETER; HECKER, 2001).

Os estrogênios são capazes de estimular outras vias endoteliais que podem participar da resposta vascular dependendo do leito vascular avaliado, como as vias da COX e CYP (SANTOS *et al.*, 2004).

A vasodilatação exercida pelos estrogênios envolve a via não genômica e é mediada, principalmente, pela ativação do receptor de estrogênio acoplado à proteína G (GPER). Essas ações são observadas em diversos leitos e segmentos arteriais. Realmente, o estudo de Peixoto *et al.* (2017) realizado em artérias mesentéricas de resistência, utilizando ratos Wistar de ambos os sexos, embora não tenha encontrado diferenças na vasodilatação entre os sexos, demonstrou participação diferenciada das vias de relaxamento endoteliais em cada sexo em resposta a um agonista seletivo do GPER, o G-1. A não diferença sexual permaneceu quando a vasodilatação foi analisada em animais gonadectomizados de ambos os sexos, porém com participação diferenciada das isoformas da enzima óxido nítrico sintase (NOS). Neste estudo, a produção do NO envolveu todas as três isoformas da NOS, sendo a induzível (iNOS) mais expressiva nos machos. Além disso, a via de sinalização rápida PI3k-Akt-eNOS foi identificada nos machos, enquanto a via MEK-ERK-eNOS foi evi-

denciada nas fêmeas (PEIXOTO *et al.*, 2022). Já em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), a ativação do GPER promoveu uma resposta de relaxamento similar em artérias mesentéricas de resistência, e novamente com a participação de distintos mediadores endoteliais. Nos machos, observou-se uma dependência maior na via do NO, seguida pela via do  $H_2O_2$ , enquanto nas fêmeas, a resposta de relaxamento foi mais dependente do endotélio com participação de PNs e do  $H_2O_2$  (DELGADO *et al.*, 2021).

No que se refere à ação sobre MLV, os estrogênios podem promover diminuição na  $[Ca^{2+}]_i$  por meio da diminuição da probabilidade de abertura dos canais para  $Ca^{2+}$  do tipo L (LTCCs) no MLV (NAKAJIMA *et al.*, 1995). Cabe ressaltar que as ações dos estrogênios sobre o MLV não se limitam a inibição dos LTCCs. Realmente, o estradiol (E2), responsável pelas principais ações fisiológicas dos estrogênios, é capaz de aumentar a probabilidade de abertura dos canais para  $K^+$  ativados por cálcio de alta condutância ( $BK_{Ca}$ ) (VALVERDE *et al.*, 1999).

## CONCLUSÃO

As informações apresentadas neste capítulo trazem *insights* valiosos sobre os mecanismos pelos quais os hormônios sexuais modulam a função vascular. Em conjunto, esses achados evidenciam que a ação dos hormônios sexuais sobre o sistema vascular envolve mecanismos genômicos e não genômicos, e sua ação varia de acordo com a espécie, sexo e leito vascular estudado. A compreensão dessas ações é fundamental para o desenvolvimento de terapias hormonais individualizadas e seguras, capazes de preservar a saúde cardiovascular, especialmente no contexto da pós menopausa e do hipogonadismo no adulto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

BARBAGALLO, M. *et al.* Vascular effects of progesterone. *Hypertension*, v. 37, n. 1, p. 142–147, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.37.1.142>.

CAMPBELL, W. B.; HARDER, D. R. Prologue: EDHF—what is it? *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, v. 280, n. 6, p. H2413–H2416, 2001. DOI: [10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2413](https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2413).

CHIGNALIA, A. Z. *et al.* Testosterone induces vascular smooth muscle cell migration by NADPH oxidase and c-Src-dependent pathways. *Hypertension*, v. 59, n. 6, p. 1263–1271, 2012. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180620](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180620).

CUNHA, T. R. da *et al.* Effects of progesterone treatment on endothelium-dependent coronary relaxation in ovariectomized rats. *Life Sciences*, v. 247, p. 117391, 2020. DOI: [10.1016/j.lfs.2020.117391](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117391).

CUTINI, P. H.; CAMPELO, A. E.; MASSHEIMER, V. L. Differential regulation of endothelium behavior by progesterone and medroxyprogesterone acetate. *Journal of Endocrinology*, v. 220, n. 3, p. 179–193, 2014. DOI: [10.1530/JOE-13-0263](https://doi.org/10.1530/JOE-13-0263).

CUTINI, P.; SELLÉS, J.; MASSHEIMER, V. Cross-talk between rapid and long-term effects of progesterone on vascular tissue. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 115, n. 1–2, p. 36–43, 2009. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2009.02.014](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.02.014).

DEENADAYALU, V. *et al.* Testosterone-induced relaxation of coronary arteries: activation of BKCa channels via the cGMP-dependent protein kinase. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, v. 302, n. 1, p. H115–H123, 2012. DOI: [10.1152/ajpheart.00046.2011](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00046.2011).

DELGADO, N. T. B. *et al.* Sex differences in the vasodilation mediated by G protein-coupled estrogen receptor (GPER) in hypertensive rats. *Frontiers in Physiology*, v. 12, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.659291>.

DOS SANTOS, R. L. *et al.* Sex hormones in the cardiovascular system. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, v. 18, n. 2, p. 89–103, 2014. DOI: [10.1515/hmbci-2013-0048](https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0048).

GIESEN, J. A. S. *et al.* Sex differences in progesterone-induced relaxation in the coronary bed from normotensive rats. *Journal of Molecular Endocrinology*, v. 64, n. 2, p. 91–102, 2020. DOI: [10.1530/JME-19-0171](https://doi.org/10.1530/JME-19-0171).

HEINLEIN, C. A.; CHANG, C. The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions. *Molecular Endocrinology*, v. 16, n. 10, p. 2181–2187, 2002. DOI: [10.1210/me.2002-0070](https://doi.org/10.1210/me.2002-0070).

LE MELLAY, V.; GROSSE, B.; LIEBERHERR, M. Phospholipase C  $\beta$  and membrane action of calcitriol and estradiol. *Journal of Biological Chemistry*, v. 272, n. 18, p. 11902–11907, 1997. DOI: [10.1074/jbc.272.18.11902](https://doi.org/10.1074/jbc.272.18.11902).

MARIN, R. *et al.* Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biology of Reproduction*, v. 61, n. 4, p. 1012–1016, 1999. DOI: [10.1095/biolreprod61.4.1012](https://doi.org/10.1095/biolreprod61.4.1012).

MEYER, M. R. *et al.* Dilation of epicardial coronary arteries by the G protein-coupled estrogen receptor agonists G-1 and ICI 182,780. *Pharmacology*, v. 86, n. 1, p. 58–64, 2010. DOI: [10.1159/00031549](https://doi.org/10.1159/00031549).

MONTANÕ, L. M. *et al.* Relaxation of androgens on rat thoracic aorta: testosterone concentration-dependent agonist/antagonist L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel activity, and dihydrotestosterone restricted to L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel blockade. *Endocrinology*, v. 149, n. 5, p. 2517–2526, 2008. DOI: [10.1210/en.2007-1288](https://doi.org/10.1210/en.2007-1288).

NAKAJIMA, T. *et al.*  $17\beta$ -Estradiol inhibits the voltage-dependent L-type  $\text{Ca}^{2+}$  currents in aortic smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology*, v. 294, n. 2–3, p. 625–635, 1995. DOI: [10.1016/0014-2999\(95\)00602-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00602-8).

NEGRO-VILAR, A. Selective androgen receptor modulators (SARMs): a novel approach to androgen therapy for the new millennium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 84, n. 10, p. 3459–3462, 1999. DOI: [10.1210/jcem.84.10.6122](https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6122).

PANG, Y.; DONG, J.; THOMAS, P. Progesterone increases nitric oxide synthesis in human vascular endothelial cells through activation of membrane progesterone receptor- $\alpha$ . *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, v. 308, n. 10, p. E899–E911, 2015. DOI: 10.1152/ajpendo.00527.2014.

PANG, Y.; THOMAS, P. Involvement of SERCA in mPR $\alpha$ -mediated progesterone induction of vascular smooth muscle relaxation. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, v. 320, n. 3, p. E453–E466, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2024.106559>.

PEIXOTO, P. *et al.* GPER agonist dilates mesenteric arteries via PI3K-Akt-eNOS and potassium channels in both sexes. *Life Sciences*, v. 183, p. 21–27, 2017. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.06.020.

PEIXOTO, P. *et al.* Sex differences in endothelial mediators and signaling pathways in the vasodilator effect of a selective GPER agonist in resistance arteries of gonadectomized rats. *Life Sciences*, v. 308, p. 120917, 2022. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120917.

PUTTABYATAPPA, Y. *et al.* Peroxynitrite mediates testosterone-induced vasodilation of microvascular resistance vessels. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 345, n. 1, p. 7–14, 2013. DOI: 10.1124/jpet.112.201947.

ROUVER, W. N. *et al.* Testosterone replacement therapy prevents alterations of coronary vascular reactivity caused by hormone deficiency induced by castration. *Plos One*, v. 10, n. 8, p. e0137111, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0137111.

RUSKO, J.; LI, L.; VAN BREEMEN, C. 17 $\beta$ -Estradiol stimulation of endothelial K<sup>+</sup> channels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 214, n. 2, p. 367–372, 1995. DOI: 10.1006/bbrc.1995.2297.

SANTOS, R. L. *et al.* Endothelial mediators of 17 $\beta$ -estradiol-induced coronary vasodilation in the isolated rat heart. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 37, n. 4, p. 569–575, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2004000400014>.

TEP-AREENAN, P. *et al.* Testosterone-induced vasorelaxation in the rat mesenteric arterial bed is mediated predominantly via potassium channels. *British Journal of Pharmacology*, v. 135, n. 3, p. 735–740, 2002. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704522.

VALVERDE, M. A. *et al.* Acute activation of Maxi-K channels (hSlo) by estradiol binding to the  $\beta$  subunit. *Science*, v. 285, n. 5435, p. 1929–1931, 1999. DOI: 10.1126/science.285.5435.1929.

WAGNER, A. H.; SCHROETER, M. R.; HECKER, M. 17 $\beta$ -estradiol inhibition of NADPH oxidase expression in human endothelial cells. *FASEB Journal*, v. 15, n. 12, p. 2121–2130, 2001. DOI: 10.1096/fj.01-0123com.

WASSMANN, K.; WASSMANN, S.; NICKENIG, G. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. *Circulation Research*, v. 97, n. 10, p. 1046–1054, 2005. DOI: 10.1161/01.RES.0000188212.57180.55.