Avaliação da ação da progesterona no leito coronariano de ratos espontaneamente hipertensos gonadectomizados de ambos os sexos

Autores: Caio Pinheiro da Silva[1]; Jocimar José Pitol[1]; Jéssyca Aparecida Soares Giesen[1]; Roger Lyrio dos Santos[1]

Filiação: [1]Universidade Federal do Espírito Santo

Campo de Pesquisa: Fisiologia Humana

Palavras-chave: Leito coronariano. Gonadectomia. Hipertensão. Progesterona.

INTRODUÇÃO

A integridade endotelial é essencial para as funções vasculares, como, por exemplo, a regulação do tônus (FLAMMER; LÜSCHER, 2010). A disfunção endotelial ocorre quando os efeitos vasoconstritores se superpõem aos efeitos vasodilatadores, geralmente como resultado de uma diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), com perda de sua ação vásculo-protetora (BAHIA *et al.*, 2006). Além disso, essa disfunção está intimamente relacionada a doenças cardiovasculares (DCVs), como doença arterial coronariana e a hipertensão (YUGAR-TOLEDO *et al.*, 2015).

A hipertensão arterial (HA) pode ser classificada como primária ou secundária. A hipertensão primária está nitidamente associada a várias complicações, como acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca, doença renal crônica, infarto agudo do miocárdio e doença arterial coronariana (REZENDE; REZENDE, 2008). Estudos epidemiológicos apontam que a HA primária é mais prevalente em homens, entretanto, ao analisar o grupo de mulheres no período da pós menopausa, as mulheres superam os homens na mesma faixa etária em número de casos hipertensivos. Além disso, homens apresentam uma maior prevalência de mortes por doenças coronarianas em relação às mulheres no período da pré-menopausa, indicando efeitos cardioprotetores dos hormônios femininos na circulação coronariana (MARTIN et al., 2025). Isso evidencia a importância de estudar e compreender o papel dos hormônios sexuais femininos, incluindo a progesterona (P4), nos diferentes vasos sanguíneos, especialmente no leito coronariano.

De fato, estudos anteriores do nosso grupo, demonstraram que a P4 foi capaz de promover vasodilatação no leito coronariano de maneira semelhante entre os sexos, em ratos normotensos intactos ou gonadectomizados (GIESEN et al., 2020; PITOL, GIESEN, SANTOS 2023). Essa similaridade também ocorre em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) (GIESEN, 2024), entretanto, as ações da P4 no leito coronário de SHR gonadectomizados ainda são desconhecidas. Portanto, este estudo teve como objetivo investigar se há similaridade entre os sexos na resposta vasodilatadora da P4 no leito coronariano, também ocorre em ratos SHR gonadectomizados.

METODOLOGIA

No presente estudo, foram utilizados ratos SHR de ambos os sexos, com 12 semanas de idade (CEUA-UFES 24/2021). Os ratos foram gonadectomizados e, após 15 dias de deficiência hormonal, o coração foi removido e analisado pelo método de Langendorff. Após estabilização e registro da pressão de perfusão coronariana (PPC) basal, foram realizadas curvas dose-resposta para P4 (1, 3, 5, 10, 30 e 50 μM), tendo como veículo o dimetilsulfóxido (DMSO). Após a curva basal, para investigar a participação da via do NO, utilizou-se um inibidor não seletivo da NOS, o N^{ω}-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME, 100 μM) e para avaliar a participação dos prostanoides, utilizou-se a indometacina (INDO, 2,8 μM), A vasodilatação independente das vias de óxido nítrico e prostanoides, foi avaliada por meio de uma inibição combinada com L-NAME + INDO. Os dados foram expressos como média ± erro padrão da média (EPM) e analisados por meio de

Student's t test não pareado avaliar a PPC e ANOVA de duas vias, seguida do teste *post hoc* de *Tukey*, para avaliar a reatividade vascular, sendo considerado significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A PPC basal foi similar entre os sexos (fêmeas: 98,02 ± 6,57 mmHg, n = 10; machos: 87,12 ± 11,20 mmHg, n = 9). Conforme demonstra a literatura, a PPC basal tende a ser diferente entre os sexos, porém a gonadectomia promove alterações que igualam esse parâmetro (MOYSÉS *et al.*, 2001, SANTOS *et al.*, 2016). Sendo assim, nossos dados corroboram com a literatura.

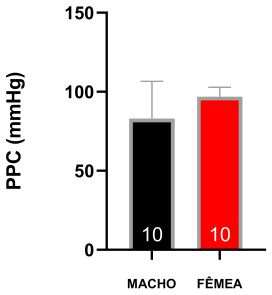


Figura 1. Pressão de perfusão coronariana (PPC) basal de machos e fêmeas hipertensos gonadectomizados. Valores em cada barra representam o n amostral. Os resultados foram expressos como média ± EPM. A análise estatística foi realizada por meio de Student's t test não pareado.

Até o momento, P4 também promoveu vasodilatação semelhante entre os sexos (Fêmea: 29,14 ± 5,10 %, n = 9; Macho: 23,20 ± 6,10 %, n = 7). Trabalhos do nosso laboratório têm demonstrado que essa resposta à P4 é similar entre os sexos em animais normotensos intactos (GIESEN et al., 2020) e gonadectomizados (PITOL, GIESEN, SANTOS 2023). Da mesma forma, em animais SHR a resposta é igual entre os sexos (GIESEN, 2024). Sendo assim, a resposta encontrada corrobora com a hipótese desse estudo, onde o estado de hipertensão e/ou deficiência hormonal não parecem influenciar neste parâmetro.

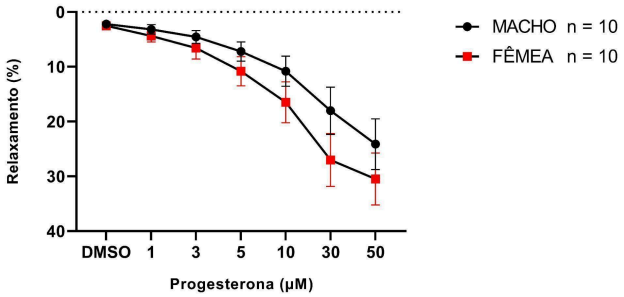


Figura 2. Efeito vasodilatador em resposta à doses crescentes de progesterona (1 – 50 µM) no leito vascular coronariano de ratos hipertensos gonadectomizados de ambos os sexos. DMSO: Dimetilsulfóxido. A análise estatística foi realizada

por meio de ANOVA duas vias seguida por teste *post hoc* de *Tukey*. Todos os valores foram apresentados como média ± EPM.

Após a inibição da via do NO, não houve diferença entre os grupos (Fêmea: 32,93 ± 9,73 %, n = 3; Macho: 36,52 ± 4,98 %, n = 4). Após a inibição dos prostanoides, também não houve diferença entre os grupos (Fêmea: 36,64 ± 4,64 %, n = 5; Macho: 20,61 ± 17,12 %, n = 2). Assim como na inibição combinada (Fêmea: 15,23 ± 7,50 %, n = 3; Macho: 32,10 ± 9,63 %, n = 3). Estudos anteriores demonstram que apesar da similaridade na vasodilatação da P4 no leito coronariano, as vias endoteliais aparentam ser influenciadas pelo sexo, tendo participação de prostanoides apenas nas fêmeas, e alteração da resposta pelo NO apenas nos machos (GIESEN, 2024). Entretanto, nos nossos resultados, dado que as respostas foram similares, a gonadectomia possivelmente prejudicou a participação dos prostanoides nas fêmeas, e afetou a via do NO nos machos, promovendo a similaridade das vias que medeiam a vasodilatação da P4.

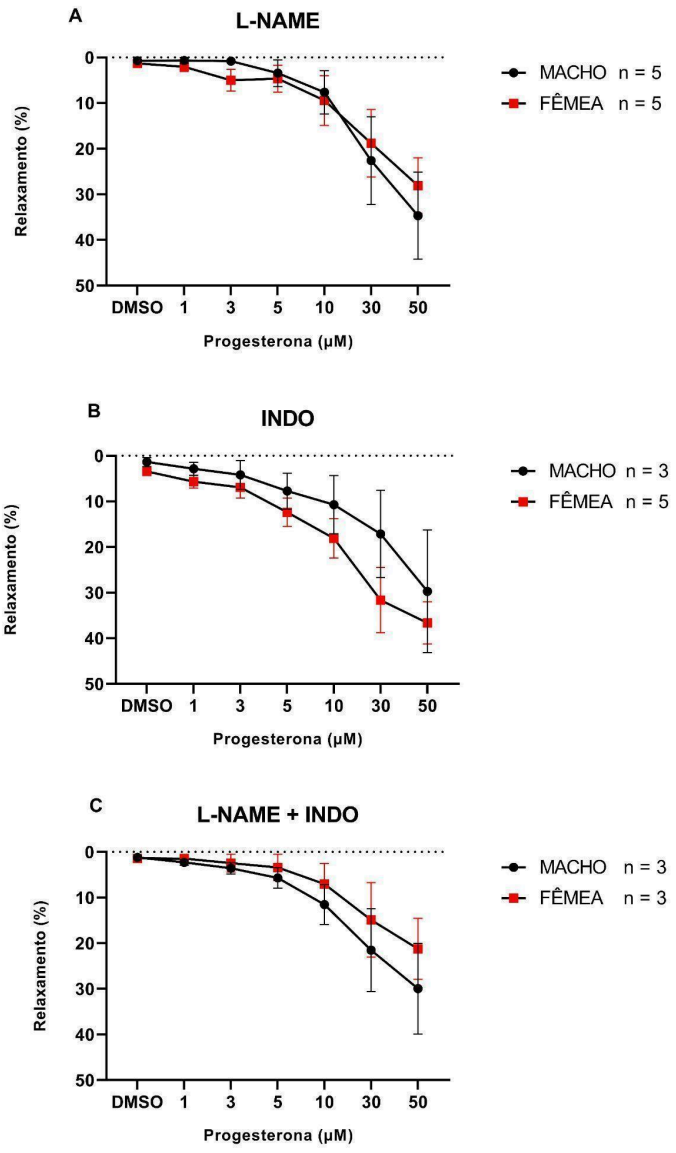


Figura 3. Efeito vasodilatador às doses crescentes de progesterona (1 – 50 μM) no leito vascular coronariano de ratos hipertensos gonadectomizados de ambos os sexos. Após inibição da produção de óxido nítrico (L-NAME, 100 μM) (A). Após a inibição dos prostanoides por meio da indometacina (INDO, 2,8 μM) (B). Após a inibição combinada de óxido nítrico e prostanoides (L-NAME + INDO) (C). DMSO: Dimetilsulfóxido. A análise estatística foi realizada por meio de ANOVA duas vias seguida por teste *post hoc* de *Tukey*. Todos os valores foram apresentados como média ± EPM.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo corrobora a hipótese de que a ação da P4 no leito coronariano não é influenciada pelo sexo, e que a similaridade se mantém nas vias que medeiam a vasodilatação induzida por P4, como as vias do NO e dos prostanoides. Além disso, foi possível demonstrar que a gonadectomia promove a similaridade na PPC basal entre os sexos. Entretanto, vale ressaltar que o estudo está em andamento, e novos dados poderão influenciar nos achados até o presente momento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMODEO, C. (coord.). Hipertensão Arterial Sistêmica Secundária. ***Jornal Brasileiro de Nefrologia*****,** São Paulo, v. 32, supl. 1, p. S44–S53, 2010.

BAHIA, L.; AGUIAR, L. G. K.; VILLELA, N. R.; BOTTINO, D.; BOUSKELA, E. O endotélio na síndrome metabólica. ***Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia***, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 291–303, abr. 2006.

FLAMMER, A. J.; LÜSCHER, T. F. Three decades of endothelium research: From the detection of NO to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. ***Swiss Medical Weekly***, Zurich, v. 140, p. w13122, 2010.

GIESEN, J. A. S. Diferenças sexuais na ação aguda da progesterona em vasos coronarianos de ratos hipertensos. 2024. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) – ***Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo***, Vitória, 2024.

GIESEN, J. A. S.; ROUVER, W. N.; COSTA, E. D.; LEMOS, V. S.; SANTOS, R. L**.** Sex differences in progesterone-induced relaxation in the coronary bed from normotensive rats. ***Journal of Molecular Endocrinology***, Great Britain, v. 64, n. 2, p. 91–102, fev. 2020.

MARTIN, S. S. et al. Heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association**. Circulation**, Dallas, v. 151, p. e41–e660, fev. 2025.

MOYSÉS, M. R.; BARKER, L. A.; CABRAL, A. M. Sex hormone modulation of serotonin-induced coronary vasodilation in isolated heart. ***Brazilian Journal of Medical and Biological Research***, Ribeirão Preto, v. 34, n. 7, p. 949–958, 2001.

PITOL, J. J.; GIESEN, J. A. S.; SANTOS, R. L. Vasodilatação induzida pela progesterona no leito coronariano de ratos gonadectomizados. In: OLIVEIRA, A. F**.** (org.). ***Avanços em Ciências da Saúde.*** Atena Editora, v. 2, cap. 16, p. 139–150, nov. 2023.

REZENDE, L. M. de; REZENDE, F. F. de**.** Hipertensão arterial sistêmica primária. ***Revista Médica de Minas Gerais***, Belo Horizonte, v. 18, n. 4, p. 237–243, out./dez. 2008.

SANTOS, R. L.; LIMA, J. T.; ROUVER, W. N.; MOYSÉS, M. R. Deficiency of sex hormones does not affect 17-β-estradiol-induced coronary vasodilation in the isolated rat heart. ***Brazilian Journal of Medical and Biological Research***, Ribeirão Preto, v. 49, n. 5, e5058, 2016.

YUGAR-TOLEDO, J. C.; YUGAR, L. B. T.; TÁCITO, L. H. B.; VILELA-MARTIN, J. F. Disfunção endotelial e hipertensão arterial. ***Revista Brasileira de Hipertensão,*** São Paulo, v. 22, n. 3, p. 84–92, 2015.