

KEILA TOMOKO HIGA-TANIGUCHI

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA RESPOSTA TAQUICÁRDICA DO
EXERCÍCIO PELA OCITOCINA ENDÓGENA NO COMPLEXO
SOLITÁRIO VAGAL EM RATOS SEDENTÁRIOS E TREINADOS,
NORMOTENSOS E HIPERTENSOS.**

**Tese apresentada ao Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade de São
Paulo, para a obtenção do Título de
Doutor em Ciências.**

Área de Concentração:

Fisiologia Humana

Orientadora:

Prof^ª. Dra. Lisete Compagno Michelini

São Paulo

2008

RESUMO

HIGA-TANIGUCHI, K. T. **Modulação autonômica da resposta taquicárdica do exercício pela ocitocina endógena no complexo solitário vagal em ratos sedentários e treinados, normotensos e hipertensos.** 109 f. 2008. Tese (Doutorado em Fisiologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

Neste trabalho investigamos a hipótese de que projeções ocitocinérgicas originadas do núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) ao complexo solitário vagal (NTS/DMV) possam modular em normotensos e/ou hipertensos a atividade autonômica ao coração e/ou aos vasos periféricos na situação de repouso e/ou de exercício, além de investigar a possibilidade de que haja um efeito diferencial do treinamento físico. Para tanto, foram utilizados ratos de ~2 meses normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), que foram adaptados à esteira ergométrica, selecionados e alocados aleatoriamente em grupos sedentário (S) e treinado (T, protocolo de 50-60% da capacidade máxima, 1h/dia, por 12 semanas). Ao final dos protocolos, os animais foram instrumentados para registros de pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e fluxo muscular esquelético (F, Transonic 1RB) no repouso e durante exercício dinâmico de baixa intensidade (40% da capacidade máxima por 5-10 min), com e sem bloqueio dos receptores de ocitocina (OT, antagonista de ocitocina, OTant: $\text{desGly-NH}_2, \text{d}(\text{CH}_2)_5\text{-[D-Tyr}^2, \text{Thr}^4\text{]OVT}$, 20pmol/200 μ l) no NTS/DMV. Séries temporais de PA, FC (ou intervalo de pulso, IP) e F foram também utilizadas para análise espectral baseada na transformada rápida de Fourier (FFT) para se quantificar a variabilidade autonômica nos 4 grupos nas diferentes situações experimentais. As bandas utilizadas foram: alta frequência (HF, correspondente ao vago) = 0,75-2,8 Hz; baixa frequência (LF, correspondente ao simpático) = 0,2-0,75 Hz; muito baixa frequência (VLF, correspondente a variações hormonais, circadianas, etc) < 0,2 Hz. Observou-se elevada FC basal nos SHR_S (+14 % vs WKY_S, p<0,05) associada à diminuição de LF e HF e à tendência à redução da variância total do IP, bradicardia de repouso nos grupos T (-9% WKY e -14% SHR, vs respectivos controles S, p<0,05) e normalização da variância e dos componentes espectrais de IP nos SHR_T (HF, +3,4 vezes e LF, +3,2 vezes vs SHR_S, p<0,05). Além disso, os SHR_S apresentaram aumento da variabilidade da PAS (+3 vezes vs WKY_S, p<0,05) com aumento significativo do HF e LF de PAS no repouso (2,8 vezes e 7,5 vezes, respectivamente, p<0,05), mas redução após T, de forma que o SHR_T não diferia dos WKY_T. Após o bloqueio dos receptores de OT no NTS/DMV, houve queda do HF de IP apenas nos SHR_T (-52%, vs veículo, p<0,05) sem alterar os valores basais de FC, e aumento da resposta taquicárdica do exercício em ambos os grupos, com efeito de maior magnitude nos WKY_T (+31±9 vs +12±3 b/min nos SHR_T, p<0,05). Neste grupo, o HF do IP permaneceu elevado durante o exercício dinâmico, mas este aumento foi bloqueado pelo OTant. Dados mostrando bradicardia de repouso e maior taquicardia do exercício após bloqueio dos receptores de OT em T (maior em WKY_T), indicam o efeito bradicardizante da OT no NTS/DMV e sua liberação específica nos grupos T. Alterações significativas de HF de IP, associada à ausência de alteração de componentes espectrais de PA e F após OTant, sugerem que a OT modula especificamente o controle autonômico do coração sem alterar o controle vasomotor periférico.

Palavras-chave: Ocitocina, Complexo solitário vagal, Hipertensão, Treinamento físico, Análise espectral, Exercício dinâmico.

ABSTRACT

HIGA-TANIGUCHI, K. T. **Autonomic modulation of exercise tachycardia by endogenous oxytocin into the solitary vagal complex in sedentary and trained, normotensive and hypertensive rats.** 2008. 109 f. PhD Thesis (Physiology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

In this study we investigate the hypothesis that oxytocinergic projections from paraventricular nucleus of hypothalamus (PVN) to the solitary vagal complex (NTS/DMV) might modulate the autonomic activity to the heart and/or peripheral vessels in normotensive and/or hypertensive individuals at rest and/or during exercise. We also investigate the possibility of a differential training effect in normotensive (WKY) and hypertensive (SHR) rats. For this purpose, SHR and WKY aged 2 months were adapted to treadmill and randomly allocated to sedentary (S) and trained (T, 50-60% of maximal capacity protocol, 1h/day, for 12 weeks) groups. At the end of the protocols, animals were instrumented for blood pressure (BP), heart rate (HR) and skeletal muscle blood flow (F, Transonic 1RB probe) recordings at rest and during low intensity aerobic exercise (40% of maximal capacity, for 5-10 min), with and without oxytocin (OT) receptor blockade (OT antagonist, OTant: desGly-NH₂,d(CH₂)₅-[D-Tyr²,Thr⁴]OVT, 20 pmol/200 μ l) into the NTS/DMV. Temporal series of BP, HR (or pulse interval, PI) and F were also used for spectral analysis based on fast Fourier transform (FFT) to quantify the autonomic variability in the 4 groups at rest and during exercise. The bands used were: high frequency (HF, corresponding to vagal) = 0.75-2.8 Hz; low frequency (LF, corresponding to sympathetic) = 0.2-0.75 Hz; very low frequency (VLF, corresponding to hormonal, circadian variations, etc) < 0.2 Hz. SHR_S exhibited an elevated basal HR (+14 % vs WKY_S, p<0.05), which was associated with decreases in LF and HF and a tendency for reduction of PI total variance. T groups presented resting bradycardia (-9% WKY and -14% SHR, vs respective S controls, p<0.05), but normalization of both total LF and HF components were only observed in SHR_T (+3.2 and +3.4 fold, p<0.05 vs SHR_S). Additionally, SHR_S presented an increase in systolic BP variability (+3 fold vs WKY_S, p<0.05) with a significant increase of HF and LF at rest (+2.8 and +7.5 fold, respectively, p<0.05), reduced after T, without any difference between SHR_T and WKY_T. After OT receptor blockade within the NTS/DMV, there was a fall in HF of PI only in the SHR_T (-52%, vs vehicle, p<0.05) without change in basal HR, and a large increase of exercise tachycardia in both T groups, with a higher effect in the WKY_T (+31±9 vs +12±3 b/min in SHR_T, p<0.05). In this group HF of PI was elevated during dynamic exercise, but the improvement disappeared after OT receptor blockade. Data showing rest bradycardia and larger exercise tachycardia after OTant in T groups (high in WKY_T) indicate both the effect of OT into the NTS/DMV to restrain HR and its specific release in trained individuals. Significant HF changes of PI, without any change of the spectral components of both BP and F after OTant, suggest that OT specifically modulates the autonomic control to the heart without changing peripheral vasomotor control.

Key words: Oxytocin, Solitary vagal complex, Hypertension, Physical training, Spectral analysis, Dynamic exercise.

1 INTRODUÇÃO

O sistema cardiovascular possui diversos mecanismos de regulação que reajustam a frequência e o débito cardíaco, resistência periférica total e a capacitância venosa momento a momento, com o objetivo de distribuir sangue a todos os territórios e manter a perfusão tecidual adequada à demanda metabólica do organismo em qualquer situação, seja em repouso ou durante diferentes atividades comportamentais como o exercício físico.

1.1 Regulação neurohormonal da pressão arterial comandada pelos barorreceptores arteriais.

Mecanismos que agem a curto, médio e longo prazo, mantem os níveis de pressão arterial (PA) e de fluxo sanguíneo (F) dentro de uma faixa relativamente estreita de variação. Os reajustes necessários para a manutenção da PA sob rigoroso controle são desencadeados pelo sistema nervoso autônomo a partir de informações provenientes da periferia relativas a vários parâmetros cardiovasculares (PA, volemia, pH, temperatura entre outros). Essas informações captadas por diferentes receptores sensoriais, são integradas e processadas em várias áreas do sistema nervoso central, resultando em alterações adequadas do tônus simpático e parassimpático sobre os efetores da circulação (coração, vasos de resistência e vasos de capacitância).

Dentre os mecanismos envolvidos com os ajustes cardíaco e vascular, os barorreceptores são os principais responsáveis pelo controle instantâneo da PA. Os barorreceptores arteriais localizados na crossa da aorta e bifurcação carotídea, com vias aferentes representadas pelo vago e glossofaríngeo (X e IX pares de nervos cranianos respectivamente), são mecanorreceptores estimulados por distensões arteriais proporcionais às variações de PA a cada ciclo cardíaco. Informações sobre a magnitude da distensão arterial são codificadas em frequência de disparos

dos potenciais de ação, os quais são conduzidos ao núcleo do trato solitário (NTS), região bulbar onde ocorre a primeira sinapse dos aferentes periféricos no sistema nervoso central. Neurônios de segunda ordem do NTS emitem projeções para diferentes áreas relacionadas com o controle da atividade autonômica para o coração e vasos sanguíneos. O núcleo ambíguo (NA) e o núcleo dorsal motor do vago (DMV) quando estimulados pelo NTS determinam o aumento do tônus vagal para o coração. Neurônios secundários do NTS também se projetam para o bulbo ventrolateral (BVL) que possui duas regiões funcionalmente distintas: 1) região rostral (BVLr), que contém os corpos celulares dos neurônios pré-motores simpáticos que se projetam à coluna intermédio-lateral da medula, onde estão localizados os neurônios pré-ganglionares simpáticos; 2) região caudal (BVLc), que recebe projeções diretas do NTS e por sua vez se projetam sobre o BVLr inibindo os neurônios pré-motores simpáticos quando ativados. A maior ou menor ativação dos neurônios do BVLr aumentam ou diminuem, respectivamente, a frequência de descarga dos neurônios simpáticos pré e pós-ganglionares que inervam músculo cardíaco e músculo liso dos vasos.

Quando a PA se eleva acima dos valores basais, há maior distensão vascular e aumento da atividade aferente, estimulando os neurônios secundários do NTS. Esta estimulação causa excitação do DMV e do NA, aumentando o tônus vagal e reduzindo a frequência cardíaca. Ao mesmo tempo é excitado o BVLc, que inibe os neurônios pré-motores simpáticos do BVLr, reduzindo o tônus simpático cardiovascular. A redução da frequência e contratilidade cardíacas juntamente com a diminuição do retorno venoso (aumento da capacitância) causam redução do volume sistólico, diminuindo marcadamente o débito cardíaco. Há ainda queda simultânea da resistência periférica, que também contribui para redução acentuada da PA, a fim de contrabalançar a elevação inicial, mantendo-a dentro de limites bastante estreitos (DAMPNEY, 1994; MICHELINI, 2007c).

No caso de uma queda acentuada de PA, os mecanorreceptores aórticos e carotídeos são menos deformados e a atividade elétrica dos nervos que conduzem essa informação periférica é momentaneamente reduzida, ou mesmo suprimida. Os neurônios do NTS, menos ou não estimulados, deixam de excitar os neurônios pré-ganglionares localizados no DMV e NA (diminuindo o tônus vagal) e não excitando os neurônios depressores do BVLc, promovem a liberação da atividade dos neurônios do BVLr (com aumento do tônus simpático). Há, portanto, elevação significativa da frequência e contratilidade cardíacas (aumento do débito), elevação da resistência periférica e do retorno venoso (há redução da capacitância venosa), com conseqüente aumento da pressão, para novamente trazer a PA para seus valores basais (MICHELINI, 2007c). Além das respostas neurais instantâneas (ativadas em questões de segundos) a ativação/desativação dos barorreceptores contribui também para a determinação dos níveis plasmáticos de diferentes hormônios (catecolaminas adrenais, angiotensina II, vasopressina elevados frente a quedas e reduzidos frente a elevações instantâneas da PA), os quais atuam como coadjuvantes na correção das flutuações de PA, perpetuando a resposta por minutos ou mesmo horas (DAMPNEY, 1994; MICHELINI, 2007c).

1.2 O controle cardiovascular durante exercício

Embora elevações de PA sejam acompanhadas de bradicardia reflexa e quedas da PA por taquicardia reflexa, o sistema circulatório nem sempre produz o mesmo padrão de resposta. O exercício físico é uma situação comportamental em que elevações moderadas da PA não causam reduções reflexas da frequência cardíaca (FC), mas sim intensa taquicardia (CLAUSEN, 1977). A taquicardia é essencial para a manutenção do débito cardíaco elevado e fluxo sanguíneo apropriado às necessidades da musculatura em atividade, o que poderia sugerir uma inibição da

ativação dos pressorreceptores durante o exercício físico. Contudo, estudos de Ludbrook (1983) e Rowell (1992), indicam que respostas cardiovasculares normais ao exercício físico (alterações de PA, FC, débito cardíaco e resistência vascular, condicionando a redistribuição de fluxo) dependem da funcionalidade dos barorreceptores. Além disso, evidências experimentais têm mostrado a preservação da atividade barorreflexa durante o exercício: a estimulação dos barorreceptores durante exercício dinâmico produzia bradicardia reflexa em ratos (KRIEGER et al., 1998), e o ganho da resposta bradicárdica após um período de exercício agudo era semelhante à observada durante o período de controle (SILVA et al., 1997) sugerindo manutenção do ganho reflexo e que a redução da bradicardia reflexa durante o exercício estava na dependência de alteração do ponto de funcionamento do reflexo barorreceptor. Sugeriu-se que durante exercício dinâmico os barorreceptores se adaptavam à elevação moderada e mantida de pressão arterial, ou seja, o nível pressórico que desencadeia a resposta bradicárdica deslocava-se para um patamar superior durante o exercício físico (NEGRÃO et al, 1992; DI CARLO e BISHOP, 1992; ROWELL e O'LEARY, 1990).

O bloqueio da bradicardia reflexa e o aparecimento da taquicardia do exercício tem sido atribuídas à inibição da neurotransmissão somato-sensitiva no NTS (POTTS, 2006), à ativação de interneurônios do NTS não responsivos aos barorreceptores por neurônios locomotores mesencefálicos (McILVEEN et al., 2001; DEGTYARENKO e KAUFMAN, 2005) e à ação de estruturas supra-bulbares em especial o núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo que, modulando a atividade das áreas bulbares de integração primária do reflexo, modificariam seu funcionamento naquela situação, alterando conseqüentemente a faixa de funcionamento dos barorreceptor (MICHELINI, 2007a). A possível participação de áreas hipotalâmicas em ajustes funcionais do reflexo pressorreceptor tem sido sugerida desde os trabalhos clássicos de Rushmer (1970), Hilton e Spyer (1971), Ciriello e Calaresu (1980), embora a identificação precisa destas

estruturas, circuitaria neuronal e os mediadores envolvidos tenham sido apenas parcialmente caracterizados tanto do ponto de vista anatômico quanto funcional.

A teoria mais aceita atualmente sobre o controle circulatório durante o exercício propõe dois tipos de mecanismos neurais de comando: um “comando central” que funcionaria como um mecanismo antecipatório do padrão básico da atividade motora (tipo *feed-forward*, WALDROP et al., 1996) e pelos mecanismos reflexos (tipo *feedback*) de integração bulbar, acionados pela estimulação dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores cardiopulmonares e outros receptores (MITCHELL, 1990; ROWELL e O’LEARY, 1990; ROWELL, 1992; MICHELINI e MORRIS, 1999; MICHELINI, 2001; WILLIMSON et al., 2006). Uma hipótese bastante atrativa, é que o “comando central”, além de determinar o padrão de atividade motora, modulasse também, ao nível bulbar, o controle reflexo da circulação (MICHELINI, 1998; MICHELINI e MORRIS, 1999; MICHELINI, 2001; MICHELINI, 2007b).

Nesta linha de raciocínio nosso laboratório foi pioneiro em demonstrar que projeções vasopressinérgicas e ocitocinérgicas (OTérgicas) do PVN ao NTS, evidenciadas por estudos neuroanatômicos associando técnicas de tracejamento neuronal e imunohistoquímica (SAWCHENKO e SWANSON, 1982; NILAVER et al., 1980; SOFRONIEW, 1980; BUIJS et al., 1978; VAN GIESBERGEN et al., 1992; PALKOVITS, 1988; DUBOIS-DAUPHIN et al., 1992) tinham efeito funcional sobre o sistema cardiovascular modulando o controle reflexo da circulação. Foi observado que a administração exógena de vasopressina, mimetizando a ativação das longas projeções ao NTS, alterava o “set point” do reflexo barorreceptor cardíaco para níveis mais elevados de FC sem alterar os níveis basais de PA e o ganho do reflexo (MICHELINI e BONAGAMBA, 1988). Observou-se também haver, imediatamente após exercício dinâmico, aumento específico do conteúdo endógeno de vasopressina na região dorsal do bulbo ao nível do óbex (que compreende o NTS), sugerindo intensa ativação das sinapses vasopressinérgicas a esta

região durante exercício (DUFLOTH et al., 1997) e que após administração de vasopressina no NTS causava intensa potenciação da resposta taquicárdica ao exercício (MICHELINI, 1994; DUFLOTH et al., 1997). Demonstrou-se também que a taquicardia do exercício era significativamente atenuada (DUFLOTH et al., 1997) e a bradicardia reflexa acentuada (MICHELINI, 1994) após bloqueio endógeno dos receptores V_1 no NTS, demonstrando que as projeções vasopressinérgicas do PVN ao NTS constituíam importante mecanismo tônico de modulação da frequência cardíaca, eficaz em ocluir a bradicardia reflexa e manter débito cardíaco elevado compatível com a demanda metabólica durante exercício físico (MICHELINI, 2007a e 2007b).

No entanto, apenas as projeções vasopressinérgicas não explicavam todos os ajustes de frequência cardíaca ao exercício, uma vez que seu bloqueio reduzia, mas não abolia a resposta taquicárdica, sugerindo a contribuição de outros neurotransmissores/ neuromoduladores na modulação da taquicardia do exercício. A participação das projeções ocitocinérgicas do PVN ao NTS sobre o controle cardiovascular tem sido também investigado, essas projeções são inclusive mais densas que as vasopressinérgicas (SAWCHENKO e SWANSON, 1982; NILAVER et al., 1980; SOFRONIEW, 1980; BUIJS et al., 1978; VAN GIESBERGEN et al., 1992; PALKOVITS, 1988; DUBOIS-DAUPHIN et al., 1992). Trabalhos anteriores já haviam demonstrado que a administração *iv* de ocitocina em ratos acordados, determinava hipotensão intensificada após desnervação sino-aórtica (PETTY et al., 1985) e aumentava a sensibilidade do reflexo barorreceptor, facilitando a bradicardia reflexa (RUSS e WALKER, 1994). Foi também demonstrado que a OT administrada no nível lombar da medula espinhal (intratecal) atenuava a resposta pressora à contração estática e repetida da pata posterior de gatos anestesiados (STEBBINS e ORTIZ-ACEVEDO, 1994) e, que a administração de oligodesoxinucleotídeo “antisense” para a OT alterava os níveis endógenos de OT no PVN (reduzido) e tronco cerebral

(aumentado), reduzindo significativamente a resposta taquicárdica induzida pelo stress (MORRIS et al., 1995).

Mais recentemente, demonstramos em nosso laboratório que a administração de OT restrita ao complexo solitário-vagal (NTS/DMV) de ratos acordados potenciava a bradicardia reflexa, enquanto que sua administração no líquido céfalo-raquidiano do 4^o ventrículo não alterava a resposta bradicárdica (HIGA et al., 2002). Estes resultados sugeriam que a OT, agindo como neurotransmissor (no NTS/DMV) e não como neuro-hormônio, modulava o controle reflexo da FC. Observamos também que este efeito era devido à facilitação do tônus vagal para o coração, uma vez que havia potenciação da bradicardia reflexa quando OT era injetada no NTS/DMV durante o bloqueio do simpático, mas nenhum efeito sobre o barorreflexo era observado após o bloqueio vagal (HIGA et al., 2002).

Investigando os efeitos das projeções OTérgicas sobre a modulação da taquicardia do exercício, observamos:

- haver aumento significativo da concentração endógena de OT na região dorsal do bulbo, correspondente ao NTS/DMV (4,5 vezes), na região ventral do bulbo (2,7 vezes) e na medula espinhal (3,4 vezes) mas apenas nos ratos treinados, sem alterações significativas no grupo sedentário (BRAGA et al., 2000);

- que o bloqueio de receptores de OT ao NTS/DMV potenciava a resposta taquicárdica ao exercício apenas em ratos treinados, não alterando a taquicardia do exercício em ratos sedentários (BRAGA et al., 2000; MICHELINI, 2001);

- que a administração exógena de OT no NTS/DMV determinava redução significativa da taquicardia do exercício em ratos sedentários e treinados, demonstrando que receptores de OT estão presentes no NTS/DMV de ambos os grupos, e que a resposta diferencial se devia à

liberação endógena de OT durante exercício apenas no grupo treinado, determinando redução da taquicardia do exercício neste grupo (BRAGA et al., 2000; MICHELINI, 2001);

- que, coerentemente ao observado durante estimulação do reflexo barorreceptor (HIGA et al., 2002), a taquicardia do exercício do ratos treinados não foi alterada pela administração de antagonista de OT no 4^o ventrículo (BRAGA et al, 2000), demonstrando a especificidade da OT agindo como neurotransmissor no NTS/DMV;

- que o treinamento físico não alterava a expressão de receptores de OT no NTS/DMV, mas aumentava a expressão do peptídeo no hipotálamo, correspondente à região biossintética (MARTINS et al, 2005), facilitando o controle ocitocinérgico do sistema cardiovascular após treinamento (MICHELINI, 2007b).

Todas estas observações foram obtidas em ratos normotensos sedentários e treinados. Um dado interessante surgiu quando a expressão de OT e seus receptores em animais hipertensos espontâneos (SHR) foram comparados a seus controles normotensos. Observou-se que a hipertensão era acompanhada de intensa depressão do sistema ocitocinérgico central, representada por marcante redução da expressão de OT no hipotálamo e de seus receptores no NTS/DMV (MARTINS et al, 2005) e que o treinamento físico embora não alterasse a expressão de receptores de OT, aumentava a expressão do peptídeo, o que possivelmente melhoraria a modulação ocitocinérgica central dos hipertensos (MARTINS et al., 2005; MICHELINI, 2007b). Não se conhecem, no entanto, os efeitos do treinamento físico sobre o funcionamento das projeções ocitocinérgicas ao NTS/DMV e sobre a taquicardia do exercício em hipertensos. Também não se sabe se a OT, ao ativar receptores específicos no NTS/DMV de ratos hipertensos treinados, assim como dos normotensos treinados, poderia ou não modular a taquicardia do exercício via vago e/ou simpático.

Sabe-se que a facilitação da bradicardia reflexa pela OT agindo no NTS/DMV é mediada pelo vago (HIGA et al, 2002), mas não se pode generalizar que a menor resposta taquicárdica ao exercício nos grupos treinados também não se deva exclusivamente ao componente vagal. Desta forma, uma das proposições deste trabalho é investigar os efeitos da OT administrada no NTS/DMV sobre o controle autonômico do coração e vasos nas situações de repouso e exercício.

A determinação do tônus simpático e vagal têm sido tradicionalmente realizadas através de bloqueios farmacológicos específicos que ora bloqueiam o simpático, ora o vago (NEGRÃO et al., 1992; GALLO et al., 1995), possibilitando a quantificação do tônus ou do efeito simpático e vagal na ausência de seu oponente. Esta abordagem, no entanto, não é mais indicada para a quantificação do tônus autonômico durante exercício dinâmico porque a ausência do simpático ou do vago pode comprometer a realização do exercício propriamente dito.

Um método que tem sido utilizado para quantificar a variabilidade autonômica no animal íntegro e de forma menos invasiva é o da análise espectral, realizada sobre séries temporais de um ou mais parâmetros cardiovasculares como a PA (JAPUNZIG et al., 1990) e a FC (AKSELROD et al., 1981; PAGANI et al., 1986; MALLIANI et al., 1991; DREIFUS, 1993; TASK FORCE, 1996). A variabilidade da FC e da PA são empregadas na prática clínica e em experimentação animal para se inferir alterações do controle simpático e vagal ao coração e periferia (PAGANI et al., 1986; MALLIANI et al., 1991; TASK FORCE, 1996).

A variabilidade da FC (ou intervalo de pulso, IP o mais comumente utilizado) e da PA podem ser representada no domínio do tempo como o desvio padrão e a variância do intervalo R-R do eletrocardiograma, ou picos de PA sistólica (ou diastólica) ou representadas no domínio da frequência, na forma de variância (da FC ou PA), potência espectral total e dos componentes espectrais de alta frequência (*high frequency* ou HF, que corresponde ao componente parassimpático), baixa frequência (*low frequency* ou LF, que representa predominantemente o

componente simpático, podendo incluir um discreto componente vagal) e o componente de muito baixa frequência (*very low frequency* ou VLF, que corresponde a componentes de variação temporal mais lenta do sistema, como as alterações hormonais, de temperatura, variações circadianas, etc). Os intervalos de bandas de frequência que definem os componentes VLF, LF e HF diferem entre os indivíduos, pois dependem da frequência cardíaca basal de cada espécie (ver Quadro 1).

Quadro 1 – Bandas de frequências (Hz) dos componentes espectrais de humanos de ratos mais utilizadas: VLF – *very low frequency*; LF – *low frequency*; HF – *high frequency*.

Bandas de Frequências (Hz)	HUMANOS	RATOS
VLF	<0,03	<0,2
LF	0,03 a 0,15	0,20 a 0,75
HF	0,15 a 0,40	0,75 a 2,8-3,0

Enquanto a análise espectral sobre séries temporais de FC (IP) no repouso e exercício permite inferir os efeitos da OT e/ou de seu bloqueio sobre o controle autonômico do coração isoladamente (vago e simpático), a análise espectral sobre séries temporais simultâneas de PA indica o controle autonômico da circulação como um todo abrangendo os componentes cardíacos e vascular periférico, sem especificar o efeito vascular isoladamente. Uma possibilidade para se avaliar o controle autonômico para os vasos de resistência (inervação essencialmente simpática) seria a análise espectral sobre séries temporais de fluxo sanguíneo periférico. Poucos trabalhos na literatura utilizaram análise espectral para avaliar a variabilidade do fluxo cutâneo (YASUDA et al., 1994; BERNARDI et al., 1997; STEFANOVSKA et al., 1999; ROSSI et al., 2006), cerebral (ZHANG et al., 1998; HAMNER et al., 2004) e muscular esquelético (CEVESE et al., 1995; SILVA et al., 2005). Considerando-se que os componentes espectrais obtidos a partir de séries temporais de fluxo periférico refletem essencialmente o simpático (LF), oscilações mecânicas do

fluxo acopladas a respiração (HF) e alteração hormonal e/ou circadianas sobre os vasos (VLF) a utilização desta análise permitiria inferir sobre os efeitos da OT e/ou seu bloqueio no controle do tônus vasomotor.

CONCLUSÕES

Os dados do presente trabalho, comparando os valores basais e as respostas de FC, PA e fluxo muscular esquelético e inferindo sobre a modulação autonômica destes parâmetros em ratos normotensos e hipertensos, sedentários e treinados na presença e ausência do bloqueio de receptores de OT no NTS/DMV permitiram elucidar um importante mecanismo central de modulação da FC basal e da taquicardia do exercício, mediado pelas projeções OTérgicas do hipotálamo ao complexo solitário vagal e ativo nos indivíduos treinados.

Nossos resultados demonstrando que:

- a liberação de OT endógeno no NTS/DMV determina redução da FC basal e restrição da resposta taquicárdica do exercício por ativação do componente vagal ao coração.
- este mecanismo encontra-se deprimido na hipertensão espontânea, sendo parcialmente restaurado pelo treinamento aeróbico.
- a ativação das projeções OTérgicas não modificam a regulação do tônus vasomotor periférico.
- em ambos os grupos treinados o pré-tratamento do NTS/DMV com OTant bloqueia o efeito “bradicardizante” subsequente à ativação das projeções OTérgicas, com efeito de maior magnitude nos ratos normotensos.

Indicam a eficácia do exercício aeróbico de baixa intensidade em facilitar, via ativação do “drive” OTérgica central, o controle vagal do coração sem interferir com a modulação simpática cardíaca e vasomotora. Indicam ainda a potencialidade do treinamento físico em aumentar (normotensos) e restaurar (hipertensos) o controle vagal do coração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKSELROD, S.; GORDON, D.; UBEL, F. A.; SHANNON, D. C.; BARGER, A. C.; COHEN, R. J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. **Science**, v. 231, n. 4504, p. 220-223, 1981.

AMARAL, S. L.; ZORN, T. M. T.; MICHELINI, L. C. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. **J. Hypertension**, v. 18, n. 11, p. 1563-1572, 2000.

AMARAL, S. L.; SILVEIRA, N. P.; ZORN, T. M. T.; MICHELINI, L. C. Exercise training causes skeletal muscle venular growth and alters hemodynamic responses in spontaneously hypertensive rats. **J. Hypertension**, v. 19, n. 5, p. 931-940, 2001.

BERNADI, L.; HAYOZ, D.; WENZEL, R.; PASSINO, C.; CALCIATI, A.; WEBER, R.; NOLL, G. Synchronous and baroreceptor –sensitive oscillations in skin microcirculation: evidence for central autonomic control. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 273, n. 42, p. II1867-II1878, 1997.

BOOTH, F. W.; THOMASON, D. B. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. **Physiol. Rev.**, v. 71, p. 541-585. 1991.

BRAGA, D. C.; MORI, E.; HIGA, K. T.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Central oxytocin modulates exercise-induced tachycardia. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 278, n. 6, p. R1-R9, 2000.

BRUM, P. C.; SILVA, G. J. J.; MOREIRA, E. D.; IDA, F.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, E. M. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension**, v. 36, p. 1018-1022, 2000.

BUIJS, R. M.; SWAAB, D. F.; DOGTEROM, J.; VAN LEEUWEN, N. F. W. Intra and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. **Cell. Tissue Res.**, v. 186, p. 423-433, 1978.

CEVESE, A.; GRASSO, R.; POLTRONIERI, R.; SCHENA, F. Vascular resistance and arterial pressure low-frequency oscillations in the anesthetized dog. **Am. J. Physiol.**, v. 268, n. 1 (pt 2), p. H7-16, 1995.

CLAUSEN, J. P. Effect of physical training on cardiovascular adjustments to exercise in man. **Physiol. Rev.**, v. 57, p. 779-815, 1977.

CIRIELLO, J.; CALARESU, F. R. Role of paraventricular and supraoptic nuclei in central cardiovascular regulation in the cat. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 239, n. 8, p. R137-R142, 1980.

COOTE, J. H. A role for the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the autonomic control of heart kidney. **Exp. Physiol.**, v. 90, n. 2, p. 169-173, 2004.

DAMPNEY, R. A. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. **Physiol Rev.**, v. 74, n, p. 323-62, 1994.

DEGTYARENKO, A. M.; KAUFMAN, M. P. MLR-induced inhibition of barosensory cells in the NTS. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 289, n. 6, p. H2575-2784, 2005.

DICARLO, E.; BISHOP, V. S. Exercise training attenuates baroreflex regulation of nerve activity in rabbits. **Am. J. Physiol.**, v. 255, n. 4/2, p. H974-H979, 1988.

DICARLO, E.; BISHOP, V. S. Onset of exercise shifts operating point of arterial baroreflex of higher pressures. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 262, p. H303-H307, 1992.

DICARLO, E.; BISHOP, V. S. Daily exercise attenuates the sympathetic nerve response to exercise by enhancing cardiac afferents. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 273, p. H1606-H1610, 1997.

DREIFUSS, L. Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. American college of cardiology cardiovascular technology assessment committee. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 22, p. 948-950, 1993.

DUBOIS-DAUPHIN, M.; RAGGENBASS, M.; WIDMER, H.; TRIBOLLET, E.; DREIFUSS, J. J. Morphological and electrophysiological evidence for postsynaptic localization of functional oxytocin receptors in the rat dorsal motor nucleus of the vagus nerve. **Brain Res.**, v. 575, n. 124-131, 1992.

DUFLOTH, D. L.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Modulation of exercise tachycardia by vasopressin in the nucleus tractus solitarius. **Am. J. Physiol.**, v. 273, p. R1-R6, 1997.

FELIX, J. V. C.; MICHELINI, L. C. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarius. **Hypertension**, v. 50, p. 780-785, 2007.

FRANÇA, T. R. Efeitos da hipertensão e do treinamento físico sobre ajustes funcionais e morfológicos do leito venoso muscular esquelético. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana), ICB, USP, São Paulo, 2007.

FRATTOLA, A.; PARATI, G.; CUSPIDI, C.; ALBINI, F.; MANCIA, G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. **J. Hypertens.**, v. 11, p. 1133-1137, 1993.

GALLO, L. JR.; MACIEL, B. C.; MARIN-NETO, J. A.; MARTINS, L. E. B.; LIMA-FILHO, E. C.; GOLFETTI, R.; CHACON, M. P. T.; FORTI, V. A. M. Control of heart rate during exercise in health and disease. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 28, p. 1179-1184, 1995

GETTMAN, L. R.; POLLOCK, M. L.; DURSTINE, J. L.; WARD, A. AYRES, J.; LINNERTUD, A. C. Physiological responses of men to 1, 3, and 5 day per week training programs. **Res. Quart.**, v. 47, p. 638-646, 1976.

HAMNER, J. W.; COHEN, M. A.; MUKAI, S.; LIPSITZ, L. A.; TAYLOR, J. A. Spectral indices of human cerebral blood flow control: responses to augmented blood pressure oscillations. **J. Physiol.**, v. 559, pt. 3, p. 965-973, 2004.

HIGA, K. T.; MORI, E.; VIANA, F. F.; MORRIS, M.; AND MICHELINI, L. C. Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitary-vagal complex. **Am. J. Physiol.**, v. 282, p. R537-R545, 2002.

HIGA-TANIGUCHI, K. T.; SILVA, F. C. P.; SILVA, H. M. V.; MICHELINI, L. C.; STERN, J. E. Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor)adrenergic innervation in normotensive and hypertensive rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 292, p. R1717-R1727, 2007.

- HILTON, S. M.; SPYER, K. M. Participation of the anterior hypothalamus in the baroreceptor reflex. **J. Physiol. Lond.**, v. 218, n. 2, p. 217-293, 1971.
- JACKSON, K.; SILVA, H. M. V.; ZHANG, W.; MICHELINI, L. C.; STERN, J. E. Exercise training differentially affects intrinsic excitability of autonomic and neuroendocrine neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. **J. Neurophysiol.**, v. 94, p. 3211-3220, 2005.
- JAPUNDZIC, N.; GRICHOIS, M. L.; ZITOUN, P.; LAUDE, D.; ELGHOZI, J. L. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. **J. Autonomic Nervous System**, v. 30, p. 91-100, 1990.
- KALIA, M.; FUXE, K. Rat medulla oblongata. I. Cytoarchitectonic considerations. **J. Comp. Neurol.**, v. 233, n. 3, p. 285-307, 1985.
- KALIA, M.; FUXE, K.; GOLDSTEIN, M. Rat Medulla oblongata. II. Dopaminergic, noradrenergic (A1 and A2) and adrenergic neurons, nerve fibers, and presumptive terminal processes. **J. Comp. Neurol.**, v.233, n. 3, p.308-332, 1985.
- KALIA, M.; FUXE, K.; GOLDSTEIN, M. Rat medulla oblongata. III. Adrenergic (C1 and C2) neurons, nerve fibers and presumptive terminal processes. **J. Comp. Neurol.**, v.233, n. 3, p. 333-349, 1985.
- KRIEGER, E. M.; SALGADO, H. C.; MICHELINI, L. C. Resetting of the baroreceptors. **Int. Rev. Physiol.**, v.26, p. 119-146, 1982.
- KRIEGER, E. M. Neurogenic mechanisms in hypertension: Resetting of the baroreceptors. **Hypertension**, v. 8, suppl. I, p. I7-I14, 1986.
- KRIEGER, E. M.; BRUM, P. C.; NEGRÃO, C.E. Role of arterial baroreceptors during acute and chronic dynamic exercise. **Biol. Res.**, v. 31, p. 273-280, 1998.
- LATERZA, M. C.; MATOS, L. D. N. J.; TROMBETTA, I. C.; BRAGA, A. M. W.; ROVEDA, F.; ALVES, M. J. N. N.; KRIEGER, E. M.; NEGRÃO, C. E.; RONDON, M. U. P. B. Exercise training restore baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. **Hypertension**, v. 49, p. 1298-1306, 2007.
- LUDBROOK, J. Reflex control blood pressure during exercise. **Ann. Ver. Physiol.**, v. 45, p. 155-168, 1983.
- MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, p. 482-492, 1991.
- MARTINS, A. S.; CRESCENZI, A.; STERN, J. E.; BORDIN, S.; MICHELINI, L. C. Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. **Hypertension**, v.46, n. 2, p. 1004-1009, 2005.
- McILVEEN, S. A.; HAYES, S. G.; KAUFMAN, M. P. Both central command and exercise pressor reflex reset carotid sinus baroreflex. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 280, p. H1454-H1463, 2001.
- MELO, R. M.; MARTINHO, E. Jr; MICHELINI, L. C. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR. Wide effects on circulatory profile of nonexercised muscles. **Hypertension**, v. 42, n. 2, p. 851-857, 2003.

MICHELINI, L. C.; BONAGAMBA, L. G. H. Baroreceptor reflex modulation by vasopressin microinjected into the nucleus tractus solitarii of conscious rats. **Hypertension Suppl.**, v. 11, n. I, p. 175-179, 1988.

MICHELINI, L. C. Vasopressin in the nucleus tractus solitarius: a modulator of baroreceptor reflex control of the heart rate. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 27, p. 1017-1032, 1994.

MICHELINI, L. C. Endogenous vasopressin and the central control of heart rate during dynamic exercise. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 31, n. 9, p. 1185-95, 1998

MICHELINI, L. C.; MORRIS, M. Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular response to exercise. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 897, p. 198-211, 1999.

MICHELINI, L. C. Oxytocin in the NTS. A new modulator of cardiovascular control during exercise. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 940, p. 206-20, 2001.

MICHELINI, L. C. The NTS and Integration of Cardiovascular Control During Exercise in Normotensive and Hypertensive Individuals. **Cur. Hypertension Rep.**, v. 9, p. 214- 221, 2007a.

MICHELINI, L. C. Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic pre-autonomic neurons on circulatory control: reflex mechanisms and changes during exercise. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 34, p. 369-376, 2007b.

MICHELINI, L. C. Regulação da pressão arterial: Mecanismos neuro-humorais. In: MELLO-AIRES, M. (Ed.) **Fisiologia**. 3. Ed. São Paulo: Guanabara Koogan S.A., 2007c. p. 571-593

MITCHELL, J. H. Neural control of the circulation during exercise. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 22, p. 141-154, 1990.

MORRIS, M.; CALLAHAN, M. F.; LUCION, A. B Central oxytocin mediates stress-induced tachycardia. **J. Neuroendocrinol.**, v. 7, p. 455-459, 1995.

NARKIEWICZ, K.; MONTANO, N.; COGLIATI, C.; VAN DE BORNE, P. J. H.; DYKEN, M. E.; SOMERS, V. K. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. **Circulation**, v. 98, p. 1071-1077, 1998.

NEGRÃO, C. E.; MOREIRA, E. D.; BRUM, P. C.; DENADAI, M.L. D. R.; KRIEGER, E. M. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise-trained rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 25, p. 1045-1052, 1992.

NEGRÃO, C. E.; IRIGOYEN, M. C.; MORREIRA, E. D.; BRUM, P. C.; FREIRE, P. M.; KRIEGER, E. M. Effect of exercise training on RSNA, baroreflex control, and blood pressure responsiveness. **Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 265, p. R365-R370, 1993.

NILAVER, G. E.; ZIMMERMAN, A.; WITKINS, J.; MICHAELS J.; HOFFMAN, D.; SILVERMAN, A. Magnocellular hypothalamic projection to the lower brain stem and spinal cord of the rat. Immunocytochemical evidence for predominance of the oxytocin-neurophysin system compared to the vasopressin-neurophysin system. **Neuroendocrinol.**, v. 30, p. 150-158, 1980.

PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; GUZZETTI, S.; RIMOLDI, O.; FURLAN, R.; PIZZINELLI, P.; SANDRONE, G.; MALFATTO, G.; DELL'ORTO, S.; PICCALUGA, E.; TURIEL, M.; BASELI, G.;

CERUTTI, S.; MALLIANI, A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circ. Res.**, v. 59, p. 178-193, 1986.

PALATINI, P.; PENZO, M.; RACIOPPA, A.; ZUGNO, E.; GUZZARDI, G.; ANACLERIO, M.; PESSINA, A. C. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. **Arch. Intern. Med.**, v. 152, p. 1855-1860, 1992.

PALKOVITS, M. Neuronal circuits in central baroreceptor mechanism. In: Saito, H.; Parvez, H.; Parvez, S.; Nagatsu, T. (Ed.) **Progress in Hypertension**, VSP Utrecht, v. 1, p. 387-409, 1988.

PAXINOS, G.; WATSON, C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2 ed. **Academic press**, 1986; INC.

PETTY, M. A.; LANG R. E.; UNGER, T.; GANTEN, D. The cardiovascular effects of oxytocin in conscious male rats. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 112, p. 203-210, 1985.

POTTS, J. T. Inhibitory neurotransmission in the nucleus tractus solitarii: implications for baroreflex resetting during exercise. **Exp. Physiol.**, v. 91, n. 1, p. 59-72, 2006.

POMERANZ, B.; MACAULAYM R. J.; CAUDILL, M. A.; KUTS, I.; ADAM, D.; GORDON, D.; KILBORN, K. M.; BARGER, A. C.; SHANNON D. C.; COHEN, R. J.; et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. **Am. J. Physiol.**, v. 248, p. H151-H153, 1985.

RIMOLDI, O.; FURLAN, R.; PAGANI, M. R.; PIAZZA, S.; GUAZZI, M.; PAGANI, M.; MALLIANI, A. Analysis of neural mechanisms accompanying different intensities of dynamic exercise. **Chest**, v. 101, p. 226S-230S, 1992.

ROSSI, M.; SANTORO, G.; MAURIZIO, S.; CARPI, A. Spectral Analysis of Skin Blood flowmotion Before and After Exercise in Healthy Trained and in Sedentary Subjects. **Int. J. Sports. Med.**, v. 27, n. 7, p. 540-545, 2006.

ROWELL, L. B. Reflex control of the circulation during exercises. **Int. J. Sports Med. Suppl.**, v. 13, n. I, p. S25-S27, 1992.

ROWELL, L. B.; O'LEARY, D. S. Reflex control of the circulation during exercises: chemoreflexes and mechanoreflexes. **J. Appl. Physiol.**, v. 69, p. 407-418, 1990.

RUSHMER, R. F. Cardiovascular dynamics. **W. B. Saunders**, Philadelphia, 1970.

RUSS, R. D.; WALKER B. R. Oxytocin augments baroreflex bradycardia in conscious rats. **Peptides**, v. 15, n. 5, p. 907-907, 1994.

SANDERCOCK, G. R. H.; BRODIE, D. A. The use of heart rate variability measures to assess autonomic control during exercise. **Scand. J. Med. Sci. Sports**, v. 16, p. 302-313, 2006.

SAWCHENKO, P. E.; SWANSON, L. W. Central noradrenergic pathways for the integration of hypothalamic neuroendocrine and autonomic responses. **Science**, v. 214, n. 4521, p. 685-687. 1981.

SAWCHENKO, P. E.; SWANSON, L. W. Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. **J. Comp. Neuro.**, v. 205, p. 260-272, 1982.

SCHEUER, J.; TIPTON, C. M. Cardiovascular adaptations to physical training. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 39, p. 221-251, 1977.

SILVA, G. J.; BRUM, P. C.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, E. M. Acute and chronic effects of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension.**, v. 30, p. 714-719, 1997.

SILVA, H. M. V. Flutuações do tônus autonômico ao coração e vasos durante exercício em ratos normotensos e hipertensos sedentários e treinados: Modulação por projeções vasopressinérgicas e catecolaminérgicas centrais. 100 f., Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) ICB, USP, São Paulo, 2005.

SOFRONIEW, M. V. Projections from vasopressin, oxytocin and neurophysin neurons to neural target in the rat and human. **J. Histochem. Cytochem.**, v. 28, p. 475-478, 1980.

STAUSS, H. M. IDENTIFICATION OF BLOOD PRESSURE CONTROL MECHANISMS BY POWER SPECTRAL ANALYSIS. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 34, p. 362-368, 2007.

STEBBINS, C. L.; ORTIZ-ACEVEDO, A. The exercise pressure reflex is attenuated by intrathecal oxytocin. **Am. J. Physiol.**, v. 267, p. R909-R915, 1994.

STEFANOVSKA, A.; BRACIC, M.; KVERNMO, K. Wavelet analysis of oscillations in the Peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, v. 46, p. 1230-1239, 1999.

TASKFORCE. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. **Cir.**, v. 93, p.1043-1065, 1996.

USHIZIMA, M. R. Desenvolvimento de ferramentas para análise de sinais biológicos nos domínios tempo, frequência e frequência-tempo: Aplicação ao estudo da regulação da pressão arterial, Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica), Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação, UNICAMP, São Paulo, 2000.

VAN GIEERSBERGEN, P. L. M.; PALKOVINTS M.; DE JONG W. Involvement of neurotransmitters in the nucleus tractus solitarius in cardiovascular regulation. **Physiol. Rev.**, v. 72, p. 789-824, 1992.

VAN VLIET, B. H.; HU, L.; SCOTT, T.; CHAFE, L.; MONTANI, J. P. Cardiac hypertrophy and telemetered blood pressure 6 wk after baroreceptor denervation in normotensive rats. **Am. J. Physiol.**, v. 271, p. R1759-R1769, 1996.

WALDROP, T. G.; ELDRIDGE, F. L.; IWAMOTO, G. A.; MITCHELL, J. H. Central neural control of respiration and circulation during exercise. In ROWELL, L. B.; SHEPHERD, J.T. (Ed.) **Handbook of Physiology, section 12, Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems**. New York: Oxford University, 1996, p. 33-380.

WILLIAMSON, J. W.; FADEL, P. J.; MITCHELL, J. H. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. **Exp. Physiol.**, v. 91, p.51-58, 2006.

WOLF, M. M.; VARIGOS, G.A.; HUNT, D.; SLOMAN, J. G. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. **Med. J. Aust.**, v. 2, n.2, p. 52-53, 1978.

YASUDA, Y.; YOSHIZAWA, M.; NISHINO, H. Effects of Exercise Intensity on the Spectral Properties of Skin Blood Flow. **Jap. J. Physiol.**, v. 44, p. 533-546, 1994.

ZHANG, R.; ZUCKERMAN, J. H.; LEVINE, B. J. Deterioration of cerebral autoregulation during orthostatic stress: insights from frequency domain. **J. Appl. Physiol.**, v. 85, n. 3, p. 1113-1122, 1998.