

CAPÍTULO 14

BENEFÍCIOS VASCULARES DA PROGESTERONA: O OUTRO HORMÔNIO FEMININO QUE TAMBÉM MERECE HOLOFOTES

TAGANA ROSA DA CUNHA¹
JÉSSYCA APARECIDA SOARES GIESEN¹
WENDER DO NASCIMENTO ROUVER²
NATHALIE TRISTÃO BANHOS DELGADO ²
ROGER LYRIO DOS SANTOS³

¹Discente - Doutorando Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo

²Estagiário pós-doutoral – Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo

³Docente – Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal Espirito Santo

Palavras-chave: Progesterona; Vasodilatação; Saúde vascular.

Doi

10.59290/978-65-6029-153-9.14

INTRODUÇÃO

O sistema vascular é um sistema orgânico responsável pela circulação do sangue e pelo transporte de oxigênio, dióxido de carbono, nutrientes, hormônios e células sanguíneas por todo o corpo (NAVA & LLORENS, 2019). A função vascular é fundamental para a manutenção da homeostase e para o funcionamento eficiente do sistema cardiovascular. A compreensão sobre a regulação da função vascular, especificamente da vasomoção, evoluiu dramaticamente nas últimas décadas (NAVA & LLORENS, 2019). O fluxo sanguíneo local e a pressão arterial são regulados por alterações no diâmetro vascular, provocadas por contração (vasoconstrição) ou relaxamento (vasodilatação) do músculo liso, o que é controlado em parte pelo sistema nervoso autônomo (SNA) e por fatores metabólicos locais e regulação hormonal (PUGSLEY & TABRIZCHI 2000).

Dentre os diversos hormônios que podem exercer influência na vasomoção, podemos destacar os hormônios sexuais femininos, que desempenham um papel crucial na modulação do risco cardiovascular. Por conta disso, o sistema cardiovascular de homens e mulheres apresenta diferenças bem documentadas mostrando um menor risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em mulheres na fase pré-menopáusia quando comparados a homens de idades equivalentes. Essas diferenças encontradas entre homens e mulheres são atribuídas a um efeito cardioprotetor dos hormônios sexuais femininos (ORSHAL & KHALIL, 2004).

Efetivamente, os hormônios sexuais femininos desempenham um papel protetor significativo no sistema cardiovascular. Esta proteção se manifesta tanto por meio de efeitos diretos sobre o coração e vasos sanguíneos, quanto por efeitos indiretos (GROHÉ *et al.*, 1997). As ações diretas ocorrem pela interação dos hor-

mônios sexuais femininos com seus receptores específicos presentes nos cardiomiócitos ou nos vasos sanguíneos (GROHÉ *et al.*, 1997). Por outro lado, as ações indiretas relacionam-se ao sistema vascular, englobando propriedades anti-hipertensivas, a modulação da agregação plaquetária e, consequente, regulação do tônus vascular (GLUSA *et al.*, 1997; RESLAN & KHALIL, 2012).

Nas últimas décadas, estudos têm demonstrado um efeito cardioprotetor da progesterona, uma função anteriormente atribuída exclusivamente ao estrogênio. Um dos fatores importantes na cardioproteção proporcionada pela progesterona no sistema cardiovascular é sua ação benéfica sobre os vasos sanguíneos. A modulação exercida pela progesterona ainda não é completamente elucidada, o que evidencia a necessidade de aprofundar a compreensão dos mecanismos pelos quais esse hormônio atua na prevenção de injúrias vasculares. Contudo, a presença de receptores de progesterona no sistema vascular, tanto no endotélio quanto no músculo liso, indica uma regulação complexa, bem como, sua importância na regulação da homeostase vascular (ORSHAL & KHALIL, 2004; PANG *et al.*, 2015; THOMAS & PANG, 2013; THOMPSON & KHALIL, 2003; VÁZQUEZ *et al.*, 1999).

A progesterona desencadeia uma série de eventos bioquímicos, estimulando fatores vasoativos e canais iônicos, além de inibir a agregação plaquetária, o que é essencial na prevenção de eventos trombóticos e isquêmicos (CUTINI *et al.*, 2014; MENDIBERRI *et al.*, 2006). Além disso, sua capacidade de limitar a proliferação celular contribui para a redução do risco de doenças cardiovasculares. Essas ações hormonais não se restringem a respostas isoladas, pois a progesterona modula parâmetros vasculares por meio de ações genômicas e não genômicas

(PANG & THOMAS, 2023; YOU *et al.*, 2020). Neste capítulo discutiremos as ações da progesterona natural sobre a vasculatura, excluindo substâncias sintéticas análogas à progesterona.

METODOLOGIA

Este capítulo consiste em uma revisão de literatura integrativa na qual foram incluídos artigos associados a estudos experimentais. Para tanto foi realizado um critério de busca especializado utilizando bases de dados robustas e confiáveis, como: *National Library of Medicine* (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico. A pesquisa foi realizada empregando os seguintes descritores: Progesterona, doenças cardiovasculares, endotélio, reatividade vascular, células musculares lisas vasculares e vasos, combinados com o operador booleano “E” para refinar os resultados.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram rigorosamente definidos para garantir a relevância e a qualidade das fontes utilizadas na revisão. Foram selecionados 30 artigos, sendo estes originais ou revisões da literatura, que possuem o texto completo disponível, garantindo acesso integral ao conteúdo analisado.

Adicionalmente, apenas foram incluídos artigos classificados como *Qualis A* ou *B* na área de Ciências Biológicas II, dessa forma, garantindo um padrão de qualidade das fontes. Os estudos incluídos foram pertinentes ao tema em foco, examinando os efeitos da progesterona sobre o sistema vascular, abrangendo a investigação de suas interações com o endotélio, as células do músculo liso vascular e os vasos sanguíneos, garantindo que todos os aspectos relevantes do tema fossem abordados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ações da progesterona sobre o endotélio

A progesterona exerce influência significativa sobre o endotélio vascular, promovendo a síntese e liberação de substâncias vasoativas, como óxido nítrico (NO) e prostanoídes (PNs). Entretanto, este efeito regulador varia de acordo com o leito vascular, o sexo e a espécie analisada. Apesar dessas diferenças, a progesterona promove principalmente dilatação nos diversos leitos vasculares, ressaltando sua capacidade inerente de modular as respostas vasculares.

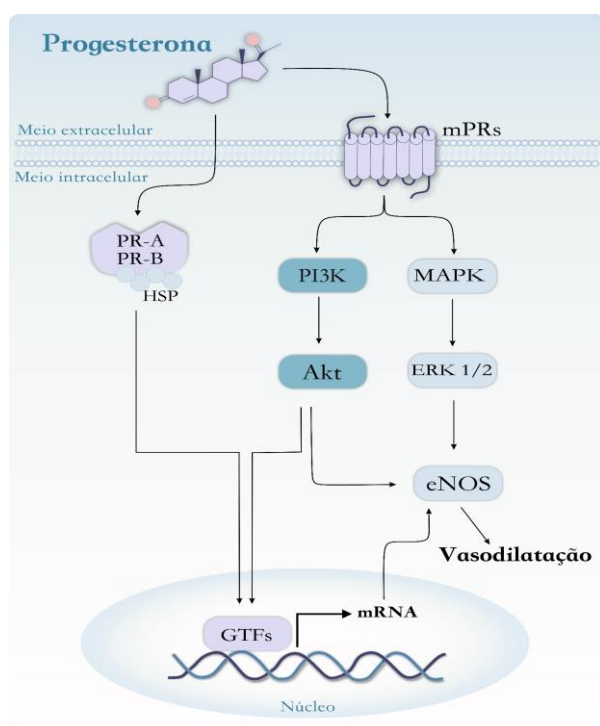
Em relação aos mediadores endoteliais, as ações relacionadas ao NO têm sido amplamente documentadas, abrangendo mecanismos genômicos e não genômicos (CUTINI *et al.*, 2014; WU, 2002; YOU *et al.*, 2020). Em células endoteliais de veia umbilical humana (HUVEC) de fetos femininos, a exposição à progesterona por 12 e 24 horas induziu aumento na expressão da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) por meio de receptores nucleares de progesterona (nPRs). Notavelmente, esta indução foi potencializada pela formação do complexo PR-A-SP-1 (YOU *et al.*, 2020).

Cabe ressaltar, que o fator de transcrição proteína de especificidade 1 (SP-1) é reconhecida por modular a atividade e a expressão gênica da eNOS (WU, 2002). Neste contexto, a progesterona estimula a produção de NO por meio da formação do complexo PR-A-SP-1. Além disso, o tratamento com um antagonista PR (RU486) prejudicou o relaxamento dependente do endotélio nos anéis aórticos torácicos e mesentéricos em ratos *Sprague-Dawley* e inibiu a via do NO (YOU *et al.*, 2020). Este mecanismo ressalta o papel único da progesterona na regulação da síntese de NO, apresentando implicações significativas para a compreensão dos fenômenos fisiológicos relacionados ao sistema

cardiovascular em mulheres, e a capacidade de cardioproteção conferida a esse hormônio.

Além disso, por meio de mecanismos genômicos e não genômicos, a progesterona modula positivamente a via de sinalização PI3K/Akt (**Figura 14.1**), precursora da formação de NO, levando à ativação da eNOS e consequentemente estimulando a produção de NO (CUNHA *et al.*, 2020; SIMONCINI *et al.*, 2004).

Figura 14.1 Mecanismos de ação da progesterona



Legenda: PR-A/PR-B - receptores clássicos de progesterona, mPRs - receptores de progesterona de membrana, HSP - proteína de choque térmico, PI3K - fosfatidilinositol-3-quinase, MAPK - proteína quinase ativada por mitógeno, Akt - proteína quinase B / serina/treonina quinase, ERK 1/2 - quinase regulada por sinal extracelular, eNOS - isoforma endotelial da enzima óxido nítrico sintase, GTFs - fatores de transcrição, mRNA - RNA mensageiro. ●: OH.

O NO desempenha um papel crítico na migração de células endoteliais (SCHWALM *et al.*, 2010). A proliferação e migração dessas células são fundamentais para o desenvolvimento de novos capilares e para o processo de remodelação e reparação tecidual. A progesterona,

por sua vez, estimula a migração em áreas com dano endotelial em fêmeas *Wistar* (CUTINI *et al.*, 2014) e previne distúrbios na camada endotelial em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) (COSTA *et al.*, 2021). Dado que a progesterona estimula a síntese de NO, é plausível inferir que a relação entre progesterona e migração celular pode ocorrer através da via do NO (CUNHA *et al.*, 2020; CUTINI *et al.*, 2014; SIMONCINI *et al.*, 2004).

Além de regular a síntese de NO, numerosos estudos demonstraram que a progesterona influencia as respostas vasculares mediadas por produtos da ciclooxigenase (COX) (COSTA *et al.*, 2021; CUTINI *et al.*, 2014; CUTINI *et al.*, 2009). Dentre esses produtos, a prostaciclina (PGI₂), membro da família endógena de PNs, destaca-se por sua potente ação vasodilatadora (DUSTING *et al.*, 1977). A progesterona modula a atividade da COX por meio das vias de sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e PI3K, estabelecendo um sistema de *crosstalk* entre eNOS e COX (CUTINI *et al.*, 2009).

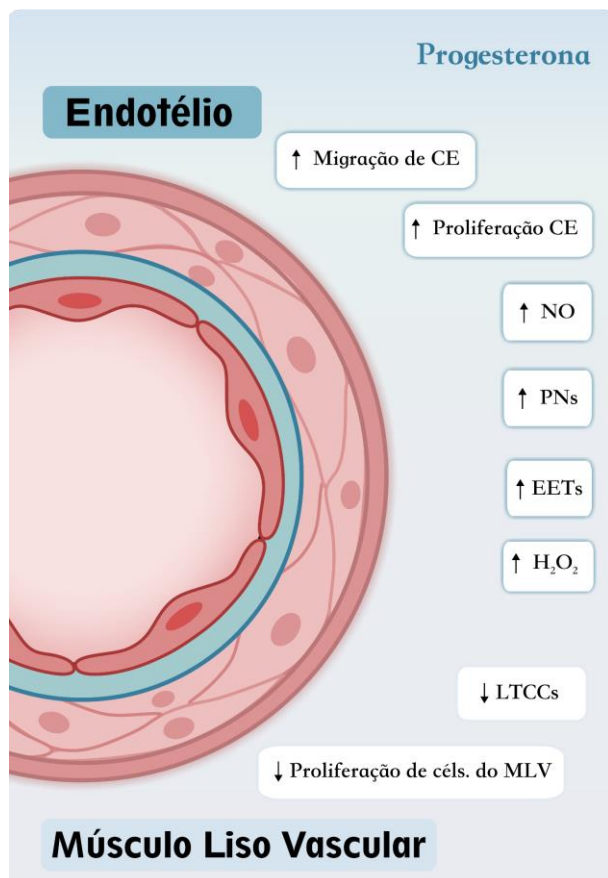
Além do NO e do PGI₂, outras substâncias vasoativas desempenham papéis significativos nas ações vasculares induzidas pela progesterona (**Figura 14.2**). Dentre eles, destacam-se os ácidos epoxieicosatrienóicos (EETs), que atuam promovendo hiperpolarização (CUNHA *et al.*, 2020).

Realmente, as pesquisas atuais reconhecem que a progesterona influencia a vasodilatação mediada pelos EETs no leito coronário (CUNHA *et al.*, 2020; COSTA *et al.*, 2021). De fato, diversos estudos demonstraram que os EETs são fortes candidatos envolvidos no relaxamento nesse leito (EDWARDS *et al.*, 2000; FLEMING *et al.*, 2001).

Em relação às espécies reativas de oxigênio (EROs) e ao sistema antioxidante, as evidências

sugerem que ela pode aumentar a capacidade antioxidante em camundongos fêmeas ovariectomizadas (NOURI *et al.*, 2020). Além disso, a progesterona mostrou ser capaz de prevenir o aumento da geração de ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) decorrente da deficiência hormonal promovida pela ovariectomia em artérias coronárias (CUNHA *et al.*, 2020).

Figura 14.2 Ações vasculares da progesterona



Legenda: CE – células endoteliais, NO – óxido nítrico, PNs – prostanoides, EETs – ácidos epoxieicosatrienoicos, H_2O_2 – peróxido de hidrogênio, LTCCs – canais para Ca^{2+} do tipo L, MLV – músculo liso vascular

Por outro lado, a progesterona induz um aumento na produção de $O_2^{\cdot-}$ de forma aguda, contudo, esse aumento aparentemente proporciona suporte para a formação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o qual pode atuar como vasodilatador no leito coronariano (GIESEN *et al.*, 2020). Este equilíbrio entre a geração de espé-

cies reativas e o sistema antioxidante sinaliza a complexidade das interações da progesterona com os mecanismos regulatórios vasculares, destacando a necessidade de uma compreensão mais profunda desses processos em contextos fisiológicos e patológicos.

Ações da progesterona sobre o músculo liso vascular

As investigações científicas a respeito da progesterona e sua influência sobre o sistema vascular têm revelado sua notável capacidade de induzir relaxamento vascular tanto por meio de mediadores endoteliais quanto de maneira independente do endotélio, atuando diretamente sobre o músculo liso vascular (MLV). A modulação do MLV pela progesterona engloba a regulação negativa dos canais para cálcio tipo L dependentes de voltagem (LTCCs), culminando na diminuição do influxo de cálcio (BARBAGALLO *et al.*, 2001; GLUSA *et al.*, 1997; RAMÍREZ-ROSAS *et al.*, 2014).

Além das influências sobre os canais para cálcio dependentes de voltagem, a incubação com progesterona em células do MLV de aorta de ratas *Sprague-Dawley* resultou na geração de H_2O_2 , ao mesmo tempo em que reduziu a expressão e atividade das enzimas superóxido dismutase extracelular (ecSOD) e superóxido dismutase manganês (MnSOD). Estudos indicaram o envolvimento das vias de MAPK e PI3K especificamente na redução de MnSOD (WASSMANN *et al.*, 2005). Entretanto, não se pode afirmar categoricamente que o aumento de H_2O_2 induzido pela progesterona resulte em ações de vasodilatação ou vasoconstrição, uma vez que esse composto pode atuar tanto como vasodilatador quanto vasoconstritor, dependendo de sua concentração e do tipo de vaso sanguíneo analisado (LUCCHESI *et al.*, 2005).

Na investigação da progesterona sobre as células do MLV, especificamente em artérias umbilicais, o processo de relaxamento muscular surge como resultado de uma complexa interação entre diversos componentes. Destacam-se a recaptação de cálcio, mediada pelo aumento da fosforilação do fosfolambano (PLB), facilitando a remoção do cálcio citosólico pela Ca^{2+} -ATPase do retículo sarcoplasmático/endoplasmático (SERCA). Este processo é desencadeado pela interação com o receptor $\text{mPR}\alpha$ e a subsequente ativação da proteína G_i , acompanhada das vias de sinalização MAPK e Akt. Ademais, a progesterona demonstra habilidade em diminuir a atividade de RhoA, contribuindo assim para o relaxamento nas células de MLV (PANG & THOMAS, 2021).

Esses achados ressaltam os efeitos significativos da progesterona sobre o MLV, evidenciando sua influência crucial na fisiologia vascular. Essa investigação oferece uma visão abrangente dos mecanismos moleculares subjacentes às suas ações, proporcionando a compreensão dos processos de regulação vascular.

CONCLUSÃO

A progesterona desempenha um papel crucial em múltiplos aspectos da manutenção da saúde vascular. Devido ao seu efeito cardioprotetor, a progesterona pode ser administrada em conjunto com estrogênios na terapia de reposição hormonal, reduzindo o risco de doenças cardiovasculares em mulheres durante a perimenopausa. Além disso, sua capacidade em promover a vasodilatação e regular a pressão arterial por meio da modulação de mediadores vasculares sugere um potencial promissor no tratamento da hipertensão. Ao inibir a agregação plaquetária, a progesterona pode ser benéfica na prevenção de eventos trombóticos, como trombose venosa e embolia. O conhecimento dos mecanismos de ação da progesterona sobre o sistema vascular abre portas para o desenvolvimento de novos fármacos que potencializem seus efeitos, oferecendo novas opções terapêuticas para doenças cardiovasculares. A aplicação terapêutica da progesterona nesses contextos pode ajudar a melhorar a saúde cardiovascular e reduzir a incidência de doenças relacionadas, sendo uma área promissora para pesquisas futuras e desenvolvimento clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBAGALLO, M. *et al.* Vascular effects of progesterone. *Hypertension*, v. 37, p. 142–147, 2001. doi: org/10.1161/01.HYP.37.1.142.
- COSTA, D.T. *et al.* Progesterone modulates endothelium-dependent coronary vascular reactivity in SHR. *Journal of Molecular Endocrinology*, v. 66, p. 171–180, 2021. doi: 10.1530/JME-20-0187.
- CUNHA, T.R. *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.
- CUTINI, P.H. *et al.* Cross-talk between rapid and long term effects of progesterone on vascular tissue. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 115, p. 36–43, 2009. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.02.014.
- CUTINI, P.H. *et al.* Differential regulation of endothelium behavior by progesterone and medroxyprogesterone acetate. *Journal of Endocrinology*, v. 220, p. 179–193, 2014. doi: 10.1530/JOE-13-0263.
- DUSTING, G.J. *et al.* Prostacyclin (PGX) is the endogenous metabolite responsible for relaxation of coronary arteries induced by arachidonic acid. *Prostaglandins*, v. 13, p. 3–15, 1977. doi: 10.1016/0090-6980(77)90037-5.
- EDWARDS, G. *et al.* Role of gap junctions and EETs in endothelium-dependent hyperpolarization of porcine coronary artery. *British Journal of Pharmacology*, v. 129, p. 1145–1154, 2000. doi: 10.1038/sj.bjp.0703188.
- FLEMING, I. *et al.* The coronary endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) stimulates multiple signalling pathways and proliferation in vascular cells. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, v. 442, p. 511–518, 2001. doi: 10.1007/s004240100565.
- 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, p. 91–102, 2020. doi: 10.1530/JME-19-0171.
- GROHÉ, C. *et al.* Cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors. *FEBS Letters*, v. 416, p. 107–112, 1997. doi: doi.org/10.1016/S0014-5793(97)01179-4.
- GLUSA, E. *et al.* Mechanisms of relaxation of rat aorta in response to progesterone and synthetic progestins. *Maturitas*, v. 28, p. 181–191, 1997. doi: 10.1016/s0378-5122(97)00057-1.
- LUCCHESI, P.A. *et al.* Hydrogen peroxide acts as both vasodilator and vasoconstrictor in the control of perfused mouse mesenteric resistance arteries. *Journal of Hypertension*, v. 23, p. 571–579, 2005. doi: 10.1097/01.hjh.0000160214.40855.79.
- MENDIBERRI, J. *et al.* Involvement of phosphoinositide-3-kinase and phospholipase C transduction systems in the non-genomic action of progesterone in vascular tissue. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, v. 38, p. 288–296, 2006. doi: 10.1016/j.biocel.2005.09.012.
- NAVA, E. & LLORENS, S. The local regulation of vascular function: From an inside-outside to an outside-inside model. *Frontiers in physiology*, v. 10, 2019. doi: 10.3389/fphys.2019.00729.
- NOURI, A. *et al.* Progesterone exerts antidepressant-like effect in a mouse model of maternal separation stress through mitigation of neuroinflammatory response and oxidative stress. *Pharmaceutical Biology*, v. 58, p. 64–71, 2020. doi: 10.1080/13880209.2019.1702704.
- ORSHAL, J. M. & KHALIL, R. A. Gender, sex hormones, and vascular tone. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 286, p. R233–R249, 2004. doi: 10.1152/ajpregu.00338.2003.
- PANG, Y. *et al.* Progesterone increases nitric oxide synthesis in human vascular endothelial cells through activation of membrane progesterone receptor- α . *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, v. 308, p. E899–E911, 2015. doi: 10.1152/ajpendo.00527.2014.

- PANG, Y. & THOMAS, P. Involvement of sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA) in mPR α (PAQR7)-mediated progesterone induction of vascular smooth muscle relaxation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 320, p. E453–E466, 2021. doi: 10.1152/ajpendo.00359.2020.
- PANG, Y. & THOMAS, P. mPR α and PR co-operate in progesterone inhibition of endothelial cell focal adhesion. *Journal of Molecular Endocrinology*, v. 70, p. e220073, 2023. doi: 10.1530/JME-22-0073
- PUGSLEY, M.K. & TABRIZCHI, R. The vascular system: An overview of structure and function. *Journal of Pharmaceutical and Toxicological Methods*, v. 44, p. 333–340, 2000. doi: 10.1016/S1056-8719(00)00125-8.
- RAMÍREZ-ROSAS, M.B. *et al.* Pharmacological characterization of the mechanisms involved in the vasorelaxation induced by progesterone and 17 β -estradiol on isolated canine basilar and internal carotid. *Steroids*, v. 89, p. 33–40, 2014. doi: 10.1016/j.steroids.2014.07.010.
- RESLAN, O.M. *et al.* Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Reviews on Recent Clinical Trials*, v. 7, p. 47–70, 2012. doi: 10.2174/157488712799363253.
- SCHWALM, S. *et al.* Sphingosine kinase 1 is critically involved in nitric oxide-mediated human endothelial cell migration and tube formation. *British Journal of Pharmacology*, v. 160, p. 1641–1651, 2010. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00818.x.
- SIMONCINI, T. *et al.* Differential signal transduction of progesterone and medroxyprogesterone acetate in human endothelial cells. *Endocrinology*, v. 145, p. 5745–5756, 2004. doi: 10.1210/en.2004-0510.
- THOMPSON, J. & KHALIL, R.A. Gender differences in the regulation of vascular tone. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v. 30, p. 1–15, 2003. doi: 10.1046/j.1440-1681.2003.03790.x.
- THOMAS, P. & PANG, Y. Protective actions of progesterone in the cardiovascular system: Potential role of membrane progesterone receptors (mPRs) in mediating rapid effects. *Steroids*, v. 78, p. 583–8, 2013. doi: 10.1016/j.steroids.2013.01.003.
- VÁZQUEZ, F. *et al.* Progesterone regulates proliferation of endothelial cells. *The Journal of biological Chemistry*, v. 274, p. 2185–92, 1999. doi: 10.1074/jbc.274.4.2185.
- WASSMANN, K. *et al.* Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. *Circulation Research*, v. 97, p. 1046–1054, 2005. doi: 10.1161/01.RES.0000188212.57180.55.
- YOU, Y. *et al.* Progesterone promotes endothelial nitric oxide synthase expression through enhancing nuclear progesterone receptor-SP-1 formation. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, v. 319, p. H341–H348, 2020. doi: 10.1152/ajpheart.00206.2020.
- WU, K.K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase activity and gene expression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 962, p. 122–130, 2002. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04062.x