



ALLINE DO VALLE

**EFEITO DA HIPÓXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE
NA COGNIÇÃO DE ADULTOS JOVENS**

Bauru - 2025

ALLINE DO VALLE

**EFEITO DA HIPÓXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE NA COGNIÇÃO DE
ADULTOS JOVENS**

Orientador: Prof. Dr. Fabio Augusto Barbieri

Coorientador: Me. Jônatas Augusto Cursiol

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado
à Faculdade de Ciências da Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - *Campus* de
Bauru – Curso de Bacharelado em Educação Física.

Bauru
2025

EFEITO DA HIPÓXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE NA COGNIÇÃO DE ADULTOS JOVENS

RESUMO

A hipóxia normobárica intermitente (HNI) envolve exposições controladas à baixa disponibilidade de oxigênio (9%—16% FiO₂), alternadas com períodos de normóxia. Entre seus efeitos crônicos, destacam-se fatores neuroprotetores, como o aumento da ação antioxidante, a eritropoiese e a angiogênese. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito agudo da HNI e da recuperação subsequente na cognição. Conduzimos um estudo randomizado, *cross-over* e duplo-cego com 42 adultos jovens (22 homens e 20 mulheres; 25 ± 4 anos; 1,70 ± 0,08 m; 73,5 ± 15,5 kg). Os participantes foram expostos a uma sessão de HNI (4 ciclos de 5 minutos de hipóxia [~10,6% de FiO₂] intercalados com 3 ciclos de 5 minutos de normóxia [~21,1% de FiO₂]) e a uma condição placebo (35 minutos contínuos de normóxia). As exposições foram realizadas com uso de máscara bidirecional conectada a dois geradores de hipóxia (Mile High Training E-100, EUA). A saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foi monitorada a cada minuto durante as intervenções para cálculo da dose de hipóxia (HD). A avaliação cognitiva foi realizada por meio de tarefas de tempo de reação simples (TRS), de escolha (TRE) e discriminativo (TRD), aplicadas em três momentos: antes, imediatamente após e 20 minutos após a sessão. A HD foi comparada por teste t de Student e os dados cognitivos foram analisados por ANOVA two-way (condição × momento; p < 0,05). A dose de hipóxia foi significativamente maior na condição HNI em comparação ao controle (p < 0,001). Não foram observados efeitos significativos da condição experimental (HNI vs. normóxia) sobre o desempenho cognitivo em nenhuma das tarefas: TRS (p = 0,165), TRE (p = 0,651) e TRD (p = 0,598). Esses resultados sugerem que a HNI pode não afetar negativamente o desempenho cognitivo, podendo ser um modelo promissor para estudos longitudinais.

Palavras-chave: Hipóxia aguda; Condicionamento hipóxico; Dose de hipóxia; Desempenho cognitivo; Processamento de informação

EFFECT OF INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXIA ON COGNITION IN YOUNG ADULTS

ABSTRACT

Intermittent normobaric hypoxia (INH) involves controlled exposures to reduced oxygen availability (9–16% FiO₂), alternated with periods of normoxia. Among its chronic effects, neuroprotective factors stand out, such as increased antioxidant activity, erythropoiesis, and angiogenesis. The aim of this study was to investigate the acute effect of INH and subsequent recovery on cognition. We conducted a randomized, crossover, double-blind study with 42 young adults (22 men and 20 women; 25 ± 4 years; 1.70 ± 0.08 m; 73.5 ± 15.5 kg). Participants were exposed to an INH session (4 cycles of 5 minutes of hypoxia [$\sim 10.6\%$ FiO₂] interspersed with 3 cycles of 5 minutes of normoxia [$\sim 21.1\%$ FiO₂]) and to a placebo condition (35 continuous minutes of normoxia). Exposures were performed using a bidirectional mask connected to two hypoxia generators (Mile High Training E-100, USA). Peripheral oxygen saturation (SpO₂) was monitored every minute during the interventions to calculate the hypoxia dose (HD). Cognitive assessment was performed using simple reaction time (SRT), choice reaction time (CRT), and discriminative reaction time (DRT) tasks, applied at three time points: before, immediately after, and 20 minutes after the session. HD was compared using Student's t test, and cognitive data were analyzed using a two-way ANOVA (condition $\times$ time; $p < 0.05$). The hypoxia dose was significantly higher in the INH condition compared with control ($p < 0.001$). No significant effects of the experimental condition (INH vs. normoxia) were observed on cognitive performance in any of the tasks: SRT ($p = 0.165$), CRT ($p = 0.651$), and DRT ($p = 0.598$). These results suggest that INH may not negatively affect cognitive performance and may be a promising model for longitudinal studies.

Keywords: Acute hypoxia; Hypoxic conditioning; Hypoxia dose; Cognitive performance; Information processing

SUMÁRIO

1 Introdução	3
2 Revisão de literatura	5
2.1 Hipóxia Normobárica Intermitente	5
2.2 Efeitos da hipóxia normobárica intermitente na capacidade cognitiva	7
3 Objetivos e resultados esperados	9
4 Método	10
4.1 Participantes	10
4.2 Delineamento do estudo	10
4.3 Aplicação da Hipóxia Normobárica Intermitente e da Normóxia	10
4.4 Avaliação das funções cognitivas	12
4.4.1 Tarefa de Tempo de Reação Simples (TRS)	13
4.4.2 Tarefa de Tempo de Reação Discriminativo (TRD)	14
4.4.3 Tarefa de Tempo de Reação de Escolha (TRE)	15
4.5 Análise estatística	16
5 Resultados	16
5.1 Dose de Hipóxia	16
5.2 Tempo de Reação Simples (TRS)	17
5.3 Tempo de Reação Discriminativo (TRD)	18
5.4 Tempo de Reação de Escolha (TRE)	18
6 Discussão	20
6.1 Pontos fortes e limitações	21
7 Conclusão	23
REFERÊNCIAS	24
ANEXO A – Questionário Baecke	28
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	38

V181e

Valle, Alline do

Efeito da hipóxia normobárica intermitente na cognição de adultos jovens / Alline do Valle. -- Bauru, 2025

41 p.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Educação Física) -
Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências,
Bauru

Orientador: Prof. Dr. Fabio Augusto Barbieri

Coorientador: Me. Jônatas Augusto Cursiol

1. Hipóxia aguda. 2. Condicionamento hipóxico. 3. Dose de
hipóxia. 4. Desempenho cognitivo. I. Título.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos àqueles que me acompanharam nesse processo. Ao meu orientador e co-orientador, que me auxiliaram em cada etapa desse estudo. Aos meus amigos do Laboratório de Pesquisa em Movimento Humano (MOVI-LAB), por ser um coletivo que me inspira nessa trajetória. E aos meus companheiros (família, amigos), por todo amor e partilha no dia a dia.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil. Processo nº 2025/05938-4. Agradeço também ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão de bolsa de pesquisa (processo 145426/2024-6).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
ATP	Trifosfato de Adenosina
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CR10	Escala de Borg Modificada 10
CWST	Color Word Stroop Task
CVC	Condutância Vascular Cerebral
EETs	Ácidos Epoxieicosatrienoicos
EPO	Eritropoietina
ERH	Elementos de Resposta à Hipóxia
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
FSC	Fluxo Sanguíneo Cerebral
fNIRS	Functional Near-Infrared Spectroscopy
GLUT	Transportador de Glicose
GNGT	Go/No-Go Task
HB	Hemoglobina
HD	Dose de Hipóxia
[HHb]	Hemoglobina Desoxigenada
HIF-1	Fator Induzível por Hipóxia 1
HIF-1 α	Fator Induzível por Hipóxia 1 Alfa
HIF-1 β	Fator Induzível por Hipóxia 1 Beta
HN	Hipóxia Normobárica
HNI	Hipóxia Normobárica Intermitente
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
NO	Óxido Nítrico
O ₂	Oxigênio
[O ₂ Hb]	Hemoglobina Oxigenada
PaO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
PSD	Percepção Subjetiva de Dispneia
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TR	Tempo de Reação
TRD	Tempo de Reação Discriminativo
TRE	Tempo de Reação de Escolha
TRS	Tempo de Reação Simples
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VCMA	Velocidade Média do Fluxo Sanguíneo na Artéria Cerebral Média

1 Introdução

A hipóxia é uma condição caracterizada pela redução da pressão parcial de oxigênio (PaO_2), decorrente de várias causas, como altitude elevada, hipoventilação alveolar e anormalidades na relação perfusão-ventilação (Silverthorn, 2017). Os efeitos da hipóxia são dependentes do tipo de protocolo, duração e intensidade da exposição (Kalva-Filho *et al.*, 2024). Enquanto níveis severos de hipóxia (*i.e.*, 2–8% de O_2) estão relacionadas a disfunções em vários sistemas (e.g., apneia do sono, doença pulmonar obstrutiva brônquica), exposições moderadas (*i.e.*, 9–16% O_2) tendem a desencadear respostas adaptativas que melhoram a perfusão e oxigenação tecidual, um fenômeno conhecido como condicionamento hipóxico (Opazo; Mitchell, 2014; Garcia *et al.*, 2022).

Estudos têm mostrado consistentemente o efeito positivo do condicionamento hipóxico, que estimula a expressão de mRNA relacionado à biogênese mitocondrial, à metabolização de carboidratos e a defesa contra o estresse oxidativo em diferentes tecidos (Arthur *et al.*, 2004). Clinicamente, estudos indicam que a hipóxia promove neurogênese, com efeitos semelhantes aos antidepressivos em modelo animal (Zhu *et al.*, 2010), induz tolerância isquêmica cerebral (Gong *et al.*, 2012) e protege o sistema dopaminérgico nigroestriatal de lesões oxidativas na doença de Parkinson (Lin *et al.*, 2002).

A maior parte destas adaptações positivas são induzidas pelo fator induzível por hipóxia (HIF-1), por meio da expressão de genes que melhoram a eficiência energética e adaptação à baixa disponibilidade de oxigênio, regulando processos como eritropoiese, angiogênese, pH e glicólise (Ke; Costa, 2006). Embora os mecanismos metabólicos induzidos pela hipóxia estejam bem documentados, seus impactos sobre a capacidade cognitiva ainda são pouco conclusivos (McMorris *et al.*, 2017; Mateika *et al.*, 2014).

Evidências indicam que a exposição à hipóxia em repouso promove dessaturação sanguínea cerebral, o que prediz um potencial comprometimento no desempenho cognitivo (Bourdillon, Fan & Kayser, 2014; Rupp *et al.*, 2016). Entretanto, parece haver uma relação dose-resposta entre a gravidade da hipóxia e a modulação cognitiva, mostrando redução do desempenho em exposições contínuas a partir de 11% da FiO_2 (Ramírez-delacruz *et al.*, 2025). Desta forma, uma aplicação intermitente poderia causar efeitos positivos na cognição.

Uma possível alternativa para beneficiar a cognição, que vem ganhando destaque, é a aplicação da Hipóxia Normobárica Intermitente (HNI). A HNI é caracterizada por episódios repetidos de hipóxia, intercalados com períodos de normóxia (*i.e.*, condições habituais de oxigenação) (Zhang *et al.*, 2023; Smith; Salmon, 2025). Essa alternância entre períodos de

baixa oxigenação seguidos por fases de recuperação pode promover a melhora dos mecanismos compensatórios à hipóxia, como a modulação do fluxo sanguíneo cerebral, contribuindo para a preservação do desempenho cognitivo durante e após a sessão (Smith & Salmon, 2025; Boulares et al., 2024).

2 Revisão de literatura

2.1 Hipóxia Normobárica Intermitente

A Hipóxia Normobárica (HN) é uma técnica caracterizada pela diminuição da fração inspirada de oxigênio (FiO_2), sem qualquer alteração na pressão atmosférica. Desse modo, essa técnica é reproduzida em pressões barométricas próximas ao nível do mar, através da inalação de concentrações específicas de O_2 , que simulam condições de altitude elevada por meio de geradores de oxigênio acoplados a uma máscara. Em contraste, a Hipóxia hipobárica é induzida pela diminuição da pressão parcial de O_2 , sendo assim, restrita às condições reais de altitudes elevadas ou ao uso de câmaras hipobáricas (Burtscher *et al.*, 2021).

Para fins clínicos e de pesquisa, a abordagem da HN se destaca por sua capacidade de modular a magnitude da exposição, o que permite a aplicação de curtos períodos de hipóxia intercalados por períodos em normóxia (*i.e.*, hipóxia normobárica intermitente; HNI). A HNI também é relevante pela facilidade em manipular o volume total de exposição, incluindo a quantidade de ciclos de hipóxia/reoxidação, o número de sessões diárias, a frequência semanal e a duração total da intervenção (Kalva-Filho *et al.*, 2024). Essa abordagem implica uma exposição gradual e controlada ao estímulo hipóxico, permitindo adaptações fisiológicas no organismo (Arthur *et al.*, 2004). Evidências sugerem que tais adaptações ativam múltiplos mecanismos de proteção, resultando em efeitos cardiorregulatórios e neuroprotetores (Manukhina *et al.*, 2016), com potencial benefício em diversas condições patológicas.

A HNI também tem sido investigada como estratégia complementar para regular a resposta compensatória endógena do Fator Induzível por Hipóxia (HIF-1), através do que é conhecido como condicionamento hipóxico, um processo de adaptação à baixa disponibilidade de oxigênio (Dong *et al.*, 2021). Tal relação é estabelecida já que a atividade responsiva ao estímulo hipóxico é a produção do HIF-1, que por sua vez, induz a expressão de genes relacionados a melhora do metabolismo e sobrevivência celular (Semenza, 2012; Ke; Costa, 2006), conforme ilustrado na Figura 1.

Esses genes incluem aqueles que codificam eritropoietina (EPO), responsáveis por regular o crescimento ou diferenciação dos eritrócitos, produzindo aumento de hemoglobina (HB) na circulação para otimizar o transporte de oxigênio (Silverthorn, 2017). Além disso, HIF-1 estimula a produção de enzimas glicolíticas, como adenilato quinase-3 e transportadores de glicólise 1 e 3 (GLUT1, GLUT3), que aumentam a produção de energia em condições anaeróbicas (Semenza, 2001). Do mesmo modo, há um aumento na produção do

fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que promove a angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) e resulta em maior densidade vascular (Ke; Costa, 2006).

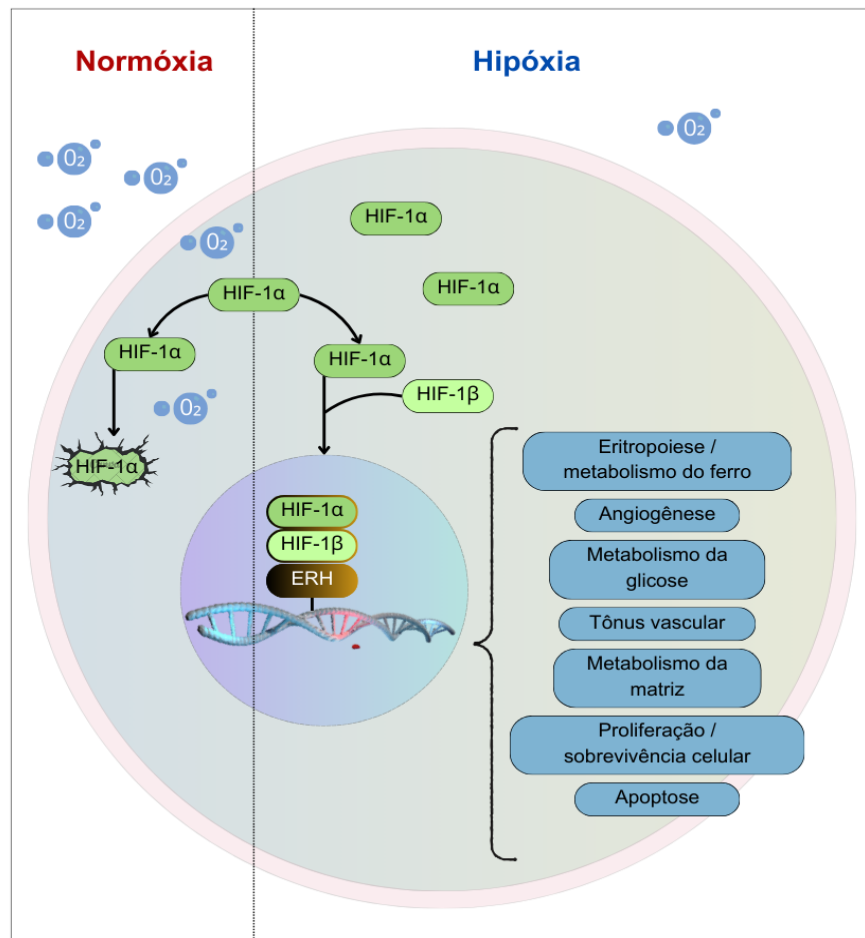


Figura 1. Metabolismo da hipóxia. O HIF-1 é um fator de transcrição heterodimérico composto por duas subunidades: HIF-1 α e HIF-1 β . Sob condições normóxicas (níveis normais de oxigênio), HIF-1 α é rapidamente degradado. Em condições hipóxicas, a degradação de HIF-1 α é inibida, permitindo que ele se acumule e se transloque para o núcleo. No núcleo, o HIF-1 α se liga à HIF-1 β e forma um complexo transcionalmente ativo (HIF-1), que se liga aos ERH no DNA, ativando a expressão de genes alvo. **HIF-1**: Fator induzível por hipóxia 1; **HIF-1 α** : Fator induzível por hipóxia 1 alfa; **HIF-1 β** : Fator induzível por hipóxia 1 beta; **ERH**: Elementos de resposta à hipóxia.

A HNI tem sido associada a uma série de respostas adaptativas nos sistemas respiratório (Rodriguez *et al.*, 1999), metabólico (Mackenzie *et al.*, 2010; Urdampilleta *et al.*, 2012), cardiovascular (Yu *et al.*, 2009), ósseo (Guner *et al.*, 2013) e nervoso (Lu *et al.*, 2009). Assim, compreender os efeitos da HNI é fundamental para explorar seus potenciais benefícios terapêuticos e de desempenho, bem como para melhorar a compreensão dos mecanismos fisiológicos subjacentes à resposta do corpo à falta de oxigênio. No entanto, para que esta abordagem seja segura, a dosagem da intervenção deve ser precisamente manipulada. Um conjunto de achados sugere que os efeitos benéficos da HNI são visualizados em protocolos de exposição moderados (*i.e.*, 9–16% O_2 , 3–15 ciclos/dia), por outro lado, exposições à

hipóxia longas com níveis baixos de O₂ (*i.e.*, 2–8% de O₂, 48–2.400 ciclos/dia) estão relacionadas a disfunções em vários sistemas (Navarrete-Opazo, 2014).

Apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos responsivos à hipóxia, sua aplicação ainda se concentra predominantemente em contextos experimentais. Para que a implementação em ambientes clínico e terapêutico ocorra de forma segura, é essencial avaliar de forma mais detalhada o efeito agudo associado à exposição intermitente à hipóxia, incluindo possíveis efeitos adversos, bem como os benefícios que possam ocorrer com durante, imediatamente após e na recuperação subsequente.

2.2 Efeitos da hipóxia normobárica intermitente na capacidade cognitiva

Cognição abrange processos como memória, atenção, linguagem, resolução de problemas e planejamento (Pessoa, 2008). Esses processos podem ser abordados como resultado do processamento de informações pelo sistema nervoso central, considerando o fluxo de informações em redes neurais (Friedman, 2021).

A exposição prolongada à hipóxia severa pode comprometer processos neurocognitivos fundamentais, como atenção, aprendizagem e memória, velocidade de processamento e funções executivas. Esses prejuízos decorrem, principalmente, da diminuição da oxigenação cerebral, caracterizada pela redução da concentração de hemoglobina oxigenada ([O₂Hb]) e pelo aumento da concentração de hemoglobina desoxigenada ([HHb]) (Bourdillon; Fan e Kayser 2014; Ochi et al., 2018; McMorris et al., 2017).

Essa desregulação pode acarretar prejuízos cognitivos, incluindo alterações no acoplamento neurovascular, como também na ativação de vias apoptóticas, processos inflamatórios mediados por fatores de transcrição e o acúmulo de proteínas β -amiloide (A β), que têm sido associados ao comprometimento cognitivo persistente (Wang, Cui e Ji, 2022).

Por outro lado, exposições intermitentes à hipóxia podem atuar como um estímulo positivo para a cognição. A HNI envolve ciclos alternados de hipóxia e normóxia, permitindo a exposição a períodos de baixa oxigenação seguidos por fases de recuperação. Essa alternância pode promover adaptações fisiológicas benéficas, como a melhora do fluxo sanguíneo cerebral e a otimização do metabolismo neuronal durante os períodos de normóxia (Rupp *et al.*, 2016). A compreensão desses mecanismos é justificada a partir do gerenciamento da vasculatura cerebral em resposta ao fornecimento de O₂, onde o estímulo hipóxico resulta na vasodilatação micro e macro vascular cerebral, para aumento do volume e

do fluxo sanguíneo para suprimento das demandas neurais (Carr et al., 2023).

Além das adaptações hematológicas, a função cognitiva pode ser beneficiada por mecanismos neuroprotetores, incluindo aumento da ação antioxidante, formação de óxido nítrico endotelial, angiogênese e neurogênese cerebral (Mateika *et al.*, 2014; Ashok *et al.*, 2017; Rey *et al.*, 2019; Barbieri *et al.*, 2024). Estudos que investigaram os efeitos da HNI no desempenho físico, cognitivo e psicomotor, destacaram seu efeito no aprimoramento da aprendizagem, devido ao aumento da plasticidade sináptica, bem como das concentrações de DNA e da neurogênese (Martin et al., 2010).

A hipóxia pode afetar a função cognitiva de formas distintas, dependendo de fatores como a complexidade e momento da tarefa, o estado de repouso ou exercício, a duração e intensidade da exposição (Rosales et al., 2022; Ando *et al.*, 2020; Lanteaume *et al.*, 2016). Contudo, a interação desses fatores carece de investigação sistemática, dificultando o estabelecimento de protocolos alinhados com os objetivos da exposição.

Ainda é incipiente como a hipóxia afeta a função cognitiva ao longo do tempo durante sua aplicação e logo após, ou quais tipos e níveis de complexidade das tarefas cognitivas são mais sensíveis ao estímulo hipóxico. A integração dessas variáveis representa um caminho promissor para avançar na compreensão dos efeitos da hipóxia, especialmente no contexto da neuroproteção e da modulação cognitiva.

3 Objetivos e resultados esperados

O objetivo deste estudo é investigar os efeitos agudos da HNI na capacidade cognitiva – especificamente no tempo de processamento cognitivo – em adultos jovens. Especificamente, este estudo analisa a resposta cognitiva à HNI em três momentos da intervenção: antes, imediatamente após e 20 minutos após a exposição.

Espera-se que a HNI possa promover a melhora dos mecanismos compensatórios à hipóxia, contribuindo para a preservação do desempenho cognitivo após a sessão e na recuperação subsequente (Smith; Salmon, 2025; Boulares et al., 2024).

Os achados deste estudo contribuirão para a definição de estratégias mais eficazes para aplicação da HNI, tanto no contexto terapêutico quanto na melhora do desempenho. Esse avanço estabelecerá uma base teórica para pesquisas futuras, expandindo o conhecimento e a aplicabilidade da HNI. Determinar como a HNI afeta a cognição pode orientar a construção de protocolos que beneficiem o desempenho cognitivo, podendo ser uma estratégia positiva para as atividades da vida diária.

4 Método

Os métodos utilizados para responder às perguntas deste estudo são descritos a seguir. Ressalta-se que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da UNESP, Campus Bauru (CAAE 80544224.6.0000.5398).

4.1 Participantes

Foram recrutados 42 adultos jovens (26 ± 4 anos, $1,74 \pm 0,07$ m de altura, 81 ± 15 kg) de ambos os sexos. O critério de inclusão adotado foi ter entre 18 e 35 anos. Foram excluídos participantes com histórico de doenças neurológicas, respiratórias ou cardiovasculares que pudessem interferir nos resultados do estudo, bem como aqueles que faziam uso regular de medicamentos ou suplementos capazes de afetar a função cognitiva. Ainda, em caráter descritivo, os participantes apresentaram 8 ± 2 pontos no Questionário Baecke (Anexo A) (Baecke & Frijters, 1982; Teban et al., 2022), o que representa que os participantes eram fisicamente ativos.

4.2 Delineamento do estudo

O estudo seguiu um desenho *cross-over*, randomizado e duplo-cego, onde cada participante foi exposto às condições de i) HNI e ii) normóxia (*i.e.*, situação controle). Desse modo, os participantes visitaram o laboratório duas vezes, com sete dias de intervalo entre as visitas. A ordem das condições foi determinada por uma randomização contrabalanceada, sendo que metade dos participantes iniciou o procedimento em cada uma das condições, garantindo uma distribuição igualitária e eliminando o viés de ordem de exposição. O estudo foi conduzido de forma duplo-cega, onde nem a pesquisadora responsável pela análise dos dados nem o participante foram informados sobre a concentração de oxigênio inaladas durante cada sessão (Figura 2).

4.3 Aplicação da Hipóxia Normobárica Intermitente e da Normóxia

Durante cada visita, os participantes foram submetidos aos seguintes protocolos:

a) Hipóxia Normobárica Intermitente (HNI): os participantes foram submetidos a períodos alternados de hipóxia e normóxia, com um total de 4 ciclos de hipóxia, intercalados por 3 ciclos de normóxia. Cada ciclo teve a duração de 5 minutos, totalizando 35 minutos de exposição.

b) Normóxia: os participantes respiraram oxigênio em concentração normal durante o mesmo período da condição anterior (35 minutos).

Em ambos os protocolos os participantes ficaram sentados em uma cadeira em repouso (apenas realizaram a tarefa cognitiva).

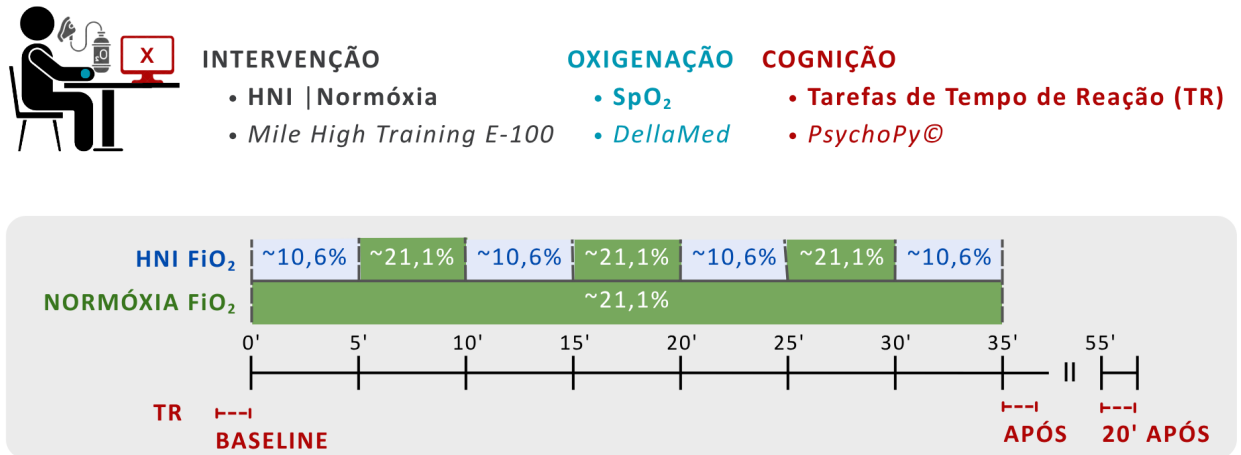


Figura 2. Delineamento experimental. **HNI**: Hipóxia Normobárica Intermitente; **TR**: Tempo de Reação; **SpO₂**: Saturação de Oxigênio.

Para aplicar a HNI, foram utilizadas máscaras bidirecionais (Air San, Air Safety, Brasil) conectadas a um gerador de oxigênio E-100 Hypoxic Generator (Mile High Training, EUA) por meio de um sistema específico (Figura 3). As concentrações de oxigênio foram ajustadas para simular uma altitude de 5.800 m (~10,6% de O₂) durante os períodos hipóxicos. Já para a situação de normóxia, os níveis de oxigênio foram ajustados para uma altitude de 450 m (~21,1% de O₂). Durante o protocolo, a cada minuto, a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foi monitorada por meio de oximetria de pulso (DellaMed; São Paulo, Brasil). Ao final de cada ciclo a percepção subjetiva de dispneia (PSD) foi avaliada pela escala CR10 de Borg modificada (Borg, 1998). Como procedimento de segurança, a sessão seria interrompida caso algum participante apresentasse SpO₂ < 75%.

A dose de hipóxia (HD) foi calculada utilizando o método de “horas de saturação”, assumindo um valor de SpO₂ em repouso de 99% ($HD (\%.h) = (99/SpO_2 - 1) \times \text{horas} \times 100$), adaptado de Millet *et al.* (2016). Os valores de HD foram determinados para cada valor de SpO₂ (ou seja, a cada 1 min), sendo os valores acumulados ao longo da sessão assumidos como a soma de todos os valores obtidos.

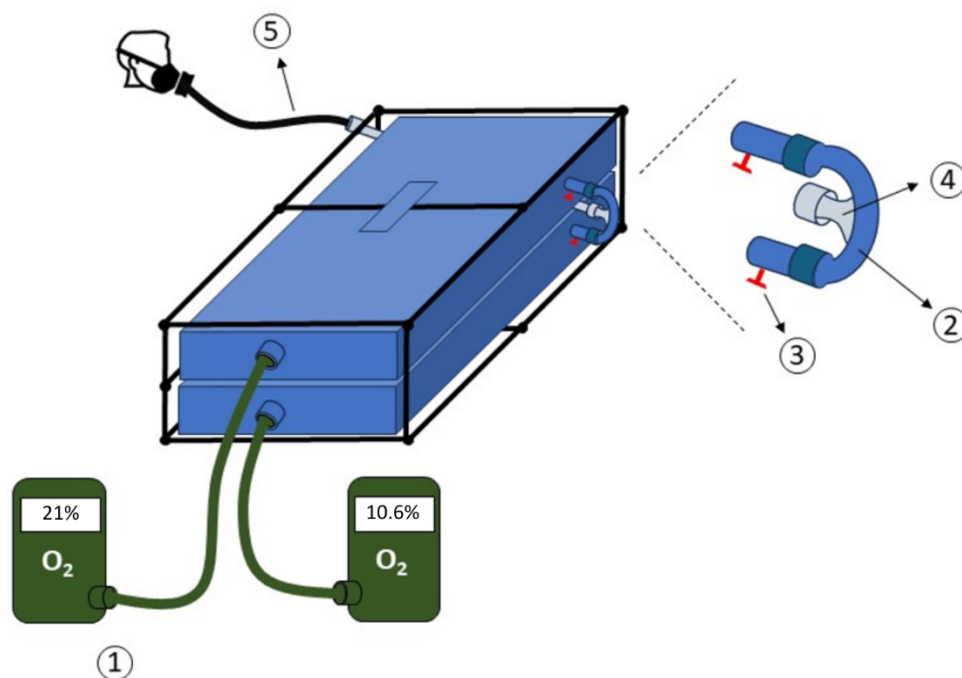


Figura 3. Aparato utilizado para exposição às condições experimentais. 1) dois geradores foram conectados aos bolsões, permitindo a manipulação da intermitência entre os ciclos de hipóxia (~10,6% de FiO₂) e normóxia (~21,1% de FiO₂); 2) os bolsões são conectados por tubos; 3) válvulas que permitem trocar o gás a ser inalado pelos participantes; 4) os tubos de saída conduzem apenas o gás do bolsão que está com a válvula aberta; 5) mangueiras conectam os tubos de saída com as máscaras bidirecionais utilizadas pelos participantes.

4.4 Avaliação das funções cognitivas

Para avaliar o efeito da intervenção na função cognitiva, foram aplicados 3 testes cognitivos, considerando um aumento progressivo da complexidade, mitigando, assim, o viés da exigência da tarefa (Ando *et al.*, 2020). Foram aplicadas tarefas de tempo de reação simples (TRS), discriminativo (TRD) e de escolha (TRE). O TRS exige apenas o processo de “detecção do estímulo”, já que para um único estímulo há apenas uma resposta associada. Já no TRD, existe mais de um estímulo, mas uma única resposta está associada à um desses estímulos, portanto, além do processo de “detecção”, há também o de “identificação” do estímulo. A tarefa de TRE é a mais complexa, pois existem vários estímulos e cada um deles tem uma resposta associada, exigindo a “detecção” e “identificação” do estímulo e a “seleção da resposta” (Donders, 1969).

Essa avaliação foi realizada em três momentos diferentes: antes (*baseline*), imediatamente após e 20 minutos após a intervenção. A familiarização em cada um dos testes foi realizada com um número de tentativas indeterminado, até que o participante assegurou ter compreendido a tarefa. A média do tempo das respostas corretas foi utilizada como a variável

dependente.

Os experimentos para avaliação cognitiva foram construídos em versões computadorizadas, facilitada pela ferramenta PsychoPy[®]. Esse é um aplicativo *open-source* que possibilita a construção de experimentos graficamente e permite programação com *scripts* em *Python*. Testes computadorizados apresentam a vantagem de manipular com maior precisão o controle espacial, o tempo de estímulos apresentados e a computação da resposta. Além disso, garantem a reprodutibilidade do experimento, já que os testes podem ser hospedados na plataforma *online* Pavlovia para o compartilhamento na comunidade, disponível para download em: https://gitlab.pavlovia.org/pardors/hypoxia_on_cognition (Peirce *et al.*, 2019).

4.4.1 Tarefa de Tempo de Reação Simples (TRS)

A tarefa de tempo de reação simples (TRS) envolve o tempo de resposta a um estímulo ineditamente apresentado (Figura 4). A demanda atencional é restrita, já que envolve minimamente processos cognitivos complexos, permitindo a avaliação direta da latência do tempo de reação (Woods *et al.*, 2015). Foi utilizado o teste desenvolvido por Deary, Liewald e Nissan (2011). Os participantes foram instruídos a pressionar a tecla de espaço de um teclado de computador, no mínimo tempo, em resposta à apresentação de um estímulo visual em um monitor. O *layout* do monitor foi composto por um preenchimento em fundo preto. O estímulo apresentado foi o símbolo “x” na cor branco, que surgiu no centro da tela. O intervalo entre estímulos foi gerado aleatoriamente entre 1 e 3 s, de modo a evitar processos de antecipação.

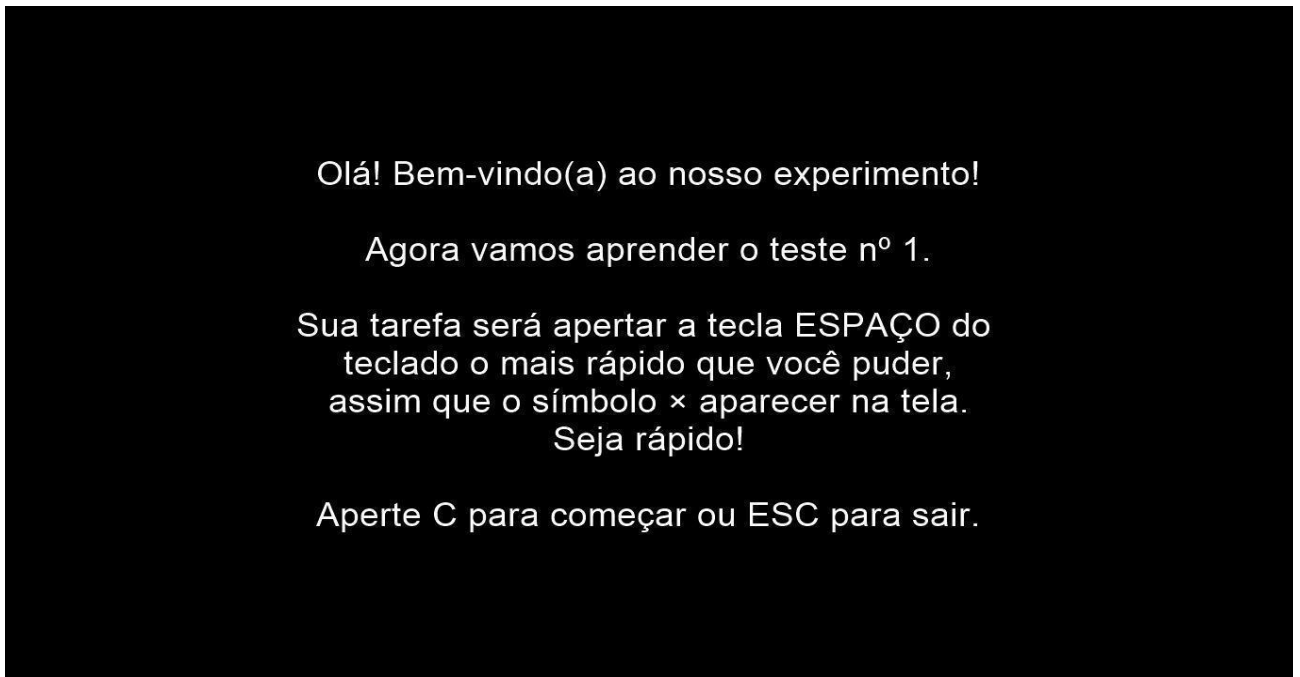


Figura 4. Instruções dos TRS para a familiarização no teste.

4.4.2 Tarefa de Tempo de Reação Discriminativo (TRD)

O *Go/No-go Task (GNGT)* representa uma medida da capacidade de inibir uma resposta motora quando apresentado um estímulo específico (*No-go*) (Figura 5). Utilizamos a versão complexa do teste, que é caracterizada por um estímulo *No-go* variável, exigindo atualizações frequentes das associações estímulo-resposta na memória de trabalho (Simmonds *et al.*, 2018). A construção do teste seguiu o protocolo relatado por Ando *et al.* (2013), em que a tarefa envolveu duas condições, sendo: i) *Go*, onde a resposta ao estímulo apresentado é pressionar a tecla *space* (barra de espaço), e ii) *No-Go*, onde a resposta ao estímulo apresentado é inibir a ação, ou seja, não pressionar nenhuma tecla e aguardar o próximo estímulo ser apresentado. A duração do estímulo foi de 1.500 ms e o intervalo entre estímulos foi de 2.400 ms. A tarefa consistiu em 4 blocos de 8 tentativas, onde, a cada bloco a compatibilidade estímulo-resposta foi invertida.

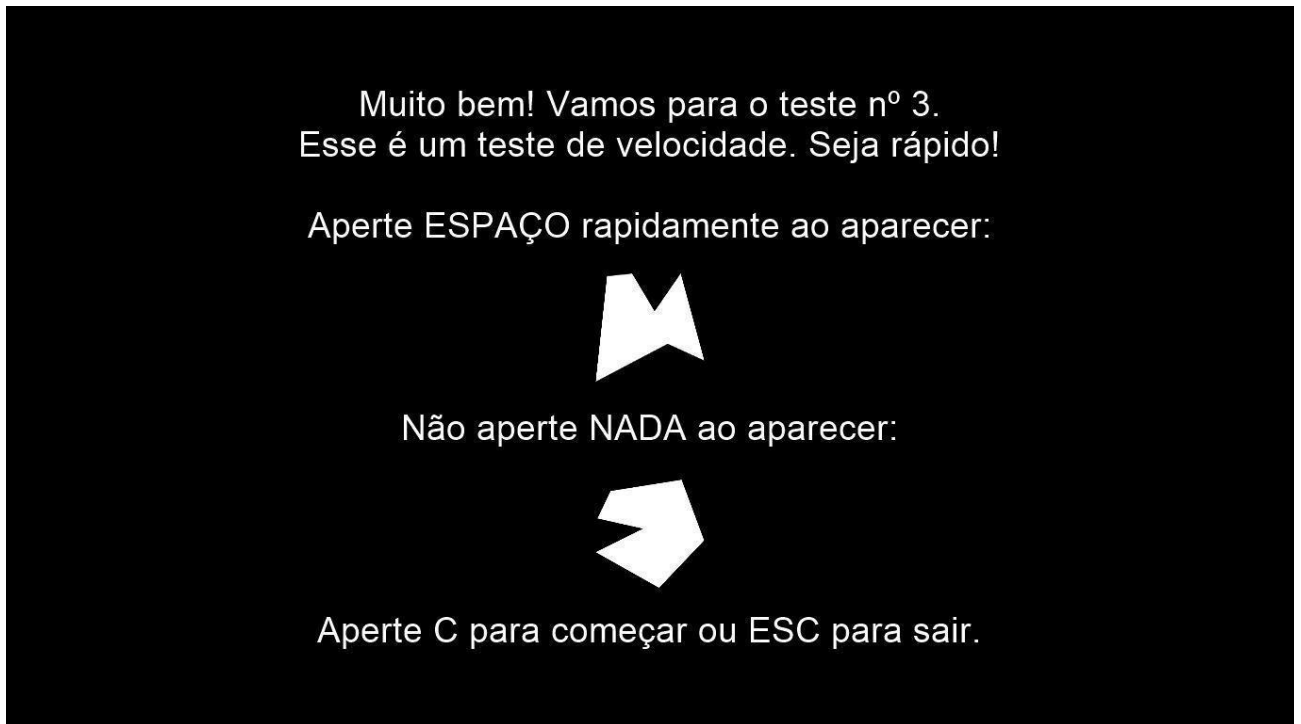


Figura 5. Instruções dos TRD para a familiarização no teste.

4.4.3 Tarefa de Tempo de Reação de Escolha (TRE)

O *Color Word Stroop Task* (CWST) é uma tarefa cognitiva que reflete a memória de trabalho e o monitoramento de conflitos (Golden, 1978). Utilizamos a versão descrita por Periañez *et al.* (2021). A tarefa consistiu em duas condições experimentais distribuídas aleatoriamente, onde cada uma está relacionada a um tipo de estímulo (Figura 6). Assim, há as condições de: i) leitura de palavras, onde o estímulo é congruente e ii) nomeação da cor da palavra, onde o estímulo é incongruente e, portanto, verifica-se o efeito *Stroop*. Após a apresentação do estímulo, a resposta foi realizada pressionando, com os dedos da mão dominante, teclas específicas de um teclado. As teclas de respostas, bem como as respectivas cores associadas foram: *left* (seta para a esquerda) = vermelho; *down* (seta para baixo) = verde e *right* (seta para a direita) = azul. O teste foi elaborado com 36 tentativas (18 congruentes + 18 incongruentes). A duração do estímulo foi de 1.500 ms e o intervalo entre estímulos foi de 2.400 ms.

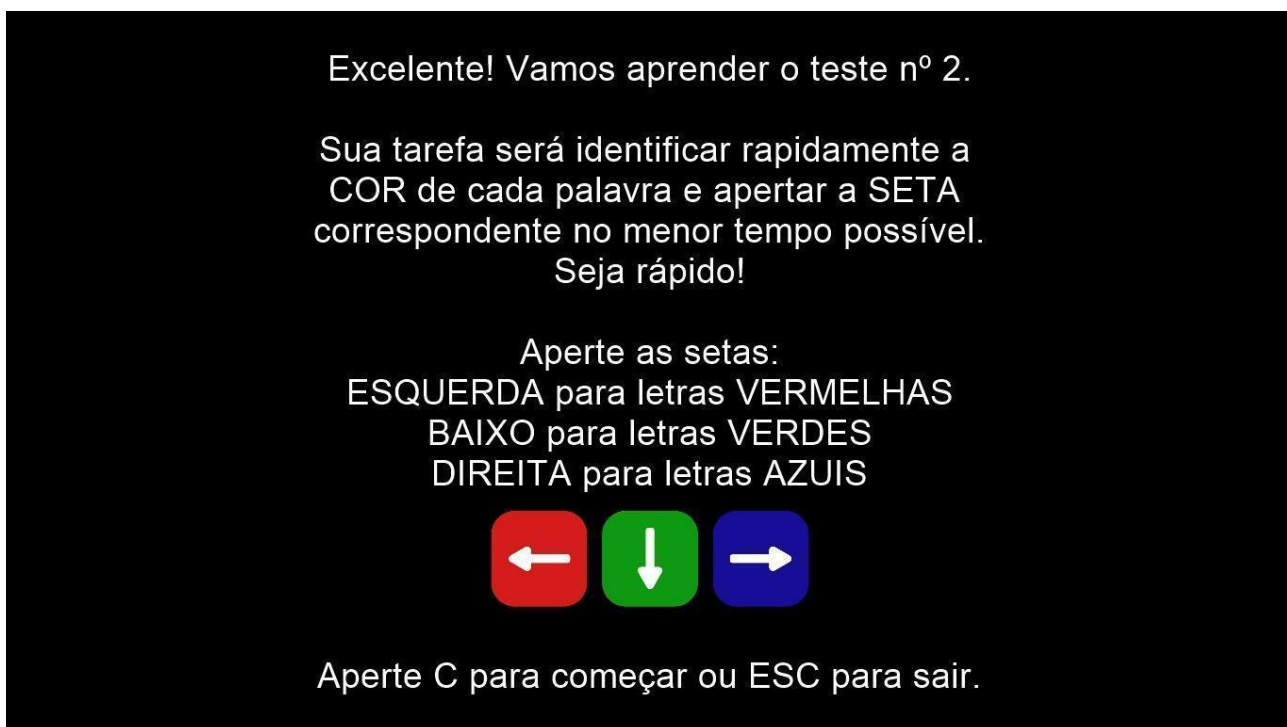


Figura 6. Instruções dos TRE para a familiarização no teste.

4.5 Análise estatística

Todas as inferências estatísticas foram realizadas utilizando o IBM Statistical Package for the Social Sciences v.25 (SPSS; IBM Corp. ©, Armonk – EUA), com nível de significância estabelecido em $p < 0,05$. A normalidade dos dados foi testada por meio do teste de Shapiro-Wilk. A dose de hipóxia foi comparada entre as condições por meio do teste *de Student* para amostras dependentes. O desempenho cognitivo foi analisado por uma ANOVA de duas vias para medidas repetidas, considerando os fatores condição (HNI vs. normóxia) e tempo (*baseline* X logo após a intervenção X 20 min após a intervenção). Quando a análise indicou interação entre os fatores, o teste de post-hoc de Bonferroni foi utilizado para a comparação por pares. Para estas comparações, o tamanho do efeito foi determinado por meio do *partial eta squared* (η^2), sendo classificado como pequeno ($<0,01$), médio ($0,02-0,06$) ou grande ($> 0,07$) (Cohen, 2013).

5 Resultados

5.1 Dose de Hipóxia

A SpO_2 média durante o protocolo de HNI foi de $91 \pm 6\%$, sendo $87 \pm 6\%$ nos ciclos de hipóxia e $95 \pm 2,6\%$ nos ciclos de normóxia. Na condição controle, a SpO_2 apresentou valor médio de $96 \pm 1\%$. O teste t de Student indicou que a dose hipóxica (HD) (Figura 7) foi

significativamente maior na condição HNI ($-4,6 \pm 2 \text{ \%}.h$) em comparação à condição controle ($-0,9 \pm 0,6 \text{ \%}.h$; $p < 0,001$).

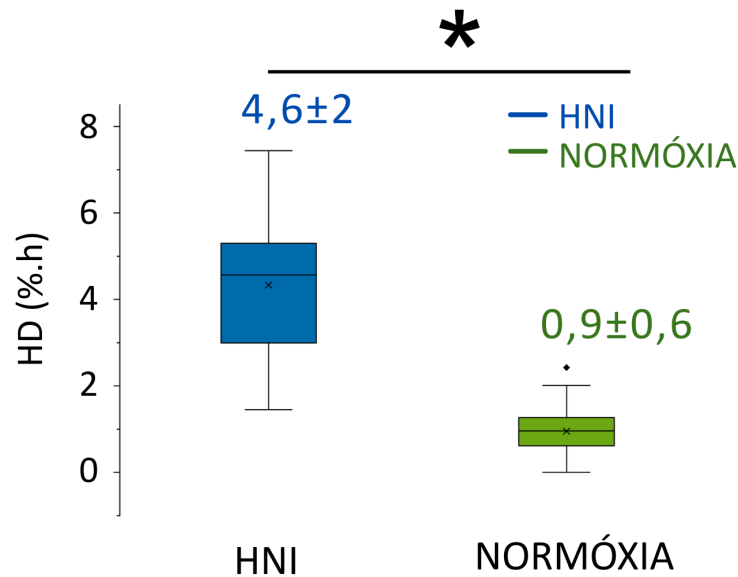


Figura 7. Dose de hipóxia (HD) medida pelo método de "horas de saturação". * Efeito significativo entre condições.

5.2 Tempo de Reação Simples (TRS)

A ANOVA indicou efeito significativo de momento para TRS, com tamanho de efeito médio ($p = 0,002$; $\eta^2 = 0,050$), mas não houve efeito principal de condição ($p = 0,165$; $\eta^2 = 0,017$) ou interação entre condição e momento ($p = 0,297$; $\eta^2 = 0,008$) (Figura 8).

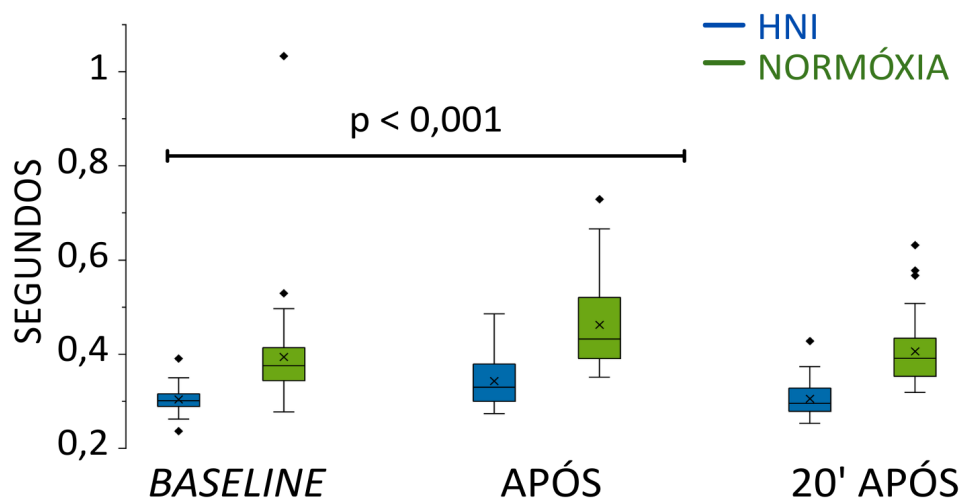


Figura 8. Desempenho do Tempo de Reação Simples (TRS). — Efeito principal de momento.

5.3 Tempo de Reação Discriminativo (TRD)

A ANOVA apontou efeito significativo apenas para o fator momento, indicando um tamanho de efeito médio ($p = 0,005$; $\eta^2 = 0,053$). Não foram observados efeitos significativos de condição ($p = 0,651$; $\eta^2 = 0,001$) ou interação ($p = 0,220$; $\eta^2 = 0,013$). O pós-teste de Bonferroni indicou redução do tempo de reação, tanto após a sessão em relação ao *baseline* ($p < 0,001$), quanto 20 minutos após a sessão em relação à após a sessão ($p = 0,035$), o que indica melhora do desempenho após o protocolo, comum em ambas as condições (HNI e controle) (Figura 9).

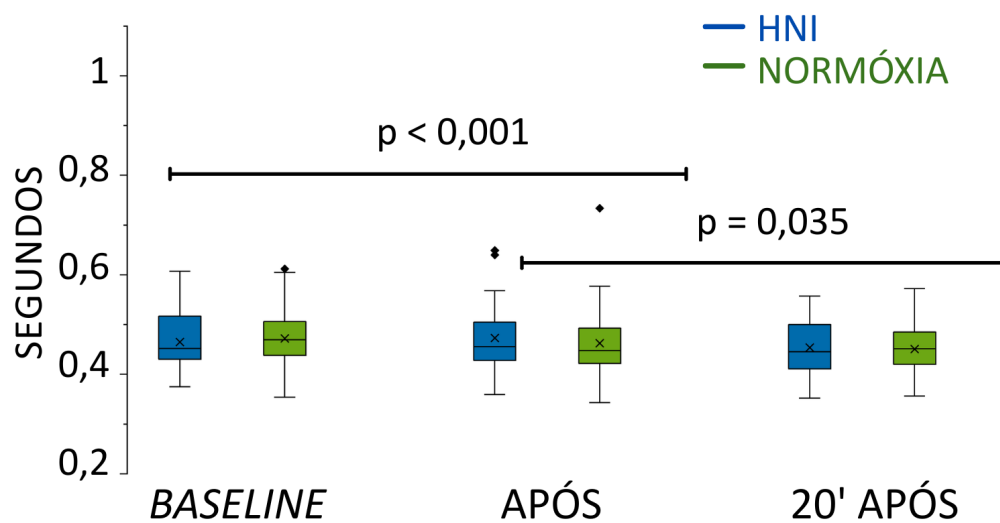


Figura 9. Desempenho do tempo de reação discriminativo (TRD). — Efeito principal de momento.

5.4 Tempo de Reação de Escolha (TRE)

Não foram observadas diferenças significativas entre condições ($p = 0,598$; $\eta^2 = 0,002$), momentos ($p = 0,386$; $\eta^2 = 0,008$) ou interação condição $\times$ momento ($p = 0,780$; $\eta^2 = 0,002$) (Figura 10).

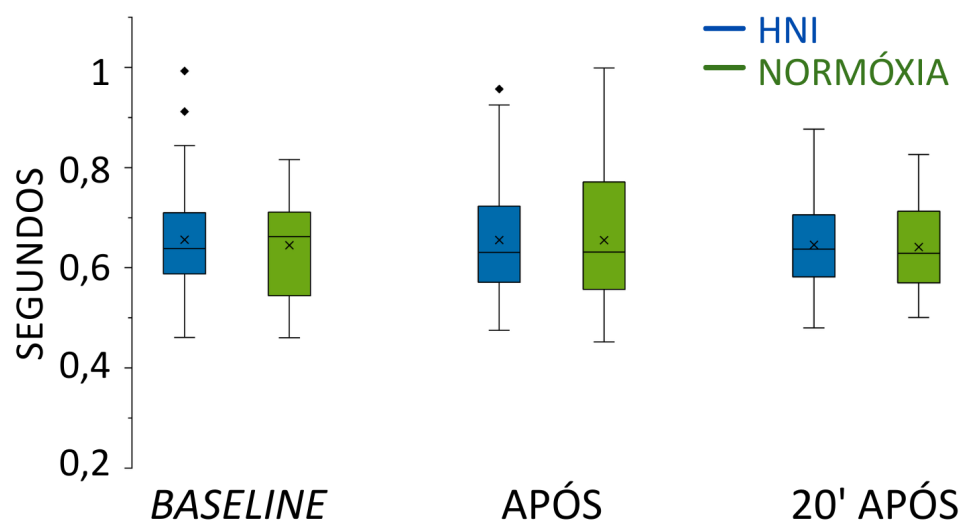


Figura 10. Desempenho do Tempo de Reação de Escolha (TRE)

6 Discussão

O presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos agudos da HNI sobre o desempenho cognitivo de adultos jovens. As tarefas cognitivas aplicadas permitiram avaliar o tempo de processamento cognitivo para resposta a TRS, TRD e TRE. De forma geral, os resultados indicam que a exposição aguda à HNI (4 x FiO₂ ~10,6%, alternando com 3 x FiO₂ ~21,1%, durante 35 minutos) não alterou significativamente o desempenho cognitivo em nenhuma das tarefas aplicadas, o que confirmou a hipótese do presente estudo.

Esse achado está alinhado com estudos prévios que também não identificaram prejuízo cognitivo significativo em exposições hipóxicas intermitentes com FiO₂ moderadas (entre 9 e 16%) (Smith & Salmon, 2025). Em contrapartida, em exposição à hipóxia contínua com FiO₂ de 11% foi observada redução no desempenho do tempo de reação (Ramírez-delacruz et al., 2025). Outros estudos também verificaram redução transitória do desempenho cognitivo em hipóxia contínua (Roach et al., 2014; McMorris et al., 2017). Em contraste, nossos resultados reforçam que a intermitência nos ciclos de hipóxia pode atuar como uma estratégia capaz de preservar as funções cognitivas mesmo sob baixa disponibilidade de oxigênio (Zhang et al., 2023).

Embora a HD tenha sido significativamente maior na intervenção com HNI quando comparada à situação controle, o desempenho cognitivo apresentou comportamento semelhante em ambas as condições. Esse resultado indica que o sistema conseguiu manter o tempo de processamento cognitivo para a resposta mesmo com menos oxigênio no cérebro. Isso traz algumas possíveis explicações: ou o sistema tornou-se mais eficiente ou a redução de [O₂Hb] não foi suficiente para afetar o tempo de reação. Esses mecanismos ajudam a explicar a manutenção do desempenho observada no presente estudo, mas também dialogam com achados recentes que sugerem potenciais benefícios da HNI sobre parâmetros cerebrovasculares.

Do ponto de vista de eficiência do sistema, sabe-se que, em condições hipóxicas, existem mecanismos de regulação compensatórios e multifatoriais que garantem o aumento do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) para garantir a entrega de O₂ ao tecido. Dentre eles, a desoxi-hemoglobina tem duas principais atuações: mediando a liberação de metabólitos de óxido nítrico (NO) e ATP (trifosfato de adenosina), que são potentes vasodilatadores, como também atuando como uma enzima (nitrito redutase), que converte nitrito em NO, reforçando ainda mais a vasodilatação. Ainda, substâncias vasoativas, como adenosina e ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs), também atuam ajustando o calibre dos vasos (Hoiland et al.,

2016). Estudos anteriores sugerem que o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, mediado pela produção endotelial de óxido nítrico só é efetiva em compensar a redução de oxigênio quando o nível da pressão parcial de oxigênio arterial está acima de 60 mmHg, equivalente à 70-75% de SpO₂, o que pode ajudar a explicar a ausência de efeitos detectados em nosso estudo (McMorris et al., 2017).

Além disso, já foi demonstrado que a HNI promove melhorias nas funções cognitivas e em indicadores de saúde cerebral, como saturação de oxigênio cerebral (ScO₂), velocidade média de fluxo sanguíneo na artéria cerebral média (VCMA) e na condutância vascular cerebral (CVC) (Boulares et al., 2024). Embora tais mecanismos indiquem que a HNI possa beneficiar a função cerebral, é igualmente importante considerar as implicações metodológicas associadas à nossa intervenção.

Por outro lado, também deve ser considerada a hipótese de que a redução da SpO₂ induzida pela HNI não tenha sido suficiente para impactar o tempo de reação. Isso se justifica pelo fato de que a intermitência entre ciclos de hipóxia e normóxia demanda maior duração de sessão para que se atinja uma mesma HD. Nesse sentido, a HD observada no presente estudo ($-4,6 \pm 2$ %.h) mostrou-se semelhante à reportada em uma sessão de 45 minutos de hipóxia contínua a 15% de FiO₂ ($-5,4 \pm 0,4\%$) (Ramírez-delacruz et al., 2025). Assim, os achados devem ser interpretados sob uma perspectiva de dose-resposta.

6.1 Pontos fortes e limitações

O método utilizado no estudo parece ser um ponto forte. A ausência de diferenças entre condições reforça que o protocolo de HNI utilizado foi seguro e bem tolerado, sem indícios de comprometimento cognitivo agudo. Isso é relevante para futuras investigações que visem aplicar protocolos semelhantes em populações clínicas, nas quais o potencial de neuroproteção da HNI ainda precisa ser confirmado.

As flutuações no desempenho cognitivo que foram observadas, independentemente da condição experimental podem ter sido influenciadas pelo delineamento experimental, sendo uma possível limitação do estudo. Nesse estudo, foi observada redução do desempenho no TRS logo após a sessão e a melhora do TRD ao longo do protocolo, independentemente da condição experimental. As tarefas cognitivas foram realizadas seguindo a mesma ordem em todos os momentos avaliados (TRS > TRE > TRD). Possivelmente, a falta de randomização na ordem da realização das tarefas cognitivas determinou um viés para os efeitos que foram observados.

A ausência de outras medidas fisiológicas contínuas, como a SpO₂ cortical, pode ter limitado a interpretação dos nossos resultados. Estudos futuros devem considerar a monitoração da hemodinâmica cortical com espectroscopia funcional de infravermelho próximo para uma compreensão mais ampliada da oxigenação cortical e dos mecanismos de modulação do tônus vascular cerebral em resposta à HNI. Além disso, o controle de outros fatores, como sono, alimentação e motivação podem contribuir para explicar resultados inesperados.

O poder estatístico para detectar efeitos de menor dimensão pode ter sido atenuado pela falta do cálculo amostral. Além disso, a heterogeneidade da amostra em relação ao sexo pode ter mascarado diferenças sexuais na resposta de SpO₂ ou mesmo no desempenho cognitivo.

7 Conclusão

A exposição aguda à HNI (FiO_2 : 4 x ~10,6%, 3 x ~21,1%) foi capaz de induzir estímulo hipóxico, sem afetar o desempenho cognitivo em tarefas de tempo de reação com diferentes níveis de complexidade. Esses resultados sugerem que a HNI é segura, podendo ser indicada para estudos longitudinais para promover os efeitos neuroprotetores associados ao condicionamento hipóxico, sem comprometer a capacidade cognitiva após a sessão. Além disso, o presente estudo fornece contribuições importantes para a aplicação da HNI, tradicionalmente restrita aos ambientes laboratoriais, para seu uso clínico e terapêutico. Os achados sugerem que a HNI pode ser explorada como uma ferramenta potencial para otimizar processos cognitivos e favorecer a plasticidade neural, especialmente em populações com comprometimentos neuromotores.

REFERÊNCIAS

- ANDO, S. et al. The Effects of Exercise Under Hypoxia on Cognitive Function. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, p. e63630, 10 maio 2013.
- ANDO, S. et al. The interactive effects of acute exercise and hypoxia on cognitive performance: A narrative review. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 30, n. 3, p. 384–398, 27 mar. 2020.
- ARTHUR, P. G. et al. The protective effect of hypoxic preconditioning on cortical neuronal cultures is associated with increases in the activity of several antioxidant enzymes. **Brain Research**, v. 1017, n. 1–2, p. 146–154, ago. 2004.
- ASHOK, B. S.; AJITH, T. A.; SIVANESAN, S. Hypoxia-inducible factors as neuroprotective agent in Alzheimer's disease. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 44, n. 3, p. 327–334, 14 mar. 2017.
- BAECKE, J.; BUREMA, J.; FRIJTERS, J. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 36, n. 5, p. 936–942, nov. 1982.
- BARBIERI, M. et al. Efficacy of erythropoietin as a neuroprotective agent in CKD-associated cognitive dysfunction: A literature systematic review. **Pharmacological Research**, v. 203, p. 107146, maio 2024.
- BORG, G. **Borg's Perceived Exertion And Pain Scales**. Human Kinetics, 1998.
- BOURDILLON, N.; FAN, J.-L.; KAYSER, B. Cerebral oxygenation during the Richalet hypoxia sensitivity test and cycling time-trial performance in severe hypoxia. **European Journal of Applied Physiology**, v. 114, n. 5, p. 1037–1048, 9 maio 2014.
- BURTSCHER, J. *et al.* Hypoxia and brain aging: Neurodegeneration or neuroprotection? **Ageing Research Reviews**, v. 68, p. 101343, jul. 2021.
- DEARY, I. J.; LIEWALD, D.; NISSAN, J. A free, easy-to-use, computer-based simple and four-choice reaction time programme: The Deary-Liewald reaction time task. **Behavior Research Methods**, v. 43, n. 1, p. 258–268, 24 mar. 2011.
- DONDERS, F. C. On the speed of mental processes. **Acta Psychologica**, v. 30, p. 412–431, 1969.
- FRIEDMAN, R. Cognition as a Mechanical Process. **NeuroSci**, v. 2, n. 2, p. 141–150, 22 abr. 2021.
- GARCIA, J. P. et al. Hypoxia-preconditioning of human adipose-derived stem cells enhances cellular proliferation and angiogenesis: A systematic review. **Journal of clinical and translational research**, v. 8, n. 1, p. 61–70, 25 fev. 2022.
- GOLDEN, C. J. **Stroop Color and Word Test**: A manual for clinical and experimental uses. Chicago: Stoelting Co, 1978.
- GONG, S.-J. et al. Intermittent Hypobaric Hypoxia Preconditioning Induced Brain Ischemic Tolerance by Up-Regulating Glial Glutamate Transporter-1 in Rats. **Neurochemical Research**, v. 37, n. 3, p. 527–537, 12 mar. 2012.

- GUNER, I. *et al.* The Effect of Chronic Long-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia on Bone Mineral Density in Rats: Role of Nitric Oxide. **Biological Trace Element Research**, v. 154, n. 2, p. 262–267, 16 ago. 2013.
- HOILAND, R. L. *et al.* Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 310, n. 5, p. R398–R413, 1 mar. 2016.
- KALVA-FILHO, C. A. *et al.* Acute and cumulative effects of hypoxia exposure in people with Parkinson's disease: A scoping review and evidence map. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 118, p. 105885, jan. 2024.
- KE, Q.; COSTA, M. Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). **Molecular Pharmacology**, v. 70, n. 5, p. 1469–1480, nov. 2006.
- LANTEAUME, L. *et al.* Neurobehavioral and Cognitive Changes Induced by Hypoxia in Healthy Volunteers. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, v. 15, n. 7, p. 816–822, 8 ago. 2016.
- LEÓN-CARRION, J. *et al.* The hemodynamics of cognitive control: The level of concentration of oxygenated hemoglobin in the superior prefrontal cortex varies as a function of performance in a modified Stroop task. **Behavioural Brain Research**, v. 193, n. 2, p. 248–256, nov. 2008.
- LIN, A. M. Y.; CHEN, C. F.; HO, L. T. Neuroprotective Effect of Intermittent Hypoxia on Iron-Induced Oxidative Injury in Rat Brain. **Experimental Neurology**, v. 176, n. 2, p. 328–335, ago. 2002.
- LU, X.-J. *et al.* Hippocampal spine-associated Rap-specific GTPase-activating protein induces enhancement of learning and memory in postnatally hypoxia-exposed mice. **Neuroscience**, v. 162, n. 2, p. 404–414, ago. 2009.
- MACKENZIE, R. *et al.* Acute hypoxia and exercise improve insulin sensitivity (S_I^{-2} *) in individuals with type 2 diabetes. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 27, n. 1, p. 94–101, 10 jan. 2011.
- MANUKHINA, E. B. *et al.* Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. **Experimental Biology and Medicine**, v. 241, n. 12, p. 1351–1363, 10 jun. 2016.
- MARTIN, N. *et al.* Conditioning-like Brief Neonatal Hypoxia Improves Cognitive Function and Brain Tissue Properties with Marked Gender Dimorphism in Adult Rats. **Seminars in Perinatology**, v. 34, n. 3, p. 193–200, jun. 2010.
- MATEIKA, J. H. *et al.* Intermittent hypoxia: a low-risk research tool with therapeutic value in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 118, n. 5, p. 520–532, 2014.
- MCMORRIS, T. *et al.* Effect of acute hypoxia on cognition: A systematic review and meta-regression analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 74, p. 225–232, mar. 2017.
- MILLET, G. P. *et al.* Commentaries on Viewpoint: Time for a new metric for hypoxic dose? **Journal of applied physiology**, v. 121, n. 1, p. 356–358, 2016.

- NAVARRETE-OPAZO, A.; MITCHELL, G. S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 307, n. 10, p. R1181-R1197, 2014.
- OCHI, G. *et al.* Neural basis for reduced executive performance with hypoxic exercise. **NeuroImage**, v. 171, p. 75–83, maio 2018.
- PEIRCE, J. *et al.* PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. **Behavior Research Methods**, v. 51, n. 1, p. 195–203, 7 fev. 2019.
- PERIÁÑEZ, J. A. *et al.* Construct Validity of the Stroop Color-Word Test: Influence of Speed of Visual Search, Verbal Fluency, Working Memory, Cognitive Flexibility, and Conflict Monitoring. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 36, n. 1, p. 99–111, 15 jan. 2021.
- PESSOA, L. On the relationship between emotion and cognition. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 2, p. 148–158, fev. 2008.
- REY, F. *et al.* Erythropoietin as a Neuroprotective Molecule: An Overview of Its Therapeutic Potential in Neurodegenerative Diseases. **ASN Neuro**, v. 11, p. 175909141987142, 26 jan. 2019.
- RODRIGUEZ, F. A. *et al.* Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves aerobic capacity. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 31, n. 2, p. 264–268, fev. 1999.
- ROSALES, A. M. *et al.* Independent effects of acute normobaric hypoxia and hypobaric hypoxia on human physiology. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 19570, 15 nov. 2022.
- RUPP, T. *et al.* Cerebral and Muscle Oxygenation During Intermittent Hypoxia Exposure in Healthy Humans. **Sleep**, v. 39, n. 6, p. 1197–1199, 1 jun. 2016.
- SEMENZA, G. L. HIF-1, O₂, and the 3 PHDs. **Cell**, v. 107, n. 1, p. 1–3, out. 2001.
- SEMENZA, G. L. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. **Cell**, v. 148, n. 3, p. 399–408, fev. 2012.
- SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- SIMMONDS, D. J.; PEKAR, J. J.; MOSTOFSKY, S. H. Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. **Neuropsychologia**, v. 46, n. 1, p. 224–232, jan. 2008.
- URDAMPILLETA, A. *et al.* Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 68, n. 2, p. 289–304, 3 jun. 2012.
- WANG, J. S. *et al.* Effects of normoxic and hypoxic exercise regimens on cardiac, muscular, and cerebral hemodynamics suppressed by severe hypoxia in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 109, n. 1, p. 219–229, 2020.
- WANG, X.; CUI, L.; JI, X. Cognitive impairment caused by hypoxia: from clinical evidences to molecular mechanisms. **Metabolic Brain Disease**, v. 37, n. 1, p. 51–66, 7 jan. 2022.

WOODS, D. L. *et al.* Factors influencing the latency of simple reaction time. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 9, 26 mar. 2015.

YU, Z.; WANG, Z. H.; YANG, H. T. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II mediates cardioprotection of intermittent hypoxia against ischemic-reperfusion-induced cardiac dysfunction. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 297, n. 2, p. H735-H742, 2009.

ZHU, X.-H. *et al.* Intermittent Hypoxia Promotes Hippocampal Neurogenesis and Produces Antidepressant-Like Effects in Adult Rats. **The Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 38, p. 12653–12663, 22 set. 2010.

ANEXO A – Questionário Baecke

22/11/2025, 15:41

Questionário sobre o nível habitual de atividade física

Questionário sobre o nível habitual de atividade física

INFORMAÇÕES PESSOAIS

* Indica uma pergunta obrigatória

1. Nome completo *

2. Idade *

3. Sexo *

Marcar apenas uma oval.

☐ Masculino

☐ Feminino

4. WhatsApp *

Utilize o formato: (00) 00000-0000

5. Endereço de e-mail *

ATIVIDADE FÍSICA NO TEMPO DE TRABALHO

Pense no **trabalho** como **atividades remuneradas ou não remuneradas**, como estudo / treinamento, tarefas domésticas, busca de emprego etc.

6. 1) Qual a sua ocupação principal (trabalho, estudo, tarefas domésticas etc.)? *

7. Qual a intensidade da sua ocupação? *

- **Atividades de intensidade leve** são atividades que exigem um esforço físico leve e não provocam aumentos da respiração ou dos batimentos cardíacos.
- **Atividades de intensidade moderada** são atividades que exigem um esforço físico moderado e provocam pequenos aumentos da respiração ou dos batimentos cardíacos.
- **Atividades vigorosas** são atividades que exigem esforço físico intenso e causam forte aumento da respiração ou dos batimentos cardíacos.

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Leve
- ☐ Moderada
- ☐ Intensa

8. 2) No trabalho, eu fico **sentado**: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Nunca
- ☐ Raramente
- ☐ Às vezes
- ☐ Frequentemente
- ☐ Sempre

9. 3) No trabalho, eu fico **em pé**: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Nunca
- ☐ Raramente
- ☐ Às vezes
- ☐ Frequentemente
- ☐ Sempre

10. 4) No trabalho, eu **ando**: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Nunca
- ☐ Raramente
- ☐ Às vezes
- ☐ Frequentemente
- ☐ Sempre

11. 5) No trabalho, eu **levanto objetos pesados**: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Nunca
- ☐ Raramente
- ☐ Às vezes
- ☐ Frequentemente
- ☐ Muito frequentemente
- ☐ Sempre

12. 6) Depois do trabalho, eu me sinto **cansado**: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Muito frequentemente
- ☐ Frequentemente
- ☐ Às vezes
- ☐ Raramente
- ☐ Nunca

13. 7) No trabalho, eu **suo**: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Muito frequentemente
- ☐ Frequentemente
- ☐ Às vezes
- ☐ Raramente
- ☐ Nunca

14. 8) Em comparação com o trabalho de outras pessoas da minha idade, o meu **trabalho é fisicamente**: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Muito mais pesado
- ☐ Muito pesado
- ☐ Igualmente pesado
- ☐ Mais leve
- ☐ Muito mais leve

EXERCÍCIO FÍSICO

- **Exercícios de intensidade leve** são atividades que exigem um esforço físico leve e não provocam aumentos da respiração ou dos batimentos cardíacos.
- **Exercícios de intensidade moderada** são atividades que exigem um esforço físico moderado e provocam pequenos aumentos da respiração ou dos batimentos cardíacos.
- **Exercício vigorosos** são atividades que exigem esforço físico intenso e causam forte aumento da respiração ou dos batimentos cardíacos.

15. 9) Você pratica **exercício físico**? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não *Pular para a pergunta 25*

16. Qual a **intensidade** desse exercício?

Marcar apenas uma oval.

☐ Leve

☐ Moderado

☐ Intenso

17. **Qual exercício** você pratica mais frequentemente?

18. Quantas **horas por semana** você pratica este exercício?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ < 1 hora
- ☐ 1-2 horas
- ☐ 2-3 horas
- ☐ 3-4 horas
- ☐ > 4 horas

19. Quantos **meses por ano**?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ < 1 mês
- ☐ 1-3 meses
- ☐ 4-6 meses
- ☐ 7-9 meses
- ☐ > 9 meses

EXERCÍCIO FÍSICO

20. 9) Você pratica um segundo **exercício físico**? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não *Pular para a pergunta 25*

21. **Qual exercício?**

22. Qual a **intensidade** desse exercício?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Leve
- ☐ Moderado
- ☐ Intenso

23. Quantas **horas por semana** você pratica este exercício?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ < 1 hora
- ☐ 1-2 horas
- ☐ 2-3 horas
- ☐ 3-4 horas
- ☐ > 4 horas

24. Quantos **meses por ano**?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ < 1 mês
- ☐ 1-3 meses
- ☐ 4-6 meses
- ☐ 7-9 meses
- ☐ > 9 meses

ATIVIDADE FÍSICA DE LAZER

25. 10) Em comparação com outras pessoas da minha idade, minha atividade física durante os **momentos de lazer** é: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Muito maior
- ☐ Maior
- ☐ Igual
- ☐ Menor
- ☐ Muito menor

26. 11) Durante os momentos de lazer, eu **suoi**: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Muito frequentemente
- ☐ Frequentemente
- ☐ Raramente
- ☐ Nunca

27. 12) Durante os momentos de lazer, eu pratico **exercícios físicos**: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Nunca
- ☐ Raramente
- ☐ Às vezes
- ☐ Frequentemente
- ☐ Sempre

28. 13) Durante os momentos de lazer, eu **assisto à televisão**: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Nunca
- ☐ Raramente
- ☐ Às vezes
- ☐ Frequentemente
- ☐ Sempre

29. 14) Durante os momentos de lazer, eu **ando**: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Nunca
- ☐ Raramente
- ☐ Às vezes
- ☐ Frequentemente
- ☐ Sempre

30. 15) Durante os momentos de lazer, eu **ando de bicicleta**: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Nunca
- ☐ Raramente
- ☐ Às vezes
- ☐ Frequentemente
- ☐ Sempre
- ☐ Muito frequentemente

31. 16) Quantos **minutos** você **caminha e/ou anda de bicicleta por dia** para ir ou voltar do trabalho, escola e shopping?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ < 5 minutos
- ☐ 5-15 minutos
- ☐ 15-30 minutos
- ☐ 30-45 minutos
- ☐ > 45 minutos

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Júlio de Mesquita Filho”
FACULDADE DE CIÊNCIAS - BAURU



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/12)

Título da pesquisa: EFEITO DA HIPÓXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE NA
ATIVIDADE CORTICAL DE ADULTOS JOVENS

Responsável: Alline do Valle

Orientador: Prof. Dr. Fabio A. Barbieri

Departamento de Educação Física – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Ciências de Bauru

Informações Gerais: Reserve um momento para ler e analisar estas informações referentes à sua participação no estudo. A sua participação nessa pesquisa é totalmente voluntária, sendo assim, você pode decidir não participar das intervenções a qualquer momento. Quando tiver dúvidas sobre o estudo, fique à vontade para conversar com os pesquisadores. Caso você decida participar, será necessário assinar este formulário. Apenas assine se tiver compreendido todos os procedimentos e os possíveis riscos ou benefícios.

Sabe-se que a hipóxia normobárica intermitente (HNI; indisponibilidade proposital de oxigênio para os tecidos) tende a induzir respostas adaptativas que melhoram a perfusão e oxigenação tecidual, um fenômeno conhecido como condicionamento hipóxico. Este conceito é utilizado no treinamento de atletas para promover respostas adaptativas no desempenho aeróbico e no tratamento de algumas doenças, como a doença de Parkinson. Assim, entender as adaptações neurais e os efeitos na cognição podem auxiliar na interpretação das mudanças motoras e fisiológicas causadas pela HNI. Portanto, o objetivo deste estudo é investigar os efeitos agudos da HNI no córtex pré-frontal e na cognição em adultos jovens em estado de repouso.

Participarão deste estudo adultos jovens de ambos os sexos para que possamos identificar os efeitos da HNI em ambos os grupos, visto que seus efeitos são pouco conhecidos. Para ser incluído no estudo, você deve: *i)* ter idade entre 18 e 35 anos; *ii)* não possui histórico de doenças neurológicas, respiratórias ou cardiovasculares que possam interferir nos resultados do estudo; *iii)* deve estar em boa saúde geral nos dias em que visitar o laboratório; *iv)* ser fisicamente ativos, de acordo com a classificação do Questionário Baecke; e *v)* não fazer uso regular de medicamentos/suplementos que afetem a função cognitiva.

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do Participante

Página 1 de 4

Qual é o propósito deste estudo? Investigar os efeitos agudos (durante, imediatamente após e 20 minutos após) de um protocolo de exposição a HNI em participantes saudáveis sobre: *i)* a hemodinâmica cortical; e *ii)* a função cognitiva.

O que farei se optar por participar do estudo? Você será submetido(a) a um protocolo de HNI com duração de 35 minutos, onde deverá permanecer em repouso em uma cadeira. Enquanto isso, serão monitorados frequentemente e de forma não invasiva *i)* a hemodinâmica cortical e *ii)* a saturação de oxigênio. Além disso, será realizado um questionário de *iii)* a percepção subjetiva de falta de ar, minuto a minuto. Adicionalmente, você realizará testes cognitivos antes, durante, imediatamente após e 20 minutos após a intervenção com HNI.

Quanto tempo dura o estudo? Você deverá comparecer duas vezes ao Laboratório de Pesquisa em Movimento Humano (MOVI-LAB), localizado no *campus* da UNESP de Bauru, no seguinte endereço: Av. Eng. Luís Edmundo Carrijo Coube, 1401 - Núcleo Res. Pres. Geisel, Bauru – SP. O ponto de referência para encontrar o laboratório é a sede do Cursinho Ferradura, que fica ao lado. Esses encontros serão realizados com um intervalo de sete dias entre cada visita para a realização dos procedimentos. As intervenções consistem em: A) HNI, com baixa disponibilidade de oxigênio; ou B) Normóxia, representando condições normais de oxigênio, estabelecida como situação controle. Além disso, a ordem das intervenções será determinada por sorteio e você não terá conhecimento se o gerador de oxigênio estará fornecendo normal ou baixa disponibilidade de oxigênio, a fim de evitar influências no desempenho nas tarefas. A duração aproximada de cada encontro será de 1 hora e 30 minutos, dos quais 35 minutos serão dedicados à exposição às condições de HNI ou situação controle.

Quais são os possíveis riscos e desconfortos? Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Os procedimentos experimentais desta pesquisa não se utilizam de drogas ou medicamentos. Os riscos gerais deste estudo são pequenos e estão associados à exposição a HNI, onde é possível que ocorra baixa saturação sanguínea de oxigênio. Como consequência, você poderá apresentar falta de ar, respiração acelerada, palpitações, tontura, suor, desmaio e cianose. Para mediar esses possíveis riscos, haverá o monitoramento frequente da sua saturação sanguínea de oxigênio (SpO₂), por oxímetro de pulso, bem como a sua percepção subjetiva de falta de ar, por uma escala de 0 a 10, com a qual você será previamente familiarizado(a). Caso você apresente SpO₂ menor que 75%, o teste será interrompido imediatamente. Além disso, seus sinais vitais (frequência

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do Participante

Página 2 de 4

cardíaca, frequência respiratória, temperatura e pressão) serão monitorados até que a SpO_2 volte à normalidade. Após o interrompimento do teste, a SpO_2 leva aproximadamente 1 minuto para estabelecer a normalidade, considerando a concentração de oxigênio a nível do mar.

Complementarmente, responder aos testes cognitivos poderá te gerar constrangimento, desconforto ou sobrecarga cognitiva. Nessa situação, os pesquisadores estarão disponíveis para prestar acolhimento e você poderá optar por interromper sua participação.

Há algum benefício em potencial? Embora não haja benefícios imediatos ou a longo prazo decorrentes do condicionamento hipóxico em uma única sessão, os resultados deste estudo são de grande importância. Eles estabelecem uma base teórica para futuros estudos, contribuindo para a definição mais precisa de estratégias terapêuticas e de desempenho com o uso da HNI.

Receberei pagamento ou outros incentivos? Caso haja custos com procedimentos hospitalares decorrentes do protocolo experimental, você também poderá pedir ressarcimento. Os pesquisadores responsáveis se encontram comprometidos com a Resolução 466/12 do CNS na observação e cumprimento das normas e diretrizes regulamentadoras da pesquisa em seres humanos para o que se fizer necessário. **VOCÊ NÃO RECEBERÁ NENHUM PAGAMENTO EM DINHEIRO PELA SUA PARTICIPAÇÃO.**

As informações sobre mim e minha participação serão mantidas em sigilo? Os dados coletados serão usados para fins de pesquisa. Não revelaremos sua identidade em nenhuma apresentação (palestras ou conferências) ou publicação. Os registros serão mantidos indefinidamente em um gabinete de arquivos e em um computador protegido por senha. Somente a equipe de pesquisa do Laboratório de Pesquisa em Movimento Humano (MOVI-LAB) terá acesso.

Quais são os meus direitos se eu fizer parte deste estudo? A sua participação é totalmente voluntária. Você pode decidir participar ou não do estudo. Caso opte por participar, sua desistência pode ser solicitada a qualquer momento sem nenhuma penalidade. Se isso acontecer, você poderá solicitar que seus dados sejam apagados. Além disso, se você tem um contato pré-existente com a UNESP, sua decisão não irá afetar o seu vínculo com a instituição.

Quem posso contatar se tiver dúvidas sobre o estudo? Caso você tenha dúvidas sobre sua participação ou sobre os procedimentos do estudo, poderá conversar com qualquer um dos pesquisadores responsáveis. Telefone Alline do Valle: (14) 99738-5864-9179 ou e-mail: alline.valle@unesp.br / Telefone Fabio Augusto Barbieri: (14) 3103-9612 ou e-mail: fabio.barbieri@unesp.br. Ainda, caso permaneçam dúvidas ou não consiga entrar em contato com

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do Participante

Página 3 de 4

os pesquisadores do estudo, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências (UNESP/Bauru): Telefone: (14) 3103-9400 ou e-mail: cepesquisa@fc.unesp.br

Documentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Esse termo foi elaborado seguindo as normas da Resolução nº 466/12. Eu tive a oportunidade de ler este formulário de consentimento e ter o estudo explicado. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o projeto de pesquisa e minhas perguntas foram respondidas. Estou preparado para participar do projeto de pesquisa descrito acima. Receberei uma cópia deste formulário de consentimento depois de assiná-lo.

Dados do participante da pesquisa:

Nome: _____

RG: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

E-mail: _____

Telefone: () _____

Bauru/SP, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do Participante

Data

 Documento assinado digitalmente
ALLINE DO VALLE
Data: 14/01/2025 15:16:47-0300
verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Assinatura do Pesquisador

Data

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do Participante

Página 4 de 4