Cardiologia
TEORIA E PRÁTICA
EDIÇÃO XIX

Capítulo 9

EFEITOS DA PRIVAÇÃO ANDROGÊNICA SOBRE A MODULAÇÃO DA REATIVIDADE VASCULAR

ANNA KAROLINA NASCIMENTO COSTA[3,5]
JULIA RIGUETTI VITALI[8]
MAYARA LAIZ FROMHOLZ SANTOS[8]
PAULA ATHAYDE DOS SANTOS[7]
MICHELLE ROSSANA MARTINS HORTELAN[6]
VILMAR ZAHN[10]
ANDRESSA DAMASCENO MARCELINO[8]
ANNA RUTHE SANTOS JACOB[8]
LAYRA RAMOS LUGÃO[8]
LIVIA BARROCA VIEIRA[7]
CAROLINA FALCÃO XIMENES[2]
KATYANA KALINE SILVA FERREIRA[2]
EDUARDO HERTEL RIBEIRO[2,9]
AURÉLIA ARAÚJO FERNANDES[1]
IVANITA STEFANON[1,4,6]

1. Docente - Universidade Federal do Espírito Santo.
2. Pós-Doutorando - Universidade Federal do Espírito Santo.
3. Doutoranda - Universidade Federal do Espírito Santo.
4. Docente - Faculdade Multivix Vitória.
5. Docente - Faculdade Multivix Vila Velha.
6. Docente - Faculdade Multivix Cariacica.
7. Acadêmico de Medicina - Universidade Federal Do Espírito Santo.
8. Acadêmico de Medicina - Faculdade Multivix Vitória.
9. Acadêmico de Medicina – Emescam.
10. Docente - Pós-Graduação em Uti – Emescam.

Palavras-chave
Testosterona; Reatividade Vascular; Estresse Oxidativo.

DOI 10.59290/978-65-6029-208-6.9

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A terapia de privação androgênica (ADT) é o tratamento padrão para câncer de próstata metastático (MILLER, 2016). No entanto, evidências crescentes indicam que a ADT está associada a um aumento na incidência de eventos cardiovasculares adversos, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, diabetes e mortalidade. De acordo com Saigal *et al*. (2007), pacientes que utilizam ADT por pelo menos um ano apresentam risco 20% maior de morbidade cardiovascular, com efeitos já observados após 12 meses de tratamento.

Nesse contexto, estudos apontam que a castração cirúrgica está particularmente associada a um risco maior de eventos trombóticos cardiovasculares (TEOH *et al*., 2022). Apesar disso, os mecanismos fisiopatológicos que explicam como a ADT aumenta o risco cardiovascular ainda não estão totalmente esclarecidos. Evidências laboratoriais sugerem que a ADT pode causar disfunção endotelial, possivelmente relacionada à regulação positiva e à ativação do estresse oxidativo mediado pela angiotensina II e pela enzima NOX vascular (TEOH *et al*., 2015).

A testosterona, o principal andrógeno, é um hormônio vasoativo. Agudamente, a testosterona pode apresentar ações vasodilatadoras dependentes do endotélio. Entretanto, sua modulação ainda não está clara em longo prazo sobre a regulação do tônus vascular (CONVERSE & THOMAS, 2021; KOUKOULIS *et al.*, 2022).

Ainda nesse cenário, estudos têm associado os efeitos da testosterona sobre o sistema cardiovascular, bem como sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, evidenciando uma associação entre baixos níveis de testosterona em homens e hipertensão arterial, doença coronária e infarto do miocárdio. A administração aguda de testosterona foi capaz de diminuir o tônus vascular, mas, a longo prazo, os efeitos de androgênios parecem ser associados à vasoconstrição pela *up regulation* da expressão do tromboxano A2, síntese de norepinefrina, expressão da angiotensina II e ação da endotelina-1 (KIENITZ & QUINKLER, 2008).

Apesar de todo o conhecimento acumulado no último século sobre a testosterona e sua importância para vários órgãos e funções do corpo, a discussão a respeito do papel da testosterona para os seres vivos, sobretudo no contexto das doenças cardiovasculares, ainda é extremamente relevante e necessária.

O objetivo deste estudo foi analisar a participação modulatória da testosterona, dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sobre a atividade cardíaca e vascular, a fim de entender o importante papel deste hormônio nas doenças cardiovasculares.

MÉTODO

O presente capítulo é uma revisão integrativa de literatura realizada entre janeiro e dezembro de 2024, utilizando artigos recuperados na base de dados PubMed. Para isso, foram utilizados descritores como “Testosterona”, “Angiotensina II”, “Aldosterona”, “Reatividade Vascular” e “Endotélio Vascular”.

Os critérios de inclusão foram artigos em português e inglês, priorizando-se artigos dos últimos 10 anos, os quais permitissem a análise do tema proposto de forma completa e aprofundada. Entretanto, fez-se necessária a utilização de citações de publicações mais antigas para complementar a compreensão acerca da temática.

Já os critérios de exclusão foram: artigos incompletos ou que não abordassem o tema de forma satisfatória para esta escrita.

Após a aplicação de tais critérios, foram selecionados 20 artigos para análise e leitura detalhada para a coleta de informações que contribuíssem para a escrita.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Histórico da testosterona

Em 1889, Charles Edward Brown-Séquard realizou as primeiras experiências com a testosterona. Nesse contexto, o fisiologista francês apresentou as primeiras provas indiretas da ação androgênica através de secreção interna após injetar em si um extrato testicular e perceber melhora considerável de sua saúde. Quase cinco décadas depois, em 1935, Ernst Laqueur cristalizou, em seu laboratório, a substância ativa a partir de um extrato obtido de testículos de touro e este parecia preencher todos os critérios para um hormônio androgênico completo. Após caracterizá-lo quimicamente e fisiologicamente, ele e seus colaboradores batizaram o hormônio de testosterona (BRINKMANN, 2011).

Mecanismo de síntese, armazenamento e transporte da testosterona

Embora seja conhecido como um hormônio sexual masculino, o hormônio testosterona apresenta funções importantes nas mulheres, sendo produzido nos ovários e glândulas adrenais, além de, na gravidez, ser sintetizado pelo conjunto feto-placenta (LORIGO *et al*., 2019).

A molécula de testosterona é sintetizada a partir da molécula de colesterol, por meio de uma sequência enzimática. O colesterol possui origem predominantemente na via de síntese de acetil-CoA com a hormônio luteinizante que regula a etapa que limita a taxa de conversão do colesterol em pregnenolona dentro das mitocôndrias, enquanto as etapas enzimáticas restantes ocorrem no retículo endoplasmático liso. A testosterona e o seu metabolito androgênico, a di-hidrotestosterona (DHT), exercem efeitos biológicos diretos através da ligação aos receptores de andrógeno (AR, *Androgen Receptor*) e ação indireta através da aromatização da testosterona em estradiol, permitindo ação através da ligação ao receptor de estrogênio (ER, *Estrogen receptor*). Logo, há um precursor comum para estrogênios e andrógenos, com caráter lipofílico e, por este motivo, há facilidade em atravessar membranas biológicas (HANDELSMAN, 2020).

O estímulo para a secreção da testosterona se inicia no hipotálamo, onde o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) estimula a hipófise anterior a secretar dois hormônios gonadotróficos: hormônio luteinizante (LH) e hormônio foliculoestimulante (FSH). O LH estimula a síntese de testosterona pelas células de Leydig enquanto o FSH estimula a espermatogênese pelas células de Sertoli. Já na fase fetal, a gonadotrofina coriônica humana (hCG), produzida pela placenta, estimula as células de Leydig fetais a secretar testosterona, a qual irá promover, em indivíduos do sexo masculino, a formação do pênis, do saco escrotal, da próstata, das vesículas seminais e dos ductos genitais (HALL *et al.*, 2021).

A circulação na corrente sanguínea ocorre, sobretudo, pela ligação do hormônio a proteínas séricas, a exemplo da albumina e a SHBG (*sexual hormone-binding globulin*), globulina ligadora de hormônio sexual (HANDELSMAN, 2020).

A testosterona ligada às proteínas séricas circula no sangue durante 30 minutos a várias horas, sendo transferida aos tecidos ou degradada em produtos inativos que serão posteriormente degradados (HALL *et al.*, 2021).

Relação da testosterona com o sistema cardiovascular

Os hormônios esteroides desempenham papéis importantes na regulação de diversos processos corporais, incluindo o controle da pressão arterial, evidenciando sua relevância para o sistema cardiovascular (SANTOS *et al.*, 2014).

Em mulheres, o estrogênio exerce uma função protetora para o sistema cardiovascular (SCV), enquanto os efeitos da testosterona em homens permanecem controversos. Um estudo mostrou que a orquiectomia, ou seja, extração de ambos os testículos, em ratos machos, previne a disfunção da contratilidade induzida pelo infarto do miocárdio. Uma explicação para este fato poderia ser o aumento do transiente de cálcio e da expressão da proteína SERCA-2. Neste estudo, a reposição de testosterona restaurou o comprometimento da contratilidade no grupo castrado e infartado, apoiando a ideia de que a testosterona tem efeitos negativos sobre a contratilidade cardíaca. Com base nesses dados, os autores sugeriram que a testosterona pode ter efeitos negativos após um evento de infarto do miocárdio (RIBEIRO JÚNIOR *et al*., 2018).

Em contrapartida, estudos sugerem que a testosterona e outros androgênios possuem efeito protetor no sistema cardiovascular, contribuindo para a regulação aguda da função vascular. Alguns apontam que baixos níveis de testosterona estão associados ao surgimento de doenças cardiovasculares, enquanto a reposição exógena, embora normalize sua concentração, tem sido vinculada a um aumento de eventos adversos (SANTOS *et al.*, 2014).

Relação da testosterona com o sistema vascular

Estrutura dos vasos sanguíneos

Os vasos sanguíneos são formados pelas camadas adventícia, média e íntima. A túnica íntima é composta por lâmina elástica interna, lâmina basal e endotélio, e essas camadas são influenciadas por fatores mecânicos, como a pressão sanguínea. A túnica média apresenta células musculares lisas entremeadas na matriz extracelular (JUNQUEIRA *et al.*, 2018).

Músculo liso vascular

O músculo liso vascular (MLV) é altamente plástico e dinâmico, influenciando o processo de contração/dilatação dos vasos sanguíneos. Perturbações na sinalização das células musculares lisas vasculares influenciam a reatividade e o tônus vascular e, por consequência, a pressão arterial (TOUYZ *et al*., 2018).

A contração do MLV depende do aumento intracelular de íons Ca2+, o qual se liga a calmodulina possibilitando a ativação da miosinoquinase, que fosforila a cadeia leve de miosina (MLCK – *myosin light chain kinase*), levando à ligação da cabeça da miosina com o filamento de actina e à contração do músculo liso (HALL *et al.*, 2021).

O aumento da concentração de Ca2+ citoplasmático ocorre quando há ativação de inositol (IP3), desencadeada, principalmente, por estímulos agonistas, mas também por receptores para angiotensina II, peptídeos vasoativos, como a ET-1 (receptor de endotelina-1) e alfa-adrenérgicos. Para isso, a enzima fosfolipase C age sobre o PIP2 (fosfatidil inositol 4,5-bifosfato) na membrana plasmática, gerando os segundos mensageiros IP3 e DAG (diacilglicerol). A produção de IP3 estimula a liberação intracelular de cálcio do retículo sarcoplasmático enquanto o DAG causa ativação da proteína quinase C (PKC), a qual fosforila canais de Ca2+ na membrana, promovendo o influxo desses para o citosol (TOUYZ *et al*., 2018).

Endotélio vascular

O endotélio vascular é um epitélio simples que reveste os vasos, regula a troca entre plasma e fluido intersticial e secreta moléculas bioativas. As células endoteliais compartilham um conjunto comum de funções, incluindo manutenção da permeabilidade vascular, controle do tônus vascular, a partir da produção de fatores vasoativos, como a endotelina-1, conversão de angiotensina I em angiotensina II, dentre outros (JUNQUEIRA *et al.*, 2018).

Fatores de relaxamento derivados do endotélio

Óxido nítrico

O NO é uma molécula com potente ação vasodilatadora, a qual é produzida por células endoteliais. Dentre suas funções, está o papel na homeostase vascular, ação anti-inflamatória e antitrombótica. Seu processo de síntese ocorre quando eNOS (NO sintase endotelial) catalisa a conversão do substrato L-arginina em L-citrulina, formando o NO. Sua via de sinalização leva diretamente à dilatação dos vasos sanguíneos, por meio do estímulo da guanilil ciclase solúvel, levando ao aumento do monofosfato de guanosina cíclico e subsequente relaxamento do músculo liso vascular (CYR *et al.*, 2020).

Além disso, a testosterona estimula a produção de NO por nNOS, que, por sua vez, evoca a formação de GMPc (guanilil ciclase) para induzir vasorelaxamento, e foi demonstrado que o tratamento com androgênios aumenta a atividade de eNOS, potencialmente aumentando a fosforilação através da ativação não-genômica das vias de sinalização intracelular e do influxo de Ca^{2+} (DEENADAYALU *et al*., 2012).

Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

O fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) atua como um vasodilatador tanto em artérias quanto em veias, sendo gerado e liberado pelo endotélio em resposta a vários estímulos, causando uma hiperpolarização de grande amplitude. Sua contribuição para o relaxamento dependente do endotélio é mais proeminente em vasos de pequeno calibre em comparação aos de maior calibre (KANG, 2014).

Prostaciclina

A prostaciclina, derivada do metabólito ácido aracdônico, é sintetizada enzimaticamente pela ciclooxigenase e prostaciclina sintase. É comumente conhecida como um vasodilatador, inibidor de agregação plaquetária e inibidor de proliferação de células musculares lisas vasculares (VSMC). Além disso, os efeitos cardioprotetores da PGI2 são mediados pelos receptores de prostaciclina, (receptores IP), que, ao serem ativados, exercem efeitos protetores cardiovasculares, como vasodilatação e inibição da proliferação de células musculares lisas vasculares (LI *et al*., 2021).

Fatores de contração derivados do endotélio vascular

Angiotensina II

A angiotensina II (Ang II) é um peptídeo que apresenta efeito vasoconstritor potente. É formada por meio de uma cascata, em que a angiotensina I é convertida em angiotensina II, através da enzima conversora de angiotensina (ECA), presente no endotélio da vasculatura pulmonar. Esta enzima também está presente nos rins e nos vasos sanguíneos e, portanto, conseguem formar a angiotensina II localmente. A angiotensina II promove o efeito vasoconstritor por meio de sua ligação ao receptor de angiotensina II tipo I (AT1), presente em alguns órgãos, como na alça de Henle, localizada nos túbulos renais (HALL *et al*., 2021).

Endotelina

A endotelina é um peptídeo vasoconstritor produzido a partir de células endoteliais, células musculares lisas vasculares, macrófagos e pela medula renal. Essas estruturas produzem endotelina-1, a qual age nos receptores ETA e ETB, sendo o ETA predominante nas células musculares lisas. Além da ação vasoconstritora, apresenta também propriedades pró-fibróticas, oxidativas, pró-inflamatórias, além de contribuírem para a manutenção do tônus vascular (LI *et al.*, 2018; PENG *et al*., 2018).

Tromboxano A2

O tromboxano A2 (TXA2) é um potente agente agregador de plaquetas e vasoconstritor. Contextos que aumentam a produção de TXA2, como lesões e inflamação, levam ao aumento da ativação do receptor T-prostanoide (TB), provocando agregação plaquetária e vasoconstrição. Por conseguinte, há o estabelecimento de trombose e, portanto, redução do fluxo sanguíneo para várias partes do corpo (BAUER *et al*., 2014).

Prostaglandina

A metabolização do ácido araquidônico pela ciclooxigenase (COX) resulta na síntese de prostaglandinas (PGH2) e tromboxano A2 (TUNARU *et al*., 2016). Por ação de sintases específicas, o PGH2 é subsequentemente convertido em diferentes tipos de prostaglandinas, incluindo prostaglandina E2 (PGE2), prostaglandina I2 (PGI2), PGF2α, prostaglandina D2 (PGD2) ou tromboxano A2. Uma vez sintetizada, a PGI2 atua ligando-se ao seu receptor específico, o receptor de prostaciclina (receptor IP), nas células musculares lisas vasculares. A ativação deste receptor desencadeia a regulação do tônus vascular, levando ao relaxamento das células musculares lisas e à vasodilatação (FÉLETOU *et al.*, 2010). Dovizio *et al*. (2014) destacam que as prostaglandinas PGE2, PGF2α e TXA2, derivadas do endotélio vascular, são vasoconstritoras. Elas promovem a contração das células do músculo liso vascular ao aumentar os níveis de cálcio e ativar a proteína quinase C (PKC) por meio dos receptores EP1, FP e TP.

Os estudos realizados por Li *et al*. (2021) revelaram que em quadros de hipertensão, dislipidemia e envelhecimento há produção excessiva de PGI2. Sob essas condições, em vez de ativar os receptores IP, que normalmente causariam relaxamento das células do músculo liso vascular, o excesso de PGI2 pelo endotélio levou à vasoconstrição por meio da ativação dos receptores de tromboxano.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona regula a pressão sanguínea e o equilíbrio de fluidos corporais, mas também está associado ao surgimento de doenças cardiovasculares (HALL *et al.*, 2021).

Fisiologicamente, a angiotensina II estimula o córtex da glândula adrenal a secretar um hormônio esteroide chamado aldosterona, que, por sua vez, ativa os receptores de mineralocorticoides (MR), receptor nuclear, nos rins, a fim de regular a concentração de sódio. Além disso, a angiotensina II age diretamente nos vasos através dos receptores AT1, enquanto a aldosterona atua por meio dos receptores intracelulares MR. Ambas desempenham papéis importantes no controle da pressão arterial, no remodelamento vascular e no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Ademais, a ativação do SRAA, mediada pelos receptores AT1 e de mineralocorticoide (MR) em células musculares lisas vasculares (MLV), promove vasoconstrição, proliferação celular e fibrose vascular (HALL *et al.*, 2021).

Estudos anteriores já demonstraram que a retirada da testosterona promove aumento da

expressão de receptores de angiotensina do tipo II (AT2) que tem efeito vasodilatador. Isto sugere que os andrógenos participam da regulação da reatividade vascular (MISHRA *et al.*, 2016).

Há evidências de que receptor de mineralocorticoide e o receptor de glicocorticoide compartilham o sítio de ligação ao DNA e co-reguladores, e que o receptor de mineralocorticoide pode ser um inibidor competitivo de receptor de glicocorticoide que regula a expressão de genes-alvo de receptor de andrógeno quando este está inibido ou ausente (PLANEY *et al*., 2002; SHIOTA *et al.*, 2018). O conjunto desses resultados sugere a coparticipação da testosterona, da angiotensina II e da aldosterona, na modulação de longo prazo, da contração vascular.

Receptores vasculares para testosterona

A testosterona contribui para a modulação vascular agindo por mecanismos genômicos e não genômicos, através dos receptores androgênicos citosólico clássicos (AR) e receptores de membrana (MR), respectivamente (FORADORI *et al*., 2008; MCCURLEY *et al*., 2012).

O mecanismo genômico ocorre pela ativação do receptor androgênico (AR), pertencente à família dos receptores nucleares. Ao se ligar à testosterona, forma um complexo responsável e modula a expressão gênica no núcleo. Já a ação não genômica ocorre para ativação dos MR, sendo estimulada por danos endoteliais, sinalização AngII e ligação de aldosterona, levando à sinalização através de mecanismos genômicos e não genômicos (MCCURLEY *et al*., 2012). Os efeitos não genômicos envolvem a ativação de várias vias de sinalização, incluindo cálcio, proteína quinase A, proteína quinase C e MAPK (FORADORI *et al*., 2008; MCCURLEY *et al*., 2012).

CONCLUSÃO

A testosterona, um hormônio vasoativo, exerce efeitos diretos sobre a função endotelial e a reatividade vascular por meio do aumento da expressão de eNOS. De um lado, a orquiectomia seguida de um infarto do miocárdio previne a disfunção da contratilidade. Por outro lado, sua reposição pode levar ao comprometimento da contratilidade induzida pelo infarto do miocárdio, embora estudos tenham demonstrado que sua deficiência esteja relacionada ao aumento do estresse oxidativo e aos riscos cardiovasculares. Nesse contexto, a privação androgênica, utilizada no tratamento de câncer de próstata, pode acarretar um aumento significativo no risco cardiovascular. Além disso, os mecanismos de interação da testosterona com o SRAA ressaltam sua relevância na regulação vascular.

Portanto, é crucial a realização de mais estudos para diferenciar os efeitos agudos e não genômicos dos mecanismos genômicos de longo prazo, contribuindo para melhor compreensão a respeito desse hormônio ainda controverso na modulação cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAUER, J. *et al.* Pathophysiology of isoprostanes in the cardiovascular system: implications of isoprostane-mediated thromboxane A2 receptor activation. British Journal of Pharmacology, v. 171, p. 3115, 2014. doi: 10.1111/bph.12677.

BRINKMANN, A.O. Molecular mechanisms of androgen action--a historical perspective. Methods in Molecular Biology, n. 776, p. 3, 2011. doi: 10.1007/978-1-61779-243-4_1.

CONVERSE, A. & THOMAS, P. Androgens promote vascular endothelial cell proliferation through activation of a ZIP9-dependent inhibitory G protein/PI3K-Akt/Erk/cyclin D1 pathway. Molecular and Cellular Endocrinology, n. 538, 2021. doi: 10.1016/j.mce.2021.111461.

CYR, A.R. *et al.* Oxide and endothelial dysfunction. Critical Care Clinics, v. 36, p. 307, 2020. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.

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, 2012. doi: 10.1152/ajpheart.00046.2011.

FÉLÉTOU, M. *et al.* TP receptors and oxidative stress hand in hand from endothelial dysfunction to atherosclerosis. Advances in Pharmacology, v. 60, p. 85, 2010. doi: 10.1016/B978-0-12-385061-4.00004-.

FORADORI, C.D. *et al.* Non-genomic actions of androgens. Frontiers in Neuroendocrinology, v. 29, p. 169, 2008. doi: 10.1016/j.yfrne.2007.10.005.

HALL, J.E. *et al.* Guyton & Hall: tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

HANDELSMAN, D.J. Androgen physiology, pharmacology, use and misuse. Endotext, 5 oct. 2020.

JUNQUEIRA, L.C. *et al.* P. Histologia básica: texto e atlas. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

KANG, K.T. Endothelium-derived relaxing factors of small resistance arteries in hypertension. Toxicology Research, v. 60, p. 141, 2014. doi: 10.5487/TR.2014.30.3.141.

KIENITZ, T. & QUINKLER, M. Testosterone and blood pressure regulation. Kidney Blood Pressure Research, v. 31, p. 71, 2008. doi: 10.1159/000119417.

KLONER, R.A. *et al.* Testosterone and cardiovascular disease. Journal of the American College of Cardiology, v. 67, p. 545, 2016. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.005.

KOUKOULIS, G.N. *et al.* Testosterone and dihydrotestosterone modulate the redox homeostasis of endothelium. Cell Biology International, v. 46, p. 660, 2022. doi: 10.1002/cbin.11768.

LI, W. *et al.* Endothelin and diabetic complications: a brain-centric view. Physiological Research, v. 27, S83, 2018. doi: 10.33549/physiolres.933833.

LI, Z. *et al.* Prostacyclin facilitates vascular smooth muscle cell phenotypic transformation via activating TP receptors when IP receptors are deficient. Acta Physiologica, v. 231, e13555, 2021. doi: 10.1111/apha.13555.

LORIGO, M. *et al.* Vascular pathways of testosterone: clinical implications. Journal of Cardiovascular Translational Research, v. 13, p. 55, 2020. doi: 10.1007/s12265-019-09939-5.

MCCURLEY, A. *et al.* Mineralocorticoid receptors in vascular function and disease. Molecular and Cellular Endocrinology, v. 350, p. 256, 2012. doi: 10.1016/j.mce.2011.06.014.

MILLER, K. Kardiovaskuläre risiken der androgendeprivationstherapie beim prostatakarzinom. Urologe, v. 55, p. 627, 2016.

MISHRA, J.S. *et al.* Testosterone downregulates angiotensin II type-2 receptor via androgen receptor-mediated ERK1/2 MAP kinase pathway in rat aorta. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, v. 17, 2016. doi: 10.1177/1470320316674875.

PENG, W.T. *et al.* Emerging roles of G protein-coupled receptors in hepatocellular carcinoma. International Journal of Molecular Sciences, v. 19, 2018. doi: 10.3390/ijms19051366.

PLANEY, S.L. *et al.* Inhibition of glucocorticoid-induced apoptosis in 697 pre-B lymphocytes by the mineralocorticoid receptor N-terminal domain. Journal of Biological Chemistry, v. 277, p. 42188, 2002. doi: 10.1074/jbc.M205085200.

RIBEIRO JÚNIOR, R.F. *et al.* Testosterone deficiency prevents left ventricular contractility dysfunction after myocardial infarction. Molecular and Cellular Endocrinology, n. 460, p. 14, 2018. doi: 10.1016/j.mce.2017.06.011.

SAIGAL, C.S. *et al.* Urologic diseases in America project: androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. Cancer, v. 110, p. 1493, 2007. doi: 10.1002/cncr.22933.

SANTOS, R.L. *et al.* Sex hormones in the cardiovascular system. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation, v. 18, p. 89, 2014. doi: 10.1515/hmbci-2013-0048.

SHIOTA, M. *et al.* Mineralocorticoid receptor signaling affects therapeutic effect of enzalutamide. Prostate, 2018. doi: 10.1002/pros.23661.

TEOH, J.Y. *et al.* Endothelial dysfunction after androgen deprivation therapy and the possible underlying mechanisms. Prostate, v. 86, p. 13, 2022. doi: 10.1002/pros.24244.

TEOH, J.Y. *et al.* Risk of cardiovascular thrombotic events after surgical castration versus gonadotropin-releasing hormone agonists in Chinese men with prostate cancer. Asian Journal of Andrology, v. 17, p. 493, 2015. doi: 10.4103/1008-682X.143313.

TOUYZ, R.M. *et al.*Vascular smooth muscle contraction in hypertension. Cardiovascular Research, v. 114, p. 529, 2018. doi: 10.1093/cvr/cvy023.

TUNARU, S. *et al.* Arachidonic acid metabolite 19(S)-HETE induces vasorelaxation and platelet inhibition by activating prostacyclin (IP) receptor. PLoS ONE, v. 11, e0163633, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0163633.