

Controle reflexo da pressão arterial: qual o papel da ocitocina como neurotransmissor autônomo?

Blood pressure reflex control: what is oxytocin role as an autonomic neurotransmitter?

Vitor Ulisses de Melo¹, Larissa Resende Oliveira¹, Rayssa Rizério Moura Saldanha², Mylena Maria Salgueiro Santana³, Valter Joviniano de Santana-Filho^{4*}

¹ Mestre em Ciências Fisiológicas. UFS; ² Doutorado do Programa de Pós-Graduação Ciências Fisiológicas. UFS; ³ Acadêmica do Curso de Farmácia. UFS; ⁴ Bacharel em Fisioterapia. UFS; ⁴ Professor Adjunto do Departamento de Fisioterapia. UFS

Resumo

Objetivo: Contextualizar a relação entre os mecanismos reflexos de controle da pressão arterial e a ocitocina como neuromodulador autônomo. **Metodologia:** Foi realizada uma busca sistemática por artigos nas bases de dados PubMed, Scielo e Lilacs, através dos descritores ocitocina associado a barorreflexo, quimiorreflexo e pressão arterial. A busca também foi realizada no idioma inglês. **Resultados:** Foram selecionados 47 artigos para a discussão. **Conclusão:** A ocitocina é crucial para a manutenção dos níveis pressóricos tanto em repouso quanto em situações de estresse. Diminuição da atividade da via ocitocinérgica está relacionada com comorbidades que afetam o sistema cardiorrespiratório, entretanto o treinamento físico é capaz de promover a recuperação desta via, dependente do barorreflexo e quimiorreflexo.

Palavras-chave: Ocitocina. Pressão Arterial. Barorreflexo.

Abstract

Aim: Contextualize the mechanisms of blood pressure reflex control and the oxytocin role as an autonomic neuromodulator. **Methodology:** Was performed a systematic search of articles in PubMed, Scielo and Lilacs databases, were used as descriptors oxytocin associated with baroreflex, chemoreflex, blood pressure and arterial pressure. The search for articles also was performed with descriptors in Portuguese language. **Results:** Were selected 47 articles for discussion. **Conclusion:** Oxytocin is crucial for maintenance of pressure level in the rest and stressful situations. Reduction in oxytocinergic pathway activity is related with comorbidity states, however exercise training is able to recovery this pathway dependent of baroreflex and chemoreflex.

Keywords: Oxytocin. Arterial Pressure. Baroreflex.

INTRODUÇÃO

A pressão arterial (PA) é uma das variáveis fisiológicas que necessita ser finamente controlada, para isso existem mecanismos fisiológicos neurais e endócrinos capazes de manter a homeostase dos níveis pressóricos a curto, médio e longo prazo.

Dentre os hormônios que atuam nessa função encontra-se a Ocitocina (OT). Este peptídeo é classicamente estudado pela grande importância na função reprodutora, no entanto, a literatura científica relata que a OT liberada na circulação promove ajustes hidroeletrólitos e cardiovasculares aumentando a natriurese, diminuindo a força de contração e frequência cardíaca (FC) (CHAN; SAWYER, 1962; COSTA-E-SOUSA et al., 2005; HAANWINCKEL et al., 1995).

Na década de 1990 surgiram trabalhos sugerindo a relevância da OT não somente como hormônio, mas também como neurotransmissor. O Núcleo Paraventricular do Hipotálamo (PVN) é uma das principais regiões produtoras

de OT e possui projeções para a neuro-hipófise, onde a OT é liberada como hormônio. Além disso, esse núcleo apresenta sinapses diretas com subnúcleos bulbares que controlam reflexamente a PA (BUIJS, 1978; MICHELINI; MORRIS, 1999; RUSS; WALKER, 1994).

O barorreflexo e quimiorreflexo possuem ação reflexa que regulam a PA. Formados por receptores localizados nas artérias aorta e carótidas, esses mecanismos possuem aferências projetadas para o Bulbo, o qual funciona como um “centro de integração” das repostas cardiovasculares, e também recebe projeções ocitocinérgicas. De forma interessante, o exercício físico promove alteração na plasticidade de neurônios ocitocinérgicos, mas essa resposta é abolida na ausência da ativação de baro e quimiorreceptores (BUIJS, 1978; CAVALLERI et al., 2011; CRUZ et al., 2013).

Desta forma, o objetivo deste trabalho é contextualizar como atuam os mecanismos neurais de controle da PA e a forma como a OT age na regulação pressórica por essas vias. Ademais, esclarecer qual a relação com diferentes doenças cardiorrespiratórias e como, experimentalmente, o exercício físico pode atuar no processo de recuperação da ação ocitocinérgica.

Correspondente/Corresponding: * Valter Joviniano de Santana-Filho – Departamento de Fisioterapia Universidade Federal de Sergipe Rod. Marechal Rondon, s/n São Cristóvão, SE, Brasil 49100-000 – Tel: (79) 21056827 – E-mail: vjvf@infonet.com.br

METODOLOGIA

Foi realizada busca por artigos nas bases de dados Medline (via PubMed), Scielo e Lilacs. O descritor ocitocina foi associado através de operador booleano "AND" com os descritores pressão arterial, barorreflexo e quimiorreflexo. Da mesma forma, foi realizada a busca com os descritores traduzidos para língua inglesa "Oxytocin", "blood pressure", "arterial pressure", "baroreflex" e "chemoreflex". Foram incluídos artigos acerca de aspectos anatômicos e fisiológicos das vias neurais clássicas do controle pressórico, bem como trabalhos que dissertavam sobre o papel neuromodulador da ocitocina no controle reflexo da PA, desta forma, foram excluídos os trabalhos acerca da função endócrina ocitocinérgica sobre o sistema cardiovascular ou relativos a outros sistemas orgânicos.

RESULTADOS

Após a busca, foi obtido um total de 47 publicações, sendo 38 selecionados para explanação dos mecanismos reflexos, vias bulbares e suprabulbar do controle da PA e 9 artigos para a discussão sobre a ação neuromoduladora ocitocinérgica cardiovascular.

DISCUSSÃO

Controle reflexo da pressão arterial

A manutenção adequada dos níveis de PA é essencial para que haja a perfusão sanguínea ideal para os tecidos, sendo resultante da relação entre débito cardíaco e resistência vascular periférica, para isso, variáveis como volume de ejeção sistólico, volume sanguíneo, capacitância vascular, retorno venoso e resistência periférica total devem ser finamente controlados.

A regulação a curto e médio prazo da PA é realizada por elementos neuro-humorais mediados por receptores que, de forma reflexa, são capazes de tamponar as variações pressóricas, além de atuar na liberação de substâncias vasoativas. Dentre esses mecanismos estão o barorreflexo e quimiorreflexo (CHALMERS; PILOWSKY, 1991; DAMPNEY, 1994).

O barorreflexo consiste em uma porção aferente que envia informações relacionadas às alterações da PA para o sistema nervoso central, o qual, por sua vez, integra essas informações e, por meio de vias eferentes autonômicas (simpática e parassimpática), promove ajustes na PA (CHAPLEAU; ABBOD, 2001).

O componente simpático do sistema nervoso autônomo (SNA) é o principal determinante do tono vasomotor, atuando diretamente na resistência periférica. Entretanto, a atividade cardíaca é modulada por ambas as divisões, simpática e parassimpática do SNA. Assim, a ação simpática, por meio da noradrenalina, promove vasoconstrição periférica e respostas inotrópicas e cronotrópicas positivas do coração (CHAPLEAU; ABBOD, 2001; KIRCHHEIM, 1976).

A ação parassimpática sobre o sistema cardiocirculatório se expressa, fundamentalmente, por meio de

seu mediador químico acetilcolina, o qual promove uma resposta cronotrópica negativa e também, embora menos expressiva, uma resposta inotrópica negativa (BROWN, 1980; KIRCHHEIM, 1976).

Desta forma, ao serem ativados por um aumento da PA, os barorreceptores induzem diminuição da atividade simpática para o coração e vasos, aumento da atividade vagal cardíaca, promovendo uma redução da FC, da resistência periférica total e, também, do débito cardíaco contribuindo para o retorno da PA aos níveis normais. Por outro lado, uma queda na PA promove redução da atividade dos barorreceptores, a qual induz aumento da atividade simpática para o coração e vasos, e redução da atividade vagal cardíaca, para que a PA retorne aos níveis normais (SHEPHERD; VANHOUTTE, 1979).

Outro grupo de receptores que possuem células capazes de detectar variações químicas no sangue é denominado quimiorreceptores. Presentes nos corpúsculos aórticos e seios carotídeos, respondem principalmente a variações da pressão parcial de oxigênio, gás carbônico e alterações no pH.

Estudos clássicos mostram que a passagem de sangue pelos quimiorreceptores em animal com hipoventilação provoca aumento da resposta ventilatória. Ademais, a ativação desses receptores por meio da administração endovenosa de cianeto ou por isquemia evoca resposta hipertensiva, taquipnéia e vasoconstrição, demonstrando que o quimiorreflexo também atua sobre a regulação da PA (BERNTHAL, 1937; DALY; HAZZLEDINE; HOWE, 1965; WINDER; BERNTHAL; WEEKS, 1938).

As aferências de quimiorreceptores e barorreceptores se unem compondo o nervo do seio carotídeo, e se projetam ao centro de integração no sistema nervoso central de onde partem respostas neurais ventilatórias e pressóricas (CHAPLEAU et al., 1995; M K SUN, 1991; ZOCCAL et al., 2014).

Centros bulbares de controle cardiovascular

O núcleo do trato solitário (NTS) encontra-se na região dorsal do bulbo e tem papel crucial como centro integrador ao receber as projeções aferentes provenientes das terminações nervosas químio e baroreceptoras. A ativação dos receptores propagam potenciais de ação que ativam o NTS desencadeando diversas respostas autonômicas (ANDRESEN; KUNZE, 1994).

A ação parassimpática cardíaca se inicia a partir de projeções glutamatérgicas (excitatórias) do NTS para neurônios pré-ganglionares do núcleo dorsal motor do vago (DMV) e núcleo ambíguo (NA) que se dirigem ao coração e, por meio da liberação de acetilcolina, provocam redução da frequência e força de contração (GEIS; WURSTER, 1980; MACHADO; BRODY, 1988).

Por outro lado, o controle simpático cardiocirculatório é disparado por uma via alternativa que se inicia por projeções glutamatérgicas destinadas ao núcleo caudal ventrolateral do bulbo (CVL), que por sua vez age sobre o núcleo rostral ventrolateral do bulbo (RVL) por neu-

rônios GABAérgicos (inibitórios) modulando a liberação de acetilcolina em neurônios pré-ganglionares da cadeia simpática. Quando ativados, estes neurônios evocam elevação da força de contração e frequência cardíaca, além de aumento da resistência vascular periférica através da via adrenérgica (BLESSING, 1988; GORDON, 1987; JESKE; REIS; MILNER, 1995).

Vale ressaltar que as duas vias (simpática e parassimpática) atuam de forma coordenadas de acordo com o nível de disparos dos receptores que ocorrem com as variações de pressão. Em outras palavras, o aumento da PA estimula a resposta parassimpática, em contrapartida, a redução da PA eleva a ação simpática.

Centro suprabulbar de controle cardiovascular

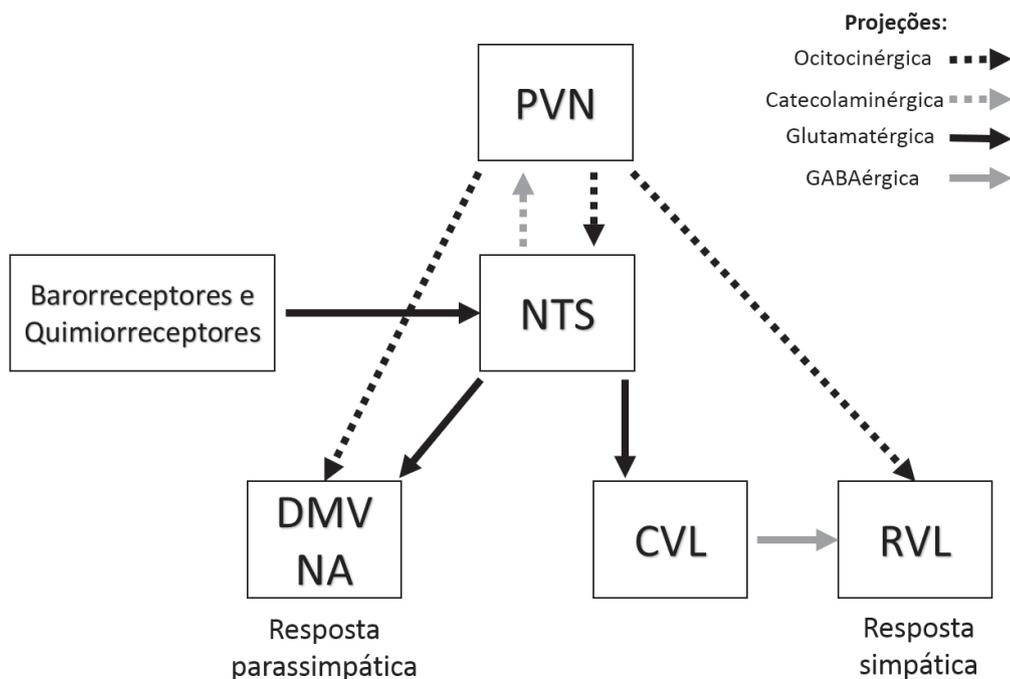
Como discutido no tópico anterior, o NTS recebe aferências originadas nos receptores arteriais e emite projeções para diversas outras áreas bulbares que atuam

no controle autonômico cardiorrespiratório. Além disso, fibras excitatórias do NTS também se projetam para áreas suprabulbares que modulam essas funções, dentre elas o PVN (DAMPNEY, 1994; SAWCHENKO; SWANSON, 1982).

O PVN é formado por neurônios magnocelulares e parvocelulares que sintetizam OT e vasopressina (AVP) e fazem conexão com a neuro-hipófise, núcleos bulbares e medula espinhal (BUIJS, 1978).

As projeções do NTS para o PVN são monossinápticas e caracterizadas por neurônios catecolaminérgicos e, de maneira recíproca, partem do PVN neurônios parvocelulares pré-autonômicos ocitocinérgicos dos subnúcleos dorsal cap, ventromedial e posterior em direção ao NTS, RVL, NA, DMV e medula espinhal que modulam a ação do sistema nervoso autônomo (BUIJS, 1978; CRUZ et al., 2013; GEERLING et al., 2010; KALIA; FUXE; GOLDSTEIN, 1985).

Figura 1- Representação esquemática das vias bulbares e suprabulbar de controle da pressão arterial. Núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), Núcleo do trato solitário (NTS), Núcleo dorsal motor do vago (DMV), Núcleo ambíguo (NA), Núcleo caudal ventrolateral (CVL), Núcleo rostral ventrolateral (RVL)



A Ocitocina como modulador do controle autonômico da pressão arterial

A OT é um peptídeo com função endócrina e neuromoduladora produzido no PVN. Classicamente é conhecido pela participação no processo de parto e ejeção de leite, sendo essencial para o fenômeno reprodutivo (IVELL; RUSSELL, 1996; LOHMEIER, 2003).

Nos últimos anos diversos trabalhos tem demonstrado o papel da OT na regulação do sistema cardiovascular através de atuação direta no coração (redução da frequência e força de contração) e vasos sanguíneos (vasodila-

ção dependente de óxido nítrico) (COSTA-E-SOUSA et al., 2005; KATUSIC; SHEPHERD; VANHOUTTE, 1986; SUZUKI et al., 1992). Entretanto, mais recentemente tem se evidenciado a OT como neurotransmissor regulador do sistema nervoso autônomo cardiovascular, principalmente frente a um estímulo que cause desequilíbrio na homeostase.

Em estudo realizado em ratos submetidos ao protocolo de estresse por jato de ar observou-se que animais que receberam microinjeção intracerebroventricular de antagonista de receptor para OT atingem maiores valores de PA e FC durante o procedimento (WSOL et al., 2008).

Outro trabalho demonstrou experimentalmente que a microinjeção de OT diretamente no NTS aumenta a sensibilidade do barorreflexo, facilitando a resposta de bradicardia frente ao aumento pressórico. Em oposição, a administração de OT na medula espinhal evoca uma resposta taquicárdica, sugerindo que a OT cause diferentes respostas dependentes da área de controle do sistema nervoso autônomo em que atua (HIGA et al., 2002; YANG; HAN; COOTE, 2009).

Além dos efeitos sobre a PA, também ocorre ação sobre os centros de controle respiratório. Neurônios parvocelulares do PVN se projetam para o complexo pré-Botzinger situado na porção ventrorostral do bulbo. A estimulação do PVN através do antagonismo de receptores GABA promove aumento da FC, PA e frequência respiratória, todavia, quando é realizado o antagonismo de receptores para OT no complexo pré-Botzinger essa resposta é diminuída (MACK et al., 2007).

Diversas doenças podem estar envolvidas com anormalidades na via ocitocinérgica do controle cardiorrespiratório. Lesão de neurônios do PVN ou antagonismo de receptores de OT induzem obesidade em ratos, de modo contrário, o agonismo desses receptores diminui a ingestão alimentar. A obesidade torna os indivíduos mais suscetíveis a hipertensão, hipoventilação e apneia obstrutiva do sono, doenças relacionadas com deficiência na função do barorreflexo e hipersensibilização do quimiorreflexo (ARLETTI; BENELLI; BERTOLINI, 1990; BENELLI; BERTOLINI; ARLETTI, 1991; BRISTOW et al., 1969; LEIBOWITZ; HAMMER; CHANG, 1981; MOLKOV et al., 2011; OLSON et al., 1991; OLSON; ZWILLICH, 2005).

Estudo com ratos espontaneamente hipertensos mostra que há menor quantidade de receptores para OT expressos no PVN, enquanto que a indução para expressão de maior quantidade desses receptores no mesmo núcleo promove aumento na sensibilidade do barorreflexo e melhora o tamponamento das variações da PA (LOZIC et al., 2014; MARTINS et al., 2005).

O exercício físico tem sido recomendado como prevenção e tratamento de diversas doenças crônicas e possui efeitos cardiovasculares imediatos e de longo prazo diretamente ligados a ação ocitocinérgica. O treinamento físico aeróbico promove aumento da plasticidade de neurônios ocitocinérgicos em subnúcleos pré-autonômicos do PVN (Posterior, Ventromedial e Dorsal Cap) e apresentam forte correlação com a bradicardia de repouso presente após o período de treino em animais normotensos e hipertensos (CAVALLERI et al., 2011; CRUZ et al., 2013).

Em ratos treinados, quando administrado antagonista para receptores de OT previamente ao exercício, ocorre taquicardia exacerbada durante a realização da atividade. É interessante ressaltar que a denervação sino-aórtica e do corpo carotídeo (inervações referentes a baro e quimiorreceptores) anteriormente ao treinamento abole o aumento do número de neurônios produtores de ocitocina. Este fato mostra que as adaptações benéficas do exercício ao sistema cardiovascular e respiratório ocorrem por meio

da via ocitocinérgica, sendo dependente da sinalização do barorreflexo e quimiorreflexo (CAVALLERI et al., 2011; CRUZ et al., 2013; HIGA-TANIGUCHI; FELIX; MICHELINI, 2009).

CONCLUSÃO

Para a manutenção da perfusão sanguínea é necessário que o nível de pressão arterial esteja adequado, para isto, mecanismos de controle reflexo batimento a batimento e por meio de variações bioquímicas sanguíneas sinalizam quais as respostas autonômicas necessárias para que ocorra a devida homeostase pressórica. A ocitocina é um dos responsáveis por esta ação, e a deficiência na via ocitocinérgica que participa da modulação do controle autonômico está relacionada com comorbidades que afetam o sistema cardiorrespiratório. Ademais, o exercício físico tem se mostrado eficiente para a restauração desse sistema.

REFERÊNCIAS

- ANDRESEN, M. C.; KUNZE, D. L. Nucleus Tractus Solitarius—Gateway to Neural Circulatory Control. *Ann. rev. physiol.*, Palo Alto, v. 56, n. 1, p. 93-116, 1994.
- ARLETTI, R.; BENELLI, A.; BERTOLINI, A. Oxytocin inhibits food and fluid intake in rats. *Physiol. Behav.*, Elmsford, v. 48, n. 6, p. 825-830, 1990.
- BENELLI, A.; BERTOLINI, A.; ARLETTI, R. Oxytocin-induced inhibition of feeding and drinking: no sexual dimorphism in rats. *Neuropeptides*, Edinburgh, v. 20, n. 1, p. 57-62, 1991.
- BERNTHAL, T. Chemo-Reflex Control of Vascular Reactions Through the Carotid Body. *Am. j. physiol.*, Bethesda, v. 121, n. 1, p. 1-20, 1937.
- BLESSING, W. W. Depressor neurons in rabbit caudal medulla act via GABA receptors in rostral medulla. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v. 254, n. 4, p. H686-692, 1988.
- BRISTOW, J. D. et al. Diminished Baroreflex Sensitivity in High Blood Pressure. *Circulation*, Dallas, v. 39, n. 1, p. 48-54, 1969.
- BROWN, A. M. Receptors under pressure. An update on baroreceptors. *Circ. res.*, Dallas, v. 46, n. 1, p. 1-10, 1980.
- BUIJS, R. M. Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. Pathways to the limbic system, medulla oblongata and spinal cord. *Cell tissue res.*, Berlin, v. 192, n. 3, p. 423-435, 1978.
- CAVALLERI, M. T. et al. Afferent signaling drives oxytocinergic preautonomic neurons and mediates training-induced plasticity. *Am. j. physiol. regul. integr. comp. physiol.*, Bethesda, v. 301, n. 4, p. R958-966, 2011.
- CHALMERS, J.; PILOWSKY, P. Brainstem and bulbospinal neurotransmitter systems in the control of blood pressure. *J. hypertens.*, London, v. 9, n. 8, p. 675-694, 1991.
- CHAN, W. Y.; SAWYER, W. H. Natriuresis in Conscious Dogs during Arginine Vasopressin Infusion and after Oxytocin Injection. *Exp. biol. med.*, Basel, v. 110, n. 4, p. 697-699, 1962.
- CHAPLEAU, M. W. et al. Structural versus functional modulation of the arterial baroreflex. *Hypertension*, Dallas, v. 26, n. 2, p. 341-347, 1995.
- CHAPLEAU, M. W.; ABBOUD, F. M. Neuro-cardiovascular regulation: from molecules to man. Introduction. *Ann. N. Y. Acad. sci., New York*, v. 940, p. xiii-xxii, 2001.
- COSTA-E-SOUSA, R. H. et al. Cardiac effects of oxytocin: is there a role for this peptide in cardiovascular homeostasis? *Regul. pept.*, Amsterdam, v. 132, n. 1-3, p. 107-112, 2005.

15. CRUZ, J. C. *et al.* Peripheral chemoreceptors mediate training-induced plasticity in paraventricular nucleus pre-autonomic oxytocinergic neurons. **Exp. physiol.**, Cambridge, v. 98, n. 2, p. 386-396, 2013.
16. DALY, M. DE B.; HAZZLEDINE, J. L.; HOWE, A. Reflex respiratory and peripheral vascular responses to stimulation of the isolated perfused aortic arch chemoreceptors of the dog. **J. physiol**, London, v. 177, n. 2, p. 300-322, 1965.
17. DAMPNEY, R. A. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. **Physiol. rev.**, Bethesda, v. 74, n. 2, p. 323-364, 1994.
18. GEERLING, J. C. *et al.* Paraventricular hypothalamic nucleus: axonal projections to the brainstem. **J. comp. neurol.**, New York, v. 518, n. 9, p. 1460-1499, 2010.
19. GEIS, G. S.; WURSTER, R. D. Cardiac responses during stimulation of the dorsal motor nucleus and nucleus ambiguus in the cat. **Circ Res.**, Dallas, v. 46, n. 5, p. 606-611, 1980.
20. GORDON, F. J. Aortic baroreceptor reflexes are mediated by NMDA receptors in caudal ventrolateral medulla. **Am. j. physiology**, Bethesda, v. 252, n. 3, p. R628-633, 1987.
21. HAANWINCKEL, M. A. *et al.* Oxytocin mediates atrial natriuretic peptide release and natriuresis after volume expansion in the rat. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, Washington, v. 92, n. 17, p. 7902-7906, 1995.
22. HIGA, K. T. *et al.* Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitary-vagal complex. **Am. j. physiol, regul. integr. comp. physiol.**, Bethesda, v. 282, n. 2, p. R537-545, 2002.
23. HIGA-TANIGUCHI, K. T.; FELIX, J. V. C.; MICHELINI, L. C. Brainstem oxytocinergic modulation of heart rate control in rats: effects of hypertension and exercise training. **Exp. Physiol.**, Cambridge, v. 94, n. 11, p. 1103-1113, 2009.
24. IVELL, R.; RUSSELL, J. A. Oxytocin: cellular and molecular approaches in medicine and research. **Rev. reprod.**, Colchester, v. 1, n. 1, p. 13-18, 1996.
25. JESKE, I.; REIS, D. J.; MILNER, T. A. Neurons in the barosensory area of the caudal ventrolateral medulla project monosynaptically on to sympathoexcitatory bulbospinal neurons in the rostral ventrolateral medulla. **Neuroscience**, v. 65, n. 2, p. 343-353, 1995.
26. 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.**, New York, v. 233, n. 3, p. 308-332, 1985.
27. KATUSIC, Z. S.; SHEPHERD, J. T.; VANHOUTTE, P. M. Oxytocin causes endothelium-dependent relaxations of canine basilar arteries by activating V1-vasopressinergic receptors. **J. pharmacol. exp. ther.**, Baltimore, v. 236, n. 1, p. 166-170, 1986.
28. KIRCHHEIM, H. R. Systemic arterial baroreceptor reflexes. **Physiol. Rev.**, Bethesda, v. 56, n. 1, p. 100-177, 1976.
29. LEIBOWITZ, S. F.; HAMMER, N. J.; CHANG, K. Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat. **Physiology & Behavior**, v. 27, n. 6, p. 1031-1040, 1981.
30. LOHMEIER, T. E. Neurohypophysial hormones. **Am. j. physiol, regul. integr. comp. physiol.**, Bethesda, v. 285, n. 4, p. R715-717, 2003.
31. LOZIĆ, M. *et al.* Overexpression of oxytocin receptors in the hypothalamic PVN increases baroreceptor reflex sensitivity and buffers BP variability in conscious rats. **British j. pharmacol.**, London, v. 171, n. 19, p. 4385-4398, 2014.
32. MACHADO, B. H.; BRODY, M. J. Role of the nucleus ambiguus in the regulation of heart rate and arterial pressure. **Hypertension**, Dallas, v. 11, n. 6, p. 602-607, 1988.
33. MACK, S. O. *et al.* Stimulation of the hypothalamic paraventricular nucleus modulates cardiorespiratory responses via oxytocinergic innervation of neurons in pre-Bötzing complex. **J. appl. physiol.**, Washington, v. 102, n. 1, p. 189-199, 2007.
34. MARTINS, A. S. *et al.* Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. **Hypertension**, Dallas, v. 46, n. 4, p. 1004-1009, 2005.
35. MICHELINI, L. C.; MORRIS, M. Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise. **Ann. N. Y. Acad. sci**, New York, v. 897, p. 198-211, 1999.
36. M K SUN, K. M. S. Responses of rostroventrolateral medulla spinal vasomotor neurones to chemoreceptor stimulation in rats. **J. autonomic nervous system**, v. 33, n. 1, p. 79-84, 1991.
37. MOLKOV, Y. I. *et al.* Intermittent hypoxia-induced sensitization of central chemoreceptors contributes to sympathetic nerve activity during late expiration in rats. **J. neurophysiol.**, Bethesda, v. 105, n. 6, p. 3080-3091, 2011.
38. OLSON, A. L.; ZWILLICH, C. The obesity hypoventilation syndrome. **Am. J. Med**, New York, v. 118, n. 9, p. 948-956, 2005.
39. OLSON, B. R. *et al.* Oxytocin and an oxytocin agonist administered centrally decrease food intake in rats. **Peptides**, New York, v. 12, n. 1, p. 113-118, 1991.
40. RUSS, R. D.; WALKER, B. R. Oxytocin augments baroreflex bradycardia in conscious rats. **Peptides**, New York, v. 15, n. 5, p. 907-912, 1994.
41. 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. neurol.**, New York, v. 205, n. 3, p. 260-272, 1982.
42. SHEPHERD, J. T.; VANHOUTTE, P. M. **The Human Cardiovascular System: facts and concepts.** [S.l.]: Raven Press, 1979.
43. SUZUKI, Y. *et al.* Effects of vasopressin and oxytocin on canine cerebral circulation in vivo. **J. Neurosurg.**, Baltimore, v. 77, n. 3, p. 424-431, 1992.
44. WINDER, C. V.; BERNTHAL, T.; WEEKS, W. F. Reflex Hyperpnea and Vasoconstriction Due to Ischemic Excitation of the Carotid Body. **Am. j. physiol.**, Bethesda, v. 124, n. 1, p. 238-245, 1938.
45. WSOL, A. *et al.* Oxytocin in the cardiovascular responses to stress. **J. physiol. pharmacol.**, Krakow, v. 59, supl. 8, p. 123-127, 2008.
46. YANG, Z.; HAN, D.; COOTE, J. H. Cardiac sympatho-excitatory action of PVN-spinal oxytocin neurones. **Auton. neurosci.**, New York, v. 147, n. 1-2, p. 80-85, 2009.
47. ZOCCAL, D. B. *et al.* The nucleus of the solitary tract and the coordination of respiratory and sympathetic activities. **Front. Physiol.**, [s.l.], v. 5, p. 238, 2014.

Submetido em: 25/03/2015

Aceito em: 10/03/2016