

Pesquisa Multidisciplinar EM SAÚDE

EDIÇÃO XX

Capítulo 13

TESTOSTERONA E REATIVIDADE VASCULAR CORONARIANA: O QUE SABEMOS?

FABIAN TADEU DO AMARAL¹
ROGER LYRIO DOS SANTOS²
ANDRÉ SOARES LEOPOLDO¹
WENDER DO NASCIMENTO ROUVER³
JÉSSYCA APARECIDA SOARES GIESEN³
PEDRO PAULO BERMUDEZ ZABAN GOMES⁴

¹Docente - Departamento de Desportos – Centro de Educação Física e Desportos – Universidade Federal do Espírito Santo.

²Docente - Departamento de Ciências Fisiológicas - Universidade Federal do Espírito Santo.

³Pesquisador(a) – Laboratório de Endocrinologia e Reatividade Vascular - LABERV/UFES.

⁴Discente – Educação Física - Centro de Educação Física e Desportos – Universidade Federal do Espírito Santo.

Palavras-chave: Testosterona; Reatividade Vascular Coronariana; Exercício Físico

DOI

10.59290/9120032575

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A circulação coronariana constitui um sistema altamente especializado de controle do fluxo miocárdico, no qual mecanismos locais de autorregulação metabólica, endotelial e miogênica, bem como mecanismos neurais e as forças compressivas extravasculares (**Figura 13.1**), operam de forma integrada para assegurar a adequada oferta de oxigênio e substratos energéticos frente às flutuações contínuas da demanda cardíaca, particularmente no território vascular, onde pequenas variações de resistência exercem impacto desproporcional sobre a perfusão tecidual (DEANFIELD *et al.*, 2007; SOROP *et al.*, 2025). Nesse contexto, a reatividade vascular coronariana (RVC) representa a expressão funcional desse sistema regulatório, emergindo da interação dinâmica entre o endotélio e o músculo liso vascular (MLV), responsáveis pelo ajuste fino da resistência vascular ao longo da macro e microcirculação coronariana (ROUVER *et al.*, 2015; NADERI-MESHKIN *et al.*, 2024).

Essa interação é mediada por um conjunto coordenado de vias vasodilatadoras e vasoconstritoras, com destaque para aquelas dependentes do óxido nítrico (NO), das vias de hiperpolarização dependentes do endotélio (EDH) e dos prostanoídeos, cuja integração funcional preserva o equilíbrio vasomotor em condições fisiológicas (DEANFIELD *et al.*, 2007; LORIGO *et al.*, 2020). A ruptura desse balanço compromete a capacidade adaptativa da circulação coronariana, resultando em prejuízo da responsividade vasodilatadora, redução da reserva de fluxo coronariano e instalação de disfunção endotelial progressiva (DEANFIELD *et al.*, 2007). Em estados fisiopatológicos, particularmente na hipertensão arterial, observa-se um deslocamento desse equilíbrio em direção ao predomínio de forças vasoconstritoras, associado ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio

(EROs) e ao desacoplamento da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) (ROUVER *et al.*, 2015), bem como à atenuação das respostas mediadas por EDH na circulação coronariana, tornando a RVC altamente sensível a perturbações do estado redox (SOROP *et al.*, 2025).

Nesse cenário de complexa regulação vascular, os hormônios sexuais, em especial a testosterona, emergem como moduladores relevantes da homeostase coronariana. Inicialmente reconhecida por seu papel central na diferenciação sexual e na fisiologia reprodutiva masculina, a testosterona passou a ser progressivamente compreendida como um hormônio pleiotrópico, com ações sistêmicas que extrapolam o eixo reprodutivo (FREEMAN *et al.*, 2001). Para além de seu papel clássico, a testosterona integra o eixo endócrino de modulação vascular, exercendo influência direta sobre o endotélio e o músculo liso vascular por meio de ações genômicas e não genômicas (LORIGO *et al.*, 2020; MORRIS & CHANNER, 2012).

Essa convergência funcional decorre de uma integração celular complexa entre o endotélio e o MLV, na qual os andrógenos modulam simultaneamente vias de sinalização dependentes de receptores nucleares e mecanismos rápidos associados a canais iônicos e a segundos mensageiros intracelulares. Evidências indicam que, no compartimento endotelial, a ativação do receptor androgênico promove ajustes sustentados na expressão de proteínas envolvidas na biodisponibilidade de NO e na organização funcional da parede vascular, enquanto, no MLV, ações não genômicas rápidas dos andrógenos modulam diretamente a atividade de canais para potássio e cálcio, alterando o potencial de membrana e a responsividade contrátil de forma independente de transcrição gênica. Essa integração entre efeitos genômicos e não genômicos permite que os andrógenos atuem como reguladores finos do tônus vascular, coordenando respostas agudas e adaptações crônicas por meio

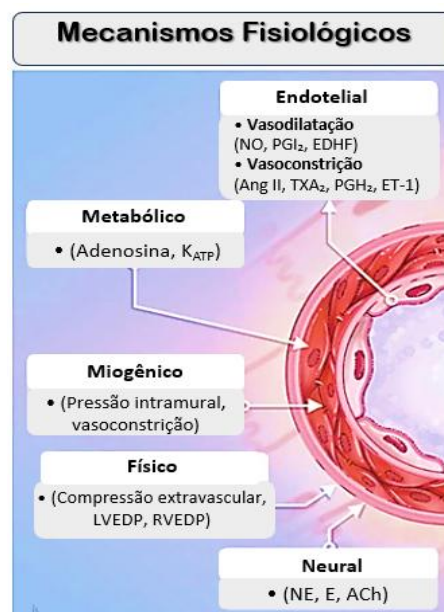
de uma rede integrada de sinalização endotelial e miogênica (WHITE *et al.*, 2010).

Evidências experimentais indicam que tais efeitos são fortemente dependentes do contexto fisiopatológico, tornando-se mais pronunciados em condições de disfunção vascular estabelecida, como demonstrado em modelos de hipertensão arterial, nos quais a testosterona potencializa respostas vasodilatadoras coronarianas dependentes do endotélio (ARAPA-DÍAZ *et al.*, 2020). Intervenções comportamentais, como os exercícios físicos, acrescentam uma dimensão integrativa adicional, ao modular o *shear stress*, o estado redox e a sinalização endotelial, potencialmente interagindo com o ambiente androgênico (CLARKSON *et al.*, 1999; COUTO *et al.*, 2018).

Do ponto de vista clínico e translacional, variações nos níveis circulantes de testosterona, como aquelas observadas no envelhecimento e no hipogonadismo, associam-se a maior risco cardiovascular e a comprometimento da função endotelial, refletindo alterações na responsividade vasomotora coronariana (ARAUJO *et al.*, 2011; MORRIS & CHANNER, 2012). Evidências em humanos demonstram que a administração aguda de testosterona é capaz de modular diretamente o tônus coronariano em homens com doença arterial coronariana, promovendo vasodilatação independente de alterações hemodinâmicas sistêmicas, o que reforça a relevância funcional desse hormônio no controle direto da reatividade vascular coronariana (DEENADAYALU *et al.*, 1999). Do ponto de vista clínico e translacional, variações nos níveis circulantes de testosterona, como aquelas observadas no envelhecimento e no hipogonadismo, associam-se a maior risco cardiovascular e a comprometimento da função endotelial, refletindo alterações na responsividade vasomotora coronariana (ARAUJO *et al.*, 2011; MORRIS & CHANNER, 2012). Evidências em humanos

demonstram que a administração aguda de testosterona é capaz de modular diretamente o tônus coronariano em homens com doença arterial coronariana, promovendo vasodilatação independente de alterações hemodinâmicas sistêmicas, o que reforça a relevância funcional desse hormônio no controle direto da reatividade vascular coronariana (DEENADAYALU *et al.*, 1999).

Figura 13.1 Visão geral dos principais mecanismos fisiológicos que modulam o funcionamento da circulação coronariana. NO: óxido nítrico; PGI₂: prostaciclina; EDHF: fator hiperpolarizante derivado do endotélio; Ang II: angiotensina II; TXA₂: tromboxano A₂; PGH₂: prostaglandina H₂; ET-1: endotelina-1; K_{ATP}: canais para K⁺ sensíveis à ATP; LVEDP: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; RVEDP: pressão diastólica final do ventrículo direito; NE: norepinefrina; E: epinefrina; ACh: acetilcolina



Fonte: Modificado de SARTÓRIO & SANTOS, 2017.

MÉTODO

Este capítulo foi elaborado como revisão narrativa, integrando evidências experimentais, clínicas e translacionais relacionadas à influência da testosterona sobre a reatividade vascular coronariana (RVC). A identificação dos estudos combinou levantamento dirigido nas bases PubMed, SciELO e Google Acadêmico, associado à análise de artigos disponibilizados em

texto completo pelos autores. Foram utilizados descritores em inglês *testosterone, coronary reactivity, coronary circulation, endothelium, oxidative stress, ion channels, androgens, vascular function*, combinados pelo 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.

A seleção seguiu triagem sequencial de títulos, resumos e leitura crítica do texto completo, priorizando estudos revisados por pares, com delineamento experimental ou clínico consistente e contribuição direta para a fisiologia vascular coronariana. Foram enfatizados mecanismos genômicos e não genômicos da testosterona, vias dependentes de NO, estado redox, EDH, canais iônicos, diferenças entre modelos normotensos (Wistar) e hipertensos (SHR), bem como a interação com o exercício físico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Arquitetura Regulatória da Reatividade Vascular Coronariana (RVC)

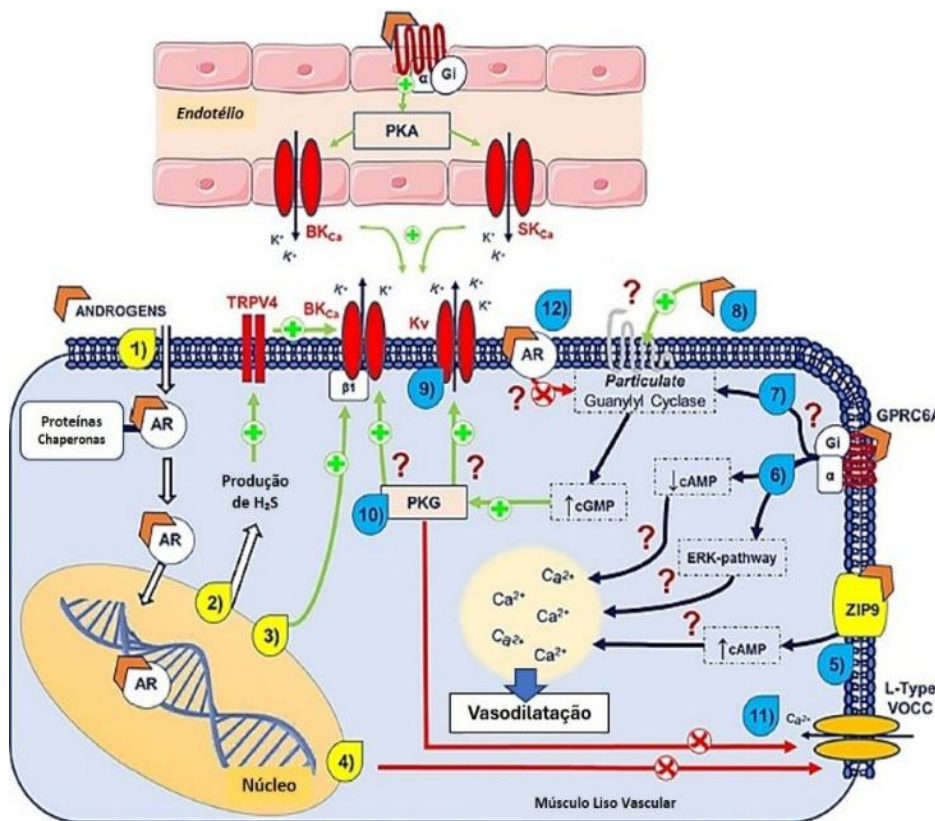
A RVC emerge de uma arquitetura regulatória altamente integrada, na qual o endotélio, o MLV, o estado redox e os estímulos hemodinâmicos interagem de forma dinâmica para ajustar o fluxo miocárdico às variações metabólicas impostas pela atividade cardíaca (GUNAWARDENA *et al.*, 2021). A biodisponibilidade de NO constitui um eixo central desse controle, modulando a resistência coronariana em resposta a agonistas endoteliais e ao *shear stress*, enquanto vias alternativas, como as vias de hiperpolarização dependentes do endotélio, assumem papel compensatório relevante quando a sinalização mediada por meio do NO se encontra comprometida (RANDALL *et al.*, 2002; GUNAWARDENA *et al.*, 2021).

Em condições fisiopatológicas, particularmente na hipertensão arterial, o aumento da produção de EROs e o desacoplamento da eNOS reduzem de forma progressiva a eficácia vasodilatadora coronariana, favorecendo um ambiente pró-vasoconstritor e contribuindo para a instalação de disfunção endotelial e vascular coronariana (ROUVER *et al.*, 2015; NADE-RI-MESHKIN *et al.*, 2024). Essa vulnerabilidade é particularmente evidente na circulação coronariana, cuja elevada dependência da integridade endotelial torna a RVC especialmente sensível a distúrbios do estado redox e da sinalização intracelular (SOROP *et al.*, 2025).

Nesse cenário, a testosterona atua como modulador endócrino relevante da homeostase coronariana, integrando ações genômicas, também conhecidas como ações canônicas ou nucleares, e não genômicas, conhecidas como ações não canônicas ou extranucleares, que convergem para a regulação do tônus vascular. As ações genômicas, mediadas pela ativação do receptor androgênico (AR) e subsequente modulação da expressão gênica, incluem alterações na expressão de canais iônicos, com os canais para potássio ativados por cálcio de grande condutância (BK_{Ca}) e canais para cálcio operados por voltagem do tipo L (VOCC), bem como componentes da via do guanosina monofosfato cíclico (cGMP), influenciando de forma sustentada a responsividade vascular (LORIGO *et al.*, 2020) (**Figura 13.2**).

Em paralelo, ações não genômicas rápidas da testosterona modulam o fluxo intracelular de cálcio (Ca²⁺), a atividade BK_{Ca}, canais para potássio dependentes de voltagem (Kv) e VOCC, além de interagir com receptores de membrana associados a proteínas G, promovendo ajustes imediatos do tônus do MLV independentemente de transcrição gênica (PERUSQUÍA & STALLONE, 2010; SIERRA-RAMIREZ *et al.*, 2004) (**Figura 13.2**).

Figura 13.2 Representação esquemática da sobreposição entre os mecanismos vasodilatadores genômicos e não genômicos dos andrógenos. Os números em amarelo representam as ações genômicas e os números em azul representam as ações não genômicas. AR: receptores androgênicos; BK_{Ca}: canais para potássio ativados por cálcio de grande condutância; Ca²⁺: íon cálcio; cAMP: adenosina monofosfato cíclico; cGMP: guanosina monofosfato cíclico; ERK: quinase regulada por sinais extracelulares; GPRC6A: receptor acoplado à proteína G da família C membro 6A; H₂S: sulfeto de hidrogênio; HSP: proteína de choque térmico; K⁺: íon potássio; Kv: canais para potássio dependentes de voltagem; VOCC tipo L: canais para cálcio dependentes de voltagem do tipo L; PKG: proteína quinase G; TRPV4: receptor potencial transitório vaniloide 4; ZIP9: proteína semelhante a Zrt/Irt 9



Fonte: Modificado de LORIGO *et al.*, 2020.

A sobreposição funcional entre esses dois níveis de ação confere à testosterona a capacidade de atuar tanto como modulador agudo quanto como regulador crônico da função coronariana, com efeitos particularmente evidentes em contextos de disfunção vascular estabelecida (LORIGO *et al.*, 2020). Evidências experimentais e clínicas sugerem que, nessas condições, a testosterona pode atenuar parcialmente o desequilíbrio vasomotor, modulando a biodisponibilidade de NO, a sinalização redox e a atividade de canais iônicos, embora sem reverter completamente as alterações estruturais subjacentes à doença cardiovascular (SOROP *et al.*, 2025).

Interface Testosterona e Exercício Físico

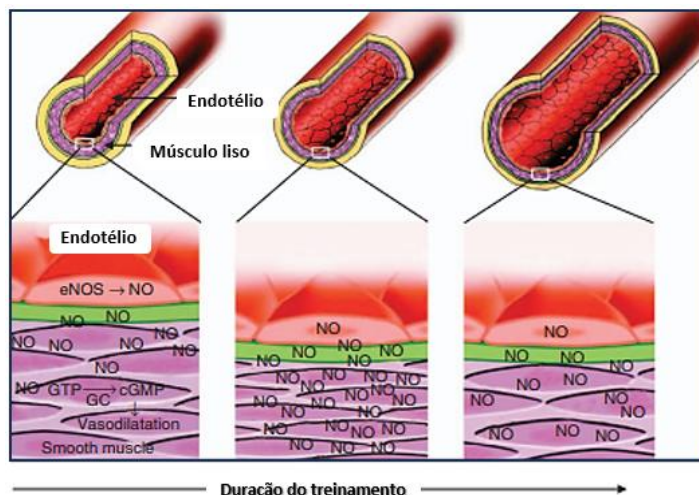
A prática regular de exercício físico, particularmente o exercício aeróbico contínuo, constitui um dos mais potentes estímulos não farmacológicos para a modulação da função endotelial e da RVC. O aumento crônico do *shear stress* imposto ao endotélio durante o treinamento promove ativação de vias mecanossensíveis que regulam a função vascular em humanos e modelos experimentais (CLARKSON *et al.* 1999). Esse estímulo hemodinâmico sustentado desencadeia uma cascata de adaptações estruturais e funcionais, incluindo maior ativação e acoplamento da eNOS, fenômeno detalhado

em revisões integrativas sobre exercício e função endotelial (DI FRANCESCO MARINO *et al.*, 2009).

Como consequência, observa-se incremento sustentado da biodisponibilidade de NO e

melhora da responsividade vasodilatadora dependente do endotélio (**Figura 13.3**), efeitos particularmente relevantes no leito coronariano e amplamente demonstrados em modelos de disfunção cardiovascular (COUTO *et al.*, 2018).

Figura 13.3 Representação esquemática dos efeitos do treinamento físico aeróbico sobre a função endotelial e o tônus do músculo liso vascular. NO: óxido nítrico; GTP: guanosina trifosfato; cGMP: monofosfato de guanosina cíclico; GC: guanilil ciclase



Fonte: Modificado de DI FRANCESCO MARINO *et al.*, 2009

Em modelos experimentais, o treinamento aeróbico também exerce impacto robusto sobre o estado redox vascular, prevenindo o estabelecimento de um perfil oxidativo deletério e restaurando a sinalização vasodilatadora dependente de NO, com consequente melhora da reatividade vascular. Nesse contexto, MEDEIROS *et al.* (2016) demonstraram que o treinamento aeróbico é capaz de reduzir a carga de espécies reativas de oxigênio, preservar a biodisponibilidade de NO e melhorar de forma significativa a reatividade vascular, reforçando o papel do exercício como modulador central da homeostase endotelial em condições de estresse cardiovascular.

Em nível estrutural e funcional, estudos recentes demonstram que o treinamento aeróbico regular promove remodelamento adaptativo da macro e microcirculação coronariana, com alterações na densidade vascular, na responsividade

de miogênica e na integração entre mecanismos endoteliais e metabólicos, consolidando o exercício físico como modulador central da reatividade vascular coronariana (KOLLER *et al.*, 2022).

Em suporte direto a esse arcabouço fisiológico, evidências clínicas em pacientes com doença arterial coronariana demonstram que a atividade física regular melhora a função endotelial por meio do aumento da fosforilação da eNOS, reforçando o papel da regulação pós-traducional da eNOS como eixo central das adaptações vasculares induzidas pelo treinamento (HAMBRECHT *et al.*, 2003). Em paralelo, o exercício físico promove reorganização do estado redox vascular, com redução da carga oxidativa e restauração do balanço entre vias vasodilatadoras e vasoconstritoras, contribuindo para a preservação da integridade endotelial e da reserva funcional coronariana (DI FRANCESCO

COMARINO *et al.*, 2009; FINAUD *et al.*, 2006). Nesse contexto, a presença de um ambiente androgênico fisiológico adequado pode atuar como modulador permissivo dessas adaptações, uma vez que a testosterona influencia vias compartilhadas com o exercício, incluindo a sinalização dependente de NO, a atividade de canais iônicos e mecanismos hiperpolarizantes no músculo liso vascular (LORIGO *et al.*, 2020; PERUSQUÍA & STALLONE, 2010).

Adicionalmente, respostas hormonais agudas ao exercício físico reforçam a existência de uma interface dinâmica entre estímulos hemodinâmicos e regulação androgênica. Estudos em humanos demonstram elevação transitória de di-hidrotestosterona (DHT) após exercício aeróbico de alta intensidade, sugerindo que metabólitos androgênicos biologicamente ativos possam participar de ajustes rápidos da homeostase vascular durante e imediatamente após o esforço (SGRÒ *et al.*, 2021). A modulação concomitante das vias do NO e do cGMP durante o exercício sugere que essas respostas hormonais agudas possam influenciar, direta ou indiretamente, a regulação do tônus coronariano, embora os mecanismos específicos dessa interação ainda não estejam completamente elucidados.

Apesar desses avanços, permanecem limitações experimentais significativas no entendimento integrado entre exercício físico, testosterona e RVC. Em especial, faltam estudos que explorem de forma sistemática como adaptações crônicas induzidas pelo treinamento aeróbico modulam a ação genômica e não genômica dos andrógenos no leito coronariano, bem como a relevância dessas interações em diferentes contextos fisiopatológicos. Essas limitações reforçam a necessidade de abordagens experimentais e translacionais que considerem simultaneamente o estado funcional do endotélio, o

ambiente redox, o perfil androgênico e os estímulos hemodinâmicos impostos pelo exercício físico.

Integração Conceitual e Processos não Totalmente Delineados de Conhecimento

A integração das evidências indica que a testosterona exerce papel relevante, porém intrinsecamente dependente do contexto fisiopatológico, na modulação da RVC, refletindo a complexa interação entre sinalização endotelial, estado redox e regulação do tônus do MLV (LORIGO *et al.*, 2020; MORRIS & CHANNER, 2012). Seus efeitos se tornam mais evidentes em estados de disfunção vascular estabelecida, nos quais a circulação coronariana apresenta elevada sensibilidade a perturbações do equilíbrio oxidativo, ao desacoplamento da eNOS e à predominância de vias vasoconstritoras, como demonstrado em modelos experimentais de hipertensão arterial e disfunção vascular coronariana (ROUVER *et al.*, 2015; ARAPA-DÍAZ *et al.*, 2020; SOROP *et al.*, 2025).

Apesar dos avanços experimentais, persistem aspectos não elucidados importantes relacionadas à extrapolação desses achados para humanos, à heterogeneidade regional da circulação coronariana e à definição de janelas fisiológicas nas quais a testosterona exerce efeitos vaso protetores versus potencialmente deletérios, especialmente em contextos clínicos como envelhecimento, hipogonadismo e doença arterial coronariana (ARAÚJO *et al.*, 2011; MORRIS & CHANNER, 2012; LORIGO *et al.*, 2020).

Adicionalmente, embora os efeitos benéficos do exercício aeróbico sobre a função endotelial e a reatividade vascular coronariana estejam bem estabelecidos, particularmente por meio da melhora do acoplamento da eNOS, da redução do estresse oxidativo e do aumento da biodisponibilidade de NO, permanecem áreas pouco

exploradas significativas quanto à interação específica entre treinamento aeróbio, ambiente androgênico e modulação da RVC (CLARKSON *et al.*, 1999; FINAUD *et al.*, 2006; COUTO *et al.*, 2018).

Apesar de evidências indicando que o exercício físico pode alterar agudamente e cronicamente os níveis circulantes de testosterona e DHT, bem como modular vias de sinalização intracelular associadas ao tônus vascular, são escassos os estudos que investigaram de forma integrada como essas adaptações hormonais interagem com a circulação coronariana em condições fisiológicas e patológicas (ARAÚJO *et al.*, 2011; MORRIS & CHANNER, 2012; SAKELLARIOU *et al.*, 2021). Em particular, ainda não está claro se o exercício aeróbio “potencializa, neutraliza ou condiciona os efeitos da testosterona sobre a RVC”, especialmente em contextos de disfunção endotelial, hipertensão arterial e envelhecimento, configurando uma importante lacuna translacional a ser explorada em estudos futuros (SOROP *et al.*, 2025; LORIGO *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

O conjunto de evidências analisado neste capítulo sustenta que a testosterona integra um eixo regulatório multifatorial da reatividade vascular coronariana, atuando de forma coordenada sobre o endotélio, o músculo liso vascular e o estado redox. Suas ações, mediadas por mecanismos genômicos e não genômicos, conferem à testosterona a capacidade de modular tanto respostas vasculares sustentadas quanto ajustes rápidos do tônus coronariano, ressaltando seu papel como elemento funcional relevante na fisiologia cardiovascular.

Entretanto, esses efeitos não se expressam de maneira uniforme, sendo fortemente condicionados pelo contexto fisiopatológico. Em situações de disfunção vascular estabelecida, como na hipertensão arterial e no envelhecimento, a circulação coronariana apresenta maior sensibilidade às variações do ambiente androgênico, o que reforça a noção de que a testosterona atua menos como um determinante isolado e mais como um modulador dependente do estado funcional pré-existente do sistema vascular.

A incorporação do exercício físico a esse cenário amplia a compreensão da regulação coronariana ao introduzir uma interface dinâmica entre estímulos hemodinâmicos, adaptações endoteliais e ambiente hormonal. Embora os efeitos do treinamento aeróbio sobre a função endotelial e o equilíbrio redox estejam bem estabelecidos, a interação específica entre exercício, testosterona e RVC permanece insuficientemente caracterizada, representando uma lacuna conceitual relevante para a fisiologia integrativa e para a pesquisa translacional.

Em síntese, a análise crítica da literatura indica que a compreensão da reatividade vascular coronariana exige uma abordagem integrativa, na qual fatores endócrinos, hemodinâmicos e metabólicos sejam considerados de forma indissociável. Avanços futuros dependerão de estudos capazes de articular modelos experimentais refinados e investigações clínicas bem delineadas, de modo a elucidar os limites e as potencialidades da testosterona como moduladora da função coronariana. Tal aprofundamento conceitual é fundamental para orientar estratégias preventivas e terapêuticas voltadas à preservação da saúde vascular em diferentes contextos clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAPA-DÍAZ, J. C. *et al.* Testosterone Increases Bradykinin-Induced Relaxation in the Coronary Bed of Hypertensive Rats. *Journal of Molecular Endocrinology*, v. 65, p. 125–134, 2020. DOI: 10.1530/JME-20-0123.
- ARAUJO, A. B. *et al.* Endogenous Testosterone and Mortality in Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 96, p. 3007–3019, 2011. DOI: 10.1210/jc.2011-1137.
- CLARKSON, P. *et al.* Exercise training enhances endothelial function in young men. *Circulation*, v. 100, p. 528–532, 1999. DOI: 10.1161/01.CIR.100.5.528.
- COUTO, G. K. *et al.* Exercise training induces endothelial nitric oxide synthase coupling and restores relaxation in coronary arteries of heart failure rats. *Hypertension*, v. 71, p. 356–365, 2018. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.117.10240.
- DEANFIELD, J. E.; HALCOX, J. P.; RABELINK, T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*, v. 115, p. 1285–1295, 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
- DEENADAYALU, V. P. *et al.* Effects of Testosterone on Coronary Vasomotor Regulation in men with Coronary Heart Disease. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, v. 277, p. H111–H118, 1999. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.277.1.H111.
- DI FRANCESCO MARINO, S. *et al.* The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Medicine*, v. 39, p. 797–812, 2009. DOI: 10.2165/11317750-000000000-00000.
- FINAUD, J.; LAC, G.; FILAIRE, E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Medicine*, v. 36, p. 327–358, 2006. DOI: 10.2165/00007256-200636040-00004.
- FREEMAN, E. R.; BLOOM, D. A.; MCGUIRE, E. J. A Brief History of Testosterone. *The Journal of Urology*, v. 165, p. 371–373, 2001. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)66438-9.
- GUNAWARDENA, T. *et al.* Endothelial dysfunction and coronary vasoreactivity: a review of the history, physiology, diagnostic techniques, and clinical relevance. *Current Cardiology Reviews*, v. 17, p. 85–100, 2021. DOI: 10.2174/1573403X16666200618161942.
- HAMBRECHT, R. *et al.* Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, v. 107, p. 3152–3158, 2003. DOI: 10.1161/01.CIR.0000074229.93804.5C.
- KOLLER, A. *et al.* Functional and Structural Adaptations of the Coronary Circulation to Regular Aerobic Exercise. *The Journal of Physiology*, v. 600, p. 571–589, 2022. DOI: 10.1113/JP282911.
- LORIGO, M. *et al.* Vascular pathways of testosterone: molecular mechanisms and clinical implications. *Frontiers in Physiology*, v. 11, p. 893, 2020. DOI: 10.3389/fphys.2020.00893.
- LORIGO, M. & CAIRRÃO, E. Vascular actions of testosterone: the non-genomic point of view. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 45, p. 62–69, 2020. DOI: 10.1016/j.coph.2019.04.006.
- MEDEIROS, A. R. *et al.* Aerobic training prevents oxidative profile and improves nitric oxide and vascular reactivity in rats. *Hypertension Research*, v. 39, p. 329–337, 2016. DOI: 10.1038/hr.2016.25.
- MORRIS, P. D. & CHANNER, K. S. Testosterone and Cardiovascular Disease in Men. *Asian Journal of Andrology*, v. 14, p. 428–435, 2012. DOI: 10.1038/aja.2011.173.
- MORRIS, P. D. *et al.* Androgen Deficiency and Vascular Health. *European Heart Journal*, v. 33, p. 658–666, 2012. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr432.
- NADERI-MESHKIN, H. *et al.* Endothelial cell dysfunction: onset, progression and consequences. *Frontiers in Bioscience*, v. 29, p. 1–24, 2024. DOI: 10.31083/j.fbi2906223.

PERUSQUÍA, M. & STALLONE, J. N. Do androgens play a beneficial role in the regulation of vascular tone? American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology, v. 298, p. H1301–H1307, 2010. DOI: 10.1152/ajpheart.01208.2009.

RANDALL, M. D.; CHESTER, A. H.; PAUL, J. D. Testosterone-induced vasorelaxation in the rat: role of potassium channels. Clinical Science, v. 102, p. 677–683, 2002. DOI: 10.1042/cs1020677.

ROUVER, W. N. *et al.* Testosterone Replacement Therapy Prevents Endothelial Dysfunction in Hypertensive Rats. Journal of Endocrinology, v. 224, p. 215–226, 2015. DOI: 10.1530/JOE-14-0512.

SAKELLARIOU, A. *et al.* Exercise-mediated Adaptations in Vascular Function and Structure: Beneficial Effects in Coronary Artery Disease. Journal of Applied Physiology, v. 131, p. 142–156, 2021. DOI: 10.1152/japplphysiol.00189.2021.

SARTÓRIO, C. L. & SANTOS, R. L. Coronary microcirculation: basic mechanisms and clinical relevance. In: DEGTYARYOV, D. (Ed.). Arterioles: Dynamic Structure, Function and Clinical Analysis. New York: Nova Science Publishers, p. 1–36, 2017.

SGRÒ, P. *et al.* Dihydrotestosterone rapidly increases after maximal aerobic exercise in healthy males. Andrology, v. 9, p. 907–914, 2021. DOI: 10.1111/andr.12988.

SIERRA-RAMÍREZ, A. *et al.* Acute Effects of Testosterone on Intracellular Calcium Kinetics in Rat Coronary Endothelial Cells. European Journal of Pharmacology, v. 502, p. 1–10, 2004. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.08.029.

SOROP, O. E. *et al.* Coronary microvascular dysfunction in ischemic heart disease: lessons from large animals. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology, v. 136, p. 14–32, 2025. DOI: 10.1111/bcpt.13864.

WHITE, R. E. *et al.* Androgens and vascular tone: cellular integration. Steroids, v. 75, p. 303–310, 2010. DOI: 10.1016/j.steroids.2009.12.010.