O desafio da altitude. Uma perspectiva fisiológica

J. Magalhães
J. Duarte
A. Ascensão
J. Oliveira
J. Soares

Faculdade de Ciências do Desporto e de Educação Física
Universidade do Porto
Portugal

RESUMO
A prática de actividades físicas em altitude tem sofrido um aumento significativo ao longo dos últimos anos. Estas actividades, de que são exemplo o montanhismo, o alpinismo e o esqui, implicam a exposição esporádica ou prolongada dos "turistas de altitude" a ambientes de hipóxia hipobárica e, em consequência, induzem elevada agressão orgânica. No presente trabalho serão descritas as adaptações fisiológicas agudas e crónicas que ocorrem (i) nos sistemas respiratório e circulatório, (ii) nos componentes hematológicos e (iii) na morfologia e metabolismo musculares, com o objectivo de atenuar os efeitos fisiológicos da rarefação do oxigénio no ar atmosférico, possibilitando a permanência e a funcionalidade do Homem nestes locais hostis. Na perspectiva do rendimento desportivo, serão abordados, de forma sumária, o efeito fisiológico e os benefícios para o desempenho ao nível do mar decorrentes do denominado "treino em altitude".

Palavras-chave: Altitude, hipóxia, adaptações fisiológicas agudas, adaptações fisiológicas crónicas, treino em altitude.

ABSTRACT
The High-Altitude Challenge. A Physiological Point of View

High-altitude physical activities have been widely performed in the later years. Activities like mountaineering, climbing and skiing, demanding short or prolonged high-altitude exposure, induce strenuous physiological exertion as a consequence of hypobaric hypoxic environmental conditions. The present work reviews the main acute and chronic physiological adaptations on (i) the respiratory and cardiovascular systems, (ii) hematological components and (iii) muscular morphology and metabolism, allowing the maintenance of life and practice of physical activities on high-altitude hostile regions. Finally, is briefly reviewed the state of the art *on altitude training concerning the physiological and sports benefits to perform at sea level.*

Key Words: *Altitude, hypoxia, acute physiological adaptations, chronic physiological adaptations, altitude training.*

1. INTRODUÇÃO

O Homem é o único ser vivo nativo das regiões ao nível do mar que se expõe, propositadamente e por outras razões que não as de sobrevivência, aos rigores e à adversidade dos ambientes hipóxicos característicos das regiões montanhosas de elevada altitude.
Actualmente, a ascensão de indivíduos residentes ao nível do mar, até áreas de moderada e elevada altitudes, através dos mais variados meios (e.g. teleférico, marcha, carro, comboio) e para os mais diversos fins (treino desportivo, turismo, investigação científica, negócios, operações militares e actividades laborais), é uma realidade. Ao longo dos últimos anos e em consonância com o incremento da prática de actividades físicas ao nível do mar, diversas actividades, entre as quais o montanhismo, o alpinismo e o esqui, têm eclodido, acarretando a permanência prolongada e/ou intermitente dos seus praticantes em locais de elevada altitude. Uma vez que grande maioria destes "turistas de altitude" reside ao nível do mar, a sua exposição aguda a ambientes de altitude poderá traduzir-se numa elevada agressão orgânica. Por estas razões, grande ênfase tem sido dada ao estudo da resposta fisiológica do Homem à exposição a ambientes de altitude.
A fisiologia de altitude tem como objecto de estudo descrever e interpretar as respostas fisiológicas, agudas e crónicas, do organismo à exposição a ambientes de moderada (1400 a 3000 m) ou elevada altitude (3000 a 8850 m). Neste domínio, a investigação tem sido realizada, quer em contexto laboratorial quer no terreno (e.g. Alpes, Himalaias), recorrendo a humanos (para ref.'s ver 11, 17, 19, 43, 51, 83) ou ao modelo animal (22, 34, 58).
Nos trabalhos de terreno com humanos o objecto da investigação tem sido o estudo da resposta fisiológica à exposição contínua/intermitente com amostras de alpinistas em regiões montanhosas elevadas, de populações nativas de altitude (e.g. Sherpas, Quechuas) ou profissionais em actividade laboral (e.g. mineiros) nesses locais de elevada altitude.
Da mesma forma, embora a altitudes moderadas, os investigadores têm procurado descrever as adaptações orgânicas induzidas pelo denominado treino em atitude, procurando interpretar o seu real contributo para a melhoria do desempenho em altitude e, particularmente, ao nível do mar. Neste último domínio da investigação, para além dos muitos estudos de terreno (5, 9, 44, 71), também tem sido desenvolvida abundante investigação laboratorial (2, 3, 50).
Nos estudos laboratoriais, têm sido utilizadas câmaras com ambiente interior hermeticamente controlado para simular condições de altitude.
Efectivamente, pela capacidade de controlar a pressão barométrica no interior destas câmaras recorrendo à utilização de bombas que aspiram ar para o exterior (10, 52, 59, 74), ou à injecção de uma mistura de gases rica em nitrogénio diminuindo, assim, a pressão parcial de oxigénio no seu interior (28, 54, 88), é possível simular ambientes de hipóxia hipobárica e normobárica, respectivamente.
A exposição aguda ou crónica a ambientes de altitude e a prática simultânea de actividades físicas, induzem níveis de *stress* fisiológico acrescidos, devido às condições de hipotermia, hipohidratação, hipoglicemia e, particularmente, hipóxia hipobárica a que estão associadas (36).

2. A HIPÓXIA HIPOBÁRICA

O incremento da altitude, ao estar associado ao decréscimo exponencial da pressão barométrica e, paralelamente, da pressão parcial de oxigénio no ar atmosférico (PIO_2), promove alterações no conteúdo arterial de oxigénio e, em consequência, na "quantidade" de oxigénio fornecido aos tecidos (45, 47).
Conforme Torricelli referia em 1643 (84), *vivemos submersos num oceano de ar que, mediante experiências inquestionáveis, sabemos ter peso*, por isso, tomando como referência a pressão barométrica ao nível do mar (760 mmHg), à medida que subimos em altitude a pressão exercida por esta camada de ar, isto é, a pressão barométrica, vai diminuindo. A uma altitude de 5800 metros, a pressão barométrica decresce para cerca de metade (379 mmHg) da registada ao nível do mar e no cume do Everest (8850 m) assume valores de cerca de um terço (253 mmHg) desta pressão barométrica (83). Da mesma forma, uma vez que a concentração de oxigénio no ar atmosférico (20.93%) não se altera em função da altitude (83), a pressão parcial de oxigénio do ar atmosférico diminui proporcionalmente com o decréscimo da pressão barométrica. Assim, regista-se no cume do Everest uma PIO_2 de cerca de um terço (52.9 mmHg) da registada ao nível do mar (159 mmHg).

Sendo a difusão de oxigénio dos alvéolos pulmonares para os tecidos condicionada por gradientes de pressão nos diferentes níveis a que ocorrem as trocas gasosas, o decréscimo da PIO_2 afecta negativamente a taxa de difusão do oxigénio dos alvéolos para os capilares pulmonares, diminuindo a percentagem de saturação da hemoglobina e, consequentemente, o conteúdo arterial e o transporte de oxigénio para os tecidos (11, 69). Assim, à medida que se ascende em altitude, o decréscimo de oxigénio disponível para o metabolismo celular compromete a permanência e o desempenho do ser humano e repercute-se, de diversas formas, na homeostasia dos diferentes sistemas biológicos. Como sugeria Paul Bert em 1878 (84), *os organismos existentes no seu estado natural na superfície da Terra estão adaptados ao nível da pressão parcial de oxigénio em que vivem e qualquer diminuição ou aumento desta pressão será prejudicial para eles*. Efectivamente, nas condições de hipóxia hipobárica, a diminuição da quantidade de oxigénio disponível para os tecidos implica um decréscimo do consumo máximo de oxigénio (26, 64) e traduz-se, para o mesmo trabalho, num aumento da intensidade relativa ou na diminuição da capacidade de trabalho desenvolvido para uma determinada intensidade de exercício, com aparecimento precoce da fadiga.

3. ADAPTAÇÕES AGUDAS E CRÓNICAS À EXPOSIÇÃO À ALTITUDE

A exposição a ambientes de hipóxia hipobárica é indutora de inúmeras adaptações fisiológicas agudas e crónicas, que tendem a minimizar o efeito deletério da diminuição da quantidade de oxigénio disponível para os diferentes tecidos. Adaptações nos sistemas respiratório e circulatório, na regulação hormonal e hídrica, nos componentes hematológicos e na morfologia e metabolismo musculares, entre outras, parecem contrariar os efeitos fisiológicos da rarefação de moléculas de oxigénio para os tecidos (13, 25, 30, 32, 37, 39, 62, 82). Estes mecanismos de adaptação, sendo críticos para permanecer e sustentar trabalho em locais de elevada altitude, são um exemplo da capacidade adaptativa do organismo humano às alterações homeostáticas, orgânicas e teciduais em ambientes extremamente hostis. De salientar, no entanto, que a exposição aguda a altitudes superiores 2500/3000 metros, particularmente se associada a ascensões rápidas, poderá induzir a ocorrência de um conjunto de alterações e sintomas, como cefaleias, anorexia, tonturas, naúseas, fraqueza, vómitos, distúrbios no sono, entre outros, habitualmente designado por *Acute Mountain Sickness* (AMS) (36, 38). A exuberância deste síndroma parece estar relacionada com o ritmo de ascensão, a altitude atingida e a intensidade e/ou duração da actividade realizada, iniciando-se a sua manifestação 6 horas após o início da ascensão, agravando-se até às 24 horas de permanência em altitude e regredindo gradualmente nos 2 a 4 dias seguintes (38). Uma vez que os referidos sintomas são consequência de uma resposta fisiológica inadequada à baixa pressão parcial de oxigénio, a continuidade da exposição à altitude associada ao incremento da severidade dos sintomas, poderá induzir complicações mais graves, nomeadamente edema pulmonar e cerebral de elevada altitude. De salientar, no entanto, que a severidade do AMS não parece estar relacionada com o nível de aptidão física, sexo e idade, existindo uma grande variação interindividual relativamente à susceptibilidade dos sujeitos (36).

Da mesma forma, relativamente às adaptações crónicas induzidas pela aclimatação prolongada em altitude, ainda que o nosso organismo se adapte progressivamente às características destes ambientes, melhorando o deficiente suprimento de oxigénio aos tecidos, não compensa de forma absoluta a progressiva limitação do desempenho humano imposta pelo incremento da altitude (83). Assim sendo, em ambientes de hipóxia hipobárica, particularmente a altitudes superiores a aproximadamente 5500 metros, a permanência e/ou o desempenho estão severamente afectados, sobrepondo-se o efeito da deterioração tecidual e orgânica à eficácia dos mecanismos de adaptação a longo prazo (83).

3.1. Adaptações ventilatórias

Um dos mecanismos de adaptação fisiológica mais característicos, inerente à exposição aguda a elevadas altitudes, é o incremento acentuado da frequência respiratória e do volume corrente (27, 45, 72, 84). Esta resposta ventilatória à hipóxia induzida, essencialmente, pela estimulação de químio-receptores periféricos (11, 43) sensíveis às variações do conteúdo arterial de oxigénio, possibilita o incremento da

ventilação de 2 a 5 vezes relativamente aos valores obtidos ao nível do mar e, com isso, o aumento da pressão alveolar parcial de oxigénio alveolar (38, 73). Assim sendo, os gradientes de pressão de oxigénio aumentam, sendo melhorada a taxa de saturação de oxigénio no sangue e, consequentemente, melhorada a sua difusão para os tecidos. Nesta fase inicial de exposição à altitude, os indivíduos que apresentam um incremento mais acentuado da ventilação estarão melhor adaptados para tolerar as condições de hipóxia. A exuberância deste processo adaptativo, isto é, do grau da resposta ventilatória ao estímulo hipóxico, apresenta grande variabilidade interindividual parecendo estar associada a diversos factores, tais como o fenótipo e genótipo (31, 77). Deste modo, alguns estudos com populações nativas de regiões de elevada altitude (14, 15, 79), nomeadamente andinas e himalaínas, têm demonstrado que, comparativamente a sujeitos caucasianos residentes ao nível do mar, a sua resposta ventilatória à hipóxia não é tão exuberante. Este facto, influenciado por factores ontogenéticos e filogenéticos, parece reflectir um padrão de adaptação ventilatório característico, regulado pela importância da manutenção do equilíbrio ácido-base sanguíneo e por adaptações anatómicas específicas do sistema respiratório (31, 55, 56).
Como consequência do aumento agudo da ventilação, verifica-se uma crescente e acentuada libertação de CO_2 para o ar atmosférico. A diminuição da pressão parcial de CO_2 no sangue arterial promove a ocorrência de alcalose respiratória, isto é, de aumento ligeiro do pH arterial, e desvio da curva da oxihemoglobina para a esquerda (69). Contudo, se a alcalose respiratória se pode traduzir em benefício, na medida em que aumenta a fixação do oxigénio à hemoglobina a nível pulmonar (70), uma alcalose acentuada e prolongada não é compatível com as funções biológicas normais, perturbando a funcionalidade e a estrutura de numerosas proteínas celulares vitais. Por isso, com o decorrer dos dias de permanência em altitude e de aclimatação, o incremento da excreção renal de bicarbonato (11, 70) e da concentração de 2,3 difosfoglicerato nos globúlos vermelhos (12) tendem, ainda que não completamente, a restabelecer o pH para valores mais próximos dos observados em indíviduos ao nível do mar e a deslocar, ainda que não completamente, a curva de dissociação da oxihemoglobina novamente para a direita. Desta forma, estes processos de adaptação pretendem estabelecer um compromisso entre os mecanismos ventilatórios que visam a melhoria da eficácia do sistema de transporte de oxigénio e os reajustes metabólicos com vista à manutenção de níveis óptimos de pH sanguíneo (69, 70). Porém, é de realçar que alguns estudos sugerem que mesmo após o regresso ao nível do mar, alpinistas sujeitos a exposições prolongadas a altitudes elevadas continuam a apresentar um pH ligeiramente alcalino (17) e a sua ventilação persiste relativamente elevada (72).

3.2. Adaptações cardiovasculares

Relativamente às adaptações cardiovasculares, a exposição aguda à hipóxia hipobárica, desencadeia um aumento da actividade do sistema nervoso autónomo simpático, que promove o incremento da frequência cardíaca e do débito cardíaco em repouso e em exercício submáximos (38, 51, 67) e alterações do fluxo sanguíneo por vasoconstrição selectiva (29, 51). De salientar que o incremento da actividade do sistema nervoso simpático parece reflectir, não um aumento das concentrações de catecolaminas circulantes, mas sim um incremento da estimulação directa dos seus terminais nervosos (67). Alguns estudos (para ref.'s ver 67) têm sugerido a manutenção ou a diminuição das concentrações plasmáticas de catecolaminas durante a exposição aguda à hipóxia, por incremento da sua *clearance* e/ou por diminuição da sua síntese, pois a enzima chave desta biosíntese (tirosina hidroxilase) é oxigénio-dependente e, por isso, a sua actividade parece ser influenciada por condições de hipóxia tecidual. Em contrapartida, tendo em conta a importância crítica do conteúdo arterial de oxigénio na actividade da tirosina hidroxilase, em indivíduos sujeitos a protocolos de exposição crónica à altitude, têm sido referidos aumentos progressivos das concentrações plasmáticas de catecolaminas, por incremento dos níveis de saturação da hemoglobina e, consequentemente, do transporte de oxigénio para os tecidos (para ref.'s ver 67).
A exposição prolongada a elevadas altitudes parece, no entanto, promover uma diminuição significativa do volume plasmático e, conjugadamente com a redução da frequência cardíaca máxima (46), implicar a diminuição do débito cardíaco máximo (51, 63,

81) devido ao elevado índice de perda de água por sudação e pela ventilação (89), aumento da diurese, incremento da permeabilidade capilar e inadequada ingestão de fluidos. Estudos laboratoriais (para ref.'s ver 35) e de terreno (46) mostraram que o decréscimo da frequência cardíaca máxima e do volume sistólico, parecem ser factores associados à diminuição do consumo máximo de oxigénio (VO_{2max}) típica da altitude. Em concordância com estes resultados, um estudo recente (63), em que foi simulada uma ascensão ao monte Everest (Operação Everest III) em câmara hipobárica, demonstrou ainda que em indivíduos aclimatados, infusões endovenosas de soro expansor do volume plasmático parecem contribuir significativamente para o incremento do VO_{2max} e melhorar o desempenho em altitude.

3.3. Adaptações hematológicas

No que concerne às adaptações hematológicas, a diminuição do conteúdo arterial de oxigénio, característica da exposição a ambientes hipóxicos, estimula a libertação acrescida de eritropoietina (EPO) a nível renal e hepático com consequências no incremento da produção de eritrócitos pela medula óssea e na concentração de hemoglobina (47). O nível máximo das concentrações de EPO e o tempo necessário para o atingir, parecem depender do grau de hipóxia a que os indivíduos são sujeitos (47). Durante uma ascensão de 3 dias até uma altitude de 4559 metros, os valores de EPO foram gradualmente aumentando ao longo da exposição, tendo-se encontrado o resultado mais elevado quando os alpinistas atingiram a referida altitude (48). Porém, se a secreção acrescida de eritropoietina se inicia imediatamente após a exposição aguda à altitude (1, 42, 68), a produção aumentada de glóbulos vermelhos é retardada, assumindo incrementos significativos apenas após algumas semanas de exposição crónica a altitudes superiores a 3000 metros e valores máximos alguns meses depois (47). De destacar que na fase de exposição crónica, em que a produção acrescida de eritrócitos se torna significativa, os níveis de eritropoietina já se encontram perto dos valores pré-altitude (47). Concentrações plasmáticas de eritropoietina moderadamente elevadas ou dentro dos parâmetros tidos como normais em indivíduos residentes ao nível do mar, parecem ser suficientes para manter uma taxa acrescida de eritropoiese em condições de hipóxia crónica (47, 60). De salientar, 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 desproporcionalmente e a partir daí parece diminuir (47).

Contrariamente aos resultados obtidos em estudos de exposição contínua ou intermitente (65, 66) a elevadas altitudes, a exposição intermitente a ambientes hipóxicos de baixa ou moderada altitude (1, 2, 3), característica das metodologias utilizadas no denominado treino em altitude, não tem demonstrado eficácia quanto à capacidade acrescida de induzir eritropoiese. Ashenden e colaboradores (1, 3), em trabalhos com atletas expostos de forma intermitente a condições simuladas de hipóxia normobárica (2650 m), numa *nitrogen house,* durante 12 e 5 noites respectivamente, encontraram aumentos significativos nas concentrações plasmáticas de EPO sem, contudo, ser evidente o incremento da produção de reticulócitos. Da mesma forma, num outro estudo desta equipa de investigadores (2), atletas expostos durante 23 noites a condições simuladas de altitude (3000 m) não evidenciaram incrementos significativos na massa total de hemoglobina, nem na produção de glóbulos vermelhos. Assim, se numa fase inicial de exposição aguda, os valores do hematócrito são incrementados essencialmente à custa da diminuição do volume plasmático e sanguíneo, só posteriormente o aumento da massa eritrocitária compensa o decréscimo do volume plasmático, reestabelecendo o volume sanguíneo total e compensando a redução do conteúdo arterial de oxigénio (47). Todavia, a importância deste incremento da concentração de eritrócitos, no âmbito da aclimatação à altitude, é um fenómeno que tem merecido alguma discussão. De facto, o aumento da viscosidade sanguínea, induzido por este aumento do hematócrito, associado à diminuição do volume plasmático, poderá aumentar o dispêndio energético cardíaco e dificultar o fluxo sanguíneo nos capilares, diminuindo a eficácia cardio-vascular no transporte de oxigénio para os tecidos (47). Estudos desenvolvidos por West (84) são concordantes com o anteriormente exposto, sugerindo que alguns nativos da região dos Andes conseguem produzir mais trabalho quando as suas concentrações de eritrócitos são mais reduzidas.

3.4. Composição corporal, adaptações morfológicas e metabólicas

No âmbito da composição corporal após exposição crónica à altitude, diversos estudos (24, 87) têm demonstrado uma perda acentuada de peso corporal em função da altitude e do tempo de exposição. Efectivamente, diminuições de peso da ordem dos 5 a 10 kg, correspondendo a cerca de 8 a 10% do peso corporal, têm sido relatadas (18, 61, 89) em alpinistas de diversas expedições de grande altitude e longa duração, nomeadamente ao Monte Everest. Este decréscimo de peso corporal parece, no entanto, ser o resultado da conjugação de diversos factores, particularmente (i) do incremento acentuado da taxa metabólica basal (39, 61), (ii) de um acrescido estado de desidratação (39, 85), (iii) de uma eventual diminuição da capacidade de absorção de nutrientes no tracto gastrointestinal (24, 40), (iv) de um estado de anorexia de altitude (87) e consequente desequilíbrio entre o *input* e o *ouput* energético (16, 86, 87) e, por fim, (v) de um acentuado decréscimo de massa muscular (8, 75, 85) e de massa gorda (76, 89). Do ponto de vista muscular, diversas adaptações estruturais e metabólicas são descritas após aclimatação crónica a elevadas altitudes. Para diferentes autores (19, 33), este decréscimo significativo da massa muscular, poderá estar associado, em parte, ao efeito do destreino relativo, isto é, a uma diminuição da quantidade de trabalho realizado em elevadas altitudes (acima de 5500 m) e, eventualmente, à hipóxia *per se* no controlo do metabolismo proteico, isto é, por interferência, directa ou indirecta, na regulação hormonal associada à síntese e degradação proteica. Esta atrofia pronunciada parece ser confirmada pelas reduções significativas da área de secção transversal das fibras musculares que têm sido descritas. Hoppeler e colaboradores (33) analisaram amostras de tecido, após realização de biópsias musculares, em 14 alpinistas envolvidos em duas expedições de grande altitude durante cerca de 8 semanas, tendo encontrando decréscimos de cerca de 20% na área de secção transversal das fibras e reduções de 11% na área de secção transversal do músculo. Ainda a nível muscular, têm sido descritas adaptações crónicas quanto à capilarização, ao volume mitocondrial e à actividade enzimática. Tem sido demonstrado (30, 33, 49), talvez de forma surpreendente, que em condições de hipóxia crónica, a razão capilar por fibra no músculo *vastus lateralis* de alguns alpinistas, ou não sofre qualquer alteração ou é mesmo diminuída. Estes resultados contrariam a sugestão dada por Valdivia em 1954 (19) de que as condições de hipóxia de elevada altitude seriam indutoras de neoformação capilar. Destes resultados emerge, ainda, que o aumento da densidade capilar (de 9 a 12%) observado em alguns estudos de morfologia muscular (30, 33), deriva inteiramente do fenómeno de atrofia muscular, isto é, da redução da área das fibras e não de mecanismos de angiogénese (49). No entanto, como uma mesma rede capilar parece suprir um menor volume muscular, a redução da área da fibra muscular poderá favorecer o fornecimento de oxigénio às mitocôndrias se, eventualmente, não se alterar a razão capilar por fibra. Relativamente a este organelo celular, as evidências (19, 33) parecem, igualmente, demonstrar a existência de diminuições do volume mitocondrial total de cerca de 20% a 30%. Estes estudos referem ainda que as diferentes subpopulações mitocondriais parecem ser afectadas de forma distinta pela hipóxia crónica. Assim, as mitocôndrias subsarcolemais parecem sofrer uma redução do seu volume total mais dramática que as interfibrilares, isto é, 43% e 19% respectivamente. Esta redução do volume mitocondrial, poderá, por seu lado, condicionar a actividade de algumas enzimas oxidativas. Efectivamente, alguns estudos (30, 41) sugerem que as diminuições da actividade de algumas enzimas oxidativas, nomeadamente da citrato sintetase (-14%) (30), da sucinato desidrogenase (-31%) (30), da citocromo oxidase (-23%) (30), bem como de outras enzimas-chave do metabolismo lipídico, nomeadamente a 3-hidroxi-acil-CoA desidrogenase (41) e a carnitina palmitil-transferase (41), encontradas em alpinistas participantes em expedições de grande altitude (Expedição Suiça ao Lotse e ao Everest) ou ascensões simuladas (Operação Everest II), mais do que a perda da qualidade da função mitocondrial, reflectem uma redução da sua estrutura por perda de volume. Em síntese, a exposição prolongada à hipóxia hipobárica, particularmente de elevada altitude, parece comprometer de forma significativa a área de secção transversal do músculo por redução da área das fibras musculares, os mecanismos associados à

neoformação capilar, por redução da expressão genética dos factores de crescimento do endotélio vascular e o volume e a actividade mitocondrial (para refs ver 49).
Paradoxalmente, apesar das condições de hipóxia, ou seja, da menor disponibilidade de moléculas de oxigénio característica destes ambientes de altitude, estudos recentes, recorrendo à utilização de marcadores de agressão oxidativa induzida por produção acrescida de espécies reactivas de oxigénio, nomeadamente, marcadores de peroxidação lipídica, de oxidação proteica, bem como, indicadores da actividade do sistema anti-oxidante, têm evidenciado a ocorrência de condições teciduais de *stress* oxidativo após exposição aguda ou prolongada à hipóxia (20, 57, 75, 80). O desequilíbrio entre a produção de compostos oxidantes e a concentração e/ou actividade de compostos antioxidantes parecem criar condições favoráveis à ocorrência de toxicidade celular com repercussões na estrutura, funcionalidade e até na viabilidade celular. De facto, a elevada instabilidade molecular e consequente reactividade que caracteriza as espécies reactivas de oxigénio confere-lhes um elevado grau de afinidade por diferentes componentes lipídicas e proteicas, nomeadamente as membranas celulares, as proteínas estruturais, as enzimas e os ácidos nucleicos, comprometendo o normal funcionamento da célula. Em altitude, estudos recentes (20, 57, 74, 75) têm sugerido que condições de hipóxia tecidual indutoras de disfunções mitocondriais na cadeia transportadora de electrões, bem como uma acrescida exposição às radiações ultravioleta (UV) poderão estar no origem do *stress* oxidativo em altitude.
Um estudo laboratorial com animais expostos durante 1 dia a condições simuladas de altitude (7620 m.) em câmara hipobárica revelou que, quando comparados com os animais mantidos em condições de normóxia, os animais sujeitos a hipóxia apresentaram diminuições significativas das concentrações musculares de glutationa reduzida (GSH), bem como um incremento das concentrações de substâncias reactivas ao ácido thiobarbitúrico (TBARS), sugerindo a ocorrência de *stress* oxidativo e de lesão muscular induzida por agressão oxidativa (74). Em dois trabalhos distintos (20, 57) com grupos de militares da Marinha Americana (Marines) sujeitos a um protocolo de treino em altitude (2700 m e 3000 m, respectivamente) durante 14 dias, não se registaram incrementos significativos dos marcadores de lesão muscular induzida por *stress* oxidativo nos grupos suplementados com misturas de compostos anti-oxidantes, contrariamente aos grupos em que foi administrada uma substância placebo. Este facto reforça a possível acentuação do *stress* oxidativo tecidual, particularmente muscular esquelético, em altitude.
A exposição prolongada a altitudes superiores a 5500 metros, para além das necessidades básicas de aclimatação e dos compromissos inerentes aos afazeres normais de uma expedição, nomeadamente montagem de cordas, de escadas, dos diferentes campos, etc., deverá ser o mais possível restrita no tempo. Na realidade, a estas altitudes, a permanência e/ou o desempenho humano estão severamente afectados, verificando-se uma sobreposição da deterioração tecidual e orgânica relativamente à eficácia dos mecanismos de adaptação a longo prazo.

4. TREINO EM ALTITUDE E RENDIMENTO DESPORTIVO

Num contexto claramente distinto, o desporto de rendimento apropriou-se das condições de hipóxia hipobárica, características dos ambientes de altitude, como mais um instrumento de optimização das capacidades dos atletas de alta competição para a realização de desempenhos ao nível do mar. Foram, assim, criados os denominados Centros Desportivos de Treino em Altitude.
Com o desenvolvimento de programas de treino que prevêem a realização de unidades de treino em locais de moderada altitude (1600 a 3000 m), pretende-se complementar o efeito do treino com as supostas vantagens da adaptação do organismo às condições de hipóxia, isto é, com a melhoria das condições de transporte de oxigénio (aumento da concentração de hemoglobina) e da sua utilização a nível celular (aumento da actividade das enzimas oxidativas). De facto, para os defensores desta metodologia, o treino em altitude poderá conferir benefícios adicionais aos atletas devido ao efeito sinergista altitude-treino. Acreditam que, particularmente os atletas cujo rendimento desportivo é determinado pela optimização da capacidade de resistência aeróbia, melhorem o seu desempenho ao nível do mar após estágios de treino em altitude, sendo o estímulo hipóxico o

mecanismo subjacente à optimização da "maquinaria oxidativa". Diversos estudos (5, 6, 7, 44, 50) que monitorizaram a evolução do VO_{2max} com o treino em altitude têm, de facto, sido desenvolvidos desde os anos 60, com o intuito de testemunhar a hipotética melhoria do desempenho ao nível do mar. Porém, quer pela dificuldade de estandardizar as condições de realização dos protocolos em altitude e ao nível do mar, quer pela escassez de estudos incluindo grupos de controlo, os resultados apresentam-se controversos. Estudos recentes (5, 53, 78) sugerem que a suposta eficácia destes programas de treino não parece repercutir-se na melhoria dos resultados desportivos ao nível do mar. Terrados e colaboradores (78) estudaram o efeito de programas de treino em altitude e ao nível do mar, no VO_{2max} e na capacidade de trabalho de ciclistas. Os resultados mostraram que enquanto a capacidade de trabalho em altitude era melhorada significativamente pelo treino em altitude, relativamente ao treino ao nível do mar, este mesmo parâmetro quando analisado ao nível do mar não variou de forma significativamente distinta com os dois protocolos. Ficou assim por demonstrar que para o desempenho ao nível do mar, o treino em altitude é mais eficaz que o treino equivalente ao nível do mar. Na realidade, diversas desvantagens associadas à realização de exercício em altitude, nomeadamente (i) o destreino associado à necessidade de reduzir a intensidade e o volume de treino, (ii) a elevada desidratação, de que resulta, por exemplo, a diminuição do volume plasmático e sanguíneo, (iii) os sintomas associados à ocorrência de *Acute Mountain Sickness*, tais como, náuseas, vómitos, cefaleias, anorexia, etc., decorrentes da exposição aguda e, eventualmente, (iv) o sobretreino (4), entendido como o desequilíbrio entre a carga e a recuperação, não parecem compensar as vantagens da adaptação fisiológica à altitude. Recentemente, pela necessidade de não comprometer as características da carga de treino, ou seja, de não comprometer a intensidade e o volume de treino habitualmente utilizados ao nível do mar, mas retirando vantagens da permanência em ambientes de hipóxia hipobárica , isto é, da permanência em altitude, um novo modelo de "treino em altitude" tem sido sugerido (44). Este modelo, para melhoria do desempenho ao nível do mar, no qual se privilegia a residência em locais de moderada altitude e o treino ao nível do mar, tem vindo a ser desenvolvido e utilizado com perspectivas de eficácia, sendo denominado de "*Living High – Training Low*" (44). Contudo, este modelo não parece estar isento de controvérsia, uma vez que estudos recentes vieram demonstrar que, mesmo nestas condições, poderá existir uma grande variabilidade interindividual na resposta à hipóxia (21), ou mesmo uma ausência da mesma (1, 2, 3). Assim, diferentes indivíduos parecem responder de forma distinta ao mesmo estímulo hipóxico da altitude, colocando em causa a generalização da eficácia deste novo modelo de treino em altitude.

5. CONCLUSÃO

A exposição a ambientes de altitude constitui-se como um estímulo biológico agressivo e indutor de adaptações fisiológicas agudas e crónicas. Deste modo, a hipóxia hipobárica parece assumir-se como um modelo de agressão orgânica e tecidual importante e um tópico de investigação relevante em Fisiologia. Relativamente ao treino em altitude e às suas repercussões no desempenho desportivo ao nível do mar, nomeadamente nas actividades com uma predominância de solicitação aeróbia e de duração prolongada, o modelo *"Living High-Training Low"* parece ser aquele que suscita maior consenso por parte da comunidade científica, quanto à sua eficácia, pese embora alguma controvérsia e a necessidade de mais investigação neste domínio que demonstre, de forma inequívoca, a vantagem do treino em altitude relativamente ao treino ao nível do mar.

CORRRESPONDÊNCIA
José Magalhães
Faculdade de Ciências do Desporto
e de Educação Física
Universidade do Porto
Rua Dr. Plácido Costa, 91
4200.450 Porto
Portugal
jmaga@fcdef.up.pt

REFERÊNCIAS

1. Ashenden MJ, Gore CJ, Dobson GP, Boston TT, Parisotto R, Emslie KR, Trout GJ, Hahn AG (2000). Simulated moderate altitude elevates serum erythropoietin but does not increase reticulocyte production in well-trained runners. *Eur J Appl Physiol* 81: 428-435
2. Ashenden MJ, Gore CJ, Dobson GP, Hahn AG (1999a). "Live high, train low" does not change the total haemoglobin mass of male endurance athletes sleeping at a simulated altitude of 3000 m for 23 nights. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 80: 479-484
3. Ashenden MJ, Gore CJ, Martin DT, Dobson GP, Hahn AG (1999b). Effects of a 12-day "live high, train low" camp on reticulocyte production and haemoglobin mass in elite female road cyclists. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 80: 472-478
4. Bailey DM, Castell LM, Newsholme EA, Davies B (2000). Continuous and intermittent exposure to the hypoxia of altitude: implications for glutamine metabolism and exercise performance. *Br J Sports Med* 34: 210-212
5. Bailey DM, Davies B, Romer L, Castell L, Newsholme E, Gandy G (1998). Implications of moderate altitude training for sea-level endurance in elite distance runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 78: 360-368
6. Balke B, Nagle FJ, Daniels J (1965). Altitude and maximum performance in work and sports activity. *Jama* 194: 646-649
7. Bigard AX, Brunet A, Guezennec CY, Monod H (1991). Skeletal muscle changes after endurance training at high altitude. *J Appl Physiol* 71: 2114-2121
8. Bigard AX, Douce P, Merino D, Lienhard F, Guezennec CY (1996a). Changes in dietary protein intake fail to prevent decrease in muscle growth induced by severe hypoxia in rats. *J Appl Physiol* 80: 208-215
9. Bigard AX, Lavier P, Ullmann L, Legrand H, Douce P, Guezennec CY (1996b). Branched-chain amino acid supplementation during repeated prolonged skiing exercises at altitude. *Int J Sport Nutr* 6: 295-306
10. Bigard AX, Sanchez H, Birot O, Serrurier B (2000). Myosin heavy chain composition of skeletal muscles in young rats growing under hypobaric hypoxia conditions. *J Appl Physiol* 88: 479-486
11. Bisgard GE, Forster HV (1996). Ventilatory responses to acute and chronic hypoxia. In: Fregly MJ and Blatteis CM. (Eds) *Handbook of physiology: Environmental physiology (section 4)*, Vol. II, New York: Oxford University Press, 1207-1240
12. Boning D, Maassen N, Jochum F, Steinacker J, Halder A, Thomas A, Schmidt W, Noe G, Kubanek B (1997). Aftereffects of a high altitude expedition on blood. *Int J Sports Med* 18: 179-185
13. Brooks GA, Butterfield GE, Wolfe RR, Groves BM, Mazzeo RS, Sutton JR, Wolfel EE and Reeves JT. (1991). Increased dependence on blood glucose after acclimatization to 4,300 m. *J Appl Physiol* 70: 919-927
14. Brutsaert TD, Soria R, Caceres E, Spielvogel H, Haas JD (1999a). Effect of developmental and ancestral high altitude exposure on chest morphology and pulmonary function in Andean and European/North American natives. *Am J Human Biol* 11: 383-395
15. Brutsaert TD, Spielvogel H, Soria R, Caceres E, Buzenet G, Haas JD (1999b). Effect of developmental and ancestral high-altitude exposure on VO(2)peak of Andean and European/North American natives. *Am J Phys Anthropol* 110: 435-455
16. Butterfield GE, Gates J, Fleming S, Brooks GA, Sutton JR, Reeves JT (1992). Increased energy intake minimizes weight loss in men at high altitude. *J Appl Physiol* 72: 1741-1748
17. Calbet JA, Moysi JS, Sainz AG (2001). Factores limitantes del rendimiento durante el ejercicio físico en altura. Ventajas y desventajas para el rendimiento deportivo. *Rev Entrenamiento Deportivo* 15: 5-14
18. Cerretelli P (1976). Limiting factors to oxygen transport on Mount Everest. *J Appl Physiol* 40: 658-667
19. Cerretelli P, Hoppeler H (1996). Morphologic and metabolic response to chronic hypoxia: the muscle system. In: Fregly MJ, Blatteis CM (Eds) *Handbook of physiology: Environmental physiology (section 4)*, Vol. II, New York: Oxford University Press, 1155-1182
20. Chao WH, Askew EW, Roberts DE, Wood SM, Perkins JB (1999). Oxidative stress in humans during work at moderate altitude. *J Nutr* 129: 2009-2012
21. Chapman RF, Stray-Gundersen J, Levine BD (1998). Individual variation in response to altitude training. *J Appl Physiol* 85: 1448-1456
22. Chavez JC, Agani F, Pichiule P, LaManna JC (2000). Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha in the brain of rats during chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 89: 1937-1942
23. Colberg SR, Casazza GA, Horning MA, Brooks GA (1994). Increased dependence on blood glucose in smokers during rest and sustained exercise. *J Appl Physiol* 76: 26-32
24. Dinmore AJ, Edwards JS, Menzies IS, Travis SP (1994). Intestinal carbohydrate absorption and permeability at high altitude (5,730 m). *J Appl Physiol* 76: 1903-1907
25. Engfred K, Kjaer M, Secher NH, Friedman DB, Hanel B, Nielsen OJ, Bach FW, Galbo H, Levine BD (1994). Hypoxia and training-induced adaptation of hormonal responses to exercise in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 68: 303-309
26. Ferretti G, Moia C, Thomet JM, Kayser B (1997). The decrease of maximal oxygen consumption during hypoxia in man: a mirror image of the oxygen equilibrium curve. *J Physiol* 498 (Pt 1): 231-237
27. Gamboa A, Leon-Velarde F, Rivera-Ch M, Vargas M, Palacios JA, Monge C (2001). Ventilatory and cardiovascular responses to hypoxia and exercise in andean natives living at sea level. *High Alt Med Biol* 2: 341-347
28. Gonzalez NC, Clancy RL, Moue Y, Richalet JP (1998). Increasing maximal heart rate increases maximal O2 uptake in rats acclimatized to simulated altitude. *J Appl Physiol* 84: 164-168
29. Gonzalez-Alonso J, Richardson RS and Saltin B. (2001). Exercising skeletal muscle blood flow in humans responds to reduction in arterial oxyhaemoglobin, but not to altered free oxygen. *J Physiol* 530: 331-341
30. Green HJ, Sutton JR, Cymerman A, Young PM, Houston CS (1989). Operation Everest II: adaptations in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 66: 2454-2461
31. Hochachka PW, Rupert JL, Monge C (1999). Adaptation and conservation of physiological systems in the evolution of human hypoxia tolerance. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 124: 1-17

32. Hoppeler H (1999). Vascular growth in hypoxic skeletal muscle. *Adv Exp Med Biol* 474: 277-286
33. Hoppeler H, Desplanches D (1992). Muscle structural modifications in hypoxia. *Int J Sports Med* 13 Suppl 1: S166-168
34. Hoshikawa Y, Ono S, Suzuki S, Tanita T, Chida M, Song C, Noda M, Tabata T, Voelkel NF, Fujimura S (2001). Generation of oxidative stress contributes to the development of pulmonary hypertension induced by hypoxia. *J Appl Physiol* 90: 1299-1306
35. Houston CS (1997). Operation Everest one and two. Studies of acclimatization to simulated high altitude. *Respiration* 64: 398-406
36. Houston CS (1998). *Going Higher. Oxygen, man and mountains*. Seattle: The Mountaineers
37. Howald H, Pette D, Simoneau J, Uber A, Hoppeler H, Cerretelli P (1990). III. Effects of chronic hypoxia on muscle enzyme activities*. *Int J Sports Med* 11: S10-S14
38. Hultgren H (1997). *High altitude medicine*. San Francisco: Hultgren Publications
39. Kayser B (1994). Nutrition and energetics of exercise at altitude. Theory and possible practical implications. *Sports Med* 17: 309-323
40. Kayser B, Acheson K, Decombaz J, Fern E, Cerretelli P (1992). Protein absorption and energy digestibility at high altitude. *J Appl Physiol* 73: 2425-2431
41. Kennedy SL, Stanley WC, Panchal AR, Mazzeo RS (2001). Alterations in enzymes involved in fat metabolism after acute and chronic altitude exposure. *J Appl Physiol* 90: 17-22
42. Knaupp W, Khilnani S, Sherwood J, Scharf S, Steinberg H (1992). Erythropoietin response to acute normobaric hypoxia in humans. *J Appl Physiol* 73: 837-840
43. Lahiri S (1996). Peripheral Chemoreceptors and their sensory neurins in chronic states of hypo- and hyperoxygenation. In: Fregly MJ and Blatteis CM. (Eds) *Handbook of physiology: Environmental physiology (section 4)*, Vol. II, New York: Oxford University Press, 1183-1206
44. Levine BD, Stray-Gundersen J (1997). "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol* 83: 102-112
45. Loeppky JA, Icenogle M, Scotto P, Robergs R, Hinghofer-Szalkay H, Roach RC (1997). Ventilation during simulated altitude, normobaric hypoxia and normoxic hypobaria. *Respir Physiol* 107: 231-239
46. Lundby C, Araoz M, van Hall G (2001). Peak heart rate decreases with increasing severity of acute hypoxia. *High Alt Med Biol* 2: 369-376
47. Mairbaurl H (1994). Red blood cell function in hypoxia at altitude and exercise. *Int J Sports Med* 15: 51-63
48. Mairbaurl H, Schobersberger W, Oelz O, Bartsch P, Eckardt KU, Bauer C (1990). Unchanged in vivo P50 at high altitude despite decreased erythrocyte age and elevated 2,3-diphosphoglycerate. *J Appl Physiol* 68: 1186-1194
49. Mathieu-Costello O (2001). Muscle adaptation to altitude: tissue capillarity and capacity for aerobic metabolism. *High Alt Med Biol* 2: 413-425
50. Meeuwsen T, Hendriksen IJ, Holewijn M (2001). Training-induced increases in sea-level performance are enhanced by acute intermittent hypobaric hypoxia. *Eur J Appl Physiol* 84: 283-290
51. Mirrakhimov MM, Winslow RM (1996) The cardiovascular system at high altitude. In: Fregly MJ and Blatteis CM (Eds) *Handbook of physiology: Environmental physiology (section 4)*, Vol. II, New York: Oxford University Press, 1241-1258
52. Miyazaki S, Sakai A (2000). The effect of "living high-training low" on physical performance in rats. *Int J Biometeorol* 44: 24-30
53. Mizuno M, Juel C, Bro-Rasmussen T, Mygind E, Schibye B, Rasmussen B, Saltin B (1990). Limb skeletal muscle adaptation in athletes after training at altitude. *J Appl Physiol* 68: 496-502
54. Mohanraj P, Merola AJ, Wright VP, Clanton TL (1998). Antioxidants protect rat diaphragmatic muscle function under hypoxic conditions. *J Appl Physiol* 84: 1960-1966
55. Moore LG (2000). Comparative human ventilatory adaptation to high altitude. *Respir Physiol* 121: 257-276
56. Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S (1998). Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol* Suppl 27: 25-64
57. Pfeiffer JM, Askew EW, Roberts DE, Wood SM, Benson JE, Johnson SC, Freedman MS (1999). Effect of antioxidant supplementation on urine and blood markers of oxidative stress during extended moderate-altitude training. *Wilderness Environ Med* 10: 66-74
58. Radak Z, Asano K, Lee KC, Ohno H, Nakamura A, Nakamoto H, Goto S (1997). High altitude training increases reactive carbonyl derivatives but not lipid peroxidation in skeletal muscle of rats. *Free Radic Biol Med* 22: 1109-1114
59. Radak Z, Lee K, Choi W, Sunoo S, Kizaki T, Oh-ishi S, Suzuki K, Taniguchi N, Ohno H, Asano K (1994). Oxidative stress induced by intermittent exposure at a simulated altitude of 4000 m decreases mitochondrial superoxide dismutase content in soleus muscle of rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 69: 392-395
60. Ratcliffe PJ, Eckardt KU, Bauer C (1996) Hypoxia, erythropoietin gene expression, and erythropoiesis. In: Fregly MJ and Blatteis CM. (Eds) *Handbook of physiology: Environmental physiology (section 4)*, Vol. II, New York: Oxford University Press, 1125-1154
61. Reynolds RD, Lickteig JA, Deuster PA, Howard MP, Conway JM, 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. *J Nutr* 129: 1307-1314
62. Richalet JP, Robach P, Jarrot S, Schneider JC, Mason NP, Cauchy E, Herry JP, Bienvenu A, Gardette B, Gortan C (1999). Operation Everest III (COMEX '97). Effects of prolonged and progressive hypoxia on humans during a simulated ascent to 8,848 M in a hypobaric chamber. *Adv Exp Med Biol* 474: 297-317
63. Robach P, Dechaux M, Jarrot S, Vaysse J, Schneider JC, Mason NP, Herry JP, Gardette B, Richalet JP (2000). Operation Everest III: role of plasma volume expansion on VO(2)(max) during prolonged high-altitude exposure. *J Appl Physiol* 89: 29-37
64. Robergs RA, Quintana R, Parker DL, Frankel CC (1998). Multiple variables explain the variability in the decrement in VO2max during acute hypobaric hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* 30: 869-879

65. Rodriguez FA, Casas H, Casas M, Pages T, Rama R, Ricart A, Ventura JL, Ibanez J, Viscor G (1999). Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves aerobic capacity. *Med Sci Sports Exerc* 31: 264-268
66. Rodriguez FA, Ventura JL, Casas M, Casas H, Pages T, Rama R, Ricart A, Palacios L, Viscor G (2000). Erythropoietin acute reaction and haematological adaptations to short, intermittent hypobaric hypoxia. *Eur J Appl Physiol* 82: 170-177
67. Rostrup M (1998). Catecholamines, hypoxia and high altitude. *Acta Physiol Scand* 162: 389-399
68. 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 JB (2000). Correlation between erythropoietin and lactate in humans during altitude exposure. *Jpn J Physiol* 50: 285-288
69. Samaja M (1997). Blood gas transport at high altitude. *Respiration* 64: 422-428
70. Samaja M, Mariani C, Prestini A, Cerretelli P (1997). Acid-base balance and O2 transport at high altitude. *Acta Physiol Scand* 159: 249-256
71. Schena F, Guerrini F, Tregnaghi P, Kayser B (1992). Branched-chain amino acid supplementation during trekking at high altitude. The effects on loss of body mass, body composition, and muscle power. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 65: 394-398
72. Schoene RB, Roach RC, Hackett PH, Sutton JR, Cymerman A, Houston CS (1990). Operation Everest II: ventilatory adaptation during gradual decompression to extreme altitude. *Med Sci Sports Exerc* 22: 804-810
73. Severinghaus JW (1998). Uses of high altitude for studies of effects of hypoxia. *Adv Exp Med Biol* 454: 17-28
74. Singh SN, Vats P, Kumria MM, Ranganathan S, Shyam R, Arora MP, Jain CL, Sridharan K (2001). Effect of high altitude (7,620 m) exposure on glutathione and related metabolism in rats. *Eur J Appl Physiol* 84: 233-237
75. Subudhi AW, Davis SL, Kipp RW, Askew EW (2001). Antioxidant status and oxidative stress in elite alpine ski racers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 11: 32-41
76. Tanner DA, Stager JM (1998). Partitioned weight loss and body composition changes during a mountaineering expedition: a field study. *Wilderness Environ Med* 9: 143-152
77. Tarazona-Santos E, Lavine M, Pastor S, Fiori G, Pettener D (2000). Hematological and pulmonary responses to high altitude in Quechuas: a multivariate approach. *Am J Phys Anthropol* 111: 165-176
78. Terrados N, Melichna J, Sylven C, Jansson E, Kaijser L (1988). Effects of training at simulated altitude on performance and muscle metabolic capacity in competitive road cyclists. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 57: 203-209
79. Vargas M, Leon-Velarde F, Monge CC, Palacios JA, Robbins PA (1998). Similar hypoxic ventilatory responses in sea-level natives and high-altitude Andean natives living at sea level. *J Appl Physiol* 84: 1024-1029
80. Vasankari TJ, Kujala UM, Heinonen OJ, Huhtaniemi IT (1993). Effects of endurance training on hormonal responses to prolonged physical exercise in males. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129: 109-113
81. Wagner PD (2000). Reduced maximal cardiac output at altitude—mechanisms and significance. *Respir Physiol* 120: 1-11
82. Walter R, Maggiorini M, Scherrer U, Contesse J, Reinhart WH (2001). Effects of high-altitude exposure on vascular endothelial growth factor levels in man. *Eur J Appl Physiol* 85: 113-117
83. West JB (1996) Physiology of extreme altitude. In: Fregly MJ and Blatteis CM. (Eds) *Handbook of physiology: Environmental physiology (section 4)*, Vol. II, New York: Oxford University Press, 1307-1325
84. West JB (1998). *High life. A history of high-altitude physiology and medicine*. New York: Oxford University Press Inc
85. Westerterp KR, Kayser B, Brouns F, Herry JP, Saris WH (1992). Energy expenditure climbing Mt. Everest. *J Appl Physiol* 73: 1815-1819
86. Westerterp KR, Kayser B, Wouters L, Le Trong JL, Richalet JP (1994). Energy balance at high altitude of 6,542 m. *J Appl Physiol* 77: 862-866
87. Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR, Rubbens M, Verwegen CR, Richelet JP, Gardette B (1999). Appetite at "high altitude" [Operation Everest III (Comex-'97)]: a simulated ascent of Mount Everest. *J Appl Physiol* 87: 391-399
88. Wood JG, Mattioli LF, Gonzalez NC (1999). Hypoxia causes leukocyte adherence to mesenteric venules in nonacclimatized, but not in acclimatized, rats. *J Appl Physiol* 87: 873-881
89. 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. *Ann Nutr Metab* 40: 315-324