



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

LORRANY DA ROSA SANTOS

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO INTRANASAL DE
OCITOCINA NOS INDICADORES HEMODINÂMICOS E
AUTONÔMICOS PÓS-EXERCÍCIO EM ATLETAS DE
POWERLIFTING PARALÍMPICO**

SÃO CRISTÓVÃO

2026

LORRANY DA ROSA SANTOS

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO INTRANASAL DE
OCITOCINA NOS INDICADORES HEMODINÂMICOS E
AUTONÔMICOS PÓS-EXERCÍCIO EM ATLETAS DE
POWERLIFTING PARALÍMPICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Doutor (a) em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Felipe José Aida Martins

SÃO CRISTÓVÃO

2026

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Santos, Lorrany da Rosa

S237e Efeitos da suplementação intranasal de ocitocina nos indicadores hemodinâmicos e autonômicos pós-exercício em atletas de *powerlifting* paralímpico / Lorrany da Rosa Santos ; orientador Felipe José Aidar Martins. – São Cristóvão, SE, 2026.

116 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal de Sergipe, 2026.

1. Ocitocina. 2. Administração intranasal. 3. Hemodinâmica - Indicadores. 4. Atletas com deficiência. 5. Exercícios físicos. I. Martins, Felipe José Aidar, orient. II. Título.

CDU 612.146:796-056.26

LORRANY DA ROSA SANTOS

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO INTRANASAL DE
OCITOCINA NOS INDICADORES HEMODINÂMICOS E
AUTONÔMICOS PÓS-EXERCÍCIO EM ATLETAS DE
POWERLIFTING PARALÍMPICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Doutor(a) em Ciências Fisiológicas.

Aprovada em: 24 de fevereiro de 2026

Orientador: Prof. Dr. Felipe José Aidar Martins

1º Examinador: Prof. Dr. Jymmys Lopes dos Santos

2º Examinador: Prof. Dr. Luiz André Santos Silva

3º Examinador: Prof. Dr. Marcelo de Aquino Rezende

4º Examinador: Prof. Dr. Jéssica Denielle Matos dos Santos

Dedico esta tese à Deus Pai Todo Poderoso, que me sustentou até aqui, aos meus pais (M^a de Lourdes e José Barbosa), irmãos (Adriana e Bruno), sobrinhos, afilhados e especialmente ao meu esposo (Thiago), os maiores amores da vida. Sem vocês eu nada seria.

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, fonte de toda força, sabedoria e sustento, agradeço por ter me conduzido e fortalecido em cada etapa desta caminhada, especialmente nos momentos em que a fé precisou ser maior do que a dúvida para que eu continuasse a seguir. A construção desta tese foi marcada por desafios intensos, não apenas de ordem científica, mas também mental, emocional e humana. Houve momentos de incerteza, exaustão e silêncio, nos quais seguir adiante exigiu mais do que esforço intelectual. Nesse percurso, a fé foi sustento. Por isso, agradeço primeiramente a Deus, que me fortaleceu quando as forças pareciam insuficientes, concedendo equilíbrio, esperança e a coragem necessária para permanecer, mesmo diante das maiores adversidades que já imaginei passar nessa vida. Foram alguns anos de lutas travadas, e de medos constantes, mas a fé Nele, me fazia perseverar, mesmo aos trancos e barrancos.

Aos meus pais, **Maria de Lourdes e José Barbosa**, expresso minha mais profunda gratidão. Vocês foram base, abrigo e exemplo. Mesmo sem compreenderem plenamente cada etapa desse caminho acadêmico, nunca faltaram incentivo, amor e presença. Vocês mesmo privados de muitas oportunidades de estudo, transformaram a própria limitação em impulso para que os filhos pudessem ir além. Se a vida lhes restringiu caminhos, vocês decidiram ampliar os nossos. Fizeram da educação um legado, uma herança construída não com bens materiais, mas com esforço diário, renúncias silenciosas e uma fé inabalável no poder do conhecimento. Investiram no futuro de cada filho como quem planta árvores cuja sombra talvez não desfrutassem plenamente, mas que sabiam que um dia floresceriam. Em cada diploma conquistado por nossa família há marcas do trabalho de vocês, da coragem de sonhar por nós e da determinação de garantir aquilo que não lhes foi oferecido. Tudo o que alcançamos carrega a força da história de vocês. Esta conquista não é individual é fruto de um projeto de amor que começou muito antes de mim.

Aos meus irmãos, **Adriana e Bruno**, agradeço pelo apoio constante, pelas palavras de encorajamento, brincadeiras, presença acolhedora e pela certeza de que nunca estive sozinha nessa jornada. A força que nos une como família tornou os caminhos mais leves e as dificuldades mais suportáveis. Em cada avanço acadêmico,

levo comigo o orgulho de pertencer a uma família que caminha unida e que transforma esforço coletivo em realizações individuais.

De modo especial, **Adriana**, minha sincera gratidão pela renúncia generosa e pelo apoio constante ao longo deste processo. Sua disposição em estar presente nos momentos mais importantes dessa trajetória foi um gesto de cuidado que jamais esquecerei. Em meio às exigências, prazos e desafios, você escolheu caminhar ao meu lado, oferecendo suporte, escuta e incentivo quando mais precisei. Sua presença tornou os dias mais leves e fortaleceu minha determinação nos momentos decisivos. Este trabalho também carrega sua marca da parceria silenciosa, da compreensão madura e do carinho que sustentou cada etapa dessa caminhada.

Aos meus sobrinhos e afilhados, agradeço de forma carinhosa por serem fonte de leveza, afeto e renovação, lembrando-me da importância de sorrir mesmo nos períodos mais desafiadores.

Ao meu esposo, **Thiago**, deixo um agradecimento especial e profundo. Seu apoio emocional, sua paciência nos momentos difíceis, sua escuta silenciosa e sua permanência firme foram fundamentais para que eu conseguisse atravessar esse processo. Você foi abrigo nos momentos de exaustão, força quando me faltava energia e serenidade quando as incertezas surgiam. Obrigada por compreender minhas ausências, respeitar meus silêncios e celebrar cada pequena conquista como se fosse sua. Gratidão por acreditar no meu potencial mesmo nos momentos em que eu duvidei de mim, lembrando-me constantemente da minha força, capacidade e propósito. Essa vitória também é sua, porque foi construída com seu amor, paciência e parceria diária. Caminhar ao seu lado torna qualquer desafio mais leve e qualquer conquista mais significativa. Esta tese também carrega a marca do seu cuidado, da sua compreensão e do seu amor incondicional. Te amo!

Aos colegas de doutorado, especialmente **Tanise, Ângelo, Joilson, Jainara e Uillian**, agradeço pela troca de experiências, pelo companheirismo, pelas conversas acadêmicas e, sobretudo, pelo apoio humano que tornou o percurso menos solitário. A convivência intelectual e a colaboração ao longo do curso foram fundamentais para ampliar perspectivas, fortalecer argumentos e consolidar o rigor científico deste trabalho.

Aos meus/minhas amigos (as) de trabalho do **CEJDS**, que compartilharam comigo não apenas o ambiente profissional, mas também os desafios e as emoções

desta jornada, minha sincera gratidão. Em especial, ao meu querido grupinho apocalíptico “tardezinha”, que se tornou refúgio nos momentos de exaustão mental. À vocês, **Ariana Michelle, Carla Daiane, Jamille, Fagna, Aline, Adriana e Ilma**, meu muito obrigada pela presença ativa, pela escuta sensível e pelo apoio constante. Agradeço também aos meus grandes amigos **Rafael Eugênio e Jefferson** especialmente, pela escuta ativa, pela disponibilidade em acolher minhas inquietações e por oferecerem palavras de incentivo quando os desafios pareciam maiores. A presença de vocês foi um lembrete constante de que dividir o peso das dificuldades torna qualquer caminhada mais suportável. Vocês foram fundamentais ao transformar angústias em risadas, medos em encorajamento e dias difíceis em encontros de leveza e acolhimento. Esta caminhada foi mais leve porque eu não a percorri sozinha.

Aos atletas de powerlifting paralímpico que aceitaram, de forma voluntária, fazer parte desta pesquisa, deixo aqui minha mais profunda gratidão. Especialmente a **Alberto, Ailton, Alisson, Anderson, Carlos, Elisson, Gilvan, João Pedro, Jonasson, Marcos Alexandre, Pedro, Alessandro e José Arimatéia**. Cada repetição executada, cada esforço realizado e cada momento dedicado a este estudo foram muito mais do que dados coletados foram gestos de confiança, generosidade e compromisso com a ciência e com o esporte. Este trabalho nasceu da força, da disciplina e da história de cada um de vocês. Sem a presença, a entrega e a coragem desses atletas, esta pesquisa simplesmente não existiria. Que estas páginas carreguem, ainda que de forma modesta, o reconhecimento por tudo aquilo que vocês representam para o esporte paralímpico e para todos que acreditam no poder transformador do movimento humano.

Ao meu orientador, **Dr. Felipe Aidar**, registro minha sincera gratidão pela orientação científica, pela confiança, pelas contribuições intelectuais e pela condução responsável e ética ao longo de todo o processo de pesquisa. Obrigada pelos “puxões de orelha” para que esse trabalho pudesse ser construído da melhor maneira possível. Sua atuação foi essencial para o amadurecimento acadêmico deste estudo. Agradeço também por toda paciência, resiliência e cautela que teve no decorrer da construção desse estudo, pois sei que tanto para mim, quanto para o senhor esses anos de estudos foram delicados. Obrigada por não ter soltado a minha mão. Deus te abençoe grandiosamente.

Agradeço também a profissionais que foram fundamentais para a minha permanência e saúde ao longo dessa trajetória: à **Cristiane Borel**, psicóloga, pelo acolhimento, escuta qualificada e suporte emocional, e ao **Dr. Kaique Gois**, psiquiatra, pelo acompanhamento cuidadoso e responsável. O suporte de vocês foi decisivo para que este trabalho pudesse ser concluído.

Por fim, agradeço ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas**, especialmente ao grupo extremamente qualificados de professores pela oportunidade de formação, pelo espaço acadêmico de aprendizado e pelo incentivo à produção científica, mesmo quando eu não estava nas minhas melhores condições emocionais. Vocês souberam ser acolhimento e respeito no momento em que eu mais precisava, por isso, minha eterna gratidão, por não terem desistido de me oferecerem todas as oportunidades possíveis para lidar com esse processo. Destaco aqui o professor **Dr. Enilton Camargo**, que com seu olhar atento e escuta sensível, soube ser norte e me abrir os caminhos que eu deveria seguir. Suas sugestões acadêmicas e pessoais foram fundamentais para que eu pudesse me reerguer e reestruturar-me em tão pouco tempo. Suas palavras continuam ecoando em minha mente e saiba que sempre irei lembrar com muito respeito de cada uma delas. A todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para que esta tese fosse possível, deixo minha sincera gratidão. Esta conquista é coletiva, construída com ciência, resistência e humanidade.

Enfim, sintetizo essa etapa com 2 passagens, Daquele que foi meu Porto Seguro nos dias sombrios e que representa completamente essa etapa da minha vida: *“Mas os que esperam no Senhor renovam as suas forças, sobem com asas como águias; correm e não se cansam, caminham e não se fatigam.” (Isaías 40:31).* *“Não fui eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.” (Josué 1:9).* E aqui estou eu te honrando, Pai. Ao Senhor, toda honra e toda glória.

“Porque sou eu que conheço os planos que tenho para vocês”, diz o Senhor, “planos de fazê-los prosperar e não de causar dano, planos de dar a vocês esperança e um futuro”.

(Bíblia Sagrada- Jeremias 29:11)

RESUMO

Efeitos da suplementação intranasal de ocitocina nos indicadores hemodinâmicos e autonômicos pós-exercício em atletas de *powerlifting* paralímpico, Lorrany da Rosa Santos, São Cristóvão, 2026.

O presente estudo teve como objetivo analisar os efeitos da administração intranasal de 24 UI de ocitocina sobre indicadores hemodinâmicos e autonômicos no período pós-exercício em atletas de *powerlifting* paralímpico. Foi adotado delineamento randomizado, cruzado e duplo-cego, com participação de 14 atletas do sexo masculino, os quais foram submetidos a duas condições experimentais distintas: ocitocina intranasal e placebo. O protocolo experimental consistiu na realização de uma sessão de treinamento de força no exercício supino reto, composta por cinco séries de cinco repetições a 80% de uma repetição máxima (1RM). Foram mensuradas pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), duplo produto (DP) e consumo miocárdico de oxigênio (MVO_2) nos momentos pré-intervenção, imediatamente após o exercício, aos 5, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos, bem como 24 e 48 horas após a sessão. As análises estatísticas incluíram análise de variância two-way para medidas repetidas, com pós-teste de Bonferroni ($p < 0,05$), além do cálculo do tamanho do efeito por meio do eta parcial quadrado (η^2p). Observou-se redução significativa da PAS na condição ocitocina entre 10 minutos ($132 \pm 4,24$ mmHg; IC95%: 119–154) e 30 minutos ($123 \pm 4,24$ mmHg; IC95%: 105–142; $p = 0,049$), bem como aos 50 minutos ($119,5 \pm 4,94$ mmHg; IC95%: 102–151; $p = 0,01$; $\eta^2p = 0,107$). Verificou-se diferença intergrupos aos 50 minutos, com valores inferiores de PAS na condição ocitocina em comparação ao placebo ($119,5 \pm 4,94$ vs. $132,5 \pm 14,84$ mmHg; $p = 0,023$; $\eta^2p = 0,88$). A PAD apresentou diferenças significativas entre as condições nos momentos pré ($87 \pm 20,5$ vs. $67,5 \pm 7,77$ mmHg; $p = 0,013$) e imediatamente após o exercício ($69 \pm 14,84$ vs. $60,5 \pm 13,43$ mmHg; $p = 0,009$), com tamanho de efeito moderado ($\eta^2p = 0,24$). A PAM foi significativamente menor na condição ocitocina nos momentos pré ($92,02 \pm 3,3$ vs. $105,4 \pm 0,9$ mmHg; $p = 0,038$) e imediatamente após o exercício ($86,5 \pm 15,3$ vs. $103,5 \pm 8,0$ mmHg; $p = 0,020$; $\eta^2p = 0,137$). Reduções significativas do DP foram identificadas entre 10 e 50 minutos (9841 vs. 8598 mmHg.bpm) e entre 10 e 60 minutos (8526 mmHg.bpm) no grupo ocitocina. O MVO_2 apresentou elevação imediata após o exercício, seguida de redução significativa entre 10 e 50 minutos ($p \leq 0,001$; η^2p até 0,468). No que se refere à variabilidade da frequência cardíaca (VFC), foram analisadas as variáveis Intervalos R-R (IntRR), desvio padrão do intervalo de tempo entre batimentos cardíacos normais (SDNN) e raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas entre batimentos cardíacos normais (RMSSD) nos momentos antes, imediatamente após, 24 horas e 48 horas pós-exercício. Foram observadas alterações significativas nos índices de VFC imediatamente após o treinamento em ambas as condições, evidenciando reorganização autonômica aguda. A administração intranasal de 24 UI de ocitocina associada ao exercício físico demonstrou influenciar a modulação autonômica aguda em atletas paralímpicos de *powerlifting*, com efeitos detectáveis nos índices de VFC. Entretanto, a dinâmica tardia pareceu estar predominantemente relacionada à carga fisiológica do treinamento. Esses achados ampliam a compreensão acerca dos efeitos neuroendócrinos da ocitocina sobre o controle autonômico e hemodinâmico em atletas de alto rendimento com deficiência, contribuindo para o aprimoramento de estratégias de monitoramento fisiológico nessa população.

PALAVRAS-CHAVES: Ocitocina intranasal; *Powerlifting* paralímpico; Indicadores hemodinâmicos; Modulação autonômica.

ABSTRACT

Effects of intranasal oxytocin supplementation on post-exercise hemodynamic and autonomic indicators in Paralympic powerlifting athletes, Lorrany da Rosa Santos, São Cristóvão, 2026.

The present study aimed to analyze the effects of intranasal administration of 24 IU of oxytocin on post-exercise hemodynamic and autonomic indicators in Paralympic powerlifting athletes. A randomized, double-blind, crossover design was adopted, including fourteen male athletes who underwent two experimental conditions: intranasal oxytocin and placebo. The experimental protocol consisted of a resistance training session in the bench press exercise, comprising five sets of five repetitions at 80% of one-repetition maximum (1RM). Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), rate-pressure product (RPP), and myocardial oxygen consumption (MVO_2) were assessed at baseline, immediately post-exercise, at 5, 10, 20, 30, 40, 50, and 60 minutes, and at 24 and 48 hours after the session. Statistical analyses included two-way repeated-measures ANOVA followed by Bonferroni post hoc test ($p < 0.05$), with effect size calculated using partial eta squared (η^2p). A significant reduction in SBP was observed in the oxytocin condition between 10 minutes (132 ± 4.24 mmHg; 95% CI: 119–154) and 30 minutes (123 ± 4.24 mmHg; 95% CI: 105–142; $p = 0.049$), as well as at 50 minutes (119.5 ± 4.94 mmHg; 95% CI: 102–151; $p = 0.01$; $\eta^2p = 0.107$). A significant between-group difference was detected at 50 minutes, with lower SBP values in the oxytocin condition compared to placebo (119.5 ± 4.94 vs. 132.5 ± 14.84 mmHg; $p = 0.023$; $\eta^2p = 0.88$). DBP showed significant between-condition differences at baseline (87 ± 20.5 vs. 67.5 ± 7.77 mmHg; $p = 0.013$) and immediately post-exercise (69 ± 14.84 vs. 60.5 ± 13.43 mmHg; $p = 0.009$), with a moderate effect size ($\eta^2p = 0.24$). MAP was significantly lower in the oxytocin condition at baseline (92.02 ± 3.3 vs. 105.4 ± 0.9 mmHg; $p = 0.038$) and immediately after exercise (86.5 ± 15.3 vs. 103.5 ± 8.0 mmHg; $p = 0.020$; $\eta^2p = 0.137$). Significant reductions in RPP were identified between 10 and 50 minutes (9841 vs. 8598 mmHg·bpm) and between 10 and 60 minutes (8526 mmHg·bpm) in the oxytocin condition. MVO_2 increased immediately after exercise, followed by a significant reduction between 10 and 50 minutes ($p \leq 0.001$; η^2p up to 0.468). Regarding heart rate variability (HRV), the variables IntRR, SDNN, and RMSSD were analyzed at baseline, immediately post-exercise, and at 24 and 48 hours post-exercise. Significant alterations in HRV indices were observed immediately after training in both conditions, indicating acute autonomic reorganization. The intranasal administration of 24 IU of oxytocin combined with exercise influenced acute autonomic modulation in Paralympic powerlifting athletes, with observable effects on HRV indices. However, late-phase responses appeared to be predominantly associated with the physiological load of training. These findings contribute to the understanding of the neuroendocrine effects of oxytocin on autonomic and hemodynamic control in high-performance athletes with disabilities, expanding knowledge regarding physiological monitoring strategies in this population.

Keywords: Intranasal oxytocin; Paralympic powerlifting; Hemodynamic indicators; Autonomic modulation.

RESUMO PARA A SOCIEDADE

Efeitos da suplementação intranasal de ocitocina nos indicadores hemodinâmicos e autonômicos pós-exercício em atletas de *powerlifting* paralímpico, Lorrany da Rosa Santos, São Cristóvão, 2026.

Este estudo investigou se a aplicação de ocitocina em spray nasal (24 UI) poderia influenciar a pressão arterial e o funcionamento do coração após o treino em atletas paralímpicos de *powerlifting*. A ocitocina é um hormônio conhecido principalmente por seu papel nas emoções e nas relações sociais, mas pesquisas recentes sugerem que ela também pode atuar no sistema cardiovascular. Participaram do estudo 14 atletas homens, que realizaram um treino de força no exercício supino. Em um dia receberam ocitocina e, em outro, placebo (uma substância sem efeito ativo). Foram avaliadas a pressão arterial, a frequência cardíaca e indicadores do esforço do coração em vários momentos após o treino, além da variabilidade da frequência cardíaca, que mostra como o sistema nervoso controla o coração. Os resultados mostraram que houveram alterações pontuais no grupo que utilizou ocitocina em comparação ao grupo placebo. Os dados apontam para possível ação da ocitocina na redução da pressão arterial em alguns momentos após o exercício, além de diminuição de indicadores relacionados ao esforço do coração. Também foram observadas mudanças na forma como o sistema nervoso regulou os batimentos cardíacos logo após o treino. No entanto, nas avaliações feitas um e dois dias depois, as respostas pareceram estar mais relacionadas ao próprio esforço físico do treino do que ao efeito da ocitocina. De forma geral, o estudo indica que a ocitocina pode estar associada ao funcionamento do coração após exercícios intensos em atletas com deficiência. Porém, novos estudos precisam ser realizados para maiores esclarecimentos sobre seus efeitos gerais. Entretanto, esses achados ajudam a entender melhor como o corpo desses atletas responde ao treino e podem contribuir para melhorar estratégias de acompanhamento da saúde e do desempenho esportivo.

Palavras-chave: Ocitocina; Saúde do coração; Atletas paralímpicos.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: caracterização dos da amostra – com idade, peso corporal, tempo de experiência, RM.

Tabela 2: VFC - médias e desvio padrão com intervalo de confiança de 95% CI.

Tabela 3. LOG médias e desvio padrão com intervalo de confiança de 95% CI

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Frascos utilizados para acondicionar a ocitocina e o placebo.

Figura 2: Desenho Experimental do Estudo

Figura 3: Cinética do efeito do treinamento de força (powerlifting) em atletas paralímpicos com uso de placebo e ocitocina intranasal em relação Pressão Arterial Sistólica (PAS), em diferentes momentos ao longo do tempo.

Figura 4: Figura 3: Cinética do efeito do treinamento de força (powerlifting) em atletas paralímpicos com uso de placebo e ocitocina intranasal em relação Pressão Arterial Diastólica (PAD), em diferentes momentos ao longo do tempo.

Figura 5: Cinética do efeito do treinamento de força (powerlifting) em atletas paralímpicos com uso de placebo e ocitocina intranasal em relação Pressão Arterial Média (PAM), em diferentes momentos ao longo do tempo.

Figura 6: Efeitos do treinamento de força (powerlifting) em atletas paralímpicos com uso de placebo e ocitocina intranasal em relação a frequência cardíaca (FC), em diferentes momentos ao longo do tempo.

Figura 7: Efeitos do treinamento de força (powerlifting) em atletas paralímpicos com uso de placebo e ocitocina intranasal em relação a frequência cardíaca (FC), em diferentes momentos ao longo do tempo.

Figura 8: Efeitos do treinamento de força (powerlifting) em atletas paralímpicos com uso de placebo e ocitocina intranasal em relação a frequência cardíaca (FC), em diferentes momentos ao longo do tempo.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH- hormônio antidiurético

ADP- adenosina difosfato

AMPc- monofosfato de adenosina cíclica

ANP- peptídeo natriurético atrial

ATP- adenosina trifosfato

ATPase- adenosinatrifosfatase

Ca²⁺- Cálcio

DC- débito cardíaco

DP- duplo produto

eNOS- óxido nítrico sintase endotelial

ERO'S- espécies reativas de oxigênio

FC- frequência cardíaca

GMPc - monofosfato cíclico de guanosina cíclica

HAS- hipertensão arterial sistêmica

HPE- hipotensão pós-exercício

I/R- isquemia-reperfusão

IntRR- Intervalos RR

IP3- Inositol trifosfato

IPC- Comitê Paralímpico Internacional

MVO₂- volume de oxigênio do miocárdio

NO- óxido nítrico

NOS- óxido nítrico sintase

OT- ocitocina

OTN- ocitocina intranasal

OTR- receptores específicos de ocitocina

PAD- pressão arterial diastólica

PAM- pressão arterial média

PAS- pressão arterial sistólica

PEDII- fosfodiesterase II

PI3K- Fosfatidilinositol 3-quinase

PKA- proteína quinase A

PL- placebo

RM- repetição máxima

RMSSD- raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas entre batimentos cardíacos normais.

SDNN- desvio padrão do intervalo de tempo entre batimentos cardíacos normais (intervalos NN).

SNA- sistema nervoso autônomo

SNP- sistema nervoso parassimpático

SNS- sistema nervoso simpático

TT- treinamento tradicional

UFS- Universidade Federal de Sergipe

UI- unidade internacional

VFC- variabilidade da frequência cardíaca

VS- volume sistólico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	23
2.1 INDICADORES HEMODINÂMICOS.....	23
2.1.1 Regulação Hemodinâmica.....	25
2.1.2 Exercício Físico.....	31
2.1.2.1 Treinamento de força.....	34
2.1.2.1.1 Powerlifting e powerlifting paralímpico.....	35
2.1.3 Ocitocina.....	38
2.2 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	50
2.2.1 Regulação da variabilidade da frequência cardíaca.....	52
2.2.2 Exercício Físico.....	55
2.2.3 Ocitocina.....	57
3 OBJETIVOS.....	61
3.1 OBJETIVO GERAL	61
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	61
4 METODOLOGIA.....	61
4.1 Desenho do Estudo.....	61
4.2 Amostra.....	62
4.3 Instrumentos	64
4.4 Ocitocina intranasal (OTN) e Placebo (PL).....	64
4.5 Medida da pressão arterial e frequência cardíaca	66
4.6 Variabilidade da frequência cardíaca	66
4.7 Determinação da Carga	68
4.8 Procedimentos	68
4.9 Aquecimento	70
4.10 Análise Estatística	70
5 RESULTADOS.....	71
5.1 Pressão Arterial Sistólica, diastólica e média.....	72
5.2 Frequência Cardíaca, Duplo produto e MVO ₂ máximo.....	74
5.3 Efeitos da Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	78
6 DISCUSSÕES.....	81

7 LIMITAÇÕES.....	92
8 CONCLUSÃO.....	94
9 REFERÊNCIAS.....	96

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das doenças crônicas não transmissíveis mais prevalentes no Brasil, com estimativas indicando que cerca de 27,9% da população adulta apresenta diagnóstico clínico de hipertensão. Esse quadro é ainda mais alarmante entre a população idosa, com prevalência superior a 70% em indivíduos acima de 70 anos. A HAS é considerada um dos principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais como: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral, além de contribuir para insuficiência renal e comprometimento da função cognitiva (Mills et al., 2020; Zhou et al., 2021).

Nesse sentido, o exercício físico tem se mostrado na literatura como uma ferramenta não farmacológica eficaz no controle da HAS, sendo capaz de reduzir a pressão arterial sistólica entre 2 e 17 mmHg e a diastólica entre 2 e 7 mmHg, dependendo do tipo, intensidade e duração da atividade. No contexto do esporte de alto rendimento, o exercício físico constitui o principal estímulo fisiológico responsável por desencadear adaptações cardiovasculares crônicas, sendo amplamente reconhecido como uma estratégia não farmacológica fundamental para a modulação da pressão arterial e do equilíbrio autonômico. Evidências indicam que diferentes modelos de treinamento, quando devidamente periodizados, promovem adaptações como melhora da função endotelial, aumento da complacência arterial e ajustes na atividade simpática e parassimpática, repercutindo diretamente sobre o controle hemodinâmico em repouso e em resposta ao esforço (Cornelissen & Smart, 2013; Pescatello et al., 2019).

Entretanto, em atletas de alto rendimento, o exercício físico não pode ser interpretado exclusivamente como uma intervenção terapêutica isolada, mas como parte de um sistema complexo de estressores fisiológicos de elevada intensidade e volume. Nessa população, especialmente em modalidades de força máxima, como o powerlifting, a exposição crônica a cargas elevadas pode induzir respostas cardiovasculares agudas exacerbadas e ajustes autonômicos específicos que, em determinados cenários, justificam a associação com estratégias farmacológicas cuidadosamente controladas. Dessa forma, a integração entre exercício físico e intervenções farmacológicas não visa substituir ou contradizer o caráter não

farmacológico do treinamento, mas compreender e modular respostas cardiovasculares extremas inerentes ao esporte de alto rendimento, contribuindo para a segurança cardiovascular, a estabilidade hemodinâmica e a longevidade esportiva desses atletas (Pescatello et al., 2019; Unger et al., 2020).

Portanto, a combinação de estratégias farmacológicas e não farmacológicas, como o exercício físico, é fundamental no manejo hemodinâmico, visando não apenas o controle pressórico, mas também a melhoria da qualidade de vida e a redução da morbimortalidade associada a condições de HAS (Almabruk et al., 2025; Unger et al., 2020).

Nesse sentido, o treinamento de força constitui-se como uma modalidade de exercício físico voltada para o desenvolvimento da capacidade muscular de gerar tensão contra resistências externas, promovendo adaptações neuromusculares, estruturais e metabólicas. Ele engloba diferentes formas de resistência, como pesos livres, máquinas ou o próprio peso corporal, e pode ser ajustado em intensidade, volume e frequência para atender objetivos específicos, como aumento de força máxima, potência ou resistência muscular. Além dos benefícios musculares, o treinamento de força exerce efeitos positivos sobre o sistema cardiovascular, a composição corporal e a saúde metabólica, sendo recomendado tanto para atletas de alto desempenho quanto para populações gerais. Dessa forma, o treinamento de força apresenta-se como uma das bases fundamentais da preparação física, sendo amplamente utilizado para promover adaptações musculares, neuromusculares e cardiovasculares (Schoenfeld et al., 2021; M. A. Williams et al., 2007).

Entre as modalidades de força, o powerlifting se destaca por exigir altas demandas de força máxima nos três movimentos competitivos, a saber: agachamento, supino e levantamento terra. No contexto paralímpico, centrado no supino adaptado, que representa um espaço de inclusão esportiva e expressão da força máxima para atletas com deficiência física (Austin, 2021).

Apesar de se tratar de um único movimento, o supino exige ativação intensa de grupos musculares do tronco, membros superiores e core, resultando em elevada demanda neuromuscular e metabólica. O esforço intenso aumenta temporariamente o débito cardíaco, a frequência cardíaca e a pressão arterial, sendo necessária uma coordenação eficiente entre o coração, os vasos sanguíneos e o sistema nervoso

autônomo para manter perfusão adequada aos tecidos ativos e órgãos vitais durante a execução do movimento (Karim et al., 2023; Maxwell et al., 2022).

Estudos demonstram que exercícios de força máxima, como o powerlifting, provocam respostas hemodinâmicas agudas caracterizadas por elevações significativas na pressão arterial e no duplo produto, refletindo a combinação de alta demanda cardíaca e resistência periférica aumentada. Essas respostas são moduladas pelo equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático, que ajustam a frequência cardíaca, a contratilidade ventricular e o calibre vascular para atender às exigências do esforço (D'Souza et al., 2022).

Essas adaptações cardiovasculares são essenciais para a performance e segurança do atleta, tornando os indicadores hemodinâmicos: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), duplo produto (DP), volume de oxigênio do miocárdio (MVO_2) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC), em parâmetros cruciais para monitorar respostas fisiológicas ao exercício e prevenir sobrecarga cardiovascular. Estudos recentes demonstram que a avaliação contínua desses indicadores permite compreender o equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático, identificar respostas agudas ao esforço e orientar estratégias de recuperação e periodização do treinamento (D'Souza et al., 2022; Giallauria et al., 2021).

Paralelamente, o campo da suplementação esportiva busca substâncias capazes de otimizar o desempenho, acelerar a recuperação e, cada vez mais, proteger o sistema cardiovascular. Substâncias tradicionalmente conhecidas, como creatina e cafeína, apresentam efeitos ergogênicos comprovados; entretanto, compostos com ação moduladora do sistema cardiovascular, denominados cardioprotetores, vêm ganhando atenção por seu potencial de reduzir o estresse hemodinâmico durante exercícios de alta intensidade e promover o equilíbrio autonômico (Heinrichs et al., 2003).

Nesse contexto, a ocitocina, tradicionalmente associada à reprodução e ao vínculo social, tem sido investigada por suas propriedades cardiovasculares fisiológicas. Evidências apontam que a ocitocina pode atuar como vasodilatador, reduzir a pressão arterial, modular a atividade do sistema nervoso autônomo e influenciar positivamente a função endotelial, funcionando como um potencial agente cardioprotetor. Além disso, suas propriedades ansiolíticas e moduladoras da

percepção de esforço sugerem que poderia contribuir para otimizar a performance e reduzir a fadiga durante treinos intensos (Heinrichs et al., 2003).

Assim, a ocitocina surge como uma possível estratégia de suplementação inovadora, ainda pouco explorada em atletas paralímpicos de força. Diante das elevadas demandas hemodinâmicas impostas pelo powerlifting paralímpico, modalidade caracterizada por esforços máximos, picos pressóricos acentuados e elevada ativação simpática, torna-se relevante investigar estratégias capazes de modular essas respostas sem descaracterizar o papel central do exercício físico como ferramenta primária e não farmacológica de adaptação cardiovascular. Nesse contexto, a ocitocina surge não como substituta, mas como potencial agente complementar, considerando seus efeitos descritos sobre a modulação autonômica, a redução da hiperatividade simpática e a regulação do tônus vascular. Assim, o problema de pesquisa que orienta esta tese consiste em analisar se a suplementação com ocitocina é capaz de promover ajustes nos indicadores hemodinâmicos e autonômicos cardiovasculares em atletas de powerlifting paralímpico, durante e após a prática da modalidade, contribuindo para maior estabilidade hemodinâmica e para a mitigação dos riscos cardiovasculares associados à exposição crônica a exercícios de alta intensidade?

A lacuna científica identificada reside no fato de que, embora os efeitos neuroendócrinos e comportamentais da ocitocina estejam bem descritos em contextos clínicos, há escassez de estudos que avaliem sua ação aguda sobre indicadores hemodinâmicos, desempenho muscular e respostas cardiovasculares em atletas de alto rendimento, especialmente no contexto paralímpico. Essa ausência de evidências limita o desenvolvimento de estratégias de suplementação fundamentadas em bases fisiológicas seguras.

A relevância do estudo justifica-se pela necessidade de ampliar o conhecimento sobre intervenções que possam otimizar desempenho e segurança cardiovascular em atletas paralímpicos, uma população que enfrenta desafios fisiológicos e psicossociais específicos. Investigar substâncias cardioprotetoras, como a ocitocina, oferece contribuições tanto para a ciência do esporte quanto para a prática do treinamento adaptado, possibilitando monitoramento preciso da prontidão e da recuperação fisiológica.

Diante do exposto, esta pesquisa parte das seguintes hipóteses: **H0:** A administração aguda de 24 UI de ocitocina intranasal, associada ao exercício de powerlifting paralímpico, não promove alterações significativas nos indicadores hemodinâmicos, pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, duplo produto e volume máximo de oxigênio miocárdico, nem na variabilidade da frequência cardíaca, quando comparada à condição sem suplementação. **H1:** A administração aguda de 24 UI de ocitocina intranasal, associada ao exercício de powerlifting paralímpico, modula favoravelmente as respostas cardiovasculares e autonômicas, com redução da resposta hemodinâmica ao exercício e modulações na variabilidade da frequência cardíaca compatíveis com melhor equilíbrio entre as atividades simpática e parassimpática, quando comparada à condição sem suplementação.

Dessa forma, esta tese busca integrar conhecimentos sobre treinamento de força, indicadores hemodinâmicos e suplementação com ocitocina, oferecendo uma abordagem inovadora que associa desempenho funcional, regulação cardiovascular e segurança fisiológica em atletas paralímpicos. Ao investigarmos essa lacuna científica, espera-se ampliar o entendimento acerca das adaptações fisiológicas cardiovasculares estimuladas pelo treinamento e pela prática do powerlifting paralímpico, contribuindo para a compreensão dos mecanismos hemodinâmicos, autonômicos e regulatórios envolvidos nessa modalidade. Dessa forma, o presente estudo busca avançar o conhecimento em fisiologia cardiovascular aplicada, fornecendo subsídios científicos para uma abordagem mais segura e fundamentada das respostas e adaptações cardiovasculares nesse contexto específico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INDICADORES HEMODINÂMICOS

Os indicadores hemodinâmicos correspondem ao conjunto de variáveis fisiológicas que expressam o comportamento funcional do sistema cardiovascular na manutenção da perfusão tecidual e da homeostase circulatória. Esses parâmetros permitem quantificar, de forma integrada, a interação entre débito cardíaco, resistência vascular periférica e controle autonômico, fornecendo bases objetivas para

a interpretação das adaptações cardiovasculares em condições fisiológicas e patológicas (Boron & Boulpaep, 2017; J. E. Hall, 2022).

Entre os principais parâmetros classicamente fundamentados encontram-se a pressão arterial sistólica, diastólica e média, a frequência cardíaca, o débito cardíaco, a resistência vascular periférica e índices derivados, como o duplo produto e estimativas do consumo miocárdico de oxigênio. Essas variáveis refletem a interação dinâmica entre coração, vasos sanguíneos e volume circulante, compondo um sistema integrado cujo objetivo central é garantir oferta adequada de oxigênio e nutrientes aos tecidos, mesmo diante de variações metabólicas, posturais ou ambientais. Por isso, a compreensão desses indicadores é fundamental para interpretar como alterações no débito cardíaco e na resistência vascular sistêmica impactam diretamente a pressão arterial média, considerada determinante primário da perfusão orgânica (Boron & Boulpaep, 2017; J. E. Hall, 2022; Monnet & Teboul, 2018; Pinsky, 2015).

Do ponto de vista fisiológico, a pressão arterial resulta da interação entre débito cardíaco e resistência vascular periférica, sendo a pressão arterial média o componente que melhor representa a carga hemodinâmica sustentada ao longo do ciclo cardíaco. A frequência cardíaca, por sua vez, constitui marcador direto da atividade cronotrópica do coração e possui valor de avaliação independente para a funcionalidade cardiovascular, especialmente quando persistentemente elevada. Enquanto o duplo produto, calculado pela multiplicação da pressão arterial sistólica pela frequência cardíaca, é amplamente reconhecido como estimativa indireta do consumo miocárdico de oxigênio e da sobrecarga cardíaca durante diferentes estados fisiológicos e clínicos. Dessa forma, a análise integrada dessas variáveis permite estimar não apenas a eficiência circulatória, mas também a demanda metabólica imposta ao miocárdio (Gobel et al., 1978; J. E. Hall, 2022; O'Rourke et al., 2002; Wassertheil-Smoller et al., 2004).

A relevância clínica dos indicadores hemodinâmicos é amplamente documentada na literatura. A elevação sustentada da pressão arterial está fortemente associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares maiores, incluindo acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca. Paralelamente, alterações na frequência cardíaca e no controle autonômico estão relacionadas a pior prognóstico em diferentes populações clínicas. Além disso,

modificações estruturais e funcionais do sistema arterial, como aumento da rigidez vascular e disfunção endotelial, repercutem diretamente sobre os níveis pressóricos e a carga hemodinâmica imposta ao ventrículo esquerdo, contribuindo para a progressão de doença cardiovascular. Tais evidências sustentam a importância da monitorização sistemática desses parâmetros na prática clínica e em investigações científicas (Green et al., 2017; Wassertheil-Smoller et al., 2004; B. Williams et al., 2018; Zile et al., 2015).

Nesse sentido, podemos observar que, no contexto da pesquisa científica, a mensuração rigorosa desses parâmetros é essencial para avaliar respostas agudas e crônicas a intervenções farmacológicas, hormonais ou relacionadas ao exercício físico. Portanto, o monitoramento hemodinâmico funcional permite compreender como alterações na pré-carga, pós-carga e contratilidade influenciam a estabilidade cardiovascular, além de possibilitar a identificação de mecanismos adaptativos associados à modulação autonômica e vascular. Dessa forma, a utilização sistemática de indicadores hemodinâmicos fornece medidas objetivas e sensíveis para análise das adaptações cardiovasculares e dos mecanismos regulatórios envolvidos na manutenção da homeostase circulatória em diferentes contextos experimentais e clínicos (Barroso et al., 2021a; Joyner & Casey, 2015a, 2015b; Monnet & Teboul, 2018; Pinsky, 2015).

2.1.1 Regulação Hemodinâmica

A hemodinâmica é considerada o ramo da fisiologia cardiovascular que busca compreender os princípios físicos e biológicos que regem o movimento do sangue no sistema circulatório, englobando as relações entre fluxo sanguíneo, pressão, resistência vascular e propriedades mecânicas dos vasos sanguíneos. Fundamentada na aplicação das leis da mecânica dos fluidos ao sistema cardiovascular, a hemodinâmica permite o entendimento de como o coração, os vasos e o sangue interagem para garantir a perfusão adequada dos tecidos e a manutenção da homeostase circulatória. Esses processos são regulados por mecanismos complexos que envolvem ajustes neurais, hormonais e locais, os quais asseguram o equilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, nutrientes e remoção de metabólitos, mesmo

diante de variações fisiológicas ou patológicas (Karim et al., 2023; Maxwell et al., 2022).

Nesse viés, o controle hemodinâmico caracteriza-se como um processo dinâmico essencial para a manutenção da homeostase cardiovascular, envolvendo a coordenação entre débito cardíaco, resistência vascular, retorno venoso e distribuição regional do fluxo sanguíneo. Para tanto, diferentes mecanismos neurais, hormonais e hemodinâmicos intrínsecos interagem de maneira hierarquicamente organizada, integrando respostas rápidas mediadas pelo sistema nervoso autônomo com mecanismos humorais, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a liberação de vasopressina, além de ajustes locais dependentes de autorregulação miogênica e metabólica (Dampney, 1994; Guyton et al., 1972; J. E. Hall, 2022).

Desse modo, a regulação hemodinâmica constitui um sistema altamente integrado de controle cardiovascular cuja finalidade primária é assegurar perfusão tecidual ajustada conforme as variações metabólicas, posturais e ambientais. Esse controle depende da interação entre débito cardíaco, resistência vascular periférica e volume sanguíneo circulante, caracterizando-se como um modelo funcional amplamente descrito de maneira sistemática na literatura, no qual o equilíbrio entre função cardíaca e retorno venoso delimita a estabilidade pressórica de longo prazo (Dampney, 1994; Guyton, 1981; Guyton et al., 1972; Machado et al., 1997).

Em condições fisiológicas funcionais, a regulação hemodinâmica de curto prazo é predominantemente mediada pelo reflexo barorreceptor arterial, que é considerado o principal mecanismo neural de estabilização pressórica batimento a batimento. Os barorreceptores mecanossensíveis estão localizados no seio carotídeo e no arco aórtico e correspondem ao estiramento da parede arterial estimulado por alterações na pressão intraluminal. O aumento da pressão arterial eleva a frequência de disparo dessas terminações aferentes, cujos potenciais de ação são conduzidos pelo nervo glossofaríngeo (IX par craniano) e pelo nervo vago (X par craniano) até o núcleo do trato solitário (NTS), localizado no bulbo dorsal. No NTS ocorre a integração sináptica glutamatérgica primária, acompanhada de projeções excitatórias para o núcleo ventrolateral caudal (CVLM) e para núcleos vagais cardioinibitórios. Dessa forma, a ativação do CVLM promove inibição gabaérgica do núcleo ventrolateral rostral (RVLM), que é a principal fonte de eferência simpática tônica para vasos sanguíneos

e coração, reduzindo o tônus vasoconstritor e a atividade simpática cardíaca (Dampney, 1994; Paton et al., 2022; Wehrwein & Joyner, 2013).

As vias eferentes resultantes dessa integração central modulam diretamente os principais determinantes hemodinâmicos: frequência cardíaca, contratilidade miocárdica e resistência vascular periférica. A redução da atividade do RVLM diminui a descarga simpática pré-ganglionar na medula espinhal intermediolateral, levando à menor liberação de noradrenalina nas arteríolas e consequente vasodilatação periférica. Simultaneamente, há aumento do efluxo parassimpático vagal oriundo do núcleo ambíguo e do núcleo motor dorsal do vago, promovendo efeito cronotrópico negativo no nó sinoatrial e reduzindo a frequência cardíaca. Esse circuito reflexo opera em escala temporal de milissegundos a segundos, garantindo estabilidade pressórica imediata frente a mudanças posturais ou variações transitórias do retorno venoso. A integridade funcional dessas vias é fundamental para a manutenção da homeostase hemodinâmica e sua disfunção está implicada na fisiopatologia da hipertensão arterial e da instabilidade autonômica (Dampney, 1994; Van Weperen & Vaseghi, 2023; Wehrwein & Joyner, 2013).

Enquanto os mecanismos neurais atuam predominantemente na modulação rápida da pressão arterial, os sistemas renais e hormonais exercem papel determinante na regulação hemodinâmica de médio e longo prazo, especialmente por meio do controle do volume extracelular e da resistência vascular sistêmica. O rim, ao ajustar a excreção de sódio e água, estabelece o ponto de equilíbrio pressórico crônico, influenciando diretamente o retorno venoso, o débito cardíaco e, consequentemente, os níveis tensionais sistêmicos, conforme classicamente descrito no modelo de controle integrado da circulação (J. E. Hall, 2022; Rowell, 1993). Paralelamente, sistemas hormonais como o eixo renina–angiotensina–aldosterona e a vasopressina modulam tanto o tônus vascular quanto a retenção hídrica, ampliando ou atenuando a resistência periférica conforme a necessidade fisiológica. Evidências clínicas contemporâneas demonstram que a ativação crônica desses eixos regulatórios está intimamente associada a remodelamento vascular, aumento da rigidez arterial, disfunção endotelial e progressão do risco cardiovascular global, constituindo um dos principais substratos fisiopatológicos da hipertensão arterial e das doenças cardiovasculares associadas (Kitamura et al., 1972; Unger et al., 2020; B. Williams et al., 2018). Assim, a regulação hemodinâmica sustentada deve ser

compreendida como um processo dependente da interação entre função renal, controle neuro-hormonal e propriedades estruturais da vasculatura, cuja desregulação crônica promove alterações estruturais e funcionais que perpetuam a instabilidade pressórica (Fyhrquist & Saijonmaa, 2008; J. E. Hall, 2022).

A literatura indica que a ativação crônica desses eixos regulatórios se associa a remodelamento vascular, disfunção endotelial, aumento da rigidez arterial e elevação do risco cardiovascular global, constituindo um importante substrato fisiopatológico para alterações persistentes da pressão arterial sistólica e diastólica. Nesse contexto, torna-se fundamental compreender que tais mecanismos regulatórios se expressam clinicamente por meio de variáveis hemodinâmicas mensuráveis, como a pressão arterial sistólica, diastólica e média, a frequência cardíaca, o duplo produto e o consumo miocárdico de oxigênio, os quais refletem a interação entre débito cardíaco, resistência vascular e demanda metabólica do miocárdio, constituindo, portanto, indicadores objetivos da carga cardiovascular e da eficiência do controle hemodinâmico em diferentes condições fisiológicas e experimentais (Unger et al., 2020; Wehrwein & Joyner, 2013).

A pressão arterial sistólica (PAS) caracteriza-se como a manifestação hemodinâmica da ejeção ventricular esquerda e expressa, de forma integrada, a contratilidade miocárdica, o volume sistólico e a complacência arterial central. Elevações sustentadas da PAS refletem aumento da pós-carga ventricular e maior estresse parietal, contribuindo para hipertrofia ventricular esquerda e remodelamento arterial progressivo. Diretrizes clássicas consolidaram a PAS como marcador prognóstico independente de eventos cardiovasculares (Chobanian et al., 2003). Do ponto de vista fisiopatológico, o enrijecimento arterial promove amplificação da onda de pulso e elevação da pressão sistólica central, aumentando a carga hemodinâmica imposta ao ventrículo esquerdo. Evidências longitudinais demonstram que a rigidez arterial constitui preditor robusto de mortalidade cardiovascular, mesmo após ajuste para fatores tradicionais de risco (O'Rourke et al., 2002; Mitchell et al., 2014).

A pressão arterial diastólica (PAD), por sua vez, reflete predominantemente o tônus da resistência vascular periférica e o grau de relaxamento ventricular durante a diástole. O controle simpático vascular exerce papel central na modulação da PAD, especialmente por meio da vasoconstrição arteriolar (Shepherd, 1983). Do ponto de vista clínico, a relação entre PAD e risco cardiovascular apresenta comportamento

não linear, no qual reduções excessivas podem comprometer a perfusão coronariana, sobretudo em indivíduos com doença arterial estabelecida (Messerli et al., 2006). Análises epidemiológicas mais recentes reforçam que níveis muito baixos de PAD estão associados a maior incidência de eventos isquêmicos miocárdicos, particularmente em populações idosas, evidenciando a complexidade da regulação diastólica no equilíbrio entre proteção vascular e perfusão coronária (Krumholz et al., 2015),.

A pressão arterial média (PAM) representa o determinante direto da perfusão orgânica, sendo fisiologicamente compreendida como o produto entre débito cardíaco e resistência vascular sistêmica. Diferentemente dos valores sistólico e diastólico isolados, a PAM reflete a carga pressórica efetiva ao longo de todo o ciclo cardíaco, constituindo parâmetro central em monitorização hemodinâmica. Estudos clássicos invasivos demonstraram a relação direta entre variações do débito cardíaco e alterações da pressão média arterial (Swan et al., 1970). No contexto da monitorização funcional contemporânea, a manutenção de níveis adequados de PAM é considerada fundamental para preservar perfusão renal, cerebral e miocárdica. Evidências clínicas recentes indicam que valores persistentemente reduzidos de PAM estão associados a maior mortalidade e disfunção orgânica, particularmente em cenários de estresse cardiovascular (Pinsky, 2015; Vincent et al., 2018).

A frequência cardíaca (FC) desempenha papel determinante na modulação do débito cardíaco e na regulação da demanda metabólica miocárdica. Seu controle envolve interação dinâmica entre atividade simpática e parassimpática, mediada por centros bulbares cardiovasculares (Eckberg, 1997). Do ponto de vista prognóstico, níveis elevados de FC em repouso estão associados a maior incidência de eventos cardiovasculares e mortalidade, independentemente de outros fatores de risco. Além disso, alterações na regulação autonômica cardíaca foram associadas a pior desfecho clínico em diferentes populações cardiovasculares, reforçando a importância da FC como indicador sensível de carga hemodinâmica e estresse fisiológico (Lindholm et al., 2005; La Rovere et al., 2012).

O duplo produto (DP), calculado a partir da multiplicação da PAS pela FC, é amplamente reconhecido como estimativa indireta da demanda miocárdica de oxigênio. Sua validade fisiológica foi demonstrada em estudos experimentais que evidenciaram correlação linear significativa entre DP e consumo miocárdico

mensurado diretamente. Investigações clássicas sobre fisiologia coronariana demonstraram que o aumento simultâneo da pressão sistólica e da frequência cardíaca intensifica o trabalho miocárdico e o consumo energético. Em contextos clínicos contemporâneos, elevações do DP têm sido associadas a maior estresse ventricular e pior desempenho funcional em condições de sobrecarga hemodinâmica (Braunwald, 1971; Gobel et al., 1978; Borlaug et al., 2008).

O consumo de oxigênio miocárdico (MVO_2) constitui o desfecho metabólico final da integração entre tensão parietal ventricular, contratilidade e frequência cardíaca. Estudos experimentais fundamentais estabeleceram a relação entre área do laço pressão-volume e demanda energética cardíaca (Suga, 1979). A influência da pós-carga sobre o consumo miocárdico foi posteriormente demonstrada, evidenciando que aumentos na resistência vascular elevam significativamente o custo energético da contração ventricular (Walsh et al., 1988). Em avaliações clínicas, maior MVO_2 está associado a pior prognóstico e maior incidência de eventos adversos em pacientes com sobrecarga pressórica crônica (Marwick et al., 2009).

Por fim, a análise integrada de PAS, PAD, PAM, FC, DP e MVO_2 permite compreender a regulação hemodinâmica como um sistema adaptativo complexo, no qual ajustes neurais rápidos e adaptações estruturais de longo prazo interagem continuamente. Alterações reflexas no controle pressórico podem comprometer a estabilidade circulatória e favorecer o desenvolvimento de hipertensão sustentada (O'Leary et al., 2022). O controle central cardiovascular, mediado por circuitos bulbares específicos, exerce papel crítico na modulação do tônus simpático e na manutenção da homeostase hemodinâmica (Paton et al., 2009). Assim, a interpretação desses indicadores deve considerar sua interdependência fisiológica e seu papel na fisiopatologia cardiovascular contemporânea.

Nesse sentido, podemos inferir que a fisiologia do controle hemodinâmico refere-se ao resultado da integração de múltiplos sistemas e compreender essas interações é essencial para investigar como diferentes tipos de intervenções podem afetar esse controle, seja modulando reflexos, influenciando função endotelial, alterando dinâmica hormonal, entre outros fatores.

2.2 EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico representa ferramenta não farmacológica fundamental para a modulação fisiológica do sistema cardiovascular, promovendo adaptações agudas e crônicas que impactam diretamente os indicadores hemodinâmicos. Em resposta aguda ao esforço dinâmico, observa-se aumento do débito cardíaco mediado principalmente pela elevação da frequência cardíaca e do volume sistólico, acompanhado por incremento da pressão arterial sistólica decorrente do aumento do fluxo sanguíneo e da demanda metabólica periférica. Em contrapartida, a pressão arterial diastólica tende a manter-se estável ou sofrer discreta redução em exercícios predominantemente aeróbios, em virtude da vasodilatação metabólica e da diminuição da resistência vascular periférica. Esses ajustes são coordenados por ativação simpática central, retirada vagal e mecanismos locais dependentes de metabólitos musculares, compondo uma resposta integrada que visa garantir adequada perfusão tecidual durante o esforço (Halliwill, 2001; Joyner & Casey, 2015b; Rowell, 1993).

Durante o exercício físico, a regulação hemodinâmica envolve uma modulação integrada do arco barorreflexo arterial, particularmente dos mecanorreceptores localizados no seio carotídeo e no arco da aorta. Em condições basais, esses barorreceptores de alta pressão respondem ao estiramento da parede arterial decorrente das variações da pressão sistêmica, enviando aferências ao núcleo do trato solitário (NTS), na medula oblonga, por meio dos nervos glossofaríngeo e vago. Essa sinalização promove inibição do tônus simpático e ativação parassimpática, contribuindo para a estabilização pressórica. Durante o exercício, entretanto, o sistema não é desativado; ocorre um reajuste funcional do seu ponto operacional, permitindo que a pressão arterial e o débito cardíaco se elevem sem que haja supressão reflexa da atividade simpática necessária à manutenção da perfusão tecidual adequada (Raven et al., 2006).

Esse reajuste decorre da convergência de sinais centrais e periféricos sobre os centros cardiovasculares bulbares. Comandos originados em áreas corticais e subcorticais associadas à ativação motora antecipam a resposta cardiovascular, enquanto aferências provenientes de mecanorreceptores e metaborreceptores musculares (fibras aferentes dos grupos III e IV) reforçam essa modulação conforme a atividade metabólica se intensifica. As informações convergem no núcleo do trato solitário e influenciam os neurônios do centro vasomotor, resultando em redução da

atividade vagal cardíaca e aumento da descarga simpática eferente. Consequentemente, observa-se elevação da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica e ajustes na resistência vascular periférica, compondo uma resposta integrada que preserva a estabilidade da pressão arterial diante do aumento das demandas metabólicas (Fisher et al., 2015; Joyner & Casey, 2015b).

No nível da aorta, o aumento do volume sistólico e da pressão pulsátil intensifica o estiramento da parede arterial, todavia, em virtude do deslocamento do ponto de funcionamento do barorreflexo, essa maior deformação mecânica é processada dentro de um novo intervalo fisiológico, preservando a capacidade amortecedora do reflexo frente a oscilações abruptas da pressão. Assim, o sistema mantém sua função reguladora, porém ajustada a valores pressóricos compatíveis com o estado transitório de maior demanda circulatória (Raven et al., 2006).

De forma crônica, a prática regular de exercício físico associa-se ao aprimoramento da sensibilidade barorreflexa, à melhora da complacência arterial e à redução do tônus simpático basal, elementos que contribuem para melhor controle pressórico em repouso e maior eficiência nas transições hemodinâmicas. Essas adaptações repercutem diretamente sobre indicadores como pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, duplo produto e consumo de oxigênio miocárdico, evidenciando o papel do exercício como modulador central da homeostase cardiovascular (Fisher et al., 2015; Joyner & Casey, 2015).

No que se refere aos indicadores de carga miocárdica, o duplo produto resulta da multiplicação da frequência cardíaca pela pressão arterial sistólica constitui um marcador indireto do consumo miocárdico de oxigênio, refletindo a demanda metabólica imposta ao coração durante o exercício (Gobel et al., 1978; Kitamura et al., 1972). Durante esforços progressivos, a elevação simultânea da frequência cardíaca e da pressão sistólica aumenta substancialmente o trabalho cardíaco, sendo esse fenômeno fisiologicamente compensado por adaptações coronarianas que ampliam a oferta de oxigênio ao miocárdio. Em indivíduos treinados, adaptações crônicas como maior eficiência contrátil, aumento da complacência ventricular e menor ativação simpática basal contribuem para redução da frequência cardíaca de repouso e menor duplo produto submáximo, indicando maior eficiência hemodinâmica (Levine et al., 1991; Carter et al., 2003).

O exercício físico anaeróbico, particularmente aqueles praticados em modalidades que exigem produção de força máxima, como o powerlifting e powerlifting paralímpico, caracteriza-se por elevada exigência neuromuscular e predominância dos sistemas energéticos anaeróbicos, especialmente o sistema fosfagênio (ATP–CP) e a glicólise anaeróbica. Durante esforços de alta intensidade e curta duração, ocorre rápida ressíntese e degradação de ATP e fosfocreatina, acompanhada pelo acúmulo de metabólitos como ADP, fosfato inorgânico (Pi) e lactato, fatores que contribuem diretamente para o desenvolvimento da fadiga periférica (McArdle et al., 2015). Do ponto de vista cardiovascular, exercícios resistidos de elevada intensidade promovem aumentos significativos da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica, respostas mediadas pela ativação do sistema nervoso simpático, pelo comando motor central e pelo reflexo pressor muscular, que envolve tanto o mecanorreflexo quanto o metaboreflexo oriundos da musculatura ativa (Michel J.H, 1990). Além disso, a contração muscular intensa pode gerar aumento momentâneo da resistência vascular periférica, sobretudo quando associada à manobra de Valsalva, resultando em elevação transitória da carga hemodinâmica e do duplo produto, indicador da demanda miocárdica de oxigênio (MacDougall et al., 1985).

Para além das respostas agudas, o treinamento anaeróbico realizado de forma sistemática promove adaptações fisiológicas relevantes. Entre elas destacam-se o aprimoramento da eficiência neuromuscular, maior recrutamento de unidades motoras de alto limiar e o aumento da espessura muscular e da área de secção transversa das fibras, adaptações diretamente associadas à melhora do desempenho em exercícios de força (Kraemer & Ratamess, 2004). Em relação ao sistema cardiovascular, embora o treinamento resistido não induza adaptações centrais volumétricas tão pronunciadas quanto o treinamento aeróbico, evidências indicam que ele pode contribuir para melhorias na função endotelial, na sensibilidade barorreflexa e na modulação autonômica em indivíduos treinados (Kraemer & Ratamess, 2004). Entretanto, sessões de alta intensidade podem desencadear um estado transitório de estresse autonômico nas 24–48 horas subsequentes ao exercício, caracterizado por redução temporária da variabilidade da frequência cardíaca e manutenção relativa da atividade simpática. Dessa forma, o exercício anaeróbico constitui um potente estímulo fisiológico, capaz de desencadear respostas hemodinâmicas agudas expressivas,

bem como promover adaptações neuromusculares e cardiovasculares importantes para o desempenho e a recuperação no contexto do treinamento esportivo.

Por tanto, de forma complementar, o exercício físico, quando praticado de forma regular promove adaptações estruturais e funcionais na vasculatura, incluindo melhora da função endotelial mediada pelo aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico, redução da rigidez arterial e modulação do tônus simpático periférico, fatores que contribuem para reduções sustentadas da pressão arterial sistólica, diastólica e média em repouso. Tais adaptações reforçam o papel do exercício como intervenção não farmacológica na prevenção e no tratamento da hipertensão arterial, evidenciando que os indicadores hemodinâmicos analisados, como pressão arterial, frequência cardíaca, duplo produto e consumo miocárdico de oxigênio, não apenas refletem respostas agudas ao esforço, expressam adaptações cardiovasculares crônicas decorrentes do treinamento físico sistematizado (Cornelissen & Smart, 2013; Giallauria et al., 2021; Green et al., 2017).

2.1.2.1 Treinamento de força

No contexto do exercício físico, existem diferentes tipos de treinamentos que tem sido amplamente relatado na literatura enquanto capazes de promover adaptações morfofuncionais em indivíduos treinados e não treinados. Sobretudo o treinamento de força caracteriza-se como um dos principais pilares do condicionamento físico e do desempenho esportivo, sendo amplamente reconhecido por promover adaptações neuromusculares, metabólicas e cardiovasculares positivas. Esse tipo de exercício configura-se pela aplicação sistemática de sobrecargas mecânicas progressivas aos músculos esqueléticos, com o objetivo de estimular tanto a hipertrofia, quanto o aumento da força máxima e a melhora da capacidade funcional (Grgic et al., 2020; Schoenfeld et al., 2021). Além de seu papel no aprimoramento da performance atlética, o treinamento de força exerce influência positiva em diversos sistemas orgânicos, apresentando-se como uma estratégia fundamental tanto para a saúde quanto para o rendimento esportivo (Morton et al., 2018; Suchomel et al., 2016).

No contexto cardiovascular, o treinamento de força promove efeitos significativos. Estudos demonstram que o exercício resistido é capaz de melhorar a complacência arterial, reduzir a pressão arterial de repouso e aumentar a eficiência

do controle autonômico cardiovascular (Lopez et al., 2021). Essas respostas se manifestam tanto de forma aguda, quanto de modo crônico, contribuindo para o aprimoramento da reatividade hemodinâmica e da variabilidade da frequência cardíaca (Herrod et al., 2021). Tais aspectos são particularmente relevantes em populações com comprometimento cardiovascular ou hipertensão, uma vez que o treinamento resistido pode reduzir a pressão arterial sistólica e diastólica em magnitudes comparáveis a terapias farmacológicas leves, apresentando-se como uma importante ferramenta não farmacológica para o tratamento e/ou prevenção de diversas patologias (Cornelissen & Smart, 2013).

Durante a prática de exercícios de alta intensidade, como o realizado no *powerlifting paralímpico*, o sistema cardiovascular é submetido a demandas agudas significativas em função do aumento da pressão intratorácica e da resistência periférica durante a contração muscular sustentada. Tais respostas refletem em elevações transitórias da pressão arterial e da frequência cardíaca, seguidas de uma fase de hipotensão pós-exercício entreposta por ajustes autonômicos e vasodilatação periférica (De Oude et al., 2025; Fisher et al., 2015). Esse fenômeno configura-se como um importante marcador de adaptação hemodinâmica, associado à melhoria da sensibilidade barorreflexa e ao equilíbrio entre o controle simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (Fecchio et al., 2021; Halliwill, 2001). Dessa maneira, compreender as influências que essas respostas promovem durante a prática do *powerlifting paralímpico* é essencial para o monitoramento da saúde cardiovascular e para a prescrição segura do exercício de força dos atletas, especialmente pela sua submissão a cargas elevadas durante treinos e competições.

Portanto, o treinamento de força, não deve ser compreendido somente como uma estratégia eficaz para o aumento da força e da massa muscular, mas também como ferramenta capaz de modular expressamente a função autonômica e diversas variáveis hemodinâmicas. Nesse sentido, a literatura atual aponta que a sua prática regular é capaz de promover reestruturação funcional do controle neurovascular. (Correia et al., 2023; Perrone et al., 2021). Desse modo, a análise integrada dos efeitos do treinamento de força sobre os indicadores hemodinâmicos constitui uma ferramenta essencial para interpretar o impacto sistêmico do exercício físico, norteador estratégias de prescrição e monitoramento fisiológico.

Acerca do viés clínico e aplicado, o treinamento de força também se mostra significativo durante o processo de prevenção e reabilitação em indivíduos com comprometimento hemodinâmico ou doenças cardiovasculares. Diferentes estudos indicam que programas de resistência bem estruturados, com intensidades entre 50% e 80% de 1RM, podem promover reduções expressivas na pressão arterial e no duplo produto, sem comprometer a segurança hemodinâmica, mesmo em pacientes hipertensos e cardiopatas (Cahalin et al., 2022; MacDonald et al., 2016; M. A. Williams et al., 2007). A melhora na eficiência contrátil do miocárdio e na redistribuição do fluxo sanguíneo durante o exercício são apontadas como mecanismos centrais para tais benefícios. Essas adaptações, somadas ao aprimoramento do controle barorreflexo, fazem do treinamento de força um recurso terapêutico eficaz, de baixo custo e amplamente aplicável tanto no contexto esportivo de alto rendimento quanto na saúde pública. Assim, compreender suas interações com os indicadores hemodinâmicos torna-se essencial para o delineamento de estratégias de treino que otimizem a performance e, simultaneamente, promovam cardioproteção e longevidade funcional (Fischer et al., 2025; Skattebo et al., 2020).

2.1.2.2 Powerlifting e powerlifting paralímpico

O *Powerlifting* é considerado uma modalidade esportiva cujo foco é avaliar a força máxima que envolve a execução de três movimentos fundamentais: o agachamento (*squat*), o supino reto (*bench press*) e o levantamento terra (*deadlift*). Divergentemente do levantamento olímpico, que prioriza a velocidade e coordenação do movimento, o *Powerlifting* centra-se na produção de força máxima em uma única repetição, o que requer acentuada capacidade neuromuscular, integridade articular e estabilidade biomecânica (Grgic et al., 2020; Storey & Smith, 2012).

Por tanto, trata-se de um esporte que desafia os limites fisiológicos dos sistemas musculoesquelético e cardiovascular, requisitando estratégias de periodização, controle de carga e recuperação altamente individualizadas. Na perspectiva fisiológica, o *Powerlifting* é capaz de promover adaptações agudas e crônicas que englobam o aumento da tensão muscular, pressão arterial e da frequência cardíaca durante a realização de esforços máximos no decorrer dos treinamentos e competições, seguidas de períodos de recuperação caracterizados por

ajustes autonômicos e hemodinâmicos compensatórios (Hackett & Chow, 2013; João et al., 2017)

Através do levantamento de cargas elevadas pelos atletas é possível observar mecanismos de ajustes que auxiliam na sua execução, como o aumento expressivo da pressão intratorácica e intra-abdominal em virtude da manobra de Valsava, realizada pelos competidores. Tal manobra, apesar de proporcionar maior estabilidade à coluna e promover eficiência mecânica, também eleva significativamente a pressão arterial sistólica e diastólica (Hackett & Chow, 2013). De maneira transitória, a resposta cardiovascular a esse esforço agudo pode atingir valores de PA superiores a 300 mmHg em atletas altamente treinados, representando uma sobrecarga temporária ao coração e seus vasos sanguíneos. (MacDougall et al., 1985; Moraes et al., 2022). Entretanto, logo após essa elevação abrupta, é observado no sistema cardiovascular um fenômeno fisiológico denominado hipotensão pós-exercício (HPE), que tem sido amplamente estudado na literatura atual e trata-se da redução sustentada da pressão arterial inferior aos níveis pré-esforço. Tal efeito é resultante de mecanismos de vasodilatação periférica e modulação autonômica que contribuem para a diminuição dos valores de PA em minutos e até mesmo horas após a sua realização (Halliwill et al., 2017; Brito et al., 2023). A HPE observada após sessões de Powerlifting indica que, apesar do estresse cardiovascular agudo, o treinamento de força pode promover adaptações benéficas crônicas na regulação barorreflexa e na função endotelial, fornecendo elementos fundamentais para a melhoria da saúde cardiovascular dos indivíduos que praticam o esporte.

No contexto paralímpico, o Powerlifting é reconhecido oficialmente pelo Comitê Paralímpico Internacional (IPC) como uma modalidade esportiva e adaptada para atletas com deficiência física que afeta os membros inferiores, resumindo a competição a perfeita execução do exercício do supino reto adaptado, conhecido também como *Paralympic Bench Press*. Nessa modalidade, os atletas realizam o movimento ao estarem na posição deitado em um banco com imobilização dos membros inferiores. Essa postura confere a necessidade de toda a demanda mecânica e estabilizadora resultarem no máximo esforço executado pelo tronco e os membros superiores (IPC, 2023). Tal especificidade biomecânica deriva em sobrecarga elevada das cadeias musculares de peitoral, deltoide e tríceps, além de exigir acentuado controle postural e ativação estabilizadora do core (Machek et al.,

2020; Teles et al., 2022). O esforço projetado especificamente nos segmentos superiores influencia na hemodinâmica sistêmica, tendo em vista que o retorno venoso e o volume sistólico podem ser minimizados em relação ao exercício realizado em posição ortostática, influenciando diretamente a regulação cardiovascular e a resposta autonômica durante a prática da modalidade (Pinto et al., 2021; Sarmiento et al., 2023).

Nesse sentido, as especificidades fisiológicas do Powerlifting Paralímpico tornam essa modalidade um modelo de treinamento de fundamental relevância para análise das interações entre treinamento de força para deficientes, sistema cardiovascular e controle autonômico. Durante o exercício, observa-se aumento significativo da atividade simpática e da pressão arterial, seguido por recuperação modulada pela ativação do sistema nervoso parassimpático e pela liberação de substâncias vasodilatadoras, como por exemplo o óxido nítrico (NO) e peptídeos natriurético atrial (Martins et al., 2020; Figueroa & Baynard, 2019).

Nesse contexto, a identificação de estratégias que possam otimizar a resposta autonômica e minimizar o impacto hemodinâmico do Powerlifting paralímpico por meio do uso potencial de substâncias cardioprotetoras, como por exemplo a ocitocina, representa um campo emergente e promissor da fisiologia aplicada ao esporte adaptado.

2.1.3 OCITOCINA

A ocitocina é um hormônio peptídico de nove aminoácidos (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂) produzido pelo hipotálamo e secretado pela neuro-hipófise posterior, que exerce funções tradicionalmente relacionadas à lactação, contração uterina e ao comportamento social. Ela atua como um neuro modulador central e como hormônio periférico, interagindo com receptores específicos localizados em diversos tecidos, entre eles: o coração, vasos sanguíneos, rins e cérebro, promovendo uma vasta gama de efeitos fisiológicos associados (Jankowski et al., 2020; Zhang et al., 2024).

Do ponto de vista cardiovascular, a ocitocina tem se apresentado enquanto um neuromodulador com propriedades cardioprotetoras. Estudos indicam que ela pode promover vasodilatação, reduzir a resistência vascular periférica e modular a frequência cardíaca, efeitos mediados tanto por mecanismos endoteliais, como a

produção de óxido nítrico, quanto por regulação autonômica central (Jankowski et al., 2020; Zhang et al., 2024). Além do mais, a ocitocina tem capacidade de minimizar a ativação simpática exacerbada em situações de estresse, favorecendo um equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático.

Além de suas funções cardiovasculares, a ocitocina tem apresentado eficácia ao exercer efeitos neuromoduladores relevantes. Estudos recentes demonstram que ela está associada à redução da percepção de dor, regulação do comportamento social e diminuição do estresse psicofisiológico, sendo considerada um ansiolítico natural endógeno (Chaves, 2007; Heinrichs et al., 2003). Essas propriedades estendem o potencial de seu uso em cenários de desempenho físico, especialmente em situações que envolvem esforço intenso e estresse agudo, como por exemplo, em atletas de powerlifting paralímpico, cujos fatores são extremamente colocados em uso durante os treinamentos e competições (Aidar et al., 2022; Menezes et al., 2022)

Nesse sentido, observa-se que a ocitocina tem sido investigada como possível agente ergogênico ou suplemento esportivo. Em alguns estudos recentes, a sua administração controlada, principalmente via intranasal, mostrou efeitos na regulação autonômica, modulação da pressão arterial e estabilização hemodinâmica após esforços intensos (De Melo et al., 2016; Gutkowska et al., 2014; Zhang et al., 2024). Esses efeitos podem contribuir para reduzir a carga cardiovascular aguda do exercício, melhorar a recuperação e otimizar a prontidão para sessões subsequentes de treino.

A ocitocina também demonstra potencial na prevenção de disfunções cardiovasculares induzidas por estresse físico e metabólico. Ao reduzir a atividade simpática excessiva e promover vasodilatação, ela pode auxiliar na proteção do miocárdio, diminuir o risco de arritmias e favorecer a perfusão tecidual, mostrando-se uma estratégia complementar para segurança e desempenho, especialmente em exercícios de alta intensidade ou modalidades de força (Jankowski et al., 2020; Mukaddam-Daher et al., 2001; Petersson, 2002).

Apesar de seu potencial, a aplicação da ocitocina enquanto ferramenta exógena como suplemento ainda apresenta lacunas consideráveis. Afinal, diversos estudos têm sido feitos para tentar-se encontrar a dose ideal, a frequência de administração e os efeitos a longo prazo em atletas. O que infelizmente ainda permanecem pouco investigados, sendo necessária a realização de estudos

controlados para avaliar sua eficácia, segurança e impacto sobre parâmetros hemodinâmicos e autonômicos em contextos esportivos a longo prazo (Leng & Ludwig, 2016; Quintana et al., 2021).

Portanto, é importante destacar que a ocitocina tem apresentado características fisiológicas que vão além de suas funções clássicas, oferecendo possibilidades promissoras de atuar enquanto um neuromodulador cardiovascular e suplementação ergogênico. Porém, sua capacidade de regular pressão arterial, equilibrar o sistema autonômico e reduzir a percepção de esforço que a posiciona como uma importante ferramenta para otimização da performance e proteção cardiovascular em atletas submetidos a exercícios de alta intensidade ainda precisa ser amplamente discutida e difundida em nossa atualidade.

A ação da ocitocina é mediada pela ligação aos receptores específicos de ocitocina (OTR). Tais receptores podem ser expressos em múltiplos tecidos, incluindo miocárdio, endotélio vascular, rins e regiões centrais do cérebro responsáveis pela regulação autonômica (Çalışkan et al., 2021; Jankowski et al., 2020)

Os receptores ocitocinérgicos apresentam ampla distribuição tecidual, o que sustenta a diversidade funcional da ocitocina para além de seus efeitos clássicos no sistema reprodutor e no comportamento social. Esses receptores são expressos em múltiplas regiões do sistema nervoso central, bem como em tecidos periféricos, incluindo coração, endotélio vascular, rins, musculatura lisa e estriada, além de células do sistema imune. No contexto cardiovascular, a presença de receptores de ocitocina em cardiomiócitos, células endoteliais e na musculatura vascular confere ao sistema ocitocinérgico um papel relevante na modulação do tônus vascular, da frequência cardíaca e das respostas autonômicas ao estresse fisiológico. Essa distribuição estratégica permite que a sinalização mediada pela ocitocina atue de forma integrada na regulação hemodinâmica e na manutenção da homeostase cardiovascular, especialmente em situações que demandam ajustes adaptativos rápidos, como o exercício físico e outras condições de estresse sistêmico (Gutkowska & Jankowski, 2012; Jurek & Neumann, 2018; Tabak et al., 2011).

A ativação da ocitocina ocorre predominantemente por meio da ligação aos seus receptores específicos, desencadeando respostas rápidas e integradas tanto no sistema nervoso central quanto em tecidos periféricos. Esse sistema caracteriza-se por elevada plasticidade funcional, sendo sensível a estímulos ambientais,

experiências estressoras e desafios fisiológicos, como o exercício físico, o que confere ao eixo ocitocinérgico um papel adaptativo relevante na regulação de múltiplos sistemas orgânicos ao longo da vida (Grinevich & Neumann, 2021; Leng & Ludwig, 2016). Nesse contexto, o receptor de ocitocina (OXTR) destaca-se como um elemento-chave na mediação dos efeitos biológicos do neuropeptídeo, apresentando alta afinidade de ligação e ampla distribuição tecidual (Gimpl & Fahrenholz, 2001).

O OXTR pertence à superfamília dos receptores acoplados à proteína G (GPCR), sendo capaz de ativar diferentes vias intracelulares conforme o tipo celular, o microambiente fisiológico e o estado funcional do tecido. Embora o acoplamento à subunidade Gq seja o mais frequentemente descrito, evidências indicam que o receptor também pode sinalizar via proteínas Gi ou Gs, ampliando a diversidade de respostas fisiológicas associadas à ocitocina (Busnelli & Chini, 2017; Stoop, 2012). A ativação da via Gq promove a estimulação da fosfolipase C, resultando na clivagem do fosfatidilinositol 4,5-bifosfato em inositol trifosfato e diacilglicerol, com consequente liberação de cálcio intracelular e ativação da proteína quinase C.

O aumento do cálcio citosólico, associado à ação da calmodulina, desencadeia cascatas adicionais de sinalização, incluindo a ativação das vias MAPK/ERK, amplamente envolvidas em processos de plasticidade sináptica, modulação autonômica e regulação transcricional (Jurek & Neumann, 2018; Mitre et al., 2017). Essas vias estão relacionadas à indução de alterações de longa duração na atividade celular, influenciando desde a excitabilidade neuronal até a expressão gênica, o que pode resultar em adaptações funcionais relevantes para o controle cardiovascular e metabólico em situações de estresse fisiológico prolongado, como o exercício intenso.

A ativação do OXTR pode, portanto, modular processos como diferenciação celular, neurogênese, apoptose programada e remodelamento tecidual, evidenciando o caráter pleiotrópico da sinalização ocitocinérgica (Chini et al., 2017). Essa versatilidade funcional reflete-se na ampla distribuição dos receptores ocitocinérgicos, que não se restringem ao cérebro ou ao sistema reprodutor, estando presentes em órgãos como coração, endotélio vascular, rins, ossos, musculatura esquelética e células do sistema imune (Gutkowska & Jankowski, 2012; Szeto et al., 2011). Tal distribuição sustenta o envolvimento da ocitocina em mecanismos de regulação cardiovascular, incluindo controle da frequência cardíaca, modulação do tônus vascular e respostas autonômicas ao estresse.

No sistema nervoso central, a ocitocina é sintetizada majoritariamente por neurônios magnocelulares localizados nos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo, sendo transportada para a neuro-hipófise, onde é armazenada e liberada na circulação sistêmica. Além dessa via endócrina clássica, a ocitocina também atua como neuromodulador central, sendo liberada de forma dendrítica e somática em regiões hipotalâmicas e extrahipotalâmicas, exercendo comunicação parácrina e autócrina (Leng & Ludwig, 2016; Son et al., 2022). Esse padrão de liberação permite a modulação local de circuitos neurais envolvidos na resposta ao estresse, no comportamento social e na integração autonômica.

Projeções oriundas dos núcleos secretores de ocitocina alcançam áreas encefálicas como a amígdala, o núcleo accumbens e regiões do hipotálamo medial, possibilitando a influência direta da ocitocina sobre respostas emocionais, motivacionais e autonômicas. Essas conexões são particularmente relevantes para o controle do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal e para a regulação da homeostase cardiovascular em situações de demanda fisiológica aumentada (Kemp et al., 2012a; Quintana et al., 2021).

Apesar da existência de produção periférica de ocitocina, a fração sintetizada fora do sistema nervoso central apresenta limitada capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, em função da natureza hidrofílica do peptídeo. Estudos indicam que apenas uma pequena porcentagem da ocitocina circulante alcança o encéfalo por difusão passiva, sendo esse valor ainda mais reduzido quando se trata de administração exógena (Leng & Ludwig, 2016; Martins et al., 2020). Tal limitação tem direcionado a investigação de diferentes vias de administração em contextos clínicos e experimentais.

A administração intranasal tem sido amplamente utilizada por possibilitar o acesso indireto ao sistema nervoso central através de vias olfatórias e trigeminais, apresentando boa tolerabilidade e baixo risco de efeitos adversos. Embora a biodisponibilidade central permaneça limitada, evidências sugerem que essa via é capaz de modular circuitos neurais envolvidos na regulação autonômica e cardiovascular, especialmente em situações de estresse físico e psicológico (Guastella et al., 2015; Quintana et al., 2021). Em modelos animais, aumentos regionais de ocitocina no hipocampo e na amígdala após administração intranasal reforçam o potencial dessa via para investigações translacionais (Lee et al., 2022).

Por isso a administração de ocitocina pela via intranasal tem sido em pesquisas envolvendo processos neuroendócrinos e comportamentais devido à sua maior capacidade de promover efeitos centrais quando comparada a outras vias de administração. Como se trata de um neuropeptídeo relativamente grande, a ocitocina apresenta limitada capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica quando administrada por vias sistêmicas tradicionais, como a oral ou intravenosa, o que restringe sua ação predominantemente ao sistema periférico. Nesse contexto, a via intranasal tem sido considerada uma estratégia eficaz para facilitar o transporte do peptídeo ao sistema nervoso central, permitindo que a substância alcance regiões cerebrais envolvidas na regulação de respostas sociais, emocionais e autonômicas (Born et al., 2002; Quintana et al., 2021; B. Williams et al., 2018).

Evidências experimentais em humanos demonstram que a administração intranasal pode aumentar significativamente as concentrações de ocitocina tanto no plasma quanto no líquido cefalorraquidiano, sugerindo que essa via favorece o acesso do hormônio ao cérebro. Estudos com coleta simultânea de sangue e líquido cefalorraquidiano indicam que os níveis centrais de ocitocina aumentam de forma significativa após a aplicação intranasal, atingindo concentrações máximas aproximadamente entre 60 e 75 minutos após a administração (Bakermans-Kranenburg & Van IJzendoorn, 2013). Além disso, revisões recentes destacam que essa via apresenta vantagens metodológicas importantes, como caráter não invasivo, facilidade de aplicação e boa tolerabilidade pelos participantes, fatores que contribuem para sua ampla utilização em estudos experimentais e clínicos que investigam os efeitos centrais da ocitocina em humanos (Guastella et al., 2015).

Diante desse conjunto de evidências, a interação entre os receptores ocitocinérgicos e os sistemas de controle cardiovascular emerge como um eixo fisiológico de elevada relevância. A sinalização mediada pelo OXTR apresenta potencial modulador sobre respostas autonômicas e hemodinâmicas associadas ao estresse fisiológico induzido pelo exercício, sustentando a ocitocina como um alvo promissor em estratégias complementares de regulação cardiovascular.

Em relação ao sistema cardiovascular, o neuropeptídeo exerce diferentes efeitos tanto diretos quanto indiretos. De forma periférica, sua ligação aos receptores endoteliais é capaz de ativar as cascatas de sinalização intracelular que aumentam a produção de óxido nítrico e prostaglandinas, culminando na vasodilatação, seguida

de redução da resistência vascular periférica e o refinamento do fluxo sanguíneo. (Jankowski et al., 2020; Zhang et al., 2024). Nesse sentido, observa-se que a vasodilatação não reduz somente a pressão arterial sistólica e diastólica, mas também exerce influências na perfusão tecidual, especialmente, durante os esforços físicos de alta intensidade, promovendo proteção ao miocárdio de eventuais sobrecargas hemodinâmica.

No miocárdio, alguns estudos apontam que a ocitocina age modulando a contratilidade e frequência cardíaca. Dessa forma, indicando que ela pode minimizar a excitabilidade simpática do nó sinoatrial, acentuando o tônus vagal, que resulta em valores de frequência cardíaca de repouso mais inferiores e recuperação mais rápidas pós exercício (Yan et al., 2025; Zhang et al., 2024). Além desses fatores, ao reduzir ativação simpática exacerbada, a ocitocina diminui o duplo produto, variável importante para a prática de exercício físico, pois atua como um indicador direto da demanda de oxigênio do miocárdio, contribuindo para maior segurança cardiovascular durante e posteriormente aos exercícios de alta intensidade.

De forma central, a ocitocina influencia os núcleos do tronco cerebral e do hipotálamo que estão envolvidos na regulação autonômica, bem como o núcleo paraventricular e o trato solitário. A ativação desses circuitos neurais eleva a atividade parassimpática, diminui a atividade simpática e melhora a responsividade barorreflexa. Nesse sentido, possibilitando ajustes rápidos e eficazes da pressão arterial conforme as mudanças posturais ou esforço físico (Jankowski et al., 2020; Kohlhoff et al., 2022; Kosfeld et al., 2005; Petersson, 2002). Tal modulação central é fundamentalmente relevante, pois pode ser capaz de prevenir episódios de hipotensão pós exercício, comuns após os esforços máximos posteriores ao exercício de força.

Mas além desses efeitos, a ocitocina também tem se mostrado capaz de promover influências indiretas sobre a função renal e metabólica, promovendo a natriurese e diurese, reduzindo o volume intravascular e, por conseguinte, a pressão arterial. Esses efeitos, combinados com a vasodilatação periférica e o aumento do tônus vagal, contribuem para uma regulação mais eficiente do débito cardíaco e da pressão arterial, promovendo segurança ao coração e os vasos sanguíneos durante sobrecarga hemodinâmica (Jankowski et al., 2020; Lozić et al., 2018; Zhang et al., 2024).

Sob condições de estresse físico e metabólico, a ocitocina também reduz a liberação de catecolaminas atuando enquanto moduladora do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, reduzindo a produção de cortisol. Essa ação compreende a proteção cardiovascular com efeitos ansiolíticos e moduladores do comportamento, favorecendo adaptação fisiológica durante esforços intensos e minimizando respostas cardiovasculares exacerbadas (Kohlhoff et al., 2022; Kosfeld et al., 2005; Leong et al., 2018).

Nesse sentido, podemos inferir que a combinação de seus efeitos periféricos e centrais evidenciam que a ocitocina pode atuar potencialmente como um modulador cardiovascular multifuncional, capaz de estabilizar a pressão arterial, controlar o débito cardíaco, equilibrar o sistema autonômico e melhorar a perfusão tecidual durante e posterior a prática de exercícios físicos. Essa associação de mecanismos ressalta a ocitocina enquanto uma molécula promissora para intervenções de suplementação em atletas de força, com potencial para diminuir a incidência de hipotensão pós-exercício, promover segurança e proteção a saúde cardiovascular (Jankowski et al., 2016, 2020). Essa dimensão tecidual fundamenta o interesse emergente por explorar sua relação com adaptações hemodinâmicas agudas e crônicas, especialmente em condições de estresse fisiológico como o exercício físico.

No que se refere às respostas hemodinâmicas, a ocitocina exerce efeitos periféricos e centrais distintos. Por um lado, a ativação dos receptores de ocitocina no endotélio vascular estimula a produção de óxido nítrico e prostaglandinas, provocando vasodilatação e redução da resistência vascular periférica resultando, em muitos casos, em redução da pressão arterial sistólica e diastólica (Daminovich, 2025; Zhang et al., 2024). Em contrapartida, a nível central, a ocitocina modula circuitos autonômicos que aumentam o tônus vagal, minimizam a ativação simpática e melhoram a sensibilidade barorreflexa, o que favorece uma resposta hemodinâmica mais refinada diante de estímulos como mudança postural, esforço físico ou variações de volume sanguíneo (Jankowski et al., 2020; Szczepanska-Sadowska et al., 2021).

Quando aplicada ao contexto do exercício físico, essas propriedades conduzem a ocitocina a ocupar um papel particularmente significativo para os seus praticantes. Ao executar esforços intensos, tais como treinamento resistido ou powerlifting, o indivíduo é submetido a diferentes adaptações fisiológicas, em especial no sistema cardiovascular que fica subordinado a picos de débito cardíaco, frequências elevadas

e aumentos bruscos de pressão arterial. Evidências indicam que níveis mais elevados de ocitocina (endógena ou administrada exógenamente) estão associados a menores respostas de frequência cardíaca e maiores índices de volume sistólico em condições de estresse cardiovascular, sugerindo um efeito atenuador sobre a sobrecarga hemodinâmica. Essa modulação pode acelerar a recuperação autonômica e reduzir o risco de eventos adversos associados ao esforço intenso.(Yan et al., 2025).

Em ocasiões de hipotensão pós-exercício (HPE), fenômeno cuja principal característica trata-se da redução transitória da pressão arterial após o término de um esforço, a ocitocina pode atuar como agente modulador chave para o controle fino dessa variável. Tal afirmativa, baseia-se em virtude da sua capacidade em melhorar o tônus parassimpático e reduzir a ativação simpática residual, bem como ao promover vasodilatação controlada, ela pode facilitar a manutenção adequada da perfusão tecidual e minimizar o risco de sintomas adversos como tontura ou síncope pós exercício físico (Marçal et al., 2021). Embora o fenômeno da HPE envolva múltiplos mecanismos como por exemplo: redução do retorno venoso, vasodilatação persistente e ajuste autonômico, a administração controlada de ocitocina pode reduzir a magnitude e duração dessas quedas pressóricas, proporcionando uma recuperação mais estável e regulada.

Além das respostas imediatas, a ocitocina pode contribuir para adaptações hemodinâmicas crônicas quando combinada com regimes regulares de exercício físico. A modulação contínua do sistema autonômico, aliada à melhoria da função endotelial, da complacência arterial e do débito cardíaco em repouso, forma um cenário em que atletas treinados podem atingir maior eficiência cardiovascular com menor custo hemodinâmico (Daminovich, 2025; Xu et al., 2022). Em modalidades de força máxima, como o powerlifting, essa vantagem adaptativa pode se traduzir em maior tolerância a cargas elevadas, menor fadiga cardiovascular e menor risco de complicações.

No entanto, apesar dessas perspectivas promissoras, a literatura ainda apresenta lacunas relevantes. Há poucos estudos controlados que avaliem especificamente a administração exógena de ocitocina combinada com treinamento de força, e mesmo nos contextos experimentais de estresse cardiovascular, as doses, vias de administração e efeitos cronofarmacológicos permanecem pouco definidos.

Nesse sentido, a ocitocina emerge como um modulador hemodinâmico de relevância para a fisiologia do exercício, com capacidade de influenciar vasodilatação, tônus autonômico, débito cardíaco e recuperação vascular. Sua aplicação potencial em atletas de força e modalidades paralímpicas abre uma nova fronteira de investigação, onde o equilíbrio entre desempenho e segurança cardiovascular pode ser otimizado. A exploração rigorosa desses efeitos permitirá não apenas avanços no treinamento esportivo adaptado, mas também contribuições para a fisiologia cardiovascular do exercício e a saúde vascular de populações suscetíveis.

A propensão por estudos clínicos relacionados a ocitocina como agente cardioprotetor decorre de evidências experimentais e translacionais que apontam múltiplos mecanismos pelos quais esse neuropeptídeo pode reduzir lesão miocárdica e modular a homeostase vascular. Em modelos animais de isquemia-reperfusão (I/R), a administração de ocitocina exógena tem demonstrado potencialidade para redução da área de infarto, atenuando a apoptose celular, inflamação tecidual e melhora a revascularização do tecido cicatricial, sugerindo ação citoprotetora direta sobre o miocárdio. Esses resultados têm sido relacionados à ativação de vias intracelulares protetoras (por exemplo, via PI3K/Akt) e ao aumento de mensageiros como cGMP e peptídeos natriuréticos que favorecem sobrevivência celular e angiogênese. (Wang et al., 2020).

Entre os mais diversos efeitos investigados, um mecanismo claramente documentado é a ativação endotelial por ocitocina, que estimula a via PI3K/Akt-eNOS, aumentando a síntese de óxido nítrico (NO) e facilitando a vasodilatação dependente do endotélio. Estudos *in vitro* em células endoteliais humanas (HUVECs) e em composições vasculares *ex vivo* demonstraram aumento de p-Akt e p-eNOS após exposição a ocitocina. Enquanto os bloqueadores de PI3K e antagonistas de receptor de ocitocina atenuam esses efeitos, corroborando a via molecular. Essa sinalização endotelial explica a redução da resistência vascular periférica observada em diversos modelos e constitui um fundamento do efeito cardioprotetor (Xu et al., 2022).

A ocitocina também apresenta ações anti-inflamatórias e antioxidantes que contribuem para a preservação tecidual após agravos cardiovasculares. Em modelos experimentais, o hormônio reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, modula a ativação de mastócitos cardíacos e limita a infiltração inflamatória, o que diminui o estresse oxidativo e a apoptose das células miocárdicas. Esses efeitos são

complementares à vasodilatação e à modulação autonômica, compondo um perfil multifatorial de proteção (Yin et al., 2024).

Evidências pré-clínicas robustas contrastam com o número ainda limitado de estudos clínicos em humanos especificamente voltados à cardioproteção pela ocitocina. Revisões sistemáticas recentes identificam resultados promissores, redução de marcadores de lesão e melhora funcional em modelos animais, mas ressaltam a escassez de ensaios randomizados em populações cardíacas humanas. Portanto, a translação para a prática clínica ou esportiva exige ensaios controlados bem delineados (Szabó et al., 2024).

Quanto às vias de administração, estudos demonstraram que a administração intranasal produz efeitos centrais capazes de modular o sistema autonômico e exercer proteção cardíaca. A via intranasal é particularmente atrativa para aplicações não invasivas, pois favorece entrega ao sistema nervoso central com rápida ação, contudo a farmacocinética e as doses eficazes para efeitos cardioprotetores permanecem sujeitas a investigação e padronização em humanos (Leng & Ludwig, 2016; Quintana et al., 2021).

Portanto, podemos observar que um conjunto de estudos clínicos sugerem o conceito de que a ocitocina possui potencial cardioprotetor por meio de mecanismos endotelial (PI3K/Akt/eNOS → NO), autonômico (aumento vagal/redução simpática), anti-inflamatório/antioxidante e pró-angiogênico (Kemp et al., 2012a; Norman et al., 2011). No entanto, para consolidar sua aplicação clínica e esportiva são necessários ensaios humanos controlados, com definição de dose, via de administração e segurança a curto e longo prazo. A rigor, a evidência atual é promissora, mas ainda majoritariamente pré-clínica.

Nesse sentido, a literatura tem apontado para o uso da ocitocina intranasal enquanto uma estratégia eficaz para enfrentar as limitações que a liberação endógena desse neuropeptídeo oferece, permitindo que o hormônio alcance o sistema nervoso central de forma relativamente rápida e segura. Estudos apontam que a via intranasal favorece a passagem direta para o sistema nervoso central através do nervo olfatório e trigêmeo, evitando a degradação enzimática periférica e aumentando a biodisponibilidade central do hormônio (Lee et al., 2022; Leong et al., 2018; Veening & Olivier, 2013). Essa característica torna a administração intranasal especialmente significativa para aplicações que visam a modulação autonômica e cardiovascular

durante situações de estresse fisiológico ou exercício intenso. Pois ela permite que a ocitocina alcance rapidamente o sistema nervoso central, ativando receptores envolvidos no controle autonômico. Esse acesso favorece a redução da atividade simpática e o aumento da modulação parassimpática, contribuindo para o controle da frequência cardíaca e da pressão arterial. Fatores primordiais de regulação cardiovascular pós exercício de alta intensidade, cujas variações são constantes (Lee et al., 2022; Veening & Olivier, 2013).

Os efeitos centrais da ocitocina intranasal, são semelhantes aos da ocitocina endógena, ativando receptores no hipotálamo e em núcleos do tronco cerebral, como o núcleo do trato solitário e paraventricular, responsáveis pela regulação do tônus autonômico e do controle cardiovascular (Cosme et al., 2023). A estimulação dessas redes neurais possibilita o aumento da atividade parassimpática, diminuição da atividade simpática e melhoria da resposta barorreflexa, contribuindo para uma modulação hemodinâmica mais efetiva no decorrer e após o exercício, especialmente o de alta intensidade (Szabó et al., 2024).

Além da ação central, o uso da ocitocina intranasal também sugere efeitos periféricos significativos, incluindo vasodilatação, redução da resistência vascular e melhora da perfusão miocárdica. Estudos recentes demonstram que doses controladas possibilitam a redução da frequência cardíaca e da pressão arterial, protegendo o tecido miocárdico de potenciais sobrecargas durante esforços máximos ou prolongados (Daminovich, 2025; Wang et al., 2020; Xu et al., 2022). Nesse aspecto, os efeitos apontados pelo uso da ocitocina intranasal de forma aguda, sugerem um potencial ergogênico, especialmente em modalidades de força de alta intensidade, como o powerlifting paralímpico.

No contexto esportivo, a administração intranasal de ocitocina tem sido analisada sobre a sua potencialidade em reduzir a percepção de esforço, modular a fadiga e favorecer a redução a resposta ao estresse físico, pós-exercício (Cardoso et al., 2013). Ao minimizar a ativação simpática e equilibrar o sistema autonômico, a ocitocina intranasal pode ser capaz de atenuar eventos de hipotensão pós-exercício e proteger a funcionalidade cardiovascular (Norma et. al., 2011). Dessa forma, contribuindo para a boa manutenção de sistemas fundamentais para atletas sujeitos a treinos intensos e consecutivos.

Em termos de segurança, estudos recentes indicam que a administração intranasal em doses controladas é bem tolerada, apresentando apenas alguns efeitos adversos leves e transitórios, como irritação nasal ou cefaleia ocasional. Entretanto, pesquisas sobre o uso crônico ou em altas dosagens ainda são escassas, sendo necessária cautela e monitoramento em contextos esportivos e seu uso em larga escala (Leng & Ludwig, 2016; Quintana et al., 2021; Szabó et al., 2024).

Nesse sentido, podemos inferir que a ocitocina intranasal representa uma ferramenta promissora para a modulação hemodinâmica e autonômica em atletas, combinando efeitos centrais e periféricos que são capazes de otimizar a performance, reduzir a fadiga e proteger o sistema cardiovascular durante exercícios de alta intensidade. Porém, novas investigações acerca dos protocolos específicos de dosagem e frequência de administração devem ser essenciais para a aplicação segura e eficaz no contexto esportivo.

2.2 Variabilidade da frequência cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) constitui um dos principais métodos não invasivos para avaliação da modulação autonômica cardíaca, baseando-se na análise das flutuações batimento a batimento dos intervalos entre ondas R consecutivas (intervalos R-R normais). Essas oscilações refletem a interação dinâmica entre os ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo sobre o nó sinoatrial, sendo amplamente empregadas tanto em pesquisas experimentais quanto em contextos clínicos para inferir o estado funcional do controle cardiovascular. Diretrizes internacionais estabeleceram padronizações metodológicas para aquisição, processamento e interpretação da VFC, consolidando-a como ferramenta robusta para análise autonômica (Task Force, 1996; Malik et al., 1996; Shaffer & Ginsberg, 2017).

No domínio do tempo, a VFC é quantificada por medidas estatísticas derivadas diretamente da série temporal dos intervalos R-R normais. Entre os principais indicadores destacam-se o desvio padrão de todos os intervalos normais (SDNN), que representa a variabilidade global ao longo do período analisado; a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas entre intervalos adjacentes (RMSSD), considerada marcador sensível da modulação parassimpática; e a

porcentagem de intervalos sucessivos que diferem mais de 50 ms (pNN50), também associada à atividade vagal. Adicionalmente, o desvio padrão das médias dos intervalos em segmentos de cinco minutos (SDANN) é frequentemente empregado em registros de longa duração para estimar componentes de variação mais lenta. Essas variáveis permitem distinguir padrões de regulação autonômica aguda e crônica, sendo amplamente utilizadas em estudos de risco cardiovascular e adaptação ao exercício (Task Force, 1996; Kleiger et al., 1987; Shaffer & Ginsberg, 2017).

O SDNN reflete a variabilidade total, englobando influências simpáticas e parassimpáticas, além de componentes circadianos quando obtido em registros prolongados. Já o RMSSD e o pNN50 são particularmente sensíveis às oscilações rápidas mediadas pelo nervo vago, estando relacionados à respiração e aos mecanismos de modulação vagal de curta latência. Em contextos clínicos, reduções nessas variáveis associam-se a maior risco de eventos cardiovasculares e mortalidade pós-infarto, enquanto valores mais elevados indicam maior flexibilidade autonômica e capacidade adaptativa do sistema cardiovascular (Kleiger et al., 1987; Thayer et al., 2010; Shaffer & Ginsberg, 2017).

No domínio da frequência, a análise é realizada por métodos espectrais, que decompõem a série de intervalos R-R em componentes oscilatórios de diferentes faixas de frequência. As principais bandas analisadas incluem a alta frequência (HF: 0,15–0,40 Hz), relacionada predominantemente à modulação parassimpática e à arritmia sinusal respiratória; a baixa frequência (LF: 0,04–0,15 Hz), tradicionalmente interpretada como refletindo interação simpato-vagal; e a muito baixa frequência (VLF: <0,04 Hz), cuja origem envolve mecanismos termorregulatórios, hormonais e vasomotores de ação mais lenta. A potência total corresponde à variabilidade global dentro do espectro analisado (Task Force, 1996; Malliani et al., 1991; Shaffer & Ginsberg, 2017).

A razão entre baixa e alta frequência (LF/HF) foi historicamente proposta como indicador do balanço simpato-vagal. Entretanto, interpretações contemporâneas sugerem cautela na utilização isolada dessa razão, uma vez que a banda de baixa frequência não representa exclusivamente atividade simpática e sofre influência significativa do controle barorreflexo. Assim, recomenda-se que os índices espectrais sejam interpretados de forma integrada ao contexto fisiológico e metodológico do estudo (Billman, 2013; Goldstein et al., 2011; Shaffer & Ginsberg, 2017).

Nesse sentido, a VFC constitui instrumento consolidado para análise da modulação autonômica, sendo estruturada principalmente em medidas do domínio do tempo e da frequência. A interpretação adequada dessas variáveis requer compreensão integrada dos mecanismos neurais, respiratórios e hemodinâmicos subjacentes, bem como rigor metodológico na aquisição e processamento dos sinais, aspectos fundamentais para sua aplicação em pesquisas cardiovasculares e no contexto do exercício físico.

2.2.1 Regulação da variabilidade da frequência cardíaca

A regulação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) decorre da interação dinâmica entre os ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo sobre o nó sinoatrial, estrutura que atua como marcapasso cardíaco primário. As oscilações nos intervalos R-R refletem a modulação batimento a batimento exercida principalmente pelo nervo vago, cuja ação rápida, mediada por receptores muscarínicos M2 e pela ativação de canais de potássio sensíveis à acetilcolina, promove encurtamento transitório do potencial de ação nodal. Em contraste, a estimulação simpática, por meio de receptores β 1-adrenérgicos acoplados à proteína Gs e aumento de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), eleva a frequência de despolarização espontânea do nó sinoatrial. A predominância temporal da modulação vagal explica por que a VFC de curta duração é considerada marcador sensível da atividade parassimpática (Task Force, 1996; Levy, 1990; Shaffer & Ginsberg, 2017).

Do ponto de vista central, a regulação da VFC envolve circuitos integrados no tronco encefálico, especialmente no núcleo do trato solitário, que recebe aferências barorreceptoras e quimiorreceptoras provenientes do seio carotídeo e do arco da aorta. A partir desse núcleo, projeções excitatórias e inibitórias modulam o núcleo ambíguo e o núcleo motor dorsal do nervo vago, responsáveis pela eferência parassimpática cardíaca, bem como áreas bulbopontinas relacionadas ao controle simpático, como a região ventrolateral rostral da medula. Assim, variações na pressão arterial e na ventilação repercutem imediatamente sobre a atividade vagal e simpática, produzindo oscilações rítmicas nos intervalos cardíacos que se expressam nos domínios de tempo e de frequência da VFC (Thayer & Lane, 2009; Goldstein et al., 2011; Benarroch, 1993).

O barorreflexo arterial constitui um dos principais mecanismos fisiológicos responsáveis pela modulação da VFC em repouso. Pequenas elevações na pressão arterial aumentam o disparo dos barorreceptores, intensificando a atividade vagal e reduzindo a frequência cardíaca; reduções pressóricas, por sua vez, diminuem essa aferência e favorecem a predominância simpática. Essa oscilação reflexa contínua gera componentes espectrais característicos, particularmente na faixa de baixa frequência, cuja interpretação está fortemente relacionada à dinâmica do controle barorreflexo e não exclusivamente à atividade simpática isolada (Goldstein et al., 2011; Billman, 2013; Task Force, 1996).

Além do controle neural, fatores respiratórios exercem influência determinante sobre a VFC por meio da arritmia sinusal respiratória. Durante a inspiração, ocorre inibição transitória da atividade vagal, resultando em aumento da frequência cardíaca; na expiração, a reativação vagal promove sua redução. Esse mecanismo explica a predominância da banda de alta frequência como marcador da modulação parassimpática e demonstra a estreita integração entre centros respiratórios e cardiovasculares no tronco encefálico (Levy, 1990; Shaffer & Ginsberg, 2017; Thayer et al., 2010). A interpretação adequada de suas variáveis exige compreensão fisiológica da origem temporal e espectral das oscilações dos intervalos R-R, uma vez que cada índice captura dimensões específicas da regulação cardiovascular. Assim, a análise integrada dos domínios de tempo e frequência permite inferir não apenas o balanço autonômico, mas principalmente a complexidade funcional do controle hemodinâmico (Task Force, 1996; Shaffer & Ginsberg, 2017; Thayer et al., 2010).

No domínio do tempo, o SDNN (desvio padrão de todos os intervalos normais) constitui o principal marcador da variabilidade global do sinal. Essa variável integra influências simpáticas e parassimpáticas, além de oscilações mais lentas associadas ao controle barorreflexo e à modulação neuro-humoral. Em registros de longa duração, o SDNN incorpora ainda ritmos circadianos e variações comportamentais, configurando-se como indicador da integridade sistêmica do controle autonômico. Reduções persistentes no SDNN têm sido associadas a aumento do risco cardiovascular e maior mortalidade pós-infarto, sugerindo que essa variável expressa a perda da complexidade regulatória do sistema cardiovascular (Kleiger et al., 1987; Task Force, 1996; Thayer et al., 2010). Portanto, sua análise é fundamental para avaliar a estabilidade global da regulação hemodinâmica.

O RMSSD (raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas entre intervalos adjacentes) reflete predominantemente a modulação vagal de curta latência. Por derivar das diferenças batimento a batimento, essa variável capta a influência rápida do nervo vago sobre o nó sinoatrial, mediada por receptores muscarínicos M2 e por alterações na condutância de potássio dependente de acetilcolina. Dessa forma, o RMSSD é considerado marcador robusto da atividade parassimpática cardíaca e da capacidade do sistema autonômico em promover ajustes rápidos frente a oscilações pressóricas ou respiratórias (Levy, 1990; Task Force, 1996; Shaffer & Ginsberg, 2017). Valores mais elevados indicam maior flexibilidade autonômica e melhor eficiência do controle reflexo cardíaco.

De modo complementar, o pNN50, que expressa a porcentagem de intervalos sucessivos com diferença superior a 50 milissegundos, também é interpretado como índice de predominância vagal. Embora seja mais sensível à duração do registro e à presença de artefatos, quando analisado em conjunto com o RMSSD reforça a interpretação da integridade da modulação parassimpática. Reduções consistentes nessas variáveis estão associadas a disfunção autonômica e menor capacidade adaptativa do sistema cardiovascular (Task Force, 1996; Thayer et al., 2010; Shaffer & Ginsberg, 2017).

No domínio da frequência, a banda de alta frequência (0,15–0,40 Hz) representa a oscilação associada à arritmia sinusal respiratória e é considerada marcador fisiológico da modulação vagal fásica. Sua potência espectral reflete a integração entre centros respiratórios e cardiovasculares no tronco encefálico, evidenciando a sincronização cardiorrespiratória como componente fundamental da regulação autonômica. Reduções na potência dessa banda indicam diminuição da influência parassimpática e menor capacidade de ajuste rápido da frequência cardíaca (Task Force, 1996; Shaffer & Ginsberg, 2017; Levy, 1990).

A banda de baixa frequência (0,04–0,15 Hz), por sua vez, está fortemente relacionada à modulação barorreflexa da frequência cardíaca. Embora historicamente tenha sido interpretada como reflexo da atividade simpática, evidências demonstram que essa faixa espectral resulta da interação entre componentes simpáticos e parassimpáticos mediados pelo arco barorreflexo arterial. Assim, sua análise é particularmente relevante para compreender a dinâmica do controle pressórico e a coordenação entre frequência cardíaca e resistência vascular periférica (Goldstein et

al., 2011; Billman, 2013; Task Force, 1996). Alterações nessa banda podem indicar modificações no ponto operacional do barorreflexo ou na responsividade autonômica reflexa.

A razão entre baixa e alta frequência foi amplamente utilizada como indicador do balanço autonômico; entretanto, interpretações contemporâneas recomendam cautela quanto à sua utilização isolada, uma vez que a banda de baixa frequência não representa exclusivamente atividade simpática. Dessa forma, essa razão deve ser analisada de maneira contextualizada, integrada aos demais índices e às condições experimentais avaliadas (Billman, 2013; Goldstein et al., 2011; Shaffer & Ginsberg, 2017).

Em perspectiva integrativa, a VFC emerge como produto da interação entre mecanismos centrais, reflexos periféricos, influências respiratórias e fatores humorais, sendo também modulada por condições metabólicas, inflamatórias e psicofisiológicas. Reduções sustentadas na VFC associam-se a maior risco cardiovascular e menor flexibilidade adaptativa do sistema autonômico, enquanto maiores níveis indicam maior capacidade de regulação dinâmica frente a estressores internos e externos. Assim, a compreensão dos mecanismos regulatórios da VFC é fundamental para sua correta interpretação como indicador da homeostase cardiovascular e da integridade do controle autonômico (Thayer & Lane, 2009; Billman, 2013; Shaffer & Ginsberg, 2017).

2.2.2 Exercício Físico e variabilidade da frequência cardíaca

De modo geral, a VFC tem sido empregada para estratificação de risco cardiovascular e monitoramento de neuropatias autonômicas; mais recentemente, cresceu o interesse em sua aplicação para investigar alterações induzidas pela prática de exercício físico tanto em contextos agudos quanto crônicos (Hottenrott et al., 2012; Task, 1996).

A importância de estudar a VFC no contexto do exercício físico reside em sua capacidade de fornecer informações sensíveis sobre o estado funcional do controle autonômico cardíaco que não podem ser capturadas apenas por medidas tradicionais como frequência cardíaca ou pressão arterial. As adaptações fisiológicas ao exercício envolvem alterações no equilíbrio do tônus autonômico: durante a atividade física, observa-se retirada vagal e aumento de descarga simpática, enquanto no pós-

exercício e com o treinamento regular há progressiva recuperação vagal e ajuste do balanço autonômico em direção a estados de maior flexibilidade adaptativa. Este processo reflete mecanismos centrais e periféricos de regulação integrados, os quais a VFC é capaz de captar por meio de índices que representam tanto variabilidade global quanto componentes específicos vagais e barorreflexos (Poher et al., 2004; Sun et al., 2021).

Diversas evidências observacionais e experimentais mostram que indivíduos fisicamente ativos tendem a apresentar maiores índices de VFC em repouso em comparação com indivíduos sedentários, sugerindo efeito benéfico da prática regular de atividade física sobre o controle autonômico cardíaco. Em um estudo transversal, níveis mais elevados de atividade física habitual foram associados a maiores valores de VFC em adultos jovens, com aumento de componentes tanto do domínio de tempo (ex.: SDNN, RMSSD) quanto do domínio de frequência (HF) ambos correlacionados a maior modulação vagal quando comparados a indivíduos com menores níveis de atividade física (May et al., 2017).

A literatura de intervenção apoia essa associação: meta-análises e revisões sistemáticas indicam que programas estruturados de treinamento físico, especialmente quando de natureza aeróbica e de longa duração, promovem aumentos significativos nos índices de VFC relacionados à modulação parassimpática (como RMSSD e potência de alta frequência) e na variabilidade global (SDNN), evidenciando melhora no equilíbrio simpato-vagal em adultos saudáveis

As evidências clínicas também sugerem que a VFC pode mediar parte dos efeitos protetores da atividade física sobre o risco de mortalidade cardiovascular e geral. Estudos de coorte envolvendo pacientes com doenças cardíacas demonstraram que maiores níveis de atividade física e de VFC estão associados a menores taxas de morte cardíaca e mortalidade total, com a VFC desempenhando papel de mediadora parcial nessa associação, o que reforça sua relevância como marcador funcional do impacto do exercício sobre o sistema cardiovascular (Amekran & El Hangouche, 2024; Sun et al., 2021).

A relevância da VFC para estudos de exercício também se estende ao uso de índices de frequência e tempo como ferramentas para monitorar a eficácia e a segurança de programas de treinamento. Variações agudas em índices como RMSSD e HF após um único evento de exercício refletem mudanças temporárias no tônus

autônomo que podem ser interpretadas como adaptação fisiológica positiva ou sinal de fadiga excessiva, sendo úteis no ajuste de cargas de treino individualizadas (Gall et al., 2004; Mourot et al., 2004).

Nesse sentido, a literatura científica convergente evidencia que a análise da VFC no contexto da prática de exercício físico fornece insights valiosos sobre a modulação autonômica cardíaca, sendo um indicador funcional sensível às adaptações tanto agudas quanto crônicas decorrentes da atividade física. A relação entre atividade física e VFC está associada à melhora do equilíbrio simpato-vagal, maior modulação parassimpática de repouso, redução de risco cardiovascular e maior capacidade adaptativa do sistema cardiovascular diante de estressores fisiológicos, reforçando a importância de sua inclusão em estudos experimentais e clínicos que investigam os efeitos e os mecanismos do exercício sobre a saúde cardiovascular.

2.2.3 Ocitocina e variabilidade da frequência cardíaca

A ocitocina é um neuropeptídeo sintetizado principalmente nos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo, com projeções tanto para a neuro-hipófise quanto para múltiplas áreas do tronco encefálico envolvidas no controle autonômico cardiovascular. Embora classicamente associada a funções reprodutivas e comportamentais, a literatura demonstra de forma consistente que a ocitocina exerce papel relevante na modulação hemodinâmica e autonômica, atuando como hormônio e neuro modulador cardiovascular (Gutkowska & Jankowski, 2008; Gutkowska, Jankowski & Antunes-Rodrigues, 2014).

A presença de receptores de ocitocina no miocárdio, no endotélio vascular e em regiões bulbares como o núcleo do trato solitário e a região ventrolateral da medula sustenta a hipótese de que sua ação ocorre tanto por vias periféricas incluindo liberação de óxido nítrico, estímulo à secreção de peptídeo natriurético atrial e modulação do tônus vascular quanto por vias centrais, influenciando diretamente o balanço simpático-vagal. Evidências experimentais indicam que a ativação da sinalização oxitocinérgica pode reduzir a pressão arterial, atenuar a atividade simpática e favorecer maior predominância parassimpática cardíaca, compondo um perfil fisiológico associado à maior estabilidade autonômica (Gutkowska & Jankowski, 2008; Gutkowska et al., 2014).

Do ponto de vista neurofisiológico, a ocitocina participa ativamente da integração central do controle cardiovascular por meio de conexões entre o hipotálamo e estruturas bulbares responsáveis pela modulação reflexa da frequência cardíaca e da resistência vascular periférica. Projeções oxitocinérgica para o núcleo do trato solitário modulam a sensibilidade barorreflexa, influenciando a resposta vagal diante de variações pressóricas agudas, enquanto conexões com a região ventrolateral rostral da medula podem atenuar descargas simpáticas e reduzir a excitabilidade de neurônios pré-sinápticos (Gutkowska et al., 2014).

Essa organização funcional sugere que a ocitocina atua como modulador do barorreflexo arterial, ajustando o equilíbrio entre débito cardíaco e resistência vascular de acordo com demandas fisiológicas e contextuais. Tal efeito central é particularmente relevante quando se considera que alterações persistentes na atividade simpática estão associadas a remodelamento vascular e maior risco cardiovascular, reforçando o potencial papel da ocitocina como agente modulador cardioprotetor.

No âmbito periférico, a ativação dos receptores de ocitocina no endotélio vascular estimula a produção de óxido nítrico e promove vasodilatação dependente do endotélio, contribuindo para a redução da pressão arterial sistêmica e da pós-carga cardíaca. Além disso, a ocitocina pode induzir a liberação de peptídeo natriurético atrial, favorecendo efeitos diuréticos e natriuréticos que repercutem na regulação do volume intravascular e, conseqüentemente, na modulação de longo prazo da pressão arterial. Esses mecanismos reforçam a ideia de que a ocitocina integra o eixo neuroendócrino cardiovascular, influenciando simultaneamente variáveis hemodinâmicas clássicas e a organização temporal da atividade cardíaca (Gutkowska & Jankowski, 2008).

Nesse cenário, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) configura-se como marcador funcional sensível para capturar as repercussões da sinalização oxitocinérgica sobre o sistema nervoso autônomo. Estudos experimentais em humanos demonstraram que a administração intranasal de ocitocina está associada ao aumento de índices vagais da VFC, particularmente na faixa de alta frequência, além de modificações compatíveis com ajustes na atividade simpática cardíaca, evidenciando reorganização do controle autonômico em direção a maior predominância parassimpática (Norman et al., 2011).

Desse modo, a modulação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pela ocitocina pode ser compreendida a partir de sua atuação integrada sobre os circuitos centrais autonômicos, o arco barorreflexo e os mecanismos periféricos vasculares e miocárdicos. Considerando que a VFC representa a oscilação temporal dos intervalos RR decorrente da interação dinâmica entre influências simpáticas e parassimpáticas sobre o nó sinoatrial, qualquer substância capaz de alterar o tônus vagal, a atividade simpática ou a sensibilidade reflexa cardiovascular tende a repercutir diretamente nos seus índices quantitativos. A ocitocina, ao atuar em núcleos hipotalâmicos com projeções para o núcleo do trato solitário e para a região ventrolateral da medula, pode modular o ganho barorreflexo e reorganizar o balanço autonômico cardíaco, promovendo ajustes que se expressam nos domínios de tempo e de frequência da VFC (Denoix et al., 2020; Gutkowska et al., 2014; Gutkowska & Jankowski, 2012).

No domínio do tempo, métricas como o desvio-padrão de todos os intervalos RR (SDNN) refletem a variabilidade global resultante da interação entre os dois ramos autonômicos ao longo do período de registro. A ação central da ocitocina, ao favorecer maior flexibilidade autonômica por meio de redução da hiperatividade simpática basal e incremento da responsividade vagal, poderia teoricamente ampliar a variabilidade total capturada pelo SDNN, sobretudo em condições de repouso ou recuperação. Além disso, índices mais sensíveis à modulação parassimpática de curto prazo, como a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas (RMSSD), tenderiam a aumentar diante de maior atividade vagal e maior sensibilidade barorreflexa, efeito compatível com achados experimentais que demonstraram aumento da modulação vagal cardíaca após administração de ocitocina (Norman et al., 2011). Assim, a ocitocina poderia influenciar diretamente as oscilações rápidas batimento-a-batimento que caracterizam a regulação vagal do nó sinoatrial.

No domínio da frequência, a potência da faixa de alta frequência é amplamente reconhecida como marcador da atividade parassimpática relacionada à respiração. Considerando que a ocitocina pode aumentar a descarga vagal por meio de facilitação das vias do núcleo do trato solitário e de conexões com o núcleo ambíguo, espera-se que sua ação esteja associada ao aumento da potência de alta frequência, refletindo maior modulação respiratória da frequência cardíaca (Norman et al., 2011). Paralelamente, a faixa de baixa frequência, cuja interpretação envolve componentes simpáticos e parassimpáticos mediados também por mecanismos barorreflexos,

poderia sofrer modulação indireta pela ação da ocitocina sobre a sensibilidade dos barorreceptores carotídeos e aórticos. Ao alterar o ponto operacional do barorreflexo e reduzir a descarga simpática sustentada, a ocitocina poderia modificar a amplitude das oscilações de baixa frequência, particularmente em contextos de estresse cardiovascular ou desafio pressórico (Gutkowska et al., 2014).

A razão entre baixa e alta frequência, frequentemente utilizada como estimativa do balanço simpato-vagal, também pode ser influenciada pela ação oxitocinérgica. Caso a ocitocina promova predominância vagal relativa e atenuação da atividade simpática cardíaca, seria esperado um deslocamento dessa razão em direção a valores mais baixos, sugerindo maior controle parassimpático. Tal interpretação deve, contudo, ser realizada com cautela metodológica, uma vez que a razão depende da interação complexa entre ambos os ramos e das condições fisiológicas do registro. Ainda assim, a fundamentação fisiológica de que a ocitocina reorganize o balanço autonômico encontra respaldo nos seus efeitos centrais e periféricos descritos na literatura cardiovascular (Gutkowska & Jankowski, 2008).

Adicionalmente, a influência da ocitocina sobre variáveis globais da VFC pode estar relacionada à sua capacidade de reduzir estados inflamatórios e atenuar a hiperativação simpática associada ao estresse crônico, fatores reconhecidamente vinculados à redução da variabilidade cardíaca. Ao modular sistemas neuroendócrinos envolvidos na resposta ao estresse, incluindo interações com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a ocitocina pode favorecer um ambiente fisiológico mais propício à manutenção de alta variabilidade cardíaca, considerada marcador de adaptabilidade e resiliência cardiovascular (Gutkowska et al., 2014; Norman et al., 2011).

Portanto, ao integrar seus efeitos centrais sobre núcleos autonômicos, sua ação periférica vasodilatadora e sua influência sobre a sensibilidade barorreflexa, a ocitocina apresenta-se enquanto uma substância consistente para modular tanto índices globais quanto componentes específicos da VFC. Essa interação reforça a importância de investigar, em contextos experimentais e clínicos, como intervenções que alteram a sinalização oxitocinérgica podem repercutir nos parâmetros de tempo e de frequência da variabilidade cardíaca, consolidando a VFC como marcador funcional da interface entre regulação neuroendócrina e controle autonômico cardiovascular.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Analisar os efeitos da administração aguda de 24 UI de ocitocina intranasal, associada ao treinamento de força de alta intensidade no powerlifting paralímpico, sobre as respostas hemodinâmicas, autonômicas e de demanda miocárdica em paratletas da modalidade.

3.2 Objetivos Específicos

- ✓ Analisar as respostas hemodinâmicas ao exercício de powerlifting paralímpico, por meio da pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, duplo produto e volume máximo de oxigênio miocárdico, sob a condição de suplementação com 24 UI de ocitocina intranasal.
- ✓ Avaliar as respostas hemodinâmicas e autonômicas pós-exercício entre as condições com e sem suplementação de ocitocina intranasal, verificando seu potencial efeito modulador sobre a sobrecarga cardiovascular induzida pelo powerlifting paralímpico.
- ✓ Investigar o efeito da administração de 24 UI de ocitocina intranasal sobre a modulação autonômica cardíaca, por meio da variabilidade da frequência cardíaca, em resposta ao exercício de força de alta intensidade.
- ✓ Verificar a influência da ocitocina intranasal sobre os mecanismos de controle autonômico cardiovascular durante a recuperação pós-exercício, considerando indicadores hemodinâmicos e autonômicos integrados.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

O presente estudo trata-se de um delineamento randomizado, cruzado e duplo-cego, no qual foi contrabalanceado ao utilizando-se cada participante como sendo o seu próprio indivíduo controle. Para tanto, os participantes foram randomizados em duas condições experimentais, sendo elas: 1) utilização de 24UI de ocitocina

intranasal (OTN) (Quintana et al., 2021) e 2) uso de um produto placebo (PL). A presente dosagem utilizada como base para o desenvolvimento da nossa pesquisa foi realizada baseando-se em estudos anteriormente validados em relação ao uso da ocitocina por meio dessa via de administração selecionada para o estudo. A pesquisa foi realizada durante um período de três semanas. Durante a primeira semana, os participantes foram submetidos aos protocolos de familiarização, execução do teste de 1RM, avaliação corporal.

Nas duas semanas que se sucederam foi realizada a suplementação dos atletas com ocitocina e a sessão única de treino, utilizando-se como protocolo o movimento de supino conforme o treinamento tradicional (TT) com cinco séries de cinco repetições (5x5), assim como descrito por Austin e Mann (2012), com uma carga de 80% de 1 RM (Figura 2).

4.2 Amostra

Participaram desta pesquisa 14 atletas de *Powerlifting Paralímpico* (n=14) do sexo masculino, participantes do projeto de extensão da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Brasil, que tinham um período de experiência de no mínimo 18 meses de treinamento e que situavam-se entre os 10 primeiros atletas do *Ranking* nacional de suas respectivas categorias. Todos os participantes da pesquisa tratavam-se de atletas experientes e que continham os pré-requisitos necessários do Comitê Paralímpico Brasileiro, considerando-os elegíveis para competir na referida modalidade, dos quais haviam integrantes de competições nacionais e internacionais (IPC, 2023).

Entre as deficiências apresentadas pelos voluntários da pesquisa temos: amputações de membros inferiores, lesões medulares, sequelas nos membros inferiores em função de acometimento de poliomielite, além de má formação na referida região.

Foram adotados como critérios de inclusão indivíduos do sexo masculino, atletas de powerlifting paralímpico com participação em competições de nível nacional e/ou internacional, garantindo perfil competitivo homogêneo e elevado nível de desempenho esportivo. Os participantes deveriam apresentar experiência mínima de 12 meses de treinamento sistematizado na modalidade, assegurando adaptação

prévia às demandas neuromusculares e cardiovasculares do exercício resistido de alta intensidade. Além disso, foi exigida frequência mensal aos treinamentos igual ou superior a 85%, a fim de garantir consistência na carga crônica de treinamento e estabilidade do estado fisiológico. Todos os atletas deveriam estar livres de diagnóstico prévio de doenças cardiovasculares, metabólicas ou condições clínicas que pudessem interferir nas respostas hemodinâmicas e autonômicas avaliadas, conforme autorrelato.

Enquanto critérios de exclusão, foram considerados os seguintes fatores: uso de alguma substância ergogênica ilícita, doenças cardiorrespiratórias ou cardíacas e uso de qualquer substância intranasal no dia da coleta. Após a seleção dos participantes, todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com a resolução 466/2012 estabelecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa- CONEP, do Conselho Nacional de Saúde, orientados pelos princípios éticos determinados pela Declaração de Helsinque (1964, reformulado em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 e 2013) da associação Médica Mundial.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, UFS, CAAE: 67953622.7.0000.5546 aprovado no dia 22 de novembro de 2023, sob o parecer número 2.637.882.

A caracterização da amostra pode ser observada na Tabela 1, indicada abaixo.

Tabela 1: Caracterização da amostra

Características	(Média±dp)
Idade (anos)	33,71 ± 10,03
Massa Corporal (kg)	81,86 ± 22,80
Experiência (anos)	4,43 ± 1,55
1RM teste (supino) kg	150,50 ± 40,08*
1 RM teste/massa corporal (kg)	1,90 ± 0,49**

Legenda: 1RM: uma repetição máxima; Dp: desvio padrão; kg: quilo gramas.* Todos os atletas com cargas que os mantêm entre os 10 melhores de suas categorias em nível nacional. ** Valores acima de 1,4 no Bench Press, seriam considerados atletas de elite (Ball & Weidman, 2018).

4.3 Instrumentos

Durante o processo de avaliação física e coleta de dados dos parâmetros hemodinâmicos foram utilizados os seguintes instrumentos. Para mensuração da massa corporal dos atletas foi utilizada uma balança eletrônica digital do tipo plataforma Micheletti (Micheletti, São Paulo, SP, Brasil), tal aparelhagem possui uma capacidade de 300kg de peso máximo suportado, com dimensão de 1,50 x 1,50m, indicada para realizar a pesagem mais facilitada dos atletas sentados.

Em relação a execução do exercício supino reto foi utilizado o banco oficial das competições de *Para Powerlifting* (Eleiko Sport, AB, Halmstad, Suécia), aprovado pelo Comitê Paralímpico Internacional (IPC, 2023), com dimensões de 210 cm de comprimento total, 30 cm na região superior (apoio para a cabeça) e 61cm na parte inferior do restante do banco (apoio para o tronco e membros inferiores). Enquanto que a barra utilizada era oriunda da marca Eleiko, com comprimento de 220 cm (Eleiko Sport, AB, Halmstad, Suécia), cujo peso total é 20kg (IPC. 2023).

Por fim, para a avaliação da PA, PAS, PAD, PAM e FC, foi utilizado um monitor de PA automatizado, não invasivo da marca Microlife 3AC1-1PC, Microlife, Widnau, Suíça (Lima et al., 2019; Paz et al., 2020; Thompson et al., 2007).

Enquanto para avaliação da variabilidade da frequência cardíaca, foi utilizado um sensor não invasivo, tipo fotoplestismografo, ao qual foi rigorosamente acondicionado no lóbulo da orelha esquerda dos atletas participantes da pesquisa e acoplado a uma porta USB para conexão e interface com o respectivo software de leitura do sensor que estava devidamente instalado em um notebook para recepção dos dados coletados (Boulder Creek, Califórnia, EUA, 2022). O dispositivo utiliza tecnologia de fotoplestismografia para detectar oscilações pulsáteis do fluxo sanguíneo periférico e estimar os intervalos interbatimentos (R-R). O sensor óptico, aplicado em região periférica (lóbulo da orelha ou polpa digital), capta variações na absorção/reflexão de luz infravermelha pela corrente sanguínea, convertendo esses sinais em séries temporais dos intervalos cardíacos, posteriormente processadas por algoritmos proprietários de detecção de picos e correção de artefatos. Alguns estudos descrevem a conformidade de equipamentos para registro de métricas autonômicas derivadas da fotoplestismografia, sustentando sua aplicabilidade em contextos experimentais (McCraty, 2022; Russoniello et al., 2013)

Nesse sentido, a partir da série de intervalos R-R, foram obtidos índices clássicos nos domínios do tempo (SDNN e RMSSD) e da frequência (VLF, LF, HF e razão LF/HF), conforme padronizações internacionais para análise autonômica cardiovascular. O processamento foi realizado no ambiente analítico do próprio sistema, permitindo avaliação em condições de repouso e após desafios fisiológicos. Investigações que empregaram especificamente o emWave Pro Plus demonstraram sua capacidade de gerar dados confiáveis de VFC em protocolos controlados de curta duração, incluindo correlações com desfechos psicofisiológicos e avaliações de coerência cardíaca (Ho et al., 2023).

4.4 Ocitocina Intranasal (OTN) e Placebo (PL)

Foi manipulado 30 ml de ocitocina intranasal (OTN), cujo concentração da substância foi calculado para 24ui por jato aplicado em apenas uma das narinas dos indivíduos, além de um produto placebo (PL), constituído de soro fisiológico, inodoro e incolor, assim como a OTN. As substâncias foram armazenadas em frascos de mesmo tamanho, em coloração branca, com faixa verde, conforme figura 1.



Figura 1: Frascos utilizados para acondicionar a ocitocina e o placebo.

A administração das substâncias foi realizada através de sorteio, logo após a chegada dos atletas no local da coleta. Ambos produtos foram manipulados pela

Farmácia de manipulação denominada Pharma Manipulações – localizada na cidade de Lagarto-Sergipe (CNPJ: 18.089.613/0001-02).

4.5 Medida da pressão arterial e frequência cardíaca

A aferição da pressão arterial foi realizada conforme as recomendações das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Barroso et al., 2021a). As medidas foram obtidas em ambiente silencioso e com temperatura controlada, após pelo menos 5 minutos de repouso, com o participante sentado, costas apoiadas, pés apoiados no chão, pernas descruzadas e braço posicionado na altura do coração. Foi utilizado dispositivo automático validado para pesquisa clínica, com manguito adequado à circunferência do braço. Foram realizadas pelo menos duas aferições consecutivas, com intervalo de 1 a 2 minutos entre elas; quando a diferença entre as medidas foi superior a 5 mmHg, realizou-se uma terceira medida, sendo considerada para análise a média das duas últimas aferições, conforme preconizado pela diretriz (Barroso et al., 2021b).

As aferições da PAS, PAD e PAM ($PAM = PAD + [PAS - PAD]/3$) conforme descrito por Schutte et al., 2013 e FC foram realizadas nos seguintes momentos: antes, imediatamente após, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 minutos, 24h e 48h após a realização da sessão de treinamento, a fim de se verificar a cinética pressórica de ambos os grupos, ao longo do tempo. O duplo produto (DP) foi avaliado a partir da seguinte equação: $DP = FC \times PAS$ (Aidar et al., 2021; Lima et al., 2019; Paz et al., 2020). Para fins de padronização todas as medições da pressão arterial foram realizadas no braço esquerdo cuja fixação do manguito foi realizado com aproximadamente 2,5 cm de distância entre sua extremidade inferior e a fossa antecubital e pelo mesmo avaliador em todos os atletas participantes. Para tanto, os indivíduos permaneceram em repouso por cerca de 10 minutos, sentados, em ambiente climatizado e calmo durante todos os momentos de aferições da PA.

O MVO_2 foi obtido através da seguinte equação: $MVO_2 = (DP \times 0,0014) - 6,37$ e expressa em $mLO_2/100g$ de ventilação/min (VE/min.) (Aidar et al., 2021; Lima et al., 2019; Menezes et al., 2022; Paz et al., 2020; Wenger, 1984).

4.6 Variabilidade da frequência cardíaca

A Variabilidade da frequência cardíaca foi realizada através de um sensor não invasivo, tipo fotoplestismografo. Esse dispositivo permite verificar as alterações do fluxo sanguíneo por meio do método óptico. Desse modo, as variações da frequência cardíaca realizadas pelo sensor são estimadas através da análise da quantidade de luz infravermelha absorvida ou refletida pela corrente sanguínea dos indivíduos.

Para tanto, os sinais fisiológicos da VFC captadas pelo sensor, foram traduzidas e gravadas em forma de gráficos e valores absolutos de: intervalos R-R, frequência cardíaca média, SDNN, RMSSD, VLF, LF, HF e LF/HF, por meio da utilização do software *Emwave Pró Plus*, fabricado pela empresa Quantum Intech, Inc. Boulder Creek e produzido pelo Institute of Heart Math (Boulder Creek, Califórnia, EUA, 2022).

Nesse sentido, o software emWave® Pro Plus foi escolhido como instrumento de coleta de dados pois tem sido utilizado em estudos científicos e investigações clínicas para capturar, quantificar e analisar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) por meio de sensores não invasivos (como fotoplestismografia no lóbulo da orelha ou dedo), produzindo métricas amplamente aceitas nas áreas de domínio do tempo (ex.: SDNN, RMSSD) e da frequência (ex.: VLF, LF, HF, razão LF/HF). Por exemplo, um estudo piloto recente correlacionou medidas de VFC obtidas com o emWave Pro Plus e indicadores psicológicos em adultos saudáveis, destacando a capacidade do dispositivo de gerar dados confiáveis de interferência autonômica em contextos experimentais (Ho et al., 2023). Além disso, investigações técnicas demonstraram que o emWave Pro Plus emprega tecnologia de fotoplestismografia (PPG) para captar a variação dos intervalos cardíacos com precisão, permitindo a análise de batimentos R-R e métricas de VFC tanto em repouso quanto durante desafios fisiológicos, o que reforça a validade do instrumento para estudos que requerem avaliação detalhada do controle autonômico cardiovascular (Russoniello et al., 2018). Esses achados sustentam a utilização do emWave Pro Plus como um método confiável, validado e especializado para capturar e quantificar simultaneamente dados de VFC em pesquisas fisiológicas e clínicas, desde que os protocolos de coleta e análise sejam padronizados.

Tal método de análise da VFC é recomendado como padrão para análise da VFC no que se refere ao domínio do tempo e da frequência, pois é considerado

confiável, validado e especializado para capturar e quantificar simultaneamente os dados fisiológicos relacionados a frequência cardíaca.

Os dados captados pelo sensor foram traduzidos em índices de VFC através da tradução e análise dos intervalos entre as ondas R- R do complexo QRS, observados a cada batimento cardíaco. A avaliação da VFC foi realizada nos instantes antes do exercício, imediatamente após a sessão de treinamento, 24 e 48 horas após sua realização, a fim de que pudéssemos analisar as respostas fisiológicas que o treinamento associado ao uso de ocitocina pode provocar no sistema nervoso autônomo. Para tanto, foi utilizado como padrão para a avaliação dos indivíduos a posição deitada.

4.7 Determinação da Carga

Para a determinação da carga de treinamento foi realizado um teste de 1RM a fim verificar a margem de carga de treino a ser utilizada no estudo (80% de 1 RM). Para definição do RM foi realizado os seguintes procedimentos: questionamos a cada atleta qual era a carga estimada de levantamento para apenas 1 repetição, utilizando-se o seu esforço máximo. A partir desse parâmetro inicial, foi acrescentado uma carga maior a levantada anteriormente, até atingirmos a carga máxima que cada participante conseguiu levantar apenas uma única vez. Para tanto, os atletas descansaram cerca de 3 a 5 minutos entre cada tentativa. Caso a sobrecarga aumentada fosse acima do RM do atleta e ele não conseguisse realizar uma única repetição, seria subtraído entre 2 a 2,5% da carga conforme estabelecido por (de Aquino Resende et al., 2021; Lima et al., 2019; Menezes et al., 2022).

O teste de 1RM foi realizado durante a primeira semana de familiarização do exercício, a fim de não interferir nos resultados coletados.

4.8 Procedimentos

Todas as sessões de treinamento (semana 1, 2 e 3) foram realizadas durante o período diurno nos horários entre 8h as 13h, em ambiente climatizado e controlado. Os procedimentos foram realizados com um intervalo de 7 dias para cada sessão única entre as semanas do estudo, utilizando-se o exercício supino reto, através do

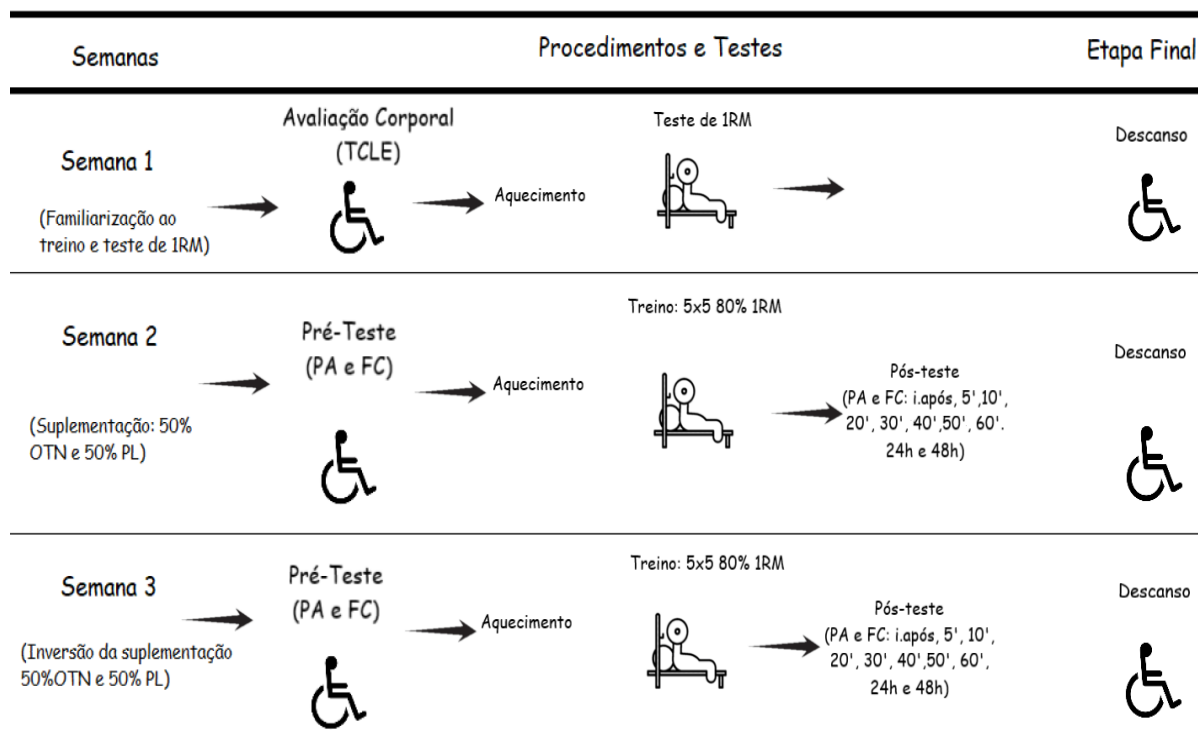
método tradicional de treinamento cinco séries de 5 repetições máximas (5x5) com 80% do 1RM, suplementados com ocitocina ou placebo.

Durante o delineamento do estudo não foi necessária uma semana de lavagem, pois a meia vida plasmática da OTN varia entre 3 a 20 min. Seus metabólitos são excretados na urina, por tanto, o período de 7 dias foi o suficiente para a eliminação completa da OTN.

Os atletas foram orientados a abster-se do consumo de substâncias alcoólicas, entorpecentes, tabacos e foram solicitados a não tomar quaisquer medicamentos ou suplementos alimentares ergogênicos, tais como: café, chá, chocolate, refrigerantes de cola e bebidas energéticas.

A partir da chegada de todos os atletas no local da coleta foi administrada a OT ou o PL conforme sorteio, 50% deles foram suplementados com 24µg de Ocitocina e 50% placebo, e na semana seguinte esse procedimento foi invertido. Nesse sentido, 7 atletas utilizaram inicialmente a ocitocina, enquanto os 7 demais utilizaram o produto placebo a base de soro fisiológico, inodoro e incolor, assim como a OTN. Dessa forma, na semana seguinte, os grupos foram invertidos, para que ambos pudessem ser controle deles mesmo. Posteriormente, foi solicitado aos atletas que se sentassem para realizarmos a aclimação dos indivíduos, portanto, pedimos que eles permanecessem em repouso por 5 minutos e em seguida aferimos a PA e a FC de repouso de cada um dos sujeitos. Após a aferição, iniciou-se o processo de aquecimento para o treinamento, através dos seguintes exercícios: abdução de ombros com halteres, rotação de ombros com halteres e desenvolvimento na máquina. Ambos exercícios foram realizados em três séries de 20 repetições, tempo médio de 5 minutos. Por fim, foi realizado um aquecimento somente com a barra de 20kg, sem a adição de sobrecargas externas, no qual foi realizada apenas uma série de 10 repetições lentas (3,0 X 1,0 segundos, excêntrica x concêntrica) e 10 repetições rápidas (1,0 X 1,0 segundos, excêntrica x concêntrica). Em seguida os atletas foram submetidos ao uso da sua respectiva solução, conforme a semana de sorteio, ao qual foi jateada em apenas uma das narinas. Logo em seguida, realizou-se a sessão de treinamento tradicional que consistiu em cinco séries com cinco repetições (5x5) com 80% do RM de cada atleta. Ao final da sessão de treino, foram aferidas a PA e FC nos momentos imediatamente após, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 24h e 48h após.

Figura 2: Desenho experimental do estudo



Legenda: TCLE: assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, RM: repetição máxima, PA: pressão arterial, FC: frequência cardíaca, I.APÓS: imediatamente após, OTN: ocitocina intranasal e PL: placebo.

4.9 Aquecimento

Previamente a sessão de intervenção, os atletas foram submetidos a um aquecimento característico para membros superiores. Aos quais foram utilizados três exercícios (abdução dos ombros com halteres, extensão dos cotovelos na polia, rotação dos ombros com halteres). Ambos exercícios foram executados em três séries de 10 a 20 repetições em aproximadamente 10 minutos (Austin, 2021). Logo após, os voluntários realizaram um aquecimento específico no próprio supino reto fazendo uso de 20% da carga para 1RM, onde foram realizadas 10 repetições lentas (3,0 X 1,0 segundos, excêntrica x concêntrica) e 10 repetições rápidas (1,0X 1,0 segundos, excêntrica x concêntrica). Finalizado os procedimentos de aquecimento, partimos para o início a intervenção.

4.10 Análise Estatística

As análises dos dados estatísticos foram realizadas com base na metodologia descritiva, utilizando-se as medidas de tendência central, média ($\bar{X}$) $\pm$ desvio padrão (DP) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para tanto, foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 22, para fins de tratamento estatístico e identificação dos dados obtidos. Para verificação da normalidade as variáveis, utilizou-se o teste de *Shapiro Wilk*, em virtude do tamanho da amostra ($n=14$). Para avaliação do desempenho entre os grupos conforme as variáveis hemodinâmicas avaliadas realizamos o teste de anova para medidas repetidas (*Two Way*), e *Post Hoc* de Bonferroni. O nível de significância que foi adotado nesse estudo foi de $p < 0,05$. O tamanho do efeito foi determinado pelos valores de “eta parcial ao quadrado” (η^2p), conforme os valores de efeito baixo ($\leq 0,05$), efeito médio (0,05–0,25), efeito alto (0,25–0,50) e efeito muito alto ($> 0,50$), (Cohen, 1992).

Os dados de variabilidade da frequência cardíaca foram normalizados por meio de transformação logarítmica na base 10 ($\log_{10}$), em razão da assimetria observada nas variáveis analisadas. Esse procedimento permitiu reduzir a influência de valores extremos, estabilizar a variância e aproximar a distribuição dos dados da normalidade, atendendo aos pressupostos das análises paramétricas e garantindo maior robustez às comparações entre grupos e momentos experimentais.

5 RESULTADOS

Os resultados referentes aos indicadores hemodinâmicos e autonômicos foram organizados e apresentados de forma sistematizada nas subseções a seguir, contemplando as variáveis pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), duplo produto (DP), consumo miocárdico de oxigênio (MVO_2) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A apresentação dos dados considera a análise dos efeitos principais de tempo, condição experimental (ocitocina vs. placebo) e a interação tempo $\times$ condição, conforme modelo estatístico previamente descrito.

Os valores estão expressos em média $\pm$ desvio padrão, acompanhados de intervalos de confiança de 95%, magnitude do efeito (η^2p) e respectivos níveis de significância. A organização sequencial das subseções visa possibilitar a compreensão integrada do comportamento pressórico, cronotrópico, duplo-produto e autonômico ao longo dos momentos avaliados, permitindo a interpretação das

respostas agudas e tardias ao exercício sob influência da suplementação intranasal de ocitocina.

5.1 Pressão Arterial Sistólica, diastólica e média

Os resultados referentes aos indicadores pressóricos avaliados, incluem a (PAS), (PAD) e a (PAM) estão representados na figura 2, 3 e 4. Tais gráficos indicam a cinética pressórica de ambos os grupos ao longo dos diferentes momentos da investigação. Esses parâmetros foram analisados com o objetivo de verificar as respostas hemodinâmicas agudas decorrentes da suplementação de 24UI de ocitocina intranasal associada à prática do powerlifting paralímpico.

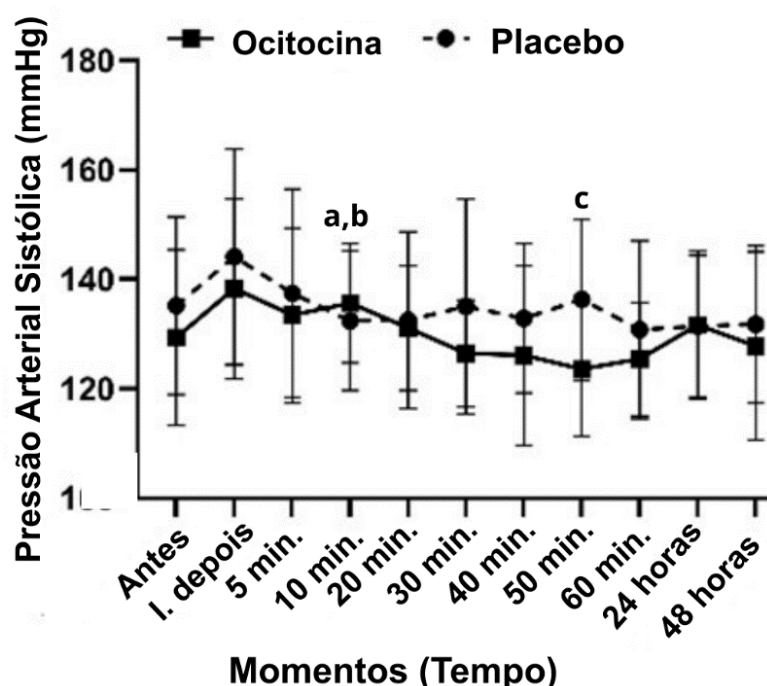


Figura 3: Cinética do efeito do treinamento de força (powerlifting) em atletas paralímpicos com uso de placebo e ocitocina intranasal em relação Pressão Arterial Sistólica (PAS), em diferentes momentos ao longo do tempo. a,b: diferenças intragrupo ocitocina; c: diferença intergrupo ocitocina e placebo.

Em relação a pressão arterial sistólica (Figura 3), observou-se diferença significativa no treinamento utilizando-se a suplementação de ocitocina entre o momento de 10 minutos ($132 \pm 4,24$ 95% IC 119- 154) e os momentos 30 minutos

depois ($123 \pm 4,24$ 95% IC 105-142 “a” ($p=0,049$)) e 50 minutos após ($119,5 \pm 4,94$ 95% IC 102-151 “b” $p=0,01$, $\eta^2p= 0,107$, Efeito Médio). Além de apresentar uma diferença significativa entre o treinamento com ocitocina em relação ao treino placebo durante o momento 50 minutos depois da sessão de exercício ($132,5 \pm 14,84$ 95% IC 115-159 e $119,5 \pm 4,94$ 95% IC 102-151 “c” $p= 0,023$ respectivamente, $\eta^2p= 0,88$, Efeito Muito Alto).

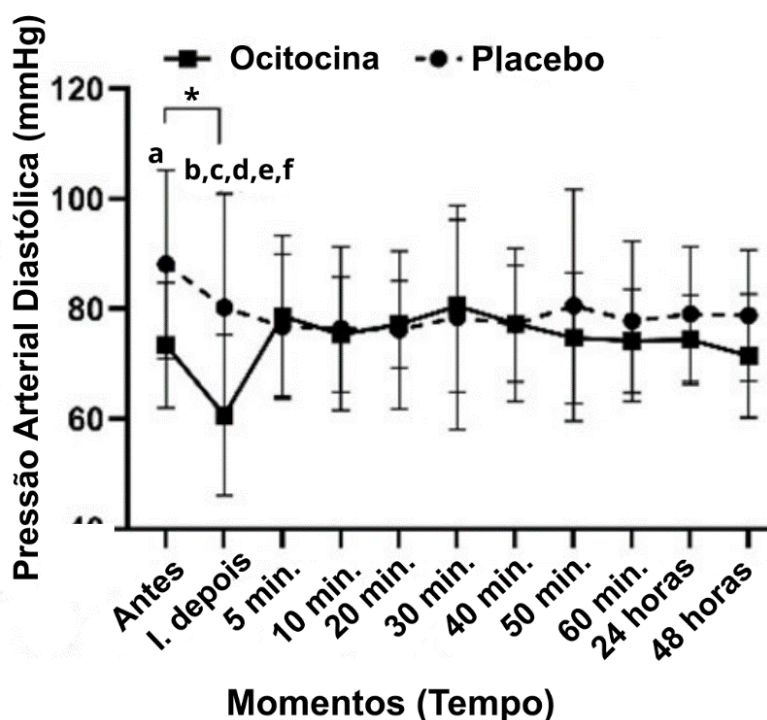


Figura 4: Cinética do efeito do treinamento de força (powerlifting) em atletas paralímpicos com uso de placebo e ocitocina intranasal em relação Pressão Arterial Diastólica (PAD), em diferentes momentos ao longo do tempo. *: diferença intergrupo placebo e ocitocina; a: diferença intragrupo placebo; b,c,d,e,f: diferença intragrupo ocitocina.

A pressão arterial diastólica (Figura 4) apresentou valores de significância entre o treinamento com placebo e ocitocina nos momentos antes e depois ($87 \pm 20,5$ 95%IC 58-115 e $67,5 \pm 7,77$ 95%IC 62-91 “*” ($p= 0,013$)) e ($69 \pm 14,84$ 95%IC 48-136 e $60,5 \pm 13,43$ 95%IC “*” ($p= 0,009$) respectivamente, $\eta^2p=0,24$, Efeito Médio). Ademais, houve significância entre o momento antes ($67,5 \pm 7,77$ 95%IC 62-91) e os momentos 5 minutos ($76,5 \pm 0,70$ 95%IC 65-126, “b” ($p=0,001$)), 20 minutos ($76 \pm 1,41$ 95%IC 62-89, “c” ($p=0,025$)), 50 minutos ($72 \pm 2,82$ 95%IC 60-93 “d” ($p= 0,09$)), 24 horas ($76,5 \pm 3,53$ 95%IC 61-93 “e” ($p= 0,008$)) e 48 horas ($95 \pm 7,07$ 95%IC 50-99 “f” ($p= 0,011$)),

$\eta^2p=0,102$, Efeito Médio) depois da sessão de treino com ocitocina. Ainda sobre a PAD, observou-se uma significância entre os momentos antes ($87 \pm 20,5$ 95%IC 58-115) e 40 minutos após a sessão de treino placebo ($73 \pm 6,36$ 95% IC 55-101 “a” ($p=0,032$), $\eta^2p=0,151$, Efeito Médio).

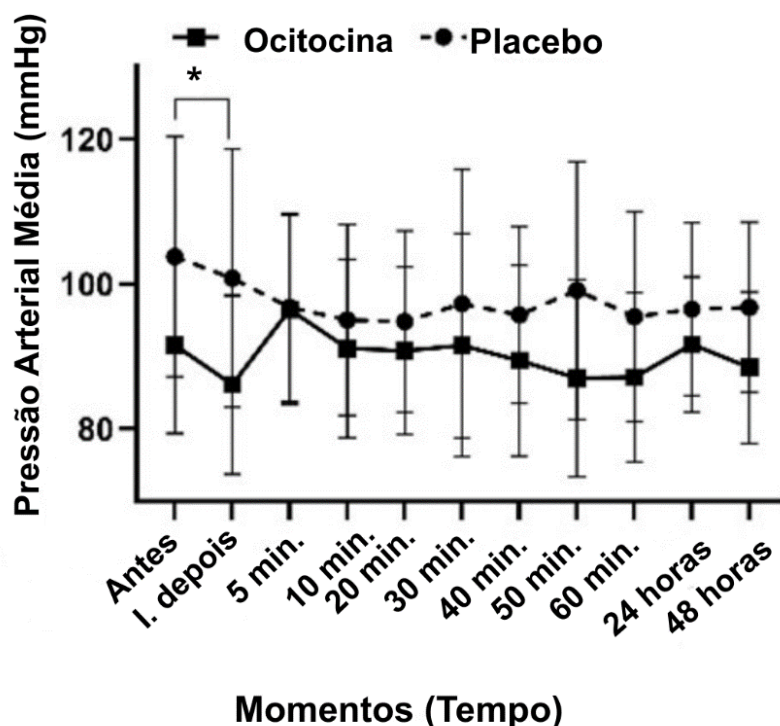


Figura 5: Cinética do efeito do treinamento de força (powerlifting) em atletas paralímpicos com uso de placebo e ocitocina intranasal em relação Pressão Arterial Média (PAM), em diferentes momentos ao longo do tempo.* diferenças intergrupo placebo e ocitocina.

Já a pressão arterial média (Figura 5) indicou uma diferença estatística entre os grupos ao compararmos o treino com ocitocina e placebo durante os momentos antes e depois ($92,02 \pm 3,3$ 95%IC 73,7 -112,7 e $85,5 \pm 15,39$ 95%IC 66,0 -110,3 “*” ($p=0,038$)) e ($105,4 \pm 0,9$ 95%IC 79,7 -130 e $103,5 \pm 8,0$ 95%IC 77,00 – 141,3 “*” ($p=0,020$), $\eta^2p=0,137$ Efeito Médio) respectivamente.

5.2 Frequência Cardíaca, Duplo produto e MVO2

Além disso, os dados referentes aos indicadores hemodinâmicos avaliados, também incluem a (FC), (DP) e o (MVO2) estão representados na figura 4, 5 e 6. Tais

gráficos indicam a cinética pressórica de ambos os grupos ao longo dos diferentes momentos da investigação.

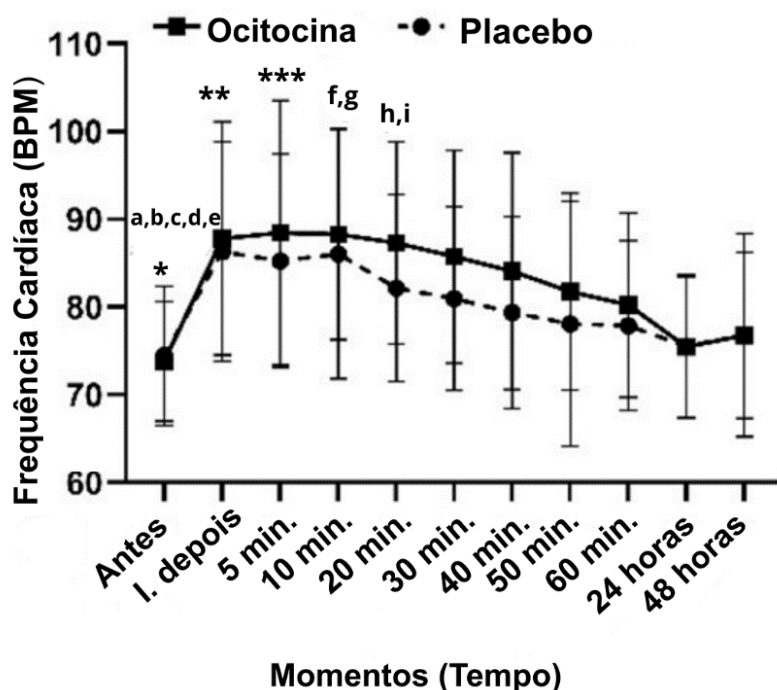


Figura 6: Efeitos do treinamento de força (powerlifting) em atletas paralímpicos com uso de placebo e ocitocina intranasal em relação a frequência cardíaca (FC), em diferentes momentos ao longo do tempo. a,b,c,d,e,f,g,h,i: diferença intragrupo ocitocina; *, **, ***: diferença intragrupo placebo.

A frequência cardíaca (Figura 6) apontou valores significativos em relação ao treino com ocitocina em relação ao momento antes ($69,5 \pm 0,70$ 95%IC 62-87) e os momentos imediatamente após ($89 \pm 12,72$ 95% IC 63-111, “a” ($p = 0,003$)), 5 minutos ($86,5 \pm 10,60$ 95%IC 59-119 “b” ($p = 0,005$)), 10 minutos ($83,5 \pm 6,36$ 95%IC 70-111, “c” ($p = 0,002$)), 20 minutos ($84,5 \pm 3,53$ 95%IC 73-113 “d” ($p = 0,004$)) e 30 minutos ($81 \pm 5,65$ 95%IC 65-115 “e” ($p = 0,015$), $\eta^2p = 0,047$ Efeito Baixo) após a sessão de exercícios. Além disso, observou-se valores significativos entre o momento 10 minutos com 50 minutos ($83,5 \pm 6,36$ 95%IC 70-111 e $80 \pm 1,41$ 95% IC 64-107, “f” ($p = 0,001$)) e 60 minutos ($81,5 \pm 2,12$ 95% IC 65-101, “g” ($p = 0,038$)) após. E também entre o momento 20 minutos ($84,5 \pm 3,53$ 95%IC 73-113) em relação aos momentos 50 minutos ($83,5 \pm 6,36$ 95%IC 70-111 e $80 \pm 1,41$ 95% IC 64-107, “h” $p = 0,005$) e 60 minutos ($81,5 \pm 2,12$ 95% IC 65-101, “i” $p = 0,040$), $\eta^2p = 0,123$, Efeito Médio), após o treino com ocitocina.

Sobre o treinamento tradicional, verificou-se diferenças significativas nos valores de FC entre o momento antes ($81 \pm 2,82$ 95%IC 58-86) e imediatamente depois ($91 \pm 12,72$ 95%IC 66-102, “*” $p= 0,006$), além de 5 minutos após ($85 \pm 7,07$ 95%IC 66-107, (“*” $p= 0,027$), $\eta^2p= 0,0047$, Efeito Baixo). Observou-se a diferenças estatísticas entre o momento imediatamente após e 60 minutos ($77 \pm 8,48$ 95%IC 66-95), “***” $p= 0,016$) depois do treino. E entre o momento 5 minutos e 60 minutos após (“***” $p= 0,004$), $\eta^2p= 0,047$, Efeito Baixo).

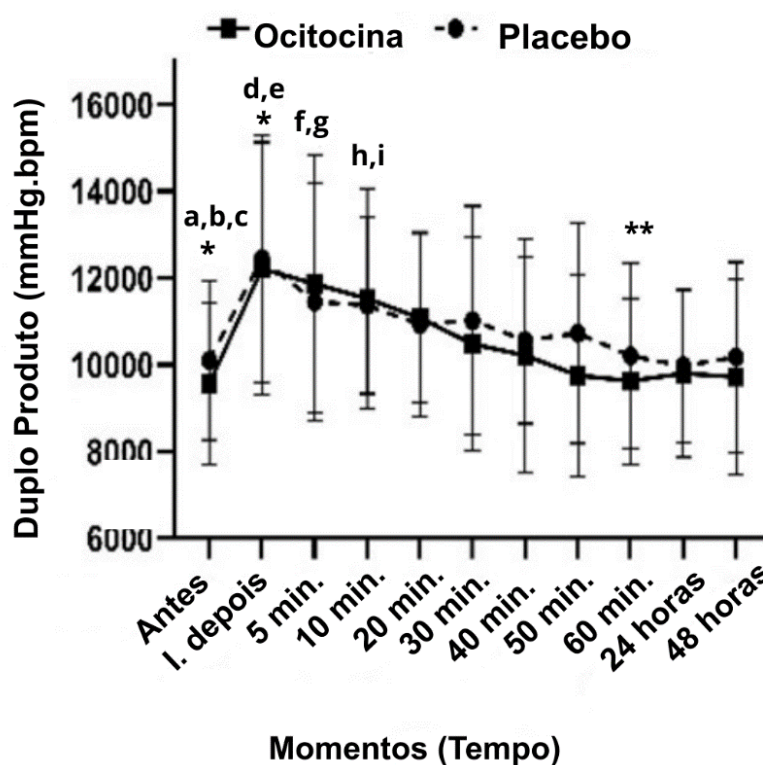


Figura 7: Efeitos do treinamento de força (powerlifting) em atletas paralímpicos com uso de placebo e ocitocina intranasal em relação ao duplo produto (DP), em diferentes momentos ao longo do tempo. a,b,c,d,e,f,g,h,i: diferença intragrupo ocitocina; * , **: diferença intragrupo placebo.

Referente ao duplo produto (Figura 7), analisou-se diferenças significativas entre o treinamento com ocitocina no momento antes ($8162,5 \pm 654,074$ 95% IC 6882-12720) em comparação com os momentos imediatamente após ($12215 \pm 1435,43$ 95%IC 7308-17100, “a” ($p= 0,001$), 5 minutos ($11783 \pm 352,139$ 95%IC 6372-17374, “b” ($p= 0,023$) e 10 minutos ($9841 \pm 494,975$ 95%IC 8400-16761), “c” ($p= 0,020$), $\eta^2p=0,28$, Efeito Alto) após o exercício. Ademais, percebeu-se diferenças entre o

momento imediatamente após em relação aos momentos 50 minutos ($8598 \pm 800,445$ 95%IC 6528-15100, “d” ($p=0,048$) e 60 minutos após ($8526,5 \pm 853,478$ 95% IC 7923-14746, “e” ($p=0,034$), $\eta^2p=0,28$ Efeito Alto) no treino com ocitocina. Também entre o momento 5 minutos e os momentos 50 minutos (“f” $p=0,005$) e 60 minutos (“g” $p=0,031$) depois. E entre o momento 10 minutos em comparação com os momentos 50 minutos (“h” $p=0,001$) e 60 minutos (“i” $p=0,002$) após.

Em relação aos valores de DP do grupo placebo, observou-se significância entre os momentos antes ($9901,5 \pm 956,306$ 95%IC 6438 – 12555) e logo após a sessão de exercício ($10548 \pm 506,288$ 95%IC 7722-17738, “*” ($p=0,009$). Além de entre o momento após e os momentos 30 minutos ($9571,5 \pm 362,746$ 95%IC 7381-15925, “***” ($p=0,031$) e 60 minutos ($8632 \pm 560,029$ 95% 7360-13552, “***” ($p=0,007$), $\eta^2p=0,456$ Efeito Alto) após exercício.

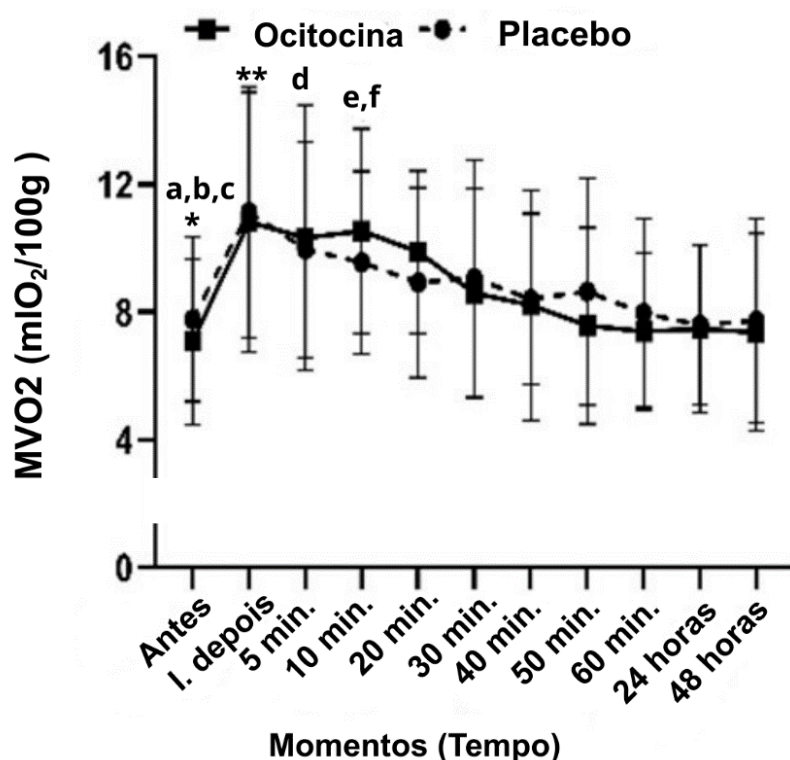


Figura 8: Efeitos do treinamento de força (powerlifting) em atletas paralímpicos com uso de placebo e ocitocina intranasal em relação ao Volume Máximo de Oxigênio miocárdico (MVO2), em diferentes momentos ao longo do tempo. a,b,c,d,e,f: diferença intragrupo ocitocina; *, **, ***: diferença intragrupo placebo.

Por fim, em relação o MVO2 (Figura 8), observou-se diferenças significativas entre o momento antes ($5,0575 \pm 0,915$ 95% IC 3,26- 11,43) em comparação com os

momentos imediatamente depois ($10,73 \pm 2,00$ 95% IC 3,86-17,57 “a” ($p= 0,001$), 5 minutos ($10,12 \pm 0,492$ 95%IC 2,55- 17,96, “b” ($p= 0,022$) e 10 minutos ($9,21 \pm 1,86$ 95%IC 5,39-17,09, “c” ($p= 0,006$), $\eta^2p=0,0004$, Efeito Baixo) após o treino com ocitocina. Além disso, verificou-se significância entre o momento 5 minutos em relação ao momento 50 minutos ($6,34 \pm 0,15$ 95%IC 2,76-4,77, “d” ($p= 0,020$). E também, entre o momento 10 minutos em comparação com os momentos 50 minutos (“e” $p= 0,0001$) e 60 minutos ($6,25 \pm 0,229$ 95%IC 4,86-14,27 “f” ($p= 0,001$), $\eta^2p=0,468$ Efeito Alto), depois do treinamento.

Contudo, analisou-se valores significativos em relação o treinamento placebo entre o momento antes e imediatamente após ($8,89 \pm 0,005$ 95%IC 4,44 – 18,46, “*” ($p= 0,006$). Assim como entre o momento após e os momentos 30 minutos ($7,03 \pm 0,50$ 95%IC 3,96-15,60 “***” ($p = 0,0018$), 60 minutos ($6,13 \pm 1,37$ 95%IC 3,93- 12,60 “***” ($p= 0,007$) e 24 horas depois dos exercícios ($5,90 \pm 2,20$ 95%IC 2,85-12,50 “***” ($p= 0,0047$), $\eta^2p=0,0004$ Efeito Baixo) respectivamente.

5.3 Efeitos da variabilidade da frequência cardíaca

Os resultados referentes à variabilidade da frequência cardíaca encontram-se apresentados nas Tabelas 1 e 2, expressos por meio das médias, desvios-padrão e intervalos de confiança de 95%, bem como pelas letras sobrescritas homologas indicativas das diferenças estatisticamente significativas identificadas nas análises intra e intergrupos.

Tabela 2: VFC médias e desvio padrão com intervalo de confiança de 95% CI.

Momentos	IntRR (milisegundo (ms)) X $\pm$ DP (IC 95%)	SDNN (milisegundo (ms)) X $\pm$ DP (IC 95%)	RMSSD (milisegundo (ms)) X $\pm$ DP (IC 95%)
Placebo Antes	298,21 $\pm$ 23,71 (284,52-311,90)	94,89 $\pm$ 69,84 a (54,56-135,21)	102,31 $\pm$ 103,77 a (42,39-162,22)
Ocitocina Antes	300,86 $\pm$ 30,87 b (283,03-318,68)	88,26 $\pm$ 54,47 c (56,82-119,71)	91,74 $\pm$ 80,39 b (45,33-138,16)
Placebo Depois	356,63 $\pm$ 84,19 a (308,02-405,24)	188,41 $\pm$ 38,12 a,b (166,40-210,41)	207,19 $\pm$ 53,33 a (176,40-237,98)
Ocitocina Depois	365,71 $\pm$ 53,66 b,c (334,73-396,70)	186,34 $\pm$ 54,97 c,d,e (154,60-218,08)	208,40 $\pm$ 90,28 b,c,d (156,27-260,53)
Placebo 24 Horas	292,21 $\pm$ 28,83 (275,57-308,86)	116,50 $\pm$ 67,81 b,f (77,35-155,65)	139,31 $\pm$ 94,54 e (84,73-193,90)
Ocitocina 24 Horas	305,10 $\pm$ 23,73 c	69,48 $\pm$ 23,01 d,f	61,94 $\pm$ 40,35 c,e

	(291,40-318,80)	(56,19-82,76)	(38,64-85,24)
Placebo 48 Horas	281,79±23,62 a,d (268,15-295,42)	129,53±106,33 g (68,14-190,92)	144,33±148,99 f (58,31-230,36)
Ocitocina 48 Horas	301,14±21,57 d (288,69-313,60)	63,81±33,79 e,g (44,30-83,31)	54,39±47,97 d,f (26,70-82,09)
p	"a" p=0,018* "b,c" p=0,001* "d" p=0,014#	"a,d,e" p<0,001* "b" p=0,023* "c" p=0,002* "f" p=0,002# "g" p=0,022#	"a,c" p=0,001* "b" p=0,014* "d" p<0,001* "e" p=0,027# "f" p=0,024#
η ² p	0,655* 0,182#	0,614* 0,071#	0,522* 0,445#

p < 0.05 (ANOVA two-way, e pós teste de Bonferroni, ES η²p). A vs B; A vs C and B vs C (test t and ES Cohen "d"). η²p = eta parcial ao quadrado (Efeito baixo ≤0.05, Efeito Médio 0.05 to 0.25, Efeito Alto 0.25 to 0.50, and Efeito muito alto (>0.50). * Intragrupo, # Intergrupo.

Na análise da variável IntRR (Tabela 2), foram identificadas diferenças estatisticamente significativas intragrupo no grupo Placebo, conforme indicado pelas letras homólogas "a", sugerindo redução nos valores de médias apresentadas entre os momentos depois em comparação com 48h. No grupo Ocitocina, as diferenças intragrupo foram evidenciadas entre o momento antes em comparação com o momento depois (Ver: "b"), além de distinções estatisticamente significativas entre os instantes depois, em comparação com 24h (Ver: "c"), indicando diferenças entre os momentos avaliados dentro do mesmo grupo. As comparações intergrupos revelaram alterações estatisticamente significativa entre Placebo e Ocitocina, quando comparamos os grupos durante o momento 48h, (Ver: "d") conforme observado na tabela acima. O tamanho de efeito associado a essa variável foi classificado como muito elevado (η²p = 0,655), indicando elevada magnitude das diferenças observadas.

Para a variável SDNN, observaram-se diferenças estatisticamente significativas intragrupo em ambos os grupos experimentais. No grupo Placebo, essas diferenças foram indicadas durante os momentos antes em comparação com o depois "a", assim como no momento depois em relação ao 24h "b". Enquanto no grupo Ocitocina foram observadas diferenças estatísticas durante os momentos antes e imediatamente depois "c", além dos instantes depois em comparação com 24h "d" e também entre os momentos 24h e 48h "e", no qual foi identificada uma leve acentuação dos valores num primeiro momento, e posterior redução. As comparações intergrupos demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre Placebo e

Ocitocina, conforme indicado pelas letras “f” e “g”. Os tamanhos de efeito observados para o SDNN variaram de moderados a elevados (η^2p entre 0,182 e 0,614).

Em relação à variável RMSSD, as análises intragrupo evidenciaram diferenças estatisticamente significativas conforme indicado na tabela acima “a”, “b”, “c” e “d”, tanto no grupo Placebo quanto no grupo Ocitocina. As diferenças intergrupos foram identificadas pelas letras “e” e “f”, acompanhadas do símbolo (#), indicando distinções estatisticamente significativas entre os grupos nos momentos correspondentes. Os tamanhos de efeito associados ao RMSSD foram classificados como elevados (η^2p variando entre 0,445 e 0,522).

Como os dados precisaram ser normalizados para realização das análises estatísticas, apresentamos abaixo cada uma das variáveis e seus respectivos valores logarítmicos.

Tabela 3. LOG médias e desvio padrão com intervalo de confiança de 95% CI

Momentos	IntRR (milisegundo (ms)) média $\pm$ DP (IC 95%)	SDNN (milisegundo (ms)) média $\pm$ DP (IC 95%)	RMSSD (milisegundo (ms)) média $\pm$ DP (IC 95%)
Placebo Antes	2,47 $\pm$,03 (2,45-2,49)	1,90 $\pm$,26 a (1,75-2,05)	1,86 $\pm$,35 a (1,66-2,07)
Ocitocina Antes	2,48 $\pm$,04 b (2,45-2,50)	1,89 $\pm$,22 d (1,76-2,02)	1,85 $\pm$,31 b,c (1,67-2,02)
Placebo Depois	2,54 $\pm$,10 a (2,48-2,60)	2,27 $\pm$,08 a,b,c (2,22-2,32)	2,27 $\pm$,08 a,e (2,22-2,32)
Ocitocina Depois	2,56 $\pm$,06 b,c,d (2,52-2,60)	2,25 $\pm$,12 d,e (2,19-2,32)	2,25 $\pm$,12 b,d (2,19-2,32)
Placebo 24 Horas	2,46 $\pm$,05 (2,44-2,49)	2,02 $\pm$,21 b,f (1,90-2,14)	2,07 $\pm$,26 f (1,92-2,22)
Ocitocina 24 Horas	2,48 $\pm$,03 c (2,46-2,50)	1,82 $\pm$,14 e,f (1,74-1,90)	1,72 $\pm$,25 d,f (1,58-1,86)
Placebo 48 Horas	2,45 $\pm$,04 a,e (2,43-2,47)	2,02 $\pm$,27 c,g (1,86-2,18)	2,01 $\pm$,35 g (1,81-2,21)
Ocitocina 48 Horas	2,48 $\pm$,03 d,e (2,46-2,50)	1,76 $\pm$,20 g (1,64-1,87)	1,65 $\pm$,24 c,e,g (1,51-1,79)
<i>p</i>	“a” $p=0,017^*$ “b,c” $p=0,001^*$ “d” $p<0,001^*$ “e” $p=0,018\#$	“a” $p<0,001^*$ “b” $p=0,008^*$ “c” $p=0,017^*$ “d” $p=0,001^*$ “e” $p<0,001^*$ “f” $p=0,033\#$	“a” $p=0,002^*$ “b” $p=0,003^*$ “c” $p=0,035^*$ “d,e” $p<0,001^*$ “f” $p=0,011\#$ “g” $p=0,001\#$

"g" $p=0,003\#$

η^2p	0.646*	0,638*	0,573*
	0,240#	0,670#	0,759#

$p < 0.05$ (ANOVA two-way, e pós teste de Bonferroni, ES η^2p). A vs B; A vs C and B vs C (test t and ES Cohen "d"). η^2p = eta parcial ao quadrado (Efeito baixo ≤ 0.05 , Efeito Médio 0.05 to 0.25, Efeito Alto 0.25 to 050, and Efeito muito alto (>050). * Intragrupo, # Intergrupo.

Portanto, a Tabela 3 apresenta os resultados das mesmas variáveis após transformação logarítmica, mantendo-se o critério de identificação das diferenças estatísticas por meio de letras sobrescritas e dos símbolos (*) e (#).

6 Discussões

O objetivo do presente estudo tratou-se de analisar os efeitos que a suplementação de ocitocina associada a prática do powerlifting paralímpico ocasionam nas respostas hemodinâmicas de atletas do halterofilismo paralímpico, antes e pós treino, utilizando-se o método de treinamento 5x5 a 80% de 1 RM. Os resultados apresentados na sessão anterior puderam evidenciar que no grupo em que foi administrado 24UI de ocitocina intranasal sofreu variações significativas nos indicadores hemodinâmicos em atletas de powerlifting paralímpico em diferentes momentos, ao observarmos os valores absolutos das variáveis PAS, PAD, FC, DP e MVO2 entre os momentos antes e até 60min após a intervenção em comparação com a cinética pressórica apresentada no grupo placebo.

No que se refere a pressão arterial sistólica e diastólica podemos observar uma redução nos valores absolutos de PAS no grupo que recebeu administração de ocitocina ao compararmos as médias apresentadas no decorrer dos diferentes momentos avaliados ao longo do estudo. Foi observada redução significativa dos valores de PAS ao compararmos o momento 10 min (132mmHg) em relação com 30min. (123mmHg) e 50 min. (119 mmHg). Sugerindo dessa forma, uma interação entre a administração intranasal de 24ui de ocitocina e a sua a capacidade hipotensora, que pode ser oferecida para esses atletas. Além disso, verificamos diferenças significativas entre os valores de PAS ao compararmos o grupo placebo (132,5mmHg) e ocitocina (119mmHg) no momento 50min, indicando o potencial controle da cinética pressórica que o uso dessa substância pode oferecer no que se refere a hipotensão pós exercício (Michellini, 2001).

Em relação a PAD também foram identificadas reduções significativas nos níveis pressóricos ao compararmos os grupos PL e OT, nos momentos antes (87mmHg) e (67,5 mmHg) e imediatamente depois (69mmHg) e (60,5 mmHg) respectivamente. Porém, divergentemente do que esperávamos houve um aumento significativo nos valores de PAD no grupo que fez uso da ocitocina intranasal ao compararmos os momentos antes (67,5 mmHg) em relação aos instantes 5 min. (76,5 mmHg), 20 min. (76 mmHg), 50 min. (72 mmHg), 24h (76,5 mmHg) e 48h (95 mmHg).

Tais achados referentes ao efeito hipotensor da ocitocina em relação aos primeiros 60 min. após a intervenção, ainda exigem maiores estudos clínicos que possam explicitar sua minuciosamente sua cascata de sinalização intracelular. Porém, alguns estudos, apontam para uma possível explicação, associada ao fato que após a administração intranasal ela é absorvida pela circulação sistêmica de maneira rápida. (Born et al., 2002; Heinrichs et al., 2003). E, ao entrar na corrente sanguínea, a ocitocina intranasal, pode ser transportada pelo sistema nervoso central através de fibras nervosas olfativas e também trigêmeas (Kosfeld et al., 2005). Já na periferia a OT é distribuída através da cavidade nasal altamente vascularizada. Estudos recentes demonstram que pequenas quantidades de ocitocina circulante periféricamente podem ser capazes de cruzar a barreira hematoencefálica. Isso ocorre devido a uma barreira endotelial que impede amplamente a sua passagem, mas, apesar de baixas essas quantidades ainda podem ser biologicamente significativas (Quintana et al., 2021).

No que se refere as alterações hemodinâmicas, a OT ao chegar na corrente sanguínea pode ser capaz de acoplar-se rapidamente aos seus receptores visto que há a presença de diversos receptores de ocitocina (OTR) na vasculatura, bem como nas câmaras cardíacas. Sendo amplamente encontrado em diversos vasos sanguíneos como: veia cava, aorta, carótidas, além dos átrios e ventrículos direito e esquerdo.(Gimpl & Fahrenholz, 2001; Vrachnis et al., 2011).

Em relação ao OTR trata-se de um receptor transmembrana que pertence a família de receptores acoplados a proteína G, caracterizado especialmente pela ligação a proteína G(q) que estimulam a atividade da enzima fosfolipase C, que desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que promove a geração de Inositol trifosfato (IP3) e liberação dos estoques de cálcio no interior das células cardíacas. Nas câmaras cardíacas, tais alterações nos níveis de cálcio estimulam a

liberação de peptídeo natriurético atrial (ANP) dos depósitos atriais e posterior ativação de guanilil ciclase e produção de monofosfato cíclico de guanosina cíclica (GMPc) (Jankowski et al., 2020).

Ao ativar a liberação de ANP pelos cardiomiócitos atriais por meio de vias endócrinas e parácrinas, a OT é capaz de contribuir para a redução dos valores pressóricos, pois o ANP por sua vez regula a pressão arterial através de mecanismos de excreção renal e vasodilatação periférica (Jankowski et al., 2020).

Quando liberado na circulação sistêmica o ANP é capaz de reduzir a volemia e consequentemente a pressão sanguínea, atuando contrariamente ao sistema renina-angiotensina-aldosterona. O ANP age principalmente através de duas cadeias e intervenção. A primeira delas, trata-se da inibição da secreção de aldosterona e ADH pelas glândulas suprarrenais e pela neuro-hipófise respectivamente. Nesse sentido, ao inibirmos a atuação desses dois hormônios são capazes de inibir a reabsorção de água. Além disso, o ANP é capaz de estimular a vasodilatação das arteríolas aferentes responsáveis por irrigar os néfrons, dessa forma, aumentando a filtração glomerular, que impactam diretamente no volume de urina produzida pelo indivíduo. Logo, em consequência ao estímulo gerado pelo ANP na inibição do hormônio antidiurético (ADH) e da aldosterona, bem como na vasodilatação das arteríolas, culmina num aumento da diurese, contribuindo para redução da volemia e concomitante redução da pressão arterial (Jankowski et al., 2020).

Um estudo realizado por (Gutkowska et al., 2014), demonstrou o papel do ANP induzido pela resposta a OT na natriurese. Eles conseguiram representar a presença e síntese de receptores de OT em todos os compartimentos cardíacos e na vasculatura. No estudo, a funcionalidade desses receptores foi determinada pela capacidade da OT em induzir a liberação de ANP das reservas dos cardiomiócitos atriais. Dessa forma, eles indicaram que tanto o coração quanto grandes vasos como a aorta e a veia cava são locais de síntese de OT. Portanto, a OT possui grandes funções regulatórias no coração e nos seus leitos vasculares. Tais funções podem incluir cronotropismo negativo ou a regulação do tônus vascular local e diminuição da volemia (Gutkowska et al., 2014).

Desse modo, o uso intranasal da ocitocina facilita a liberação sistêmica desses substratos, que rapidamente atuam em seus respectivos receptores, pois seus níveis plasmáticos atingem um pico acentuado em relação aos níveis fisiológicos por volta

de 15 a 30 minutos em indivíduos saudáveis, logo após a sua aplicação, assim como demonstrou (Flanagan & Mitchell, 2019; Quintana et al., 2021) em seu recente estudo. Porém, ainda no mesmo estudo foi observado um declínio na concentração de ocitocina nos 90 a 120 minutos seguintes a sua aplicação, o que corrobora com o fato de não termos identificado em nossos resultados diferenças significativas nos instantes 24h e 48h após a sua administração (Flanagan & Mitchell, 2019; Quintana et al., 2021).

Já os valores de pressão arterial média apresentaram um comportamento similar dos grupos entre si em grande parte dos momentos avaliados durante nossa observação. Porém, foi possível identificar que houve diferença significativa na cinética pressórica na comparação entre grupos durante os momentos antes e depois no qual o grupo que utilizou ocitocina apresentou diferenças significativa nos momentos antes e imediatamente depois do uso da OT. Aos quais foram encontrados os valores absolutos de PAM antes e depois 105,4 mmHg e 103,5mmHg no grupo PL e de 92,02mmHg e 86,5mmHg no grupo OT respectivamente.

Os resultados de frequência cardíaca encontrados ao longo do presente estudo, corroboram os achados de Hou et. al (2016), ao analisar que ocitocina quando administrada de forma exógena, ao ser liberada na corrente sanguínea é capaz de modular as atividades cronotrópicas e inotrópicas do coração e seus vasos sanguíneos.

Essa modulação ocorreria em virtude da ativação dos receptores de ocitocina que estão localizados diretamente nas células das câmaras cardíacas, quanto indiretamente na vasculatura. A presença desses receptores indica um papel autócrino e/ou parácrino desse peptídeo. A sua atuação acontece através de vias endócrinas/ parácrinas a fim de liberar o peptídeo natriurético atrial no coração, com o intuito de regular o volume e a pressão sanguínea por meio da promoção do vasorrelaxamento de diferentes artérias, produzindo dessa forma uma redução nos valores de frequência cardíaca.

Além disso, estudos como os de (Conde et al., 2023; Mukaddam-Daher et al., 2001; Ondrejckova et al., 2009), sugerem que a ativação de receptores ocitocinérgicos nos cardiomiócitos, resultam na ativação da enzima óxido nítrico sintase (NOS) e esta ação aumenta a síntese de óxido nítrico (NO) que, conseqüentemente, é capaz de estimular a enzima guanilato ciclase solúvel,

acarretando uma maior síntese de (GMPc) nas células cardíacas. Logo, infere-se que um aumento tanto nos níveis de NO, como de GMPc são capazes de contribuir para um efeito inotrópico negativo, que pode ser explicado com base na ativação de proteína cinases dependentes de GMPc, as quais inibem a síntese de ATP e fecham canais de cálcio dependentes de voltagem (Brutsaert, 2003). Por outro lado, (Massion et al., 2003), demonstraram em sua pesquisa que outras vias utilizadas por GMPc podem ser eficaz em promover um efeito inotrópico e cronotrópico negativo, ao ativar a fosfodiesterase II (PEDII) que promove a redução da concentração citosólica de monofosfato de adenosina cíclica (AMPc), contribuindo assim a inibição da proteína quinase A (PKA) com consequente diminuição desses efeitos.

Por tanto, as reduções nos valores de frequência cardíaca durante os momentos 10min, 20min, 50min e 60 min observados no grupo cuja administração de ocitocina foi realizada, pode-se justificar em virtude dos níveis plasmáticos de ocitocina circulantes na corrente sanguínea que são capazes de ativar os receptores de ocitocina localizados no coração e consequentemente estimular os cardiomiócitos a liberar o peptídeo natriurético atrial assim como sugeridos pelos estudos anteriormente citados. Dessa forma, maiores níveis de ANP circulante promovem uma diminuição da pré-carga, reduzindo a contratilidade e por sua vez contribuindo para a diminuição da pressão arterial (Gutkowska et al., 2000; Reiss et al., 2019).

Acerca do DP, foram observadas diferenças significativas entre os atletas que fizeram uso da ocitocina entre os momentos antes (8162,5 mmHg.bpm) em comparação com os momentos imediatamente após (12215 mmHg.bpm), 5 minutos (11783 mmHg.bpm) e 10 min (9841 mmHg.bpm), no qual foi identificado um aumento nos valores logo após o uso da OT.

O DP é considerado um fator fundamental para a prescrição e monitoramento do exercício físico, pois ele é o melhor indicador indireto de trabalho do miocárdio durante o exercício físico (FELIPE et al., 2018). Logo, valores de DP acima de 30.000 mmHg.bpm são avaliados como riscos eminentes a saúde cardiovascular. (Fornitano & Godoy, 2006; Lima et al., 2019). Portanto, em nosso estudo foi possível observar que o uso de 24 ui de ocitocina intranasal é seguro em relação ao esforço do miocárdio, pois apesar dos aumentos observados entre os momentos antes e até 10 minutos após, os maiores valores de DP encontrados resultaram em (12.215 mmHg.bpm).

Além disso, ao observarmos os tempos posteriores, identificamos diferenças significativas que demonstram uma redução nos valores de DP entre os momentos imediatamente após (12215 mmHg.bpm) em relação aos momentos 50 minutos (8598 mmHg.bpm) e 60 minutos (8526,5 mmHg.bpm). Isso implica que o uso de 24UI de ocitocina intranasal é capaz de reduzir esses valores de pós exercício, demonstrando ser seguro em termos de sobrecarga cardíaca pós treinamento de força.

A partir do que fora relatado pela literatura, sugere-se que a ocitocina pode ser capaz de promover ajustes na função do sistema nervoso autônomo, promovendo um efeito relaxante e modulador sobre o estresse cardiovascular, o que pode ajudar a reduzir a sobrecarga do coração durante a recuperação pós-exercício. Nossos achados propõem que a combinação desse efeito vasodilatador com uma possível atenuação do estresse cardiovascular pode resultar em uma redução do duplo produto após 50 e 60 minutos de exercício, indicando que o coração está operando com menor carga de trabalho, reduzindo dessa forma o risco cardiovascular desses atletas.

Além disso, foram observadas diferenças significativas entre os momentos 5 min (11783 mmHg) e o momento 50min (8598 mmHg.bpm), no qual demonstrou uma redução robusta nos valores de DP entre os momentos. E também entre os momentos 10 min.(9841 mmHg.bpm) em comparação com os momentos 50 min (8598 mmHg.bpm) e 60 min. (8526,5 mmHg.bpm). Tais achados indicam que o uso de 24UI de ocitocina intranasal pode ser capaz de reduzir os valores de duplo produto, configurando-se uma ferramenta fundamentalmente promissora de cardioproteção e minimização dos riscos cardiovasculares, sendo um recurso seguro a ser utilizado por atletas de parapowerlifting.

Em relação ao grupo PL também foi possível identificar algumas diferenças significativas entre os momentos antes (9901 mmHg.bpm) em comparação com o momento imediatamente após (10548 mmHg.bpm), com um aumento robusto entre os valores. Porém, também foi observada uma redução significativa entre os momentos imediatamente após (10548 mmHg.bpm) em relação aos momentos 30 min (9571,5 mmHg.bpm) e 60 min (8632 mmHg.bpm). De acordo com (Haslam et al., 1988), esses valores podem ser explicados pelo fato de que os exercícios de força costumam promover valores de DP menores quando comparados a atividades aeróbias de intensidade moderada. Segundo os autores, o próprio exercício de força, por si só, seria capaz de contribuir para uma maior demanda de consumo de oxigênio

pelo miocárdio durante aproximadamente 30 segundos, representando um valor bem menor quando comparado a um teste de esforço convencional.

Já no que se refere ao MVO2 um aumento significativo dos valores absolutos dessa variável, ao analisar resultados encontrados nos momentos antes (5,0575) em correlação com os instantes imediatamente depois (10,73), 5min. (10,12) e 10 min (9,21) no grupo de atletas que fez uso da ocitocina. Porém, também pode ser observada uma redução significativa dos valores absolutos ao compararmos os momentos 5 min (10,12) em relação ao momento 50 min (6,34). Além, de uma redução significativa entre os momentos 10 min. (9,21) em correlação aos momentos 50 min. (6,34) e 60 min. (6,25) depois da sessão de treinamento no grupo OT.

Esses achados indicam que o MVO2 apresentou um comportamento similar ao observado no DP, o que já esperávamos, afinal o MVO2 está diretamente associado ao DP. Apesar de termos identificado um aumento sutil nos valores de MVO2, esses só ocorreram entre os instantes antes, até 10 min. após a utilização da ocitocina. Logo em seguida, já se observou reduções em ambos os grupos, com destaque para um grande efeito significativo entre os instantes 5 min. em relação ao instante 50 min., que apresentou queda absoluta de 3,78, além dos instantes 10min. em comparação com os momentos 50min. e 60min. que apresentaram quedas absolutas de 2,87 e 2,96 respectivamente. Nesse sentido, os resultados significativos de redução do MVO2 encontrados em nossos estudos, após o uso de ocitocina reforçam a capacidade cardioprotetora desse neuropeptídeo em atletas de parapowerlifting. Afinal, valores muito elevados desta variável seria um indicativo de sobrecarga metabólica do coração (Barroso et al., 2021a).

Esses efeitos de redução nos valores de MVO2 podem ser justificados pelas características vasodilatadoras da OT, resultando na dilatação dos vasos sanguíneos, especialmente nas artérias coronárias. Essa dilatação promove uma melhor perfusão sanguínea para o miocárdio (o músculo cardíaco), o que facilita o fornecimento de oxigênio ao coração. Desse modo, uma maior oferta de oxigênio, estimula o miocárdio a funcionar de maneira mais eficiente, reduzindo a necessidade de oxigênio (MVO2) para manter a mesma quantidade de trabalho (Silva et al., 2017).

Nesse sentido, o uso de 24ui de ocitocina torna-se seguro para este grupo, visto que ocorreu uma redução dos valores de MVO2 logo após os 10min. de uso desse hormônio. A principal justificativa para esses achados inicialmente mais

elevados está relacionada ao aumento ocorrido na FC até o momento de 10min. com representação de queda a partir do instante 20min. em comparação com os demais momentos. Afinal o MVO2 está relacionado ao DP e tal variável trata-se do produto entre a PAS e FC.

Portanto, pode-se inferir que a ação da ocitocina sobre o sistema nervoso autônomo, especialmente no que se refere à modulação da resposta ao estresse, pode contribuir para uma redução da frequência cardíaca e do trabalho cardíaco após o exercício. Logo, a administração de 24UI de ocitocina intranasal pode ser capaz de reduzir valores de PAS, PAD e FC, após o treinamento, obtendo resultados significativos que modulam entre as variáveis até os 60 minutos seguintes a sua utilização. Logo, observou-se que ao reduzirmos os valores de frequência cardíaca a partir do momento 10min., o MVO2 também tende a diminuir, reduzindo assim a sobrecarga metabólica do coração dos atletas.

Sobre o grupo PL observou-se diferenças significativas entre os momentos antes (7,48) e o imediatamente após (8,89), no qual resultou em um aumento dos valores de MVO2 imediatamente após a sessão de exercício. Porém, nos momentos seguintes, foi possível encontrar reduções significativas entre os momentos após (8,89) em correlação aos momentos 30 min (7,03), 60 min (6,13) e 24 h após os exercícios (5,90). Os quais são compatíveis com a cinética cardiovascular apresentada por atletas de alto rendimento durante os instantes pós exercício.

Portanto, a redução no MVO2 acentuada no grupo que fez uso da OT em comparação ao grupo PL pode ser atribuída à combinação de vasodilatação, menor resistência vascular, redução da carga de trabalho do coração e uma maior eficiência na utilização do oxigênio pelo miocárdio.

Em relação a variabilidade da frequência cardíaca a análise comparativa entre os grupos Placebo e Ocitocina revelou modificações significativas nas variáveis de (IntRR, SDNN e RMSSD) ao longo dos momentos de avaliação (antes, depois, 24h e 48h), evidenciando tanto a resposta autonômica ao estímulo de pós-exercício quanto possíveis efeitos moduladores da administração intranasal de 24 UI de ocitocina.

No grupo Placebo, observou-se aumento imediato de IntRR após o treinamento seguido por redução nas avaliações de 24 e 48 horas. Esse padrão é consistente com o comportamento autonômico descrito após exercícios resistidos de alta intensidade, nos quais ocorre reorganização aguda da modulação cardíaca durante a recuperação

imediate, com posterior influência da carga fisiológica residual nas horas subsequentes (Michael et al., 2017; Stanley et al., 2013). Em atletas de força, a recuperação vagal pode ocorrer de maneira relativamente rápida no período imediato pós-exercício, especialmente em indivíduos treinados, refletindo adaptação autonômica crônica ao treinamento resistido (Aubert et al., 2003). A redução tardia do IntRR nas 24–48 horas pode indicar estresse autonômico residual associado à alta demanda neuromuscular característica do treinamento de alta intensidade, como o powerlifting paralímpico.

Além disso, outro aspecto importante a ser considerado é que o aumento imediato do IntRR no grupo Placebo, seguido por redução nas 24 e 48 horas, sugere que a recuperação autonômica inicial foi eficiente, mas não sustentada. Esse padrão pode indicar que, embora os atletas de alto rendimento apresentem elevada adaptação ao treinamento resistido, a magnitude do estímulo aplicado foi suficiente para gerar impacto autonômico residual detectável nas avaliações subsequentes. Estudos demonstram que reduções tardias no intervalo RR após exercícios de alta intensidade estão associadas à manutenção de atividade simpática elevada e à recuperação vagal incompleta, especialmente quando a carga neuromuscular é elevada (Michael et al., 2017; Stanley et al., 2013). Assim, os dados do grupo Placebo reforçam que o estímulo aplicado produziu estresse fisiológico significativo, mesmo em indivíduos treinados.

No grupo Ocitocina, também foi observado aumento imediato de IntRR após o treinamento, porém com comportamento diferencial nas avaliações subsequentes quando comparado ao Placebo. A literatura demonstra que há indícios de que a administração intranasal de ocitocina (24 UI) pode aumentar a modulação parassimpática cardíaca e esse fator pode ser capaz de modular a variabilidade dos intervalos RR, refletindo maior flexibilidade autonômica (Kemp et al., 2012b; Schoormans et al., 2020). Assim, o aumento imediato observado no grupo Ocitocina pode representar não apenas a reorganização autonômica induzida pelo exercício, mas também a potencial facilitação vagal promovida pela ação central da ocitocina. Entretanto, as reduções observadas em 24 e 48 horas sugerem que os efeitos da ocitocina são predominantemente agudos e que a dinâmica autonômica tardia é influenciada majoritariamente pela carga fisiológica do treinamento (Tracy et al., 2018).

Para a variável SDNN, ambos os grupos apresentaram aumento significativo imediatamente após o treinamento, seguido por redução nas avaliações de 24 e 48 horas, sendo essa redução mais acentuada no grupo Ocitocina. O SDNN representa a variabilidade global e integra influências simpáticas e parassimpáticas. A literatura demonstra que aumentos agudos em SDNN podem ocorrer durante a fase inicial de recuperação pós-exercício em atletas treinados, refletindo complexidade autonômica transitória (Aubert et al., 2003; Task, 1996). Por outro lado, reduções subsequentes em SDNN são frequentemente associadas a fadiga autonômica ou sobrecarga fisiológica acumulada, especialmente após exercícios de intensidade máxima (Bellenger et al., 2016; Flatt & Esco, 2015). O fato de a redução tardia ter sido mais pronunciada no grupo Ocitocina pode indicar interação entre a modulação neuroendócrina aguda e a resposta fisiológica ao estresse mecânico do treino.

No grupo Ocitocina, a maior magnitude de redução tardia em SDNN pode indicar que a modulação neuroendócrina aguda foi capaz de modular a dinâmica natural de recuperação autonômica. Considerando que o SDNN reflete variabilidade global e integra componentes simpáticos e parassimpáticos, sua redução mais acentuada nas 24–48 horas pode sugerir maior sensibilidade do sistema autonômico ao estresse interno após a intervenção. Nesse sentido, os estudos desse escopo indicam que alterações em SDNN após exercícios máximos podem estar associadas à carga interna percebida e à complexidade autonômica reduzida durante períodos de recuperação incompleta (Bellenger et al., 2016; Task, 1996). Dessa forma, os resultados observados podem indicar que a ocitocina potencializou a reorganização autonômica imediata, mas não modificou o impacto sistêmico da carga fisiológica nas horas subsequentes.

No que se refere ao RMSSD, ambos os grupos apresentaram aumento imediato após o treinamento, consistente com reativação parassimpática transitória descrita em atletas treinados após estímulos resistidos (Stanley et al., 2013). Entretanto, nas 24 e 48 horas subsequentes, o grupo Ocitocina apresentou redução mais expressiva quando comparado ao Placebo, reduzindo seus valores absolutos abaixo da média basal. Considerando que RMSSD é um marcador robusto da modulação vagal, a literatura sugere que a ocitocina intranasal pode aumentar agudamente a atividade parassimpática, mas seus efeitos não são sustentados por períodos prolongados e podem depender do estado fisiológico basal do indivíduo.

Assim, o padrão observado sugere possível amplificação vagal imediata seguida por ajuste autonômico tardio influenciado pela carga de treinamento (Bellenger et al., 2016; Kemp et al., 2012a; Norman et al., 2011; Schoormans et al., 2020).

Em atletas paralímpicos de powerlifting, cuja prática envolve contrações máximas com alta ativação simpática e grande demanda neuromuscular, a modulação autonômica tende a apresentar padrão bifásico: reorganização imediata seguida por influência residual da carga fisiológica. A literatura sobre monitoramento de atletas de força demonstra que a VFC é altamente sensível tanto à intensidade do esforço quanto ao estado de recuperação nas 24–48 horas subsequentes (Bellenger et al., 2016; Plews et al., 2013). Nesse contexto, o comportamento semelhante entre os grupos no momento imediato sugere forte influência do estímulo físico, enquanto as diferenças tardias podem refletir interação entre intervenção hormonal e recuperação autonômica.

Sendo assim, ao analisarmos conjuntamente os resultados obtidos na análise dos dados de IntRR, SDNN e RMSSD, observa-se que o comportamento diferencial do grupo Ocitocina foi mais evidente nas variáveis com maior componente vagal (RMSSD e IntRR), especialmente no período tardio. A redução de RMSSD abaixo dos valores basais nas 24–48 horas sugere possível influência da carga acumulada do treinamento sobre a modulação parassimpática, mesmo após facilitação vagal inicial. Em atletas de força, quedas transitórias em RMSSD são frequentemente interpretadas como indicadores sensíveis de estresse autonômico funcional e estado de recuperação favorável (Flatt & Esco, 2015; Plews et al., 2013). Assim, seus resultados sugerem que, embora a ocitocina possa ter promovido ajuste autonômico imediato, a recuperação tardia foi predominantemente determinada pela intensidade do estímulo físico imposto.

De forma integrada, os resultados indicam que tanto o exercício resistido quanto a administração intranasal de ocitocina influenciaram a dinâmica autonômica cardíaca. O grupo Placebo apresentou padrão compatível com respostas típicas ao treinamento de força máxima, enquanto o grupo Ocitocina demonstrou modulação autonômica imediata potencialmente associada à ação vagotônica aguda da ocitocina descrita na literatura. Contudo, as reduções observadas nas avaliações de 24 e 48 horas sugerem que a carga fisiológica do powerlifting exerce influência predominante

na recuperação autonômica tardia, em relação aos possíveis efeitos sustentados da intervenção hormonal.

7 Limitações:

O presente estudo apresenta algumas limitações, apesar da relevância dos resultados obtidos durante as análises de dados. Algumas dessas limitações refere-se ao fato de não termos dosado os níveis séricos de ocitocina dos participantes antes e após a realização do estudo. Não foram avaliados também outros marcadores neuroendócrinos correlacionados (como cortisol ou adrenalina), o que limita a compreensão dos mecanismos fisiológicos subjacentes à possível resposta hipotensora.

No que se refere a cinética pressórica não conseguimos avaliar a resistência vascular periférica, o volume sistólico, nem os fatores endoteliais, mas o método de avaliação utilizado para aferição da pressão arterial e variabilidade foram realizados através de dispositivos validados na literatura. Porém, apesar de universalmente utilizados, esses dispositivos apresentam algumas limitações em relação aos métodos invasivos, como o cateterismo intra-arterial.

Outro ponto a considerar é que o estudo se concentrou apenas em medidas agudas de pressão arterial, não permitindo inferências sobre efeitos crônicos do uso da ocitocina intranasal. Estudos longitudinais seriam necessários para avaliar a segurança e a eficácia do uso contínuo da substância. Além disso, o fato que nossa amostra foi composta por atletas com diferentes deficiências elegíveis especificamente para o powerlifting paralímpico. Nesse sentido, os achados restringem a extrapolação dos efeitos para outros grupos, inclusive para atletas de outras modalidades ou indivíduos não atletas.

No entanto, nossos resultados são relevantes para treinadores e pesquisadores desse esporte, a fim de oferecer maior compreensão sobre o treinamento de força e sua relação com o uso potencial de ocitocina intranasal e seus efeitos nos parâmetros cardiovasculares dos atletas. Além disso, a busca por estratégias não invasivas e seguras para controle da pressão arterial em atletas de alto rendimento é altamente relevante, sobretudo considerando o risco cardiovascular aumentado em esportes de força, como o powerlifting. E a administração intranasal de ocitocina apresenta-se

como uma via prática, não invasiva e de rápida absorção, o que torna os achados promissores para futuras aplicações em contextos de recuperação e controle cardiovascular.

8 CONCLUSÃO

O presente estudo aprofundou a compreensão das respostas hemodinâmicas e autonômicas associadas ao powerlifting paralímpico sob a condição de suplementação intranasal de ocitocina, evidenciando que a interação entre um estímulo mecânico de alta intensidade e uma intervenção neuro-hormonal exógena pode influenciar, ainda que de forma subsidiária, o controle cardiovascular em atletas paralímpicos. Observou-se que o exercício de força característico da modalidade promoveu modificações expressivas nos indicadores hemodinâmicos, confirmando a elevada demanda cardiovascular imposta por essa prática. Por sua vez, a administração de 24 UI de ocitocina intranasal esteve associada a diferenças significativas em variáveis relevantes, sugerindo efeito modulador sobre a resposta pressórica e autonômica, com repercussões potenciais sobre a estabilidade hemodinâmica pós-exercício.

No que se refere aos objetivos propostos, a investigação demonstrou que a suplementação esteve relacionada a ajustes em parâmetros clássicos da hemodinâmica indicando possível atenuação da sobrecarga cardiovascular induzida pelo esforço máximo. Esses achados apontam para uma regulação autonômica mais eficiente, possivelmente mediada por modificações no equilíbrio entre os ramos simpático e parassimpático, refletidas também na modulação da variabilidade da frequência cardíaca durante o período de recuperação. Contudo, as reduções progressivas observadas ao longo do tempo sugerem que a magnitude da carga fisiológica inerente ao powerlifting paralímpico exerce papel determinante na cinética de recuperação autonômica e nos indicadores hemodinâmicos, em relação aos possíveis efeitos sustentados da intervenção hormonal.

Nesse sentido, reconhece-se a necessidade de investigações adicionais que explorem diferentes dosagens, delineamentos longitudinais, distintos métodos de treinamento e a inclusão de marcadores autonômicos e cardiovasculares complementares, bem como a ampliação para outras populações esportivas e clínicas. Dessa forma, o estudo contribui de maneira consistente para o avanço da fisiologia do exercício aplicada ao esporte paralímpico, ao mesmo tempo em que estabelece bases para futuras abordagens científicas na interface entre suplementação hormonal, regulação autonômica e treinamento de força.

9 REFERÊNCIAS

- Aidar, F. J., Dantas, E. F., Almeida-Neto, P. F., Neto, F. R., Garrido, N. D., Cabral, B. G., Figueiredo, T., & Reis, V. M. (2022). Can Post-Exercise Hemodynamic Response Be Influenced by Different Recovery Methods in Paraplegic Sportsmen? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1772. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031772>
- Aidar, F. J., Paz, Â. D. A., Gama, D. D. M., De Souza, R. F., Vieira Souza, L. M., Santos, J. L. D., Almeida-Neto, P. F., Marçal, A. C., Neves, E. B., Moreira, O. C., Garrido, N. D., Cabral, B. G. A. T., Clemente, F. M., Reis, V. M., Nikolaidis, P. T., & Knechtle, B. (2021). Evaluation of the Post-Training Hypotensor Effect in Paralympic and Conventional Powerlifting. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 6(4), 92. <https://doi.org/10.3390/jfmk6040092>
- Almabruk, B. A., Alturki, L. S., Alghamdi, A. M., Almutairi, T. S., Alsulami, E. A., Alsharif, A. S., Saad, L., Alsaedi, S. A., Alkhoshiban, O. E., Alshareef, N., AlRabaie, L. A., Alsharif, A., Khan, L. Y., & Bakhsh, T. W. (2025). Comparative Effectiveness of Pharmacological and Non-pharmacological Interventions for Hypertension Management: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.94130>
- Amekran, Y., & El Hangouche, A. J. (2024). Effects of Exercise Training on Heart Rate Variability in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.62465>
- Aubert, A. E., Seps, B., & Beckers, F. (2003). Heart Rate Variability in Athletes: *Sports Medicine*, 33(12), 889–919. <https://doi.org/10.2165/00007256-200333120-00003>
- Austin, D. (com Mann, B.). (2021). *Powerlifting: The Complete Guide to Technique, Training, and Competition* (2nd ed). Human Kinetics.
- Bakermans-Kranenburg, M. J., & Van IJzendoorn, M. H. (2013). Sniffing around oxytocin: Review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for

pharmacotherapy. *Translational Psychiatry*, 3(5), e258–e258.

<https://doi.org/10.1038/tp.2013.34>

Ball, R., & Weidman, D. (2018). Analysis of USA Powerlifting Federation Data From January 1, 2012–June 11, 2016. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 32(7), 1843. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002103>

Barroso, W. K. S., Rodrigues, C. I. S., Bortolotto, L. A., Mota-Gomes, M. A., Brandão, A. A., Feitosa, A. D. D. M., Machado, C. A., Poli-de-Figueiredo, C. E., Amodeo, C., Mion, D., Barbosa, E. C. D., Nobre, F., Guimarães, I. C. B., Vilela-Martin, J. F., Yugar-Toledo, J. C., Magalhães, M. E. C., Neves, M. F. T., Jardim, P. C. B. V., Miranda, R. D., ... Nadruz, W. (2021a). Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 116(3), 516–658. <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>

Barroso, W. K. S., Rodrigues, C. I. S., Bortolotto, L. A., Mota-Gomes, M. A., Brandão, A. A., Feitosa, A. D. D. M., Machado, C. A., Poli-de-Figueiredo, C. E., Amodeo, C., Mion, D., Barbosa, E. C. D., Nobre, F., Guimarães, I. C. B., Vilela-Martin, J. F., Yugar-Toledo, J. C., Magalhães, M. E. C., Neves, M. F. T., Jardim, P. C. B. V., Miranda, R. D., ... Nadruz, W. (2021b). Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 116(3), 516–658. <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>

Bellenger, C. R., Fuller, J. T., Thomson, R. L., Davison, K., Robertson, E. Y., & Buckley, J. D. (2016). Monitoring Athletic Training Status Through Autonomic Heart Rate Regulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 46(10), 1461–1486. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0484-2>

Born, J., Lange, T., Kern, W., McGregor, G. P., Bickel, U., & Fehm, H. L. (2002). Sniffing neuropeptides: A transnasal approach to the human brain. *Nature Neuroscience*, 5(6), 514–516. <https://doi.org/10.1038/nn0602-849>

Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (Org.). (2017). *Medical physiology* (Third edition). Elsevier.

- Brutsaert, D. L. (2003). Cardiac Endothelial-Myocardial Signaling: Its Role in Cardiac Growth, Contractile Performance, and Rhythmicity. *Physiological Reviews*, 83(1), 59–115.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2002>
- Busnelli, M., & Chini, B. (2017). Molecular Basis of Oxytocin Receptor Signalling in the Brain: What We Know and What We Need to Know. Em R. Hurlemann & V. Grinevich (Org.), *Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin* (V. 35, p. 3–29). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2017_6
- Cahalin, L. P., Formiga, M. F., Owens, J., Anderson, B., & Hughes, L. (2022). Beneficial Role of Blood Flow Restriction Exercise in Heart Disease and Heart Failure Using the Muscle Hypothesis of Chronic Heart Failure and a Growing Literature. *Frontiers in Physiology*, 13, 924557. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.924557>
- Çalışkan, E., Şahin, M. N., & Güldağ, M. A. (2021). Oxytocin and Oxytocin Receptor Gene Regulation in Williams Syndrome: A Systematic Review. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 94(4), 623–635.
- Cardoso, C., Ellenbogen, M. A., Orlando, M. A., Bacon, S. L., & Joober, R. (2013). Intranasal oxytocin attenuates the cortisol response to physical stress: A dose–response study. *Psychoneuroendocrinology*, 38(3), 399–407.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.07.013>
- Chaves, D. I. (2007). *Efeito da ocitocina sobre a ansiedade experimental induzida em voluntários saudáveis* [Mestrado em Toxicologia, Universidade de São Paulo].
<https://doi.org/10.11606/D.60.2007.tde-21052007-100039>
- Chini, B., Verhage, M., & Grinevich, V. (2017). The Action Radius of Oxytocin Release in the Mammalian CNS: From Single Vesicles to Behavior. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(11), 982–991. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.08.005>
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T., Roccella, E. J., & the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003). Seventh

- Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6), 1206–1252.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
- Cohen, J. (1992). Statistical Power Analysis. *Current Directions in Psychological Science*, 1(3), 98–101. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10768783>
- Conde, V. M. G., Liberal, S. D. S., & Diniz, D. L. W. P. (2023). A ocitocina na modulação do peptídeo natriurético atrial e óxido nítrico em cultura de cardiomiócitos. Em *MEDICINA EM FOCO EXPLORANDO OS AVANÇOS E AS FRONTEIRAS DO CONHECIMENTO* (1º ed.). Seven Editora.
<https://doi.org/10.56238/medfocoexplconheci-008>
- Cornelissen, V. A., & Smart, N. A. (2013). Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, 2(1), e004473. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004473>
- Correia, R. R., Veras, A. S. C., Tebar, W. R., Rufino, J. C., Batista, V. R. G., & Teixeira, G. R. (2023). Strength training for arterial hypertension treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Scientific Reports*, 13(1), 201.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-26583-3>
- Cosme, G., Arriaga, P., Rosa, P. J., Mehta, M. A., & Prata, D. (2023). Temporal profile of intranasal oxytocin in the human autonomic nervous system at rest: An electrocardiography and pupillometry study. *Journal of Psychopharmacology*, 37(6), 566–576. <https://doi.org/10.1177/02698811231158233>
- Daminovich, U. (2025). OXYTOCIN AND THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL CONCEPTS. *Multidisciplinary Journal of Science and Technology*, 5(2), 371–374.
- Dampney, R. A. (1994). Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiological Reviews*, 74(2), 323–364.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.2.323>

- de Aquino Resende, M., Aidar, F. J., Vasconcelos Resende, R. B., Reis, G. C., de Oliveira Barros, L., de Matos, D. G., Marçal, A. C., de Almeida-Neto, P. F., Díaz-de-Durana, A. L., Merino-Fernández, M., Vilaça-Alves, J., de Araújo Tinoco Cabral, B. G., Neves, E. B., Reis, V. M., Clemente, F. M., & Garrido, N. D. (2021). Are Strength Indicators and Skin Temperature Affected by the Type of Warm-Up in Paralympic Powerlifting Athletes? *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 9(8), 923.
<https://doi.org/10.3390/healthcare9080923>
- De Melo, V. U., Saldanha, R. R. D. M., Oliveira, L. R., Santana, M. M. S., & Santana-Filho, V. J. D. (2016). Controle reflexo da pressão arterial: Qual o papel da ocitocina como neurotransmissor autonômico? *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 15(1), 47.
<https://doi.org/10.9771/cmbio.v15i1.13246>
- De Oude, K. I., Elbers, R. G., Gerger, H., Maes-Festen, D. A. M., & Oppewal, A. (2025). The effect of different resistance exercise training intensities on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal Open*, 5(5), oeaf093. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeaf093>
- Denoix, N., McCook, O., Ecker, S., Wang, R., Waller, C., Radermacher, P., & Merz, T. (2020). The Interaction of the Endogenous Hydrogen Sulfide and Oxytocin Systems in Fluid Regulation and the Cardiovascular System. *Antioxidants*, 9(8), 748.
<https://doi.org/10.3390/antiox9080748>
- D'Souza, A. W., Klassen, S. A., Badrov, M. B., Lalande, S., & Shoemaker, J. K. (2022). Aging is associated with enhanced central but impaired peripheral arms of the sympathetic baroreflex arc. *Journal of Applied Physiology*, 133(2), 349–360.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00045.2022>
- Fecchio, R. Y., Queiroz, A. C. C., Ritti-Dias, R., Costa, E. C., & Forjaz, C. L. M. (2021). Post-dynamic Resistance Exercise Hypotension: Exploring Individual Responses and Predictors. *Frontiers in Physiology*, 12, 787444.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.787444>

- Fischer, M., Jeppesen, J. S., Vigh-Larsen, J. F., Stöhr, E. J., Mohr, M., Wickham, K. A., Gliemann, L., Bangsbo, J., Hellsten, Y., & Hostrup, M. (2025). Intensified training augments cardiac function, but not blood volume, in male youth elite ice hockey team players. *Experimental Physiology*, 110(5), 755–766.
<https://doi.org/10.1113/EP091674>
- Fisher, J. P., Young, C. N., & Fadel, P. J. (2015). Autonomic Adjustments to Exercise in Humans. Em Y. S. Prakash (Org.), *Comprehensive Physiology* (1^o ed., p. 475–512). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140022>
- Flanagan, J. C., & Mitchell, J. M. (2019). Augmenting Treatment for Posttraumatic Stress Disorder and Co-Occurring Conditions with Oxytocin. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 6(2), 132–142. <https://doi.org/10.1007/s40501-019-00171-1>
- Flatt, A. A., & Esco, M. R. (2015). Smartphone-Derived Heart-Rate Variability and Training Load in a Women's Soccer Team. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 10(8), 994–1000. <https://doi.org/10.1123/ijsp.2014-0556>
- Fornitano, L. D., & Godoy, M. F. D. (2006). Duplo produto elevado como preditor de ausência de coronariopatia obstrutiva de grau importante em pacientes com teste ergométrico positivo. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 86(2).
<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2006000200010>
- Fyhrquist, F., & Sajonmaa, O. (2008). Renin-angiotensin system revisited. *Journal of Internal Medicine*, 264(3), 224–236. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01981.x>
- Gall, B., Parkhouse, W., & Goodman, D. (2004). Heart Rate Variability of Recently Concussed Athletes at Rest and Exercise: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36(8), 1269–1274. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000135787.73757.4D>
- Giallauria, F., Strisciuglio, T., Cuomo, G., Di Lorenzo, A., D'Angelo, A., Volpicelli, M., Izzo, R., Manzi, M. V., Barbato, E., & Morisco, C. (2021). Exercise Training: The Holistic Approach in Cardiovascular Prevention. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 28(6), 561–577. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00482-6>

- Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. *Physiological Reviews*, 81(2), 629–683.
<https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.629>
- Gobel, F. L., Norstrom, L. A., Nelson, R. R., Jorgensen, C. R., & Wang, Y. (1978). The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation*, 57(3), 549–556.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.57.3.549>
- Green, D. J., Hopman, M. T. E., Padilla, J., Laughlin, M. H., & Thijssen, D. H. J. (2017). Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli. *Physiological Reviews*, 97(2), 495–528. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2016>
- Grgic, J., Garofolini, A., Orazem, J., Sabol, F., Schoenfeld, B. J., & Pedisic, Z. (2020). Effects of Resistance Training on Muscle Size and Strength in Very Elderly Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Medicine*, 50(11), 1983–1999. <https://doi.org/10.1007/s40279-020-01331-7>
- Grinevich, V., & Neumann, I. D. (2021). Brain oxytocin: How puzzle stones from animal studies translate into psychiatry. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 265–279.
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-0802-9>
- Guastella, A. J., Gray, K. M., Rinehart, N. J., Alvares, G. A., Tonge, B. J., Hickie, I. B., Keating, C. M., Cacciotti-Saija, C., & Einfeld, S. L. (2015). The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: A randomized controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(4), 444–452. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12305>
- Gutkowska, J., & Jankowski, M. (2008). Oxytocin revisited: It is also a cardiovascular hormone. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2(5), 318–325.
<https://doi.org/10.1016/j.jash.2008.04.004>

- Gutkowska, J., & Jankowski, M. (2012). Oxytocin Revisited: Its Role in Cardiovascular Regulation. *Journal of Neuroendocrinology*, 24(4), 599–608.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02235.x>
- Gutkowska, J., Jankowski, M., & Antunes-Rodrigues, J. (2014). The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 47(3), 206–214. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20133309>
- Gutkowska, J., Jankowski, M., Mukaddam-Daher, S., & McCann, S. M. (2000). Oxytocin is a cardiovascular hormone. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33(6), 625–633. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2000000600003>
- Guyton, A. C. (1981). *Cardiovascular Physiology: Heart, Peripheral Circulation and Methodology*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-05998-1>
- Guyton, A. C., Coleman, T. G., & Granger, H. J. (1972). Circulation: Overall Regulation. *Annual Review of Physiology*, 34(1), 13–44.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ph.34.030172.000305>
- Hackett, D. A., & Chow, C.-M. (2013). The Valsalva Maneuver: Its Effect on Intra-abdominal Pressure and Safety Issues During Resistance Exercise. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 27(8), 2338–2345.
<https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31827de07d>
- Hall, J. E. (com Hall, M. E., Perez, B., Tucci, R., Paulino, A., & Silva, A. D.). (2022). *Guyton E Hall Tratado De Fisiologia Medica* (14^o ed.). Grupo Gen.
- Halliwill, J. R. (2001). Mechanisms and Clinical Implications of Post-exercise Hypotension in Humans: *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 29(2), 65–70.
<https://doi.org/10.1097/00003677-200104000-00005>
- Haslam, D. R. S., McCartney, N., McKelvie, R. S., & MacDougall, J. D. (1988). Direct Measurements of Arterial Blood Pressure During Formal Weightlifting in Cardiac Patients: *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, 8(6), 213–225.
<https://doi.org/10.1097/00008483-198806000-00002>

- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, 54(12), 1389–1398. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00465-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00465-7)
- Herrod, P. J. J., Lund, J. N., & Phillips, B. E. (2021). Time-efficient physical activity interventions to reduce blood pressure in older adults: A randomised controlled trial. *Age and Ageing*, 50(3), 980–984. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa211>
- Hottenrott, K., Ludyga, S., & Schulze, S. (2012). Effects of high intensity training and continuous endurance training on aerobic capacity and body composition in recreationally active runners. *Journal of Sports Science & Medicine*, 11(3), 483–488.
- Jankowski, M., Broderick, T. L., & Gutkowska, J. (2016). Oxytocin and cardioprotection in diabetes and obesity. *BMC Endocrine Disorders*, 16(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s12902-016-0110-1>
- Jankowski, M., Broderick, T. L., & Gutkowska, J. (2020). The Role of Oxytocin in Cardiovascular Protection. *Frontiers in Psychology*, 11, 2139. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.02139>
- João, G. A., Bocalini, D. S., Rodriguez, D., Charro, M. A., Ceschini, F., Martins, A., & Figueira Junior, A. (2017). POWERLIFTING SESSIONS PROMOTE SIGNIFICANT POST-EXERCISE HYPOTENSION. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 23(2), 118–122. <https://doi.org/10.1590/1517-869220172302166667>
- Joyner, M. J., & Casey, D. P. (2015a). Regulation of Increased Blood Flow (Hyperemia) to Muscles During Exercise: A Hierarchy of Competing Physiological Needs. *Physiological Reviews*, 95(2), 549–601. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2013>
- Joyner, M. J., & Casey, D. P. (2015b). Regulation of Increased Blood Flow (Hyperemia) to Muscles During Exercise: A Hierarchy of Competing Physiological Needs. *Physiological Reviews*, 95(2), 549–601. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2013>

- Jurek, B., & Neumann, I. D. (2018). The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiological Reviews*, 98(3), 1805–1908.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2017>
- Karim, S., Chahal, A., Khanji, M. Y., Petersen, S. E., & Somers, V. K. (2023). Autonomic Cardiovascular Control in Health and Disease. *Comprehensive Physiology*, 13(2), 4493–4511. <https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2023.tb00257.x>
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Kuhnert, R.-L., Griffiths, K., Hickie, I. B., & Guastella, A. J. (2012a). Oxytocin Increases Heart Rate Variability in Humans at Rest: Implications for Social Approach-Related Motivation and Capacity for Social Engagement. *PLoS ONE*, 7(8), e44014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044014>
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Kuhnert, R.-L., Griffiths, K., Hickie, I. B., & Guastella, A. J. (2012b). Oxytocin increases heart rate variability in humans at rest: Implications for social approach-related motivation and capacity for social engagement. *PloS One*, 7(8), e44014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044014>
- Kitamura, K., Jorgensen, C. R., Gobel, F. L., Taylor, H. L., & Wang, Y. (1972). Hemodynamic correlates of myocardial oxygen consumption during upright exercise. *Journal of Applied Physiology*, 32(4), 516–522. <https://doi.org/10.1152/jappl.1972.32.4.516>
- Kohlhoff, J., Cibralic, S., Hawes, D. J., & Eapen, V. (2022). Oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and social, emotional and behavioral functioning in children and adolescents: A systematic narrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 135, 104573. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104573>
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435(7042), 673–676. <https://doi.org/10.1038/nature03701>
- Lee, M., Lori, A., Langford, N. A., & Rilling, J. K. (2022). Enhanced endogenous oxytocin signaling in the brain modulates neural responses to social misalignment and promotes conformity in humans: A multi-locus genetic profile approach.

- Psychoneuroendocrinology*, 144, 105869.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105869>
- Leng, G., & Ludwig, M. (2016). Intranasal Oxytocin: Myths and Delusions. *Biological Psychiatry*, 79(3), 243–250. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.003>
- Leong, K.-C., Cox, S., King, C., Becker, H., & Reichel, C. M. (2018). Oxytocin and Rodent Models of Addiction. Em *International Review of Neurobiology* (V. 140, p. 201–247). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.007>
- Lima, C. D., Martinez, P. F., Morais, C. S. D., Barbosa, F. S. S., Ota, G. E., & Oliveira Júnior, S. A. D. (2019). CARDIOVASCULAR EFFECTS OF A STRENGTH TEST (1RM) IN PREHYPERTENSIVE SUBJECTS. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 25(1), 9–13. <https://doi.org/10.1590/1517-869220192501200133>
- Lopez, P., Radaelli, R., Taaffe, D. R., Newton, R. U., Galvão, D. A., Trajano, G. S., Teodoro, J. L., Kraemer, W. J., Häkkinen, K., & Pinto, R. S. (2021). Resistance Training Load Effects on Muscle Hypertrophy and Strength Gain: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 53(6), 1206–1216.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002585>
- Lozić, M., Šarenac, O., Murphy, D., & Japundžić-Žigon, N. (2018). Vasopressin, Central Autonomic Control and Blood Pressure Regulation. *Current Hypertension Reports*, 20(2), 11. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0811-0>
- MacDonald, H. V., Johnson, B. T., Huedo-Medina, T. B., Livingston, J., Forsyth, K. C., Kraemer, W. J., Farinatti, P. T. V., & Pescatello, L. S. (2016). Dynamic Resistance Training as Stand-Alone Antihypertensive Lifestyle Therapy: A Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 5(10), e003231.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003231>
- Machado, B. H., Mauad, H., Chianca Jr., D. A., Haibara, A. S., & Colombari, E. (1997). Autonomic processing of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarii.

Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 30(4), 533–535.

<https://doi.org/10.1590/S0100-879X1997000400015>

Marçal, I. R., Goessler, K. F., Buys, R., Casonatto, J., Ciolac, E. G., & Cornelissen, V. A.

(2021). Post-exercise Hypotension Following a Single Bout of High Intensity Interval Exercise vs. a Single Bout of Moderate Intensity Continuous Exercise in Adults With or Without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Frontiers in Physiology*, 12, 675289.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.675289>

Martins, D., Gabay, A. S., Mehta, M., & Paloyelis, Y. (2020). Salivary and plasmatic oxytocin are not reliable trait markers of the physiology of the oxytocin system in humans.

eLife, 9, e62456. <https://doi.org/10.7554/eLife.62456>

Massion, P. B., Feron, O., Dessy, C., & Balligand, J.-L. (2003). Nitric Oxide and Cardiac Function: Ten Years After, and Continuing. *Circulation Research*, 93(5), 388–398.

<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000088351.58510.21>

Maxwell, J. D., Bannell, D. J., Brislane, A., Carter, S. E., Miller, G. D., Roberts, K. A.,

Hopkins, N. D., Low, D. A., Carter, H. H., Thompson, A., Claassen, J. A. H. R.,

Thijssen, D. H. J., & Jones, H. (2022). The impact of age, sex, cardio-respiratory fitness, and cardiovascular disease risk on dynamic cerebral autoregulation and baroreflex sensitivity. *European Journal of Applied Physiology*, 122(6), 1531–1541.

<https://doi.org/10.1007/s00421-022-04933-3>

McCraty, R. (2022). Following the Rhythm of the Heart: HeartMath Institute's Path to HRV Biofeedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 47(4), 305–316.

<https://doi.org/10.1007/s10484-022-09554-2>

Menezes, J. L., Aidar, F. J., Badicu, G., Cataldi, S., Carvutto, R., Silva, A. F., Clemente, F.

M., Cerulli, C., De Jesus, J. B., Vieira-Souza, L. M., Tranchita, E., Brito, C. J.,

Fischetti, F., & Greco, G. (2022). Does Caffeine Supplementation Associated with

- Paralympic Powerlifting Training Interfere with Hemodynamic Indicators? *Biology*, 11(12), 1843. <https://doi.org/10.3390/biology11121843>
- Michael, S., Graham, K. S., & Davis, G. M. (2017). Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals—A Review. *Frontiers in Physiology*, 8, 301. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00301>
- Michel J.H. (1990). Medicine and Science in Sports and Exercise: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 22(2), S1. <https://doi.org/10.1249/00005768-199004000-00001>
- Micheline, L. C. (2001). Oxytocin in the NTS. A new modulator of cardiovascular control during exercise. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 940, 206–220.
- Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, 16(4), 223–237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Mitre, M., Minder, J., Morina, E. X., Chao, M. V., & Froemke, R. C. (2017). Oxytocin Modulation of Neural Circuits. Em R. Hurlmann & V. Grinevich (Org.), *Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin* (V. 35, p. 31–53). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2017_7
- Monnet, X., & Teboul, J.-L. (2018). Assessment of fluid responsiveness: Recent advances. *Current Opinion in Critical Care*, 24(3), 190–195. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000501>
- Morton, R. W., Murphy, K. T., McKellar, S. R., Schoenfeld, B. J., Henselmans, M., Helms, E., Aragon, A. A., Devries, M. C., Banfield, L., Krieger, J. W., & Phillips, S. M. (2018). A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *British Journal of Sports Medicine*, 52(6), 376–384. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097608>
- Mourot, L., Bouhaddi, M., Perrey, S., Cappelle, S., Henriot, M., Wolf, J., Rouillon, J., & Regnard, J. (2004). Decrease in heart rate variability with overtraining: Assessment

- by the Poincaré plot analysis. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 24(1), 10–18. <https://doi.org/10.1046/j.1475-0961.2003.00523.x>
- Mukaddam-Daher, S., Yin, Y.-L., Roy, J., Gutkowska, J., & Cardinal, R. (2001). Negative Inotropic and Chronotropic Effects of Oxytocin. *Hypertension*, 38(2), 292–296. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.38.2.292>
- Norman, G. J., Cacioppo, J. T., Morris, J. S., Malarkey, W. B., Berntson, G. G., & DeVries, A. C. (2011). Oxytocin increases autonomic cardiac control: Moderation by loneliness. *Biological Psychology*, 86(3), 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.11.006>
- Ondrejčáková, M., Ravingerová, T., Bakos, J., Pancza, D., & Jezová, D. (2009). Oxytocin exerts protective effects on in vitro myocardial injury induced by ischemia and reperfusion This article is one of a selection of papers from the NATO Advanced Research Workshop on Translational Knowledge for Heart Health (published in part 1 of a 2-part Special Issue). *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 87(2), 137–142. <https://doi.org/10.1139/Y08-108>
- O'Rourke, M. F., Staessen, J. A., Vlachopoulos, C., Duprez, D., & Plante, G. E. E. (2002). Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American Journal of Hypertension*, 15(5), 426–444. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02319-6](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02319-6)
- Paton, J. F. R., Machado, B. H., Moraes, D. J. A., Zoccal, D. B., Abdala, A. P., Smith, J. C., Antunes, V. R., Murphy, D., Dutschmann, M., Dhingra, R. R., McAllen, R., Pickering, A. E., Wilson, R. J. A., Day, T. A., Barioni, N. O., Allen, A. M., Menuet, C., Donnelly, J., Felipe, I., & St-John, W. M. (2022). Advancing respiratory–cardiovascular physiology with the working heart–brainstem preparation over 25 years. *The Journal of Physiology*, 600(9), 2049–2075. <https://doi.org/10.1113/JP281953>
- Paz, Â. de A., Aidar, F. J., de Matos, D. G., de Souza, R. F., da Silva-Grigoletto, M. E., van den Tillaar, R., Ramirez-Campillo, R., Nakamura, F. Y., Costa, M. da C., Nunes-Silva,

- A., Costa E Silva, A. de A., Marçal, A. C., & Reis, V. M. (2020). Comparison of Post-Exercise Hypotension Responses in Paralympic Powerlifting Athletes after Completing Two Bench Press Training Intensities. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(4), 156. <https://doi.org/10.3390/medicina56040156>
- Perrone, M. A., Volterrani, M., Manzi, V., Barchiesi, F., & Iellamo, F. (2021). Heart rate variability modifications in response to different types of exercise training in athletes. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 61(10). <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.21.12480-6>
- Pescatello, L. S., Buchner, D. M., Jakicic, J. M., Powell, K. E., Kraus, W. E., Bloodgood, B., Campbell, W. W., Dietz, S., Dipietro, L., George, S. M., Macko, R. F., Mctiernan, A., Pate, R. R., & Piercy, K. L. (2019). Physical Activity to Prevent and Treat Hypertension: A Systematic Review. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(6), 1314–1323. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001943>
- Petersson, M. (2002). Chapter 22 Cardiovascular effects of oxytocin. Em *Progress in Brain Research* (V. 139, p. 281–288). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(02\)39024-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(02)39024-1)
- Pinsky, M. R. (2015). Functional Hemodynamic Monitoring. *Critical Care Clinics*, 31(1), 89–111. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2014.08.005>
- Plews, D. J., Laursen, P. B., Stanley, J., Kilding, A. E., & Buchheit, M. (2013). Training Adaptation and Heart Rate Variability in Elite Endurance Athletes: Opening the Door to Effective Monitoring. *Sports Medicine*, 43(9), 773–781. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0071-8>
- Pober, D. M., Braun, B., & Freedson, P. S. (2004). Effects of a Single Bout of Exercise on Resting Heart Rate Variability: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36(7), 1140–1148. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000132273.30827.9A>
- Quintana, D. S., Lischke, A., Grace, S., Scheele, D., Ma, Y., & Becker, B. (2021). Advances in the field of intranasal oxytocin research: Lessons learned and future directions for

- clinical research. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 80–91. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00864-7>
- Raven, P. B., Fadel, P. J., & Ogoh, S. (2006). Arterial baroreflex resetting during exercise: A current perspective. *Experimental Physiology*, 91(1), 37–49.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2005.032250>
- Reiss, A. B., Glass, D. S., Lam, E., Glass, A. D., De Leon, J., & Kasselman, L. J. (2019). Oxytocin: Potential to mitigate cardiovascular risk. *Peptides*, 117, 170089.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.05.001>
- Rowell, L. B. (1993). *Human cardiovascular control*. Oxford University Press.
- Russoniello, C. V., Zhirnov, Y. N., Pougatchev, V. I., & Gribkov, E. N. (2013). Heart Rate Variability and Biological Age: Implications for Health and Gaming. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 16(4), 302–308.
<https://doi.org/10.1089/cyber.2013.1505>
- Schoenfeld, B. J., Grgic, J., Van Every, D. W., & Plotkin, D. L. (2021). Loading Recommendations for Muscle Strength, Hypertrophy, and Local Endurance: A Re-Examination of the Repetition Continuum. *Sports*, 9(2), 32.
<https://doi.org/10.3390/sports9020032>
- Schoormans, D., Kop, W. J., Kunst, L. E., & Riem, M. M. E. (2020). Oxytocin effects on resting-state heart rate variability in women: The role of childhood rearing experiences. *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*, 3, 100007.
<https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2020.100007>
- Silva, C. F. D., Burgos, M. S., Silva, P. T. D., Burgos, L. T., Welser, L., Sehn, A. P., Horta, J. A., Mello, E. D. D., & Reuter, C. P. (2017). Relationship between Cardiometabolic Parameters and Elevated Resting and Effort Heart Rate in Schoolchildren. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. <https://doi.org/10.5935/abc.20170103>
- Skattebo, Ø., Bjerring, A. W., Auensen, M., Sarvari, S. I., Cumming, K. T., Capelli, C., & Hallén, J. (2020). Blood volume expansion does not explain the increase in peak

- oxygen uptake induced by 10 weeks of endurance training. *European Journal of Applied Physiology*, 120(5), 985–999. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04336-2>
- Son, S., Manjila, S. B., Newmaster, K. T., Wu, Y., Vanselow, D. J., Ciarletta, M., Anthony, T. E., Cheng, K. C., & Kim, Y. (2022). Whole-Brain Wiring Diagram of Oxytocin System in Adult Mice. *The Journal of Neuroscience*, 42(25), 5021–5033. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0307-22.2022>
- Stanley, J., Peake, J. M., & Buchheit, M. (2013). Cardiac Parasympathetic Reactivation Following Exercise: Implications for Training Prescription. *Sports Medicine*, 43(12), 1259–1277. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0083-4>
- Stoop, R. (2012). Neuromodulation by Oxytocin and Vasopressin. *Neuron*, 76(1), 142–159. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.025>
- Storey, A., & Smith, H. K. (2012). Unique Aspects of Competitive Weightlifting: Performance, Training and Physiology. *Sports Medicine*, 42(9), 769–790. <https://doi.org/10.1007/BF03262294>
- Suchomel, T. J., Nimphius, S., & Stone, M. H. (2016). The Importance of Muscular Strength in Athletic Performance. *Sports Medicine*, 46(10), 1419–1449. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0486-0>
- Sun, R., Li, X., Zhu, Z., Li, T., Li, W., Huang, P., & Gong, W. (2021). Effects of Combined Cognitive and Exercise Interventions on Poststroke Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2021(1), 4558279. <https://doi.org/10.1155/2021/4558279>
- Szabó, P., Bonet, S., Hetényi, R., Hanna, D., Kovács, Z., Prisztóka, G., Križalkovičová, Z., & Szentpéteri, J. (2024). Systematic review: Pain, cognition, and cardioprotection—unpacking oxytocin’s contributions in a sport context. *Frontiers in Physiology*, 15, 1393497. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1393497>
- Szczepanska-Sadowska, E., Wsol, A., Cudnoch-Jedrzejewska, A., & Żera, T. (2021). Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation.

- International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11465.
<https://doi.org/10.3390/ijms222111465>
- Szeto, A., McCabe, P. M., Nation, D. A., Tabak, B. A., Rossetti, M. A., McCullough, M. E., Schneiderman, N., & Mendez, A. J. (2011). Evaluation of Enzyme Immunoassay and Radioimmunoassay Methods for the Measurement of Plasma Oxytocin. *Psychosomatic Medicine*, 73(5), 393–400.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31821df0c2>
- Tabak, B. A., McCullough, M. E., Szeto, A., Mendez, A. J., & McCabe, P. M. (2011). Oxytocin indexes relational distress following interpersonal harms in women. *Psychoneuroendocrinology*, 36(1), 115–122.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.07.004>
- Task, F. (1996). 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. *Circulation*, 93(5), 1043–1065.
- Thompson, A. M., Eguchi, K., Reznik, M. E., Shah, S. S., & Pickering, T. G. (2007). Validation of an oscillometric home blood pressure monitor in an end-stage renal disease population and the effect of arterial stiffness on its accuracy. *Blood Pressure Monitoring*, 12(4), 227–232. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e328108f544>
- Tracy, L. M., Gibson, S. J., Labuschagne, I., Georgiou-Karistianis, N., & Giummarra, M. J. (2018). Intranasal oxytocin reduces heart rate variability during a mental arithmetic task: A randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 81, 408–415.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.08.016>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global

- Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334–1357.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- Van Weperen, V. Y. H., & Vaseghi, M. (2023). Cardiac vagal afferent neurotransmission in health and disease: Review and knowledge gaps. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1192188. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1192188>
- Veening, J. G., & Olivier, B. (2013). Intranasal administration of oxytocin: Behavioral and clinical effects, a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1445–1465.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.012>
- Vrachnis, N., Malamas, F. M., Sifakis, S., Deligeoroglou, E., & Iliodromiti, Z. (2011). The Oxytocin-Oxytocin Receptor System and Its Antagonists as Tocolytic Agents. *International Journal of Endocrinology*, 2011, 1–8.
<https://doi.org/10.1155/2011/350546>
- Wang, M., Zhou, R., Xiong, W., Wang, Z., Wang, J., He, L., & Qian, J. (2020). Oxytocin mediated cardioprotection is independent of coronary endothelial function in rats. *Peptides*, 130, 170333. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170333>
- Wassertheil-Smoller, S., Shumaker, S., Ockene, J., Talavera, G. A., Greenland, P., Cochrane, B., Robbins, J., Aragaki, A., & Dunbar-Jacob, J. (2004). Depression and Cardiovascular Sequelae in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative (WHI). *Archives of Internal Medicine*, 164(3), 289.
<https://doi.org/10.1001/archinte.164.3.289>
- Wehrwein & Joyner. (2013). Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system. In *Handbook of Clinical Neurology* (V. 117, p. 89–102). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00008-0>
- Wenger, N. K. (Org.). (1984). *Rehabilitation of the coronary patient* (2. ed). Wiley.
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., De Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., ...

- Brady, A. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Williams, M. A., Haskell, W. L., Ades, P. A., Amsterdam, E. A., Bittner, V., Franklin, B. A., Gulanick, M., Laing, S. T., & Stewart, K. J. (2007). Resistance Exercise in Individuals With and Without Cardiovascular Disease: 2007 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 116(5), 572–584.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185214>
- Xu, Q., Zhuo, K., Zhang, X., Zhang, Y., Xue, J., & Zhou, M.-S. (2022). Oxytocin-induced endothelial nitric oxide dependent vasorelaxation and ERK1/2-mediated vasoconstriction in the rat aorta. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 26(4), 255–262. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2022.26.4.255>
- Yan, H., Huang, B., Huang, S., Zhuang, Y., Chen, Q., Lan, Q., Zhou, P., Peng, S., & Zhang, C. (2025). Effect of oxytocin on cardiovascular modulation in normal and post-traumatic stress disorder model rats. *Scientific Reports*, 15(1), 24043.
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-09217-2>
- Yin, J., Wang, Y., Han, W., Ge, W., Yu, Q., Jing, Y., Yan, W., Liu, Q., Gong, L., Yan, S., Wang, S., Li, X., Li, Y., & Hu, H. (2024). Oxytocin Attenuates Sympathetic Innervation with Inhibition of Cardiac Mast Cell Degranulation in Rats after Myocardial Infarction. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 390(2), 240–249.
<https://doi.org/10.1124/jpet.124.002064>
- Zhang, Y., Karadas, M., Liu, J., Gu, X., Vöröslakos, M., Li, Y., Tsien, R. W., & Buzsáki, G. (2024). Interaction of acetylcholine and oxytocin neuromodulation in the hippocampus. *Neuron*, 112(11), 1862-1875.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.02.021>

- Zhou, B., Perel, P., Mensah, G. A., & Ezzati, M. (2021). Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, 18(11), 785–802. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8>
- Zile, M. R., Abraham, W. T., Weaver, F. A., Butter, C., Ducharme, A., Halbach, M., Klug, D., Lovett, E. G., Müller-Ehmsen, J., Schafer, J. E., Senni, M., Swarup, V., Wachter, R., & Little, W. C. (2015). Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction: Safety and Efficacy in Patients with and without Cardiac Resynchronization Therapy. *European Journal of Heart Failure*, 17(10), 1066–1074. <https://doi.org/10.1002/ejhf.299>