



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Instituto de Fisiologia

### **Adaptações do tecido muscular esquelético à altitude – uma revisão sistemática da literatura.**

Daniel Francisco Santos Rodrigues

**Orientado por:**

Professor Doutor Alberto Albino Granado Escalda

---

**MARÇO'2022**



## RESUMO

A investigação científica das adaptações fisiológicas à altitude tem permitido um incremento do conhecimento acerca das adaptações estruturais e bioquímicas do tecido muscular esquelético em indivíduos submetidos a exposição hipóxica. O objetivo deste estudo é analisar as adaptações fisiológicas do tecido muscular esquelético à hipóxia hipobárica, em indivíduos nativos ou residentes em elevada altitude e migrantes de regiões de baixa altitude. Trata-se de um estudo descritivo e qualitativo, que consiste numa revisão sistemática da literatura médica, através da síntese e análise de estudos primários. Foi efetuada uma análise restrita ao período compreendido entre o mês de agosto de 2001 e agosto de 2021, nas bases de dados: MEDLINE, b-on; BioMed e SciELO. Os resultados indicam que a exposição aguda ou crónica à hipóxia hipobárica origina alterações morfológicas e da síntese proteica do tecido muscular esquelético, tais como a transição do tipo de fibras musculares, a diminuição significativa da massa muscular e o incremento da protólise muscular. A exposição hipóxica promove ainda a redução do ratio capilar/fibra, do fluxo sanguíneo e da condutância capilar de O<sub>2</sub> no tecido muscular esquelético. A hipóxia hipobárica é responsável pela redução da capacidade de fosforilação oxidativa, pela diminuição da densidade mitocondrial, pelos aumentos da contribuição anaeróbica aláctica e do stress oxidativo. Os indivíduos nativos de locais de elevada altitude apresentam adaptações metabólicas e genéticas únicas, que favorecem a sua homeostasia em ambientes hipóxicos, como a seleção genética do gene PPARA e a expressão aumentada de antioxidantes endógenos. Por fim, existe evidência relativa a outras adaptações do tecido muscular à hipóxia hipobárica que carecem de um consenso mais alargado ou apresentam resultados discordantes, pelo que importa aprofundar o conhecimento científico relativo a este tema.

**Palavras-chave:** Músculo esquelético, Altitude, Hipóxia, Nativos, Migrantes, Atletas.

***O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.***

## ABSTRACT

Scientific research on physiological adaptations to altitude allowed an increase in knowledge about the structural and biochemical adaptations of skeletal muscle tissue in individuals subjected to hypoxic exposure. The aim of this study is to analyze the physiological adaptations of skeletal muscle to hypobaric hypoxia, in both lowlanders and high-altitude residents or natives. This was a descriptive and qualitative study, that consists on a systematic review of medical literature, through the synthesis and analysis of primary studies. The analysis was restricted to the period between August 2001 and August 2021 and data extraction was performed through the following databases: MEDLINE, b-on; BioMed and SciELO. The results indicate that acute or chronic exposure to hypobaric hypoxia causes morphological and protein synthesis changes in skeletal muscle, such as the transition of muscle fiber type, a significant decrease in muscle mass and an increase in muscle proteolysis. Moreover, hypoxic exposure promotes a reduction in capillary/fiber ratio, blood flow and capillary O<sub>2</sub> conductance in skeletal muscle. Additionally, hypobaric hypoxia is responsible for a decreased capacity of oxidative phosphorylation, a reduction in mitochondrial density, an increase in alactic anaerobic contribution, as well as for a significant increase in oxidative stress. High-altitude natives have unique metabolic and genetic adaptations that favor their homeostasis in hypoxic environments, such as genetic selection of the PPARA gene and increased expression of endogenous antioxidants. Finally, there is evidence regarding other muscle tissue adaptations to hypobaric hypoxia that lack a broader consensus or present conflicting results between studies, so it is important to deepen scientific knowledge on this topic.

**Keywords:** Skeletal muscle, Altitude, Hypoxia, Natives, Lowlanders, Athletes.

***This study is solely the responsibility of its author. FMUL is not responsible for the contents presented.***

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Sr. Professor Doutor Alberto Escalda, pela sua orientação científica, transmissão de conhecimentos, dedicação e empenho ao longo de todo o percurso que culminou na realização deste trabalho.

Agradeço à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, por proporcionar a todos os alunos um ensino de excelência, pautado pela constante inovação.

Agradeço aos meus pais e irmãos, pelo apoio constante que sempre me concederam.

Agradeço à Roberta, pela cumplicidade, pelo constante apoio e pelo seu esforço suplementar e indispensável à concretização deste trabalho e à conclusão do Curso de Mestrado.

**Ao Pedro e à Lara!**



*“We know accurately only when we know little,  
with knowledge doubt increases.”*

**Johann Wolfgang von Goethe**



# ÍNDICE

<b>LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS</b> .....	11
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO</b> .....	15
2.1. A HIPÓXIA DE ALTITUDE.....	15
2.2. ADAPTAÇÕES FISIOLÓGICAS HUMANAS À HIPÓXIA HIPOBÁRICA.....	17
2.2.1. Adaptações ventilatórias.....	18
2.2.2. Adaptações cardiovasculares .....	19
2.2.3. Adaptações hematológicas.....	20
2.2.4. Adaptações morfológicas e metabólicas .....	22
2.3. O TECIDO MUSCULAR ESQUELÉTICO E A HIPÓXIA HIPOBÁRICA .....	24
2.3.1. Alterações morfológicas e da síntese proteica do tecido muscular esquelético .....	25
2.3.2. Mecanismos angioadaptativos do tecido muscular esquelético .....	28
2.3.3. Metabolismo do tecido muscular esquelético na exposição hipóxica ..	30
2.4. IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA INVESTIGAÇÃO .....	31
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	33
3.1. CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	33
3.2. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	34
3.3. METODOLOGIA DE PESQUISA.....	34
3.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	35
3.5. PROCEDIMENTO DE RECOLHA DE DADOS.....	35
3.6. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	35
3.7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E LEGAIS.....	36
<b>4. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS</b> .....	37

<b>5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>63</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>73</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>75</b>

## LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

- CO<sub>2</sub>** – Dióxido de carbono
- cVA** – Ativação cortical voluntária
- CVM** – Contração voluntária máxima
- Dm** – Deslocamento radial máximo
- EPO** – Eritropoetina
- FAOP** – Fosforilação oxidativa de ácidos gordos
- FC** – Frequência cardíaca
- FiO<sub>2</sub>** – Fração de oxigénio inspirada
- HIF-1** – *Hypoxia-inducible factor-1*
- HIF-1 $\alpha$**  – *Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$*
- HRE** – *Hypoxia responsive elements*
- IF** – Índice de fadiga
- IMC** – Índice de massa corporal
- MMax** – Potencial de ação muscular máximo
- MSNA** – Atividade simpática neuromuscular
- O<sub>2</sub>** – Oxigénio
- PAM** – Pressão arterial média
- PAO<sub>2</sub>** – Pressão parcial de oxigénio alveolar
- PaO<sub>2</sub>** – Pressão parcial de oxigénio no sangue
- PMed** – Potência média
- PMin** – Potência mínima
- PO<sub>2</sub>** – Pressão parcial de oxigénio
- PPic** – Potência de pico
- RER** – Quociente de trocas respiratórias
- RVHA** – Resposta ventilatória hipóxica aguda
- SaO<sub>2</sub>** – Saturação de oxigénio arterial
- Tc** – Tempo de contração
- Td** – Tempo de reação

**TMG** – Tensiomiografia

**TMT** – Trabalho metabólico total

**Tr** – Tempo de relaxamento

**Ts** – Tempo de contração mantida

**UV** – Ultravioleta

**VEGF** – *Vascular endothelial growth factor*

**VEGF-A** – *Vascular endothelial growth factor-A*

**VO<sub>2</sub>max** – Consumo máximo de oxigénio

**Vthigh** – Volume músculo-osso da coxa

## 1. INTRODUÇÃO

A maioria da população mundial habita regiões abaixo dos 1000 metros de altitude, no entanto, a nossa espécie tem uma capacidade notável de adaptação à hipóxia. Aproximadamente 140 milhões de pessoas residem em altitudes superiores a 2500 metros, enquanto outras visitam locais de elevada altitude, em trabalho ou lazer, nomeadamente para a prática desportiva (Pasiakos et al., 2017).

Ao longo de dezenas de milhares de anos algumas populações residentes em elevada altitude adaptaram-se à vida neste ambiente, com modificações genéticas que refletem a seleção natural de mecanismos adaptativos (Bigham & Lee, 2014). Estas populações foram sofrendo alterações genómicas, ao longo de várias gerações, que lhes conferiram vantagem na resposta fisiológica em ambiente hipóxico, comparativamente às populações residentes em baixa altitude (Gilbert-Kawai et al., 2014).

A investigação científica relativa às adaptações fisiológicas humanas à exposição, aguda ou crónica, à altitude, tem permitido um incremento do conhecimento acerca das adaptações metabólicas, musculares e cardiorrespiratórias que influenciam o transporte de oxigénio e a sua utilização eficiente (Bailey, 1997; Mazzeo, 2008), demonstrando que os indivíduos submetidos à hipóxia apresentavam elevada concentração sérica de hemoglobina, incremento de eficiência metabólica e alteração de propriedades estruturais e bioquímicas do tecido muscular esquelético (Wang et al., 2019).

O conjunto de respostas fisiológicas humanas à elevada altitude ocorre em indivíduos nativos, na população residente e em indivíduos migrantes que habitualmente residem em locais de baixa altitude, especialmente atletas de montanha ou de outras modalidades desportivas, que têm vindo a adotar estratégias de treino intermitente, em ambiente de montanha, com o objetivo de aclimatização à altitude e aquisição dos mecanismos adaptativos (Bailey, 1997). Cada um destes grupos (nativos, população residente e migrantes provenientes de regiões de baixa altitude) ajudou a compreender este fenómeno e a perceber quais as respostas fisiológicas observadas que resultam da

aclimatização, de desenvolvimento adaptativo e/ou de adaptação genética (Murray, 2016).

Esta revisão sistemática da literatura pretende sintetizar a evidência científica disponível relativa às adaptações do tecido muscular esquelético à exposição, aguda e crónica, à hipóxia hipobárica, em indivíduos nativos, residentes permanentes e migrantes de regiões de baixa altitude. Pretende-se, através de um processo sistematizado de pesquisa, seleção e síntese de estudos primários sobre o fenómeno, e a partir do conhecimento científico deles extraído, contribuir para a clarificação e compreensão das adaptações fisiológicas do tecido muscular esquelético à altitude.

## 2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

No presente enquadramento teórico abordaremos aspetos fundamentais à compreensão do objeto em estudo neste trabalho, tais como a hipóxia de altitude e as adaptações fisiológicas humanas à hipóxia hipobárica, bem como a relevância do estudo das adaptações à hipóxia para a prática clínica da medicina. Assim:

### 2.1. A HIPÓXIA DE ALTITUDE

O oxigénio ( $O_2$ ) é um substrato essencial para o funcionamento das vias metabólicas, cujo objetivo principal é o fornecimento de energia aos diversos órgãos e tecidos do organismo. Se o aporte de  $O_2$  do ar atmosférico for inferior ao necessário e a resposta fisiológica não compensar essa redução do aporte, a oxigenação dos tecidos fica comprometida (J. Hall, 2015).

O processo de transporte das moléculas de  $O_2$  do ar ambiental para a mitocôndria, realiza-se mediante uma cadeia de transporte, a cascata de oxigénio, que é compreendida por uma série de barreiras com diferentes gradientes de pressão, que diminuem desde as vias aéreas (156 mmHg), até à mitocôndria (5 mmHg). Este diferencial de pressões possibilita a difusão das moléculas de  $O_2$  para os diversos tecidos (J. Hall, 2015). Contudo, a diminuição da pressão parcial de oxigénio ( $PO_2$ ) reduz esta capacidade de transporte de  $O_2$  do ar ambiente para a mitocôndria (Favret & Richalet, 2007; Mazzeo, 2008).

As alterações da oxigenação tecidual advêm de uma deficiente oxigenação arterial, seja por hipóxia ou anóxia, condições em que a  $PO_2$  diminui ou é inexistente, mantendo-se uma perfusão normal. Em hipóxia, o aporte de  $O_2$  às células e tecidos é insuficiente, podendo ocorrer uma hipóxia hipóxica, em que o ar inalado contém uma quantidade menor de  $O_2$  e, mesmo com uma perfusão normal, a quantidade de  $O_2$  entregue é menor do que as necessidades do organismo; ou uma hipóxia por isquémia, em que a  $PO_2$  se

mantém elevada ou normal e o fluxo de perfusão de O<sub>2</sub> para os tecidos é restringido (J. Hall, 2015). Importa definir o conceito de hipoxémia, esta traduz uma redução dos níveis de O<sub>2</sub> no sangue arterial, que normalmente são avaliados pela pressão parcial de oxigénio no sangue (PaO<sub>2</sub>), sendo a hipoxémia responsável por induzir uma hipóxia nos tecidos (Dries, 2000).

A redução da PO<sub>2</sub> induz uma diminuição da pressão parcial de oxigénio alveolar (PAO<sub>2</sub>), que estão saturados de vapor de água com um gradiente de pressão de 47 mmHg, o que, por sua vez, promove uma diminuição da difusão do O<sub>2</sub> dos alvéolos para os capilares pulmonares (Loeppky et al., 1997; Heimo Mairbäurl, 2013).

A importância do estímulo hipóxico ao nível dos alvéolos pulmonares pode traduzir-se pela seguinte fórmula (Dries, 2000):  $PAO_2 \text{ (mmHg)} = FiO_2 \times (P_b - 47)$ , em que FiO<sub>2</sub> corresponde à fração de oxigénio inspirada do ar atmosférico, P<sub>b</sub> corresponde à pressão barométrica do ar atmosférico e a constante 47 ao gradiente de pressão do vapor de água.

A hipóxia natural, ou de elevada altitude, consiste numa hipóxia hipobárica (West, 1996) e a fórmula anterior traduz as suas implicações fisiológicas. O decréscimo linear da pressão barométrica com o aumento da altitude, condiciona um decréscimo da PO<sub>2</sub> do ar ambiente, sem que a fração de oxigénio atmosférico se altere (20,93%). No entanto, a redução da PO<sub>2</sub> do ar ambiente conduz a uma redução da fração de oxigénio inspirado (Bigham & Lee, 2014). A redução da FiO<sub>2</sub> constitui o fator limitante da entrega de oxigénio aos tecidos, resultando numa diminuição concomitante da PaO<sub>2</sub>, seguida de uma redução da saturação de oxigénio arterial (SaO<sub>2</sub>). Para superar esta redução no teor de oxigénio arterial e manter a homeostase, o nosso organismo responde através de vários mecanismos, como o aumento da frequência respiratória e do volume corrente, induzidos pela estimulação de quimiorreceptores periféricos que detetam as variações do conteúdo arterial de oxigénio (Constantini et al., 2021; Gamboa et al., 2004; Murray, 2016).

A hipóxia natural pode ser simulada, sendo a sua forma mais aproximada a hipóxia hipobárica obtida com a utilização de câmaras hipobáricas (Wilber, 2007). Contudo a hipóxia simulada não será abordada, por se encontrar fora do âmbito deste trabalho.

## 2.2. ADAPTAÇÕES FISIOLÓGICAS HUMANAS À HIPÓXIA HIPOBÁRICA

Como é do conhecimento geral, as respostas fisiológicas humanas à hipóxia estão documentadas há mais de um século. A investigação acerca das adaptações fisiológicas à hipóxia hipobárica iniciou-se com o estudo das populações residentes na cordilheira dos Andes e Himalaias e, recentemente, com o estudo da população etíope (Beall et al., 2002; Murray, 2016).

A investigação científica nesta área permitiu descrever um conjunto de respostas fisiológicas humanas à hipóxia de altitude, em indivíduos da população residente e migrantes de regiões de baixa altitude (Murray, 2016). As adaptações ocorrem em vários sistemas: respiratório, circulatório, endócrino, hematológico, muscular, entre outros; contrariando os efeitos fisiológicos da hipóxia tecidual (Brooks et al., 1991; Engfred et al., 1994; H. J. Green et al., 1989; H Hoppeler, 1999; Richalet, 2010; Walter et al., 2001).

Estas respostas fisiológicas, agudas e crónicas, permitem minimizar o efeito pernicioso da diminuição da quantidade de oxigénio disponível para entrega aos tecidos e órgãos, sendo essenciais para a sobrevivência em locais de elevada altitude. Por outro lado, é importante salientar que a exposição aguda a altitudes elevadas, especialmente quando associada a ascensões rápidas, pode induzir a Doença da Altitude (*altitude sickness*), caracterizada pelo aparecimento de sintomas como cefaleia, astenia, fadiga, náuseas, vómitos e insónia. A exuberância desta síndrome parece estar relacionada com o ritmo de ascensão, a altitude atingida, a intensidade e a duração da atividade realizada, sendo que as manifestações clínicas ocorrem, geralmente, entre as 6 e as 24 horas após o início da ascensão e de permanência em altitude, regredindo gradualmente nos dias seguintes. A continuidade da exposição à altitude associada ao aumento da gravidade dos sintomas, pode induzir complicações mais graves, nomeadamente edema pulmonar e cerebral (Murdoch, 2010).

Do mesmo modo, com as adaptações crónicas induzidas pela altitude - ou seja, quando o organismo se adapta progressivamente à hipóxia hipobárica, particularmente em altitudes superiores a 5000 metros - a permanência e o desempenho são gravemente afetados, sobrepondo-se os efeitos nocivos à eficácia dos mecanismos de adaptação, a

longo prazo (West, 1998). Um exemplo disso é a doença de Monge, uma doença altamente prevalente em regiões de elevada altitude, que afeta entre 5 a 10% dos residentes em altitude superior a 2500 metros. É caracterizada por uma eritrocitose excessiva e hipoxémia grave, frequentemente associadas a hipertensão pulmonar moderada a grave, que pode evoluir para cor pulmonale e provocar insuficiência cardíaca congestiva (Villafuerte & Corante, 2016).

As adaptações fisiológicas humanas à hipóxia hipobárica compreendem diferentes adaptações, nomeadamente de ordem ventilatória, cardiovascular, hematológica, morfológica e metabólica. Assim:

### **2.2.1. Adaptações ventilatórias**

A exposição aguda a elevada altitude induz o aumento da frequência respiratória e do volume corrente, que são os mecanismos de adaptação mais característicos, induzidos pela estimulação de quimiorreceptores periféricos que detetam as variações do conteúdo arterial de oxigénio (Constantini et al., 2021; Gamboa et al., 2004). A diminuição da  $PaO_2$  desencadeia uma taquipneia compensatória que, por sua vez, permite aumentar a  $PAO_2$  ao nível dos alvéolos pulmonares. Com o incremento dos gradientes de pressão de oxigénio, aumenta a saturação de oxigénio no sangue e, conseqüentemente, a sua difusão para os tecidos (Hochachka et al., 1999; Huey et al., 2000; Loeppky et al., 1997; Severinghaus, 1998).

A magnitude deste mecanismo adaptativo apresenta uma grande variabilidade, ou seja, o grau de resposta ventilatória ao estímulo hipóxico depende de vários fatores, como o fenótipo e o genótipo individual (Gamboa et al., 2004; Hochachka et al., 1999). Alguns estudos com populações nativas de regiões de elevada altitude, nomeadamente dos Andes e Himalaias, demonstraram que estes indivíduos apresentavam uma resposta ventilatória à hipóxia menos exuberante, quando comparados a indivíduos residentes ao nível do mar (Brutsaert et al., 1999; Vargas et al., 1998).

A taquipneia compensatória que ocorre durante a exposição aguda à hipóxia, aumenta a libertação de  $CO_2$  para o ar atmosférico e desencadeia um desequilíbrio ácido-base, a

alcalose respiratória, devido à diminuição da pressão parcial de CO<sub>2</sub> no sangue arterial. Este desequilíbrio caracteriza-se por um aumento ligeiro do pH arterial e desvio da curva da oxihemoglobina para a esquerda (Hochachka et al., 1999; Samaja, 1997). A alcalose respiratória permite, numa fase inicial, aumentar a fixação do O<sub>2</sub> à hemoglobina a nível pulmonar, sendo assim benéfica. No entanto, é importante sublinhar que a alcalose respiratória, quando acentuada e prolongada, não é compatível com a vida (Hochachka et al., 1999; Moore, 2000; Samaja et al., 1997).

Com a permanência em altitude, verifica-se um incremento da excreção renal de bicarbonato e da concentração de 2,3 difosfoglicerato nos eritrócitos, o que permite restabelecer o pH para valores mais próximos dos observados em indivíduos ao nível do mar e deslocar, ainda que não completamente, a curva de dissociação da oxihemoglobina novamente para a direita. É este equilíbrio entre os mecanismos ventilatórios que visam a melhoria da oxigenação em altitude e os reajustes metabólicos com vista à manutenção de níveis ótimos de pH sanguíneo, que permite a sobrevivência em locais de elevada altitude (Böning et al., 1997; Samaja, 1997; Samaja et al., 1997).

Alguns estudos demonstraram que indivíduos sujeitos a exposição prolongada a elevada altitude continuam a apresentar um pH ligeiramente alcalino e a sua ventilação persiste relativamente elevada, mesmo após o regresso ao nível do mar (Schoene et al., 1990; Vargas et al., 1998).

### **2.2.2. Adaptações cardiovasculares**

A exposição aguda à hipóxia hipobárica desencadeia uma série de mecanismos compensatórios a nível cardiovascular, tais como alterações do fluxo sanguíneo por vasoconstrição seletiva, mas também o aumento da atividade do sistema nervoso autónomo simpático que promove o incremento da frequência cardíaca e do débito cardíaco, tanto em repouso como em resposta ao exercício físico (Gonzalez-Alonso et al., 2001; Rostrup, 1998).

O aumento da atividade do sistema nervoso simpático parece estar associado à estimulação direta dos terminais nervosos e não a um aumento da concentração de

catecolaminas circulantes. Tendo alguns estudos demonstrado, inclusivamente, que as concentrações plasmáticas de catecolaminas diminuem ou permanecem estáveis, durante a exposição aguda à hipóxia (Rostrup, 1998). Este fenómeno ocorre graças à necessidade da enzima tirosina hidroxilase para a biossíntese de catecolaminas, uma enzima oxigénio-dependente, sendo a sua atividade enzimática influenciada pela disponibilidade de oxigénio, o que resulta numa redução da biossíntese de catecolaminas em condições de hipóxia. Por outro lado, em indivíduos sujeitos a exposição crónica à altitude, foram observados aumentos progressivos das concentrações plasmáticas de catecolaminas, por incremento dos níveis de saturação da hemoglobina e, conseqüentemente, do transporte de oxigénio para os tecidos (Rostrup, 1998).

A exposição prolongada a elevada altitude parece, no entanto, promover uma diminuição significativa do volume plasmático e da frequência cardíaca máxima. Estes dois mecanismos provocam a diminuição do débito cardíaco, associado à perda de água por sudação e pela ventilação, ao aumento da diurese e ao incremento da permeabilidade capilar (C Lundby et al., 2001; Robach et al., 2000; Wagner, 2000; Zamboni et al., 1996).

A diminuição do volume plasmático, o decréscimo da frequência cardíaca máxima e a redução do volume sistólico têm implicações importantes, pois parecem estar associados à diminuição do consumo máximo de oxigénio ( $VO_2\text{max}$ ) típica da altitude (Houston, 1997; C Lundby et al., 2001). Em concordância, um estudo em que foi simulada uma ascensão ao monte Everest (Robach et al., 2000), em câmara hipobárica, demonstrou que em indivíduos aclimatados, infusões endovenosas de soro expansor do volume plasmático contribuíram significativamente para o incremento do  $VO_2\text{max}$  e para a melhoria do desempenho em altitude.

### **2.2.3. Adaptações hematológicas**

A diminuição do conteúdo arterial de oxigénio, característica do ambiente hipóxico, induz adaptações ao nível hematológico. Uma das adaptações fisiológicas mais conhecidas é

o aumento da síntese de eritropoetina (EPO), a nível renal e hepático, que promove a eritropoiese na medula óssea e o incremento de concentração de hemoglobina (H Mairbäurl, 1994).

A concentração máxima de EPO e o tempo necessário para a alcançar, estão relacionados com o grau de hipóxia a que os indivíduos são submetidos, ou seja, a concentração de EPO aumenta gradualmente com o tempo de exposição e atinge valores mais elevados quanto maior o grau de hipóxia (H Mairbäurl et al., 1990). Por outro lado, a eritropoiese não ocorre imediatamente, sendo observados incrementos significativos apenas após algumas semanas de exposição crónica a altitudes elevadas e valores máximos, apenas após alguns meses (Ashenden et al., 2000; Knaupp et al., 1992; H Mairbäurl, 1994; Sakata et al., 2000). De realçar, no entanto, que a estimulação da eritropoiese não parece depender unicamente do grau de hipóxia. A concentração de hemoglobina no sangue parece aumentar linearmente até uma altitude de 4000 metros, acima deste valor e até aos 6000 metros aumenta exponencialmente e a partir daí parece diminuir (H Mairbäurl, 1994).

A exposição intermitente a ambientes hipóxicos, característica das metodologias de treino de atletas de montanha, não demonstrou eficácia quanto à capacidade acrescida de induzir a eritropoiese, contrariamente aos resultados obtidos em estudos de exposição contínua a elevadas altitudes (Ashenden et al., 1999; Rodríguez et al., 1999; Ashenden et al., 2000).

Vários investigadores (Ashenden et al., 1999; Ashenden et al., 2000) demonstraram que indivíduos submetidos a exposição aguda à hipóxia não apresentam incrementos significativos na massa total de hemoglobina, nem na produção de eritrócitos. Na fase inicial, de exposição aguda, o aumento do hematócrito resulta essencialmente da diminuição do volume plasmático, apenas numa exposição mais prolongada, o aumento da massa eritrocitária compensa o decréscimo do volume plasmático e restabelece o volume sanguíneo total, compensando a redução do conteúdo arterial de oxigénio (H Mairbäurl, 1994). A importância deste fenómeno, no âmbito da aclimação à altitude, está relacionada com o facto de o aumento do hematócrito promover o aumento da viscosidade sanguínea, que, por sua vez, quando associada à diminuição do volume plasmático, pode aumentar o dispêndio energético cardíaco e limitar o fluxo sanguíneo

nos capilares, diminuindo a eficácia cardiovascular no transporte de oxigénio para os tecidos (H Mairbäurl, 1994). Alguns estudos (West, 1998) evidenciaram que indivíduos nativos dos Andes com menores concentrações de eritrócitos eram mais produtivos.

#### **2.2.4. Adaptações morfológicas e metabólicas**

No âmbito da composição corporal, após exposição crónica à altitude, diversos estudos demonstraram uma perda acentuada de peso corporal em função da altitude e do tempo de exposição, observando-se uma diminuição de entre 8 a 10% do peso corporal em alpinistas de diversas expedições de grande altitude e longa duração, nomeadamente ao Monte Everest (Dinmore et al., 1994; Reynolds et al., 1999; Westerterp-Plantenga et al., 1999; Zamboni et al., 1996).

O decréscimo de peso corporal verificado parece resultar de diversos fatores, como o aumento da taxa metabólica basal, a desidratação, menor capacidade de absorção de nutrientes, de um estado de anorexia de altitude e consequente desequilíbrio entre o input e o output energético e, por fim, de um acentuado decréscimo de massa muscular e de massa gorda (Dinmore et al., 1994; Kayser, 1994; Kayser et al., 1992; Reynolds et al., 1999; Singh et al., 2001; Tanner & Stager, 1998; Westerterp-Plantenga et al., 1999; Westerterp et al., 1992; Zamboni et al., 1996).

Hoppeler e colaboradores (H Hoppeler & Desplanches, 1992) analisaram amostras de tecido muscular de alpinistas que participaram em expedições de elevada altitude, durante 8 semanas, tendo observado um decréscimo de cerca de 20% na área de secção transversal das fibras musculares. Este decréscimo significativo da massa muscular pode estar associado ao descondicionamento do tecido muscular devido à diminuição da quantidade de trabalho realizado em elevada altitude e, também, à influencia da hipóxia no controlo do metabolismo proteico e na regulação hormonal da síntese e degradação proteica (Deldicque & Francaux, 2013; H Hoppeler & Desplanches, 1992).

Ainda a nível muscular, têm sido descritas adaptações crónicas quanto à capilarização, ao volume mitocondrial e à atividade enzimática. Alguns investigadores observaram que, em condições de hipóxia crónica, a razão capilar por fibra muscular, de alguns

alpinistas, não sofre qualquer alteração ou é mesmo diminuída (H. J. Green et al., 1989; Mathieu-Costello, 2001; Westerterp et al., 1992). Estes resultados contrariam a hipótese sugerida por alguns autores, de que a hipóxia de elevada altitude seria indutora de neoformação capilar. Os investigadores sugerem que o aumento da densidade capilar observado em alguns estudos de morfologia muscular (H. J. Green et al., 1989; H Hoppeler & Desplanches, 1992), ocorre por fenómeno de atrofia muscular, devido à redução da área das fibras e não de mecanismos de angiogénese (Mathieu-Costello, 2001).

Ao nível mitocondrial, a hipóxia parece contribuir para uma redução do volume mitocondrial, mas as diferentes subpopulações mitocondriais parecem ser afetadas de forma distinta pela hipóxia crónica, sendo as mitocôndrias subsarcolemais as que sofrem maior redução, comparativamente às interfibrilares. Esta redução do volume mitocondrial condiciona a atividade de algumas enzimas oxidativas (H Hoppeler & Desplanches, 1992; Hans Hoppeler & Vogt, 2001). A diminuição da atividade de enzimas oxidativas, nomeadamente da citrato sintetase, da succinato desidrogenase, da citocromo oxidase (H. J. Green et al., 1989), bem como de outras enzimas-chave do metabolismo lipídico, como a 3-hidroxi-acil-CoA desidrogenase e a carnitina palmitil-transferase (Kennedy et al., 2001), em alpinistas participantes em expedições de grande altitude, refletem a redução do volume das mitocôndrias.

Assim, a exposição prolongada à hipóxia hipobárica, parece comprometer de forma significativa o tecido muscular por vários mecanismos: redução da área das fibras musculares, mecanismos associados à neoformação capilar, redução da expressão genética dos fatores de crescimento do endotélio vascular e redução do volume e atividade mitocondrial (Mathieu-Costello, 2001). Paradoxalmente, apesar das condições de hipóxia, ou seja, da menor disponibilidade de oxigénio característica destes ambientes, estudos recentes que recorreram à utilização de biomarcadores para deteção e quantificação de espécies reativas de oxigénio, têm evidenciado a ocorrência de stress oxidativo após exposição aguda ou prolongada à hipóxia (Chávez et al., 2000; Kennedy et al., 2001; Pfeiffer et al., 1999). O desequilíbrio entre a produção de compostos oxidantes e a concentração e/ou atividade de compostos antioxidantes parece originar condições favoráveis à ocorrência deste fenómeno.

Alguns estudos sugerem que condições de hipóxia tecidual indutoras de disfunções mitocondriais na cadeia transportadora de elétrons, bem como uma acrescida exposição às radiações ultravioleta (UV) podem estar na origem do stress oxidativo em altitude (Chao et al., 1999; Pfeiffer et al., 1999; Singh et al., 2001; Subudhi et al., 2001).

A exposição prolongada a altitudes elevadas pode condicionar severamente o desempenho humano, verificando-se uma sobreposição da deterioração tecidual e orgânica relativamente à eficácia dos mecanismos de adaptação a longo prazo.

### 2.3. O TECIDO MUSCULAR ESQUELÉTICO E A HIPÓXIA HIPOBÁRICA

A investigação científica quanto às adaptações humanas à hipóxia hipobárica tem aplicações práticas para o conhecimento da saúde dos indivíduos migrantes ou residentes permanentes em locais de elevada altitude.

O tecido muscular esquelético representa cerca de 40% do peso corporal, sendo dotado de uma notável plasticidade que permite a adaptação a diferentes condições ambientais, fisiológicas e patológicas, através de alterações na massa muscular, no tamanho das fibras musculares, no fenótipo metabólico e na sua capilarização (Lemieux & Birot, 2021).

Quando analisamos os efeitos da hipóxia no tecido muscular esquelético, devemos ter em consideração o tipo de hipóxia (e.g. hipóxia hipobárica ou de altitude, hipóxia normobárica, hipóxia artificial em câmaras hipobáricas, entre outras), a duração da exposição (e.g. aguda ou crónica) e a condição física dos indivíduos expostos, pois a combinação destes fatores pode influenciar os resultados obtidos (Christian Doria et al., 2020a).

Os efeitos das alterações do tecido muscular esquelético promovidas pela hipóxia podem ter origem na síntese proteica, em mecanismos angioadaptativos e/ou do metabolismo energético. Assim:

### **2.3.1. Alterações morfológicas e da síntese proteica do tecido muscular esquelético**

De um modo geral, os efeitos da exposição aguda à hipóxia e da aclimação à altitude são conhecidos, mas os mecanismos que determinam a perda de massa muscular carecem de investigação adicional. A massa corporal perdida por indivíduos migrantes a locais de elevada altitude reflete a perda de água corporal total, de massa gorda e de massa magra residual, principalmente conteúdo proteico e reservas de glicogénio (Macdonald et al., 2009).

Durante os primeiros dias de exposição a altitudes elevadas, o aumento da diurese e as perdas de água associadas à sudorese e à ventilação contribuem para a redução da água corporal, especialmente se a ingestão de água não for adequada à reposição de perdas. Contudo, essa redução da água corporal total nem sempre é observada (Boyer & Blume, 1984; Sawka et al., 1996). A anorexia também contribui para a perda de massa corporal, sendo comum entre os migrantes temporários a locais de elevada altitude, e que pode persistir mesmo após a aclimação. As perdas de massa corporal (adiposa e muscular) foram documentadas durante períodos de exposição intermitente à hipóxia de altitude, mesmo em pessoas com ingestão calórica livre, estimando-se que balanço energético negativo é o principal responsável pela perda de massa corporal observada na exposição aguda à hipóxia hipobárica (Boyer & Blume, 1984; Butterfield, 1999; Kayser et al., 1992; Rose et al., 1988).

A limitada disponibilidade de alimentos durante as expedições a elevada altitude que ocorrem sob condições austeras e exigem um consumo energético superior (e.g., orografia do terreno, transporte do equipamento e reduzida disponibilidade de oxigénio), comparativamente a atividades semelhantes realizadas ao nível do mar, é também um fator importante. Alguns estudos demonstraram, ainda, que a taxa metabólica basal aumenta durante as expedições em altitude (Butterfield et al., 1992).

Vários estudos demonstraram uma redução da área de secção transversal de fibras musculares de tipo I e II, em indivíduos submetidos a hipóxia hipobárica aguda (H Hoppeler et al., 1990; MacDougall et al., 1991; Mizuno et al., 2008). Esta diminuição da área de secção das fibras musculares é acompanhada da redução do conteúdo proteico

das fibras musculares, em indivíduos expostos a elevada altitude durante pelo menos 5 semanas (Boutellier et al., 1983; MacDougall et al., 1991).

No entanto, nem todos os estudos referem reduções de área de secção transversal do tecido muscular com a exposição à hipóxia hipobárica (D'Hulst et al., 2016; H. Green et al., 2000; Jacobs et al., 2016; Levett et al., 2012), sendo que, as discrepâncias observadas parecem estar associadas a diferentes aspetos, tais como: o tipo de exposição à hipóxia, a dieta, a atividade executada, o sono e o equilíbrio hidroeletrólítico (D'Hulst & Deldicque, 2017; Hamad & Travis, 2006; Kayser, 1992).

Alguns autores investigaram a hipótese de a perda de massa muscular a elevada altitude ocorrer devido à exposição a ambiente hipóxico e/ou a alterações da síntese proteica induzidas pela atividade física. Num estudo (Imoberdorf et al., 2006), alguns voluntários foram incluídos num grupo de ascensão passiva (submetidos apenas à hipóxia de altitude) e outros num grupo de ascensão ativa (submetidos à hipóxia de altitude e à atividade física de ascensão). A síntese proteica foi quantificada ao nível do mar (normóxia) e após 48 horas de permanência a uma altitude superior a 4500 metros, tendo-se verificado um incremento da síntese proteica no grupo de ascensão ativa após a exposição à hipóxia hipobárica, o que não se verificou no grupo de ascensão passiva. Estes resultados demonstraram que a síntese proteica foi afetada predominantemente pela atividade física, contudo o incremento de síntese proteica observado nestes indivíduos foi inferior ao observado em indivíduos submetidos a atividade física equivalente, em condições de normóxia, o que sugere que a exposição à hipóxia influencia negativamente a síntese proteica (Sheffield-Moore et al., 2004; Smith et al., 2011).

A hipótese de que a hipóxia induz uma resistência ao anabolismo do tecido muscular é plausível e pode explicar a perda de massa muscular verificada em indivíduos expostos à hipóxia de altitude. Esta possibilidade é sugerida por alguns autores, que avaliaram a síntese proteica do tecido muscular, em repouso e após exercícios de resistência com exposição a hipóxia hipobárica simulada. Observaram que a exposição à hipóxia aguda afetava a síntese proteica no tecido muscular, particularmente em exercícios de resistência (Etheridge et al., 2011). Esta resistência ao estímulo anabólico induzido pelo exercício, em condições de hipóxia, pode ser acompanhada de uma maior exposição do

tecido muscular a condições que promovam a dessensibilização para a síntese proteica ou a proteólise muscular, como o balanço proteico negativo (Imoberdorf et al., 2006).

Dados adicionais resultaram de um estudo que procurou quantificar o turnover proteico e a síntese de proteína muscular sarcoplásmica e miofibrilar, em repouso, ao nível do mar e após a aclimação a elevada altitude. Observou-se que a síntese proteica sarcoplásmica não sofreu alterações significativas, enquanto a síntese proteica miofibrilar duplicou e a proteólise muscular aumentou cerca de 10%, após a exposição à hipóxia de altitude. Estas alterações podem ser atribuídas, maioritariamente, ao efeito da exposição aguda à hipóxia, ao invés da atividade física, pois as quantificações foram efetuadas com um rigoroso controlo da atividade física e da dieta com o objetivo de manutenção do balanço energético e do peso corporal (Holm et al., 2010). Verificou-se, ainda, que a exposição à altitude não alterou a massa muscular ou as concentrações de actina miofibrilar, sugerindo que o aumento da síntese proteica foi contrabalançado pelo aumento concomitante da proteólise muscular (Holm et al., 2010; Viganò et al., 2008).

O resultado líquido deste cenário parece favorecer a hipótese de conservação do tecido muscular esquelético durante a exposição a elevada altitude, desde que garantido um adequado aporte de nutrientes para a manutenção do equilíbrio energético. No entanto, a manutenção desse equilíbrio é altamente improvável durante a permanência em elevada altitude, em condições ambientais normais, não controladas, sendo necessários estudos adicionais que avaliem os efeitos da exposição aguda e crónica a elevada altitude em combinação com atividade física e balanço energético negativo, tanto ao nível da síntese proteica, como ao nível da proteólise no tecido muscular esquelético (Holm et al., 2010).

As adaptações do tecido muscular observadas com a exposição a altitudes elevadas parecem, assim, resultar de processos antianabólicos e/ou catabólicos, ao nível celular, que superam o processo de síntese. Ao nível molecular, o regulador central destas adaptações do tecido muscular esquelético é o *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1), que modula a via de sinalização do complexo mTORC1 e as subseqüentes alterações ao nível da síntese proteica do tecido muscular (Ameln et al., 2005; Cam et al., 2010; H Hoppeler & Vogt, 2001).

### 2.3.2. Mecanismos angioadaptativos do tecido muscular esquelético

A cascata de oxigénio, desde as arteríolas do tecido muscular esquelético aos capilares, tecido intersticial, sarcolema e mitocôndrias, pode ser influenciada por vários fatores: a vasomotricidade das arteríolas e a subsequente regulação do fluxo sanguíneo capilar, o conteúdo e a velocidade dos eritrócitos, as concentrações de hemoglobina e mioglobina, a capilarização e a área de superfície das fibras musculares (Lemieux & Birot, 2021).

A rede capilar constitui um elemento determinante da função muscular esquelética e vários estudos têm observado uma correlação significativa entre o nível de capilarização muscular, a densidade volumétrica das mitocôndrias, a capacidade oxidativa muscular e o consumo de oxigénio (Poole & Mathieu-Costello, 1996).

A capilarização pode variar em resposta a várias condições ambientais, fisiológicas e patológicas, tendo sido observados incrementos da densidade capilar muscular em indivíduos expostos à hipóxia de altitude ou hipóxia hipobárica (Hudlicka, 2011). Inversamente, o decréscimo de capilarização foi observado em resposta ao descondicionamento físico e a determinadas patologias, como a doença pulmonar obstrutiva crónica, a insuficiência cardíaca ou a diabetes mellitus (Lemieux & Birot, 2021).

A adaptação angiogénica do tecido muscular esquelético é alcançada através de processos complexos e dinâmicos de formação capilar, estabilização ou regressão em resposta a condições fisiológicas ou patológicas agudas e crónicas (Egginton & Birot, 2014).

Ao nível molecular, o regulador central destas adaptações do tecido muscular esquelético é o HIF-1, uma molécula formada por duas subunidades: alfa e beta. Em normóxia, a subunidade HIF-1 $\alpha$  é constantemente sintetizada no citoplasma e degradada no proteossoma, através de hidroxilação por hidroxilases como a PHD1-3. Por outro lado, se a PO<sub>2</sub> diminuir ao ponto de induzir um *stress* hipóxico a nível celular, ocorre uma inibição da ação da PHD1-3, que permite estabilizar a subunidade HIF-1 $\alpha$  e a sua translocação para o interior do núcleo, onde dimeriza com a subunidade HIF-1 $\beta$ .

Subsequentemente, HIF-1 liga-se a *hypoxia responsive elements* (HRE), nas regiões promotoras de genes-alvo que regulam a sua transcrição, tais como o gene da eritropoetina (EPO) e do *vascular endothelial growth factor A* (VEGF-A) (Lemieux & Birot, 2021).

Este *stress* hipóxico indutor de adaptações no tecido muscular pode ocorrer pela exposição de um indivíduo à hipóxia hipobárica, objeto deste estudo, mas também durante a realização de exercício físico intenso, que origina uma hipóxia local ao nível do tecido muscular esquelético. Assim, alguns autores investigaram o impacto da hipóxia hipobárica e do exercício físico na expressão de HIF-1 $\alpha$  e dos seus genes-alvo.

Ameln, et al. (2005) quantificaram a expressão de HIF-1 $\alpha$  em biópsias de tecido do músculo vasto lateral, após a realização de exercício físico dirigido de intensidade moderada. A expressão de HIF-1 $\alpha$  aumentou significativamente após a realização do exercício físico e permaneceu elevada até 6 horas pós-exercício. Além disso, verificou-se um incremento da expressão de mRNA dos genes-alvo de HIF-1 $\alpha$ , nomeadamente, os genes EPO e VEGF-A (Ameln et al., 2005).

Adicionalmente, Vogt et al. (2001) quantificaram a expressão de mRNA de HIF-1 $\alpha$  em biópsias de tecido muscular, antes e depois de um programa de exercício físico realizado em dois ambientes distintos, normóxia e em hipóxia. Tendo verificado que a expressão de mRNA de HIF-1 $\alpha$  aumentou significativamente após o programa de exercício físico realizado em ambos os grupos, sendo o incremento superior no grupo submetido a hipóxia (Vogt et al., 2001).

O impacto do exercício físico não se deve apenas à hipóxia local, mas também à indução de outros estímulos pró-angiogénicos. O aumento da tensão de cisalhamento das células endoteliais devido ao incremento do fluxo sanguíneo, o estiramento mecânico dos tecidos e o *stress* oxidativo promovem a síntese de moléculas importantes no processo angiadaptativo, como o óxido nítrico, as metaloproteinases e o VEGF-A (Egginton & Birot, 2014; Haas & Nwadozi, 2015). Contudo, importa salientar que a exposição passiva à hipóxia hipobárica também estimula a vasodilatação e o aumento do fluxo sanguíneo no tecido muscular esquelético (Casey & Joyner, 2012).

Estes resultados apontam para um efeito sinérgico da combinação da hipóxia hipobárica e da hipóxia local induzida pelo exercício físico, tendo vários estudos, em modelos animais e humanos, demonstrado que a exposição prolongada a estes estímulos promove a angiogénese, resultando no incremento da capilarização do tecido muscular e no aumento da densidade capilar (Aiken et al., 2016; Hudlicka, 2011).

### **2.3.3. Metabolismo do tecido muscular esquelético na exposição hipóxica**

A realização de determinado exercício exige a contribuição dos diversos metabolismos energéticos, sendo essa contribuição determinada pela potência e intensidade relativa do exercício, que influenciam as necessidades energéticas e o substrato metabólico utilizado (van Loon et al., 2001).

Na realização de exercício de intensidade moderada, a fonte metabólica primária para a contração muscular é a glucose, que advém da glicogenólise hepática, da ingestão oral de glucose e dos ácidos gordos provenientes da lipólise do tecido adiposo. Por outro lado, com o aumento da intensidade do exercício, acresce gradualmente o recurso à glucose como fonte energética principal e diminui o recurso aos ácidos gordos (Jensen et al., 2011; van Loon et al., 2001).

Sob condições excepcionais, como é a exposição a ambientes que impliquem a diminuição da  $PiO_2$ , o aumento do stress oxidativo, promove um aumento simultâneo da carga interna do exercício, ou seja, para uma determinada carga externa imposta, o custo energético do exercício em altitude será maior, uma vez que o metabolismo energético tende a ser cada vez mais anaeróbio com o aumento da altitude (McGinnis et al., 2014). Assim, as necessidades de  $O_2$  ultrapassam a capacidade de fornecimento e de extração  $O_2$  para fazer face às necessidades reais do organismo, verificando-se um aumento do quociente de trocas respiratórias (RER), em função do aumento do  $VO_2$  e da produção de dióxido carbono durante o exercício em altitude (Heubert et al., 2005; Katayama et al., 2010).

O estudo de Katayama et al. (2010) demonstrou que, após a realização de exercício submáximo em altitude simulada, ocorre um incremento do recurso aos hidratos de

carbono e uma diminuição no recurso aos ácidos gordos, o que resultou no incremento dos metabólitos circulantes, nomeadamente lactato e glicerol.

A capacidade que as células musculares têm para suster determinado trabalho está inteiramente relacionada com a capacidade que o sistema cardiorrespiratório tem em difundir o O<sub>2</sub> para o músculo. O limiar láctico e o VO<sub>2</sub>max são fatores que interagem entre si, determinando o consumo de oxigénio, ou seja, a capacidade que o indivíduo tem de transportar O<sub>2</sub> do ar ambiente para a mitocôndria muscular (Bassett & Howley, 2000).

O consumo de oxigénio pode ser limitado por fatores centrais: a capacidade de difusão pulmonar, o débito cardíaco máximo e a capacidade de transporte de O<sub>2</sub> pelo sangue; e por fatores periféricos, relacionados com a capacidade do tecido muscular utilizar o O<sub>2</sub> na refosforilação do ATP (Bassett & Howley, 2000). Assim, a quantidade de enzimas oxidativas na mitocôndria pode ser considerada um fator limitante pois quanto maior a sua disponibilidade maior será o VO<sub>2</sub>max (Levine, 2008).

O VO<sub>2</sub>máx é significativamente afetado pela alteração da FiO<sub>2</sub> e/ou PiO<sub>2</sub>, seja na exposição a hipóxia normobárica (Fukuda et al., 2010; Wehrin & Hallén, 2006) ou hipóxia hipobárica (Calbet et al., 2003; Ogawa et al., 2005), tanto numa exposição aguda como numa exposição crónica, apresentando um decréscimo linear com o aumento da altitude (Wehrin & Hallén, 2006).

A diminuição do desempenho durante a exposição hipóxica aguda é atribuída à perturbação da disponibilização de O<sub>2</sub> nos tecidos ativos e à limitação na fosforilação oxidativa (Chapman et al., 2011; Hamlin et al., 2015).

#### 2.4. IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA INVESTIGAÇÃO

A doença crítica engloba um conjunto de patologias complexas que têm em comum um desequilíbrio entre a entrega e o consumo de oxigénio, que pode levar à morte celular e a falência de órgãos. Nos doentes críticos, a entrega de oxigénio, a nível sistémico, é frequentemente reduzida devido a vários fatores, tais como a deficiente oxigenação, a diminuição do débito cardíaco, a reduzida concentração de hemoglobina, entre outros.

A hipoxémia é, assim, um elemento comum entre os doentes críticos e a resposta individual a este fenómeno é ampla e variada, sendo os mecanismos responsáveis por essa variação de resposta ainda pouco claros. Sabemos, no entanto, que a exclusiva administração de oxigénio suplementar não é solução e pode, inclusivamente, ser prejudicial em determinadas circunstâncias (Grocott et al., 2007).

Os estudos realizados em doentes críticos são, frequentemente, heterogéneos e, apesar de a hipoxémia ser um elemento comum, o espectro alargado de doenças, complicações e tratamentos subjacentes a estes doentes limita a interpretação dos seus resultados. Assim, a resposta à hipoxémia é, geralmente, efetuada em modelos que permitem o estudo da hipóxia em ambiente controlado, como modelos animais ou culturas de células teciduais (Cooper & Giulivi, 2007; Grocott et al., 2007).

Estes modelos permitiram um incremento significativo do conhecimento quanto aos mecanismos de resposta à hipóxia, contudo podem não representar os mecanismos biológicos que ocorrem *in vivo*. Recorde-se que uma revisão sistemática alargada identificou uma discordância significativa entre resultados obtidos em modelos animais comparativamente aos obtidos em humanos (Perel et al., 2006).

O estudo de indivíduos que ascendem ou residem em elevada altitude pode contribuir para o conhecimento dos limites de tolerância à hipóxia. Sendo a hipoxémia comum no doente crítico, coloca-se a hipótese de que estes doentes podem adaptar-se à hipoxémia de forma semelhante aquela com que os indivíduos saudáveis se adaptam à hipóxia de altitude, contudo eles podem não ter as condições necessárias para tal. A patologia subjacente, a inflamação e a infeção presentes nestes doentes podem impedir um processo de adaptação comparável e limitar a aplicabilidade clínica dos estudos em hipóxia hipobárica. A investigação científica nesta área pode, contudo, traduzir-se no conhecimento de mecanismos adaptativos desconhecidos que contribuem para a tolerância à hipóxia ambiental, potencialmente úteis e promotores de investigação translacional em doentes hipoxémicos (Grocott et al., 2007).

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

Neste capítulo descrevemos sucessivamente os seguintes aspetos: tipo de estudo, metodologia de pesquisa, método e critérios de seleção dos artigos de investigação primários, procedimento de recolha de dados, avaliação do risco de viés nos estudos incluídos e, por fim, teceremos algumas considerações éticas e legais que nos parecem pertinentes. Assim:

#### 3.1. CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo é uma revisão sistemática de literatura, na medida em que consiste numa síntese de estudos primários (sujeitos da pesquisa) que contêm objetivos, materiais e métodos claramente explicitados, e que é conduzida de acordo com uma metodologia clara e reproduzível (Lopes & Fracolli, 2008).

As revisões sistemáticas da literatura são um instrumento fundamental para a tomada de decisões em saúde, pela necessidade de analisar a evidência produzida pelo crescente número de artigos de investigação científica em saúde, permitindo analisar os resultados dos diferentes estudos primários que tratam o mesmo objeto. Entre as principais características da revisão sistemática estão: fontes de busca abrangentes, seleção dos estudos primários, sob critérios aplicados uniformemente, e avaliação criteriosa da amostra (Lopes & Fracolli, 2008).

Quando a integração de estudos é sintetizada, mas não combinada estatisticamente, é designada revisão sistemática qualitativa. O tratamento estatístico dos resultados obtidos a partir de revisões sistemáticas é conhecido como meta-análise (Lopes & Fracolli, 2008). Esta revisão sistemática consiste num estudo descritivo, que será desenvolvido segundo o paradigma qualitativo.

### 3.2. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Tanto a nível da elaboração da investigação, como para a definição de critérios de inclusão e exclusão de estudos, com efeitos na constituição da amostra, foi utilizada a metodologia PICOD:

**P – Participantes:** Residentes permanentes e/ou migrantes temporários a locais de elevada altitude, com idade igual ou superior a 18 anos;

**I – Intervenção:** Análise de adaptações do tecido muscular esquelético relacionadas com a exposição a hipóxia hipobárica;

**C – Contexto:** Estudos realizados em ambiente de hipóxia de altitude;

**O – Outcomes (Resultados):** Parâmetros bioquímicos, mecânicos e metabólicos do tecido muscular esquelético (e.g. concentração de mioglobina, densidade e tipo de fibras musculares, capilarização do tecido muscular esquelético, entre outros);

**D - Desenho do estudo:** – Estudos controlados e randomizados, ensaios clínicos e estudos caso-controlo.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: (1) estudos empíricos originais com metodologia de pesquisa adequada aos objetivos desta revisão; (2) estudos cujo objeto de análise é o efeito da exposição à hipóxia hipobárica no tecido muscular esquelético em humanos; (3) estudos com discriminação dos métodos usados nessa avaliação e (4) estudos com uma amostra que incluía residentes permanentes e/ou migrantes temporários a locais de elevada altitude, com idade igual ou superior a 18 anos.

### 3.3. METODOLOGIA DE PESQUISA

A revisão de literatura foi restrita ao período decorrido entre o mês de agosto de 2001 e agosto de 2021, com intenção de delimitar temporalmente o estudo e efetuada nos

idiomas português e inglês, nos motores de busca/bases de dados: MEDLINE, b-On; BioMed e SciELO.

Foram utilizados os seguintes descritores: músculo esquelético, adaptação fisiológica, aclimatação, altitude, hipóxia, nativos, migrantes, atletas; skeletal muscle, physiological adaptation, acclimatization, altitude, hypoxia, natives, migrants, athletes.

#### 3.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os títulos e resumos foram avaliados, em termos de relevância e de desenho de estudo, de acordo com os critérios de seleção. A versão completa dos artigos foi obtida quando, a partir desta avaliação inicial, eles satisfaziam os critérios de inclusão. Posteriormente, os artigos completos foram verificados para identificar aqueles que contemplavam os critérios elegíveis.

#### 3.5. PROCEDIMENTO DE RECOLHA DE DADOS

A extração de dados dos estudos que integram esta revisão foi realizada evidenciando o tema do estudo, as características da amostra, a análise dos resultados e as evidências do estudo.

#### 3.6. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS

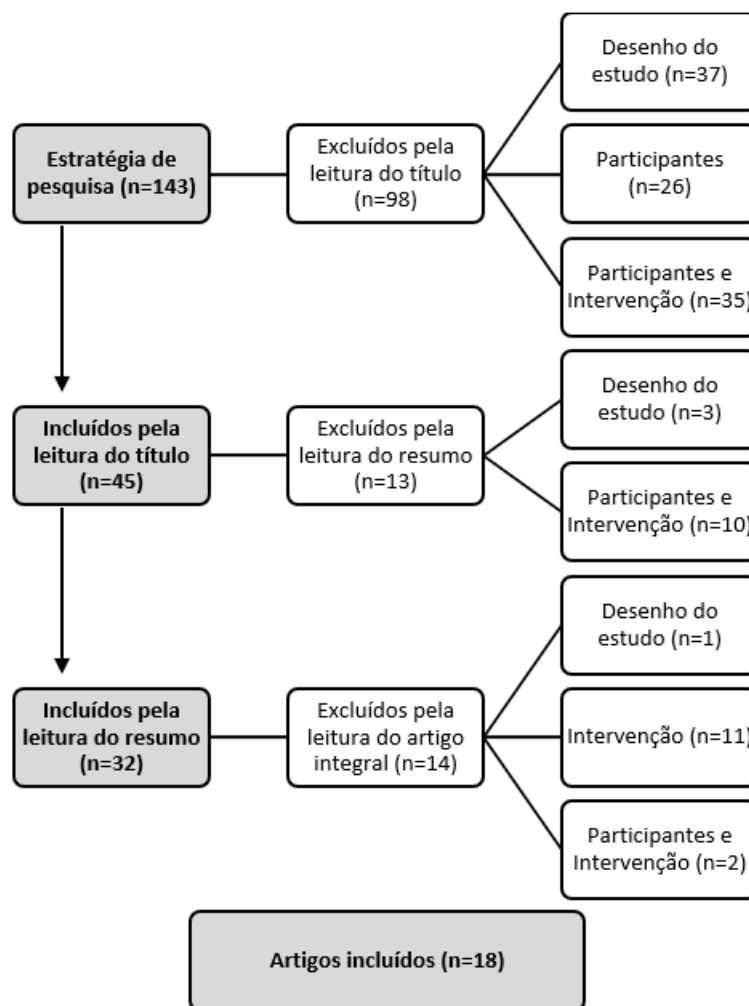
Para cada estudo a qualidade metodológica foi avaliada e incluiu os seguintes itens: uso de critérios claros de inclusão e de exclusão, evidência do desenho de estudo, características da amostra e métodos de avaliação dos resultados em análise.

### 3.7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E LEGAIS

Em termos éticos, na seleção dos estudos primários, teve-se em consideração a menção de aprovação por uma comissão de ética, o anonimato, e o termo de consentimento informado, livre e esclarecido dos participantes nos estudos. O tratamento da informação, os princípios de fidelidade aos autores e de respeito pela integridade textual foi salvaguardado fazendo referência ao autor do artigo de onde foi retirada a ideia ou o conteúdo descrito, quando considerado pertinente, citando integralmente o conteúdo e indicando o respetivo autor. Não se utilizaram excertos sem contextualização ou em sentido interpretativo diverso, procurando preservar-se o sentido dado pelo(s) autor(es).

#### 4. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Obtiveram-se 143 artigos com a estratégia de pesquisa utilizada, descrita na secção anterior e realizada no dia 20 de novembro de 2021. Os artigos extraídos foram submetidos a um teste de relevância constituído pelos quatro critérios de inclusão definidos (Figura 1). Excluíram-se 98 artigos pela leitura do título, 13 artigos pela leitura do resumo e 14 artigos pela leitura do texto integral. Obtiveram-se 18 artigos para análise, tendo sido efetuada a síntese das evidências empíricas (Quadro 1), nomeadamente a identificação do estudo, autores e ano da publicação, o tipo de estudo, o desenho de investigação, a amostra, o objetivo geral e as principais conclusões.



**Figura 1** – Estratégia de seleção de artigos incluídos.

**Quadro 1** – Síntese das evidências empíricas.

1) Doria, C., Verratti, V., Pietrangelo, T., et al. (2020). <b>Changes in energy system contributions to the Wingate anaerobic test in climbers after a high altitude expedition.</b> <i>European Journal of Applied Physiology</i> , 120(7), 1629–1636.	
<b>Finalidade do Estudo</b>	Analisar a contribuição dos diferentes tipos de metabolismo utilizados como fonte de energia, durante o teste de Wingate, antes e após um período de exposição a hipóxia hipobárica.
<b>Tipo de Estudo</b>	Estudo prospetivo, experimental e quantitativo.  Palavras-chave: <i>Anaerobic metabolism; Anaerobic test; Chronic hypoxia; Energy sources; High altitude; Wingate.</i>
<b>Amostra e Colheita de Dados</b>	A amostra em estudo foi constituída por sete (N=7) alpinistas masculinos (idade: $39,4 \pm 14,9$ anos). Foram efetuadas avaliações antropométricas antes e após a expedição a elevada altitude, que incluíram os seguintes parâmetros: peso, índice de massa corporal (IMC), percentagem de gordura corporal e volume músculo-osso da coxa (Vthigh). O teste anaeróbico Wingate foi realizado num ergómetro ciclável mecânico, avaliando-se os seguintes parâmetros: potência de pico (PPic), potência média (PMed), potência mínima (PMin) e o índice de fadiga (IF). As concentrações séricas de lactato e o consumo máximo de oxigénio ( $VO_2max$ ) foram também avaliados. Finalmente, foram estimados os seguintes equivalentes metabólicos: contribuição aeróbica, contribuição anaeróbica láctica e aláctica, respetivamente. O trabalho metabólico total (TMT) foi calculado como a soma das três fontes de energia.
<b>Principais Resultados e Conclusões</b>	Os valores de PPic e Pmed decresceram de $7,3 \pm 1,1$ para $6,7 \pm 1,1$ W/kg e de $5,9 \pm 0,7$ para $5,4 \pm 0,8$ W/kg, respetivamente, enquanto o IF permaneceu inalterado. O TMT decresceu de $103,9 \pm 28,7$ para

	<p>83,8 ± 17,8 kJ. A contribuição aeróbica relativa permaneceu inalterada (19,9 ± 4,8% vs. 18,3 ± 2,3%), a contribuição anaeróbica láctica decresceu de 48,3 ± 11,7 para 43,1 ± 8,9% e a contribuição anaeróbica aláctica aumentou de 31,8 ± 14,5 para 38,6 ± 7,4%. Assim, a exposição crónica a hipóxia hipobárica determinou o decréscimo dos parâmetros metabólicos e mecânicos alcançados durante o teste Wingate. A contribuição anaeróbica aláctica para o sistema energético aumentou, enquanto a contribuição anaeróbica láctica diminuiu, mantendo a contribuição global do metabolismo anaeróbico para o sistema energético.</p>
	<p>2) Ruggiero, L., &amp; McNeil, C. J. (2019). <b>Supraspinal Fatigue and Neural-evoqued Responses in Lowlanders and Sherpa at 5050 m.</b> <i>Medicine and Science in Sports and Exercise</i>, 51(1), 183–192.</p>
<b>Finalidade do Estudo</b>	<p>Comparar a fadiga neuromuscular e a sua etiologia entre indivíduos residentes em baixa altitude e indivíduos da população Sherpa, nativos de elevada altitude, durante a exposição à hipóxia hipobárica.</p>
<b>Tipo de Estudo</b>	<p>Estudo prospetivo, experimental e quantitativo.</p> <p>Palavras-chave: <i>Cortical voluntary activation, Corticospinal excitability, Motor-evoked potential, High altitude.</i></p>
<b>Amostra e Colheita de Dados</b>	<p>A amostra em estudo foi constituída por dezoito indivíduos (N=18), dos quais nove (n=9) residentes em baixa altitude e nove (n=9) indivíduos da população Sherpa, submetidos a hipóxia hipobárica, a altitude superior a 5000 metros.</p> <p>A metodologia utilizada consistiu na aplicação de estímulos elétricos ao córtex motor e ao plexo braquial. Durante a realização de uma flexão isométrica do cotovelo, com a duração de 4 minutos, a 25% da contração voluntária máxima (CVM), foram</p>

	<p>aplicados estímulos para induzir um potencial motor evocado e um potencial de ação muscular composto máximo (Mmax), a cada minuto. A fadiga supraespinal foi avaliada através da redução da ativação cortical voluntária (cVA), observada nos minutos finais. Foram, ainda, avaliados o índice de oxigenação tecidual e a concentração de hemoglobina cerebral, através de espectroscopia infravermelha.</p>
<p><b>Principais Resultados e Conclusões</b></p>	<p>A CVM e a cVA pré-fadiga observadas foram significativamente maiores nos residentes em baixa altitude do que nos indivíduos da população Sherpa (<math>79,5 \pm 3,6</math> vs. <math>50,1 \pm 11,3</math> e <math>95,4\% \pm 2,7\%</math> vs. <math>88,2\% \pm 6,6\%</math>, respetivamente). No período pós-fadiga, a CVM e a cVA observadas decresceram nos dois grupos, de forma semelhante. Durante a intervenção, a área do potencial motor evocado aumentou de forma mais célere nos indivíduos do grupo residente em baixa altitude (1,5 minutos), comparativamente aos indivíduos da população Sherpa (3,5 minutos). A área do potencial Mmax observada durante o período de fadiga foi inferior à linha de base, nos residentes em baixa altitude, permanecendo inalterada nos indivíduos da população Sherpa. O índice de oxigenação tecidual aumentou precocemente nos residentes em baixa altitude (2 minutos vs. 4 minutos). A hemoglobina total aumentou apenas nos indivíduos residentes em baixa altitude. Assim, apesar de não se observarem alterações significativas ao nível da CVM e da fadiga supraespinal entre os dois grupos, verificou-se que as respostas motoras evocadas e os índices de oxigenação dos indivíduos da população Sherpa sofreram menores alterações. Estes resultados sugerem que os indivíduos da população Sherpa apresentam uma vantagem adaptativa que lhes permite a manutenção da homeostasia durante a exposição hipóxica.</p>

<p>3) Lundby, C., Calbet, J., van Hall, G., et al. (2018). <b>Sustained sympathetic activity in altitude acclimatizing lowlanders and high-altitude natives.</b> <i>Scandinavian Journal of Medicine &amp; Science in Sports</i>, 28(3), 854–861.</p>	
<p><b>Finalidade do Estudo</b></p>	<p>Vários estudos sugerem que a aclimação à elevada altitude afeta negativamente a ativação simpática neuromuscular. O objetivo deste estudo é analisar o impacto da aclimação à elevada altitude na ativação simpática neuromuscular.</p>
<p><b>Tipo de Estudo</b></p>	<p>Estudo prospetivo, experimental e quantitativo. Palavras-chave: <i>MSNA; hypertension; hypoxia.</i></p>
<p><b>Amostra e Colheita de Dados</b></p>	<p>A amostra em estudo foi constituída por dezasseis (N=16) indivíduos, dos quais oito (n=8) residentes em baixa altitude, de nacionalidade dinamarquesa e oito (n=8) nativos de elevada altitude, de nacionalidade boliviana. Os dois grupos foram avaliados em quatro momentos distintos (duas vezes ao nível do mar e duas vezes em elevada altitude, após 10 e 50 dias de exposição hipóxica a uma altitude superior a 4000 metros, respetivamente). Os parâmetros analisados incluíram: pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e atividade simpática neuromuscular (MSNA).</p>
<p><b>Principais Resultados e Conclusões</b></p>	<p>Verificou-se que MSNA, PAM e FC não sofreram incrementos significativos durante a exposição hipóxica hipobárica. Contudo, quando comparadas com as observações ao nível do mar, as observações efetuadas aos 10 e 50 dias de exposição hipóxica apresentam incrementos significativos (PAM: <math>72 \pm 2</math> vs. <math>78 \pm 2</math> e <math>75 \pm 2</math> mmHg; FC: <math>54 \pm 3</math> vs. <math>67 \pm 3</math> e <math>65 \pm 3</math> bpm; MSNA: <math>15 \pm 2</math> vs. <math>42 \pm 5</math> e <math>42 \pm 5</math> bpm (<math>P &lt; 0,05</math>). Verificou-se ainda que os indivíduos bolivianos, nativos de elevada altitude, apresentam níveis superiores de MSNA, de forma sustentada. Assim, os resultados</p>

	<p>deste estudo sugerem que a exposição a hipóxia hipobárica induz um incremento da atividade simpática, sendo esse incremento sustentado nos indivíduos bem aclimatados. Os elevados valores de MSNA observados nos nativos de elevada altitude sugerem uma ativação simpática mantida ao longo da vida.</p>
<p>4) Horscroft, J. A., Kotwica, A. O., Laner, V., et al. (2017). <b>Metabolic basis to Sherpa altitude adaptation</b>. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 114(24), 6382–6387.</p>	
<p><b>Finalidade do Estudo</b></p>	<p>A população Sherpa, dos Himalaias, está altamente adaptada à vida em altitude, através de mecanismos que envolvem o fornecimento de oxigénio às células que lhes conferem uma vantagem adaptativa. A finalidade deste estudo é analisar os mecanismos que suportam as diferenças na utilização do oxigénio entre os indivíduos desta população e os indivíduos residentes em baixa altitude.</p>
<p><b>Tipo de Estudo</b></p>	<p>Estudo prospetivo, experimental e quantitativo.</p> <p>Palavras-chave: <i>Metabolism, Altitude, Skeletal muscle, Hypoxia, Mitochondria</i>.</p>
<p><b>Amostra e Colheita de Dados</b></p>	<p>A amostra foi constituída por indivíduos que participaram na designada «Operação Xtreme Everest II», incluindo indivíduos residentes em baixa altitude e indivíduos da população Sherpa. Foram colhidas amostras de tecido do músculo vasto lateral para avaliação através de técnicas enzimáticas, metabólicas e genéticas.</p>
<p><b>Principais Resultados e Conclusões</b></p>	<p>Dos resultados observados destacam-se os seguintes: (1) os indivíduos da população Sherpa apresenta uma expressão superior de alelos PPARA; (2) a atividade da enzima 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase (-27%), a capacidade de fosforilação oxidativa de ácidos gordos (FAOP) (-34%), a atividade da enzima citrato-</p>

sintetase (-26%) e a densidade de mitocôndrias (-17 a -33%) observadas foram inferiores nos indivíduos da população Sherpa, antes e após a ascensão a elevada altitude, comparativamente aos residentes em baixa altitude; (3) ratio de acilcarnitinas de cadeia longa/carnitina total aumentou nos residentes em baixa altitude, durante a exposição a elevada altitude, sugerindo que a fosforilação oxidativa incompleta pode resultar na acumulação de metabolitos lipídicos potencialmente lesivos; (4) os indivíduos da população Sherpa apresentam concentrações inferiores de citrato, aconitato, isocitrato e  $\alpha$ -cetoglutarato; (5) as concentrações de  $\alpha$ -cetoglutarato permaneceram inalteradas nos indivíduos residentes em baixa altitude, durante a exposição hipóxica; (6) as mitocôndrias musculares dos indivíduos da população Sherpa apresentaram valores inferiores de respiração LEAK (ou seja, o consumo de  $O_2$  na ausência de fosforilação de ADP) e uma eficiência de acoplamento superior ao observado nas mitocôndrias dos indivíduos residentes em baixa altitude, indicando uma utilização mais eficiente de  $O_2$ ; (7) a atividade da enzima lactato desidrogenase dos indivíduos da população Sherpa é superior (+47%) à dos residentes em baixa altitude, sugerindo maior capacidade para a produção de lactato anaeróbico; (8) a glicémia em jejum diminuiu durante a ascensão e com a permanência em altitude nos indivíduos residentes em baixa altitude, comparativamente aos valores observados nos indivíduos da população Sherpa; (9) os indivíduos residentes em baixa altitude apresentaram uma perda progressiva de fosfocreatina muscular, durante a exposição hipóxica, inversamente, observou-se um incremento da fosfocreatina muscular e, também, dos níveis de ATP muscular, nos indivíduos da população Sherpa.

Os resultados deste estudo sugerem que os indivíduos da população Sherpa apresentam adaptações metabólicas que lhes

	<p>conferem vantagem no balanço energético muscular e na proteção contra o stress oxidativo, que permite que estes indivíduos sobrevivam em condições de elevada altitude. A seleção genética no gene PPARA está associada a uma menor oxidação de ácidos gordos e um acoplamento mitocondrial mais eficiente, comparativamente aos indivíduos residentes em baixa altitude, que, por sua vez, apresentam um aumento compensatório da oxidação de ácidos gordos. Com a aclimação, os residentes em baixa altitude acumulam compostos intermediários lipídicos e da glicólise, sofrem uma depleção de intermediários do ciclo de Krebs e de fosfocreatina e um incremento do stress oxidativo.</p>
<p>5) Morales-Artacho, A. J., Padial, P., Rodríguez-Matoso, D., et al. (2015). <b>Assessment of Muscle Contractile Properties at Acute Moderate Altitude Through Tensiomyography.</b> <i>High Altitude Medicine &amp; Biology</i>, 16(4), 343–349.</p>	
<p><b>Finalidade do Estudo</b></p>	<p>A investigação científica sugere que a exposição hipóxica afeta as propriedades contráteis e a fadiga do tecido muscular esquelético. A finalidade deste estudo é avaliar a função contrátil e a fadiga do tecido muscular esquelético, durante a exposição à hipóxia hipobárica.</p>
<p><b>Tipo de Estudo</b></p>	<p>Estudo prospetivo, experimental e quantitativo.  Palavras-chave: <i>Acclimatization; Acute hypoxia; Athletes at altitude; Hypobaric hypoxia.</i></p>
<p><b>Amostra e Colheita de Dados</b></p>	<p>A amostra deste estudo foi constituída por dezoito (N=18) indivíduos (idade: 20,1 ± 6,1 anos; peso: 65,4 ± 13,9 kg; altura: 174,6 ± 9,5 cm), submetidos a avaliações por tensiomiografia (TMG), dos músculos bicípite femoral (BF) e vasto lateral (VL), ao nível do mar e em elevada altitude. Os parâmetros analisados incluíram: deslocamento radial máximo (Dm), tempo de contração</p>

	(Tc), tempo de reação (Td), tempo de contração mantida (Ts) e o tempo de relaxamento (Tr).
<b>Principais Resultados e Conclusões</b>	<p>Observou-se um decréscimo do valor de Dm, em ambos os grupos musculares, durante a exposição hipóxica, quando submetidos a qualquer estimulação elétrica. Por outro lado, observaram-se incrementos significativos dos valores de Tc, Ts, Tr e Td no músculo VL, em condições de hipóxia, quando submetido a qualquer estímulo elétrico. Quanto ao músculo BF, não foram observadas diferenças significativas nestes parâmetros. O principal resultado deste estudo é a observação de ligeiras alterações nas propriedades contracteis musculares em condições de hipóxia hipobárica, através da TMG. No entanto, essas alterações não parecem ser consistentes entre os grupos musculares avaliados. Os resultados mostraram valores de Dm inferiores em altitude e, dado que os participantes permaneceram em repouso e a exposição à altitude não foi superior a 5h, as alterações ocorridas parecem estar relacionadas com o efeito da exposição à altitude no sistema neuromuscular.</p>
	<p>6) Cheung, S. S., Mutanen, N. E., Karinen, H. M., et al. (2014). <b>Ventilatory chemosensitivity, cerebral and muscle oxygenation, and total hemoglobin mass before and after a 72-day mt. Everest expedition.</b> High Altitude Medicine &amp; Biology, 15(3), 331–340.</p>
<b>Finalidade do Estudo</b>	O objetivo deste estudo foi analisar o impacto da aclimação à hipóxia hipobárica crónica na quimiossensibilidade ventilatória, saturação de oxigénio arterial e oxigenação tecidual, durante uma expedição de 72 dias ao monte Everest.
<b>Tipo de Estudo</b>	Estudo prospetivo, experimental e quantitativo.

	Palavras-chave: <i>Acute hypoxic ventilatory response; Altitude adaptation; Chronic hypoxia; Climbers; Extreme altitude; NIRS.</i>
<b>Amostra e Colheita de Dados</b>	A amostra em estudo foi constituída por nove (N=9) alpinistas experientes (idade: 37±6 anos), avaliados durante a realização de um exercício de corrida em passadeira, com um ritmo e inclinação controlados, antes e após a expedição. Os parâmetros analisados incluíram a resposta ventilatória hipóxica aguda (RHVA), a tolerância à hipóxia de exercício, a SpO <sub>2</sub> , a oxigenação cerebral e a oxigenação muscular.
<b>Principais Resultados e Conclusões</b>	Observou-se que a tolerância à hipóxia de exercício (11:32 ± 3:57 vs. 16:30 ± 2:09 min, p<0.01) e a RVHA (1,25 ± 0,33 vs. 1,63 ± 0,38 L/min/SpO <sub>2</sub> , p<0.05) apresentava valores superiores no momento final, após a expedição. Quanto à SpO <sub>2</sub> e à oxigenação cerebral, verificou-se que a ocorrência de um decréscimo progressivo destes valores durante a hipóxia de exercício, em ambos os momentos de avaliação, apresentando, no entanto, valores mais elevados no exercício realizado no momento pós-expedição. Os valores de oxigenação muscular diminuíram progressivamente durante a hipóxia de exercício, de forma semelhante nos dois momentos de avaliação. Os resultados deste estudo sugerem que a adaptação à hipóxia hipobárica crónica, aumentou a tolerância hipóxica, a resposta ventilatória e a oxigenação cerebral; a oxigenação muscular não sofreu alterações significativas.
	7) Jacobs, R. A., Boushel, R., Wright-Paradis, C., et al. (2013). <b>Mitochondrial function in human skeletal muscle following high-altitude exposure.</b> <i>Experimental Physiology</i> , 98(1), 245–255.
<b>Finalidade do Estudo</b>	A evidência científica acerca da função mitocondrial do tecido muscular esquelético após a aclimação a elevada altitude apresenta algumas inconsistências, que podem dever-se a

	<p>avaliações de parâmetros distintos, isolados e estáticos, da função mitocondrial. O objetivo deste estudo é analisar o impacto da aclimação à hipóxia hipobárica na função mitocondrial, através de medições do controlo respiratório no músculo vasto lateral.</p>
<b>Tipo de Estudo</b>	<p>Estudo prospetivo, experimental e quantitativo.</p> <p>Palavras-chave: Não identificadas.</p>
<b>Amostra e Colheita de Dados</b>	<p>A amostra deste estudo foi constituída por dez (n=10) indivíduos nativos e residentes em baixa altitude. Foram obtidas biópsias de tecido muscular do músculo vasto lateral, em dois momentos distintos: antes e após um total de 9-11 dias de exposição a altitude superior a 4500 metros. Utilizou-se a técnica de respirometria de alta resolução para comparação da função da cadeia respiratória e da capacidade respiratória, nas amostras recolhidas.</p>
<b>Principais Resultados e Conclusões</b>	<p>A análise por respirometria revelou que, globalmente, a função mitocondrial não foi afetada. A exposição a elevada altitude não afetou a capacidade de oxidação lipídica ou a capacidade respiratória individualizada através do complexo I ou do complexo II. A função da cadeia respiratória manteve-se inalterada, porque nem o acoplamento nem o controlo respiratório foram alterados em resposta à exposição hipóxica. A aclimação à hipóxia hipobárica apresentou, no entanto, capacidade de limitar da fosforilação oxidativa máxima. Estes dados sugerem que a exposição a hipóxia hipobárica aguda (9-11 dias) não afeta significativamente as medidas integradas da capacidade funcional mitocondrial no músculo esquelético, apesar de limitarem a fosforilação oxidativa.</p>

<p>8) Levett, D. Z., Radford, E. J., Menassa, D. A., et al. (2012). <b>Acclimatization of skeletal muscle mitochondria to high-altitude hypoxia during an ascent of Everest. The FASEB Journal</b>, 26(4), 1431–1441.</p>	
<p><b>Finalidade do Estudo</b></p>	<p>Os indivíduos nativos de baixa altitude expostos à hipóxia hipobárica prolongada (e.g. expedições em altitude) apresentam uma diminuição da densidade mitocondrial muscular, no entanto, os mecanismos de transcrição subjacentes e a cronologia destas alterações são pouco compreendidos. Este estudo teve o objetivo de quantificar a expressão genética e proteica, em biópsias musculares de indivíduos nativos e residentes em baixa altitude, após exposição à hipóxia hipobárica.</p>
<p><b>Tipo de Estudo</b></p>	<p>Estudo prospetivo, experimental e quantitativo. Palavras-chave: <i>Metabolism; Energetics.</i></p>
<p><b>Amostra e Colheita de Dados</b></p>	<p>A amostra foi constituída por 198 voluntários saudáveis, nativos e residentes em baixa altitude. Foram colhidas amostras de tecido muscular esquelético do músculo vasto lateral a todos os participantes, primeiro em Londres (75 metros de altitude) e, posteriormente, no Everest Base Camp - Nepal (EBC-Nepal) a 5300 metros de altitude. Os parâmetros analisados incluíram a ultraestrutura, a expressão genética e proteica dos tecidos recolhidos.</p>
<p><b>Principais Resultados e Conclusões</b></p>	<p>Quanto à densidade mitocondrial, a exposição aguda (19 dias no EBC-Nepal) não causou alterações significativas, enquanto a exposição crónica (66 dias no EBC-Nepal) provocou um decréscimo da densidade mitocondrial (-21%) e das mitocôndrias subsarcolémicas (-73%) e intermiofibrilares (-14%). Quanto à expressão de HIF1<math>\alpha</math>, PGC1<math>\alpha</math> e da enzima citrato-sintetase, a exposição aguda não causou alterações significativas, enquanto a</p>

	<p>exposição crónica provocou um decréscimo da expressão de PGC1<math>\alpha</math> (-18%) e da enzima citrato-sintetase (-35%), consistente com a diminuição da densidade mitocondrial, sugerindo uma redução da regulação da biogénese mitocondrial. A exposição hipóxica crónica provocou, ainda, uma diminuição significativa da expressão dos complexos I e IV da cadeia de transporte de eletrões. Assim, os resultados deste estudo sugerem que, durante a hipóxia aguda, as mitocôndrias parecem estar protegidas do stress oxidativo. No entanto, na sequência de uma exposição sustentada, a biogénese mitocondrial é significativamente afetada.</p>
<p>9) Doria, C., Toniolo, L., Verratti, V., et al. (2011). <b>Improved VO<sub>2</sub> uptake kinetics and shift in muscle fiber type in high-altitude trekkers.</b> Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985), 111(6), 1597–1605.</p>	
<p><b>Finalidade do Estudo</b></p>	<p>O objetivo deste estudo é investigar o efeito da hipóxia prolongada no fornecimento de oxigénio central (i.e. cardiovascular) e nos determinantes periféricos (i.e., consumo de O<sub>2</sub>) do metabolismo oxidativo, em resposta ao exercício físico em humanos.</p>
<p><b>Tipo de Estudo</b></p>	<p>Estudo prospetivo, experimental e quantitativo.  Palavras-chave: <i>Hypobaric hypoxia; Oxygen consumption kinetics; Single fiber mechanics.</i></p>
<p><b>Amostra e Colheita de Dados</b></p>	<p>A amostra do estudo foi constituída por sete (n=7) montanhistas, do sexo masculino. Os participantes no estudo foram submetidos a um teste anaeróbico de Wingate, antes e depois de uma expedição aos Himalaias, com a duração de 43 dias, incluindo 23 dias de permanência em altitude superior a 5000 metros. Foram avaliados parâmetros antropométricos e metabólicos individuais e</p>

	amostras de tecido muscular colhidas por biópsia do músculo vasto lateral.
<p><b>Principais Resultados e Conclusões</b></p>	<p>Relativamente aos parâmetros antropométricos, verificou-se uma diminuição significativa do peso corporal e da percentagem de massa gorda, enquanto a percentagem de massa magra se manteve inalterada, após a exposição hipóxica. Inversamente, verificou-se um aumento significativo da área de secção transversal dos músculos da coxa, após a exposição hipóxica. Quanto aos parâmetros metabólicos, verificou-se que, durante o teste Wingate, os valores de potencia máxima, potência média e a concentração sérica de lactato apresentaram um decréscimo significativo, no período pós-exposição hipóxica. Inversamente, a contração voluntária máxima não apresentou alterações significativas entre o período pré e pós-exposição. Relativamente aos valores absolutos de VO<sub>2</sub>max, determinados antes e após a expedição, não foram observadas diferenças significativas, contudo, quando ajustados ao índice de massa corporal, observou-se um incremento significativo no período pós-exposição hipóxica. O tempo médio de resposta da cinética do VO<sub>2</sub>max, no início do exercício, foi significativamente reduzido de 53,8 s ± 10,9 para 39,8 s ± 10,9 (P &lt; 0,05). Da análise da distribuição de fibras musculares, após a expedição, verificou-se um incremento da expressão de isoformas lentas (34,7% vs. 52,2%) e um decréscimo das isoformas rápidas e intermédias (31.9% vs. 19.6%), o que sugere que ocorreu transição do tipo de fibras. Finalmente, quantificou-se, através de densitometria, a presença de TOM20, uma proteína mitocondrial, antes e após a expedição, verificando-se um incremento significativo da mesma, o que sugere um aumento da atividade mitocondrial.</p>

	Assim, os resultados deste estudo indicam que a adaptação à hipóxia crónica provoca uma transição rápida e lenta de fibras musculares, resultando numa ativação mais rápida do metabolismo oxidativo mitocondrial.
10) Holm, L., Haslund, M. L., Robach, P., et al. (2010). <b>Skeletal muscle myofibrillar and sarcoplasmic protein synthesis rates are affected differently by altitude-induced hypoxia in native lowlanders.</b> PloS One, 5(12), e15606.	
<b>Finalidade do Estudo</b>	O objetivo deste estudo consistiu em analisar os mecanismos que promovem a atrofia do músculo esquelética quando submetido a hipóxia hipobárica, bem como a sua possível relação com a diminuição da síntese proteica.
<b>Tipo de Estudo</b>	Estudo prospetivo, experimental e quantitativo. Palavras-chave: Não identificadas.
<b>Amostra e Colheita de Dados</b>	A amostra foi constituída por nove (n=9) indivíduos masculinos, saudáveis, avaliados em dois momentos distintos: ao nível do mar e, posteriormente, a elevada altitude (4559 m), após 10 dias de aclimação. Os níveis de atividade física e a ingestão de alimentos foram controlados para evitar fatores de confundimento. Foram recolhidas amostras de sangue e de ar expirado, a cada hora, durante 4 horas, e biópsias musculares do músculo vasto lateral obtidas na 1. <sup>a</sup> e 4. <sup>a</sup> horas.
<b>Principais Resultados e Conclusões</b>	A taxa de síntese proteica miofibrilar aumentou significativamente, após a aclimação à altitude ( $0,041 \pm 0,018$ vs. $0,080 \pm 0,018$ %/h). Contudo, a taxa de síntese proteica sarcoplásmica não apresentou diferenças significativas ( $0,052 \pm 0,019$ vs. $0,000 \pm 0,010$ %/h). A cinética da proteína corporal total observada apresentou incrementos significativos, nomeadamente ao nível da taxa de degradação ( $2,51 \pm 0,21$ vs. $2,73 \pm 0,13$

	<p>μmol/kg/min) e da taxa de síntese (<math>2,24 \pm 0,20</math> vs. <math>2,43 \pm 0,13</math> μmol/kg/min), após aclimação.</p> <p>Os resultados deste estudo sugerem que todo o fluxo de aminoácidos corporal sofre um incremento, em condições de hipóxia, devido a uma elevada taxa de turnover proteico. A síntese proteica miofibrilar do tecido muscular esquelético aumentou após a exposição hipóxica, enquanto a síntese proteica sarcoplásmica não foi afetada. Estas respostas específicas podem conduzir a uma adaptação divergente ao longo da exposição prolongada.</p>
<p>11) van Hall, G., Lundby, C., Araoz, M., et al. (2009). <b>The lactate paradox revisited in lowlanders during acclimatization to 4100 m and in high-altitude natives.</b> The Journal of Physiology, 587(Pt 5), 1117–1129.</p>	
<p><b>Finalidade do Estudo</b></p>	<p>A hipóxia crónica tem sido associada a uma aproximação entre a produção e a utilização de ATP, relacionada com a disponibilidade de piruvato e a sua utilização na respiração mitocondrial, no músculo esquelético humano, tanto em indivíduos nativos de elevada altitude (HAN), como em residentes de baixa altitude aclimatizados à altitude (LN). e alta altitude (HAN). Este mecanismo deverá resultar numa menor produção de lactato durante o exercício, apesar da hipoxémia, sendo o objetivo deste trabalho testar essa hipótese.</p>
<p><b>Tipo de Estudo</b></p>	<p>Estudo prospetivo, experimental e quantitativo.</p> <p>Palavras-chave: Não identificadas.</p>
<p><b>Amostra e Colheita de Dados</b></p>	<p>Para testar esta hipótese, 6 (seis) indivíduos LN (22-31 anos) foram estudados durante um aquecimento de 15 min seguido de um exercício incremental de bicicleta até à exaustão, ao nível do mar, durante exposição a hipóxia aguda e após 2 e 8 semanas a 4100</p>

	metros de altitude (El Alto, Bolívia). Adicionalmente, 8 (oito) indivíduos HAN (26-37 anos) foram estudados com um protocolo de exercício semelhante em altitude.
<b>Principais Resultados e Conclusões</b>	<p>A libertação de lactato no membro inferior e as concentrações arterial e muscular de lactato permaneceram aumentadas elevadas durante o exercício nos indivíduos LN, sob hipóxia aguda, permanecendo aumentadas durante o período de aclimatização. Os indivíduos HAN apresentaram valores semelhantes, contudo, no momento de exaustão, o seu teor de lactato muscular, aDP e o conteúdo de IMP e cr/PCr foram mais elevados do que em indivíduos LN.</p> <p>Em conclusão, os residentes ao nível do mar, no decurso da aclimatização à altitude não apresentaram uma redução da capacidade muscular de produção de lactato, não corroborando a hipótese colocada inicialmente. Os indivíduos nativos de elevada altitude (Andes) apresentam uma produção de energia anaeróbia mais elevada do que os residentes ao nível do mar, após 8 semanas de aclimatização, o que se reflete por uma acumulação de lactato muscular aumentada.</p>
	12) Mizuno, M., Savard, G. K., Areskog, N.-H., et al. (2008). <b>Skeletal muscle adaptations to prolonged exposure to extreme altitude: a role of physical activity?</b> High Altitude Medicine & Biology, 9(4), 311–317.
<b>Finalidade do Estudo</b>	O objetivo deste estudo foi investigar as adaptações musculares esqueléticas a altitudes elevadas e sua possível relação com os níveis de atividade física.
<b>Tipo de Estudo</b>	<p>Estudo prospetivo, experimental e quantitativo.</p> <p>Palavras-chave: Altitude hypoxia, Morphology, Buffer, Enzyme.</p>

<p><b>Amostra e Colheita de Dados</b></p>	<p>Foram obtidas biópsias de tecido muscular a partir dos músculos quadríceps femoral e músculo bíceps braquial, em 15 indivíduos masculinos, dos quais 7 praticavam atividade física regular (ativos) e 8 não praticavam atividade física regular (sedentários). As amostras foram obtidas ao nível do mar e após 75 dias de exposição à hipóxia hipobárica a altitude superior a 5250 metros.</p>
<p><b>Principais Resultados e Conclusões</b></p>	<p>O tamanho das fibras musculares diminuiu cerca de 15% em ambos os tecidos musculares e em ambos os grupos de indivíduos. Em ambos os tecidos musculares, o número médio de capilares foi de 2,1-2,2 capilares/fibra, antes e após a exposição. Devido à diminuição do tamanho das fibras musculares, o número médio de capilares por área muscular aumentou em todos os indivíduos (de 320 para 405 capilares/mm<sup>2</sup>), não apresentando diferenças significativas entre os dois grupos. As duas enzimas selecionadas para analisar a capacidade mitocondrial, a citrato sintetase (CS) e 3-hidroxi-CoA-desidrogenase (HAD), não sofreram alterações significativas com a exposição à altitude: CS: 28,7 (20,7-37,8) vs. 27,8 (23,8-29,4); HAD: 35,2 (20,3-43,1) vs. 30,6 (20,7-39,7) micromol/min/g, pré- e pós-exposição à altitude, respetivamente. A capacidade do tampão muscular aumentou em ambos os músculos: quadríceps femoral (220 vs. 232) e bíceps braquial (233 vs. 253) após o período de aclimação.</p> <p>Em conclusão, a área média das fibras musculares diminuiu em resposta à exposição à altitude, independentemente da atividade física, o que, por sua vez, devido à relação capilar/fibra inalterada, levou a um aumento do número de capilares por unidade de área muscular. A atividade enzimática muscular não foi afetada pela exposição à altitude em ambos os grupos, enquanto a capacidade do tampão muscular foi aumentada.</p>

<p>13) Lundby, Carsten, Sander, M., et al. (2006). <b>Maximal exercise and muscle oxygen extraction in acclimatizing lowlanders and high altitude natives.</b> The Journal of Physiology, 573(Pt 2), 535–547.</p>	
<p><b>Finalidade do Estudo</b></p>	<p>A relação entre o teor de oxigénio arterial e a capacidade de absorção máxima de oxigénio (<math>VO_2\text{max}</math>) em determinado indivíduo, ao nível do mar, diminui com a aclimatização à altitude, sendo este acontecimento, frequentemente, explicado pela deficiente capacidade de extração muscular <math>O_2</math> em condições de hipóxia crónica. O objetivo deste estudo é analisar esse fenómeno.</p>
<p><b>Tipo de Estudo</b></p>	<p>Estudo prospetivo, experimental e quantitativo. Palavras-chave: Não identificadas.</p>
<p><b>Amostra e Colheita de Dados</b></p>	<p>Foram estudados 6 (seis) indivíduos residentes a baixa altitude, durante o exercício máximo ao nível do mar (NH) e expostos à altitude superior a 4100 metros (HH). A avaliação foi repetida, posteriormente, após 2 e 8 semanas de exposição de permanência em altitude, onde foram também avaliados 8 (oito) indivíduos nativos, residentes em elevada altitude.</p>
<p><b>Principais Resultados e Conclusões</b></p>	<p>A capacidade fracionada de extração muscular de <math>O_2</math>, em exercício máximo, foi <math>90,0 \pm 1,0\%</math> nos residentes em baixa altitude, ao nível do mar, permanecendo em valores semelhantes em todas as situações testadas. Por outro lado, capacidade fracionada de extração muscular de <math>O_2</math>, nos nativos de elevada altitude, foi <math>83,2 \pm 2,8\%</math>, permanecendo inalterada com a indução de normóxia. A condutância capilar de <math>O_2</math> no membro inferior, uma medida da capacidade de difusão de oxigénio, apresentou um decréscimo nos indivíduos residentes a baixa altitude, após 8 semanas de aclimatização, mas permaneceu superior ao valor observado nos nativos de elevada altitude. Contudo, após</p>

	<p>efetuada a correção da condutância de oxigênio em relação à redução observada no fluxo de sangue máximo no membro inferior após aclimatização, este efeito diminuiu. Ao calcular o hipotético <math>VO_2\text{max}</math> em altitude usando a condutância de <math>O_2</math> ou os valores de fluxo sanguíneo dos tecidos musculares analisados ao nível do mar, verifica-se que o <math>VO_2\text{max}</math> estimado é semelhante ao valor observado ao nível do mar.</p> <p>Em resumo, este estudo mostra que com a adaptação do músculo esquelético à altitude, a condutância de <math>O_2</math> capilar do músculo esquelético diminui nos residentes a baixa altitude, até valores semelhantes aos observados em nativos de altitude, sendo este fenómeno resultado de uma diminuição do pico de fluxo sanguíneo. Ao calcular o hipotético <math>VO_2\text{max}</math> em altitude usando a condutância de <math>O_2</math> ou os valores de fluxo sanguíneo dos tecidos musculares analisados ao nível do mar, verifica-se que o <math>VO_2\text{max}</math> estimado é semelhante ao valor observado ao nível do mar, o que sugere que os principais determinantes para o <math>VO_2\text{max}</math> não aumentar com a aclimatização são a redução do fluxo sanguíneo e da condutância de <math>O_2</math>.</p>
<p>14) Lundby, Carsten, Pilegaard, H., Andersen, J. L., et al. (2004). <b>Acclimatization to 4100 m does not change capillary density or mRNA expression of potential angiogenesis regulatory factors in human skeletal muscle.</b> The Journal of Experimental Biology, 207(Pt 22), 3865–3871.</p>	
<p><b>Finalidade do Estudo</b></p>	<p>O aumento da densidade capilar do músculo esquelético tem sido postulado como um mecanismo de adaptação à exposição hipóxica crónica. Contudo, a evidência científica que resulta de estudos em animais e humanos é, ainda, conflituosa e escassa. A angiogénese depende de fatores de crescimento endotelial, tais como o VEGF, gene-alvo para o HIF-1. Este estudo coloca a hipótese de que a exposição prolongada a elevada altitude possa</p>

	<p>aumentar a densidade capilar muscular e que isso pode ser explicado por uma expressão HIF-1<math>\alpha</math> aumentada, induzindo um aumento da expressão VEGF.</p>
<p><b>Tipo de Estudo</b></p>	<p>Estudo prospectivo, experimental e quantitativo.</p> <p>Palavras-chave: <i>Transcription, Skeletal muscle, Capillary density, Hypoxia, HIF-1, VEGF.</i></p>
<p><b>Amostra e Colheita de Dados</b></p>	<p>Foram quantificados os níveis de mRNA e a densidade capilar, em biópsias musculares do músculo vasto lateral de residentes do nível do mar (SLR; N=8) antes e depois de 2 e 8 semanas de exposição a 4100 metros de altitude e em nativos bolivianos de elevada altitude expostos a aproximadamente 4100 m de altitude (HAN; N=7).</p>
<p><b>Principais Resultados e Conclusões</b></p>	<p>A expressão de mRNA HIF-1<math>\alpha</math> e VEGF não sofreu alterações com a exposição à hipóxia prolongada nos indivíduos do grupo SLR, tendo ambos os genes sido expressos de forma semelhante nos dois grupos avaliados. Nos indivíduos do grupo SLR, a massa corporal, a área média da fibra muscular e a relação capilar/fibra muscular permaneceram inalteradas durante a aclimatização. A relação capilar/fibra muscular observada foi inferior nos indivíduos do grupo HAN comparativamente aos do grupo SLR (2,4+/-0,1 vs. 3,6+/-0,2; P&lt;0,05). Em conclusão, a expressão de mRNA VEGF do músculo esquelético humano e a densidade capilar não foram significativamente afetadas após 8 semanas de exposição a altitudes elevadas e não sofrem alterações em nativos de alta altitude, em comparação com os residentes ao nível do mar.</p>
<p>15) Gelfi, C., De Palma, S., Ripamonti, M., et al. (2004). <b>New aspects of altitude adaptation in Tibetans: a proteomic approach.</b> FASEB Journal: Official</p>	

Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 18(3), 612–614.	
<b>Finalidade do Estudo</b>	Uma estadia prolongada acima de 5500 metros de altitude induz a deterioração muscular e a acumulação de lipofuscina em indivíduos caucasianos, provavelmente devido à sobreprodução de espécies reativas de oxigénio (ROS). Por outro lado, os indivíduos da população Sherpa, que vive em elevada altitude, tem danos musculares muito inferiores, sendo colocada a hipótese que os nativos dos Himalaias possuem mecanismos intrínsecos de proteção contra o stress oxidativo. O objetivo deste estudo é analisar essa hipótese.
<b>Tipo de Estudo</b>	Estudo prospetivo, experimental e quantitativo. Palavras-chave: Muscle, Two-dimensional gel electrophoresis, Hypoxia, Glutathione-S-transferase, Myoglobin.
<b>Amostra e Colheita de Dados</b>	Esta possibilidade foi investigada comparando os proteomas musculares de nativos tibetanos que residem permanentemente em elevada altitude, tibetanos de segunda geração que residem a baixa altitude e um grupo de controlo constituído por nepaleses que residem permanentemente a baixa altitude, utilizando eletroforese de gel 2D e espectrometria de massa.
<b>Principais Resultados e Conclusões</b>	Sete proteínas reguladas de forma diferenciada foram observadas: glutathione-S-transferase P1-1, que apresentava uma expressão 380% e 50% superior nos indivíduos tibetanos residentes em elevada altitude e baixa altitude, respetivamente; Delta2-enoil-CoA-hidratase, que apresentava uma expressão aumentada em ambos os grupos; gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase e lactato desidrogenase, que apresentava uma expressão ligeiramente reduzida no grupo de indivíduos tibetanos residentes em elevada altitude; fosfoglicerato mutase, que apresentava uma expressão

	<p>50% superior nos nativos tibetanos; NADH-ubiquinona oxidoreductase, que apresentava um aumento de expressão ligeiro nos indivíduos tibetanos residentes em elevada altitude; e mioglobina, que apresentava uma expressão aumentada em ambos os grupos de indivíduos tibetanos. Os tibetanos residentes em elevada altitude e, em menor medida, aqueles que nascem e vivem a baixa altitude, estão protegidos contra o stress oxidativo através de adaptações metabólicas específicas.</p>
<p>16) Juel, C., Lundby, C., Sander, M., et al. (2003). <b>Human skeletal muscle and erythrocyte proteins involved in acid-base homeostasis: adaptations to chronic hypoxia.</b> The Journal of Physiology, 548(Pt 2), 639–648.</p>	
<p><b>Finalidade do Estudo</b></p>	<p>A hipóxia crónica é acompanhada por alterações do equilíbrio ácido-base no sangue e no músculo esquelético. Neste artigo analisa-se a hipótese de que os mecanismos subjacentes incluem alterações da expressão proteica dos sistemas de transporte e das enzimas envolvidas nos de lactato, HCO<sub>3</sub> e H<sup>+</sup>, no músculo esquelético e nos eritrócitos.</p>
<p><b>Tipo de Estudo</b></p>	<p>Estudo prospetivo, experimental e quantitativo.</p> <p>Palavras-chave: Não identificadas.</p>
<p><b>Amostra e Colheita de Dados</b></p>	<p>Foram obtidas amostras de tecido muscular e de eritrócitos de 8 (oito) residentes e baixa altitude, ao nível do mar e após 2 e 8 semanas a 4100 metros de altitude (Bolívia). Estas amostras foram comparadas com as amostras de 8 (oito) nativos da Bolívia. O imunoensaio foi o método utilizado para a quantificação da expressão proteica dos sistemas de transporte e das enzimas envolvidas.</p>

<p><b>Principais Resultados e Conclusões</b></p>	<p>Nas membranas musculares não foram observadas alterações na distribuição dos tipos de fibra, nas isoformas da lactato desidrogenase, nas subunidades de bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, nem nos co-transportadores de lactato-H<sup>+</sup> MCT1 e MCT4. A proteína permutadora Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> NHE1 apresentou uma elevação de 39 % nos nativos em comparação com os indivíduos residentes em baixa altitude. A densidade de co-transportador Na<sup>+</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> muscular observada aumentou 47% e 69%, após 2 e 8 semanas em altitude, respetivamente. A anidrase carbónica ligada à membrana, no músculo esquelético, aumentou 39 % nos indivíduos residentes em baixa altitude. A anidrase carbónica citosólica no músculo e nos eritrócitos permaneceu inalterada. O co-transportador lactato-H<sup>+</sup> MCT1, nos eritrócitos, aumentou 230-405% nos indivíduos residentes em baixa altitude, sendo 324% superior nos nativos de elevada altitude.</p> <p>Em conclusão, a hipóxia crónica induz mudanças significativas nas proteínas envolvidas no equilíbrio ácido-base, ao nível dos eritrócitos, enquanto as alterações observadas ao nível muscular são mais ligeiras. O conjunto de alterações observadas sugere que a hipóxia induz um aumento do fluxo de lactato, hco<sub>3</sub> e h<sup>+</sup>, do músculo para o sangue e do sangue para os eritrócitos.</p>
<p>17) Ruggiero, L., Hoiland, R. L., Hansen, A. B., et al. (2020). <b>High-Altitude Acclimatization Improves Recovery from Muscle Fatigue</b>. <i>Medicine &amp; Science in Sports &amp; Exercise</i>, 52(1), 161–169.</p>	
<p><b>Finalidade do Estudo</b></p>	<p>O objetivo deste estudo é analisar o efeito da aclimatização à elevada altitude na fadiga muscular periférica, comparativamente ao nível do mar e à hipóxia aguda.</p>
<p><b>Tipo de Estudo</b></p>	<p>Estudo prospetivo, experimental e quantitativo.</p>

	Palavras-chave: Electrical stimulation, High altitude, Muscle contractility, Peripheral fatigue.
<b>Amostra e Colheita de Dados</b>	Foram efetuadas estimulações elétricas sucessivas no músculo quadríceps da perna dominante até atingir a exaustão, em 12 participantes, ao nível do mar, em hipóxia aguda (por câmara) e em hipóxia crónica (5050 metros, 5-9 dias). A força máxima inicial foi de aproximadamente 30% da força voluntária máxima. A recuperação foi avaliada por treinos individuais aos 1, 2 e 3 minutos pós-protocolo. A oxigenação do tecido muscular do reto femoral foi registada por espectroscopia infravermelha.
<b>Principais Resultados e Conclusões</b>	<p>No final do protocolo de fadiga muscular, a diminuição da taxa de força muscular máxima e da taxa de desenvolvimento de força e da taxa de relaxamento foram superiores durante a exposição à hipóxia aguda (51%, 53% e 64%, respetivamente), comparativamente ao nível do mar (43%, 43% e 52%) e à hipóxia crónica (38%, 35%, e 48%). As taxas de força muscular máxima e de desenvolvimento de força apresentaram uma recuperação mais rápida em hipóxia crónica, comparativamente ao nível do mar e à hipóxia aguda. A oxigenação tecidual não apresentou alterações significativas, nas diversas condições, em fadiga ou recuperação.</p> <p>As adaptações musculares que ocorrem em hipóxia crónica, independentemente de outras adaptações, influenciam positivamente a contratilidade muscular durante e após contrações repetidas em elevada altitude.</p>
18) Śliwicka, E., Cisoń, T., Kasprzak, Z., et al. (2017). <b>Serum irisin and myostatin levels after 2 weeks of high-altitude climbing.</b> PloS One, 12(7), e0181259.	
<b>Finalidade do Estudo</b>	A exposição à hipóxia de altitude provoca alterações adaptativas fisiológicas e metabólicas que perturbam a homeostase. As alterações no músculo esquelético relacionadas com a hipóxia

	<p>afetam os mecanismos energéticos e de regeneração. O equilíbrio entre a síntese proteica e o catabolismo, no músculo esquelético, é regulado por várias moléculas tais como a miostatina, as citocinas, a vitamina D (25-OHD) e a irisina. Este estudo investiga as alterações nos níveis de miostatina e irisina em alpinistas, após 2 semanas de expedição a elevada altitude, e sua associação com os níveis de 25-OHD e índices de processos inflamatórios.</p>
<b>Tipo de Estudo</b>	<p>Estudo prospetivo, experimental e quantitativo.</p> <p>Palavras-chave: Não identificadas.</p>
<b>Amostra e Colheita de Dados</b>	<p>Este estudo foi realizado em 8 (oito) indivíduos, género masculino, com idades compreendidas entre os 23 e os 31 anos, que participaram numa expedição de alpinismo de duas semanas, nos Alpes. A avaliação da composição corporal e das concentrações séricas de irisina, miostatina, 25-OHD, interleucina-6, mioglobina, proteína C-reativa de alta sensibilidade, osteoprotegerina e ativador solúvel de alta sensibilidade do ligando NF-<math>\kappa</math>B (sRANKL) foram realizadas antes e depois da expedição.</p>
<b>Principais Resultados e Conclusões</b>	<p>A exposição de duas semanas à hipóxia hipobárica causou uma diminuição significativa da massa corporal, no índice de massa corporal (IMC) e, também, dos níveis de irisina e de 25-OHD. Por outro lado, registaram-se aumentos significativos nos níveis de mioglobina, proteína C-reativa de alta sensibilidade, interleucina-6 e osteoprotegerina.</p> <p>As correlações observadas entre os níveis de irisina e de 25-OHD, bem como entre os níveis de miostatina e os marcadores inflamatórios e a razão OPG/RANKL indicam que estas citocinas musculares podem estar envolvidas nos processos energéticos e de regeneração do músculo esquelético em resposta à exposição de duas semanas à hipóxia hipobárica.</p>

## 5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os estudos acerca do efeito da hipóxia hipobárica no tecido muscular esquelético são, geralmente, heterogêneos. As diferentes circunstâncias em que são realizados, como por exemplo o tempo de exposição à altitude, os diferentes níveis de altitude e/ou índices de atividade física da população em estudo, mas também a utilização de diversas metodologias experimentais contribuem para essa heterogeneidade.

De acordo com a análise das evidências encontradas, no sentido de melhorar a compreensão acerca deste fenômeno, a discussão dos resultados será organizada da seguinte forma. Em primeiro lugar, serão abordadas as alterações morfológicas e da síntese proteica do tecido muscular esquelético, de seguida, os mecanismos angiadaptativos do tecido muscular esquelético e, finalmente, as alterações metabólicas observadas no tecido muscular esquelético associadas à exposição hipóxica.

A exposição aguda ou crónica à hipóxia hipobárica e a aclimação à altitude originam alterações morfológicas e da síntese proteica do tecido muscular esquelético, estando os mecanismos fisiológicos responsáveis por essas alterações ainda por esclarecer (Macdonald et al., 2009).

A limitada disponibilidade de alimentos durante as expedições a elevada altitude, sob condições austeras e que exigem um consumo energético superior (e.g., orografia do terreno, transporte do equipamento e reduzida disponibilidade de oxigénio), é considerada um dos mecanismos responsáveis. Contudo, alterações da massa corporal têm sido documentadas durante períodos de exposição hipóxica, mesmo em pessoas com ingestão calórica livre (Boyer & Blume, 1984; Butterfield, 1999; Kayser et al., 1992; Rose et al., 1988). Além disso, vários estudos demonstraram que a exposição à hipóxia hipobárica induz alterações significativas da síntese proteica e dos tipos de fibras musculares predominantes (H Hoppeler et al., 1990; MacDougall et al., 1991; Mizuno et al., 2008).

A este propósito, num estudo realizado em alpinistas submetidos a hipóxia hipobárica crónica, Doria et al. (2011) verificaram que a expressão de isoformas lentas de subunidades pesadas e leves de miosina aumentou, enquanto a das isoformas rápidas diminuiu após a exposição hipóxica e, adicionalmente, a velocidade de encurtamento das fibras diminuiu significativamente. Os resultados deste estudo demonstraram que a adaptação à hipóxia crónica provocou uma transição no tipo de fibras musculares que permite uma ativação mais eficiente do metabolismo oxidativo mitocondrial (Doria et al., 2011).

Num estudo anterior, Mizuno et al. (2008) investigaram as adaptações musculares esqueléticas à hipóxia hipobárica crónica, em dois grupos de indivíduos: sedentários e ativos, após 75 dias de exposição hipóxica. Os autores observaram que a exposição hipóxica determinou a redução do tamanho das fibras musculares, em ambos os grupos, independentemente da atividade física (Mizuno et al., 2008).

Quanto à exposição hipóxica aguda, de curta duração, Holm et al. (2010) analisaram a relação entre a síntese proteica e a exposição hipóxica a elevada altitude (4559 m), durante 10 dias. Os autores observaram que, após este período de aclimação, a taxa de síntese proteica miofibrilar duplicou e cinética proteica também foi afetada, sendo que a taxa de degradação e a taxa de síntese proteica apresentaram incrementos semelhantes, nos indivíduos analisados. Os resultados deste estudo sugerem que a exposição hipóxica aguda determina um aumento do fluxo de aminoácidos e uma elevada taxa de turnover proteico (Holm et al., 2010).

O equilíbrio entre a síntese proteica e o catabolismo, no músculo esquelético, é regulado por várias moléculas tais como a miostatina, as citocinas, a vitamina D (25-OHD) e a irisina. Recentemente, Śliwicka et al. (2017) estudaram o impacto da hipóxia hipobárica nos níveis observados destas moléculas e a sua associação com as adaptações do tecido muscular. Os resultados deste estudo demonstraram que a exposição à hipóxia hipobárica causa uma diminuição significativa da massa corporal, do índice de massa corporal e, também, dos níveis de irisina e de 25-OHD. Adicionalmente, observaram-se aumentos significativos nos níveis de mioglobina, proteína C-reactiva de alta sensibilidade, interleucina-6 e osteoprotegerina. Os autores sugerem que as correlações observadas entre os níveis de irisina e de 25-OHD, bem como entre os níveis de

miostatina e os marcadores inflamatórios e a razão OPG/RANKL indicam que estas citocinas musculares podem estar envolvidas nos processos energéticos e de regeneração do músculo esquelético em resposta à exposição de duas semanas à hipóxia hipobárica (Śliwicka et al., 2017).

A investigação científica sugere ainda que a exposição hipóxica influencia as propriedades contráteis e a fadiga do tecido muscular esquelético.

Um grupo de investigadores (Morales-Artacho et al., 2015) estudou o impacto da exposição à hipóxia hipobárica na função contrátil muscular, através de tensiomiografia (TMG). Dos resultados da investigação, destaca-se a observação de que o deslocamento radial máximo dos grupos musculares analisados diminuiu significativamente, ao contrário do tempo de contração, tempo de reação e tempo de relaxamento, que apresentaram incrementos significativos, durante a exposição hipóxica. Contudo, estes incrementos não foram observados em todos os grupos musculares analisados. O principal resultado deste estudo é a observação de alterações nas propriedades contracteis musculares em condições de hipóxia hipobárica, através da TMG (Morales-Artacho et al., 2015).

Quanto à fadiga do tecido muscular esquelético, Ruggiero et al. (2020) estudaram o efeito da aclimação à elevada altitude na fadiga muscular periférica, aplicando um protocolo de treino semelhante, a um grupo de 12 indivíduos, em diferentes condições ambientais: ao nível do mar, em hipóxia aguda artificial (por câmara) e em hipóxia hipobárica (> 5000 metros de altitude). Os autores observaram que, no final do protocolo de treino, a diminuição observada da taxa de força muscular máxima, taxa de desenvolvimento de força e taxa de relaxamento foi superior durante a exposição à hipóxia aguda artificial, comparativamente ao nível do mar e à hipóxia crónica. Por outro lado, a taxa de força muscular máxima e a taxa de desenvolvimento de força apresentaram uma recuperação mais rápida em ambiente de hipóxia hipobárica, comparativamente ao nível do mar e à hipóxia aguda artificial. A oxigenação tecidual não apresentou alterações significativas, entre as diversas condições ambientais comparativas. Assim, os autores concluem que as adaptações musculares que ocorrem em hipóxia hipobárica influenciam positivamente a contratilidade muscular durante e após contrações repetidas em elevada altitude (Ruggiero et al., 2020).

Outro aspeto importante, frequentemente analisado na literatura, reside nas diferentes adaptações à hipóxia hipobárica observadas em populações com características distintas, nomeadamente a comparação dos efeitos da exposição à hipóxia hipobárica entre populações migrantes ou nativas de baixa altitude e populações nativas de elevada altitude.

Ruggiero & Mc Neil (2019) compararam a fadiga neuromuscular entre indivíduos nativos de baixa altitude e indivíduos da população Sherpa, antes e após a realização de um protocolo de treino, sob exposição a hipóxia hipobárica. Entre os resultados do estudo, verificou-se que a contração voluntária máxima (CVM) e a ativação cortical voluntária (cVA) pré-fadiga foram significativamente maiores nos nativos de baixa altitude, enquanto no período pós-fadiga, a CVM e a cVA decresceram nos dois grupos, de forma semelhante. Durante a intervenção, a área do potencial motor evocado aumentou significativamente e de forma mais célere nos nativos de baixa altitude. Adicionalmente, índice de oxigenação tecidual e a hemoglobina total aumentaram exclusivamente nos nativos de baixa altitude, não se observando alterações a este nível nos indivíduos da população Sherpa. Os autores concluíram que, apesar de não se observarem alterações significativas dos parâmetros analisados entre os dois grupos, verificou-se que os indivíduos da população Sherpa sofreram menores alterações comparativamente aos indivíduos nativos de baixa altitude, demonstrando uma superior capacidade de manutenção da homeostasia sob condições de hipóxia (Ruggiero & McNeil, 2019).

Um grupo de investigadores analisou o impacto da aclimação à elevada altitude na ativação simpática neuromuscular em indivíduos residentes em baixa altitude e indivíduos bolivianos - nativos de elevada altitude (Lundby et al., 2018). Os resultados deste estudo demonstraram que a exposição hipóxica causou incrementos significativos da pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e da atividade simpática neuromuscular (MSNA), em ambos os grupos. Contudo, a MSNA apresentou valores significativamente mais elevados no grupo de indivíduos nativos de elevada altitude, o que sugere uma ativação simpática mantida ao longo da vida, nestes indivíduos (Lundby et al., 2018).

Em seguida analisamos a evidência científica relacionada com os mecanismos angiadaptativos do tecido muscular esquelético à hipóxia hipobárica.

Sabemos que a capilarização do tecido muscular pode variar em resposta a várias condições ambientais, fisiológicas e patológicas, estando descritos na literatura incrementos da densidade capilar muscular em indivíduos expostos à hipóxia de altitude ou hipóxia hipobárica (Hudlicka, 2011; Lemieux & Birot, 2021).

A adaptação angiogénica do tecido muscular esquelético é alcançada através de processos complexos e dinâmicos de formação capilar, estabilização ou regressão em resposta a condições fisiológicas ou patológicas, agudas e crónicas (Egginton & Birot, 2014).

Mizuno et al. (2008) analisaram as adaptações musculares esqueléticas à hipóxia hipobárica crónica, em dois grupos de indivíduos: sedentários e ativos, após 75 dias de exposição hipóxica. Os autores observaram que a exposição hipóxica determinou a redução do tamanho das fibras musculares, mas também do ratio capilar/fibra em ambos os grupos. Contudo, devido à diminuição do tamanho das fibras musculares, o número médio de capilares por área muscular aumentou em todos os indivíduos. Os autores concluíram que, apesar da redução do ratio capilar/fibra, a diminuição da área média das fibras musculares, em resposta à exposição à altitude, traduziu-se no aumento da densidade capilar (Mizuno et al., 2008).

Alguns estudos demonstraram que a relação entre o teor de oxigénio arterial e a capacidade de absorção máxima de oxigénio ( $VO_2\text{max}$ ) em determinado indivíduo, diminui com a aclimação à altitude, sendo este acontecimento aparentemente causado pela deficiente capacidade de extração muscular de  $O_2$  em condições de hipóxia crónica.

Lundby et al. (2006) analisaram a capacidade de extração muscular de  $O_2$  e a condutância capilar de  $O_2$ , em condições de hipóxia. Os investigadores avaliaram dois grupos de indivíduos: residentes a baixa altitude e nativos de elevada altitude, durante um exercício de intensidade máxima em dois momentos, ao nível do mar (normóxia) e sob exposição a altitude superior a 4100 metros (hipóxia), antes e após oito semanas de aclimação. Os resultados deste estudo demonstraram que a capacidade de extração muscular de  $O_2$  é inferior nos indivíduos nativos de elevada altitude comparativamente aos indivíduos residentes em baixa altitude, após aclimação a altitude semelhante àquela em que residem os indivíduos nativos. Adicionalmente, verificou-se que a

aclimação à altitude provocou um decréscimo da condutância capilar de O<sub>2</sub> no tecido muscular esquelético, aparentemente provocada pela diminuição da perfusão sanguínea nos tecidos periféricos. Assim, a redução do fluxo sanguíneo e da condutância capilar de O<sub>2</sub> parecem ser os dois fatores limitantes da capacidade de extração muscular de O<sub>2</sub> durante a aclimação à altitude (Carsten Lundby et al., 2006).

O aumento da densidade capilar do músculo esquelético também tem sido postulado como um mecanismo de adaptação à exposição hipóxica crônica, contudo a evidência científica é ainda escassa e conflituosa.

Como a angiogênese depende de fatores de crescimento endotelial, tais como o VEGF, conhecido gene-alvo para o HIF-1 $\alpha$ , alguns autores colocaram a hipótese de a exposição prolongada a elevada altitude influenciar a expressão genética de HIF-1 $\alpha$  e de VEGF, estimulando a angiogênese. Assim, Lundby et al. (2004) analisaram a expressão genética de HIF-1 $\alpha$  e de VEGF e a densidade capilar, em dois grupos de indivíduos: residentes ao nível do mar e nativos de altitude, em dois momentos distintos: ao nível do mar (normóxia) e sob exposição a altitude superior a 4100 metros (hipóxia), antes e após oito semanas de aclimação. Os investigadores verificaram que não ocorreram alterações significativas na expressão de mRNA HIF-1 $\alpha$  e VEGF após a aclimação nos indivíduos residentes ao nível do mar. Os autores salientam, no entanto, que outros mecanismos, que antecedem a angiogênese, podem ter contribuído para a manutenção da homeostasia, nomeadamente o incremento da concentração de hemoglobina após a aclimação (Lundby et al., 2004).

Por fim, é importante analisar as alterações metabólicas do tecido muscular esquelético associadas à exposição hipóxica. Sabemos que a realização de determinado exercício, bem como a potência e a intensidade relativa do mesmo, influencia as necessidades energéticas e o substrato metabólico utilizado (van Loon et al., 2001). A exposição a ambientes com reduzida disponibilidade de O<sub>2</sub>, leva ao aumento do stress oxidativo, aumentando o custo energético do exercício, uma vez que o metabolismo energético tende a ser cada vez mais anaeróbio (McGinnis et al., 2014).

Cheung et al. (2014) estudaram os efeitos da aclimação à hipóxia hipobárica crônica na quimiossensibilidade ventilatória, saturação de oxigénio arterial e oxigenação tecidual de um grupo de alpinistas. Os investigadores verificaram que a tolerância à

hipóxia de exercício e a resposta ventilatória hipóxica aguda aumentaram significativamente com a aclimação à hipóxia hipobárica. Por outro lado, a saturação de oxigênio arterial, a oxigenação cerebral e a oxigenação muscular diminuíram progressivamente com o incremento sucessivo da altitude (Cheung et al., 2014).

Assim, a hipóxia celular resultante da exposição à hipóxia hipobárica requer uma aclimação que permita otimizar o metabolismo energético e restringir o stress oxidativo, com alterações na expressão genética e proteica que alteram a função mitocondrial (Levett et al. (2012).

Um grupo de investigadores analisou os mecanismos subjacentes às alterações do equilíbrio ácido-base observadas durante a exposição hipóxica, nomeadamente alterações da expressão proteica dos sistemas de transporte e das enzimas envolvidas, através da quantificação da expressão proteica em amostras de tecido muscular de dois grupos de indivíduos (residentes em baixa altitude e nativos de elevada altitude), em três momentos distintos: ao nível do mar e após 2 e 8 semanas a 4100 metros de altitude (Juel et al., 2003).

Os investigadores observaram algumas diferenças significativas entre os dois grupos. A expressão da proteína permutadora  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  NHE1 e a densidade de co-transportador  $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$  muscular aumentaram durante a exposição hipóxica, nos dois grupos, mas com um incremento significativamente superior no grupo de indivíduos nativos de elevada altitude. Por outro lado, foi no grupo de indivíduos residentes em baixa altitude que se observaram incrementos significativos da expressão de anidrase carbónica ligada à membrana. Não foram observadas alterações significativas relativamente à distribuição dos tipos de fibra, às isoformas da lactato desidrogenase, às subunidades de bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  e co-transportadores de lactato- $\text{H}^+$  MCT1 e MCT4. Os autores concluem que a hipóxia crónica induz alterações significativas nas proteínas envolvidas no equilíbrio ácido-base, principalmente ao nível dos eritrócitos. O conjunto de alterações observadas sugere que a hipóxia induz um aumento do fluxo de lactato,  $\text{HCO}_3^-$  e  $\text{H}^+$ , do músculo para o sangue e do sangue para os eritrócitos. (Juel et al., 2003).

Também Jacobs et al. (2013) analisaram o efeito da exposição hipóxica aguda na função mitocondrial do tecido muscular esquelético, através da comparação entre a função da cadeia respiratória e a capacidade respiratória, avaliada por respirometria em amostras

de tecido muscular de indivíduos residentes em baixa altitude, antes e após exposição a hipóxia hipobárica, durante 10 dias. Os autores observaram que a função mitocondrial não foi, na generalidade, afetada. Não se observaram alterações significativas ao nível da oxidação lipídica ou da capacidade respiratória individualizada através do complexo I ou do complexo II. Contudo, a exposição hipóxica influenciou negativamente a capacidade de fosforilação oxidativa máxima, provocando uma diminuição significativa da concentração de enzimas envolvidas no ciclo do Krebs e na fosforilação oxidativa Jacobs et al. (2013).

Levett et al. (2012) analisaram os mecanismos responsáveis pela diminuição da densidade mitocondrial muscular observada em indivíduos nativos de baixa altitude que regressam de expedições em altitude. Os investigadores verificaram que, ao contrário da exposição hipóxica aguda, a exposição hipóxica crónica (> 66 dias) estava associada a uma diminuição significativa da densidade de mitocondrial e, conseqüentemente, dos níveis do coativador transcricional PGC-1 $\alpha$ , sugerindo uma redução da regulação da biogénese mitocondrial. A hipóxia sustentada também diminuiu significativamente a expressão dos complexos das cadeias de transporte de eletrões I e IV e UCP3. Assim, durante a hipóxia aguda, de curta duração, as mitocôndrias parecem estar protegidas do stress oxidativo. No entanto, na sequência de uma exposição sustentada, a biogénese mitocondrial é significativamente afetada (Levett et al., 2012).

A hipóxia crónica tem sido associada a uma aproximação entre a produção e a utilização de ATP, relacionada com a disponibilidade de piruvato e a sua utilização na respiração mitocondrial, no músculo esquelético humano.

Um grupo de investigadores analisou parâmetros mecânicos e bioquímicos de sete alpinistas masculinos, antes e após uma expedição de 43 dias, nos Himalaias. Através do teste anaeróbico Wingate, verificaram alterações na contribuição dos diferentes tipos de metabolismo para o sistema energético, destacando-se um aumento significativo da contribuição anaeróbica aláctica após a exposição hipóxica (Christian Doria et al., 2020b).

Relativamente a este aspeto, também G. van Hall et al. (2009) demonstraram que a libertação de lactato no membro inferior e as concentrações arterial e muscular de lactato era superior e sustentada num grupo de indivíduos residentes em baixa altitude,

durante um exercício máximo, efetuado sob exposição hipóxica aguda, comparativamente a um grupo de indivíduos nativos de elevada altitude. Contudo, no momento de exaustão, o teor de lactato muscular, aDP e o conteúdo de IMP e cr/PCr observado no grupo de indivíduos nativos de elevada altitude foi superior. Assim, os autores sugerem que os indivíduos nativos de elevada altitude apresentam uma produção de energia anaeróbia mais elevada do que os residentes em baixa altitude, o que se reflete por uma acumulação de lactato muscular aumentada. (G. van Hall et al., 2009).

Existe vasta evidencia de que os mecanismos que envolvem o fornecimento de oxigénio às células parecem ser responsáveis pela vantagem adaptativa das populações nativas de elevada altitude, comparativamente aos indivíduos residentes em baixa altitude.

Horscroft et al. (2017) investigaram os mecanismos responsáveis pela diferente utilização de oxigénio entre esta população e os indivíduos residentes em baixa altitude através de técnicas enzimáticas, metabólicas e genéticas. Os autores verificaram que os indivíduos da população Sherpa apresentam adaptações metabólicas que lhes conferem vantagem no balanço energético muscular e na proteção contra o stress oxidativo, nomeadamente a seleção genética no gene PPARA, que permite uma menor oxidação de ácidos gordos e um acoplamento mitocondrial mais eficiente. Os indivíduos da população Sherpa têm ainda uma capacidade superior de produção de lactato. Por outro lado, os autores salientam que o grupo de indivíduos residentes em baixa altitude, quando sujeitos à exposição hipóxica, acumulam compostos lipídicos intermediários potencialmente danosos devido a uma  $\beta$ -oxidação incompleta, ocorrendo ainda a depleção de compostos intermediários do ciclo de Krebs e da glicólise, a perda de fosfocreatina e o incremento do stress oxidativo. Esta investigação sugere que existe uma base metabólica na adaptação da população Sherpa à altitude, que permite que estes indivíduos sobrevivam em condições de elevada altitude (Horscroft et al., 2017).

No mesmo sentido, o estudo de Gelfi et al. (2004) verificou que a exposição à hipóxia hipobárica induz a deterioração muscular e a sobreprodução de ROS, principalmente em indivíduos residentes em baixa altitude, já que os indivíduos da população Sherpa apresentam danos musculares muito inferiores. Os autores analisaram os proteomas musculares de nativos tibetanos residentes em elevada altitude e de um grupo de

controlo constituído por nepaleses que residem permanentemente a baixa altitude, tendo verificado que os tibetanos residentes em elevada altitude e, em menor medida, aqueles que nascem e vivem a baixa altitude, estão protegidos contra o stress oxidativo através de adaptações metabólicas específicas, nomeadamente a expressão aumentada de glutathione-S-transferase P1-1, Delta2-enoil-CoA-hidratase, fosfoglicerato mutase e NADH-ubiquinona oxidoreductase (Gelfi et al., 2004).

## 6. CONCLUSÃO

As adaptações do tecido muscular esquelético perante a exposição à hipóxia hipobárica em locais de elevada altitude, em indivíduos nativos, residentes permanentes e migrantes de regiões de baixa altitude, foram analisadas e sintetizadas neste trabalho, através de uma revisão sistemática da literatura, procurando contribuir para a clarificação e compreensão deste fenómeno.

Em resumo, a maioria dos estudos analisados demonstram que a exposição aguda ou crónica à hipóxia hipobárica origina alterações morfológicas e da síntese proteica do tecido muscular esquelético, nomeadamente a transição do tipo de fibras musculares de isoformas rápidas para isoformas lentas, a redução do tamanho das fibras musculares, a diminuição significativa da massa muscular e o incremento da protólise muscular. Relativamente aos mecanismos angioadaptativos, verifica-se que perante a exposição hipóxica ocorre uma redução do fluxo sanguíneo e da condutância capilar de  $O_2$  no tecido muscular esquelético. A hipóxia promove, ainda, a redução do ratio capilar/fibra, contudo a redução concomitante do tamanho das fibras traduz-se no aumento efetivo da densidade capilar. Em termos de adaptações metabólicas, a hipóxia é responsável pela redução da capacidade de fosforilação oxidativa com diminuição significativa das enzimas envolvidas no ciclo de Krebs, pela diminuição da densidade mitocondrial e da expressão de complexos da cadeia de transporte de eletrões, pelo incremento significativo da contribuição anaeróbica aláctica, por alterações do equilíbrio ácido-base com aumento do fluxo de lactato,  $HCO_3^-$  e  $H^+$  do músculo para sangue e eritrócitos, bem como, pelo aumento significativo do stress oxidativo com incremento de espécies reativas de oxigénio. Importa salientar que os indivíduos nativos de locais de elevada altitude apresentam adaptações metabólicas e genéticas que favorecem a sua homeostasia em ambientes hipóxicos, nomeadamente a seleção genética do gene PPARA e a expressão aumentada de antioxidantes endógenos, que permitem um acoplamento mitocondrial mais eficiente, bem como a redução da oxidação de ácidos gordos e do stress oxidativo.

Na literatura existente, encontramos evidência de outras adaptações do tecido muscular esquelético resultantes da exposição a hipóxia hipobárica, contudo carecem ainda de um consenso alargado e/ou apresentam resultados discordantes entre estudos. Neste sentido, com o objetivo de aumentar o conhecimento acerca das mesmas, importaria aprofundar o conhecimento científico quanto a este tema.

## BIBLIOGRAFIA

- Aiken, J., Roudier, E., Ciccone, J., Drouin, G., Stromberg, A., Vojnovic, J., Olfert, I. M., Haas, T., Gustafsson, T., Grenier, G., & Birot, O. (2016). Phosphorylation of murine double minute-2 on Ser166 is downstream of VEGF-A in exercised skeletal muscle and regulates primary endothelial cell migration and FoxO gene expression. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 30(3), 1120–1134. <https://doi.org/10.1096/fj.15-276964>
- Ameln, H., Gustafsson, T., Sundberg, C. J., Okamoto, K., Jansson, E., Poellinger, L., & Makino, Y. (2005). Physiological activation of hypoxia inducible factor-1 in human skeletal muscle. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 19(8), 1009–1011. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2304fje>
- Ashenden, M. J., Gore, C. J., Dobson, G. P., Boston, T. T., Parisotto, R., Emslie, K. R., Trout, G. J., & Hahn, A. G. (2000). Simulated moderate altitude elevates serum erythropoietin but does not increase reticulocyte production in well-trained runners. *European Journal of Applied Physiology*, 81(5), 428–435. <https://doi.org/10.1007/s004210050064>
- Ashenden, M. J., Gore, C. J., Martin, D. T., Dobson, G. P., & Hahn, A. G. (1999). Effects of a 12-day “live high, train low” camp on reticulocyte production and haemoglobin mass in elite female road cyclists. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 80(5), 472–478. <https://doi.org/10.1007/s004210050620>
- Bailey, D. M. (1997). Physiological implications of altitude training for endurance performance at sea level: A review. In *British Journal of Sports Medicine* (Vol. 31, Issue 3, pp. 183–190). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bjism.31.3.183>
- Bassett, D. R. J., & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(1), 70–84. <https://doi.org/10.1097/00005768-200001000-00012>

- Beall, C. M., Decker, M. J., Brittenham, G. M., Kushner, I., Gebremedhin, A., & Strohl, K. P. (2002). An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(26), 17215–17218. <https://doi.org/10.1073/PNAS.252649199>
- Bigham, A. W., & Lee, F. S. (2014). Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes & Development*, *28*(20), 2189–2204. <https://doi.org/10.1101/GAD.250167.114>
- Böning, D., Maassen, N., Jochum, F., Steinacker, J., Halder, A., Thomas, A., Schmidt, W., Noé, G., & Kubanek, B. (1997). After-effects of a high altitude expedition on blood. *International Journal of Sports Medicine*, *18*(3), 179–185. <https://doi.org/10.1055/s-2007-972616>
- Boutellier, U., Howald, H., di Prampero, P. E., Giezendanner, D., & Cerretelli, P. (1983). Human muscle adaptations to chronic hypoxia. *Progress in Clinical and Biological Research*, *136*, 273–285.
- Boyer, S. J., & Blume, F. D. (1984). Weight loss and changes in body composition at high altitude. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, *57*(5), 1580–1585. <https://doi.org/10.1152/jappl.1984.57.5.1580>
- Brooks, G. A., Butterfield, G. E., Wolfe, R. R., Groves, B. M., Mazzeo, R. S., Sutton, J. R., Wolfel, E. E., & Reeves, J. T. (1991). Increased dependence on blood glucose after acclimatization to 4,300 m. <https://doi.org/10.1152/Jappl.1991.70.2.919>, *70*(2), 919–927. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.1991.70.2.919>
- Brutsaert, T. D., Soria, R., Caceres, E., Spielvogel, H., & Haas, J. D. (1999). Effect of developmental and ancestral high altitude exposure on chest morphology and pulmonary function in Andean and European/North American natives. *American Journal of Human Biology : The Official Journal of the Human Biology Council*, *11*(3), 383–395. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6300\(1999\)11:3<383::AID-AJHB9>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6300(1999)11:3<383::AID-AJHB9>3.0.CO;2-X)
- Butterfield, G. E. (1999). Nutrient requirements at high altitude. *Clinics in Sports Medicine*, *18*(3), 607–621, viii. [https://doi.org/10.1016/s0278-5919\(05\)70171-x](https://doi.org/10.1016/s0278-5919(05)70171-x)

- Butterfield, G. E., Gates, J., Fleming, S., Brooks, G. A., Sutton, J. R., & Reeves, J. T. (1992). Increased energy intake minimizes weight loss in men at high altitude. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *72*(5), 1741–1748. <https://doi.org/10.1152/jappl.1992.72.5.1741>
- Calbet, J. A. L., Boushel, R., Rådegran, G., Søndergaard, H., Wagner, P. D., & Saltin, B. (2003). Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *284*(2), R291-303. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00155.2002>
- Cam, H., Easton, J. B., High, A., & Houghton, P. J. (2010). mTORC1 signaling under hypoxic conditions is controlled by ATM-dependent phosphorylation of HIF-1 $\alpha$ . *Molecular Cell*, *40*(4), 509–520. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.10.030>
- Casey, D. P., & Joyner, M. J. (2012). Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. *The Journal of Physiology*, *590*(24), 6321–6326. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.242396>
- Chao, W. H., Askew, E. W., Roberts, D. E., Wood, S. M., & Perkins, J. B. (1999). Oxidative stress in humans during work at moderate altitude. *The Journal of Nutrition*, *129*(11), 2009–2012. <https://doi.org/10.1093/jn/129.11.2009>
- Chapman, R. F., Stager, J. M., Tanner, D. A., Stray-Gundersen, J., & Levine, B. D. (2011). Impairment of 3000-m run time at altitude is influenced by arterial oxyhemoglobin saturation. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *43*(9), 1649–1656. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318211bf45>
- Chávez, J. C., Agani, F., Pichiule, P., & LaManna, J. C. (2000). Expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in the brain of rats during chronic hypoxia. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *89*(5), 1937–1942. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.5.1937>
- Cheung, S. S., Mutanen, N. E., Karinen, H. M., Koponen, A. S., Kyröläinen, H., Tikkanen, H. O., & Peltonen, J. E. (2014). Ventilatory chemosensitivity, cerebral and muscle oxygenation, and total hemoglobin mass before and after a 72-day mt. Everest expedition. *High Altitude Medicine & Biology*, *15*(3), 331–340.

<https://doi.org/10.1089/ham.2013.1153>

- Constantini, K., Bouillet, A. C., Wiggins, C. C., Martin, B. J., & Chapman, R. F. (2021). Ventilatory Responsiveness during Exercise and Performance Impairment in Acute Hypoxia. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *53*(2), 295–305.  
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002466>
- Cooper, C. E., & Giulivi, C. (2007). Nitric oxide regulation of mitochondrial oxygen consumption II: Molecular mechanism and tissue physiology. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, *292*(6), C1993-2003.  
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00310.2006>
- D'Hulst, G., & Deldicque, L. (2017). Human skeletal muscle wasting in hypoxia: a matter of hypoxic dose? *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *122*(2), 406–408. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00264.2016>
- D'Hulst, G., Ferri, A., Naslain, D., Bertrand, L., Horman, S., Francaux, M., Bishop, D. J., & Deldicque, L. (2016). Fifteen days of 3,200 m simulated hypoxia marginally regulates markers for protein synthesis and degradation in human skeletal muscle. *Hypoxia (Auckland, N.Z.)*, *4*, 1–14. <https://doi.org/10.2147/HP.S101133>
- Deldicque, L., & Francaux, M. (2013). Acute vs. chronic hypoxia: What are the consequences for skeletal muscle mass? *Cellular and Molecular Exercise Physiology*. <https://doi.org/10.7457/cmep.v2i1.e5>
- Dinmore, A. J., Edwards, J. S., Menzies, I. S., & Travis, S. P. (1994). Intestinal carbohydrate absorption and permeability at high altitude (5,730 m). *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *76*(5), 1903–1907.  
<https://doi.org/10.1152/jappl.1994.76.5.1903>
- Doria, C., Toniolo, L., Verratti, V., Cancellara, P., Pietrangelo, T., Marconi, V., Paoli, A., Pogliaghi, S., Fanò, G., Reggiani, C., & Capelli, C. (2011). Improved VO<sub>2</sub> uptake kinetics and shift in muscle fiber type in high-altitude trekkers. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *111*(6), 1597–1605.  
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01439.2010>
- Doria, C., Verratti, V., Pietrangelo, T., Fanò-Illic, G., Bisconti, A. V., Shokohyar, S., Rampichini, S., Limonta, E., Coratella, G., Longo, S., Cè, E., & Esposito, F. (2020a).

Changes in energy system contributions to the Wingate anaerobic test in climbers after a high altitude expedition. *European Journal of Applied Physiology*, 120(7), 1629–1636. <https://doi.org/10.1007/S00421-020-04392-8>

Doria, C., Verratti, V., Pietrangelo, T., Fanò-Illic, G., Bisconti, A. V., Shokohyar, S., Rampichini, S., Limonta, E., Coratella, G., Longo, S., Cè, E., & Esposito, F. (2020b). Changes in energy system contributions to the Wingate anaerobic test in climbers after a high altitude expedition. *European Journal of Applied Physiology*, 120(7), 1629–1636. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04392-8>

Dries, D. J. (2000). All You Really Need to Know to Interpret Arterial Blood Gases, 2nd edition. by Lawrence Martin, MD, FACP, FCCP. 254 pages, illustrated. \$31.95. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. *Journal of the American College of Surgeons*, 190(5), 642. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(00\)00235-0](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(00)00235-0)

Egginton, S., & Birot, O. (2014). Angiogenesis: growth points. In *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)* (Vol. 21, Issue 4, pp. 276–277). <https://doi.org/10.1111/micc.12131>

Engfred, K., Kjaer, M., Secher, N., Friedman, D., Hanel, B., Nielsen, O., FW, B., H, G., & BD, L. (1994). Hypoxia and training-induced adaptation of hormonal responses to exercise in humans. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 68(4), 303–309. <https://doi.org/10.1007/BF00571448>

Etheridge, T., Atherton, P. J., Wilkinson, D., Selby, A., Rankin, D., Webborn, N., Smith, K., & Watt, P. W. (2011). Effects of hypoxia on muscle protein synthesis and anabolic signaling at rest and in response to acute resistance exercise. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 301(4), E697-702. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00276.2011>

Favret, F., & Richalet, J. P. (2007). Exercise and hypoxia: The role of the autonomic nervous system. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 158(2–3), 280–286. <https://doi.org/10.1016/J.RESP.2007.04.001>

Fortin, M. F. (2003). O processo de investigação, da concepção à realização (3ªed). Loures: Lusociência

Fukuda, T., Maegawa, T., Matsumoto, A., Komatsu, Y., Nakajima, T., Nagai, R., &

- Kawahara, T. (2010). Effects of acute hypoxia at moderate altitude on stroke volume and cardiac output during exercise. *International Heart Journal*, 51(3), 170–175. <https://doi.org/10.1536/ihj.51.170>
- Gamboa, A., León-Velarde, F., Rivera-Ch., M., Vargas, M., Palacios, J.-A., & Monge-C, C. (2004). Ventilatory and Cardiovascular Responses to Hypoxia and Exercise in Andean Natives Living at Sea Level. *Https://Home.Liebertpub.Com/Ham*, 2(3), 341–347. <https://doi.org/10.1089/15270290152608516>
- Gelfi, C., De Palma, S., Ripamonti, M., Eberini, I., Wait, R., Bajracharya, A., Marconi, C., Schneider, A., Hoppeler, H., & Cerretelli, P. (2004). New aspects of altitude adaptation in Tibetans: a proteomic approach. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18(3), 612–614. <https://doi.org/10.1096/fj.03-1077fje>
- Gilbert-Kawai, E., JS, M., MP, G., & DS, M. (2014). King of the mountains: Tibetan and Sherpa physiological adaptations for life at high altitude. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 29(6), 388–402. <https://doi.org/10.1152/PHYSIOL.00018.2014>
- Gonzalez-Alonso, J., Richardson, R. S., & Saltin, B. (2001). Exercising skeletal muscle blood flow in humans responds to reduction in arterial oxyhaemoglobin, but not to altered free oxygen. *The Journal of Physiology*, 530(Pt 2), 331–341. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.03311.x>
- Green, H. J., Sutton, J. R., Cymerman, A., Young, P. M., & Houston, C. S. (1989). Operation Everest II: adaptations in human skeletal muscle. *Https://Doi.Org/10.1152/Jappl.1989.66.5.2454*, 66(5), 2454–2461. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.1989.66.5.2454>
- Green, H., Roy, B., Grant, S., Burnett, M., Tupling, R., Otto, C., Pipe, A., & McKenzie, D. (2000). Downregulation in muscle Na(+)-K(+)-ATPase following a 21-day expedition to 6,194 m. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 88(2), 634–640. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.2.634>
- Grocott, M., Montgomery, H., & Vercueil, A. (2007). High-altitude physiology and pathophysiology: implications and relevance for intensive care medicine. *Critical Care (London, England)*, 11(1), 203. <https://doi.org/10.1186/cc5142>

- Haas, T. L., & Nwadozi, E. (2015). Regulation of skeletal muscle capillary growth in exercise and disease. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*, 40(12), 1221–1232. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0336>
- Hall, J. (2015). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (13th ed.). Elsevier. <https://www.elsevier.com/books/guyton-and-hall-textbook-of-medical-physiology/hall/978-1-4557-7005-2>
- Hamad, N., & Travis, S. P. L. (2006). Weight loss at high altitude: pathophysiology and practical implications. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 18(1), 5–10. <https://doi.org/10.1097/00042737-200601000-00002>
- Hamlin, M. J., Hopkins, W. G., & Hollings, S. C. (2015). Effects of altitude on performance of elite track-and-field athletes. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 10(7), 881–887. <https://doi.org/10.1123/ijsp.2014-0261>
- Heubert, R. A. P., Quaresima, V., Laffite, L. P., Koralsztein, J. P., & Billat, V. L. (2005). Acute moderate hypoxia affects the oxygen desaturation and the performance but not the oxygen uptake response. *International Journal of Sports Medicine*, 26(7), 542–551. <https://doi.org/10.1055/s-2004-821329>
- Hochachka, P., Rupert, J., & Monge, C. (1999). Adaptation and conservation of physiological systems in the evolution of human hypoxia tolerance. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology*, 124(1), 1–17. [https://doi.org/10.1016/S1095-6433\(99\)00079-3](https://doi.org/10.1016/S1095-6433(99)00079-3)
- Holm, L., Haslund, M. L., Robach, P., van Hall, G., Calbet, J. A. L., Saltin, B., & Lundby, C. (2010). Skeletal muscle myofibrillar and sarcoplasmic protein synthesis rates are affected differently by altitude-induced hypoxia in native lowlanders. *PLoS One*, 5(12), e15606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015606>
- Hoppeler, H. (1999). Vascular growth in hypoxic skeletal muscle. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 474, 277–286. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4711-2\\_21](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4711-2_21)
- Hoppeler, H., & Desplanches, D. (1992). Muscle structural modifications in hypoxia.

*International Journal of Sports Medicine*, 13 Suppl 1, S166-8.

<https://doi.org/10.1055/s-2007-1024628>

Hoppeler, H, Kleinert, E., Schlegel, C., Claassen, H., Howald, H., Kayar, S. R., & Cerretelli, P. (1990). Morphological adaptations of human skeletal muscle to chronic hypoxia. *International Journal of Sports Medicine*, 11 Suppl 1, S3-9.

<https://doi.org/10.1055/s-2007-1024846>

Hoppeler, H, & Vogt, M. (2001). Muscle tissue adaptations to hypoxia. *The Journal of Experimental Biology*, 204(Pt 18), 3133–3139.

Hoppeler, Hans, & Vogt, M. (2001). Muscle tissue adaptations to hypoxia. *Journal of Experimental Biology*, 204(18), 3133–3139.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11581327/>

Horscroft, J. A., Kotwica, A. O., Laner, V., West, J. A., Hennis, P. J., Levett, D. Z. H., Howard, D. J., Fernandez, B. O., Burgess, S. L., Ament, Z., Gilbert-Kawai, E. T., Vercueil, A., Landis, B. D., Mitchell, K., Mythen, M. G., Branco, C., Johnson, R. S., Feelisch, M., Montgomery, H. E., ... Murray, A. J. (2017). Metabolic basis to Sherpa altitude adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(24), 6382–6387.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1700527114>

Houston, C. S. (1997). Operation Everest one and two. Studies of acclimatization to simulated high altitude. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 64(6), 398–406. <https://doi.org/10.1159/000196715>

Hudlicka, O. (2011). Microcirculation in skeletal muscle. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 1(1), 3–11.

Huey, K. A., Low, M. J., Kelly, M. A., Juarez, R., Szewczak, J. M., & Powell, F. L. (2000). Ventilatory responses to acute and chronic hypoxia in mice: effects of dopamine D2 receptors. <https://doi.org/10.1152/Jappl.2000.89.3.1142>, 89(3), 1142–1150.

<https://doi.org/10.1152/JAPPL.2000.89.3.1142>

Imoberdorf, R., Garlick, P. J., McNurlan, M. A., Casella, G. A., Marini, J. C., Turgay, M., Bärtsch, P., & Ballmer, P. E. (2006). Skeletal muscle protein synthesis after active or passive ascent to high altitude. *Medicine and Science in Sports and Exercise*,

38(6), 1082–1087. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000222836.66391.35>

Jacobs, R. A., Boushel, R., Wright-Paradis, C., Calbet, J. A. L., Robach, P., Gnaiger, E., & Lundby, C. (2013). Mitochondrial function in human skeletal muscle following high-altitude exposure. *Experimental Physiology*, *98*(1), 245–255.

<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.066092>

Jacobs, R. A., Lundby, A.-K. M., Fenk, S., Gehrig, S., Siebenmann, C., Flück, D., Kirk, N., Hilty, M. P., & Lundby, C. (2016). Twenty-eight days of exposure to 3454 m increases mitochondrial volume density in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, *594*(5), 1151–1166. <https://doi.org/10.1113/JP271118>

Jensen, J., Ruge, T., Lai, Y.-C., Svensson, M. K., & Eriksson, J. W. (2011). Effects of adrenaline on whole-body glucose metabolism and insulin-mediated regulation of glycogen synthase and PKB phosphorylation in human skeletal muscle.

*Metabolism: Clinical and Experimental*, *60*(2), 215–226.

<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.12.028>

Juel, C., Lundby, C., Sander, M., Calbet, J. A. L., & Hall, G. van. (2003). Human skeletal muscle and erythrocyte proteins involved in acid-base homeostasis: adaptations to chronic hypoxia. *The Journal of Physiology*, *548*(Pt 2), 639–648.

<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.035899>

Katayama, K., Goto, K., Ishida, K., & Ogita, F. (2010). Substrate utilization during exercise and recovery at moderate altitude. *Metabolism: Clinical and*

*Experimental*, *59*(7), 959–966. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.017>

Kayser, B. (1992). Nutrition and high altitude exposure. *International Journal of Sports Medicine*, *13 Suppl 1*, S129-32. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024616>

Kayser, B. (1994). Nutrition and energetics of exercise at altitude. Theory and possible practical implications. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, *17*(5), 309–323.

<https://doi.org/10.2165/00007256-199417050-00004>

Kayser, B., Acheson, K., Decombaz, J., Fern, E., & Cerretelli, P. (1992). Protein absorption and energy digestibility at high altitude. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *73*(6), 2425–2431.

<https://doi.org/10.1152/jappl.1992.73.6.2425>

- Kennedy, S. L., Stanley, W. C., Panchal, A. R., & Mazzeo, R. S. (2001). Alterations in enzymes involved in fat metabolism after acute and chronic altitude exposure. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *90*(1), 17–22.  
<https://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.1.17>
- Knaupp, W., Khilnani, S., Sherwood, J., Scharf, S., & Steinberg, H. (1992). Erythropoietin response to acute normobaric hypoxia in humans. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *73*(3), 837–840.  
<https://doi.org/10.1152/jappl.1992.73.3.837>
- Lemieux, P., & Birot, O. (2021). Altitude, Exercise, and Skeletal Muscle Angio-Adaptive Responses to Hypoxia: A Complex Story. *Frontiers in Physiology*, *12*, 1461.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.735557>
- Levett, D. Z., Radford, E. J., Menassa, D. A., Graber, E. F., Morash, A. J., Hoppeler, H., Clarke, K., Martin, D. S., Ferguson-Smith, A. C., Montgomery, H. E., Grocott, M. P. W., & Murray, A. J. (2012). Acclimatization of skeletal muscle mitochondria to high-altitude hypoxia during an ascent of Everest. *The FASEB Journal*, *26*(4), 1431–1441. <https://doi.org/10.1096/fj.11-197772>
- Levine, B. D. (2008).  $\dot{V}O_2$ max: what do we know, and what do we still need to know? *The Journal of Physiology*, *586*(1), 25–34.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.147629>
- Loeppky, J., Icenogle, M., Scotto, P., Robergs, R., Hinghofer-Szalkay, H., & Roach, R. (1997). Ventilation during simulated altitude, normobaric hypoxia and normoxic hypobaria. *Respiration Physiology*, *107*(3), 231–239.  
[https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(97\)02523-1](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(97)02523-1)
- Lopes, A. L. M., & Fracolli, L. A. (2008). Revisão sistemática de literatura e metassíntese qualitativa: considerações sobre sua aplicação na pesquisa em enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, *17*(4), 771–778. <https://doi.org/10.1590/s0104-07072008000400020>
- Lundby, C, Araoz, M., & van Hall, G. (2001). Peak heart rate decreases with increasing severity of acute hypoxia. *High Altitude Medicine & Biology*, *2*(3), 369–376.  
<https://doi.org/10.1089/15270290152608543>

- Lundby, C, Calbet, J., van Hall, G., Saltin, B., & Sander, M. (2018). Sustained sympathetic activity in altitude acclimatizing lowlanders and high-altitude natives. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 28(3), 854–861. <https://doi.org/10.1111/sms.12976>
- Lundby, Carsten, Pilegaard, H., Andersen, J. L., van Hall, G., Sander, M., & Calbet, J. A. L. (2004). Acclimatization to 4100 m does not change capillary density or mRNA expression of potential angiogenesis regulatory factors in human skeletal muscle. *The Journal of Experimental Biology*, 207(Pt 22), 3865–3871. <https://doi.org/10.1242/jeb.01225>
- Lundby, Carsten, Sander, M., van Hall, G., Saltin, B., & Calbet, J. A. L. (2006). Maximal exercise and muscle oxygen extraction in acclimatizing lowlanders and high altitude natives. *The Journal of Physiology*, 573(Pt 2), 535–547. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.106765>
- Macdonald, J. H., Oliver, S. J., Hillyer, K., Sanders, S., Smith, Z., Williams, C., Yates, D., Ginnever, H., Scanlon, E., Roberts, E., Murphy, D., Lawley, J., & Chichester, E. (2009). Body composition at high altitude: a randomized placebo-controlled trial of dietary carbohydrate supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(5), 1193–1202. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28075>
- MacDougall, J. D., Green, H. J., Sutton, J. R., Coates, G., Cymerman, A., Young, P., & Houston, C. S. (1991). Operation Everest II: structural adaptations in skeletal muscle in response to extreme simulated altitude. *Acta Physiologica Scandinavica*, 142(3), 421–427. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1991.tb09176.x>
- Mairbäurl, H. (1994). Red blood cell function in hypoxia at altitude and exercise. *International Journal of Sports Medicine*, 15(2), 51–63. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1021020>
- Mairbäurl, H, Schobersberger, W., Oelz, O., Bärtsch, P., Eckardt, K. U., & Bauer, C. (1990). Unchanged in vivo P50 at high altitude despite decreased erythrocyte age and elevated 2,3-diphosphoglycerate. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 68(3), 1186–1194. <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.3.1186>

- Mairböurl, Heimo. (2013). Red blood cells in sports: Effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Frontiers in Physiology, 0*, 332. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2013.00332>
- Mathieu-Costello, O. (2001). Muscle adaptation to altitude: tissue capillarity and capacity for aerobic metabolism. *High Altitude Medicine & Biology, 2*(3), 413–425. <https://doi.org/10.1089/15270290152608598>
- Mazzeo, R. S. (2008). Physiological responses to exercise at altitude: An update. In *Sports Medicine* (Vol. 38, Issue 1, pp. 1–8). Adis International Ltd. <https://doi.org/10.2165/00007256-200838010-00001>
- McGinnis, G., Kliszczewicz, B., Barberio, M., Ballmann, C., Peters, B., Slivka, D., Dumke, C., Cuddy, J., Hailes, W., Ruby, B., & Quindry, J. (2014). Acute hypoxia and exercise-induced blood oxidative stress. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism, 24*(6), 684–693. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2013-0188>
- Mizuno, M., Savard, G. K., Areskog, N.-H., Lundby, C., & Saltin, B. (2008). Skeletal muscle adaptations to prolonged exposure to extreme altitude: a role of physical activity? *High Altitude Medicine & Biology, 9*(4), 311–317. <https://doi.org/10.1089/ham.2008.1009>
- Moore, L. G. (2000). Comparative human ventilatory adaptation to high altitude. *Respiration Physiology, 121*(2–3), 257–276. [https://doi.org/10.1016/s0034-5687\(00\)00133-x](https://doi.org/10.1016/s0034-5687(00)00133-x)
- Morales-Artacho, A. J., Padial, P., Rodríguez-Matoso, D., Rodríguez-Ruiz, D., García-Ramos, A., García-Manso, J. M., Calderón, C., & Feriche, B. (2015). Assessment of Muscle Contractile Properties at Acute Moderate Altitude Through Tensiomyography. *High Altitude Medicine & Biology, 16*(4), 343–349. <https://doi.org/10.1089/ham.2015.0078>
- Murdoch, D. (2010). Altitude sickness. *BMJ Clinical Evidence, 2010*. [/pmc/articles/PMC2907615/](https://doi.org/10.1136/bmj.c2907615)
- Murray, A. (2016). Energy metabolism and the high-altitude environment. *Experimental Physiology, 101*(1), 23–27. <https://doi.org/10.1113/EP085317>

- Ogawa, T., Ohba, K., Nabekura, Y., Nagai, J., Hayashi, K., Wada, H., & Nishiyasu, T. (2005). Intermittent short-term graded running performance in middle-distance runners in hypobaric hypoxia. *European Journal of Applied Physiology*, *94*(3), 254–261. <https://doi.org/10.1007/s00421-005-1322-7>
- Pasiakos, S. M., Berryman, C. E., Carrigan, C. T., Young, A. J., & Carbone, J. W. (2017). Muscle protein turnover and the molecular regulation of muscle mass during hypoxia. In *Medicine and Science in Sports and Exercise* (Vol. 49, Issue 7, pp. 1340–1350). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001228>
- Perel, P., Roberts, I., Sena, E., Wheble, P., Briscoe, C., Sandercock, P., Macleod, M., Mignini, L. E., Jayaram, P., & Khan, K. S. (2006). *Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review*. <https://doi.org/10.1136/bmj.39048.407928.BE>
- Pfeiffer, J. M., Askew, E. W., Roberts, D. E., Wood, S. M., Benson, J. E., Johnson, S. C., & Freedman, M. S. (1999). Effect of antioxidant supplementation on urine and blood markers of oxidative stress during extended moderate-altitude training. *Wilderness & Environmental Medicine*, *10*(2), 66–74. [https://doi.org/10.1580/1080-6032\(1999\)010\[0066:eoasou\]2.3.co;2](https://doi.org/10.1580/1080-6032(1999)010[0066:eoasou]2.3.co;2)
- Poole, D. C., & Mathieu-Costello, O. (1996). Relationship between fiber capillarization and mitochondrial volume density in control and trained rat soleus and plantaris muscles. *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)*, *3*(2), 175–186. <https://doi.org/10.3109/10739689609148286>
- Reynolds, R. D., Lickteig, J. A., Deuster, P. A., Howard, M. P., Conway, J. M., Pietersma, A., deStoppelaar, J., & Deurenberg, P. (1999). Energy metabolism increases and regional body fat decreases while regional muscle mass is spared in humans climbing Mt. Everest. *The Journal of Nutrition*, *129*(7), 1307–1314. <https://doi.org/10.1093/jn/129.7.1307>
- Richalet, J. (2010). Operation Everest III: COMEX '97. *High Altitude Medicine & Biology*, *11*(2), 121–132. <https://doi.org/10.1089/HAM.2009.1099>
- Robach, P., Déchaux, M., Jarrot, S., Vaysse, J., Schneider, J. C., Mason, N. P., Herry, J. P.,

- Gardette, B., & Richalet, J. P. (2000). Operation Everest III: role of plasma volume expansion on VO<sub>2</sub>(max) during prolonged high-altitude exposure. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *89*(1), 29–37.  
<https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.29>
- Rodríguez, F. A., Casas, H., Casas, M., Pagés, T., Rama, R., Ricart, A., Ventura, J. L., Ibáñez, J., & Viscor, G. (1999). Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves aerobic capacity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *31*(2), 264–268. <https://doi.org/10.1097/00005768-199902000-00010>
- Rodríguez, F. A., Ventura, J. L., Casas, M., Casas, H., Pagés, T., Rama, R., Ricart, A., Palacios, L., & Viscor, G. (2000). Erythropoietin acute reaction and haematological adaptations to short, intermittent hypobaric hypoxia. *European Journal of Applied Physiology*, *82*(3), 170–177. <https://doi.org/10.1007/s004210050669>
- Rose, M. S., Houston, C. S., Fulco, C. S., Coates, G., Sutton, J. R., & Cymerman, A. (1988). Operation Everest. II: Nutrition and body composition. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *65*(6), 2545–2551.  
<https://doi.org/10.1152/jappl.1988.65.6.2545>
- Rostrup, M. (1998). Catecholamines, hypoxia and high altitude. *Acta Physiologica Scandinavica*, *162*(3), 389–399. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.1998.00335.x>
- RUGGIERO, L., HOILAND, R. L., HANSEN, A. B., AINSLIE, P. N., & MCNEIL, C. J. (2020). High-Altitude Acclimatization Improves Recovery from Muscle Fatigue. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *52*(1), 161–169.  
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002100>
- Sakata, S., Shimizu, S., Kishi, T., Hirai, K., Mori, I., Ohno, Y., Ueda, M., Takaki, M., Kohzuki, H., Okamoto, S., Shimamoto, I., Yanagi, S., Ogoshi, K., & Sherchand, J. B. (2000). Correlation between erythropoietin and lactate in humans during altitude exposure. *The Japanese Journal of Physiology*, *50*(2), 285–288.  
<https://doi.org/10.2170/jjphysiol.50.285>
- Samaja, M. (1997). Blood gas transport at high altitude. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, *64*(6), 422–428. <https://doi.org/10.1159/000196718>

- Samaja, M., Mariani, C., Prestini, A., & Cerretelli, P. (1997). Acid-base balance and O<sub>2</sub> transport at high altitude. *Acta Physiologica Scandinavica*, *159*(3), 249–256. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.1997.574342000.x>
- Sawka, M. N., Young, A. J., Rock, P. B., Lyons, T. P., Boushel, R., Freund, B. J., Muza, S. R., Cymerman, A., Dennis, R. C., Pandolf, K. B., & Valeri, C. R. (1996). Altitude acclimatization and blood volume: effects of exogenous erythrocyte volume expansion. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *81*(2), 636–642. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.2.636>
- Schoene, R. B., Roach, R. C., Hackett, P. H., Sutton, J. R., Cymerman, A., & Houston, C. S. (1990). Operation Everest II: ventilatory adaptation during gradual decompression to extreme altitude. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *22*(6), 804–810.
- Severinghaus, J. (1998). Uses of high altitude for studies of effects of hypoxia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *454*, 17–28. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4863-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4863-8_3)
- Sheffield-Moore, M., Yeckel, C. W., Volpi, E., Wolf, S. E., Morio, B., Chinkes, D. L., Paddon-Jones, D., & Wolfe, R. R. (2004). Postexercise protein metabolism in older and younger men following moderate-intensity aerobic exercise. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *287*(3), E513-22. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00334.2003>
- Singh, S. N., Vats, P., Kumria, M. M., Ranganathan, S., Shyam, R., Arora, M. P., Jain, C. L., & Sridharan, K. (2001). Effect of high altitude (7,620 m) exposure on glutathione and related metabolism in rats. *European Journal of Applied Physiology*, *84*(3), 233–237. <https://doi.org/10.1007/s004210170010>
- Śliwicka, E., Cisoń, T., Kasprzak, Z., Nowak, A., & Pilaczyńska-Szcześniak, Ł. (2017). Serum irisin and myostatin levels after 2 weeks of high-altitude climbing. *PLoS ONE*, *12*(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181259>
- Smith, G. I., Patterson, B. W., & Mittendorfer, B. (2011). Human muscle protein turnover--why is it so variable? *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *110*(2), 480–491. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00125.2010>

- Subudhi, A. W., Davis, S. L., Kipp, R. W., & Askew, E. W. (2001). Antioxidant status and oxidative stress in elite alpine ski racers. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, *11*(1), 32–41. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.11.1.32>
- Tanner, D. A., & Stager, J. M. (1998). Partitioned weight loss and body composition changes during a mountaineering expedition: a field study. *Wilderness & Environmental Medicine*, *9*(3), 143–152. [https://doi.org/10.1580/1080-6032\(1998\)009\[0143:pwlabc\]2.3.co;2](https://doi.org/10.1580/1080-6032(1998)009[0143:pwlabc]2.3.co;2)
- van Hall, G., Lundby, C., Araoz, M., Calbet, J. A. L., Sander, M., & Saltin, B. (2009). The lactate paradox revisited in lowlanders during acclimatization to 4100 m and in high-altitude natives. *The Journal of Physiology*, *587*(Pt 5), 1117–1129. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.160846>
- van Loon, L. J., Greenhaff, P. L., Constantin-Teodosiu, D., Saris, W. H., & Wagenmakers, A. J. (2001). The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. *The Journal of Physiology*, *536*(Pt 1), 295–304. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00295.x>
- Vargas, M., León-Velarde, F., Monge-C, C., Palacios, J. A., & Robbins, P. A. (1998). Similar hypoxic ventilatory responses in sea-level natives and high-altitude Andean natives living at sea level. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *84*(3), 1024–1029. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.3.1024>
- Viganò, A., Ripamonti, M., De Palma, S., Capitanio, D., Vasso, M., Wait, R., Lundby, C., Cerretelli, P., & Gelfi, C. (2008). Proteins modulation in human skeletal muscle in the early phase of adaptation to hypobaric hypoxia. *Proteomics*, *8*(22), 4668–4679. <https://doi.org/10.1002/pmic.200800232>
- Villafuerte, F. C., & Corante, N. (2016). Chronic Mountain Sickness: Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. *High Altitude Medicine & Biology*, *17*(2), 61. <https://doi.org/10.1089/HAM.2016.0031>
- Vogt, M., Puntchart, A., Geiser, J., Zuleger, C., Billeter, R., & Hoppeler, H. (2001). Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *91*(1), 173–182. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.1.173>

- Wagner, P. D. (2000). Reduced maximal cardiac output at altitude--mechanisms and significance. *Respiration Physiology*, *120*(1), 1–11. [https://doi.org/10.1016/s0034-5687\(99\)00101-2](https://doi.org/10.1016/s0034-5687(99)00101-2)
- Walter, R., Maggiorini, M., Scherrer, U., Contesse, J., & Reinhart, W. H. (2001). Effects of high-altitude exposure on vascular endothelial growth factor levels in man. *European Journal of Applied Physiology* *2001 85:1*, *85*(1), 113–117. <https://doi.org/10.1007/S004210100419>
- Wang, L., Yang, S., Yan, L., Wei, H., Wang, J., Yu, S., Kong, A.-N. T., & Zhang, Y. (2019). Hypoxia preconditioning promotes endurance exercise capacity of mice by activating skeletal muscle Nrf2. *Journal of Applied Physiology*, *127*(5), 1267–1277. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00347.2019>
- Wehrlin, J. P., & Hallén, J. (2006). Linear decrease in  $\dot{V}O_2$ max and performance with increasing altitude in endurance athletes. *European Journal of Applied Physiology*, *96*(4), 404–412. <https://doi.org/10.1007/s00421-005-0081-9>
- West, J. B. (1996). Prediction of barometric pressures at high altitudes with the use of model atmospheres. <https://doi.org/10.1152/Jappl.1996.81.4.1850>, *81*(4), 1850–1854. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.1996.81.4.1850>
- West, J. B. (1998). History of High-Altitude Diseases. *High Life*, 132–163. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7573-6\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7573-6_5)
- Westerterp-Plantenga, M. S., Westerterp, K. R., Rubbens, M., Verwegen, C. R., Richelet, J. P., & Gardette, B. (1999). Appetite at “high altitude” [Operation Everest III (Comex-’97)]: a simulated ascent of Mount Everest. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *87*(1), 391–399. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.1.391>
- Westerterp, K. R., Kayser, B., Brouns, F., Herry, J. P., & Saris, W. H. (1992). Energy expenditure climbing Mt. Everest. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *73*(5), 1815–1819. <https://doi.org/10.1152/jappl.1992.73.5.1815>
- Wilber, R. L. (2007). Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *39*(9), 1610–1624. <https://doi.org/10.1249/MSS.0B013E3180DE49E6>

Zamboni, M., Armellini, F., Turcato, E., Robbi, R., Micciolo, R., Todesco, T.,  
Mandragona, R., Angelini, G., & Bosello, O. (1996). Effect of altitude on body  
composition during mountaineering expeditions: interrelationships with changes  
in dietary habits. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 40(6), 315–324.  
<https://doi.org/10.1159/000177931>