
EFEITOS BENÉFICOS DO ESTROGÊNIO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Diego França Pedrosa

Mestre em Ciências Fisiológicas pela UFES – Vitória, ES

Lucas Cunha Dias de Rezende

Mestrando em Biotecnologia pela UFES – Vitória, ES

Ian Victor Silva

Professor Adjunto de Dep. de Morfologia da UFES – Vitória, ES

Leticia Batista Azevedo Rangel

Professor Adjunto de Dep. de Farmácia da UFES – Vitória, ES

Washington Luiz Silva Gonçalves

Doutor em Ciências Fisiológicas pela UFES – Vitória, ES

Jones Bernades Graceli

Professor Adjunto de Dep. de Morfologia da UFES – Vitória, ES

jbgraceli@gmail.com

RESUMO

As ações de proteção do estrogênio no sistema cardiovascular são parcialmente mediadas pelo seu efeito direto sobre a parede do vaso e sobre o metabolismo lipídico, que se dá pela associação com seus receptores. Esses receptores já foram identificados tanto em células do músculo liso vascular, quanto nas células endoteliais. A administração do estrogênio promove vasodilatação em diferentes segmentos vasculares humanos e em diferentes modelos de animais experimentais, em parte, estimulando a síntese de prostaciclina e de óxido nítrico, bem como pela diminuição da produção de agentes vasoconstritores, como produtos derivados da via da ciclooxygenase, das espécies reativas de oxigênio, da angiotensina II, da endotelina-1. *In vitro*, a administração do estrógeno exerce um efeito inibitório direto sobre a musculatura lisa através da ativação do efluxo de potássio e inibição do influxo de cálcio. Além disso, estrogênio inibe a proliferação de células musculares lisas vasculares. *In vivo*, 17 β -estradiol impede espessamento neointimal após lesão vascular, atenuando os efeitos das lesões ateroscleróticas. Como é o caso de outros esteróides, o efeito do estrogênio sobre a parede do vaso pode ocorrer por uma ação rápida (mecanismo não-genômico), envolvendo componentes da membrana celular, com alteração na permeabilidade iônica e ativação enzimática e/ou por uma ação clássica (mecanismo genômico), cujo mecanismo envolve ativação de seus receptores intracelulares e modificações na expressão gênica das células alvos.

Palavras-Chave: sistema cardiovascular, estrogênio, endotélio, músculo liso.

ABSTRACT

The protective actions of estrogen on the cardiovascular system are partially mediated by its direct effect on the vessel wall and on lipid metabolism that occur by association with receptors, identified in the vascular smooth muscle and endothelial cells. Administration of estrogen may promotes vasodilatation in humans and experimental animal models, in part, stimulating prostacyclin and nitric oxide synthesis, as well by decreased production of vasoconstrictor agents such as cyclooxygenase, reactive oxygen species, angiotensin II and endothelin-1. *In vitro*, estrogen has a direct inhibitory effect on smooth muscle through activation of potassium efflux and inhibition of calcium influx. In addition, estrogen inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells. *In vivo*, the estradiol-17 β prevents neointimal thickening after vascular injury, attenuating the effects of atherosclerotic lesions. In the same way, in other steroids, the effect of estrogen on the vessel wall may have a rapid action (non-genomic mechanism), involving the cell membrane component, with changes in ionic permeability and enzymatic activation, and the classic form (genomic mechanism), whose action involves activation of the receptor and changes in gene expression of the target cell.

Keywords: cardiovascular system, estrogen, endothelium, smooth muscle.

1- INTRODUÇÃO

O estrogênio e a progesterona são os principais esteróides femininos, estando envolvidos, basicamente, com o desenvolvimento, com a manutenção e com o controle da função reprodutiva. Esse controle endócrino ocorre através das alças de “feed-back” (retroalimentação) que ocorrem entre a estimulação-produção hipotálamo-hipofisária e a secreção hormonal pelos ovários. O ovário, durante a vida fetal, possui sua superfície externa envolvida por um epitélio germinativo. À medida que o feto se desenvolve, os folículos primordiais diferenciam-se do epitélio germinativo, em ovócitos primários, secundários e maduros, migrando para o córtex ovariano, envolto por uma camada de células granulosas. O óvulo revestido por tal camada de células granulosas é chamado de folículo primordial. Na puberdade, a ciclagem dos folículos ovarianos começa responder às gonadotropinas secretadas pela adenohipófise (Hormônio Folículo Estimulante-FSH e Hormônio Luteinizante-LH), havendo um aumento na produção de estrogênio e de progesterona ovarianos. Esses, em especial o estrogênio, passam a serem responsáveis pelas modificações no corpo feminino, caracterizando suas características sexuais secundárias, como desenvolvimento e maturação das glândulas mamárias, aparecimento de pêlos pubianos, sensação de libido, maturação da genitália externa, etc. Toda essa interação hormonal é responsável um período de função ovariana cíclica de 30 a 40 anos, que é o ciclo menstrual fisiológico (WILLIAMS, 2003).

Durante cada ciclo menstrual normal, há variações nos níveis séricos de hormônios ovarianos (chamados de estrogênio e de progesterona) e de hormônios gonadotrópicos (chamados de FSH e LH). A mulher em idade fértil é capaz de produzir diferentes tipos de estrogênios, cujos principais representantes podemos destacar o estradiol, a estrona e o estriol. O estradiol é produzido, principalmente, pelo tecido ovariano. Já o estriol possui sua maior produção pelo fígado, a partir do estradiol ou ainda, nos tecidos periféricos, a partir da androstenodiona. Além deles, existe também uma pequena secreção de estrona pelo ovário (BEATO e SANCHEZ-PACHECO, 1996).

2- MECANISMOS DE AÇÃO E SEUS RECEPTORES

O estrogênio é um hormônio esteróide, cujo mecanismo de ação clássico se dá pela ligação aos seus receptores intracelulares, tanto ao seu receptor alfa quanto ao seu receptor beta (tecido/espécie específicos). Esses receptores pertencem à superfamília de receptores hormonais nucleares que ao formarem o complexo hormônio-receptor passam a ativar diferentes fatores de transcrição gênica. O gene responsável para expressão da proteína do receptor de estrogênio alfa (RE α), em humanos, está presente no cromossomo 6 (seis), cuja expressão origina uma proteína de 595 resíduos de aminoácidos, já o gene que expressa na proteína do receptor de estrogênio beta (RE β) humana é encontrado no cromossomo 14(quatorze), levando a expressão da proteína com 590 aminoácidos (TAYLOR et al., 2009). Esses receptores apresentam diferentes expressões, dependentes do tipo de tecido alvo, com a espécie envolvida e com a fase da vida do indivíduo, com, por exemplo, o receptor de estrogênio alfa é expresso no útero, no fígado (KUIPER et al., 1997), nos rins (BRUNETTE e LECLERC, 2002), no sistema cardiovascular, nas glândulas mamárias (SHEARMAN et al., 2003), etc. E o receptor de estrogênio beta é expresso no nas células da granulosa do folículo ovariano (KUIPER et al., 1997), no tecido ósseo, em núcleos do sistema nervoso central (TAYLOR et al., 2009), etc. Assim, o hormônio esteróide (como também glicocorticóides, mineralocorticóides, androgênios e progesteronas), ao entrar em contato com célula alvo, atravessa sua membrana plasmática e se interage com seus receptores intracelulares específicos, formando o complexo hormônio-receptor (NADAL et al., 2001; NORMAN et al., 2004). Após sofrer o processo de dimerização, esse complexo, então, desloca-se para o núcleo, atravessando pelo poro nuclear, onde atua como cofator de transcrição, no nucleoplasma, através da ligação a regiões específicas do ácido desoxirribonucléico (DNA), chamados de elementos responsivos ao estrogênio, o que por fim resulta na regulação da expressão de genes-alvo (SILBERGER e MAGLEBY, 1999). A ligação do complexo hormônio-receptor ao DNA estimula ou inibe as transcrições gênicas tecido dependente, aumentando os níveis de ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) (NORMAN et al., 2004), que após o processo de tradução, caso não ocorra inibição leva à formação de proteínas específicas (O'MALLEY e MEANS, 1974). As proteínas estão relacionadas às respostas celulares e/ou ativação de cascatas

enzimáticas, modificando a fisiologia celular (NADAL et al., 2001; NORMAN et al., 2004). Além desse mecanismo genômico clássico, o estrogênio, como os demais esteróides, podem atuar em receptores presentes na membrana plasmática das células alvo, que ativam respostas celulares mais rápidas por segundos mensageiros específicos, conhecido como um mecanismo de ação não-genômica (KELLY e LEVIN, 2001).

Além desses receptores (RE α e RE β), um terceiro receptor de estrogênio, o receptor de estrogênio gama (RE γ), também pertencente ao subgrupo dos receptores nucleares, que foi inicialmente identificado no tecido testicular, nos rins, e no miocárdio humano, mas também pode ser expresso no tecido muscular esquelético, no cérebro e na retina (GIGUERE et al., 1988). Além disso, o receptor de estrogênio gama é encontrado em tecidos humanos fetais como na placenta, no cérebro, no coração, nos rins, nos pulmões e na musculatura esquelética, cujo mecanismo de ação pode estar relacionado com a diferenciação e a maturação desses tecidos em indivíduos adultos (HEARD et al., 2000).

3- EFEITOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

O sistema cardiovascular está relacionado com um fornecimento sanguíneo tecidual adequado, cujo funcionamento é inerente para a distribuição de nutrientes, de oxigênio e de calor para as demais partes do organismo (VASQUEZ, 1994). Suas inúmeras complicações estão entre as principais causas de mortalidade e de morbidade entre os indivíduos adultos, cujos índices são menores entre mulheres, quando comparadas aos homens até os 50 anos. A partir dessa faixa etária demonstra-se progressiva diminuição nessa disparidade, chegando a uma condição na qual a prevalência dessas complicações é praticamente equivalente entre os sexos após os 60 anos (KANNEL et al., 1976). Tais observações sugerem que o momento em que inicia o aumento de doenças cardiovasculares em mulheres, coincide com o advento da menopausa e/ou da falha da função cíclica ovariana e, conseqüentemente, é plausível que o período do climatério possa ser um alerta para futuras complicações cardiovasculares em mulheres na após a menopausa (FALUDI et al., 2000).

Climatério é o período no qual ocorre a transição da fase reprodutiva para a não-reprodutiva, sendo caracterizada por uma deficiência de hormônios esteróides sexuais, resultante da insuficiência ovariana secundária ao enfraquecimento de folículos primordiais, que constituem o patrimônio genético de cada mulher. Entende-se por menopausa a última menstruação decorrente da perda da atividade tecidual ovariana. Os hormônios produzidos pelos ovários são de essencial importância para a fisiologia e desenvolvimento do organismo feminino, sendo que a deficiência ovariana é vivenciada por todas as mulheres, com maior ou menor gravidade sintomática. Assim, quando do início da carência hormonal ovariana, podem ocorrer manifestações em curto prazo, presentes mesmo antes da menopausa. Entre elas podemos citar os distúrbios do padrão do ciclo menstrual, incluindo anovulação, redução da fertilidade, diminuição ou aumento do fluxo menstrual e instabilidade vasomotora, representada pelas ondas de calor ou fogachos, conhecidos também como “selo do climatério”, específicas de deficiência estrogênica, que se podem acompanhar ou não de sudorese intensa (SÍLVIA et al., 2005). As manifestações psicológicas incluem ansiedade, humor depressivo, irritabilidade, insônia, diminuição da libido e todo esse conjunto de intercorrências podem influenciar na qualidade de vida da mulher (ROLIM-LIMA et al., 2000). Dessa forma, a perda da função ovariana, na menopausa, pode ser um fator de risco específico para o desenvolvimento de doenças e de complicações cardiovasculares e, mulheres na pós-menopausa talvez tenham o dobro da incidência de doenças cardiovasculares quando comparadas a mulheres na pré-menopausa (STEVENSON, 2000).

Os benefícios do estrogênio sobre o sistema cardiovascular poderiam ser divididos em ações relacionadas e ações não relacionadas ao metabolismo lipídico (STEVENSON, 2000; WALSH et al., 1991). Um dos mecanismos cardioprotetores resulta no aumento da síntese de lipoproteína de alta densidade (HDL) e degradação de lipoproteína de baixa densidade (LDL), justificando um balanço benéfico no metabolismo dessas lipoproteínas (MENDELSON e KARAS, 1999a). Estudos clínicos têm relatado que mulheres na pré menopausa apresentam níveis séricos menores de LDL e maiores de HDL do que mulheres na menopausa, justificando um de seus efeitos favoráveis para um metabolismo menos aterogênico. Após a menopausa, a mulher desenvolve um perfil lipídico mais aterogênico, com elevação dos níveis de LDL e diminuição de HDL, tornando um possível fator de risco vascular (KEANEY et al., 1994). Esses efeitos benéficos do estrogênio sobre o perfil lipídico sérico pode ser atribuído pela regulação da expressão hepática de genes envolvidos no metabolismo de lipoproteínas séricas, como na lipoproteína A (JONES et al., 2002). O estrogênio também apresenta uma propriedade antioxidante, cujo efeito pode ser atribuído à sua estrutura

fenólica, a qual sequestra radicais livres, oriundos de reações para o funcionamento celular, atenuando seus efeitos deletérios no metabolismo celular, como na peroxidação lipídica (HALLIWEL e GROOTVELD, 1987). Desse modo, o estrogênio tem a capacidade de diminuir a concentração e/ou efeito dos radicais livres. Um radical livre que se destaca é o ânion superóxido, que promove a oxidação do LDL e a conseqüente formação de placas de ateroma em células endoteliais, gerando processos inflamatórios e injúria vascular. Ou ainda, ocasiona uma modificação na biodisponibilidade do óxido nítrico, um potente vasodilatador derivado do endotélio, levando a formação de um inibidor da síntese de prostaciclina, o peroxinitrito (KAW e HECKER, 1999). O peroxinitrito, por sua vez, é capaz de induzir vasoconstrição arterial, provavelmente por inibir canais de potássio (K^+) ativados por cálcio (Ca^{2+}) de alta condutância (BK_{Ca}) nas células do músculo liso vascular (BRZEZINSKA et al., 2000), tornando-se um dos fatores de destaque na disfunção endotelial.

Evidências epidemiológicas, estudos clínicos e laboratoriais demonstram que o estrogênio exerce efeitos diretos benéficos sobre a parede dos vasos sanguíneos (MENDELSON e KARAS, 1999b; BHALLA et al., 1997), como a inibição da proliferação de células do músculo liso vascular (CMLV), protegendo os vasos sanguíneos do desenvolvimento de placas de ateroma e processos inflamatórios vasculares (BHALLA et al., 1997), a atenuação das reações relacionadas com a agregação plaquetária (FONSECA e IZAR, 2000) e ainda, é capaz de promover o relaxamento de segmentos vasculares arteriais (JIANG et al., 1991). Além disso, o estrogênio é capaz de agir diretamente sobre os miócitos cardíacos, onde exerce um efeito modulatório negativo sobre a expressão gênica da proteína de canais de Ca^{2+} tipo L, controlando a atividade desses canais na membrana plasmática, reduzindo assim anormalidades na excitabilidade cardíaca, bem como no risco de arritmias, como o aparecimento correntes de despolarização cardíacas ectópicas e outras doenças cardiovasculares (JOHNSON et al., 1997). E ainda, por estimulação direta de canais de potássio BK_{Ca} ("Maxi K" ou "Big K", um dos possíveis candidatos fator hiperpolarizante derivado do endotélio-EDHF) (VALVERDE et al., 1999) ocasionano uma hiperpolarização, que por sua vez, reduziria a probabilidade de abertura de canais de Ca^{2+} tipo L, levando ao relaxamento do músculo liso vascular e caracterizando uma cardioproteção. Corroborando com esses estudos, estrogênio também exerce um efeito inotrópico negativo (diminuição de força de contração) sobre miócitos ventriculares, reduzindo os níveis de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) nessas células durante a estimulação β -adrenérgica (Li et al., 2000).

Outros efeitos tissulares demonstram que o estrogênio pode modular a expressão gênica dos genes e das enzimas envolvidas na síntese do colágeno e da elastina, ocasionando uma redução da formação dessas proteínas da matriz extracelular, que, ao suprir a proliferação da túnica íntima dos vasos, aumenta a formação vascular colateral, levando em longo prazo, um aumento do fluxo sanguíneo arterial, melhorando assim, a perfusão tecidual (GERHARD e GANZ, 1995; SULLIVAN, 1996).

Um dos sistemas que participa ativamente do controle da função cardiovascular é o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), cuja produção do peptídeo angiotensina II representa um de seus principais efetores vasoconstritores. Em modelos animais de deficiência de estrogênio, como na ovariectomia bilateral foi capaz de aumentar a densidade da enzima conversora de angiotensina (ECA) e a densidade dos receptores AT_1 nos rins de ratas Wistar (principal receptor de ação da angiotensina II). A reposição estrogênica normalizou as alterações causadas pela ovariectomia (GALLAGHER et al., 1999). A reposição hormonal reduziu em 20% a atividade da enzima conversora da angiotensina após seis meses de tratamento (PROUDLER et al., 1995), atenuando os efeitos pressóricos do SRAA no sistema vascular. Devido à alta complexidade do mecanismo multifatorial de controle da pressão arterial, há diversos estudos ainda em andamento visando elucidá-lo em diferentes modelos experimentais. O estrogênio atua direta ou indiretamente em diferentes etapas do controle da pressão, sendo necessárias maiores pesquisas que venham comprovar outros efeitos benéficos em mulheres hipertensas na pré e pós-menopausa.

4- CONCLUSÃO

A possível proteção cardiovascular conferida pelas ações do estrogênio e sua participação no controle da pressão arterial seriam exercida por diversos mecanismos (diretos e indiretos) dentre os quais se destacam as alterações no metabolismo lipídico, na expressão de lipoproteínas (HDL e LDL), na inibição da agregação plaquetária, na inibição da proliferação de CMLV, na ação antioxidante, nos efeitos arteriais diretos sobre as células endoteliais e na produção/inibição de seus autacóides, como na produção de óxido nítrico, de prostaciclina, de EDHF e, ainda sobre as células musculares cardíacas, alterando a probabilidade

de abertura de canais de Ca^{2+} tipo L e de canais de K^{1+} Maxi K, levando a relaxamento miocárdico. Ou ainda, indiretamente na modulação do SRAA.

5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEATO, M.; SANCHEZ-PACHECO, A. Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex. **Endocrine Reviews**. v. 17, p. 587–609, 1996.

BHALLA, R. C. et al. Estrogen reduces proliferation and agonist-induced calcium increase in coronary artery smooth muscle cells. **American Journal of Physiology**. v. 272, p. 1996–2003, 1997.

BRUNETTE, M. G.; LECLERC, M. Renal action of progesterone: effect on calcium reabsorption. **Mol Cell Endocrinol**. v. 30, n. 194, p. 183-90, 2002.

BRZEZINSKA, A. K. et al. Peroxynitrite reversibly inhibits Ca^{2+} -activated K^{+} channels in rat cerebral artery smooth muscle cells. **American Journal of Physiology**. v. 278, p. 1883–1890, 2000.

FALUDI, A. A. et al. Menopausa. **Atheros**. v. 11, n. 3, p. 86–93, 2000.

FONSECA, F. A. H.; IZAR, M. C. O. Aterosclerose e disfunção endotelial. **Atheros**. v. 11, n. 3, p. 82–85, 2000.

GALLAGHER, P. E. et al. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. **Hypertension**. v. 33, n. II, p. 323–328, 1999.

GERHARD, M.; GANZ, P. How do we explain the clinical benefits of estrogen? From bedside to bench. **Circulation**. v. 92, p. 5–8, 1995.

GIGUERE, V. et al. Identification of a new class of steroid hormone receptors. **Nature**. v. 331, p. 919–948, 1988.

HALLIWEL, B.; GROOTVELD, M. The measurement of free radical reactions in humans. Some thoughts for future experimentations. **FEBS Letters**. v. 213, p. 9–16, 1987.

HEARD, D. J. et al. Human $\text{ERR}\gamma$, a third member of the estrogen receptor-related receptor (ERR) subfamily of orphan nuclear receptors: tissue-specific isoforms are expressed during development and in the adult. **Mol. Endocrinol**. v. 14, p. 382–392, 2000.

JIANG, C. et al. Endothelium-independent relaxation on rabbit coronary artery by 17 beta-oestradiol in vitro. **British Journal of Pharmacology**. v. 104, p. 1033–1037, 1991.

JOHNSON, B. D. et al. Increased expression of the cardiac L-type calcium channel in estrogen receptor-deficient mice. **Journal of General Physiology**. v. 110, p. 135–140, 1997.

JONES, D. R. et al. Estrogen receptor-mediated repression of human hepatic lipase gene transcription. **J Lipid Res**. v. 43, p. 383–91, 2002.

KANNEL, W. B. et al. Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. **Annals of Internal Medicine**. v. 85, n. 4, p. 447–452, 1976.

KAW, S.; HECKER, M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor, but not nitric oxide or prostacyclin release, is resistant to menadione-induced oxidative stress in the bovine coronary artery. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**. v. 359, n. 2, p. 133–139, 1999.

- KEANEY, J. F. et al. 17 beta-estradiol preserves endothelial vascular function and limits low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. **Circulation**. v. 89, p. 2252–2259, 1994.
- KELLY, M. J.; LEVIN, E. R. Rapid actions of plasma membrane estrogen receptors. **Trends in Endocrinology and Metabolism**. v. 12, p. 152–156, 2001.
- KNOPP, R. H.; ZHU, X. Multiple beneficial effects of estrogen on lipoprotein metabolism. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 82, p. 3952–4, 1997.
- KUIPER, G. G. et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alfa and beta. **Endocrinology**. v. 138, p. 863–870, 1997.
- LI, H. Y. et al. Enhanced responses to 17 beta-estradiol in rat heart treated with isoproterenol: involvement of a cyclic AMP-dependent pathway. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v. 293, p. 592–598, 2000.
- MENDELSON, M. E.; KARAS, R. H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. **N Engl J Med**. v. 340, p. 1801–11, 1999a.
- MENDELSON, M. E.; KARAS, R.H. Mechanisms of disease: the protective effects of estrogen on the cardiovascular system. **New England Journal of Medicine**. v. 340, p. 1801–1811, 1999b.
- NADAL, A. et al. The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects. **News in Physiological Sciences**. V. 16, p. 251–255, 2001.
- NORMAN, A. W. et al. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. **Nature Rev**. v. 3, p. 27–40, 2004.
- O'MALLEY, B. W.; MEANS, A. R. Female steroid hormones and target cell nuclei. **Science**. v. 183, p. 610–619, 1974.
- PROUDLER, A. J. et al. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting-enzyme activity in postmenopausal women. **Lancet**. v. 346, p. 89–90, 1995.
- ROLIM-LIMA, S. M. R. et al. Hipertensão arterial e climatério. **Reprod & Climatério**. v. 15, p. 133–144, 2000.
- SHEARMAN, A. M. et al. Association between estrogen receptor alpha gene variation and cardiovascular disease. **JAMA**. v. 290, p. 2263–70, 2003.
- SILBERGER, S. D.; MAGLEBY, K. L. Betting the odds with big K. **Science**. v. 285, p. 1859–1860, 1999.
- SÍLVIA, E. V. et al. Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de terapia de reposição hormonal. **Rev Assoc Med Brás**. v. 51, n. 3, p. 133–8, 2005.
- STEVENSON, J. C. Cardiovascular effects of estrogens. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**. v. 74, p. 387–393, 2000.
- SULLIVAN, J. M. Practical aspects of preventing and managing atherosclerotic disease in post-menopausal women. **Eur Heart J**. v. 17, n. D, p. 32–37, 1996.
- TAYLOR, S. E. et al. Oestrogen receptor splice variants in the pathogenesis of disease. **Cancer Lett**. v. 15, 2009.
- VALVERDE, M. A. et al. Acute activation of maxi-K channels (hSlo) by estradiol binding to the beta subunit. **Science**. v. 285, p. 1929–1931, 1999.

VASQUEZ, E. C. Contribution of the cardiopulmonary reflex to the cardiovascular regulation in normal and pathophysiological states. **Braslian Journal of Medical and Biological Research.** v. 27, p. 1049–1064, 1994.

WALSH, B. W. et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. **N Engl J Med.** v. 325, p. 1196–1204, 1991.

WILLIAMS. Textbook of Endocrinology, 11th ed. Saunders Elsevier 1600 John F. Kennedy Blvd. Suite 1800 Philadelphia, PA. p. 19103–2899, 2003.