
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO
– INTERUNIDADES**

MURILO HENRIQUE FARIA

**HIPÓXIA INTERMITENTE NA DOENÇA DE PARKINSON:
EFEITO AGUDO NA LOCOMOÇÃO, NA QUALIDADE DO
SONO E NOS BIOMARCADORES SANGUÍNEOS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO –
INTERUNIDADES**

**HIPÓXIA INTERMITENTE NA DOENÇA DE PARKINSON:
EFEITO AGUDO NA LOCOMOÇÃO, NA QUALIDADE DO
SONO E NOS BIOMARCADORES SANGUÍNEOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento – Interunidades, Departamento de Educação Física do Câmpus de Bauru, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências do Movimento.

Aluno: Murilo Henrique Faria
Orientador: Fabio Augusto Barbieri
Coorientador: Carlos Augusto Kalva-Filho

F224h	Faria, Murilo Henrique Hipóxia Intermitente na doença de Parkinson: efeito agudo na locomoção, na qualidade do sono e nos biomarcadores sanguíneos / Murilo Henrique Faria. -- Bauru, 2025 138 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências, Bauru Orientador: Fabio Augusto Barbieri Coorientador: Carlos Augusto Kalva-Filho 1. Doença de Parkinson. 2. Hipóxia normobarica intermitente. 3. Sono. 4. Biomarcadores sanguíneos. 5. Controle motor. I. Título.
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

Impacto potencial desta pesquisa

Os resultados obtidos por este trabalho são importantes pois i) possibilitaram uma base teórica sobre os efeitos da Hipóxia intermitente (HI) nos sintomas motores e não-motores na doença de Parkinson (DP); ii) investigaram a HI como estratégia alternativa ao tratamento dopaminérgico para a melhora da marcha em pessoas com DP; iii) testou as possíveis influências da HI sobre a qualidade do sono e nos biomarcadores sanguíneos em pessoas com DP; iv) contribuiu com conhecimento dos mecanismos agudos desencadeadas pela HI relacionados à marcha, ao sono e aos biomarcadores sanguíneos; v) romperam a fronteira do conhecimento da ciência do movimento, evidenciando a contribuição dos biomarcadores sanguíneos para explicar os efeitos da HI nos sintomas motores e não-motores na DP; vi) possibilitaram uma base teórica para futuros estudos utilizando a HI na reabilitação da marcha e na higiene do sono em pessoas com DP. Ainda, parte dos resultados gerados por este trabalho serviu de orientação e recomendação individual para cada um dos participantes, por meio de um relatório e posterior discussão. Este trabalho contribuiu com o conhecimento e a aplicabilidade da HI, o que representa um importante passo para a escolha de estratégias complementares para o tratamento da DP durante os programas de reabilitação. Desta forma, este trabalho contribuiu com o alcance das metas da Agenda 30 da Organização das Nações Unidas relacionados aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável de Saúde e Bem-Estar e Educação de Qualidade. Mais especificamente, os achados deste estudo elucidam a complexidade da doença de Parkinson e os efeitos de sua principal estratégia terapêutica, além de apontarem como novas abordagens, em especial a hipóxia normobárica intermitente podem contribuir para a melhora da qualidade de vida dos pacientes e para a redução dos custos associados à saúde.

Potential impact of this research

The results obtained by this study are important because they i) provided a theoretical basis for the effects of intermittent hypoxia (IH) on motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease (PD); ii) investigated IH as an alternative strategy for dopaminergic treatment for improving gait in people with PD; iii) tested the possible influences of IH on sleep quality and blood biomarkers in people with PD; iv) contributed knowledge of the acute mechanisms triggered by IH related to gait, sleep, and blood biomarkers; v) broke the frontier of knowledge in movement science, highlighting the contribution of blood biomarkers to explaining the effects of IH on motor and non-motor symptoms in PD; vi) provided a theoretical basis for future studies using IH in gait rehabilitation and sleep hygiene in people with PD. Furthermore, some of the results generated by this work served as guidance and individual recommendations for each of the participants, through a report and subsequent discussion. This work contributes to the understanding and applicability of IH, representing an important step toward selecting complementary strategies for PD treatment during rehabilitation programs. Thus, this work contributes to achieving the United Nations Agenda 30 targets related to the Sustainable Development Goals of Good Health and Well-Being and Quality Education. More specifically, the findings of this study elucidate the complexity of Parkinson's disease and the effects of its main therapeutic strategy, as well as indicating how new approaches, especially intermittent normobaric hypoxia, can contribute to improving patients' quality of life and reducing associated healthcare costs.



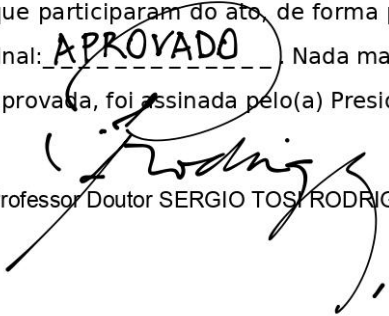
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Bauru



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MURILO HENRIQUE FARIA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 24 dias do mês de outubro do ano de 2025, às 8h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MURILO HENRIQUE FARIA, intitulada **Hipóxia Intermitente na Doença de Parkinson: Efeito Agudo na Locomoção, na Qualidade do Sono e nos Biomarcadores Sanguíneos**, sob orientação do Prof. Dr. Fabio Augusto Barbieri. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Professor Doutor SERGIO TOSI RODRIGUES (Participação Presencial) do(a) Departamento de Educação Física / Faculdade de Ciências/Unesp Bauru, Prof. Dr. EDUARDO ZAPATERRA CAMPOS (Participação Virtual) do(a) Educação Física / Universidade Federal de Pernambuco, Dr. PAULO CEZAR ROCHA DOS SANTOS (Participação Virtual) do(a) Ciência Pioneira/IDOR – Instituto D’OR de Pesquisa e Ensino. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: **APROVADO**. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.


Professor Doutor SERGIO TOSI RODRIGUES

*À minha família, aos meus amigos e a
todos que contribuíram para o
desenvolvimento deste trabalho*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, antes de tudo, ao **anônimo** que me ajudou ainda no cursinho pré-vestibular e tornou possível a minha permanência nos estudos. Essa ajuda foi fundamental para a continuidade dos meus objetivos. Registro aqui também o seu único pedido: *“apenas diga a ele que, quando tiver condições, também permita a continuidade do sonho de outra pessoa”*.

Aos meus pais, **Adriano José Faria e Márcia Domingas da Silva Faria**, e ao meu irmão, **Leonardo Francisco Faria**, minhas inspirações e exemplos de respeito, carinho, educação e persistência. Sem dúvida, contribuíram de forma decisiva para a minha formação educacional e pessoal, e dedico parte desta conquista a vocês. Agradeço também à minha avó, **Aparecida de Maria Jacomin**, que tornou todo esse processo possível e menos desgastante, sendo sempre um ponto de paz e alívio diante das pressões diárias. Amo vocês.

Agradeço a oportunidade de compartilhar a vida com minha esposa, **Karina Oliveira Santos**, que me permitiu vislumbrar um pouco do seu mundo e me fez reconhecer ainda mais o poder transformador do estudo. Não foram tempos fáceis, mas crescemos juntos, fortalecidos pelo amor, carinho, respeito e por uma admiração que só aumenta a cada dia. Amo você e nosso **Chico Bento** (Chiquin).

Ao meu orientador, **Fabio Augusto Barbieri**, sou profundamente grato por toda a orientação neste período. Cabe destacar o quanto me surpreendi com seu trabalho quando o conheci em 2017, não apenas pela extensão do currículo ou estrutura do laboratório de pesquisa, mas principalmente pela alta capacidade em lidar com os desafios diários. Também aprendi o quanto uma crítica pode ser vista como combustível para aprimorar continuamente a prática científica. De fato, o meio acadêmico é desafiador, mas a forma como enfrentamos esses desafios é uma questão constante e precisa estar sempre em revisão. Registro, assim, meus agradecimentos e minha admiração.

Ao meu coorientador, **Carlos Augusto Kalva-Filho**, agradeço pelo suporte acadêmico durante o período de mestrado e pelos valiosos conselhos, que me ajudaram a refletir sobre a forma como pensamos e fazemos ciência. Posso afirmar que a hipóxia, apesar dos efeitos modestos nas variáveis deste estudo, mostrou-se uma estratégia promissora e ganhou maior visibilidade após o seu ingresso em nosso laboratório. Sou grato pela oportunidade de compartilhar um pouco do seu conhecimento.

Aos meus companheiros do **Laboratório de Pesquisa em Movimento Humano (MOVI-LAB)**, deixo meus sinceros agradecimentos. Em especial, àqueles que acompanharam de perto esta jornada. Ao **Vinicius Oliveira Queiroz**, agradeço pelas discussões, pelas trocas de conhecimento e pela valiosa ajuda nas coletas e no processamento de dados. Registro também minha gratidão a todos que, de alguma forma, contribuíram e tornaram este projeto possível: **Edwa, Adriana, João Pedro, Marcela de Oliveira, André Bertonha, Leonardo Fernandes, Jônatas Cursiol, André Hugo, Tiago Penedo, Barbara Antunes e Anderson Zago**. Aqui também vale destacar a parceria com meu irmão da Universidade **Henrique dos Santos Disessa**, que também colaborou direta e indiretamente com este trabalho, meu muito obrigado.

Agradeço à **banca examinadora** pelas valiosas contribuições no exame de

qualificação.

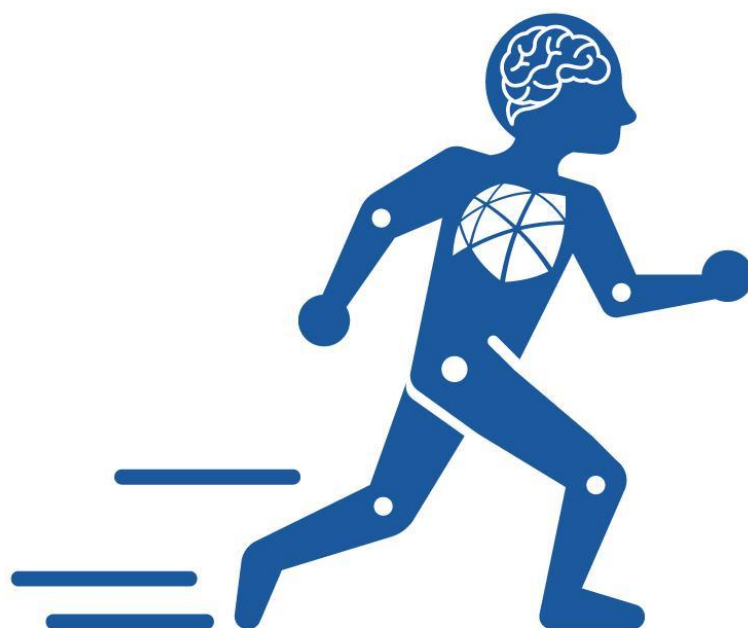
Aos participantes do projeto de extensão “**Ativa Parkinson**”, no qual iniciei minhas atividades em 2017 e desde então tenho o privilégio de acompanhar, deixo meu sincero agradecimento. Reforço aqui a importância da teoria aliada à prática e o quanto essa integração enriquece o trabalho desenvolvido na Universidade. Sou grato pela confiança depositada em nós. Vocês, sem dúvida, contribuíram para o desenvolvimento e a qualidade deste trabalho.

À FAPESP, pelo apoio financeiro, na forma de bolsa de estudo, para a realização desta dissertação (processo 2022/09235-0).

À CAPES, pelo apoio financeiro, na forma de bolsa de estudos, durante os primeiros meses de realização desta dissertação.

Por fim, e não menos importante, agradeço ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento**.

Meu muito obrigado, a todos estes e todos os outros mais que embora não citados me auxiliaram até aqui. Obrigado.



MOVI-LAB

Laboratório de Pesquisa em Movimento Humano



ativa
PARKINSON
DEF - UNESP

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é caracterizada por disfunções motoras, como a marcha, e não motoras, como o sono e metabolismo, que impactam a qualidade de vida. Desta forma, determinar intervenções que otimizem o tratamento da DP é essencial para amenizar os efeitos destas disfunções e a progressão da doença. A hipóxia normobárica intermitente (HI), apesar de pouco estudada na DP, tem ganhado visibilidade nos últimos anos. Esta intervenção tem revelado efeitos positivos na homeostase do ferro e função mitocondrial, as quais são essenciais para a sobrevivência neural, podendo ser uma estratégia promissora para melhorar a marcha, o sono e o metabolismo de pessoas com DP. Entretanto, ela necessita de mais testes experimentais. Sendo assim, o objetivo deste projeto de pesquisa é investigar as adaptações agudas induzidas pela HI na marcha, na qualidade do sono e nos biomarcadores sanguíneos em pessoas com DP. Para responder aos questionamentos da dissertação, três estudos foram desenvolvidos. O estudo 1, analisou o corpo de conhecimento sobre as respostas induzidas pela exposição a hipóxia em pessoas com DP. Utilizamos o PRISMA para revisões de escopo, os artigos foram pesquisados nas seguintes bases de dados: PubMed/NCBI, Web of Science, e Scopus (descritores: Parkinson e hypoxia, mountain ou altitude). Os estudos que investigaram os efeitos agudos demonstram que pessoas com DP exposta a hipóxia normobarica apresentaram menores respostas ventilatórias, percepção de dispnea e ativação simpática. Contudo, após curtos períodos de exposição (reinalação isocápnica, 14 dias, três vezes/dia de 5-7 min a 8-10% de O₂) melhorou a resposta ventilatória em hipóxia. Ainda, estudos sobre os efeitos acumulativos da hipóxia hipobarica (vivendo alto; 7 dias; altitude não reportada) revelaram que a hipóxia induziu efeitos positivos nos sintomas motores (hiposinesia) e percepção de pessoas com DP (qualidade de vida e convivência com a doença). Dito isso, apesar da segurança de ambos os protocolos (hipóxia normobarica e hipóxia hipobarica) para níveis leve e moderados da doença, a literatura atual carece de estudos randomizados controlados e melhor caracterização da dose. No estudo 2, foram coletadas 15 pessoas com DP e 15 pessoas neurologicamente saudáveis. Ambos realizaram duas condições de disponibilidade de oxigênio: HI - a concentração de oxigênio alternou: 6min em hipóxia e (4 vezes) 5min em normóxia (3 vezes); e normóxia - não houve alteração na concentração de oxigênio (total de 39 min em ambas as condições). A qualidade do sono (através do actígrafo e questionários) e os biomarcadores sanguíneos (concentração de BDNF, IL-6 e ferro) foram avaliados antes, imediatamente após e 24 h após as condições. Os resultados revelaram que apesar do protocolo de hipóxia simular condições de baixa concentração de oxigênio, reduzindo significativamente a SpO₂ (5-20%) e administrar quase cinco vezes a dose de hipóxia do protocolo de normóxia, não houve efeito no sono e os efeitos nos biomarcadores sanguíneos foram modestos em pessoas com DP. Os efeitos de longo prazo da HI precisam ser investigados em estudos futuros. No estudo 3, investigamos os efeitos agudos da hipóxia intermitente na marcha de indivíduos com DP. Participaram 15 pessoas com DP. O mesmo protocolo de hipóxia e normoxia utilizado no estudo 2, foi o mesmo utilizado no estudo 3. A marcha (parâmetros espaço-temporais e musculares) foi avaliada em duas condições (velocidade preferida e máxima), antes, imediatamente após e 24 h após cada protocolo. Não foram observadas alterações imediatas na atividade muscular ou parâmetros espaço-temporais ($p>0,05$). Contudo, após 24 h, a HI reduziu a variabilidade da velocidade da marcha ($p=0,04$), mas não afetou outros parâmetros ($p>0,05$). Apesar da ausência de mudanças em outras variáveis, a HI mostrou-se capaz de alterar a variabilidade da velocidade da marcha apoiando investigações sobre seus efeitos a longo prazo na DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, randomização, duplo cego, respostas agudas, terapias experimentais, HIF-1 α , Tratamento complementar, Mapa de evidências

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is characterized by motor dysfunctions, such as gait, and non-motor dysfunctions, such as sleep and metabolism, which impact quality of life. Therefore, determining procedures that optimize PD treatment is essential to mitigate the effects of these dysfunctions and disease progression. Intermittent normobaric hypoxia (IH), despite little research in PD, has gained prominence in recent years. This intervention has shown positive effects on iron homeostasis and mitochondrial function, which are essential for neural survival, and may be a promising strategy for improving gait, sleep, and metabolism in people with PD. However, it requires further experimental testing. Therefore, the objective of this research project is to investigate the acute adaptations caused by IH in gait, sleep quality, and blood biomarkers in people with PD. To answer the dissertation questions, three studies were developed. Study 1 analysed the body of knowledge on the responses elicited by exposure to hypoxia in people with PD. We used PRISMA for scoping reviews, and articles were searched in the following databases: PubMed/NCBI, Web of Science, and Scopus (descriptors: Parkinson's and hypoxia, mountain, or altitude). The studies that investigated the acute effects demonstrated that people with PD exhibited normobaric hypoxia with lower ventilatory responses, perception of dyspnea, and sympathetic activation. Cumulative effects of hypobaric hypoxia (living high; 7 days; altitude not reported) induced a positive effect on motor symptoms (hypokinesia) and perceptions of people with PD (quality of life and living with the disease). Normobaric hypoxia (isocapnic rebreath, 14 days, three times/day for 5–7 min at 8–10% O₂) improved the ventilatory response in hypoxia. Therefore, despite the safety of both protocols (normobaric hypoxia and hypobaric hypoxia) for mild and moderate disease, the current literature lacks randomized controlled trials and better dose characterization.. In study 2, 15 individuals with PD and 15 neurologically healthy individuals were enrolled. Both performed two oxygen availability conditions: HI - alternating oxygen concentration: 6 min in hypoxia and 5 min in normoxia; and normoxia - there was no change in oxygen concentration (total of 39 min in both conditions). Sleep quality (through graphical recording and questionnaires) and blood biomarkers (BDNF, IL-6, and iron concentrations) were assessed before, immediately after, and 24 h after the conditions. The results revealed that, despite the hypoxia protocol simulating low oxygen concentration conditions, significantly reducing SpO₂ (5-20%) and administering almost five times the hypoxia dose of the normoxia protocol, the effects on blood biomarkers were minimal in people with PD. Therefore, despite the minimal impacts, we conclude that IH is safe, tolerable, and effective in simulating hypoxia in people with PD. The long-term effects of IH need to be investigated in future studies. In study 3, we investigated the acute effects of intermittent hypoxia on gait in individuals with PD. Fifteen people with PD participated. The hypoxia and normoxia protocol used in study 2 was applied in study 3. Gait (spatiotemporal and muscular parameters) was assessed under two conditions (preferred and maximum speed) before, immediately after, and 24 h after each protocol. No immediate changes in muscle activity or spatiotemporal parameters were observed ($p>0.05$). After 24 h, HI affected gait speed variability ($p=0.04$), but did not affect other parameters ($p>0.05$). Despite the lack of changes in other variables, HI proved to be safe, tolerable, and promising, supporting investigations into its long-term effects in PD.

Keywords: Parkinson's disease, randomization, double-blind, acute responses, experimental therapies, HIF-1 α , complementary treatment, hypoxic evidence map

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxograma da revisão da literatura. WoS: *Web of Science*; PCC: mnemônico que considera a População (indivíduos com DP), o Conceito (hipóxia) e o Contexto (desfechos relacionados às respostas/efeitos de qualquer regime de exposição à hipóxia). 18
- Figura 2.** Mapa dos 27 autores dos oito estudos incluídos, os sintomas investigados e a caracterização geral da exposição à hipóxia. Cada autor é representado por um círculo, cujo tamanho indica o número de estudos publicados (máximo de dois por autor). As conexões entre os círculos representam a colaboração entre os autores.21
- Figura 3.** Mapas de evidências sobre respostas agudas e efeitos acumulativos da exposição à hipóxia em indivíduos com DP. O tamanho dos círculos e os números representam a quantidade de estudos publicados (k). Q: número de respostas positivas observadas nos checklists de qualidade metodológica (valores próximos de 10 representam maior qualidade metodológica); RCT: ensaios clínicos randomizados; ↓: indivíduos com DP apresentaram respostas menores; ↗: melhorias significativas; ?: sem evidência.28
- Figura 4.** Representação esquemática do desenho experimental. Na semana 1, foram avaliadas as características clínicas e os parâmetros do sono. Nas semanas 2 e 3, foram aplicados os protocolos de HI e normoxia. Um período de wash-out de pelo menos 7 dias foi aplicado entre os protocolos. Cada sessão experimental incluiu avaliações de sono e amostras de sangue imediatamente após e 24h após os protocolos de HI e normoxia. SpO₂: saturação de oxigênio no sangue; RPE: percepção de esforço; DYSP: sensação de dispneia. 39
- Figura 5.** Fluxograma dos procedimentos experimentais. T1: primeiro bloco de avaliações; T2: segundo bloco de avaliações; n: número.42
- Figura 6.** Medianas e intervalo interquartil (1º e 3º quartis) da SpO₂ (a), dose de hipóxia (b) e dispneia (c) em cada ponto de tempo em indivíduos com DP (grupo DP) e indivíduos neurologicamente saudáveis (NS). As fases de HI (H1, N1, H2, N2, H3, N3, H4) estão representadas em vermelho, e as fases de normoxia (N1 a N7) estão representadas em azul para ambos os grupos. H1: primeira dose de hipóxia no protocolo de hipóxia intermitente; N1: primeira dose de normoxia; H2: segunda dose de hipóxia; N2: segunda dose de normoxia; H3: terceira dose de hipóxia; N3: terceira dose de normoxia; H4: quarta dose de hipóxia; N4–N7: fases subsequentes de normoxia. *: indica diferenças significativas entre os protocolos experimentais (HI vs. normoxia). 45
- Figura 7.** Medianas e intervalo interquartil (25º e 75º percentis) das medidas relacionadas ao sono antes (baseline), imediatamente após e 24h após os protocolos de normoxia e HI em indivíduos com DP (grupo DP) e indivíduos neurologicamente saudáveis (NS). * Indica diferenças significativas em relação ao baseline.46

Figura 8. Medianas e intervalo interquartil (25° e 75° percentis) dos biomarcadores sanguíneos antes (baseline), imediatamente após e 24h após os protocolos de normoxia e hipóxia em indivíduos com DP (grupo DP) e indivíduos neurologicamente saudáveis (NS). * indica diferenças significativas em relação ao baseline.	48
Figura 9. Protocolo experimental	60
Figura 10. Fluxograma dos procedimentos experimentais. T1: primeiro bloco de avaliações; T2: segundo bloco de avaliações; n: número.	64
Figura 11. Médias e desvios padrão dos parâmetros espaço-temporais da marcha em ambas as condições, para os dois grupos. cm: centímetros; s: segundos. * indica efeito principal de tempo.	66
Figura 12. Médias e desvios padrão da variabilidade dos parâmetros espaço-temporais da marcha em ambas as condições, para os dois grupos. * indica efeito principal de tempo; # indica efeito principal de condição; & indica efeito de interação entre os fatores tempo × condição.	68
Figura 13. Médias e desvios padrão dos valores de RMS durante as fases de apoio e balanço da marcha, em ambas as condições, para os dois grupos. * indica efeito principal de tempo; # indica efeito principal de condição.	69
Figura 14. Médias e desvios padrão dos valores máximos de ativação muscular durante as fases de apoio e balanço da marcha, em ambas as condições, para os dois grupos. * indica efeito principal de tempo; # indica efeito principal de condição; & indica efeito de interação entre os fatores tempo × condição.	70
Figura 15. Médias e desvios padrão dos valores de cocontração da atividade elétrica muscular entre os músculos tibial anterior e gastrocnêmio lateral, e vasto lateral e bíceps femoral, para os dois grupos. & indica efeito de interação entre os fatores tempo × condição.	71
Figura 16. Médias e desvios padrão dos valores frequência mediana da atividade elétrica muscular durante as fases de apoio e balanço da marcha, em ambas as condições, para os dois grupos. # indica efeito principal de condição.	72
Figura 17. Síntese das principais contribuições de cada capítulo e da mensagem principal da dissertação, destacando o papel da hipóxia intermitente como estratégia segura e promissora para investigações futuras na doença de Parkinson.	79
Figura 18. Contribuições da dissertação de mestrado para a literatura (destaques) e a perspectivas para pesquisas futuras.	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características metodológicas dos estudos incluídos.	22
Tabela 2. Evidências sobre as respostas agudas de indivíduos com doença de Parkinson a diferentes doses de hipóxia.	24
Tabela 3. Evidence about the accumulative effects of different doses of hypoxia for people with Parkinson's disease.	26
Tabela 4. Características clínicas e demográficas dos participantes.	44
Tabela 5. Características clínicas e demográficas dos participantes.	65

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

DP = Doença de Parkinson

HI = Hipóxia normobárica intermitente

BDNF = *Brain-derived neurotrophic factor*

VEGF = *Vascular endothelial growth factor*

EPO = Eritropoetina

IL-6 = Interleucina-6

RVH = Resposta ventilatória em hipóxia

HIF-1 = Fator 1-alfa induzível por hipóxia

PCH = Pré-condicionamento hipóxico

HH = Hipóxia hipobárica

HN = Hipóxia normobárica

PRISMA-scr = *Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for scoping reviews*

PCC = População, conceito e contexto

HY = Hoen e Yahr

UPDRS = *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* - parte III

GC = grupo controle saudável

GA = Grupo controle adulto saudável

NS = Neurológicamente saudáveis

TSA = Teste de simulação de altitude

PaO₂ = Pressão parcial de oxigênio no sangue

SaO₂ = Saturação arterial de oxigênio medida com oxímetro de dedo

FiO₂ = Fração inspirada de oxigênio

DH = Dose de hipóxia

EMG = Eletromiografia

GL = Gastrocnêmio lateral

TA = Tibial anterior

VL = Vasto lateral

BF = Bíceps femoral

LISTA DE SÍMBOLOS

% = Percentual

< = Menor que

> = Maior que

© = Copyright

™ = Marca registrada

± = Desvio-padrão

↓: DP apresentou respostas menores que os controles;

↔: DP apresentou respostas comparáveis aos controles;

↗: melhorias significativas após a exposição à hipóxia;

↘: reduções significativas após a exposição à hipóxia

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: Contextualização	1
1.1 Introdução e Justificativa	2
1.2 Objetivos e resultados esperados	8
1.3 Organização da dissertação	8
CAPÍTULO 2: Efeitos agudos e acumulativos da exposição a hipóxia em pessoas com doença de Parkinson: uma revisão de escopo e mapa de evidências	10
Resumo	11
2.1 Introdução	12
2.2 Método	14
2.2.1 Estratégia de Busca	14
2.2.2 Critérios de Seleção	14
2.2.3 Elegibilidade e qualidade metodológica	15
2.2.4 Extração de dados, síntese e mapa de evidências	15
2.3 Resultados	16
2.3.1 Seleção das Fontes de Evidência	16
2.3.2 Características das Fontes de Evidência	19
2.3.3 Resultados das Fontes Individuais de Evidência	23
2.3.3.1 Respostas agudas à exposição à hipóxia	23
2.3.3.2 Efeitos acumulativos da exposição à hipóxia	25
2.4 Discussão	27
2.4.1 Resumo das evidências	27
2.4.2 Respostas agudas à exposição à hipóxia	28
2.4.3 Efeitos acumulativos da exposição à hipóxia	29
2.4.4 Limitações	30
2.5 Conclusão	31
CAPÍTULO 3: Os efeitos de uma sessão de hipóxia intermitente na concentração de biomarcadores sanguíneos e parâmetros do sono em indivíduos com doença de Parkinson	32
Resumo	33
3.1 Introdução	34
3.2 Método	36
3.2.1 Participantes	36
3.2.2. Protocolo experimental	37
3.2.3 Protocolo da normóxia e hipóxia	38
3.2.4. Avaliações Clínicas	39

3.2.6. Avaliação dos parâmetros do sono	39
3.2.5. Avaliação das amostras de sangue	40
3.2.7. Análise estatística	41
3.3 Resultados	41
3.3.2 Parâmetros do sono	45
3.3.1 Biomarcadores sanguíneos	46
3.4 Discussão	49
3.5 Conclusão	52
Capítulo 4: Efeito agudo da hipóxia intermitente na marcha de pessoas com doença de Parkinson	54
Resumo	55
4.1 Introdução	56
4.2 Método	58
4.2.1 Participantes	58
4.2.2 Delineamento experimental	59
4.2.3 Aplicação da hipóxia normobárica intermitente ou da situação controle (normóxia)	60
4.2.4 Avaliação clínica	61
4.2.4 Avaliação da marcha	61
4.2.5 Análise estatística	62
4.3 Resultados	63
4.3.1 Parâmetros espaço-temporais	65
4.3.2 Variabilidade da marcha	66
4.3.3 Atividade eletromiográfica	68
4.4 Discussão	72
4.4.1 Limitações do estudo	74
4.5 Conclusão	75
5.1 Considerações finais	77
REFERÊNCIAS	82
ANEXOS	100
Anexo 1: Aprovação do Comitê de Ética	101
Anexo 2: Supplementary file related to the article: “Acute and cumulative effects of hypoxia exposure in people with Parkinson’s disease: A scoping review and evidence map”	105
Anexo 3: Scoping review and evidence map published in Parkinsonism and Related Disorders	111

CAPÍTULO 1

CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1 Introdução e Justificativa

Otimizar o tratamento da doença de Parkinson (DP) é essencial para amenizar os efeitos motores (e.g., marcha) e não-motores (e.g., distúrbios do sono e no metabolismo) causados pela doença e diminuir sua progressão. Como já conhecido, a DP acomete 1-2 a cada 1000 indivíduos (TYSNES *et al.*, 2017), assumindo o posto de segunda doença neurodegenerativa mais comum do mundo. A DP é caracterizada por disfunções neurológicas que podem resultar em comprometimentos motores (e.g., rigidez muscular, instabilidade postural, tremor de repouso e bradicinesia). Estas características da DP induzem menores índices de equilíbrio (HUGHES *et al.*, 2002; SANT *et al.*, 2008) e alterações durante a marcha, resultando em menor comprimento e velocidade de passo (GALNA *et al.*, 2010; VITÓRIO *et al.*, 2010), maior duração do passo (BARBIERI *et al.*, 2018b; ROCHESTER *et al.*, 2011), pior estabilidade dinâmica (CURTZE *et al.*, 2015), o que é acompanhado por menores ativações do gastrocnêmio durante a fase de balanço e do tibial anterior durante o balanço (KLEINER *et al.*, 2015; MAZZETTA *et al.*, 2019; MONTEIRO *et al.*, 2017). Considerando que estas alterações na marcha podem aumentar o risco de quedas (FASANO *et al.*, 2017), é crescente o número de pesquisas empenhadas em atenuar estes distúrbios.

Além dos comprometimentos motores, aproximadamente 95% dos indivíduos com DP apresentam acometimentos não motores (LEE *et al.*, 2018). Dentre estes acometimentos destacam-se os distúrbios relacionados ao sono, principalmente por estarem associados a maiores incidências de dependência funcional (KIM *et al.*, 2019), demência (POSTUMA *et al.*, 2012) e problemas psicológicos (LEE *et al.*, 2018). Os sintomas mais comuns relacionados ao distúrbio do sono são insônia (COMELLA, 2008), sonolência diurna excessiva (COMELLA, 2008), síndrome das pernas inquietas (COMELLA, 2008; FRAZZITTA *et al.*, 2015) e distúrbio de comportamento do sono REM (i.e, caracterizado pela perda de atonia e ativação muscular desta área) (CHAUDHURI *et al.*, 2008). Além disso, apesar de essencial, o uso do medicamento dopaminérgico pode resultar em distúrbios do sono (FRAZZITTA *et al.*, 2015). Assim, considerando que o período de sono é essencial para a plasticidade neural e propicia diversas vantagens de ordem cognitiva e fisiológica (ZIELINSKI *et al.*, 2016), melhorar a qualidade do sono dos indivíduos com DP também é um aspecto que vem chamando atenção da comunidade científica (FRENCH *et al.*, 2016; SPEELMAN *et al.*, 2011; SUBRAMANIAN, 2017).

Embora os fatores desencadeantes da DP ainda sejam muito discutidos, déficits no metabolismo/homeostase do ferro têm sido considerados marcadores importantes para a patogênese da DP. Estudos recentes indicaram que indivíduos com DP apresentam diminuição

da concentração de ferro circulante no sangue (COSTA-MALLEN *et al.*, 2018; SI *et al.*, 2018; XU *et al.*, 2018), o que é acompanhado pelo aumento na concentração de ferro nos núcleos da base (i.e., putâmen, globo pálido, núcleo rubro, núcleo caudado) e na substância negra (ACOSTA-CABRONERO *et al.*, 2016; CHEN, Q. *et al.*, 2019; GUAN *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2016). A redistribuição de ferro, da corrente sanguínea preferencialmente para a região dos gânglios da base e substância negra (COSTA-MALLEN *et al.*, 2018), pode induzir acúmulos de α -sinucleína e, conseqüentemente, diminuir o metabolismo neuronal. Neste sentido, a ferroptose foi identificada como um mediador crítico do desequilíbrio metabólico, estando associada ao estresse oxidativo e à morte neuronal (STOCKWELL *et al.*, 2017). Dentre as alterações induzidas pela ferroptose, indivíduos com DP apresentam redução dos níveis BDNF em comparação a seus pares neurologicamente saudáveis (LIANG *et al.*, 2000), resultando na alteração do comportamento do sono, especialmente na quantidade de despertares espontâneos durante o sono (ANJUM *et al.*, 2024). Ainda, estudos anteriores mostraram correlações significativas entre o estágio/sintomas em indivíduos com DP e o acúmulo/redução de ferro na substância negra e no sangue, respectivamente (MOCHIZUKI, 2020; NADUTHOTA *et al.*, 2017; XU *et al.*, 2018). Além disso, a maior concentração de ferro na parte caudal da substância negra compacta, a qual tem projeções para o putâmen, foi relacionada com congelamento da marcha em indivíduos com DP, um dos sintomas mais debilitantes da doença (NADUTHOTA *et al.*, 2017). A ferroptose foi identificada como um mediador crítico desse desequilíbrio metabólico, estando associada ao estresse oxidativo e à morte neuronal (STOCKWELL *et al.*, 2017). Desta forma, os distúrbios na homeostase do ferro parecem estar relacionados a locomoção desta população, indicando que estratégias eficientes para melhorar a distribuição deste íon podem ser incluídas no tratamento de indivíduos com DP.

Sabe-se que a medicação dopaminérgica é a principal forma de tratamento da DP. Apesar da medicação ser capaz de melhorar os sintomas motores e não-motores (OBESO *et al.*, 2008; OLANOW *et al.*, 2018), com o tempo, o efeito da medicação dopaminérgica diminui gradualmente e efeitos colaterais (discinesias) começam a ocorrer (OBESO *et al.*, 2008; OLANOW *et al.*, 2018). Além disso, várias características do controle motor (e.g., cadência (ROCHESTER *et al.*, 2011) e adaptações posturais (CURTZE *et al.*, 2015) e não-motores (e.g., distúrbios do sono (FRAZZITTA *et al.*, 2015)) são resistentes à terapia farmacológica. Ainda, a medicação dopaminérgica não age nas mudanças no metabolismo causados pela DP (ACOSTA-CABRONERO *et al.*, 2016; CHEN, Q. *et al.*, 2019; GUAN *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2016) e sua influência sobre a homeostase do ferro ainda é desconhecida. Desta forma, determinar estratégias complementares que não tenham efeitos colaterais duradouros são

importantes para o tratamento da DP, reduzindo os efeitos motores e não-motores e aliviando as mudanças metabólicas como o desequilíbrio da homeostase do ferro.

Dentre as estratégias, a estabilização do fator 1-alfa induzível por hipóxia (HIF-1 α) tem sido investigada como potencial estratégia de tratamento complementar para doenças neurodegenerativas, especialmente a DP. Embora os principais estudos sobre esta temática tenham sido realizados em modelo animal, mecanismos importantes desencadeados pela ativação HIF-1 α foram demonstrados (BHATIA *et al.*, 2017; CORREIA; MOREIRA, 2010; KIM *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2011). Especificamente, foram demonstradas melhoras na homeostase do ferro, da função mitocondrial, das defesas antioxidantes, da captação e utilização da glicose e um aumento da vascularização, fatores essenciais para a sobrevivência neuronal (BHATIA *et al.*, 2017; CORREIA; MOREIRA, 2010; ZHANG *et al.*, 2011). A estabilização do HIF-1 α pode ocorrer através da administração de fármacos conhecidos como quelantes de ferro ou pela exposição ao ambiente de hipóxia.

Os quelantes de ferro apresentaram resultados promissores em regiões sabidamente afetadas pela DP. A sua capacidade de extrair o ferro quelatado do local de acúmulo e transferi-lo para a transferrina circulante (SHVARTSMAN *et al.*, 2007; WARD *et al.*, 2015), favorece a sobrevivência neuronal. Neste sentido, Devos e colaboradores (2014), identificaram que a administração de deferiprona durante seis meses, foi capaz de reduzir a concentração de ferro na substância negra. Outro estudo, com a administração da deferiprona por 6 meses demonstrou redução no conteúdo de ferro do núcleo dentado e caudado em comparação com o placebo (MARTIN-BASTIDA *et al.*, 2017). No entanto, não houve redução do ferro na substância negra e isso não refletiu na melhora significativa nos escores da UPDRS parte motora e na qualidade de vida dessa população (MARTIN-BASTIDA *et al.*, 2017). Assim, apesar de prevenir a neurotoxicidade, alguns quelantes podem ter seu efeito atenuado ao longo do tratamento. Além disso, podem apresentar alta toxicidade, como é o caso do clioquinol (KAUR *et al.*, 2003), que necessita ser cuidadosamente controlado. Desse modo, embora a utilização de medicamentos que induzem os quelantes seja promissora, mais estudos devem ser conduzidos para que sua eficácia e segurança sejam comprovadas.

Outra forma de estabilização do HIF-1 α que pode ser benéfica para o tratamento de indivíduos com DP é a exposição ao ambiente de hipóxia (indisponibilidade proposital de oxigênio para os tecidos) (HEINONEN *et al.*, 2016). Estudos anteriores demonstraram que a hipóxia pode melhorar os sintomas motores e não-motores, após períodos relativamente curtos de exposição (e.g., 7 dias) (LÖKK, 2000 *et al.*, 1997; SUNVISSON *et al.*, 2001). Além destes efeitos sobre sintomas estabelecidos da DP, é possível que a exposição ao ambiente de hipóxia

seja benéfica para a homeostase do ferro nesta população. Neste sentido, estudos anteriores em modelo animal demonstraram que a estabilização do HIF-1 α decorrente do ambiente de hipóxia induziu um aumento na concentração de várias proteínas envolvidas no efluxo de ferro (LEE *et al.*, 2009). Como o metabolismo do ferro está diretamente relacionado ao acúmulo de α -sinucleína (MOCHIZUKI, 2020), a redução de ferro no cérebro pode reduzir a progressão da DP (BELIKOVA, *et al.*, 2012; RENASSIA *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2011). Neste sentido, considerando a distribuição de ferro característica desta patologia, é provável que o efluxo deste íon ocorra na DP. Entretanto, esta hipótese deve ser confirmada experimentalmente.

Apesar da dose ideal e os benefícios para pessoas com DP serem incertos, é tido que uma exposição baixa ou moderada aplicada de maneira intermitente (curtos períodos de hipóxia separados por períodos em normóxia) é segura (JANSSEN DAALEN *et al.*, 2025). A magnitude da hipóxia pode ser modulada pelo aumento da altitude, sendo classificada em baixa (500 – 2000 m), moderada (2000 – 3000 m), alta (3000 – 5500 m) e extrema (> 5500 m), o que determina uma queda progressiva na pressão atmosférica e na saturação sanguínea de oxigênio (BÄRTSCH *et al.*, 2008) (i.e., hipóxia hipobárica). Entretanto, a exposição prolongada ao ambiente de hipóxia (i.e., > 9 h e nos primeiros 2-3 dias em altitudes moderadas ou altas) pode causar desconfortos transitórios, principalmente nos primeiros três dias em indivíduos sem aclimação, que são conhecidos como “mal agudo da montanha” (BÄRTSCH *et al.*, 2008; SHEN *et al.*, 2020). Além disso, o deslocamento para áreas de montanha não é acessível para a maioria da população, limitando sua utilização na prática, sobretudo para indivíduos que sofrem de alguma patologia.

A evolução tecnológica permitiu a utilização da hipóxia normobárica, aumentando substancialmente a aplicabilidade deste paradigma para populações que necessitam de cuidados especiais. Dentre as formas de aplicação, destaca-se a hipóxia normobárica intermitente (HI) caracterizada por curtos períodos de restrição de oxigênio separados por períodos de respiração em normóxia (XI; SEREBROVSKAYA, 2009). Embora resultados triviais ou negativos também sejam encontrados quando uma dose excessiva de hipóxia é administrada (2 – 8% de O₂ inspirado), sessões com até 15 exposições utilizando moderadas restrições de oxigênio (9 – 16% de O₂ inspirado) induzem respostas benéficas em variáveis fisiológicas, metabólicas e cognitivas (para mais detalhes ver: (NAVARRETE-OPAZO *et al.*, 2014)). Interessantemente, os estudos têm demonstrado que a HI é uma estratégia promissora para melhorar os sintomas de diferentes doenças cardiovasculares, respiratórias e neurodegenerativas (GIRARD *et al.*, 2017; NAVARRETE-OPAZO *et al.*, 2014; SUNVISSON *et al.*, 2001).

Embora os efeitos positivos da hipóxia em pacientes com DP tenham sido demonstrados há mais de 20 anos nos sintomas motores (SUNVISSON *et al.*, 1997) e não motores na DP (LÖKK, 2000; SUNVISSON *et al.*, 2001), primeiramente utilizando elevadas altitudes, o corpo de conhecimento sobre esta estratégia ainda é incipiente, em especial, pela ausência de estudos clínicos randomizados controlados e pela baixa caracterização da dose aplicada (KALVA-FILHO *et al.*, 2024). Além disso, apesar de não refletir o estado real da progressão da DP devido a utilização de modelos animais causados por neurotoxicidade, BELIKOVA e colaboradores (2012) demonstraram que a utilização da HI (5x15 min separados por 15 min de normóxia por duas semanas), aumentou a produção de dopamina, diminuindo significativamente a diferença deste neurotransmissor entre os hemisférios cerebrais em ratos com DP. Assim, estes autores concluíram que a exposição a hipóxia pode desacelerar a evolução desta patologia em modelo animal. Ainda nesta linha, várias revisões concluíram que a utilização da hipóxia é uma alternativa promissora para a melhora do quadro em outras doenças neurodegenerativas, como: esclerose lateral amiotrófica, Alzheimer e doença de Parkinson (BHATIA *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2020).

Em humanos, destacam-se as pesquisas realizadas pelo grupo da Profa. Tetiana V. Serebrovska, do Instituto de Fisiologia de Bogomoletz, em Kiev na Ucrânia, sendo que os primeiros resultados deste grupo demonstraram que indivíduos com DP apresentam uma menor responsividade ventilatória ao ambiente de hipóxia comparado indivíduos neurologicamente saudáveis, o que está relacionado a sensibilidade insuficiente dos quimiorreceptores periféricos desta população (SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998). Os estudos subsequentes mostraram que a utilização da HI reverte este quadro, melhorando a sensibilidade sistêmica destes indivíduos a uma menor oferta de oxigênio (BELIKOVA *et al.*, 2012). Além destes resultados relacionados à capacidade respiratória, outros pesquisadores demonstraram que à exposição a hipóxia melhora os sinais/sintomas e a qualidade de vida de indivíduos com DP (LÖKK, 2000; SUNVISSON *et al.*, 2001). Por fim, Sunvisson e colaboradores (1997) demonstraram que a capacidade funcional em indivíduos com DP pode ser melhorada após uma semana de exposição contínua a hipóxia, demonstrando que a estratégia parece ser “tempo eficiente” nesta população. Ainda, a hipóxia moderada apresentou mudanças positivas na ativação do tibial anterior durante a marcha em jovens (ABE *et al.*, 2017). Assim, apesar da literatura ser incipiente, é plausível supor que a HI seja uma estratégia eficiente para melhorar a marcha em indivíduos com DP, mas esta hipótese deve ser testada experimentalmente. Em outras populações, como indivíduos com lesão medular crônica incompleta (TAN *et al.*, 2022) e obesos (FERNÁNDEZ MENÉNDEZ *et al.*, 2018), a aplicação da HI melhorou o padrão

locomotor (e.g., maior velocidade e dinâmica do andar).

Embora os estudos utilizando o modelo animal demonstrem uma clara “base teórica” na utilização da hipóxia, a transferência destas adaptações para o ser humano ainda precisa ser testada experimentalmente, especialmente relacionados a marcha, ao sono e ao metabolismo do ferro em indivíduos com DP. Além disso, não foram encontrados estudos que investigaram as respostas agudas da aplicação da HI nesta população, o que fragiliza a aplicação desta estratégia ao longo de um programa de reabilitação. Neste sentido, acreditamos que o primeiro passo para a utilização da hipóxia na reabilitação motora e não-motora em indivíduos com DP diz respeito as respostas agudas promovidas por esta intervenção.

Neste contexto, na DP parece ocorrer uma resposta atenuada em relação a ativação simpática (SECCOMBE *et al.*, 2013) e resposta ventilatória em hipóxia (ONODERA *et al.*, 2000; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998), o que pode comprometer a marcha e a qualidade do sono imediatamente após a exposição. Entretanto, o ambiente de HI leva a um aumento das concentrações de *Brain derive neurotrophic factor* (BDNF), do fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*; VEGF) e de eritropoetina (EPO), os quais são responsáveis pela neuroplasticidade e/ou pela sobrevivência neuronal (BHATIA *et al.*, 2017; CORREIA; MOREIRA, 2010; DALE *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2011). Interessantemente, estes biomarcadores também possuem funções importantes para a plasticidade dos motoneurônios, como demonstrado em estudos com pacientes com lesão medular, os quais evidenciaram melhoras funcionais após rápidos períodos de aplicação da HI (5 – 7 dias) (HAYES *et al.*, 2014; TRUMBOWER *et al.*, 2017). Neste sentido, a HI pode ser uma estratégia promissora para a melhora da função motora em doenças neurodegenerativas, mas o corpo de conhecimento sobre esta temática deve ser aumentado substancialmente.

Além dos biomarcadores indicados acima, pode ocorrer de maneira concomitante, um aumento das concentrações de Interleucina-6 (IL-6), o que foi observado após a exposição aguda ao ambiente de hipóxia contínua (i.e., 4 h de exposição) (HARTMANN *et al.*, 2000). Com isso, embora a atividade cortical seja comprometida, diminuindo a participação da hipótese da homeostase das sinapses, a regulação dos níveis séricos de IL-6 pode levar a uma melhor qualidade do sono, o que potencializaria os efeitos neurais do BDNF. Assim, a exposição a hipóxia durante a vigília também pode melhorar a qualidade do sono (FARAGUNA *et al.*, 2008), quando este é realizado em normóxia, o que seria benéfico para pacientes com DP. Ainda, o aumento nas concentrações de BDNF podem contribuir para a estabilidade neuronal ao regular a fase do sono de ondas lentas, exercer influência sobre o comportamento do sono e atenuar despertares espontâneos (ANJUM *et al.*, 2024). Entretanto,

foi demonstrado que indivíduos com DP apresentam níveis mais baixos de BDNF em comparação com seus pares (LIANG *et al.*, 2000). Entretanto, a regulação dos níveis séricos de BDNF e IL-6 ainda não havia sido demonstrado após a HI aplicada em pacientes com DP, o que caracteriza uma importante lacuna sobre o conhecimento dos efeitos desta estratégia na qualidade do sono desta população.

1.2 Objetivos e resultados esperados

O objetivo geral deste projeto de pesquisa é revisar a literatura sobre os efeitos da hipóxia na DP e investigar as adaptações agudas induzidas pela HI na marcha, na qualidade do sono e nos biomarcadores sanguíneos em indivíduos com DP. Especificamente, os objetivos do presente projeto de pesquisa são: i) Revisar sistematicamente o corpo de conhecimento sobre as respostas induzidas pela exposição a hipóxia em indivíduos com DP; Investigar os efeitos agudos (imediatamente e após 24 h da exposição) da HI aplicada de maneira isolada em indivíduos com DP sobre: ii) o sono: (e.g., hora que deitou, hora que levantou, tempo total na cama, tempo total de sono, latência do sono, eficiência do sono) e biomarcadores sanguíneos (e.g., concentração de BDNF, IL-6 e ferro) e; iii) marcha: parâmetros espaço-temporais (e.g., comprimento, largura e duração do passo) e atividade muscular do membro inferior.

Considerando o exposto acima, embora um comprometimento da marcha e na qualidade do sono seja esperado imediatamente após a exposição à HI devido à resposta atenuada em hipóxia (ONODERA *et al.*, 2000; SECCOMBE *et al.*, 2013; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998), após 24h de recuperação é esperado uma melhora no padrão locomotor da marcha e na qualidade do sono, devido ao aumento das concentrações de ferro circulante e do BDNF, os quais são responsáveis pela neuroplasticidade e/ou pela sobrevivência neuronal (BELIKOVA *et al.*, 2012; CORREIA *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2011). Assim, é possível que a HI seja uma estratégia eficiente para a melhora tanto da marcha como da qualidade do sono em indivíduos com DP, podendo regular o metabolismo do ferro nesta população. Mas, estas hipóteses devem ser testadas experimentalmente.

1.3 Organização da dissertação

Para responder aos objetivos do presente projeto, foram propostos três estudos: uma revisão sistemática da literatura e dois estudos de caráter experimental. O primeiro tem o objetivo de revisar sistematicamente, a literatura sobre as influências da hipóxia na DP, independentemente das suas formas de aplicação (e.g., intermitente, continua, hipobárica, normobárica, etc). No primeiro estudo experimental (segundo estudo da dissertação), a

qualidade do sono e os biomarcadores sanguíneos serão avaliados antes, logo após e 24h após a recuperação a aplicação da estratégia: normóxia (placebo) e HI. No segundo estudo experimental (terceiro estudo da dissertação), os parâmetros espaço temporais e atividade muscular serão avaliados antes, logo após e 24h após a recuperação a exposição a hipóxia e normóxia. As variáveis primárias do primeiro estudo experimental, são tempo total de sono e eficiência do sono, e biomarcadores sanguíneos: concentração de BDNF, IL-6 e ferro, e do segundo estudo experimental são velocidade e comprimento do passo e variabilidade destes parâmetros, magnitude da atividade muscular e o índice de cocontração entre os músculos analisados.

CAPÍTULO 2

Efeitos agudos e acumulativos da exposição a hipóxia em pessoas com doença de Parkinson: uma revisão de escopo e mapa de evidências

Publicado na: Parkinsonism and Related Disorders

Resumo

Contextualização: A exposição à hipóxia pode promover neuroproteção em indivíduos com doença de Parkinson (Indivíduos com DP). No entanto, para implementar a hipóxia em contextos práticos e direcionar pesquisas futuras, é necessário organizar o conhecimento acerca das respostas/efeitos da hipóxia em Indivíduos com DP. **Objetivo:** Assim, a presente *scoping review* elucida as evidências sobre a exposição à hipóxia aplicada em Indivíduos com DP. **Materiais e métodos:** Seguindo o PRISMA para Scoping Reviews, os artigos foram buscados nas bases PubMed/NCBI, Web of Science e Scopus (descritores: Parkinson and hypoxia, mountain, or altitude). **Resultados:** Foram incluídos artigos originais publicados em inglês até 3 de dezembro de 2022. Oito estudos recrutaram participantes em estágios iniciais a moderados da doença. As respostas agudas demonstraram que indivíduos com DP expostos à hipóxia normobárica apresentaram menor resposta ventilatória à hipóxia (RVH), menores percepções de dispneia e menor ativação simpática. A exposição acumulativa à hipóxia hipobárica (living high; 7 dias; altitude não reportada) induziu efeitos positivos nos sintomas motores (hipocinesia) e nas percepções dos indivíduos com DP (qualidade de vida e convivência com a doença). A hipóxia normobárica (isocapnic rebreathing, 14 dias, três vezes ao dia, de 5–7 min a 8–10% de O₂) melhorou a RVH. Os estudos incluídos não relataram intercorrências. Embora esses resultados demonstrem a eficácia e a segurança da exposição à hipóxia aplicada em indivíduos com DP, discutimos as limitações metodológicas dos delineamentos experimentais selecionados (ausência de ensaios clínicos randomizados), a caracterização das doses de hipóxia e a amplitude dos sintomas investigados. **Conclusões:** Assim, apesar da segurança tanto da hipóxia normobárica quanto da hipóxia hipobárica em estágios iniciais a moderados da doença, a literatura atual ainda é incipiente, o que limita a aplicação da exposição à hipóxia em contextos práticos.

Palavras-chave: Tratamento complementar; Mapa de evidências; Terapêutica experimental; HIF-1 α ; Hipóxia

2.1 Introdução

A doença de Parkinson (DP) é caracterizada pela redução da disponibilidade de dopamina em diferentes estruturas cerebrais (por exemplo, substância negra) devido à morte das células produtoras de dopamina. Embora o mecanismo molecular ainda não seja totalmente compreendido, a acumulação de proteínas α -sinucleína surge como uma característica marcante da DP (BURTSCHER *et al.*, 2021c, 2021a, 2021b). Tratamentos farmacológicos baseados em dopamina são utilizados para aliviar os sintomas da DP e melhorar a funcionalidade (FOX *et al.*, 2018; HUTNY *et al.*, 2021). No entanto, o tratamento farmacológico apresenta algumas limitações, tais como i) os períodos sintomáticos (estado OFF) permanecem presentes, ii) poucos sintomas motores (por exemplo, equilíbrio) e não motores (por exemplo, demência ou alterações de humor) apresentam respostas significativa (SETHI, 2008), e iii) o tratamento a longo prazo pode induzir discinesia (HUTNY *et al.*, 2021). Além disso, o foco do tratamento farmacológico está nos sintomas (MITROSHINA *et al.*, 2021). Assim, estratégias complementares devem ser investigadas (LEE *et al.*, 2018; SUBRAMANIAN, 2017).

Uma estratégia complementar potencial é a estabilização do fator induzível por hipóxia-1 (HIF-1 α), que é uma proteína que controla as respostas celulares à disponibilidade de oxigênio (BURTSCHER *et al.*, 2021a; PINILLA *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2011). Como revisado anteriormente, o HIF-1 α pode ser estabilizado ao nível celular usando fármacos específicos (PINILLA *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2011), promovendo várias respostas transcricionais. Esses estudos demonstraram i) aumentos no transporte/captação de glicose, eritropoiese e angiogênese (BELIKOVA *et al.*, 2012; BURTSCHER *et al.*, 2021a; ZHANG *et al.*, 2011), ii) prevenção do acúmulo de ferro (ZHANG *et al.*, 2011), que está relacionado à agregação de α -sinucleína e à vulnerabilidade dos neurônios dopaminérgicos (CHEN, B. *et al.*, 2019), e iii) aumento da liberação de dopamina, melhorando a função neuronal (BARATH *et al.*, 2020; ORSET *et al.*, 2005). Em conjunto, todas essas respostas fornecem uma justificativa que explica os efeitos positivos da estabilização do HIF-1 α no tratamento da DP, como extensivamente revisado em outros trabalhos (BURTSCHER *et al.*, 2021c, 2021a; CORREIA *et al.*, 2010; PINILLA *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2011). No entanto, os estabilizadores de HIF-1 α não foram incluídos nas terapias atuais (HUTNY *et al.*, 2021), indicando que mais pesquisas são necessárias para implementar seu uso no tratamento de indivíduos com DP.

Alternativamente, a exposição à hipóxia é uma abordagem não farmacológica e natural que também estabiliza o HIF-1 α e pode ser incluída como uma estratégia complementar ao tratamento da DP. A exposição à hipóxia severa e/ou prolongada aumenta a liberação de espécies reativas de oxigênio e a acidificação celular, o que facilita a agregação de α -sinucleína,

podendo resultar na patogênese da DP (BURTSCHER *et al.*, 2021c). Assim, a exposição severa ou crônica à hipóxia, como ocorre em altitudes muito elevadas ou em estados patológicos, pode ser prejudicial ao cérebro (BURTSCHER *et al.*, 2021a; MITROSHINA *et al.*, 2021). Diferentemente, quando a hipóxia leve ou moderada é aplicada repetidamente por períodos breves (ou seja, 3-5 min), a estabilização do HIF-1 α ocorre sem efeitos deletérios. Nesse contexto, a hipóxia pode promover neuroproteção, por meio de todas as adaptações mencionadas acima e aumentar a tolerância a eventos de hipóxia mais severa (BURTSCHER *et al.*, 2021a). Este fenômeno é reconhecido como pré-condicionamento hipóxico (PCH) (BURTSCHER *et al.*, 2021c, 2021a; JANSSEN DAALEN *et al.*, 2022), que foi aplicado com sucesso durante o tratamento de várias doenças neurodegenerativas (CORREIA *et al.*, 2010; DALE *et al.*, 2014; SEREBROVSKA *et al.*, 2019), sendo indicado como uma abordagem terapêutica promissora na DP (BURTSCHER *et al.*, 2021c). De fato, um grupo de pesquisa representativo propôs ensaios clínicos em andamento, financiados por agências expressivas (por exemplo, a Fundação Michael J. Fox) e, mais recentemente, diferentes protocolos para investigar a terapia de hipóxia na DP (JANSSEN DAALEN *et al.*, 2022) propuseram um protocolo de estudo para investigar a terapia por hipóxia na DP, evidenciando que se trata de um “tema em destaque” no manejo da DP. Entretanto, as respostas benéficas (ou seja, neuroproteção) da hipóxia dependem da dose de hipóxia (BURTSCHER *et al.*, 2021c, 2021a; NAVARRETE-OPAZO *et al.*, 2014; PINILLA *et al.*, 2021).

A dose de hipóxia pode ser determinada por vários parâmetros (BURTSCHER *et al.*, 2021c, 2021a; NAVARRETE-OPAZO *et al.*, 2014) e por diferentes abordagens (SAUGY *et al.*, 2016; SOO *et al.*, 2020). Primeiramente, aumentos de altitude podem induzir o regime de hipóxia (ou seja, hipóxia hipobárica; HH) ou através da diminuição da fração de oxigênio inspirado (ou seja, hipóxia normobárica; HN). Em segundo lugar, a dose de hipóxia também é determinada pela gravidade da restrição de oxigênio, pela exposição imposta (persistente ou intermitente) e pelo volume da exposição (duração da exposição ou número de ciclos hipóxia/reoxigenação, número de sessões por dia, frequência semanal e duração total da intervenção). Assim, para evitar respostas negativas, a dose de hipóxia de cada sessão deve ser cuidadosamente prescrita, permitindo o efeito do PCH (BURTSCHER *et al.*, 2021c, 2021a; JANSSEN DAALEN *et al.*, 2022).

Apesar do número crescente de estudos pré-clínicos (ver as revisões recentes (BURTSCHER *et al.*, 2021c, 2021a; CORREIA *et al.*, 2010; MITROSHINA *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2011)) e da proposição de novos protocolos (JANSSEN DAALEN *et al.*, 2022), as discussões sobre a exposição à hipóxia em indivíduos com DP são escassas. Para introduzir a

exposição à hipóxia como uma estratégia complementar durante o tratamento da DP, os profissionais de saúde devem conhecer: i) como a pesquisa é conduzida e quais são as possíveis lacunas na literatura sobre o tema, ii) as respostas agudas observadas em indivíduos com DP à menor disponibilidade de oxigênio, e iii) a eficácia da exposição à hipóxia na atenuação dos sintomas da DP. Além da prática baseada em evidências, abordar essas questões também representa o estado da arte da hipóxia aplicada a indivíduos com DP, o que deve ser considerado em estudos futuros. No entanto, o conhecimento existente ainda não estava organizado. O quadro emergente dos estudos ainda não revisados sistematicamente indica que a terapia por hipóxia é benéfica, mas sem consenso sobre sua aplicabilidade (por exemplo, dose de hipóxia) e efeitos sobre os sintomas motores e não motores em indivíduos com DP. Assim, a presente revisão de escopo elucida as evidências sobre a exposição à hipóxia aplicada a indivíduos com DP e esclarece as lacunas na literatura, demonstrando o mapa de evidências sobre o tema (ALAHADAB *et al.*, 2019).

2.2 Método

2.2.1 Estratégia de Busca

Nossos objetivos caracterizam o presente manuscrito como uma scoping review (MUNN *et al.*, 2018), que seguiu a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for scoping reviews* (PRISMA-ScR) (TRICCO *et al.*, 2018). A pergunta de pesquisa foi desenvolvida utilizando o mnemônico PCC (População: indivíduos com DP; Conceito: hipóxia; Contexto: resultados relacionando às respostas/efeitos de qualquer regime de exposição à hipóxia). A estratégia de busca foi realizada nas bases PubMed/NCBI (National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine), *Institute for Scientific Information (ISI) Web of Science* e *Scopus da Elsevier*. Os descritores utilizados na busca foram “Parkinson” AND “Hypoxia OR Mountain OR Altitude”. Além disso, as referências dos estudos foram examinadas para identificar estudos adicionais. O software EndNote X7 (Thomson Reuters®, New York, NY, USA) foi utilizado para o gerenciamento de referências, identificação de duplicatas e etapas de triagem.

2.2.2 Critérios de Seleção

Os critérios de inclusão foram: (1) artigos originais publicados em língua inglesa, (2) resumo disponível para triagem, (3) participantes diagnosticados com DP (masculino ou feminino), (4) publicados em periódico científico revisado por pares até 03 de dezembro de 2022, (5) delineamento experimental com exposição à hipóxia (qualquer regime, em níveis

sistêmicos ou locais), e (6) mensuração de desfechos incluindo sintomas motores e/ou não motores da DP. Os critérios de exclusão abrangeram estudos que utilizaram (1) modelos pré-clínicos (por exemplo, animais ou cultura celular), (2) estratégias terapêuticas que não incluíssem exposição à hipóxia, (3) estudos investigando amostras mistas de indivíduos com diferentes doenças neurodegenerativas, (4) investigações sobre hipóxia induzida por condições patológicas (por exemplo, acidente vascular cerebral, lesão hipóxico-isquêmica, apneia obstrutiva do sono ou doença pulmonar obstrutiva crônica), (5) resumos publicados em congressos, (6) artigos de revisão ou capítulos de livro, e (7) hipóxia induzida em nível local (por exemplo, oclusão vascular). Foram excluídos os artigos que não apresentassem os descritores citados acima no título, resumo e/ou palavras-chave.

2.2.3 Elegibilidade e qualidade metodológica

O tipo de publicação e os modelos pré-clínicos foram filtrados durante a primeira etapa da triagem utilizando o software de gerenciamento de referências. Dois avaliadores (MHF, MP) examinaram os títulos, resumos e palavras-chave na segunda etapa da triagem. A análise foi realizada de forma independente entre os avaliadores, e qualquer caso de divergência foi resolvido por consenso ou por um terceiro avaliador (CAKF). Os mesmos procedimentos foram aplicados para os textos completos na terceira etapa da triagem. Durante a segunda e terceira etapas, os avaliadores avaliaram as publicações utilizando o mnemônico PCC para melhorar a confiabilidade entre avaliadores (TRICCO *et al.*, 2018). A qualidade metodológica foi avaliada por dois autores independentes (MHF, MP) e qualquer divergência foi resolvida por consenso ou por um terceiro avaliador (CAKF). Foram utilizadas as listas de verificação desenvolvidas pelo Joanna Briggs Institute – JBI, baseado na *Faculty of Health and Medical Sciences da University of Adelaide*, South Australia. As listas de verificação estavam relacionadas ao delineamento experimental, sendo aplicáveis a estudos caso-controle (por exemplo, comparando pacientes com controles saudáveis) (MOOLA *et al.*, 2024), série de casos (por exemplo, estudo não randomizado sem grupo/condição controle ou abordagem antes-depois) (MUNN *et al.*, 2019) e pesquisa qualitativa (por exemplo, abordagem fenomenológica) (LOCKWOOD *et al.*, 2015).

2.2.4 Extração de dados, síntese e mapa de evidências

Um dos autores (CAKF) extraiu as informações importantes e sintetizou os dados em tabelas. Um segundo autor (MHF) verificou as tabelas. A descrição dos participantes incluiu o número de participantes (masculino e feminino), idade, duração da DP, escala de Hoehn e Yahr

(HY) e Unified Parkinson's Disease Rating Scale parte III (UPDRS-III). As descrições metodológicas compreenderam o delineamento experimental, o estado medicamentoso (por exemplo, estado OFF ou ON) e a segurança. Além disso, a dose de hipóxia foi caracterizada por meio de i) regime de hipóxia (HH ou HN), ii) gravidade da hipóxia, iii) tipo de exposição, classificada como exposição persistente (> 3 h) ou exposição intermitente (ciclos repetidos de hipóxia/reoxigenação de curta duração), e iv) volume da exposição, caracterizado pelo número e duração dos ciclos de hipóxia/reoxigenação, número de sessões por dia, frequência semanal ou duração total da exposição. Finalmente, todos os desfechos relacionados aos sintomas motores e não motores foram extraídos. Uma rotina específica no ambiente MATLAB® (The MathWorks Inc., Natick, USA; utilizando o “ginput.m”) foi desenvolvida para extrair os desfechos apresentados em figuras (por exemplo, pontos de dispersão).

A síntese dos dados foi realizada de acordo com i) as características metodológicas dos estudos incluídos, ii) as respostas agudas à exposição à hipóxia (sessão única ou < 1 dia), e iii) os efeitos acumulativos da exposição à hipóxia (duas ou mais sessões ou > 1 dia). O mapa de evidências foi apresentado considerando os aspectos metodológicos dos estudos incluídos nesta scoping review, tais como o delineamento experimental, o regime de hipóxia (HH ou HN), as características da exposição (aguda ou acumulativa) e os resultados relacionados aos sintomas da DP (motores ou não motores).

2.3 Resultados

2.3.1 Seleção das Fontes de Evidência

A Figura 1 apresenta o fluxograma da busca na literatura. Foram encontrados 4624 estudos na busca inicial. O software de gerenciamento de referências identificou 952 duplicatas, 817 estudos que não eram artigos originais e 622 experimentos utilizando modelos pré-clínicos. Além disso, 2175 estudos foram excluídos após a análise dos títulos, resumos, palavras-chave e idioma. Assim, 58 artigos foram avaliados na íntegra.

Após a análise da elegibilidade dos textos completos, 50 estudos foram excluídos: i) 23 estudos avaliaram sintomas temporários de parkinsonismo após hipóxia, induzida por condições patológicas, intoxicação ou anos de exposição – em adultos neurologicamente saudáveis, ii) 16 estudos foram realizados para investigar outras formas de induzir os efeitos da hipóxia (por exemplo, diferentes medicamentos), iii) quatro estudos foram conduzidos com indivíduos com DP residentes em áreas montanhosas (por exemplo, a hipóxia não era a intervenção primária), iv) quatro estudos consistiam em cartas ao editor, sem dados experimentais, v) dois estudos representavam a descrição de protocolos que seriam realizados,

e vi) um artigo não pôde ser recuperado. Dessa forma, oito artigos foram incluídos no presente estudo (KOLESNIKOVA *et al.*, 1999; LÖKK, 2000; ONODERA *et al.*, 2000; SECCOMBE *et al.*, 2011, 2013; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998; SUNVISSON *et al.*, 1997; SUNVISSON; EKMAN, 2001).

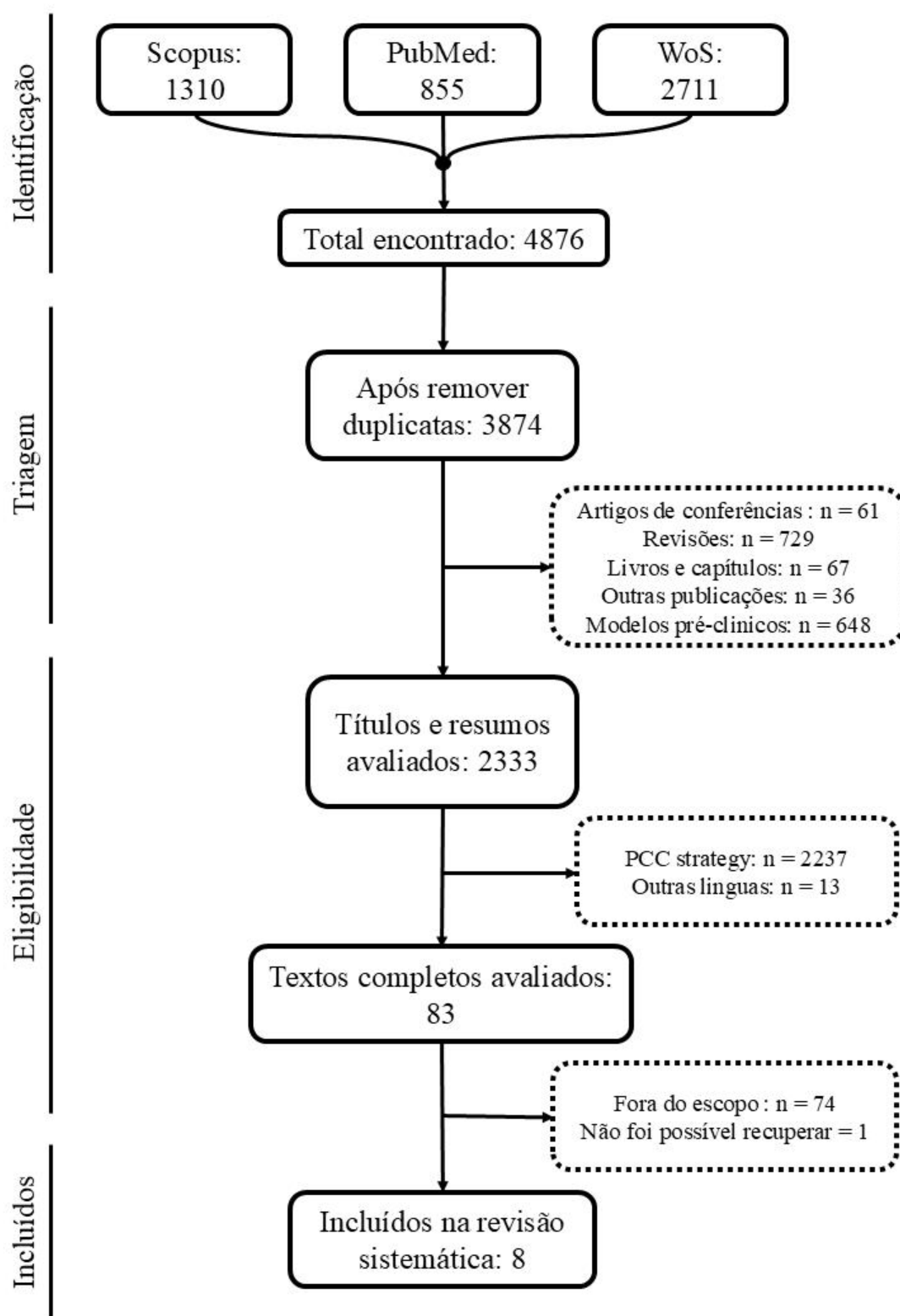


Figura 1. Fluxograma da revisão da literatura. WoS: *Web of Science*; PCC: mnemônico que considera a População (indivíduos com DP), o Conceito (hipóxia) e o Contexto (desfechos relacionados às respostas/efeitos de qualquer regime de exposição à hipóxia).

2.3.2 Características das Fontes de Evidência

O estudo mais antigo incluído foi publicado em 1997 (SUNVISSON *et al.*, 1997). A Figura 2 demonstra os centros de pesquisa nos quais os estudos incluídos foram conduzidos, os sintomas investigados e uma visão geral da dose de hipóxia aplicada. Os centros de pesquisa estavam localizados em quatro países, sendo três estudos conduzidos na Suécia (LÖKK, 2000; SUNVISSON *et al.*, 1997; SUNVISSON; EKMAN, 2001), dois na Ucrânia (KOLESNIKOVA, 2009; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998), dois na Austrália (SECCOMBE *et al.*, 2011, 2013) e um no Japão (ONODERA *et al.*, 2000). Um único estudo conduzido na Ucrânia (centro principal) incluiu pesquisadores de outros países (Itália e EUA) (SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998). Não foram observadas interações entre os centros de pesquisa.

Um centro de pesquisa investigou os efeitos da HH nos sintomas motores e não motores (três estudos) (LÖKK, 2000; SUNVISSON *et al.*, 1997; SUNVISSON; EKMAN, 2001). Apesar da ausência de intercorrências utilizando HH continuamente por 7 dias, a gravidade da exposição à hipóxia não foi reportada (ou seja, altitude) e o exercício não foi bem caracterizado. Diferentemente, três centros de pesquisa investigaram os efeitos da HN nos sintomas não motores (cinco estudos) (KOLESNIKOVA, 2009; ONODERA *et al.*, 2000; SECCOMBE *et al.*, 2011, 2013; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998). A HN foi aplicada por métodos de reinalação (KOLESNIKOVA *et al.*, 1999; ONODERA *et al.*, 2000; SECCOMBE *et al.*, 2013; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998), por meio de dispositivos em “circuito semi-fechado” contendo absorvedores de CO₂ (geralmente cal sodada), nos quais a disponibilidade de O₂ é progressivamente reduzida, ou utilizando uma mistura gasosa com concentrações fixas de O₂ (SECCOMBE *et al.*, 2011). Nenhuma intercorrência foi relatada utilizando HN, aplicada por estímulos intermitentes ou contínuos.

Quatro estudos investigaram as respostas agudas de indivíduos com DP à exposição à hipóxia, utilizando delineamentos caso-controle (ONODERA *et al.*, 2000; SECCOMBE *et al.*, 2011, 2013; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998) ou séries de casos. Esses estudos apresentaram cinco a seis pontos nas listas de verificação de qualidade metodológica (análise detalhada no arquivo suplementar; Tabela S1). Diferentemente, os efeitos acumulativos foram investigados utilizando delineamentos experimentais série de casos (LÖKK, 2000; SUNVISSON *et al.*, 1997), caso-controle (KOLESNIKOVA *et al.*, 1999) e qualitativos (SUNVISSON; EKMAN, 2001) (intervalo de qualidade metodológica: 2 a 10 pontos; Tabela S1). Cento e onze indivíduos com DP foram incluídas nos estudos selecionados (61 homens e 32 mulheres, reportados por seis estudos), com tamanhos de amostra variando de sete (SEREBROVSKAYA

et al., 1998) a vinte e cinco (ONODERA *et al.*, 2000). A idade média foi de 62 ± 5 anos, a escala de Hoehn e Yahr (HY) variou entre 1 e 3 pontos (registrada por sete estudos) e o tempo desde o diagnóstico foi de 8 ± 1 anos (registrado por sete estudos). Cinco estudos registraram a UPDRS-III (11 ± 5 pontos).

Quatro estudos investigaram as respostas agudas de indivíduos com DP à exposição à hipóxia, utilizando delineamentos caso-controle (ONODERA *et al.*, 2000; SECCOMBE *et al.*, 2011, 2013; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998) ou séries de casos. Esses estudos apresentaram cinco a seis pontos nas listas de verificação de qualidade metodológica (análise detalhada no arquivo suplementar; Tabela S1). Diferentemente, os efeitos acumulativos foram investigados utilizando delineamentos experimentais série de casos (LÖKK, 2000; SUNVISSON *et al.*, 1997), caso-controle (KOLESNIKOVA *et al.*, 1999) e qualitativos (SUNVISSON; EKMAN, 2001) (intervalo de qualidade metodológica: 2 a 10 pontos; Tabela S1). Cento e onze indivíduos com DP foram incluídas nos estudos selecionados (61 homens e 32 mulheres, reportados por seis estudos), com tamanhos de amostra variando de sete (SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998) a vinte e cinco (ONODERA *et al.*, 2000). A idade média foi de 62 ± 5 anos, a escala de Hoehn e Yahr (HY) variou entre 1 e 3 pontos (registrada por sete estudos) e o tempo desde o diagnóstico foi de 8 ± 1 anos (registrado por sete estudos). Cinco estudos registraram a UPDRS-III (11 ± 5 pontos).

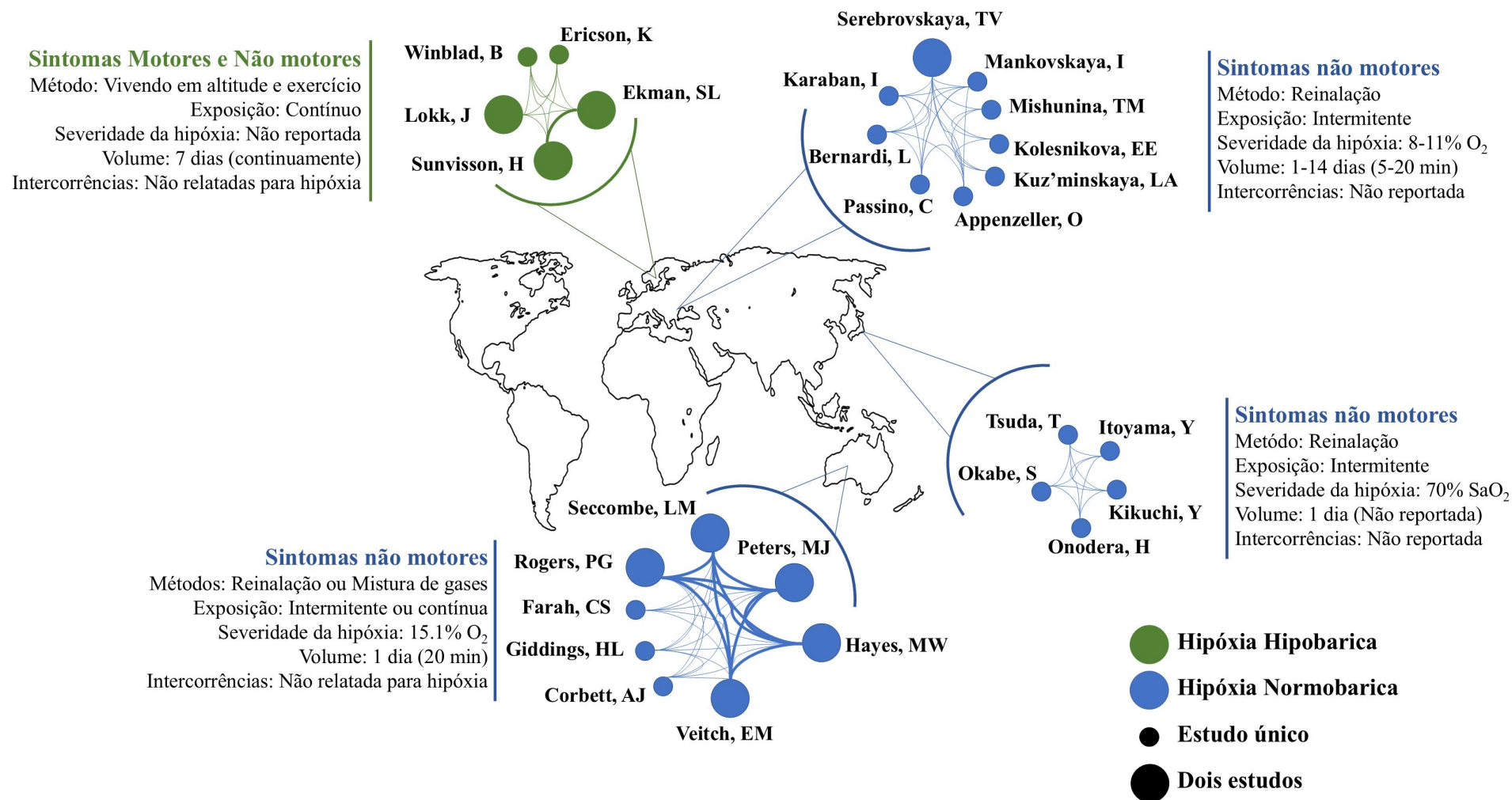


Figura 2. Mapa dos 27 autores dos oito estudos incluídos, os sintomas investigados e a caracterização geral da exposição à hipóxia. Cada autor é representado por um círculo, cujo tamanho indica o número de estudos publicados (máximo de dois por autor). As conexões entre os círculos representam a colaboração entre os autores.

Tabela 1. Características metodológicas dos estudos incluídos.

Estudo	Delineamento [Análise]	Amostra [M/F]	Idade (anos)	HY [intervalo]	Objetivo [Pontos de qualidade (S/N/I/NA)]
Sunvisson et al. (1997)	Série de casos [Quantitativo]	DP _{ON} : 12 [NR]	DP _{ON} : 68 ± 6	DP _{ON} : 2 [1 – 3]	Investigar os efeitos de uma intervenção de 7 dias (caminhada diária nas montanhas suecas) sobre o desempenho motor. A intervenção foi aplicada por três anos. [2/8/0/0]
Serebrovskaya et al. (1998)	Caso-controle [Quantitativo]	DP: 7 [7/0] CG: 5 [5/0] CA: 12 [12/0]	DP: 59 ± 2 GC: 62 ± 2 CA: 25 ± 2	DP: NR [2 – 2.5] CG: ---- CA: ----	Comparar a resposta ventilatória à hipóxia entre CA, GC e DP _{ON} . [6/3/1/0]
Kolesnikova et al. (1999)	Caso-controle [Quantitativo]	DP _{OFF} : 6 [NR] DP _{ON} : 12 [NR] CG: 9 [NR] CA: 10 [NR]	DP _{OFF} : 54 ± 2 DP _{ON} : 60 ± 2 CG: 57 ± 2 CA: 26 ± 2	DP _{OFF} : NR [NR] DP _{ON} : NR [NR] CG: ---- CA: ----	Compreender o papel da dopamina na resposta ventilatória à hipóxia, comparando CA, GC, DP _{ON} e DP _{OFF} . [4/4/2/0]
Lökk (2000)	Caso-controle [Quantitativo]	DP _{ON} : 19 [11/8]	DP _{ON} : 61 ± NR	DP _{ON} : NR [1 – 3]	Avaliar o impacto de uma intervenção de 7 dias (caminhada diária nas montanhas suecas) sobre variáveis físicas e psicossociais em DP _{ON} . [9/1/0/0]
Onodera et al. (2000)	Caso-controle [Quantitativo]	DP _{ON} : 25 [11/14] GC: 11 [7/4]	DP _{ON} : 60 ± 8 GC: 54 ± 10	DP _{ON} : NR [2 – 3] GC: ----	Avaliar a resposta ventilatória à hipóxia, à hipercapnia e a percepção de dispneia em DP _{ON} e GC. [6/4/0/0]
Sunvisson et al. (2001)	Série de casos [Quantitativo]	DP _{ON} : 11 [5/6]	DP _{ON} : 68 ± 6	DP _{ON} : 2 [1 – 3]	Esclarecer os efeitos de uma intervenção de 7 dias (caminhada diária nas montanhas suecas) sobre a experiência de viver com a doença em DP _{ON} . [10/0/0/0]
Seccombe et al. (2011)	Série de casos [Quantitativo]	DP _{ON} : 19 [17/2]	DP _{ON} : 66 ± 8	DP _{ON} : 2.5 [1 – 3]	Descrever o controle respiratório e a função respiratória periférica em DP _{ON} . [5/5/0/0]
Seccombe et al. (2013)	Caso-controle [Quantitativo]	DP _{BOTH} : 12 [10/2] GC: 24 [16/8]	DP _{BOTH} : 63 ± 5 CG: 42 ± 15	DP _{BOTH} : 1.5 [NR] CG: ----	Avaliar as respostas ventilatórias e simpáticas à hipóxia e hipercapnia em DP _{BOTH} e GC. [6/4/0/0]

HY: Hoehn and Yahr scale; DP: participantes com doença de Parkinson cujo estado medicamentoso não foi reportado; DP_{ON}: indivíduos com doença de Parkinson que estavam em uso regular de medicação; DP_{OFF}: indivíduos com doença de Parkinson sem uso regular de medicação; DP_{BOTH}: indivíduos com doença de Parkinson avaliadas com e sem medicação; GC: grupo controle saudável; CA: grupo controle adulto saudável; NR: não reportado. S/N/I/NA: número de respostas nas listas de verificação de qualidade metodológica, sendo sim/não/incerto/não aplicável.

2.3.3 Resultados das Fontes Individuais de Evidência

2.3.3.1 Respostas agudas à exposição à hipóxia

A Tabela 2 demonstra as características metodológicas das respostas agudas à exposição à hipóxia. Indivíduos com DP apresentaram respostas ventilatórias à hipóxia (RVH) menores (-22% a -63; (ONODERA *et al.*, 2000; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998)) e percepções de dispneia menores que os controles saudáveis (GC) (escala de Borg: -40%) (ONODERA *et al.*, 2000). A RVH dos indivíduos com DP foi menor na posição sentada (-39%) do que na posição supina (-22%). Apesar de diferenças semelhantes entre indivíduos com DP e GC (22%), as diferenças estatísticas para a RVH não foram alcançadas em outras investigações, independentemente do estado da medicação dopaminérgica (SECCOMBE *et al.*, 2013) . Por outro lado, a ativação simpática (tempo de trânsito do pulso: -65%; frequência cardíaca: -41%) foi menor em indivíduos com DP do que em GC durante a exposição à hipóxia, observada tanto com quanto sem medicação (SECCOMBE *et al.*, 2013). O teste de simulação de altitude (TSA), que avalia o risco da exposição à hipóxia, demonstrou que o grupo com DP apresentou respostas normais (PaO₂: ~ 60 mmHg a 15,1% de O₂) (SECCOMBE *et al.*, 2011) . Nenhum estudo investigou as respostas agudas sobre os sintomas motores dos indivíduos com DP.

Tabela 2. Evidências sobre as respostas agudas de indivíduos com doença de Parkinson a diferentes doses de hipóxia.

Estudo	Regime	Método	Exposição	Severidade	Volume de exposição	Desfechos [Método usado]
Serebrovskaya et al. (1998)	HN	Reinalação Isocápinica	Intermitente	O ₂ : 11%	20 min (2 vezes de 10 min)	↓ RVH sob restrição severa de O ₂ [Razão entre ventilação minuto e a concentração de O ₂ no final da expiração]
Onodera et al. (2000)	HN	Reinalação Isocápinica	Intermitente	SaO ₂ : 70%	NR (Até SaO ₂ alvo)	↓ RVH [Razão entre ventilação minuto e SaO ₂] ↓ Escores de dispnea [Escala de Borg]
Seccombe et al. (2011)	HN	Mistura de gases	Continua	O ₂ : 15.1%	20 min	↔ PaO ₂ esperada durante hipóxia [Gasometria arterial] ↔ RVH em PD _{BOTH} [Razão entre ventilação minuto, SaO ₂ e escala de Borg]
Seccombe et al. (2013)	HN	Reinalação Isocápinica	NR	NR	NR	↓ Ativação simpática durante hipóxia em PD _{BOTH} [Eletrocardiografia e oximetria de pulso por sensor de dedo]

HN: hipóxia normobárica; O₂: disponibilidade de oxigênio; SaO₂: saturação arterial de oxigênio medida com oxímetro de dedo; RVH: resposta ventilatória à hipóxia; PaO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue; PD_{BOTH}: indivíduos com doença de Parkinson avaliadas com e sem medicação; ↓: DP apresentou respostas menores que os controles; ↔: DP apresentou respostas comparáveis aos controles; NR: não reportado.

2.3.3.2 Efeitos acumulativos da exposição à hipóxia

A Tabela 3 demonstra as características metodológicas dos efeitos acumulativos da exposição à hipóxia e seus efeitos motores e não motores na DP. Após uma intervenção curta (14 dias), melhorias significativas foram observadas na RVH apresentada por indivíduos com DP, sendo mais pronunciadas naqueles pacientes tratados com abordagem farmacológica (+120%) em comparação àqueles sem tratamento (+44%). Três estudos utilizaram um período de 7 dias nas montanhas suecas (ou seja, HH), associado à caminhada diária (LÖKK, 2000; SUNVISSON *et al.*, 1997; SUNVISSON *et al.*, 2001). Melhorias significativas no desempenho motor, medidas pelo tempo de movimento durante o teste Posturo-Locomotor-Manual, foram observadas quatro dias após a intervenção (tempo de movimento: -14%), mantidas após 3 meses, mas não após 6 meses (diferenças perceptuais não determinadas) (SUNVISSON *et al.*, 1997). O questionário de qualidade de vida da DP apresentou melhorias uma semana após a intervenção (subescala de sintomas sistêmicos: +17%; subescala de funcionamento emocional: +16%; escore total: +15%), mas não foram mantidas após 18 semanas (-4%, 2% e -2%, respectivamente) (LÖKK, 2000). Por fim, medido três meses após o período nas montanhas, o grupo com DP apresentou sentimentos negativos relacionados à vida diária, que foram aliviados após a intervenção (SUNVISSON *et al.*, 2001).

Tabela 3. Evidence about the accumulative effects of different doses of hypoxia for people with Parkinson's disease.

Estudo	Regime	Método	Exposição	Severidade	Volume de exposição	Desfecho [Metódo usado]
Sunvisson et al. (1997)	HH	Vivendo em altitude	Contínua	NR	7 dias (continuamente)	↗ Hipocinesia [Teste Posturo-Locomotor-Manual].
Kolesnikova et al (1999)	HN	Reinalação Isocápica	Intermitente	O ₂ : 8-10%	14 dias (3 vezes/dia de 5-7 min)	↗ RVH para DP _{ON} e DP _{OFF} [Razão entre ventilação minuto e a concentração de O ₂ no final da expiração] ↘ DOPA [Concetrações de sangue]
Lökk (2000)	HH	Vivendo em altitude	Contínua	NR	7 dias (continuamente)	↗ Qualidade de vida [Questionário]
Sunvisson et al. (2001)	HH	Vivendo em altitude	Contínua	NR	7 dias (continuamente)	↗ Capacidade de viver com a doença [Entrevista]

HH: hipóxia hipobaric; NH: hipóxia normobarica; O₂: disponibilidade de oxigênio; SaO₂: Saturação arterial de oxigênio medida com oxímetro de dedo; RVH: resposta ventilatória à hipóxia; PD_{ON}: indivíduos com doença de Parkinson em uso regular de medicação; PD_{OFF}: indivíduos com doença de Parkinson sem uso regular de medicação; DOPA: precursor de dopamina; ↗: melhorias significativas após a exposição à hipóxia; ↘: reduções significativas após a exposição à hipóxia; NR: não reportado

2.4 Discussão

2.4.1 Resumo das evidências

A presente revisão de escopo demonstrou o conhecimento atual sobre as respostas agudas e os efeitos acumulativos da exposição à hipóxia em indivíduos com DP, conforme resumido pelo mapeamento de evidências (Figura 3) (ALAHADAB *et al.*, 2019). Nossos resultados indicaram poucas evidências provenientes de grupos independentes, sem interações entre os autores dos diferentes centros de pesquisa. As respostas agudas demonstraram que os indivíduos com DP apresentaram respostas atenuadas à hipóxia, quantificadas por RVH menor, sensação de dispneia reduzida e ativação simpática (ONODERA *et al.*, 2000; SECCOMBE *et al.*, 2011, 2013; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998). Por outro lado, a exposição acumulativa induziu melhorias significativas, mesmo após doses de hipóxia de curto prazo (7-14 dias), em sintomas motores (hipocinesia), sintomas não motores e na percepção dos indivíduos com DP (qualidade de vida e capacidade de viver com a doença) (KOLESNIKOVA *et al.*, 1999; LÖKK, 2000; SUNVISSON *et al.*, 1997; SUNVISSON *et al.*, 2001). Contudo, apesar do avanço indubitável no conhecimento promovido pelos estudos incluídos, algumas questões metodológicas indicam cautela na interpretação desses achados.

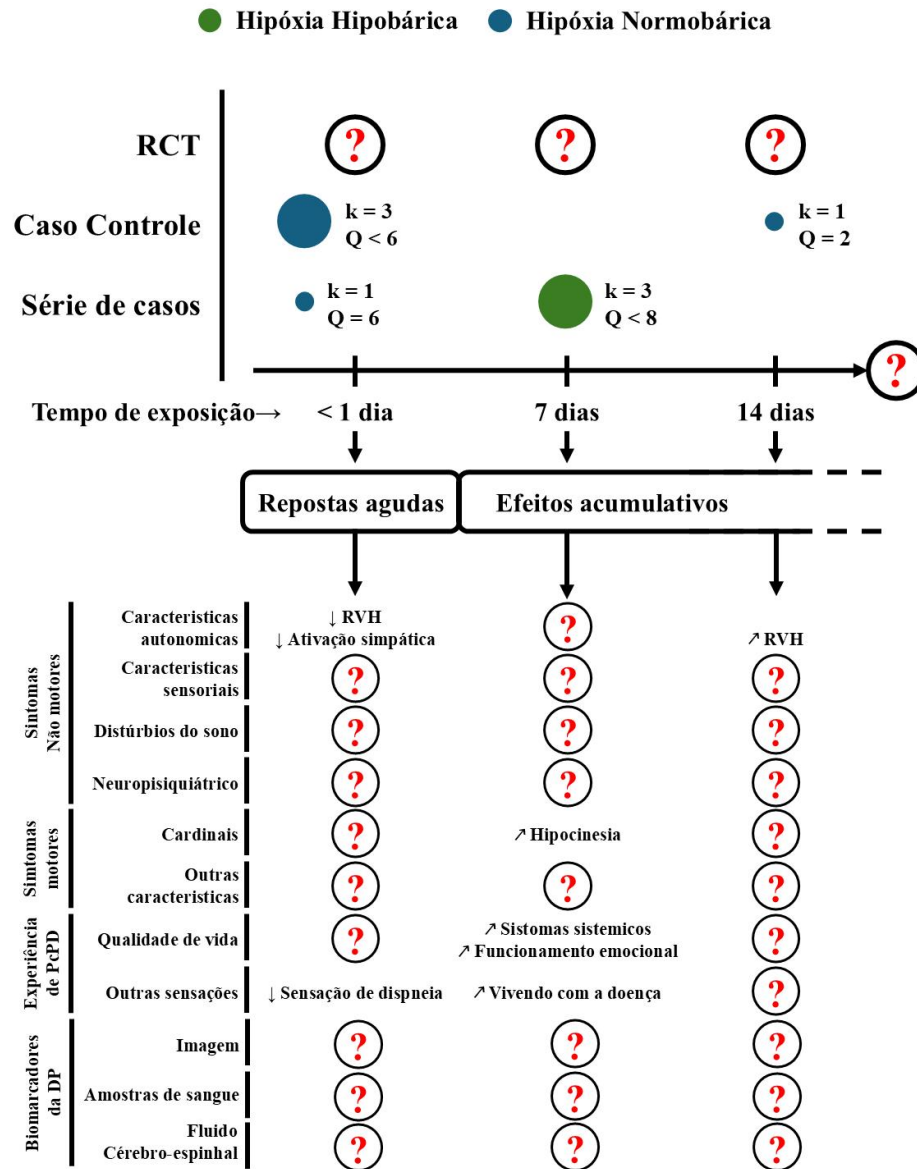


Figura 3. Mapas de evidências sobre respostas agudas e efeitos acumulativos da exposição à hipóxia em indivíduos com DP. O tamanho dos círculos e os números representam a quantidade de estudos publicados (k). Q: número de respostas positivas observadas nos checklists de qualidade metodológica (valores próximos de 10 representam maior qualidade metodológica); RCT: ensaios clínicos randomizados; ↓: indivíduos com DP apresentaram respostas menores; ↗: melhorias significativas; ?: sem evidência.

2.4.2 Respostas agudas à exposição à hipóxia

Os indivíduos com DP apresentaram reações fisiológicas atenuadas à HN. Em condições saudáveis, exposições à hipóxia aumentam a ventilação (ou seja, RVH) e desencadeiam uma resposta autonômica mediada pela liberação de neurotransmissores no corpo carotídeo, como a dopamina. Assim, a produção prejudicada de dopamina não se restringe ao sistema nervoso central em indivíduos com DP, mas também às células do glomo do corpo carotídeo (SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998). Essa suposição pode explicar a menor

RVH observada em indivíduos com DP em comparação a controles neurologicamente saudáveis (ONODERA *et al.*, 2000; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998), sendo ainda menor na posição sentada (SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998). Percepções reduzidas de dispneia acompanharam a RVH nos indivíduos com DP (ONODERA *et al.*, 2000). Além disso, a exposição à HN induziu ativações simpáticas menores, que não se alteraram antes ou depois da terapia dopaminérgica nos indivíduos com DP (SECCOMBE *et al.*, 2013). Apesar dessas respostas autonômicas e perceptuais atenuadas: i) a RVH mais baixa não é atribuída a restrições mecânicas da função pulmonar (ONODERA *et al.*, 2000; SECCOMBE *et al.*, 2011; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998), ii) a pressão parcial de oxigênio no sangue permanece em valores normativos durante o teste de simulação de altitude (SECCOMBE *et al.*, 2011), e iii) nenhuma intercorrência foi relatada com o uso de HN. Adicionalmente, ciclos de hipóxia-reoxigenação, promovidos pela abordagem intermitente de HN, podem melhorar a neuroproteção por meio do aumento da capacidade antioxidante e da vasodilatação mediada pelo óxido nítrico (BURTSCHER *et al.*, 2021a).

Embora esses resultados indiquem que indivíduos com DP (estágios iniciais a moderados) não apresentaram complicações graves quando expostos à HN, alguns aspectos metodológicos devem ser considerados para permitir sua aplicação em contextos práticos. As respostas agudas emergiram de estudos do tipo caso-controle (ONODERA *et al.*, 2000; SECCOMBE *et al.*, 2013; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998), indicando que o efeito placebo da exposição à hipóxia ainda é desconhecido em indivíduos com DP. Além disso, a dose de hipóxia deve ser melhor caracterizada, aprimorando a reprodutibilidade dos desenhos experimentais por outros centros de pesquisa. Nesse contexto, uma alternativa para estudos futuros é fornecer a saturação de oxigênio durante as exposições, uma medida prática que permite estimar a dose de hipóxia (SAUGY *et al.*, 2016). Por fim, todos os estudos incluídos utilizaram exposições agudas à hipóxia para investigar o controle respiratório em indivíduos com DP, mas pesquisas futuras devem explorar as respostas (positivas, negativas ou triviais) de diferentes parâmetros não motores, motores e perceptivos.

2.4.3 Efeitos acumulativos da exposição à hipóxia

A exposição à hipóxia (HN e HH) induziu efeitos positivos em indivíduos com DP, mesmo após intervenções de curto prazo (7 a 14 dias). Após 14 dias de HN intermitente, os participantes que receberam tratamento farmacológico alcançaram valores de RVH comparáveis aos do grupo controle neurologicamente saudável (KOLESNIKOVA *et al.*, 1999).

A HN também promoveu reduções significativas nas concentrações sanguíneas de DOPA, indicando melhorias no metabolismo e armazenamento da dopamina (KOLESNIKOVA *et al.*, 1999). Além disso, a HH melhorou o desempenho motor (hipocinesia medida pelo Teste Posturo-Locomotor-Manual), a qualidade de vida e a forma como os pacientes vivenciam a doença (LÖKK, 2000; SUNVISSON *et al.*, 1997; SUNVISSON *et al.*, 2001). Além dos efeitos da HH promovida pelo ambiente de montanha, os autores também relacionaram os resultados positivos ao exercício (caminhadas em terreno complexo) e à experiência social proporcionada durante a intervenção de 7 dias (KOLESNIKOVA *et al.*, 1999).

Embora esses estudos tenham demonstrado várias melhorias após a exposição acumulativa à hipóxia, algumas limitações metodológicas e lacunas de conhecimento surgem a partir desses resultados. Mais uma vez, considerando o desenho experimental caso-controle, não é possível discutir os efeitos placebo da HN. Da mesma forma, o uso de estudos do tipo série de casos nos estudos com HH indica que a relação entre as melhorias observadas e a menor disponibilidade de oxigênio é meramente especulativa.

Fatores de confusão, como o exercício diário de baixa intensidade e as palestras, aumentam as limitações metodológicas impostas pelo desenho experimental (LÖKK, 2000; SUNVISSON *et al.*, 1997; SUNVISSON *et al.*, 2001). Nenhum estudo caracterizou adequadamente a HH, fornecendo a altitude ou medições objetivas da exposição à hipóxia (por exemplo, saturação de oxigênio no sangue). Assim, a reprodutibilidade desses resultados por futuros pesquisadores é limitada. Além disso, dois dos três estudos utilizaram participantes em comum expostos à HH, reduzindo a regenerabilidade desses resultados para contextos práticos.

Além desses resultados interessantes, considerando os efeitos positivos esperados promovidos pela exposição à hipóxia, especialmente aqueles relacionados à HIF-1 α , é plausível que outros sintomas também sejam beneficiados. Dessa forma, estudos futuros deveriam aplicar outras avaliações para investigar os efeitos acumulativos da exposição à hipóxia nos aspectos motores (por exemplo, tremor, rigidez, marcha ou mobilidade funcional). Adicionalmente, considerando resultados pioneiros em outras doenças neurodegenerativas, como em indivíduos com doença de Alzheimer (SEREBROVSKA, *et al.*, 2019), efeitos positivos também podem surgir sobre a qualidade do sono e nas características sensoriais e neuropsiquiátricas das indivíduos com DP.

2.4.4 Limitações

A seleção dos estudos representa a principal limitação da presente revisão de escopo.

Embora tenhamos abrangido bases de dados representativas, a lista de referências dos estudos incluídos indicou a publicação de alguns resultados em ucraniano. Além disso, indivíduos com DP visitaram áreas de montanha e realizaram exercícios diários de esqui em 1897, com resultados publicados em sueco (SUNVISSON *et al.*, 1997). Esses fatores linguísticos limitaram o alcance dos nossos resultados. Adicionalmente, não foi possível recuperar um estudo. Por fim, existem poucas evidências em anais de conferências (KALVA-FILHO C, 2021; SECCOMBE *et al.*, 2013, 2014; SHARIFI-BONAB, 2019) ou em capítulos de livros (BELIKOVA *et al.*, 2012), não incluídas na última versão desta revisão, principalmente devido à falta de informações cruciais (por exemplo, caracterização dos pacientes) ou à inclusão de resultados já publicados nos estudos originais selecionados.

2.5 Conclusão

A presente revisão de escopo elucidou as evidências sobre a aplicação da exposição à hipóxia em indivíduos com DP e esclareceu lacunas na literatura. Observamos poucas evidências utilizando NH e HH, que indicaram a segurança de ambos os regimes de exposição para níveis iniciais a moderados da doença (ou seja, nenhuma intercorrência relatada para HY: 1-3). Enquanto as respostas agudas demonstraram reações autonômicas atenuadas (Tabela 2), a exposição acumulativa induziu respostas positivas nos sintomas motores, não-motores e nas percepções das indivíduos com DP (Tabela 3). No entanto, discutimos diferentes limitações metodológicas dos desenhos experimentais selecionados, a caracterização das doses de hipóxia e a gama de sintomas investigados.

Assim, a literatura atual ainda é incipiente, limitando o uso da exposição à hipóxia em contextos práticos. Nossos resultados indicam que estudos futuros devem: i) melhorar a qualidade metodológica dos desenhos experimentais (por exemplo, aplicando ensaios clínicos randomizados de grande porte), ii) caracterizar adequadamente a dose de hipóxia utilizando medidas aplicáveis (por exemplo, SaO₂), iii) testar os efeitos da hipóxia em outros sintomas motores e não-motores, utilizando métodos válidos e robustos. Considerando a abordagem inovadora de usar a exposição à hipóxia como estratégia complementar, a realização de pesquisas multicêntricas poderá ampliar a generalidade das respostas/efeitos (ou seja, cooperação entre centros de pesquisa), avançando o conhecimento por meio de desenhos experimentais robustos e de grande porte.

CAPÍTULO 3

Efeitos de uma sessão de hipóxia intermitente na concentração de biomarcadores sanguíneos e parâmetros do sono em indivíduos com doença de Parkinson: um ensaio clínico randomizado controlado

Submetido no: Journal of Sleep Research

Resumo

Contextualização: Distúrbios do sono relacionados à doença de Parkinson (DP) não estão exclusivamente associados ao sistema dopaminérgico, mas também à neuroinflamação. Há evidências que sugerem que a hipóxia normobárica intermitente (HI) pode atuar como um tratamento neuroprotetor e uma abordagem complementar no manejo da neuroinflamação em indivíduos com DP. No entanto, os efeitos agudos da HI sobre o sono ainda não foram testados.

Objetivo: O presente estudo investigou os efeitos imediatos e após 24 horas de uma única sessão de HI sobre parâmetros do sono e, de forma complementar, sobre níveis de biomarcadores sanguíneos em indivíduos com DP. **Materiais e método:** Quinze indivíduos com DP e quinze indivíduos do grupo neurologicamente saudável (NS) pareados por sexo foram expostos a duas condições de disponibilidade de oxigênio, em um delineamento randomizado, controlado, duplo-cego, cruzado e contrabalançado, com duração de 39 minutos: i) protocolo de IH: alternância entre 4 períodos de 6 minutos de hipóxia ($\text{FIO}_2=0,10$) e 3 períodos de 5 minutos de normóxia; ii) protocolo de normóxia: disponibilidade constante de oxigênio. Os parâmetros de sono, baseados em actigrafia, e os biomarcadores sanguíneos foram avaliados antes, imediatamente após e 24 horas após ambos os protocolos. **Resultados:** Apesar de o protocolo de IH ter simulado com sucesso condições de alta altitude, resultando em uma redução significativa da SpO_2 (entre 5–20%) e em uma dose de hipóxia quase cinco vezes maior que a do protocolo de normóxia, não foram observados efeitos sobre os parâmetros do sono em indivíduos com DP e NS. Além disso, apenas os níveis de cortisol e leptina apresentaram redução, enquanto os níveis de adiponectina mostraram um aumento imediato após a HI, sem alterações nos níveis de BDNF, IL-6 ou ferro em indivíduos com DP. **Conclusões:** Os achados deste estudo sugerem que a HI é uma modalidade de baixo risco e eficaz para simular hipóxia em indivíduos com DP, embora uma única sessão de HI não tenha resultado em mudanças agudas nos parâmetros do sono.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, BDNF, cortisol, IL-6, hipóxia normobárica, comportamento do sono

3.1 Introdução

Distúrbios do sono são relatados por 40% a 90% dos indivíduos com doença de Parkinson (DP) (VILA-CHÃ *et al.*, 2019). De acordo com a literatura existente, indivíduos com DP frequentemente relatam sintomas de sonolência diurna excessiva, redução da eficiência e do tempo total de sono (COSTA *et al.*, 2024; ZHANG *et al.*, 2020). Eles também relatam aumento da latência e despertares após o início do sono em comparação com seus pares neurologicamente saudáveis (COSTA *et al.*, 2024; ZHANG *et al.*, 2020). A deterioração do sono parece ser independente da dose equivalente de levodopa (SCHAEFFER *et al.*, 2021), sugerindo que os déficits relacionados ao sono na DP não estão associados exclusivamente ao sistema dopaminérgico, mas também à neuroinflamação.

Os indivíduos com DP apresentaram níveis elevados de interleucina-6 (IL-6) (LIU *et al.*, 2022) e cortisol (COSTA *et al.*, 2019), os quais estão associados à neuroinflamação e a distúrbios do sono. A presença de níveis elevados de IL-6 durante o dia tem sido associada a diversos distúrbios do sono, como a apneia do sono (VGONTZAS *et al.*, 2005). Um estudo sobre a relação entre a privação de sono e a secreção de IL-6 revelou que a primeira está associada a um atraso no início da liberação de cortisol (REDWINE *et al.*, 2000). Além disso, evidências crescentes indicam que a leptina e a adiponectina podem desempenhar uma função reguladora na relação entre distúrbios do sono e desregulação metabólica, ambos associados à neuroinflamação (WEI *et al.*, 2022). Ademais, a ferroptose foi identificada como um mediador crítico desse desequilíbrio metabólico, o qual tem sido associado ao estresse oxidativo e à morte neuronal (STOCKWELL *et al.*, 2017). Estudos recentes indicaram que indivíduos com DP apresentam uma diminuição na concentração de ferro circulante no sangue, com maior acúmulo no cérebro (XU *et al.*, 2018), o que pode estar relacionado a distúrbios do sono.

Esse cenário de distúrbios do sono e neuroinflamação é ainda mais agravado por níveis mais baixos de BDNF em indivíduos com DP em comparação com controles pareados por idade (LIANG *et al.*, 2000). O BDNF desempenha um papel regulador essencial na resposta do cérebro à inflamação, promovendo a plasticidade sináptica e influenciando a sobrevivência, diferenciação, manutenção e regeneração neuronal (PORTER *et al.*, 2022). Níveis mais elevados de BDNF têm o potencial de contribuir para a estabilidade neuronal por meio da regulação do estágio de sono de ondas lentas, o qual é fundamental para o sono não REM (MARTINOWICH *et al.*, 2011), desempenhando um papel regulador no processo do sono (LIANG *et al.*, 2000). Além disso, o arcabouço regulador do sono de ondas lentas sugere uma tendência à redução de despertares espontâneos (ANJUM *et al.*, 2024). Consequentemente, há

uma necessidade de estabelecer novas estratégias de neuroreabilitação que possam abordar a neuroinflamação na DP.

A hipóxia normobárica intermitente (HI — ciclos curtos alternados de hipóxia e normóxia) tem atraído recentemente considerável interesse devido às suas propriedades neuroprotetoras e neuromodulatórias (GIRARD *et al.*, 2017). Foi demonstrado que a hipóxia controlada desencadeia uma série de processos fisiológicos e metabólicos adaptativos (BURTSCHER *et al.*, 2022) e uma multiplicidade de efeitos positivos à saúde, análogos aos observados na atividade física aeróbica (ENETTE *et al.*, 2017). Conforme demonstrado por Janssen Daalen et al (2025), a HI é um tratamento seguro e viável para indivíduos com DP, apresentando melhorias de curto prazo nos sintomas por várias horas ($\text{FIO}_2 = 0,163$) (JANSSEN DAALEN *et al.*, 2025) e em sintomas não motores, incluindo resposta ventilatória, qualidade de vida e capacidade de autogerenciamento (KALVA-FILHO *et al.*, 2024).

O efeito positivo da HI baseia-se no princípio do condicionamento hipóxico (JANSSEN DAALEN *et al.*, 2023). Supõe-se que essa administração controlada resulte na ativação do fator nuclear relacionado ao eritróide 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), o qual, por sua vez, desencadeia adaptações relacionadas à capacidade antioxidante neuronal (BURTSCHER *et al.*, 2021). De fato, foi demonstrado que o condicionamento hipóxico oferece um efeito protetor contra o estresse oxidativo e a subsequente neuroinflamação em resposta a estressores posteriores (GANGWAR *et al.*, 2020). Consequentemente, há evidências de que a hipóxia controlada pode ser neuroprotetora e atuar como tratamento adjunto para indivíduos com DP (BURTSCHER *et al.*, 2021; JANSSEN DAALEN *et al.*, 2024; KALVA-FILHO *et al.*, 2024), abordando, em grande parte, o cenário de neuroinflamação na DP.

Em adultos jovens, uma única sessão de hipóxia (30 minutos, reduzindo a SpO_2 para 75%) resulta em um aumento substancial na concentração circulante de BDNF (HUBOLD *et al.*, 2004), em contraste com o protocolo de normóxia, que leva à diminuição do BDNF após 30 minutos (DUDERSTADT *et al.*, 2024). Consequentemente, a ausência de alterações nos níveis de BDNF após 45 minutos de HI, como observado em estudos anteriores com indivíduos com DP (JANSSEN DAALEN *et al.*, 2025), pode ser interpretada como um resultado favorável. No entanto, tanto a normóxia quanto a HI têm sido observadas como causas de redução do BDNF após um período de 24 horas de aplicação (DUDERSTADT *et al.*, 2024). Além disso, Janssen Daalen et al. (2025) demonstraram que a HI reduz o nível de cortisol em indivíduos com DP imediatamente após e durante os 60 minutos seguintes ao protocolo. Alterações no cortisol têm sido demonstradas como reguladoras do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (COSTA *et al.*,

2019), facilitando, assim, uma qualidade de sono ideal. Entretanto, observou-se que uma única hora de exposição à hipóxia ($\text{FIO}_2 = 0,10$ e $0,15$) também aumenta os níveis de IL-6 em adultos jovens, com um pico em 24 horas e subsequente declínio até 48 horas (LEVEQUE *et al.*, 2023). Esse aumento na IL-6 pode levar à neuroinflamação e potencialmente impactar negativamente os parâmetros do sono. Além disso, o impacto da HI nas concentrações sanguíneas de ferro, leptina e adiponectina ainda precisa ser totalmente elucidado, situação que pode estar associada à neuroinflamação na DP. Consequentemente, o presente contexto sugere que a exposição à HI pode induzir melhorias, aumentando o BDNF e reduzindo a disponibilidade de cortisol, ou exercer efeitos prejudiciais sobre os parâmetros do sono em indivíduos com DP, elevando as concentrações sanguíneas de IL-6.

O objetivo deste estudo é examinar os efeitos imediatos (agudos) e de retenção após 24 horas de uma sessão de terapia com HI ($\text{FIO}_2 = 0,10$) sobre os parâmetros do sono, bem como sobre os níveis de biomarcadores sanguíneos (isto é, BDNF, IL-6, cortisol, ferro, leptina e adiponectina) em indivíduos DP e controles neurologicamente saudáveis (NS). Primeiramente, foi hipotetizado que o tempo total de sono e a eficiência do sono aumentariam, e que o número de despertares diminuiria na noite imediatamente subsequente ao protocolo de HI em indivíduos com DP, devido ao aumento (ou ausência de redução significativa) da concentração de BDNF e à redução da concentração de cortisol (DUDERSTADT *et al.*, 2024; JANSSEN DAALEN *et al.*, 2025). Em segundo lugar, hipotetiza-se que as concentrações de BDNF e IL-6 diminuirão após 24 horas de exposição à HI, sem alterações nas concentrações de cortisol, ferro, leptina e adiponectina, bem como nos parâmetros do sono, em comparação à linha de base.

3.2 Método

3.2.1 Participantes

Quinze indivíduos com DP e 15 NS foram selecionados para participar do estudo, com pareamento por sexo (Tabela 1). O tamanho da amostra foi justificado com base em uma análise de poder *a priori*, que considerou um poder estatístico de 80%, um nível de significância de $\alpha = 0,05$ e um tamanho de efeito de 1,06, conforme relatado em um estudo anterior sobre fragmentação do sono em indivíduos com DP (STAVITSKY *et al.*, 2010). A inclusão dos NS no estudo não teve como objetivo a realização de comparações entre grupos; em vez disso, serviu como ponto de referência para elucidar os efeitos do protocolo de HI, com ênfase particular em seu impacto sobre os parâmetros do sono.

Os critérios de inclusão para ambos os grupos foram os seguintes: os participantes deveriam ter mais de 50 anos de idade, não apresentar histórico de problemas ortopédicos e não possuir condições cardiovasculares, metabólicas ou inflamatórias não controladas. Os critérios de inclusão para os participantes com DP foram: (i) diagnóstico de DP idiopática realizado por um neurologista, de acordo com os critérios do *London Brain Bank* (HUGHES *et al.*, 1992), com estágio de Hoehn & Yahr (H&Y) ≥ 3 (SCHENKMAN *et al.*, 2001); (ii) tratamento estável com levodopa por, no mínimo, três meses (HADOUSH *et al.*, 2020); e (iii) ausência de histórico de cirurgia cerebral ou estimulação cerebral profunda. Além disso, o critério de exclusão para ambos os grupos foi a presença de declínio cognitivo, confirmada pelo valor de corte de 19 no *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (CESAR *et al.*, 2019). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da UNESP – Campus de Bauru (CAAE 63572622.7.0000.5398), e todos os participantes forneceram consentimento por escrito antes da inscrição. O ensaio foi devidamente registrado no *Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos* (ReBEC) sob o identificador RBR-77nkbgc (URL: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-77nkbgc>) em 5 de julho de 2024. O estudo foi conduzido na Universidade Estadual Paulista (UNESP), em Bauru, São Paulo, Brasil.

3.2.2. Protocolo experimental

O presente ensaio randomizado controlado, crossover foi delineado e relatado de acordo com as diretrizes *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) 2025 (HOPEWELL *et al.*, 2025). A Figura 4 apresenta o delineamento experimental do estudo. Os participantes foram submetidos a uma avaliação clínica e entrevistados pelo menos sete dias antes do início das intervenções. Além disso, o sono foi monitorado por um período de três a cinco dias consecutivos, incluindo fins de semana (TWO ROGER *et al.*, 2005). As concentrações dos biomarcadores sanguíneos foram avaliadas antes da intervenção, imediatamente após e 24 horas após a intervenção. Os parâmetros do sono foram monitorados na noite imediatamente após a intervenção e na noite 24 horas após a segunda condição de disponibilidade de oxigênio (HI vs. normóxia). As duas condições foram separadas por um intervalo mínimo de sete dias.

A sequência das condições foi randomizada e contrabalanceada entre os participantes. A sequência de alocação aleatória foi gerada pelo pesquisador principal utilizando randomização simples. Os participantes foram designados para os grupos de exposição por meio de sorteio de papéis retirados de um recipiente. Nenhuma restrição, bloqueio ou

estratificação foi aplicada no estudo. O pesquisador responsável pela administração das sessões e aquele que analisou os dados não tinham conhecimento prévio sobre o protocolo de intervenção aplicado. Os participantes também desconheciam a sequência das condições antes da designação. Tanto as sessões de HI quanto as de normóxia foram conduzidas utilizando o mesmo equipamento e procedimentos, a fim de garantir a semelhança das intervenções. Os avaliadores dos desfechos permaneceram cegos quanto à condição de intervenção durante a coleta de dados, e todos os arquivos foram anonimizados para análise, a fim de manter o cegamento dos analistas de dados.

Os participantes com DP foram avaliados e submetidos à intervenção durante o estado ON da medicação (entre 60 e 150 minutos após a última dose) (ARAÚJO-SILVA *et al.*, 2022). Os participantes foram instruídos a se abster de qualquer atividade física por um período de 48 horas antes e depois de cada protocolo. É importante destacar que nenhuma modificação substancial foi feita no protocolo do ensaio após o início do estudo. Todos os desfechos e análises pré-especificados foram conduzidos conforme o planejado.

3.2.3 Protocolo da normóxia e hipóxia

A HI foi administrada utilizando um gerador de hipóxia (E-100 Hypoxic Generator - Mile High Training, EUA), conectado a máscaras. Os participantes foram expostos a duas condições de disponibilidade de oxigênio por 39 minutos: i) HI: a concentração de oxigênio alternou entre 4×6 minutos de hipóxia (24 minutos) com uma fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de aproximadamente 10% (~5800 m) e 3×5 minutos de normóxia (15 minutos, FiO₂=21%); e ii) normóxia: fração inspirada de oxigênio constante. Durante ambos os protocolos, a frequência cardíaca e a saturação de oxigênio no sangue (SpO₂) foram monitoradas utilizando um oxímetro de pulso portátil LED (G-Tech, DellaMed; São Paulo, Brasil), e a dispneia foi medida. Além disso, ao final de cada protocolo, os participantes foram questionados sobre quaisquer efeitos colaterais e suas experiências subjetivas durante os protocolos. A sessão foi suspensa se a SpO₂ caísse abaixo de 75% ou mediante solicitação dos participantes.

A dose de hipóxia (DH) foi calculada durante ambos os protocolos conforme descrito por MILLET e colaboradores (2016). Para isso, o valor de SpO₂ em repouso foi assumido como 98%, conforme a fórmula: $(DH (\%.h) = (99/SpO_2 - 1) * h * 100)$. A DH total foi determinada pela soma de todas as doses parciais para cada intervalo de 1 minuto (1/60h), com base no valor correspondente de SpO₂. A DH total foi obtida pela soma das doses parciais ao

longo de todo o período de exposição hipóxica, refletindo a carga hipóxica acumulada durante o período.

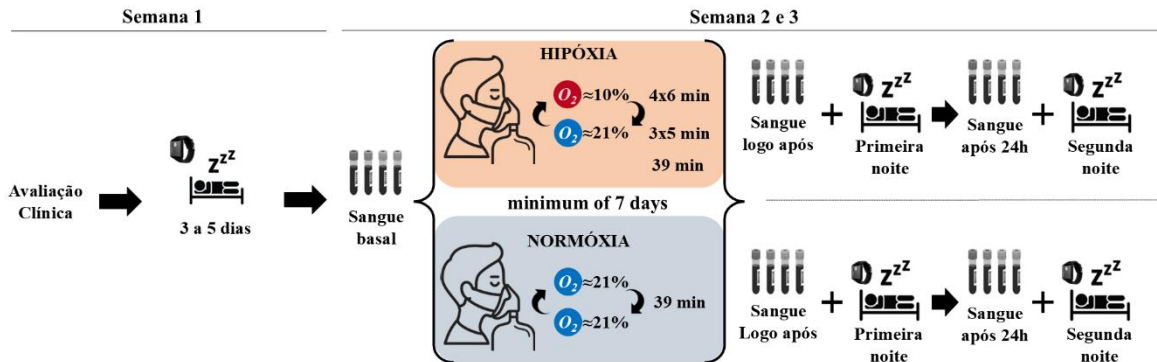


Figura 4. Representação esquemática do desenho experimental. Na semana 1, foram avaliadas as características clínicas e os parâmetros do sono. Nas semanas 2 e 3, foram aplicados os protocolos de HI e normoxia. Um período de wash-out de pelo menos 7 dias foi aplicado entre os protocolos. Cada sessão experimental incluiu avaliações de sono e amostras de sangue imediatamente após e 24h após os protocolos de HI e normoxia. SpO2: saturação de oxigênio no sangue; RPE: percepção de esforço; DYSP: sensação de dispneia.

3.2.4. Avaliações Clínicas

A escala H&Y foi utilizada para determinar o estágio da doença, a presença de sintomas unilaterais ou bilaterais e o nível de resposta dos reflexos posturais. O grau de comprometimento motor na DP foi avaliado por meio da subescala III da *MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UDPRS) (GOETZ *et al.*, 2007). O MoCA foi utilizado para avaliar as habilidades cognitivas dos participantes (ROMANN *et al.*, 2012). O cronotipo individual foi calculado a partir da soma de todos os itens contidos no *Morningness-Eveningness Questionnaire* de Horne e Östberg, traduzido para o português (BENEDITO-SILVA *et al.*, 1990).

3.2.6. Avaliação dos parâmetros do sono

O dispositivo de actigrafia foi fixado no punho menos afetado/não preferido dos participantes para monitoramento do sono. O período de monitoramento durou de três a cinco dias, durante os quais foi estabelecida uma linha de base, calculada como a média de todos os dias de registro (TWOROGER *et al.*, 2005). Os efeitos das intervenções sobre o sono foram avaliados de forma aguda após as intervenções, na noite imediatamente subsequente e na noite seguinte, 24 horas após a intervenção. Foram utilizados actígrafos de pulso Act Trust® (1 Hz; Condor Instruments, São Paulo, Brasil) no punho menos afetado/não dominante dos participantes para o registro das variáveis no modo de gravação PIM/TAT/ZCM. O algoritmo de Cole-Kripke, um modelo amplamente validado para a identificação das fases de vigília e

sono (DE SOUZA *et al.*, 2003), foi empregado para o processamento *offline* dos dados exportados. Essa abordagem permitiu a obtenção de métricas detalhadas, incluindo tempo total na cama, tempo total de sono, tempo acordado após o início do sono, latência do sono (tempo entre deitar e adormecer), eficiência do sono (tempo total de sono em percentual do tempo total na cama) e número de despertares.

3.2.5. Avaliação das amostras de sangue

As amostras de sangue foram coletadas dos participantes após jejum noturno de pelo menos 8 horas e sem o uso de qualquer medicação, exceto aquelas relacionadas à DP, nas seguintes ocasiões: i) no primeiro dia da sessão de intervenção; ii) imediatamente após as sessões de intervenção (hipóxia intermitente ou normóxia); e iii) 24 horas após a aplicação de cada condição. A fim de reduzir variações circadianas intraindividuais, todas as coletas foram realizadas no mesmo horário do dia em ambos os protocolos.

Todos os procedimentos foram conduzidos por um flebotomista treinado e experiente. O local da punção venosa foi cuidadosamente esterilizado, e 10 mL de sangue foram coletados da veia braquial para a quantificação das concentrações de BDNF, IL-6, cortisol, leptina, adiponectina e ferro. As amostras foram imediatamente transferidas para tubos *vacutainer* contendo ativador de coágulo (Becton Dickinson, Juiz de Fora, Brasil) para posterior separação do soro. As amostras de sangue foram centrifugadas a 3.000 rpm por 15 minutos a 4°C. Em seguida, o soro foi transferido para tubos Eppendorf (1,5 mL), armazenado inicialmente a -20°C por 24 horas e, posteriormente, a -80°C.

As concentrações de BDNF, leptina e adiponectina foram determinadas por meio do ensaio imunoenzimático (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA), utilizando kits comercialmente disponíveis (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA). A análise de IL-6 foi realizada com o kit Quantikine HS (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA), enquanto a quantificação de cortisol foi feita com o kit AccuBind ELISA (Monobind Inc., Lake Forest, CA, EUA). Todos os ensaios foram conduzidos em estrita conformidade com os protocolos dos fabricantes.

O protocolo descrito por De Oliveira e colaboradores (2020) foi empregado para a análise da concentração de ferro. As amostras foram congeladas a -80°C sob vácuo e liofilizadas para obtenção de um material em pó contendo ferro e outros componentes bioquímicos. Posteriormente, 200 mg da amostra liofilizada foram submetidos à digestão assistida por micro-ondas, utilizando um digestor Milestone (modelo Ethos Easy, EUA), com

adição de 2 mL de ácido nítrico e 2 mL de peróxido de hidrogênio. O programa do micro-ondas compreendeu três etapas distintas: aumento de temperatura de 0°C a 180°C a uma taxa de 5°C/min, manutenção a 180°C por 15 minutos e resfriamento por 25 minutos. A quantificação das concentrações de ferro foi realizada por espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES), utilizando o equipamento PerkinElmer modelo Optima 8300 (EUA).

3.2.7. *Análise estatística*

A normalidade dos dados foi avaliada usando o teste de Shapiro-Wilk. Considerando a distribuição não normal observada para certas variáveis, as estatísticas descritivas foram realizadas utilizando mediana e intervalo interquartil (25° a 75° percentil). As diferenças entre os pontos de tempo (valores de linha de base comparados aos valores observados imediatamente após e 24h após as sessões experimentais) foram analisadas usando o teste de Friedman, uma abordagem não paramétrica para medidas repetidas, separadamente para cada grupo. O tamanho do efeito foi estimado usando o W de Kendall (W), interpretado da seguinte forma: 0,1 a 0,3 (pequeno), 0,3 a 0,5 (moderado) e >0,5 (grande). Quando o teste de Friedman indicou diferença significativa, foram utilizados os testes post hoc de Conover com correção de Bonferroni para identificar as comparações pareadas. O teste t de Student foi usado para comparar os níveis de SpO₂, os níveis de dispneia e a dose de hipóxia, assim como as características dos grupos. O tamanho do efeito foi calculado usando o d de Cohen, interpretando valores <0,2 como efeito pequeno, 0,5 como efeito moderado e valores >0,8 como efeito grande. Foi confirmada a ausência de dados faltantes, e todos os participantes foram incluídos nas análises conforme o planejamento inicial. Ressalta-se que não foram realizadas análises complementares.

3.3 Resultados

O período de coleta de dados ocorreu entre novembro de 2023 e fevereiro de 2024. Nenhum evento adverso ou efeito colateral foi relatado durante ou após os procedimentos experimentais. O estudo foi concluído por trinta participantes: 15 indivíduos com DP e 15 GC. Em cada grupo, os participantes foram randomizados para iniciar com a condição de HI ou normóxia, sendo que todos completaram ambas as condições em um delineamento cruzado. Os 30 participantes receberam as intervenções previstas e foram incluídos na análise do desfecho primário. Nenhum participante foi perdido durante o acompanhamento ou excluído após a

randomização. Todas as sessões foram realizadas conforme o plano estabelecido. Conforme ilustrado na Figura 5, não houve desvios significativos em relação à intervenção proposta.

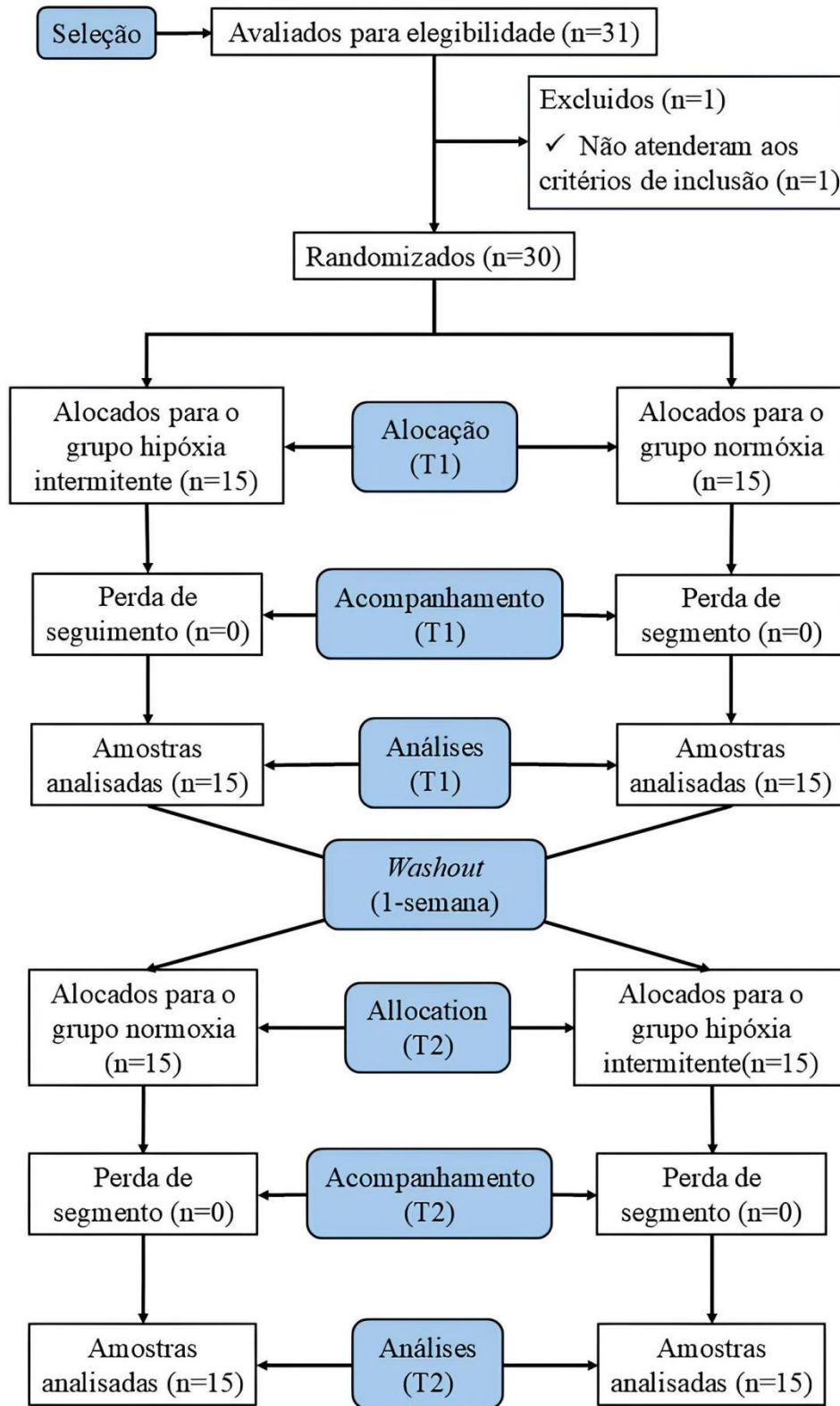


Figura 5. Fluxograma dos procedimentos experimentais. T1: primeiro bloco de avaliações; T2:

segundo bloco de avaliações; n: número.

As características dos participantes estão apresentadas na Tabela 4. O grupo DP era mais velho ($t_{28}=3,27$, $p=0,003$) e apresentou nível cognitivo inferior em relação ao grupo NS ($t_{28}=3,98$, $p<0,001$). Os grupos foram semelhantes em termos de massa corporal, altura e cronotipo ($p>0,05$).

Tabela 4. Características clínicas e demográficas dos participantes.

ID	Gênero	Idade (anos)	Altura (cm)	Massa (kg)	Tempo de diagnóstico (anos)	Cronotipo (pts-scale)	MOCA (pts)	UPDRS (pts)	H&Y (pts)
Grupo DP									
DP01	M	57	178,5	73,5	3	68-MM	19	31	2,5
DP02	M	73	156	67	10	64-MM	18	19	3
DP03	F	72	156	65,1	3	63-MM	22	38	2
DP04	M	70	164	85,2	6	69-MM	24	23	2
DP05	F	64	143	66,6	1	66-MM	20	19	2
DP06	M	72	176	90,3	8	61-MM	16	19	1,5
DP07	M	70	168	76,1	9	73-DM	28	20	2
DP08	F	71	155	46,35	2	77-DM	26	19	2,5
DP09	F	76	152	55,15	2	72-DM	20	35	2
DP10	M	72	172	86,5	20	71-DM	20	34	3
DP11	M	59	177	79,2	6	59-MM	29	27	2,5
DP12	F	71	155	56,15	3	67-MM	26	22	3
DP13	M	80	169,5	87,65	5	78-DM	25	24	2,5
DP14	F	68	162	72,25	4	52-IN	22	26	2,5
DP15	F	76	147	53,5	2	77-DM	20	21	2
Média	-	71*	156	69,63	4,00	68-MM	22*	23	2
DPad	-	5,92	10,79	13,65	4,69	7,04	4,00	6,29	0,48
Grupo NS									
NS01	F	51	166	67,5	—	62-MM	25	—	—
NS02	M	57	171	85,4	—	56-IN	30	—	—
NS03	F	51	156	60,2	—	79-DM	29	—	—
NS04	M	79	157	57,5	—	72-DM	30	—	—
NS05	M	63	183	101,9	—	71-DM	29	—	—
NS06	M	65	169	62,75	—	56-IN	25	—	—
NS07	M	65	169	66,25	—	71-DM	25	—	—
NS08	F	65	145	51,95	—	68-MM	23	—	—
NS09	F	53	169	76,5	—	79DM	27	—	—
NS10	M	60	164	79,6	—	69-MM	27	—	—
NS11	F	62	157	69,2	—	67-MM	27	—	—
NS12	F	65	159	68,9	—	63-MM	25	—	—
NS13	M	51	175	121,5	—	76-DM	27	—	—
NS14	F	76	152	63,03	—	69-MM	27	—	—
NS15	M	53	166	85,5	—	71-DM	26	—	—
Mean	-	62	166	68,90	—	68-MM	27	—	—
SD	-	8,42	9,35	17,71	—	6,81	1,97	—	—

ID: Identificação; DP: Doença de Parkinson; NS: Grupo neurologicamente saudável; MM: Moderadamente matutino; DM: definitivamente matutino; IN: indiferente; SD: desvio padrão;

* indica diferença significativa entre os grupos.

A Figura 6 apresenta a média e o desvio-padrão da dose de hipóxia calculada para cada medição de SpO₂ de 1 minuto. Os valores de dose de hipóxia são relatados como média ± DP

[mínimo – máximo] para os grupos DP e NS, respectivamente, conforme segue. Os resultados do teste t indicaram que a dose de hipóxia foi significativamente maior (222%: grupo DP; 303%: NS) sob a condição de hipóxia intermitente ($5,86 \pm 2,08\%.h$ [9,98–3,11] e $4,43 \pm 1,91\%.h$ [1,33–8,41]) em comparação à normóxia ($1,18 \pm 1,08\%.h$ [–0,19–4,23] e $1,1 \pm 0,68\%.h$ [0,19–2,06]). Essa diferença foi observada tanto no grupo DP ($t_{14} = 8,51$, $p < 0,001$, $d = 2,19$, grande efeito) quanto no grupo NS ($t_{14} = 6,53$, $p < 0,001$, $d = 1,68$, grande efeito). Em contrapartida, os níveis de SpO₂ foram significativamente menores (6,61%: DP; 5,47%: NS) no protocolo de hipóxia em comparação ao de normóxia, tanto para o grupo DP ($t_{14} = -8,62$, $p < 0,001$, $d = -2,22$, grande efeito) quanto para o grupo NS ($t_{14} = -6,81$, $p < 0,001$, $d = -1,75$, grande efeito). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos valores de dispneia durante os períodos de exposição em nenhum dos grupos ($p > 0,05$). Além disso, nenhum dos grupos relatou desconforto, experiências negativas ou mal-estar durante ou após o protocolo de hipóxia.

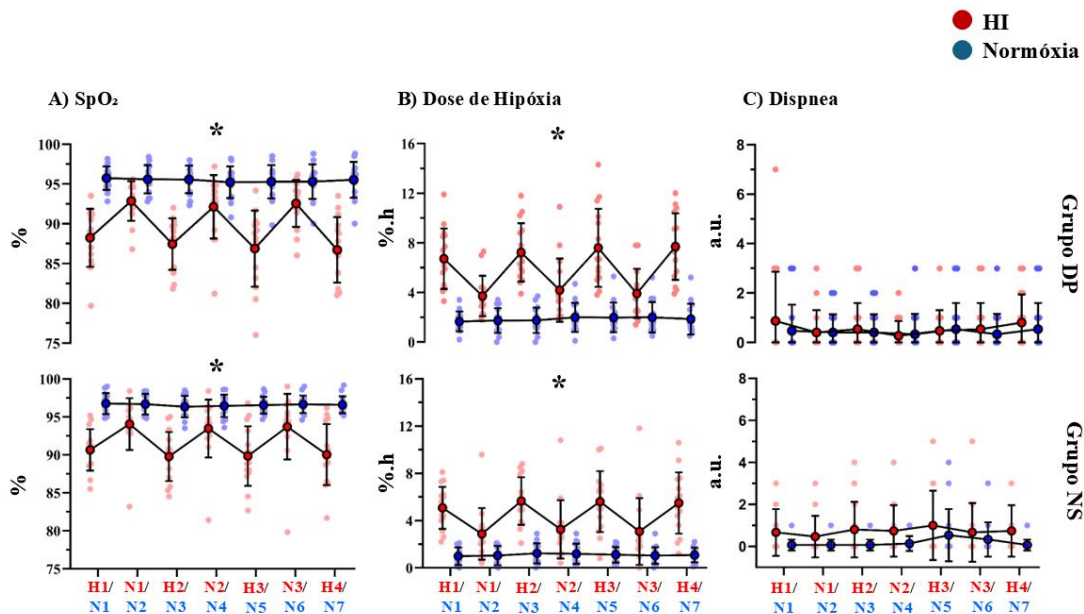


Figura 6. Medianas e intervalo interquartil (1º e 3º quartis) da SpO₂ (a), dose de hipóxia (b) e dispneia (c) em cada ponto de tempo em indivíduos com DP (grupo DP) e indivíduos neurologicamente saudáveis (NS). As fases de HI (H1, N1, H2, N2, H3, N3, H4) estão representadas em vermelho, e as fases de normoxia (N1 a N7) estão representadas em azul para ambos os grupos. H1: primeira dose de hipóxia no protocolo de hipóxia intermitente; N1: primeira dose de normoxia; H2: segunda dose de hipóxia; N2: segunda dose de normoxia; H3: terceira dose de hipóxia; N3: terceira dose de normoxia; H4: quarta dose de hipóxia; N4–N7: fases subsequentes de normoxia. *: indica diferenças significativas entre os protocolos experimentais (HI vs. normoxia).

3.3.2 Parâmetros do sono

A Figura 7 apresenta os parâmetros de sono avaliados antes, imediatamente após e 24 horas após os protocolos de HI e normóxia, para os grupos DP e NS. A análise estatística de Friedman revelou um efeito principal significativo para o tempo total de sono ($X^2(2) = 8,40$, $p = 0,015$, w de Kendall = 0,280, pequeno efeito) e para a latência do sono ($X^2(2) = 6,72$, $p = 0,035$, w de Kendall = 0,224, pequeno efeito) no grupo DP. A análise post hoc subsequente indicou uma redução no tempo total de sono 24 horas após a HI, em comparação ao momento imediatamente após o protocolo ($p = 0,013$). Além disso, observou-se uma diminuição na latência antes em comparação a 24 horas após o protocolo de normóxia ($p = 0,047$). Nenhum efeito significativo foi observado para o grupo NS nos parâmetros de sono ($p > 0,05$).

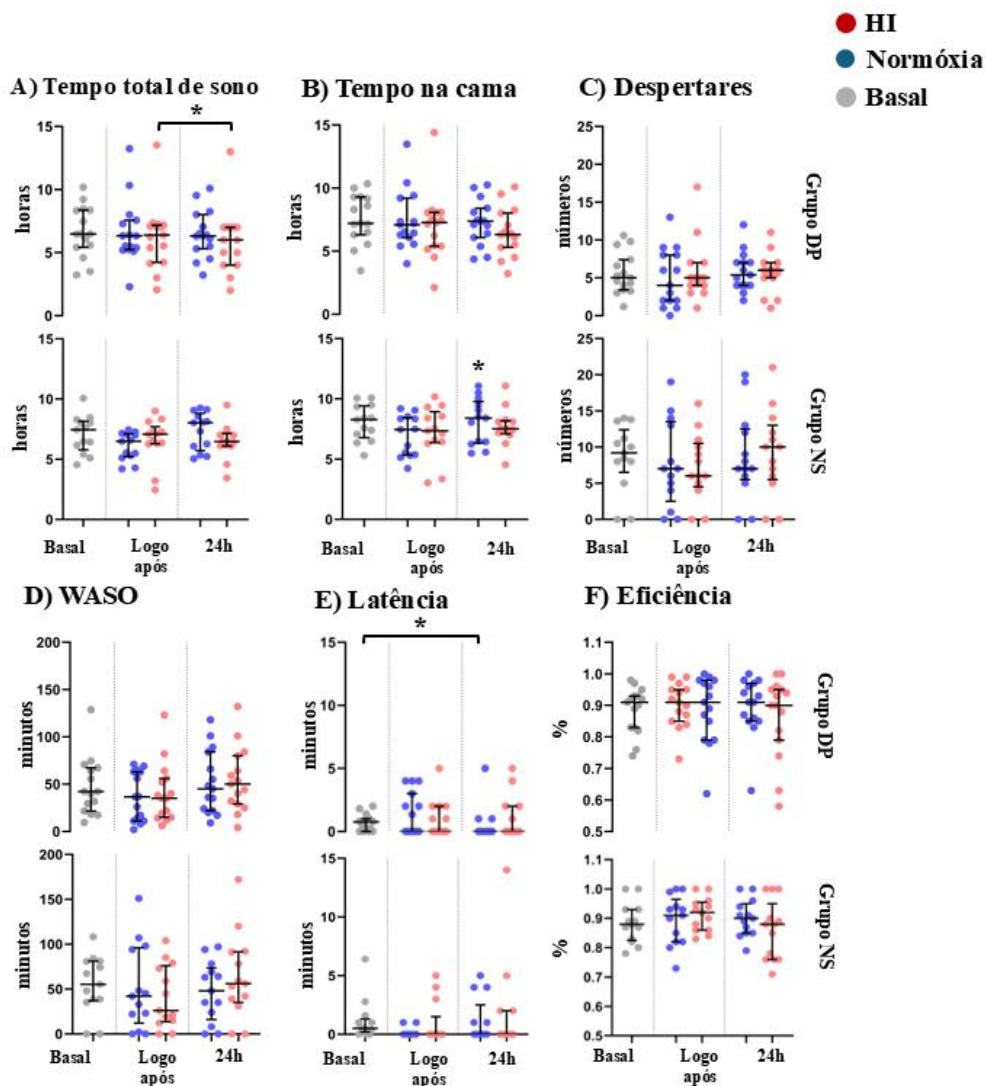


Figura 7. Medianas e intervalo interquartil (25° e 75° percentis) das medidas relacionadas ao sono antes (baseline), imediatamente após e 24h após os protocolos de normoxia e HI em indivíduos com DP (grupo DP) e indivíduos neurologicamente saudáveis (NS). * Indica diferenças significativas em relação ao baseline.

3.3.1 Biomarcadores sanguíneos

A Figura 8 apresenta os níveis dos biomarcadores sanguíneos avaliados antes, imediatamente após e 24 horas após a implementação dos protocolos de HI e normóxia, para os grupos DP e NS. O teste de Friedman indicou um efeito principal para os níveis de cortisol ($X^2(2) = 6,143$, $p = 0,046$, W de Kendall = 0,219, pequeno efeito), BDNF ($X^2(2) = 9,73$, $p = 0,008$, W de Kendall = 0,324, efeito moderado), leptina ($X^2(2) = 10,47$, $p = 0,005$, W de Kendall = 0,344, efeito moderado) e adiponectina ($X^2(2) = 10,47$, $p = 0,005$, W de Kendall = 0,349, efeito moderado) no grupo DP. A análise post hoc subsequente revelou que o grupo DP apresentou redução nos níveis de cortisol e leptina, acompanhada de aumento nos níveis de adiponectina, imediatamente após em comparação ao período anterior ao protocolo de HI ($p = 0,038$, $p = 0,003$ e $p = 0,032$, respectivamente). Um efeito significativo também foi observado 24 horas após o protocolo para os níveis de adiponectina ($p = 0,018$), em comparação ao valor basal. Além disso, o grupo DP apresentou redução nos níveis de BDNF antes do protocolo de normóxia em comparação aos níveis medidos imediatamente após o protocolo ($p = 0,001$). Para o grupo NS, o único efeito significativo observado foi o aumento dos níveis de leptina 24 horas após o protocolo de normóxia ($X^2(2) = 6,93$, $p = 0,03$, W de Kendall = 0,231, pequeno efeito), em comparação ao momento imediatamente após.

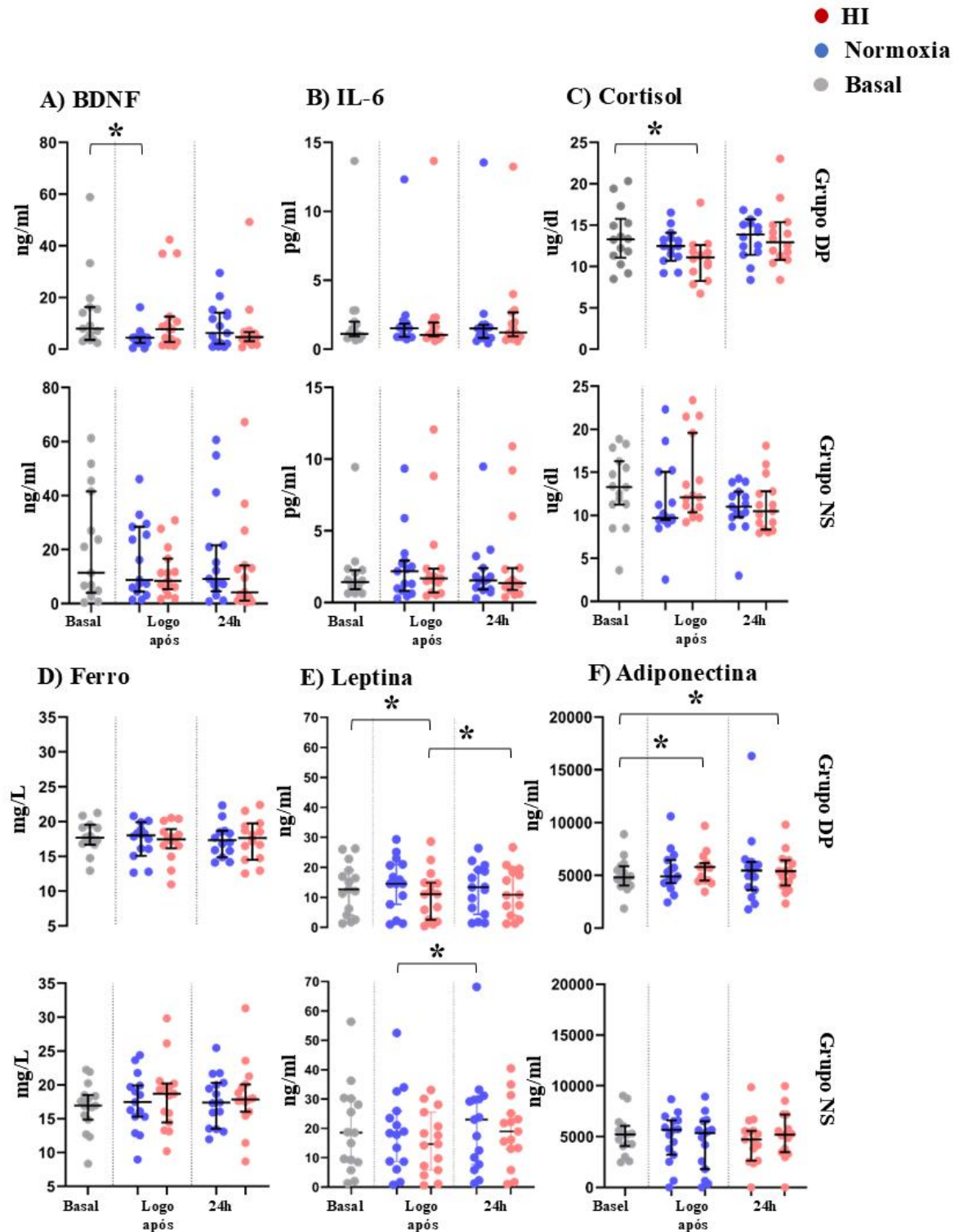


Figura 8. Medianas e intervalo interquartil (25º e 75º percentis) dos biomarcadores sanguíneos antes (baseline), imediatamente após e 24h após os protocolos de normoxia e hipóxia em indivíduos com DP (grupo DP) e indivíduos neurologicamente saudáveis (NS). * indica diferenças significativas em relação ao baseline.

3.4 Discussão

Esta investigação constitui o primeiro exame do impacto do protocolo de HI sobre os parâmetros de sono em indivíduos com DP. O principal achado do estudo foi que não houve efeitos imediatos ou após 24 horas nos parâmetros de sono em indivíduos com DP, apesar de uma diminuição moderada nas concentrações de cortisol e leptina e um aumento na concentração de adiponectina (achado que persistiu 24 horas após a intervenção). A investigação não identificou qualquer impacto significativo da HI sobre as concentrações de BDNF, IL-6 e ferro. A única mudança significativa nos parâmetros de sono foi um aumento no tempo total de sono imediatamente após o protocolo de HI no grupo DP, em comparação a 24 horas depois. A investigação não revelou efeitos substanciais do protocolo de HI no grupo NS, como evidenciado pela ausência de alterações significativas nos parâmetros de sono ou nos biomarcadores sanguíneos. Consequentemente, os achados do estudo não sustentaram nenhuma das hipóteses iniciais. Nos parágrafos seguintes, discutiremos as características do protocolo de HI aplicado neste estudo e apresentaremos interpretações para a ausência de efeitos nos parâmetros de sono, apesar das mudanças positivas observadas nos biomarcadores sanguíneos em DP.

4.1. *Protocolo de HI viável e de baixo risco*

O presente estudo constatou que o protocolo de HI induziu com sucesso a hipóxia em ambos os grupos. Embora já tenha sido demonstrado que a HI modula o HIF-1 α e pode oferecer benefícios na DP, é importante observar que protocolos de hipóxia também podem acarretar riscos potenciais à saúde, como mal-estar, desconforto físico ou mental e fadiga. No entanto, nenhum participante relatou efeitos adversos ou experiências negativas durante a aplicação do protocolo de HI. A dose de hipóxia foi aproximadamente cinco vezes maior no protocolo de HI em comparação ao de normóxia, resultando em uma redução substancial nos níveis de SpO₂, variando entre 5% e 20%. Embora a administração de doses de hipóxia não tenha sido sistematicamente documentada em estudos anteriores, os achados desta investigação são consistentes com pesquisas prévias que demonstraram reduções tanto em protocolos contínuos quanto intermitentes em indivíduos com DP. Em adultos jovens, por exemplo, Chroboczek e colaboradores (2022) relataram uma diminuição após um protocolo de hipóxia contínua de 30 minutos com FiO₂ de 0,13 (aproximadamente 3.500 m de altitude). De forma semelhante, Janssen Daalen e colaboradores (2023) observaram uma redução nos níveis de SpO₂ entre 3–8% e 8–20% durante 45 minutos de hipóxia contínua e intermitente, com FiO₂ de

0,163 e 0,127, respectivamente, em indivíduos com DP. Em conjunto, esses achados indicam que o protocolo de HI expôs com sucesso os participantes a níveis significativamente reduzidos de SpO₂, similar às condições simuladas de alta altitude, resultando no estabelecimento efetivo de um estado hipóxico.

Considerando que tanto os indivíduos com DP quanto seus pares saudáveis apresentaram uma redução nos níveis de SpO₂ e um aumento na dose de hipóxia durante o protocolo de HI, pode-se postular que os indivíduos com DP exibem uma resposta fisiológica à diminuição da disponibilidade de oxigênio, contribuindo assim para a estabilização do HIF-1 α . Em conjunto, nossos resultados sugerem que um protocolo de HI de 39 minutos, consistindo em alternâncias de seis minutos de hipóxia (FiO₂ = 0,010, equivalente a aproximadamente 5.800 m de altitude) com cinco minutos de normóxia (FiO₂ = 0,210), totalizando 24 minutos de exposição hipóxica, representa uma intervenção de baixo risco para indivíduos com DP, com potencial para ser integrada em abordagens terapêuticas.

4.2. Efeitos de uma sessão de HI nos parâmetros do sono e concentração de biomarcadores sanguíneos

O protocolo de HI não promoveu alterações nos parâmetros do sono em indivíduos com DP. Até o momento, apenas um número limitado de estudos em humanos investigou como os parâmetros do sono e as concentrações de biomarcadores sanguíneos respondem à HI controlada em indivíduos com DP. De fato, os efeitos da hipóxia sobre o sono permanecem pouco compreendidos. Assim, os resultados do presente estudo ampliam a literatura existente ao examinar o impacto da HI sobre os parâmetros do sono na DP. A ausência de efeitos do protocolo de HI nos parâmetros do sono em indivíduos com DP observada neste estudo pode ser interpretada de duas formas.

Em primeiro lugar, os achados podem indicar que a dose do protocolo de HI foi insuficiente para alterar as concentrações sistêmicas de biomarcadores (como BDNF, IL-6 e ferro). Apenas a concentração de cortisol, leptina e adiponectina apresentou redução imediata após o protocolo (Figura 3c). Consequentemente, o protocolo de HI não promoveu mudanças nos parâmetros do sono em indivíduos com DP. Nossos resultados corroboram estudos prévios em DP, que também não encontraram alterações em BDNF e observaram apenas uma leve redução no cortisol após o protocolo de HI em indivíduos com DP (JASSEN DAALEN *et al.*, 2025). Esses achados contrastam com pesquisas que relataram aumento agudo de BDNF (DUDERSTADT *et al.*, 2024) e de IL-6 (LEVEQUE *et al.*, 2023) após uma única sessão de HI

em adultos jovens. Uma possível explicação é que a dose de hipóxia administrada tenha sido insuficiente para modular desequilíbrios metabólicos e neuroinflamação na DP. O protocolo consistiu em uma única sessão de HI, com 24 minutos de exposição à baixa disponibilidade de oxigênio. De acordo com a literatura, indivíduos com DP apresentam deficiências nos mecanismos de detecção de oxigênio e nas respostas celulares associadas ao HIF-1 α (BURTSHER *et al.*, 2024). Em nível periférico, os mecanismos de detecção de oxigênio, especialmente o corpo carotídeo, podem estar comprometidos na DP devido à deficiência de dopamina (SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998). Assim, a literatura sugere metodologias de condicionamento hipóxico em indivíduos com DP com o objetivo de aumentar a resiliência sistêmica a episódios de hipóxia (BURTSCHER *et al.*, 2024). Essas estratégias geralmente envolvem sessões de cerca de 30 minutos, com múltiplos períodos curtos de hipóxia (2–5 minutos, FiO₂ entre 0,10 e 0,14) intercalados por períodos de normóxia ou hiperóxia de duração semelhante, repetidos diversas vezes por semana durante 3 a 8 semanas (BURTSCHER *et al.*, 2024). É importante ressaltar que o grupo NS também não apresentou alterações nos biomarcadores sanguíneos ou nos parâmetros do sono após o protocolo, o que reforça a hipótese de uma dose de hipóxia insuficiente. Portanto, estudos futuros devem investigar diferentes doses de hipóxia, considerando intensidade, duração e frequência do estímulo, para identificar protocolos ideais que maximizem os efeitos sistêmicos benéficos em DP, minimizando riscos associados à hipóxia.

Em segundo lugar, a ausência de alterações negativas nos parâmetros do sono (como redução da eficiência do sono ou aumento de despertares) após o protocolo de HI sugere que essa pode ser uma estratégia de baixo risco para intervenções à longo prazo em DP. Estudos anteriores indicam que protocolos de normóxia reduzem o BDNF após 30 minutos em adultos jovens (DUDERSTADT *et al.*, 2024), o que é consistente com os resultados observados em indivíduos com DP neste estudo. Além disso, tanto a normóxia quanto a hipóxia aguda têm sido associadas à redução de BDNF após 24 horas (DUDERSTADT *et al.*, 2024). Assim, a manutenção dos níveis de BDNF imediatamente e 24 horas após o protocolo de HI pode ser interpretada como um efeito benéfico. Além disso, a redução da leptina imediatamente após o protocolo, acompanhada do aumento da adiponectina imediatamente e 24 horas após a HI (Figuras 3e e 3f), indica uma possível sensibilização intracelular e redução da inflamação celular (MILANOWSKI *et al.*, 2023). Essas alterações podem exercer efeitos favoráveis sobre a homeostase e o funcionamento do sistema nervoso central (MILANOWSKI *et al.*, 2023; WEI *et al.*, 2022). Assim, o perfil de adipocinas observado neste estudo pode ter influenciado os

resultados e deve ser considerado na interpretação. No entanto, a dose de hipóxia aplicada mostrou-se insuficiente para induzir alterações metabólicas sistêmicas capazes de melhorar o comportamento do sono. Esse achado reforça a necessidade de abordagens de condicionamento hipóxico mais robustas para alcançar benefícios amplos por meio da HI. De modo geral, nossos resultados têm implicações relevantes para o desenho de futuras intervenções de longo prazo com HI em pacientes com DP, sustentando a hipótese de que a HI representa uma estratégia terapêutica promissora nessa população.

4.3. Limitações do estudo

Embora este estudo ofereça contribuições valiosas sobre o protocolo de HI na DP, duas limitações devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, é fundamental considerar o estágio da doença dos indivíduos com DP ao interpretar os resultados. A maioria dos participantes encontrava-se nos estágios 2 e 2.5 da escala de Hoehn e Yahr (H&Y), com 11 participantes nesses níveis. Dada a natureza progressiva da DP, alterações na regulação autonômica cardiovascular e déficits de perfusão sistêmica ocorrem concomitantemente à medida que a doença avança (CUENCA-BERMEJO *et al.*, 2021). Assim, pessoas com DP em outros estágios da doença (iniciais: 1 e 1.5; ou avançados: >3 na escala H&Y) podem apresentar respostas distintas ao protocolo de HI. Pesquisas futuras devem incluir amostras maiores de participantes para avaliar, por exemplo, os efeitos do protocolo de HI de acordo com o estágio da doença ou o subtipo de DP.

Em segundo lugar, para reduzir o desconforto associado à coleta de sangue, as amostras foram obtidas exclusivamente durante a primeira visita dos participantes, antes do início dos protocolos de HI e normóxia. É importante reconhecer a variabilidade interdiária nas concentrações de biomarcadores sanguíneos ao interpretar os resultados, como demonstrado em pesquisas sobre o BDNF (POLACCHINI *et al.*, 2015).

3.5 Conclusão

Conclui-se que uma única sessão de HI, composta por 24 minutos de hipóxia com FiO_2 de 0,10, equivalente a uma altitude de aproximadamente 5.800 metros, é um método de baixo risco e eficaz para reduzir a disponibilidade de oxigênio e simular condições de alta altitude em indivíduos com DP, embora seja insuficiente para alterar parâmetros do sono. Demonstramos que uma única sessão de HI resultou em redução das concentrações de cortisol e leptina,

acompanhada por um aumento nas concentrações de adiponectina imediatamente após o protocolo. No entanto, o estudo não observou alterações significativas nas concentrações de BDNF, IL-6 e ferro. Ainda assim, a ausência de efeitos agudos deletérios sobre os parâmetros do sono é um achado encorajador e pode contribuir para o delineamento de estudos futuros que investiguem os efeitos de longo prazo da HI na DP.

Capitulo 4

Estudo 3: Efeito agudo da hipóxia intermitente na marcha de pessoas com doença de Parkinson: um ensaio clínico randomizado controlado

Será submetido em: Parkinsonism and Related Disorders

Resumo

Introdução: Na doença de Parkinson (DP), alterações no padrão locomotor decorrem de características patológicas que aumentam a demanda cognitiva para o andar, comprometendo sua automaticidade. Esses déficits nem sempre respondem ao tratamento dopaminérgico, o que destaca a necessidade de estratégias complementares. A hipóxia normobárica intermitente (HI) pode promover reorganização da atividade elétrica cerebral, mas seus efeitos sobre a marcha na DP ainda não estão claros. **Objetivo:** investigar os efeitos agudos da hipóxia intermitente na marcha de indivíduos com DP. **Método:** Deste estudo randomizado controlado, cruzado e duplo-cego, participaram 15 pessoas com DP, submetidas a dois protocolos de 39 min: i) HI (4×6 min de hipóxia, $FiO_2=10\%$) e ii) normóxia ($FiO_2=21\%$). A marcha foi avaliada por 2 min em duas condições (velocidade preferida e máxima), antes, imediatamente após e 24 h após cada protocolo. Registraram-se parâmetros espaço-temporais e atividade muscular. Foi realizada uma Anova *two-way* para o fatores condição (hipóxia x normóxia) e tempo (antes, imediatamente após e 24 horas após a intervenção) com medidas repetidas para o tempo. Ainda a significância foi mantida em ($p>0.05$). **Resultados:** Não foram observadas alterações imediatas na atividade muscular ou parâmetros espaço-temporais ($p>0,05$). Após 24 h, a HI reduziu a variabilidade da velocidade da marcha ($p=0,04$), mas não afetou outros parâmetros ($p>0,05$). Diferenças na variabilidade do tempo em suporte simples ($p=0,03$) não mostraram interação significativa tempo*condição ($p>0,05$). **Conclusão:** Uma sessão de HI moderada reduziu a variabilidade da velocidade da marcha após 24 h, sem efeitos negativos agudos sobre a marcha. Apesar da ausência de mudanças em outras variáveis, o protocolo de HI utilizado neste estudo mostrou-se eficaz e de baixo risco, apoiando investigações sobre seus efeitos a longo prazo na DP.

Palavras-chave: Controle motor, variabilidade, hipóxia, doença de Parkinson.

4.1 Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa que afeta regiões subcorticais do cérebro, como os núcleos da base, principalmente a substância negra e o tronco encefálico (TAKAKUSAKI, 2013). Estas características da DP induzem alterações durante o andar, relacionadas a fisiopatologia da doença (bradicinesia e instabilidade postural) resultando em menor comprimento e velocidade do passo, maior duração do passo (BARBIERI *et al.*, 2018b; ROCHESTER *et al.*, 2011) e pior estabilidade dinâmica (CURTZE *et al.*, 2015). Outras alterações na marcha ocorrem devido a natureza compensatória da atividade cortical na DP, resultando em maior variabilidade do desempenho motor (STUART *et al.*, 2018; VITORIO *et al.*, 2020) o que é acompanhado por menores ativações dos músculos gastrocnêmico e tibial anterior durante a fase de balanço (KLEINER *et al.*, 2015; MAZZETTA *et al.*, 2019; MONTEIRO *et al.*, 2017). Considerando que estas alterações na marcha podem aumentar o risco de quedas (FASANO *et al.*, 2017), é crescente o número de pesquisas empenhadas em atenuar estes distúrbios.

As manifestações patológicas da DP comprometem os padrões da marcha nessa população. No que se refere à atividade muscular, observa-se que pessoas com DP apresentam alterações relacionadas à gravidade dos sintomas motores (ADEM *et al.*, 2022). Dentre essas alterações destacam-se: a redução da ativação do músculo tibial anterior na fase final do balanço/ início do apoio (CALIANDRO *et al.*, 2011) mensurados através do root mean square (RMS), maior cocontração entre músculos agonistas e antagonistas, associada à rigidez e à instabilidade postural e a redução dos níveis máximos de ativação muscular, indicando uma menor capacidade de ativação voluntária plena (MEUNIER *et al.*, 2000; RISSANEN *et al.*, 2011). Notavelmente, essas alterações acarretam mudanças do padrão locomotor, especialmente dos parâmetros espaço-temporais e a atividade muscular. Ainda, a marcha tende a piorar à medida que a doença progride, o que é um desafio, pois afeta a independência e a qualidade de vida desses indivíduos (MIRELMAN *et al.*, 2019). O aumento da variabilidade da marcha, por exemplo, reduz a automaticidade e favorece o aumento da instabilidade do andar. Em situações complexas de caminhada, quando recursos cognitivos adicionais são necessários para o planejamento e processamento de estímulos internos e externos, a variabilidade aumenta (DIBILIO *et al.*, 2016; ROCHESTER *et al.*, 2014). Vitorio e colaboradores (2020) encontraram que pessoas com DP com maior variabilidade da marcha apresentam aumento significativo da ativação do córtex pré frontal.

Na DP a ativação do córtex frontal (MAIDAN *et al.*, 2015) e pré-frontal (MAIDAN *et*

al., 2016; RANCHET *et al.*, 2020) é exacerbada durante a caminhada habitual (STUART *et al.*, 2018) comparado a seus pares neurologicamente saudáveis. Dessa forma, o aumento da atividade do cortex frontal e pré-frontal indicam uma atividade compensatória para executar a tarefa do andar. Esses achados destacam que alterações da marcha na DP envolvem não apenas ajustes neurais, mas também limitações terapêuticas. As variáveis de variabilidade do padrão locomotor (principalmente temporais), a cadência e as variáveis temporais (fase de balanço e duplo suporte) não são responsivas a levodopa (BRYANT *et al.*, 2015; CURTZE *et al.*, 2015; ROCHESTER *et al.*, 2011). Isso ressalta a necessidade de intervenções complementares para melhorar os aspectos neurais e consequentemente a marcha. A hipóxia normobárica intermitente (HI), tem sido estudada em populações saudáveis com o objetivo de modular a atividade cortical (BECKE *et al.*, 2018; RYBNIKOVA *et al.*, 2022).

A HI pode alterar o padrão de atividade cerebral em repouso em diferentes bandas de frequência, sendo as alterações mais pronunciadas no córtex frontal (HUTCHEON *et al.*, 2023; OZAKI *et al.*, 1995). A exposição à HI parece promover um rearranjo da atividade elétrica cerebral (GOODALL *et al.*, 2014), influenciada pela mudança nas interações córtico-subcorticais, devido a necessidade de prevenir prejuízos celulares e metabólicos (ROZHKOV *et al.*, 2009), sugerindo potencial para influenciar circuitos neurais envolvidos no controle da marcha. O mecanismo central parece envolver as adaptações advindas do eixo HIF-1 (hipóxia Induced Factor 1) e estímulo do BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) (BECKE *et al.*, 2018; JANSSEN DAALEN *et al.*, 2024). Na DP parece ocorrer uma resposta atenuada em relação a ativação simpática (SECCOMBE *et al.*, 2013) e resposta ventilatória em hipóxia (ONODERA *et al.*, 2000; SEREBROVSKAYA *et al.*, 1998), o que pode comprometer a marcha logo após a exposição. Entretanto, o ambiente de HI leva a um aumento das concentrações de BDNF, do fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*; VEGF) e de eritropoetina (EPO), os quais são responsáveis pela neuroplasticidade e/ou pela sobrevivência neuronal (BHATIA *et al.*, 2017; CORREIA *et al.*, 2010; DALE *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2011). Interessantemente, estes biomarcadores também possuem funções importantes para a plasticidade dos motoneurônios, como demonstrado em estudos com pacientes com lesão medular, os quais evidenciaram melhoras funcionais após rápidos períodos de aplicação da HI (5 – 7 dias) (HAYES *et al.*, 2014; TRUMBOWER *et al.*, 2017). Ainda, apesar da dose de hipóxia não ter sido relatada, a exposição durante 7 dias consecutivos, melhorou a hipocinesia em indivíduos com DP, avaliada através do teste-posturo-locomotor-manual (SUNVISSON *et al.*, 1997). De fato, a HI parece

ser uma estratégia promissora para a melhora da função motora na DP (DALE *et al.*, 2014), mas o corpo de conhecimento sobre esta temática deve ser aumentado substancialmente.

Neste sentido, embora a literatura sobre os benefícios da hipóxia ainda, especialmente nos sintomas motores seja incipiente, evidências indicam que exposições leves a moderadas, aplicadas de forma intermitente (curtos períodos de hipóxia alternados com períodos em normóxia) são seguras para indivíduos com DP. Por outro lado, resultados neutros ou até negativos têm sido observados quando são utilizadas doses excessivas de hipóxia (2–8% de O₂ inspirado) (NAVARRETE-OPAZO *et al.*, 2024). Em contraste, protocolos com até 15 exposições e restrições moderadas de oxigênio (9–16% de O₂ inspirado) têm demonstrado efeitos benéficos sobre variáveis fisiológicas, metabólicas e cognitivas (para mais detalhes, ver Navarrete-Opazo *et al.*, 2014). Entretanto, os efeitos agudos da hipóxia na atividade muscular e nos parâmetros espaço-temporais da marcha permanecem pouco explorados, especialmente no que se refere à variabilidade do andar em indivíduos com DP.

Dessa forma, o objetivo desse estudo é investigar os efeitos agudos da HI na marcha de indivíduos com DP. Nós hipotetizamos que pessoas com DP irão apresentar deficits motores acentuados (e.g., maior variabilidade do parâmetros espaço-temporais, menor comprimento, largura, tempo em suporte simples e velocidade do passo, maior duração do passo e tempo em duplo suporte) e reduzir a atividade muscular (RMS, frequência mediana, o índice de cocontração e valores máximos) logo após a aplicação da hipóxia. Contudo, é esperado que esses deficits sejam atenuados 24 horas após a aplicação da hipóxia, especialmente para a variabilidade.

4.2 Método

4.2.1 Participantes

Quinze indivíduos com DP foram selecionados para participar do estudo (Tabela 5). O tamanho da amostra foi justificado com base em uma análise de poder a priori, a qual indicou no mínimo 11 indivíduos para compor a amostra. O cálculo considerou um poder estatístico de 80%, um nível de significância de $\alpha = 0,05$ e um tamanho de efeito de 0.8, conforme relatado em estudo anterior sobre a variabilidade da duração do passo em indivíduos com DP (BRYANT *et al.*, 2011). Participaram deste estudo 15 pessoas com DP (Tabela 5). Os participantes deste estudo foram selecionados junto a centros especializados na DP e no envelhecimento da região de Bauru. Os critérios de inclusão foram: idade acima dos 50 anos; ter locomoção independente sem auxílio de dispositivos auxiliares (e.g., bengala); não ter

histórico de problemas ortopédicos e de visão que impossibilitem o cumprimento do protocolo experimental; não apresentar problemas cardiovasculares, metabólicos ou inflamatórios não controlados. Os critérios de inclusão relacionadas a DP foram: (i) ter o diagnóstico de um neurologista particular que indique a presença de DP de característica idiopática determinados pelo Banco de Cérebro de Londres (HUGHES *et al.*, 1992) , (ii) estar sob tratamento medicamentoso com levodopa estável à pelo menos 3 semanas (HADOUSH *et al.*, 2020), e (iii) não ter realizado cirurgia cerebral ou estimulação cerebral profunda para tratamento da DP. Ainda, foi critério de exclusão apresentar declínio cognitivo avançado (confirmado na avaliação do Montreal Cognitive Assessment - MoCA - valor de corte em 19) (CESAR *et al.*, 2019; ROMANN *et al.*, 2012) ou não apresentar estágio acima de 3 na escala de Hoen & Yahr – H&Y (HOEHN *et al.*, 2001). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da UNESP – Campus de Bauru (CAAE 63572622.7.0000.5398), e todos os participantes forneceram consentimento por escrito antes da inscrição. O ensaio foi devidamente registrado no *Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos* (ReBEC) sob o identificador RBR-77nkbgc (URL: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-77nkbgc>) em 5 de julho de 2024. O estudo foi conduzido na Universidade Estadual Paulista (UNESP), em Bauru, São Paulo, Brasil.

4.2.2 Delineamento experimental

O presente ensaio randomizado controlado, cruzado e duplo cego foi delineado e relatado de acordo com as diretrizes *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) 2025 (HOPEWELL *et al.*, 2025). A Figura 9 apresenta o delineamento experimental do estudo. Os participantes realizaram dois blocos de avaliação diferentes, conforme a disponibilidade de oxigênio: HI vs normóxia. Os blocos foram compostos por: i) avaliação da marcha, ii) aplicação das sessões com diferentes disponibilidades de oxigênio, iii) avaliação da marcha imediatamente após as sessões, e iv) avaliação da marcha 24 h após a sessão. As sessões com diferentes disponibilidades de oxigênio foram aplicadas em um delineamento randomizado, duplo-cego, crossover e contrabalanceado.

A sequência das condições foi randomizada e contrabalanceada entre os participantes. A sequência de alocação aleatória foi gerada pelo pesquisador principal utilizando randomização simples. Os participantes foram designados para os grupos de exposição por meio de sorteio de papéis retirados de um recipiente. Nenhuma restrição, bloqueio ou

estratificação foi aplicada no estudo. O pesquisador responsável pela administração das sessões e aquele que analisou os dados não tinham conhecimento prévio sobre o protocolo de intervenção aplicado. Os participantes também desconheciam a sequência das condições antes da designação. Tanto as sessões de HI quanto as de normóxia foram conduzidas utilizando o mesmo equipamento e procedimentos, a fim de garantir a semelhança das intervenções. Os avaliadores dos desfechos permaneceram cegos quanto à condição de intervenção durante a coleta de dados, e todos os arquivos foram anonimizados para análise, a fim de manter o cegamento dos analistas de dados.

Ainda, os participantes foram avaliados e realizaram a intervenção em estado ON da medicação (entre 60 min até 150 min após a ingestão da medicação) (ARAÚJO-SILVA *et al.*, 2022). Os participantes foram instruídos a não realizar qualquer atividade física 48 h antes e após cada protocolo. Os blocos de avaliação foram separados por no mínimo sete dias. Ainda, foi realizada a avaliação clínica e entrevista dos participantes.

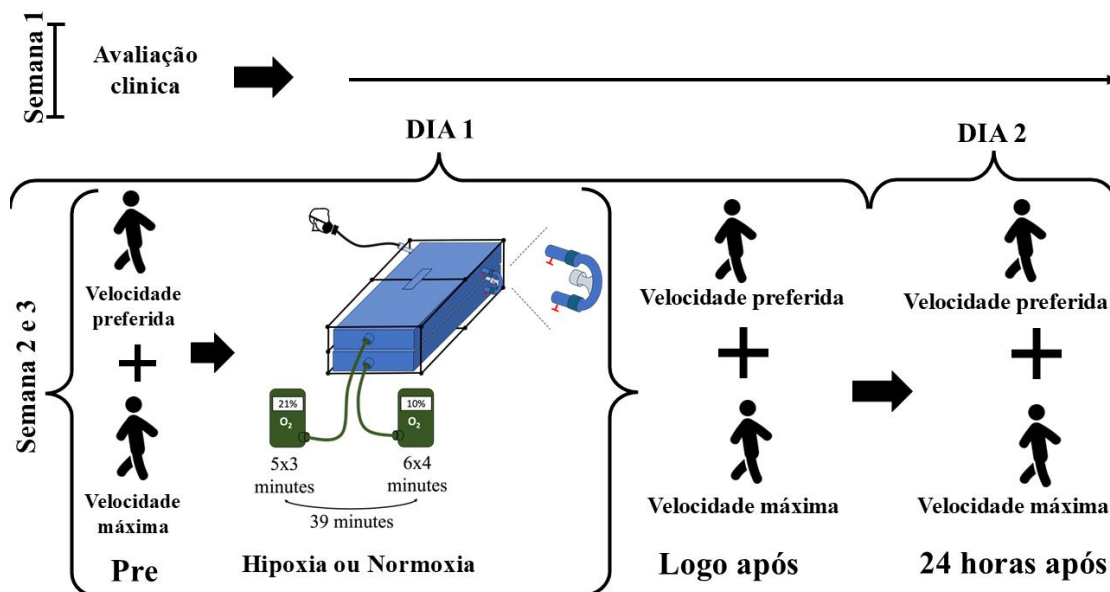


Figura 9. Protocolo experimental

4.2.3 Aplicação da hipóxia normobárica intermitente ou da situação controle (normóxia)

A HI foi aplicada por meio de um gerador de oxigênio *E-100 Hypoxic Generator* (Mile High Training, EUA) em uma sala vedada. Os participantes foram submetidos à duas condições de disponibilidade de oxigênio por 39 min (GIRARD *et al.*, 2021; TAN *et al.*, 2021): HI e normóxia (placebo). Na HI, a concentração de oxigênio na sala alternou: 6 min em hipóxia (total = 24 min) e 5 min em normóxia (total = 15 min). Na condição placebo, os participantes realizaram o protocolo de intervenção sem alteração na concentração de oxigênio. Na situação

de hipóxia, geradores foram conectados a sala, permitindo que as concentrações de oxigênio simulem uma disponibilidade de ~10% de O₂. Os geradores também foram conectados na situação placebo, mas foram ajustados para uma concentração de ~21% de O₂ (HAYES *et al.*, 2014; TAN *et al.*, 2021; TRUMBOWER *et al.*, 2017). Durante o protocolo foi mensurado a frequência cardíaca, a saturação sanguínea de oxigênio e a percepção de esforço (FERNANDES *et al.*, 2020, 2022) a cada 1 minuto. Estas variáveis foram obtidas por um pesquisador independente, o qual não aplicou diretamente os procedimentos de avaliação da marcha e/ou as análises dos parâmetros sanguíneos. Os procedimentos poderiam ser imediatamente interrompidos caso algum participante apresentasse SpO₂<75% (HAYES *et al.*, 2014; TRUMBOWER *et al.*, 2017), o que não ocorreu durante nossos procedimentos.

4.2.4 Avaliação clínica

Primeiramente, os participantes foram avaliados por um avaliador experiente em doenças neurodegenerativas, por meio de uma anamnese, com o intuito de coletar dados de caracterização da DP (histórico clínico, cognitivo e medicamentoso) e realizar o estudo dos sinais e sintomas do paciente. Ambos foram realizados de forma detalhada para determinar a origem da DP e eliminar a influência de outras doenças. O mesmo avaliou os participantes através de escalas consideradas padrão ouro para avaliação clínica. A escala de H&Y foi utilizada para identificar o estágio evolutivo da doença, a existência da unilateralidade/bilateralidade da doença e o nível de resposta dos reflexos posturais. O grau de acometimento motor da DP foi avaliado através da sub-escala III – Exame motor – da UPDRS (FAHN, 1987). O MoCA foi utilizado para avaliar a capacidade cognitiva dos participantes (ROMANN *et al.*, 2012).

4.2.4 Avaliação da marcha

Os participantes realizaram uma tentativa contínua de andar (circuito oval) de 2 minutos, seguindo a ordem apresentada, para cada uma das seguintes condições: a) andar em velocidade preferida, e b) andar em velocidade máxima. Para coleta dos dados cinemáticos foram utilizados trinta e nove marcadores passivos reflexivos, posicionados nos participantes de acordo com o modelo Full Body Plug-in-Gait (Vicon Motion System®) (descritos em (BARBIERI *et al.*, 2018a)), adquiridos através de 10 câmeras infravermelhas do Vicon Motion System® (200 Hz). Os dados foram filtrados através de um filtro passa baixa Butterworth de 5ª ordem (zero-lag) e frequência de corte de 6 Hz. A análise da marcha envolveu pelo menos 20

passos durante cada momento da avaliação (antes, logo após e 24 h após a intervenção - Figura 9). As seguintes variáveis de interesse foram coletadas em cada passo analisado: comprimento, largura, duração, velocidade, duração de balanço e de duplo suporte. Também foi calculado o coeficiente de variação de cada parâmetro (HAUSDORFF *et al.*, 2001).

A aquisição do sinal eletromiográfico (EMG) foi realizada através do eletromiógrafo (Noraxon's Ultium EMG sensor system, EUA) de 8 canais com frequência de amostragem de 2000 Hz. Eletrodos circulares de (Ag/AgCl) foram posicionados bilateralmente nos músculos gastrocnêmio lateral (GL), tibial anterior (TA), vasto lateral (VL), e bíceps femoral (BF) (DOS SANTOS *et al.*, 2020), seguindo as normas descritas pela Surface ElectroMyGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles (SENIAM) (MERLETTI *et al.*, 2001). O sinal foi filtrado por meio de um filtro passa banda de 20-450 Hz de sexta ordem. As janelas do final da fase de balanço (-400 até -50 ms antes do contato do pé com o solo) e início da fase de suporte (50 até 350 ms depois do contato do pé com o solo) de cada um dos passos analisados pela cinemática (DOS SANTOS *et al.*, 2020) foram utilizados para determinar o RMS, índice de coativação (KELOTH *et al.*, 2021) entre TA e GL, e VL e BF, e a frequência mediana do sinal. Os valores de cada músculo foram normalizado pelo pico de ativação durante a marcha para o cálculo do RMS e do índice de coativação. Para responder os questionamentos do estudo, foi calculada a média dos passos analisados em cada condição e momento de análise (antes, imediatamente após e 24 h após a intervenção) para cada uma das variáveis de interesse para cada participante.

4.2.5 Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para as medidas repetidas, aplicou-se o teste de esfericidade de Mauchly. Quando a suposição de esfericidade foi violada, utilizou-se a correção de Greenhouse-Geisser. Em seguida, realizou-se uma ANOVA *two-way*, considerando os fatores condição (normóxia × hipóxia) e tempo (basal × imediatamente após × 24 horas após). Nos casos em que a análise indicou interação entre os fatores, testes post hoc de Bonferroni foram realizados. A significância foi mantida em $p > 0.05$. Os tamanhos de efeito foram expressos como η^2 . De acordo com as diretrizes propostas por Cohen (1988), valores de 0.01, 0.06 e 0.14 indicam efeitos pequenos, médios e grandes, respectivamente. Foi confirmada a ausência de dados faltantes, e todos os participantes foram incluídos nas análises conforme o planejamento inicial. Ressalta-se que não foram realizadas análises complementares.

4.3 Resultados

O período de coleta de dados ocorreu entre novembro de 2023 e fevereiro de 2024. Nenhum evento adverso ou efeito colateral foi relatado durante ou após os procedimentos experimentais. O estudo foi concluído por quinze participantes com DP. Os participantes foram randomizados para iniciar com a condição de HI ou normóxia, sendo que todos completaram ambas as condições em um delineamento cruzado. Os 15 participantes receberam as intervenções previstas e foram incluídos na análise do desfecho primário. Nenhum participante foi perdido durante o acompanhamento ou excluído após a randomização. Todas as sessões foram realizadas conforme o plano estabelecido. Conforme ilustrado na Figura 10, não houve desvios significativos em relação à intervenção proposta.

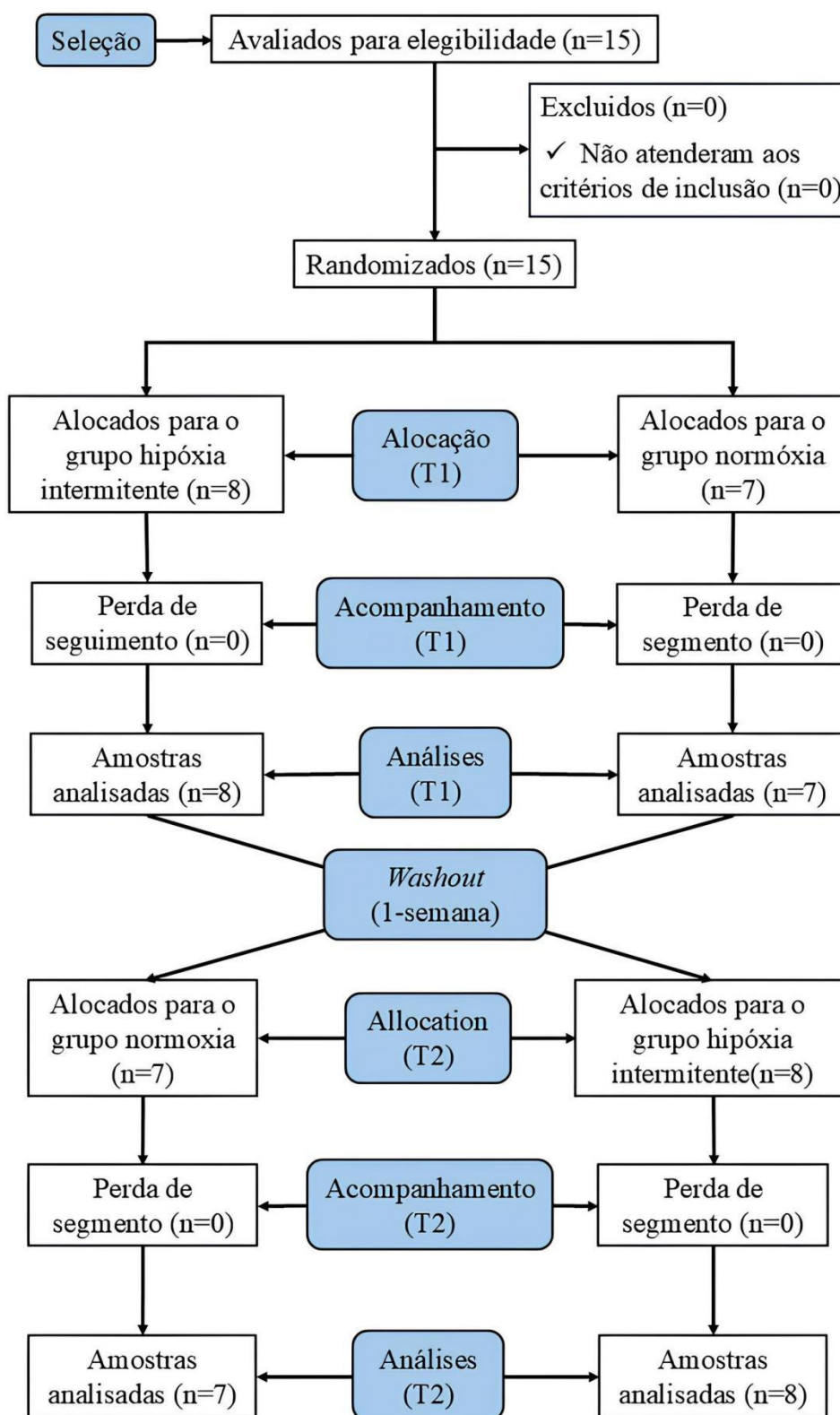


Figura 10. Fluxograma dos procedimentos experimentais. T1: primeiro bloco de avaliações; T2: segundo bloco de avaliações; n: número.

As características dos participantes são apresentadas na tabela 5.

Tabela 5. Características clínicas e demográficas dos participantes.

ID	Genero	Idade (anos)	Altura (cm)	Massa (kg)	Tempo para diagnóstico (anos)	Cronotipo (pts-escala)	MOCA (pts)	UPDR S (pts)	H&Y (pts)
DP01	M	57	178,5	73,5	3	68-MM	19	31	2,5
DP02	M	73	156	67	10	64-MM	18	19	3
DP03	F	72	156	65,1	3	63-MM	22	38	2
DP04	M	70	164	85,2	6	69-MM	24	23	2
DP05	F	64	143	66,6	1	66-MM	20	19	2
DP06	M	72	176	90,3	8	61-MM	16	19	1,5
DP07	M	70	168	76,1	9	73-DM	28	20	2
DP08	F	71	155	46,35	2	77-DM	26	19	2.1
DP09	F	76	152	55,15	2	72-DM	20	35	2
DP10	M	72	172	86,5	20	71-DM	20	34	3
DP11	M	59	177	79,2	6	59-MM	29	27	2,5
DP12	F	71	155	56,15	3	67-MM	26	22	3
DP13	M	80	169,5	87,65	5	78-DM	25	24	2.1
DP14	F	68	162	72,25	4	52-IN	22	26	2,5
DP15	F	76	147	53,5	2	77-DM	20	21	2
Média	-	71	162	69,63	4,00	68-MM	22	23	2,5
Desvio Padrão	-	5,92	10,79	13,65	4,69	7,04	4,00	6,29	0,48

ID – identificação; DP: doença de Parkinson; MM: Moderadamente matutino; DM: definitivamente matutino; IN: indiferente.

4.3.1 Parâmetros espaço-temporais

A figura 11 apresenta os parâmetros espaço-temporais da marcha. Na condição com velocidade preferida, a Anova revelou um efeito principal de tempo para o tempo em duplo suporte [$F(2,28)=4.81$, $p=0.016$, $\eta^2=0.256$ - efeito grande]. O teste *post-hoc* indicou que o tempo em duplo suporte é menor logo após a intervenção quando comparado aos valores basais ($p=0.032$) e 24 horas após ($p=0.032$) a intervenção. Os demais parâmetros espaço-temporais da marcha e em velocidade máxima não apresentaram diferenças estatisticamente significantes ($p>0.05$).

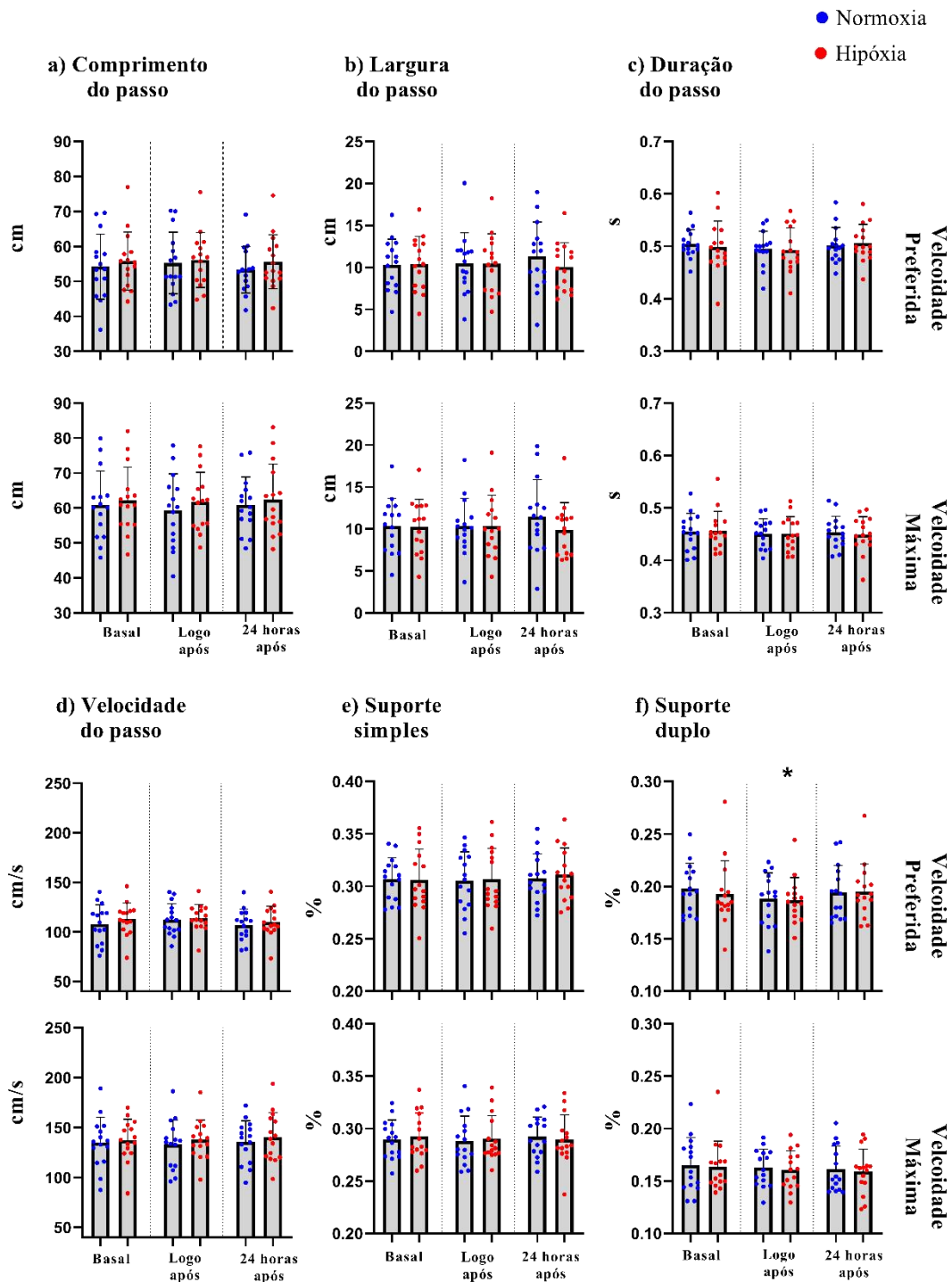


Figura 11. Médias e desvios padrão dos parâmetros espaço-temporais da marcha em ambas as condições, para os dois grupos. cm: centímetros; s: segundos. * indica efeito principal de tempo.

4.3.2 Variabilidade da marcha

A figura 12 apresenta a variabilidade dos parâmetros espaço-temporais da marcha em velocidade preferida e máxima. Na condição com velocidade preferida a Anova revelou que a variabilidade do tempo em suporte simples [$F(1,14)=5.6$, $p=0.033$, $\eta^2=0.286$ – efeito grande] e

velocidade [$F(1,14)=13.83$, $p=0.002$, $\eta^2 = 0.497$ – efeito grande] são menores em hipóxia comparado a normoxia. Uma interação tempo*condição [$F(2,28)=6.16$, $p=0.006$, $\eta^2 = 0.306$ – efeito grande] revelou que a variabilidade da velocidade do passo reduziu 24 horas após a hipóxia ($p=0.043$) em relação aos valores basais em normoxia. Ainda, a variabilidade da velocidade do passo foi maior em normóxia 24 horas após em comparação a hipóxia no mesmo período ($p=0.042$).

A respeito da condição com velocidade máxima a Anova revelou que a hipóxia reduziu a variabilidade da velocidade do passo [$F(1,14)=6.67$, $p=0.022$, $\eta^2= 0.323$ – efeito grande] em relação a normoxia, mas sem efeito de interação entre condição e tempo. A anova também indicou efeito principal de tempo para o tempo em duplo suporte [$F(2,28)=4.41$, $p =0.022$, $\eta^2=0.240$ - efeito grande] e duração do passo [$F(1.43,20) =8.42$, $p=0.005$, Greenhouse-Geisser = 0.718, $\eta^2= 0.376$ - efeito grande]. O teste *post-hoc* revelou que a variabilidade do tempo em duplo suporte e duração do passo aumentaram após 24 horas ($p=0.021$, 0.012, respectivamente) em relação aos valores basais. Ainda, a variabilidade da duração do passo foi maior 24 após em relação ao basal ($p<0.001$). Os demais parâmetros espaço-temporais da marcha na condição com velocidade preferida e máxima não apresentaram diferenças estatisticamente significantes ($p>0.05$).

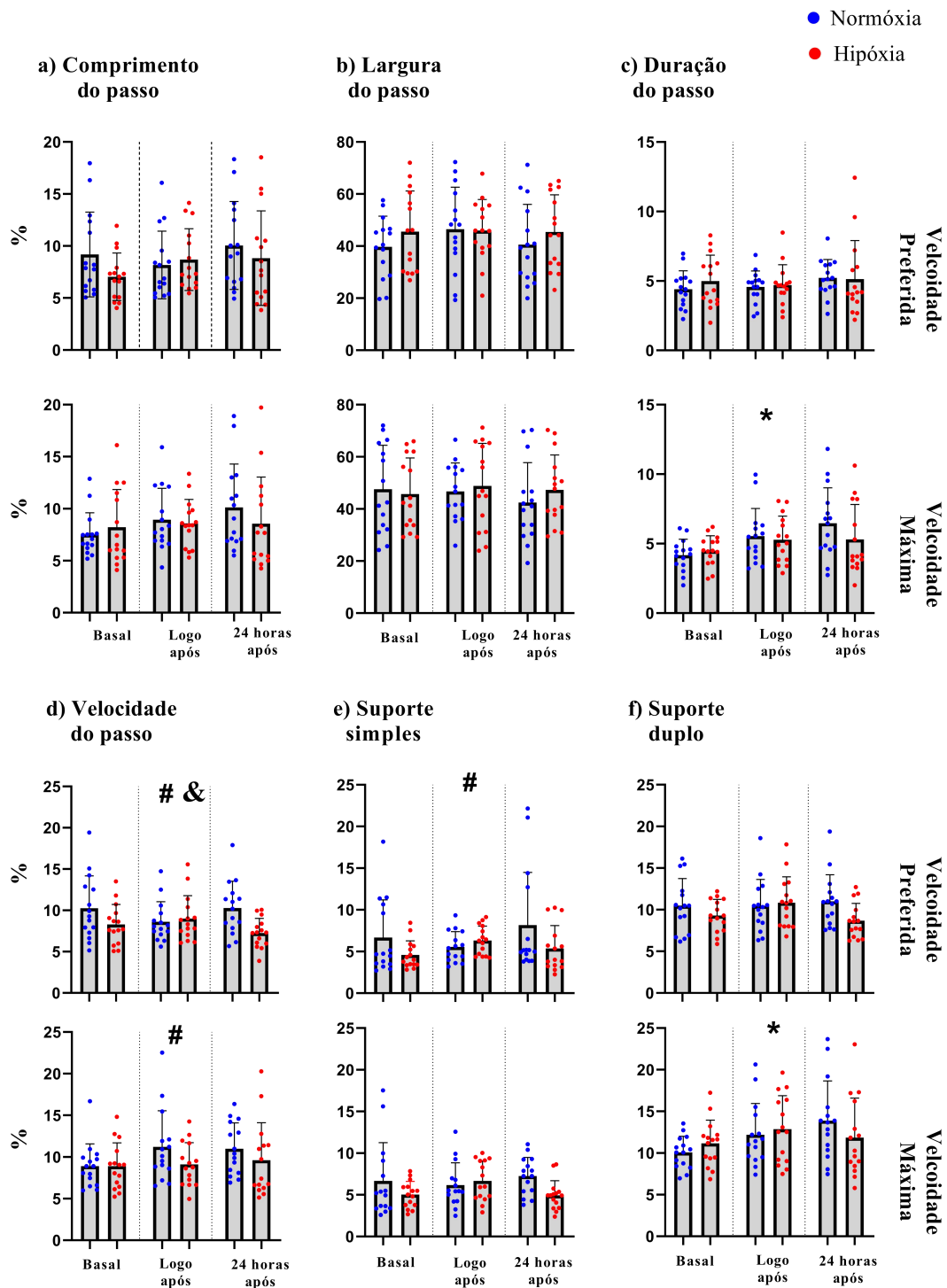


Figura 12. Médias e desvios padrão da variabilidade dos parâmetros espaço-temporais da marcha em ambas as condições, para os dois grupos. * indica efeito principal de tempo; # indica efeito principal de condição; & indica efeito de interação entre os fatores tempo $\times$ condição.

4.3.3 Atividade eletromiográfica

A figura 13 apresenta os valores de RMS da atividade elétrica muscular. Na condição com velocidade preferida durante o balanço, a Anova revelou que os valores de RMS foram

maiores no músculos vasto lateral [$F(1,14) = 5.19$, $p=0.039$, $\eta^2= 0.271$ - efeito grande] em hipóxia. Ainda, a Anova revelou um efeito principal de tempo para o músculo gastrocnêmio [$F(2,28) = 5.16$, $p=0.012$, $\eta^2= 0.270$ - efeito grande] durante o balanço. O teste post-hoc indicou que os valores de RMS logo após foram maiores em relação ao período 24 horas após ($p=0.033$). Contudo, não houve interação entre tempo*condição ($p>0.05$).

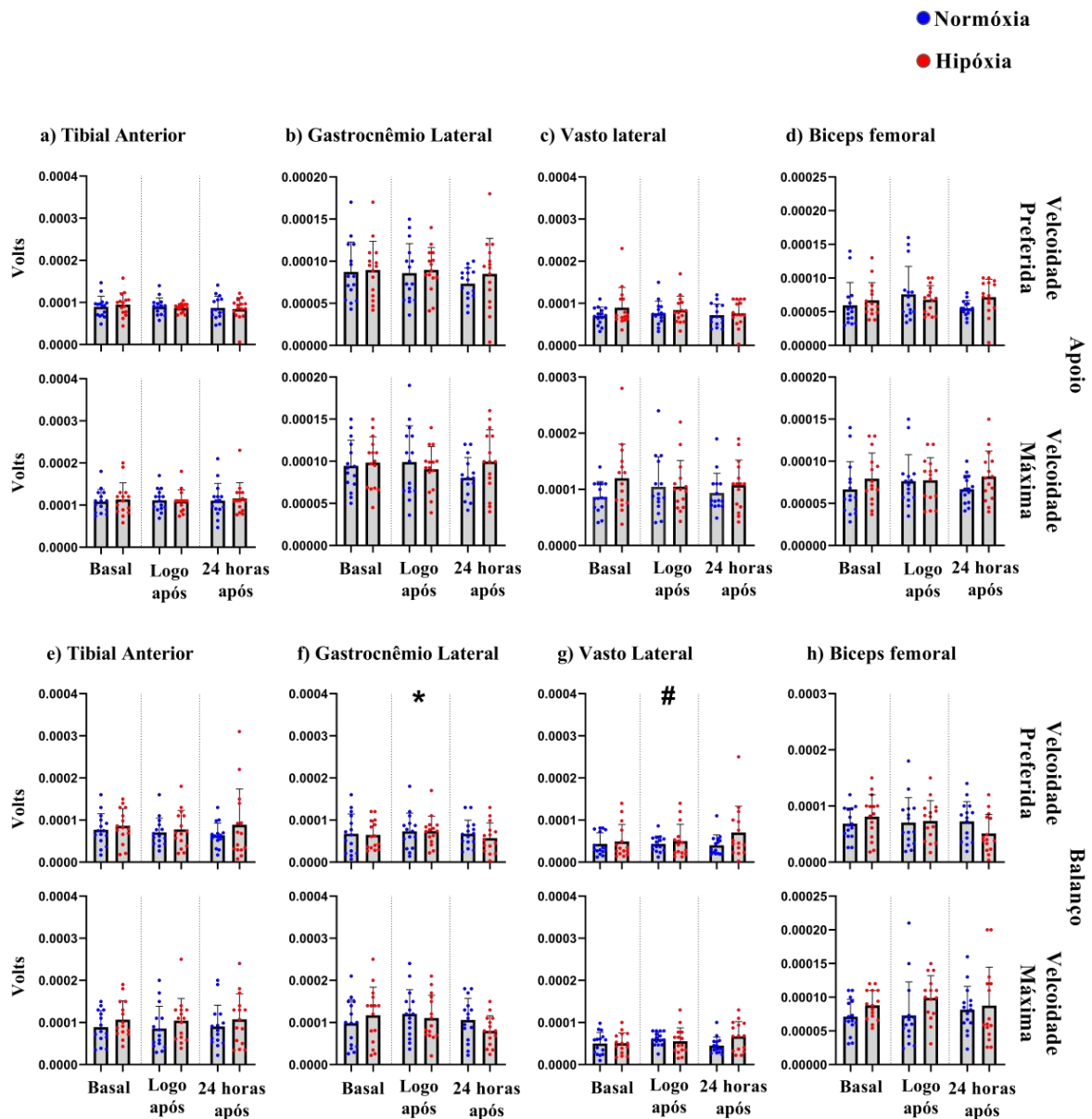


Figura 13. Médias e desvios padrão dos valores de RMS durante as fases de apoio e balanço da marcha, em ambas as condições, para os dois grupos. * indica efeito principal de tempo; # indica efeito principal de condição.

A figura 14 apresenta os valores máximos da atividade elétrica muscular. Os resultados não apresentaram diferença estatisticamente significantes ($p>0.05$).

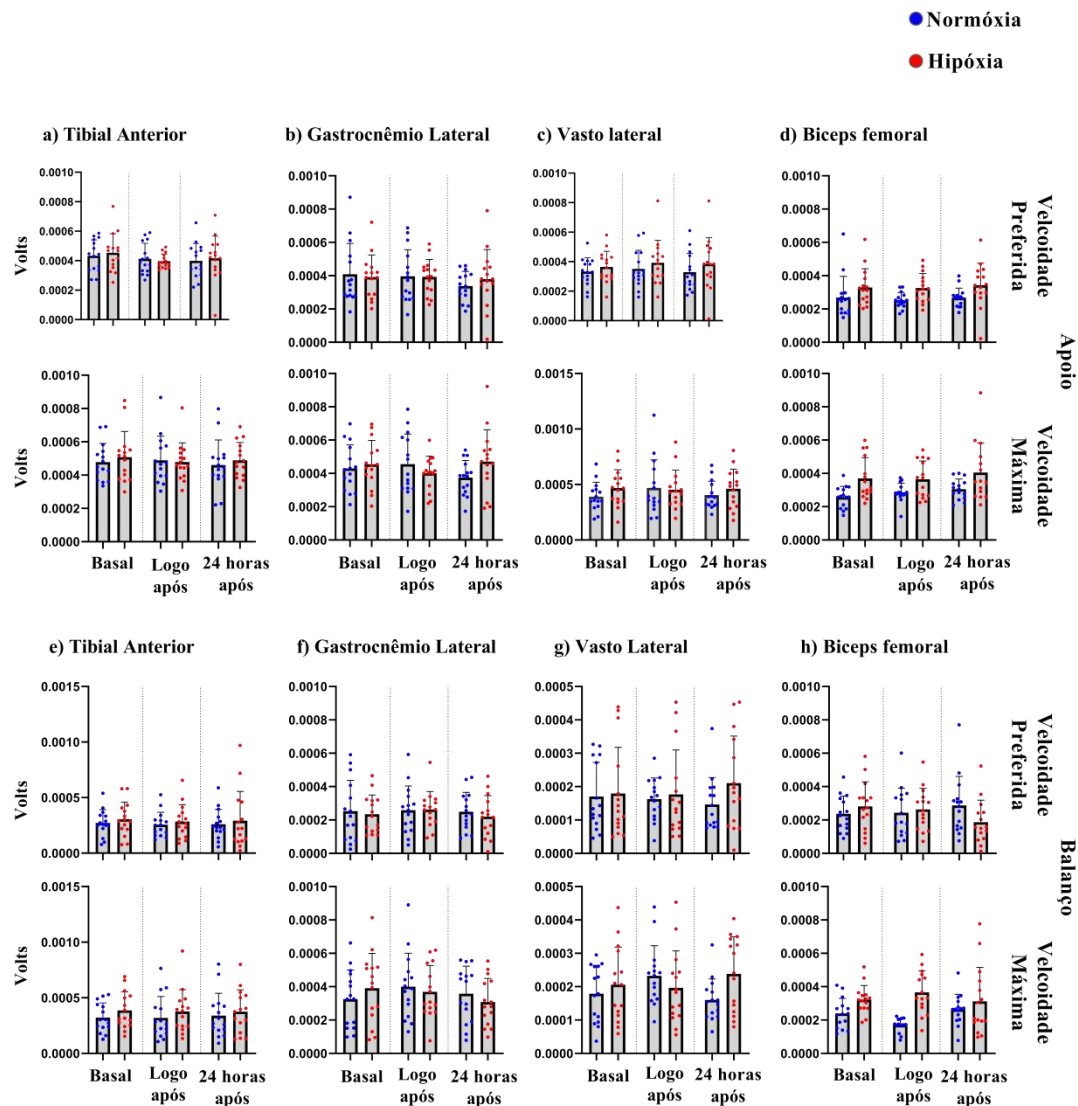


Figura 14. Médias e desvios padrão dos valores máximos de ativação muscular durante as fases de apoio e balanço da marcha, em ambas as condições, para os dois grupos. * indica efeito principal de tempo; # indica efeito principal de condição; & indica efeito de interação entre os fatores tempo $\times$ condição.

A figura 15 apresenta os valores de cocontração da atividade elétrica muscular entre os músculos tibial anterior e gastrocnêmio lateral e vasto lateral e bíceps femoral. Em velocidade preferida, a Anova revelou um efeito de interação tempo*condição [$F(2,28) = 3.48$, $p=0.045$, $\eta^2 = 0.120$ – efeito grande]. Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa no teste *post-hoc*.

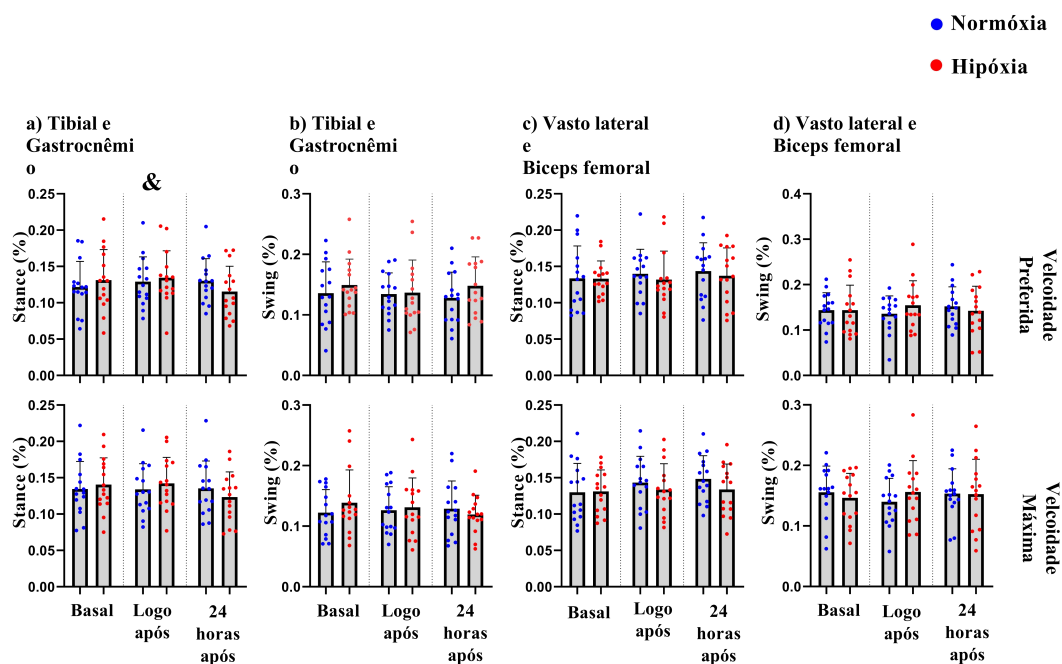


Figura 15. Médias e desvios padrão dos valores de cocontração da atividade elétrica muscular entre os músculos tibial anterior e gastrocnêmio lateral, e vasto lateral e bíceps femoral, para os dois grupos. & indica efeito de interação entre os fatores tempo $\times$ condição.

A figura 16 apresenta os valores de frequência mediana da atividade elétrica muscular. Na condição com velocidade máxima a Anova revelou que a frequência mediana foi menor durante o balanço [F(1,14)=6.73, p=0.021, $\eta^2 = 0.325$ - efeito grande] em hipóxia.

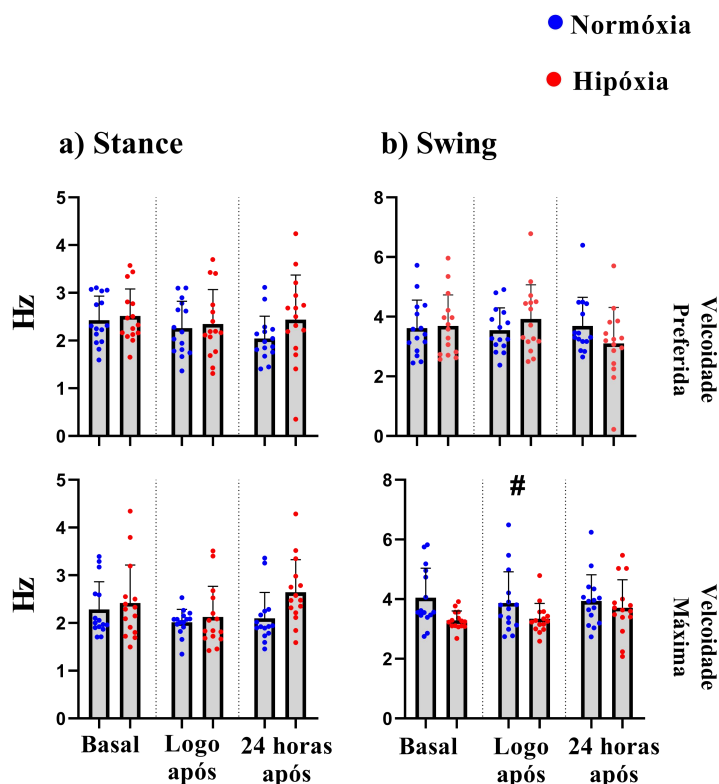


Figura 16. Médias e desvios padrão dos valores frequência mediana da atividade elétrica muscular durante as fases de apoio e balanço da marcha, em ambas as condições, para os dois grupos. # indica efeito principal de condição.

4.4 Discussão

Este é o primeiro estudo a investigar os efeitos agudos da HI sobre a marcha em indivíduos com DP. O principal achado foi que o protocolo de HI reduziu a variabilidade da velocidade da marcha após 24 horas. Por outro lado, embora tenham sido observadas diferenças significativas para os fatores tempo e condição, não foi identificada interação entre esses fatores para os parâmetros espaço-temporais, para a variabilidade desses parâmetros ou para as variáveis relacionadas à atividade elétrica muscular. Dessa forma, nos parágrafos seguintes, são apresentadas interpretações para os efeitos observados na variabilidade da velocidade da marcha após 24 horas, bem como possíveis explicações para os efeitos modestos encontrados nos demais parâmetros espaço-temporais e na atividade elétrica muscular, sem efeitos de interação entre os fatores (tempo x condição).

A redução da variabilidade da marcha pode sinalizar melhora da automaticidade e menor demanda de compensação neural (NÓBREGA-SOUSA *et al.*, 2020; VITÓRIO *et al.*, 2020). Nossos resultados, em especial a redução da variabilidade da velocidade do passo, sugere alteração da atividade cortical pré-frontal, possivelmente refletindo melhora da automaticidade (VITÓRIO *et al.*, 2020). A automaticidade da marcha é um marcador da integridade do sistema nervoso central, pois reflete sua capacidade de gerenciar os recursos executivos e atencionais (VITÓRIO *et al.*, 2020). Na DP, essa automaticidade encontra-se comprometida e o aumento da ativação do córtex pré-frontal tem sido descrito como um mecanismo compensatório necessário para sustentar o desempenho da marcha (NÓBREGA-SOUSA *et al.*, 2020; VITÓRIO *et al.*, 2020). Maidan *et al.* (2016b) demonstram que indivíduos com DP apresentam maior ativação do córtex pré-frontal mesmo durante a marcha simples, em comparação a idosos saudáveis, indicando maior dependência de recursos atencionais. Nesse contexto, nossos resultados sugerem que à exposição ao regime de HI e consequente redução da SpO₂, induziram as alterações observadas na variabilidade da velocidade do passo devido as respostas agudas desencadeadas pelo organismo sob o regime de HI (BURTSCHER *et al.*, 2024). Contudo, é preciso ter cautela com a interpretação dos nossos achados por dois motivos.

Primeiro, é possível que as adaptações observadas na marcha ocorreram devido a uma reorganização da atividade cortical voltada à preservação das estruturas do sistema nervoso central e não necessariamente a modulação do HIF-1 α , principal mecanismo de adaptação ao regime de hipóxia. Goodall e colaboradores (2014) revelaram que à exposição à hipóxia induz maior atuação dos lobos temporais, áreas associadas à amígdala e ao hipotálamo, provavelmente envolvidas nas respostas adaptativas, e, inicialmente, por uma lentificação da atividade cortical (aumento de bandas de frequências lentas, especialmente delta e teta) em voluntários humanos saudáveis como forma de economia de energia (GOODALL *et al.*, 2014). Entretanto, após determinado tempo de exposição (~3 h), observa-se um aumento da excitabilidade cortical em humanos saudáveis (RUPP *et al.*, 2012), possivelmente para sustentar a função neuronal (GOODALL *et al.*, 2014). Neste contexto, a reorganização neuronal, induziu melhora da excitabilidade cortical, resultando na melhora observada na variabilidade da velocidade do passo.

Segundo, à nível periférico, os mecanismos de detecção de oxigênio, em especial o corpo carotídeo, responsável pela sinalização da disponibilidade de oxigênio e pela regulação da ventilação podem estar prejudicados na DP em função da deficiência dopaminérgica (BURTSCHER *et al.*, 2024). Como consequência, pessoas com DP tendem a apresentar

resposta ventilatória atenuada e quimiossensibilidade reduzida (KALVA-FILHO *et al.*, 2024) durante exposições agudas à hipóxia. Nesse contexto, é esperado que apresentem maior degradação de HIF-1 α , resultando em menor capacidade adaptativa à HI. Dessa forma, é plausível interpretar que, embora nosso protocolo de HI moderada tenha proporcionado um ambiente hipóxico, indivíduos com DP apresentem resposta fisiológica limitada ao regime de HI. Turner e colaboradores (2024) revelaram que os efeitos no aumento do fluxo sanguíneo cortical se mantiveram após 1 hora, mas voltou a níveis similares a normoxia em 6 horas de exposição ao regime de hipóxia hipobárica (~3500 m) em adultos saudáveis, o que sugere que a hipóxia aguda leva a respostas transitórias nesta população, diferente do que encontramos (TURNER *et al.*, 2024). Neste sentido, interpretamos que a reorganização neuronal na DP se manifeste 24 horas após a aplicação da HI, mesmo na ausência de alterações metabólicas detectáveis. No entanto, para confirmar nossa interpretação, estudos futuros devem investigar os efeitos da HI na atividade elétrica e metabólica cortical.

Além disso, nossos achados foram modestos e precisam de confirmação. Estudos anteriores revelam que variáveis temporais, como a variabilidade do tempo de passo e do tempo de apoio, também são sensíveis aos efeitos de diferentes intervenções (BRYANT *et al.*, 2011; RENNIE *et al.*, 2021). No entanto, não encontramos diferença estatisticamente significativa. Também não encontramos significância para a velocidade máxima. Por outro lado, a tarefa em velocidade máxima pode exigir maior recrutamento motor, força e controle postural, o que na DP pode gerar limitações motoras relacionadas à bradicinesia, rigidez e prejuízo da coordenação (WINOGRODZKA *et al.*, 2005). Ainda, apesar do rearranjo da atividade cortical induzir melhoras na marcha em velocidade preferida, é provável que esta adaptação não tenha sido suficiente para induzir melhoras na marcha em velocidade máxima, devido ao aumento da demanda de recursos cognitivos para execução da tarefa.

Tomados em conjunto, nossos achados indicam que o protocolo de HI moderada empregado neste estudo é de baixo risco, visto os valores de dispneia (sem diferença estatisticamente significativa entre os protocolos) e saturação (~90%) e eficiente para induzir um ambiente hipóxico controlado (5 vezes maior em relação à normoxia). Assim, embora os efeitos sobre os demais parâmetros espaço-temporais e atividade muscular não indiquem interação significativa, nossos achados reforçam a aplicabilidade clínica da intervenção e contribui para intervenções de HI com delineamento à logo prazo em indivíduos com DP.

4.4.1 Limitações do estudo

O estudo contribui para o avanço do conhecimento sobre a aplicabilidade da HI moderada como uma estratégia de baixo risco e permite a sua empregabilidade em estudos com delineamento a longo prazo. Contudo é preciso cautela com a interpretação dos nossos resultados, uma vez que, não podemos garantir que as alterações observadas foram em decorrência da modulação do HIF-1 α ou adaptações agudas do organismo devido a necessidade de preservação das estruturas do sistema nervoso central.

4.5 Conclusão

Portanto, é provável que as adaptações observadas na marcha ocorreram devido as adaptações agudas de reorganização da atividade cortical. Entretanto, está interpretação precisa ser confirmada. Ainda assim, uma sessão de HI moderada mostrou-se de baixo risco e eficaz para reduzir a disponibilidade de oxigênio e induzir um ambiente hipóxico para indivíduos com DP. Dessa forma, nossos achados apoiam a aplicação da HI em estudos futuros com delineamento à longo prazo.

CAPÍTULO 5

CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 Considerações finais

Nos parágrafos a seguir, são apresentados as discussões e os principais achados de cada capítulo. Inicialmente, abordamos as evidências disponíveis sobre os efeitos da exposição à HI em indivíduos com DP (Capítulo 2) e exploramos seus efeitos agudos sobre biomarcadores sanguíneos e o sono (Capítulo 3), bem como sobre a marcha (Capítulo 4). Em seguida, a Figura 17 sintetiza as principais contribuições de cada capítulo e a mensagem central desta dissertação. Por fim, evidenciamos os destaques e discutimos as perspectivas futuras e as contribuições deste trabalho para a literatura (Figura 18), destacando os mecanismos de adaptação induzidos pela HI e suas possíveis aplicações práticas.

A revisão de escopo apresentou o estado atual do conhecimento sobre as respostas agudas e acumulativas à exposição à hipóxia em indivíduos com DP. Especificamente, observou-se que, em exposições agudas, esses indivíduos exibem respostas atenuadas à hipóxia, caracterizadas por menor resposta ventilatória em hipóxia (RVH), menor sensação de dispneia e reduzida ativação simpática. Diferentemente, as exposições acumulativas demonstraram melhorias em sintomas motores (como a hipocinesia), na RVH, bem como na percepção de convivência com a doença e na qualidade de vida. Assim, apesar da quantidade e qualidade limitadas das evidências disponíveis, observou-se que ambos os regimes de exposição (hipóxia normobárica e hipobárica) se mostraram seguros, especialmente em estágios leves a moderados da doença (H&Y: 1–3). Entretanto, a literatura ainda é incipiente, com predominância de estudos conduzidos em modelos animais e escassa aplicação em contextos clínicos. Além disso, foram identificadas importantes limitações metodológicas, como a ausência de ensaios clínicos randomizados, falta de caracterização precisa das doses de hipóxia e a restrita variedade de sintomas investigados. Dessa forma, a literatura atual ainda limita a aplicação prática da exposição à hipóxia em indivíduos com DP. Para avançar nesse campo, estudos futuros devem: i) aprimorar o rigor metodológico, priorizando ensaios clínicos randomizados; ii) descrever detalhadamente a dose e o protocolo de hipóxia empregados; e iii) investigar de forma mais abrangente os sintomas motores e não motores da doença.

Desta forma, ambos os estudos experimentais desta dissertação de mestrado foram aplicado um delineamento randomizado controlado, cruzado e duplo cego. No primeiro estudo experimental, investigamos os efeitos de um protocolo de HI sobre as concentrações de BDNF, cortisol, IL-6, ferro, leptina e adiponectina, bem como sobre os parâmetros do sono em indivíduos com DP. Observamos que uma única sessão de HI (24 minutos, com FiO₂ de 10%) reduziu moderadamente as concentrações de cortisol e leptina e aumentou os níveis de

adiponectina. Por outro lado, não foram observadas alterações significativas nas concentrações de BDNF, IL-6, ferro ou nos parâmetros do sono em ambos os grupos (DP e neurologicamente saudáveis: NS). Ainda assim, considerando a hipóxia como um evento estressor, a ausência de efeitos agudos negativos sobre os biomarcadores sanguíneos e o sono é um achado promissor, sugerindo que estudos futuros possam investigar os efeitos da HI em longo prazo na DP. Dessa forma, o protocolo experimental demonstrou ser um método seguro (sem relato de eventos adversos durante e após a aplicação), tolerável ($\sim 90\%$ de SpO_2) e eficaz para induzir redução controlada na disponibilidade de oxigênio. No entanto, uma única sessão não foi suficiente para modular os déficits metabólicos nem para promover alterações significativas nos parâmetros do sono em indivíduos com DP.

No segundo estudo experimental, exploramos os efeitos agudos da HI sobre a marcha em indivíduos com DP. Observamos que o protocolo de HI (24 minutos em condição de hipóxia com FiO_2 de 10%) reduziu a variabilidade da velocidade da marcha. No entanto, uma única sessão de HI não foi suficiente para alterar a variabilidade dos demais parâmetros espaço-temporais nem a atividade elétrica muscular. Assim, embora tenham sido observadas mudanças pontuais, a interpretação dos resultados deve ser feita com cautela, uma vez que outras variáveis potencialmente responsivas (e.g., tempo em duplo suporte e suporte simples) não apresentaram diferenças significativas. Ainda assim, uma única sessão de HI moderada mostrou-se um método seguro, tolerável e eficaz para reduzir a disponibilidade de oxigênio e induzir hipóxia. Portanto, os resultados reforçam o potencial promissor da HI e sustentam sua aplicação em estudos futuros com protocolos de maior duração.

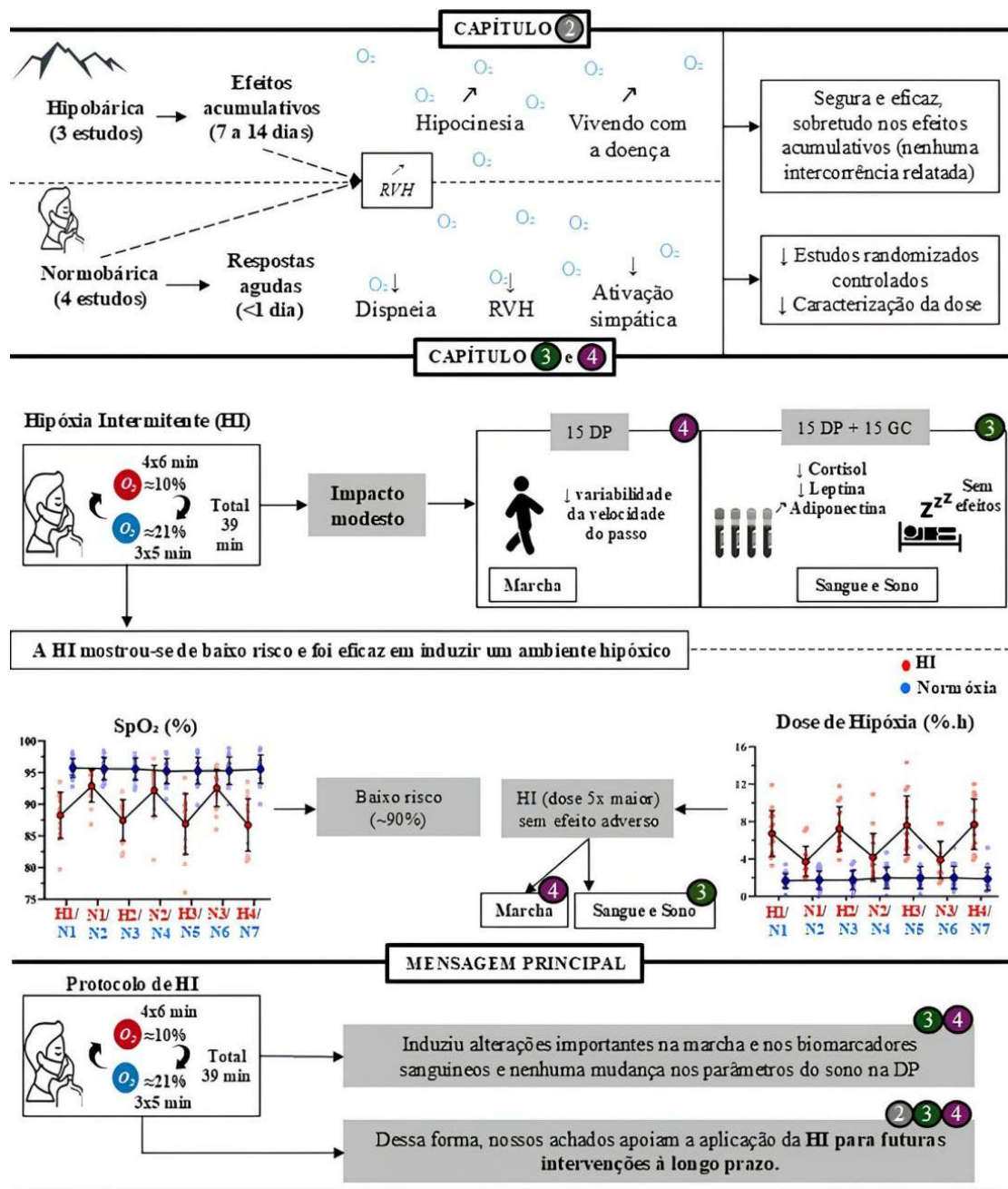


Figura 17. Síntese das principais contribuições de cada capítulo e da mensagem principal da dissertação, destacando o papel da hipóxia intermitente como estratégia segura e promissora para investigações futuras na doença de Parkinson.

Destaques	Pesquisas futuras
- A literatura disponível ainda é incipiente, restringindo a aplicação prática da exposição ao regime de hipóxia. - O protocolo de HI ($\text{FiO}_2 = 10\%$) induziu efeitos agudos nas concentrações de cortisol, leptina, adiponectina e variabilidade da velocidade da marcha. No entanto, não modificou as concentrações de BDNF, IL-6 e ferro, bem como parâmetros de sono e outros parâmetros da marcha em indivíduos com DP. - Nossos achados indicam que um protocolo de HI de 24 minutos, com FiO_2 de 10% é eficaz para induzir hipóxia em indivíduos com DP (5 vezes maior que a normoxia) e de baixo risco ($\text{SpO}_2 \sim 90\%$).	- Investigar de que forma a HI influencia os mecanismos neurais, especialmente quando combinada a tarefas cognitivas realizadas simultaneamente à execução de tarefas motoras, como a marcha. - Examinar os efeitos da exposição repetida à HI, avaliando diferentes doses, frequências e durações de aplicação, a fim de gerar o pré condicionamento hipóxico e compreender possíveis adaptações em aspectos fisiológicos, cognitivos e motores. - Explorar a combinação da HI com a prática de exercício físico, analisando se essa estratégia pode potencializar os benefícios já reconhecidos do exercício.

Figura 18. Contribuições da dissertação de mestrado para a literatura (destaques) e a perspectivas para pesquisas futuras.

A HI é uma terapia promissora. Contudo, a literatura atual apresenta limitações metodológicas relevantes, especialmente pela ausência de ensaios clínicos randomizados e pela falta de caracterização adequada das doses de hipóxia utilizadas. Apesar dessas limitações, evidências indicam que períodos curtos de exposição (7–14 dias) já podem promover melhorias em pessoas com DP. Diante desse cenário, propusemos dois estudos experimentais. Neles, observamos que, embora os efeitos sobre os biomarcadores sanguíneos e o sono (e.g., redução do cortisol e da leptina e aumento da adiponectina; Capítulo 3), assim como sobre a marcha (e.g., redução da variabilidade da velocidade do passo; Capítulo 4), tenham sido modestos, o protocolo empregado foi eficaz em induzir condições hipóxicas aproximadamente cinco vezes superiores ^{as} da condição normóxica, resultando em redução significativa da SpO_2 ($\sim 90\%$). Dessa forma, além de mostrar baixo risco e ser eficiente, o protocolo evidenciou que indivíduos com DP são capazes de responder fisiologicamente à redução na disponibilidade de oxigênio, o que pode favorecer a estabilização do HIF-1 α .

O HIF-1 α representa o principal mecanismo de adaptação à HI e sustenta seu potencial como estratégia terapêutica na DP, uma vez que sua ativação pode promover ajustes metabólicos, o aumento da atividade mitocondrial e a otimização da entrega de oxigênio aos tecidos (BURTSCHER *et al.*, 2024). Nossas hipóteses sugeriam que a HI poderia modular o HIF-1 α e induzir melhorias metabólicas que, por sua vez, contribuiriam para aprimorar o sono e a marcha. Entre os possíveis mecanismos em comum, destaca-se o aumento dos níveis de BDNF, que pode reduzir a fragmentação e melhorar a eficiência do sono, devido ao seu papel na regulação do sono de ondas lentas. Em relação à marcha, o BDNF pode favorecer a excitabilidade cortical devido às suas funções na plasticidade dos motoneurônios, efeito já

demonstrado em estudos com pacientes com lesão medular, que evidenciaram ganhos funcionais após curtos períodos de HI (5–7 dias) (HAYES *et al.*, 2014; TRUMBOWER *et al.*, 2017). Assim, embora as alterações observadas nesta dissertação possam refletir adaptações agudas do organismo e não necessariamente a modulação do HIF-1 α . A sua modulação se configura como uma via terapêutica promissora na DP. A HI, portanto, pode ser considerada uma intervenção de baixo risco e deve ser testada experimentalmente em delineamentos a longo prazo. Esse resultado reforça a necessidade de protocolos de condicionamento hipóxico mais robustos para alcançar benefícios fisiológicos e funcionais mais amplos por meio da HI. Tomados em conjunto, nossos achados têm implicações relevantes para o delineamento de intervenções de HI de longo prazo em indivíduos com DP e reforçam seu potencial como uma estratégia terapêutica promissora nessa população.

REFERÊNCIAS

- ABE, D.; FUKUOKA, Y.; HORIUCHI, M. Muscle activities during walking and running at energetically optimal transition speed under normobaric hypoxia on gradient slopes. **PLoS ONE**, v. 12, n. 3, p. 1–15, 2017.
- ACOSTA-CABRONERO, J.; BETTS, M. J.; CARDENAS-BLANCO, A.; YANG, S.; NESTOR, P. J. In vivo MRI mapping of brain iron deposition across the adult lifespan. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 2, p. 364–374, 2016.
- ADEM, H. M.; TESSEMA, A. W.; SIMEGN, G. L. Classification of Parkinson's Disease Using EMG Signals from Different Upper Limb Movements Based on Multiclass Support Vector Machine. **International Journal Bioautomation**, v. 26, n. 1, p. 109–125, 2022. Disponível em: <https://doaj.org/article/91c547613f254e4fb7cdcf3e84dbc482>. Acesso em: 23 set. 2025.
- ALAHADAB, F.; MURAD, M. H. Evidence maps: a tool to guide research agenda setting. **BMJ evidence-based medicine**, v. 24, n. 6, p. 209–211, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30777860/>. Acesso em: 25 set. 2025.
- ANJUM, M. F.; SMYTH, C.; ZUZUÁRREGUI, R.; DIJK, D. J.; STARR, P. A.; DENISON, T.; LITTLE, S. Multi-night cortico-basal recordings reveal mechanisms of NREM slow-wave suppression and spontaneous awakenings in Parkinson's disease. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 1793, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10899224/>. Acesso em: 29 jul. 2025.
- ARAÚJO-SILVA, F.; SANTINELLI, F. B.; FELIPE I. IMAIZUMI, L.; SILVEIRA, A. P. B.; VIEIRA, L. H. P.; ALCOCK, L.; BARBIERI, F. A. Temporal dynamics of cortical activity and postural control in response to the first levodopa dose of the day in people with Parkinson's disease. **Brain Research**, v. 1775, p. 147727, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899321005849>. Acesso em: 30 jul. 2025.
- BARATH, A. S.; RUSHEEN, A. E.; ROJAS CABRERA, J. M.; PRICE, J. B.; OWEN, R. L.; SHIN, H.; JANG, D. P.; BLAHA, C. D.; LEE, K. H.; OH, Y. Hypoxia-Associated Changes in Striatal Tonic Dopamine Release: Real-Time in vivo Measurements With a Novel Voltammetry Technique. **Frontiers in neuroscience**, v. 14, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32973432/>. Acesso em: 25 set. 2025.
- BARBIERI, F. A.; POLASTRI, P. F.; GOBBI, L. T. B.; SIMIELI, L.; PEREIRA, V. I. A.; BAPTISTA, A. M.; MORETTO, G. F.; FIORELLI, C. M.; IMAIZUMI, L. F. I.; RODRIGUES, S. T. Obstacle circumvention and eye coordination during walking to least and most affected side in people with Parkinson's disease. **Behavioural Brain Research**, v. 346, n. May, p. 105–114, 2018a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.11.032>.
- BARBIERI, F. A.; SIMIELI, L.; ORCIOLI-SILVA, D.; BAPTISTA, A. M.; BORKOWSKA PESTANA, M.; SPIANDOR BERETTA, V.; DOS SANTOS, P. C. R.; BUCKEN GOBBI, L. T. Obstacle Avoidance Increases Asymmetry of Crossing Step in Individuals With Parkinson's Disease and Neurologically Healthy Individuals. **Journal of Motor Behavior**, v. 50, n. 1, p. 17–25, 2018b.

BÄRTSCH, P.; SALTIN, B. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, v. 18 Suppl 1, p. 1–10, 2008.

BECKE, A.; MÜLLER, P.; DORDEVIC, M.; LESSMANN, V.; BRIGADSKI, T.; MÜLLER, N. G. Daily Intermittent Normobaric Hypoxia Over 2 Weeks Reduces BDNF Plasma Levels in Young Adults – A Randomized Controlled Feasibility Study. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. OCT, p. 1337, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6174219/>. Acesso em: 24 set. 2025.

BEETS, M. W.; VON KLINGGRAEFF, L.; WEAVER, R. G.; ARMSTRONG, B.; BURKART, S. Small studies, big decisions: the role of pilot/feasibility studies in incremental science and premature scale-up of behavioral interventions. *Pilot and Feasibility Studies*, v. 7, n. 1, p. 173, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8431920/>. Acesso em: 24 ago. 2025.

BELIKOVA, Maria V; KOLESNIKOVA, E. E.; SEREBROVSKAYA, T. V. Intermittent Hypoxia and Experimental Parkinson's Disease BT - Intermittent Hypoxia and Human Diseases. Em: XI, Lei; SEREBROVSKAYA, Tatiana V (org.). London: **Springer London**, 2012. p. 147–153. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2906-6_12.

BENEDITO-SILVA, A.; MENNA-BARRETO, L.; MARQUES, N.; TENREIRO, S. A. A self-assessment for the determination of morningness–eveningness types in Brazil. **Progress in clinical and biological research**, v. 341B, p. 89–98, 1990.

BHATIA, D.; ARDEKANI, M. S.; SHI, Q.; MOVAFAGH, S. Hypoxia and its Emerging Therapeutics in Neurodegenerative, Inflammatory and Renal Diseases. *Hypoxia and Human Diseases*, 2017.

BRYANT, M. S.; RINTALA, D. H.; HOU, J. G.; CHARNESS, A. L.; FERNANDEZ, A. L.; COLLINS, R. L.; BAKER, J.; LAI, E. C.; PROTAS, E. J. Gait variability in parkinson's disease: Influence of walking speed and dopaminergic treatment. **Neurological research**, v. 33, n. 9, p. 959, 2011. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5361771/>. Acesso em: 23 set. 2025.

BRYANT, M. S.; RINTALA, D. H.; HOU, J. G.; COLLINS, R. L.; PROTAS, E. J. Gait Variability in Parkinson's Disease: Levodopa and Walking Direction. **Acta neurologica Scandinavica**, v. 134, n. 1, p. 83, 2015. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4805494/>. Acesso em: 23 set. 2025.

BURTSCHER, J.; DUDERSTADT, Y.; GATTERER, H.; BURTSCHER, M.; VOZDEK, R.; MILLET, G. P.; HICKS, A. A.; EHRENREICH, H.; KOPP, M. Hypoxia Sensing and Responses in Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 3, p. 1759, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10855464/>. Acesso em: 29 jul. 2025.

BURTSCHER, J.; MALLET, R. T.; BURTSCHER, M.; MILLET, G. P. Hypoxia and brain aging: Neurodegeneration or neuroprotection?. **Ageing research reviews**, England, v. 68, p. 101343, 2021a.

BURTSCHER, J.; MALLET, R. T.; PIALOUX, V.; MILLET, G. P.; BURTSCHER, M. Adaptive Responses to Hypoxia and/or Hyperoxia in Humans. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 37, n. 13–15, p. 887–912, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35102747/>. Acesso em: 29 jul. 2025.

BURTSCHER, J.; SYED, M. M. K.; KELLER, M. A.; LASHUEL, H. A.; MILLET, G. P. Fatal attraction – The role of hypoxia when alpha-synuclein gets intimate with mitochondria. **Neurobiology of Aging**, v. 107, p. 128–141, 2021b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428721/>. Acesso em: 25 set. 2025.

BURTSCHER, J.; SYED, M. M. K.; LASHUEL, H. A.; MILLET, G. P. Hypoxia Conditioning as a Promising Therapeutic Target in Parkinson’s Disease? **Movement disorders**, v. 36, n. 4, p. 857–861, 2021c.

CALIANDRO, P.; FERRARIN, M.; CIONI, M.; BENTIVOGLIO, A. R.; MINCIOTTI, I.; D’URSO, P. I.; TONALI, P. A.; PADUA, L. Levodopa effect on electromyographic activation patterns of tibialis anterior muscle during walking in Parkinson’s disease. **Gait and Posture**, v. 33, n. 3, p. 436–441, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256751/>. Acesso em: 28 set. 2025.

CESAR, K. G.; YASSUDA, M. S.; PORTO, F. H. G.; BRUCKI, S. M. D.; NITRINI, R. MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 77, n. 11, p. 775–781, 2019.

CHAUDHURI, K. R.; NAIDU, Y. Early Parkinson’s disease and non-motor issues. **Journal of neurology**, v. 255 Suppl, p. 33–38, 2008.

CHEN, Q.; CHEN, Y.; ZHANG, Y.; WANG, F.; YU, H.; ZHANG, C.; JIANG, Z.; LUO, W. Iron deposition in Parkinson’s disease by quantitative susceptibility mapping. **BMC Neuroscience**, v. 20, n. 1, p. 1–8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12868-019-0505-9>.

CHEN, B.; WEN, X.; JIANG, H.; WANG, J.; SONG, N.; XIE, J. Interactions between iron and α -synuclein pathology in Parkinson’s disease. **Free radical biology & medicine**, v. 141, p. 253–260, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233777/>. Acesso em: 25 set. 2025.

CHROBOCZEK, M.; KUJACH, S.; ŁUSZCZYK, M.; GRZYWACZ, T.; SOYA, H.; LASKOWSKI, R. Acute Normobaric Hypoxia Lowers Executive Functions among Young Men despite Increase of BDNF Concentration. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 17, p. 10802, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9518314/>. Acesso em: 30 jul. 2025.

COMELLA, C. L. Sleep Disorders in Parkinson’s Disease. **Sleep Medicine Clinics**, v. 3, n. 3, p. 325–335, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556407X08000556>.

CORREIA, S. C.; MOREIRA, P. I. Hypoxia-inducible factor 1: A new hope to counteract neurodegeneration?. **Journal of Neurochemistry**, v. 112, n. 1, p. 1–12, 2010.

COSTA-MALLEN, P.; GATENBY, C.; FRIEND, S.; MARAVILLA, K. R.; HU, S.-C.; CAIN, K. C.; AGARWALE, P.; ANZAI, Y. Brain Iron Concentrations in Regions of Interest and Relation with Serum Iron Levels in Parkinson Disease. **J Neurol Sci**, v. 72, n. 23, p. 2964–2979, 2018.

COSTE, O.; VAN BEERS, P.; TOUITOU, Y. Hypoxia-induced changes in recovery sleep, core body temperature, urinary 6-sulphatoxymelatonin and free cortisol after a simulated long-duration flight. **Journal of Sleep Research**, v. 18, n. 4, p. 454–465, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19765206/>. Acesso em: 29 jul. 2025.

CUENCA-BERMEJO, L.; ALMELA, P.; NAVARRO-ZARAGOZA, J.; VILLALBA, E. F.; GONZÁLEZ-CUELLO, A. M.; LAORDEN, M. L.; HERRERO, M. T. Cardiac Changes in Parkinson's Disease: Lessons from Clinical and Experimental Evidence. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 24, p. 13488, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8705692/>. Acesso em: 24 ago. 2025.

CURTZE, C.; NUTT, J. G.; CARLSON-KUHTA, P.; MANCINI, M.; HORAK, F. B. Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 10, p. 1361–1370, 2015.

DALE, E. A.; BEN MABROUK, F.; MITCHELL, G. S. Unexpected benefits of intermittent hypoxia: Enhanced respiratory and nonrespiratory motor function. **Physiology**, v. 29, n. 1, p. 39–48, 2014.

DE OLIVEIRA, M.; GIANETI, T. M. R.; DA ROCHA, F. C. G.; LISBOA-FILHO, P. N.; PIACENTI-SILVA, M. A preliminary study of the concentration of metallic elements in the blood of patients with multiple sclerosis as measured by ICP-MS. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 13112, 2020.

DE SOUZA, L.; BENEDITO-SILVA, A. A.; PIRES, M. L. N.; POYARES, D.; TUFIK, S.; CALIL, H. M. Further Validation of Actigraphy for Sleep Studies. **Sleep**, v. 26, n. 1, p. 81–5, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12627737>.

DEVOS, D.; MOREAU, C.; DEVEDJIAN, J. C.; KLUZA, J.; PETRAULT, M.; LALOUX, C.; JONNEAUX, A.; RYCKEWAERT, G.; GARÇON, G.; ROUAIX, N.; DUHAMEL, A.; JISSENDI, P.; DUJARDIN, K.; AUGER, F.; RAVASI, L.; HOPES, L.; GROLEZ, G.; FIRDAUS, W.; SABLONNIÈRE, B.; STRUBI-VUILLAUME, I.; ZAHR, N.; DESTÉE, A.; CORVOL, J.-C.; PÖLTL, D.; LEIST, M.; ROSE, C.; DEFEBVRE, L.; MARCHETTI, P.; CABANTCHIK, Z. I.; BORDET, R. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease. **Antioxidants & redox signaling**, v. 21, n. 2, p. 195–210, 2014.

DIBILIO, V.; STUMMER, C.; DRENTHE, L.; BLOEM, B. R.; NONNEKES, J.; WEERDESTYEN, V. Secondary task performance during challenging walking tasks and freezing episodes in Parkinson's disease. **Journal of neural transmission**, v. 123, n. 5, p. 495–501, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27032775/>. Acesso em: 23 set. 2025.

DOS SANTOS, P. C. R.; LAMOTH, C. J. C.; BARBIERI, F. A.; ZIJDEWIND, I.; GOBBI, L. T. B.; HORTOBÁGYI, T. Age-specific modulation of intermuscular beta coherence during gait before and after experimentally induced fatigue. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–12, 2020.

Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72839-1>.

DUDERSTADT, Y.; SCHREIBER, S.; BURTSCHER, J.; SCHEGA, L.; MÜLLER, N. G.; BRIGADSKI, T.; BRAUN-DULLAEUS, R. C.; LESSMANN, V.; MÜLLER, P. Controlled Hypoxia Acutely Prevents Physical Inactivity-Induced Peripheral BDNF Decline. **International Journal of Molecular Sciences**, Vol. 25, Page 7536, v. 25, n. 14, p. 7536, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/14/7536/htm>. Acesso em: 29 jul. 2025.

ENETTE, L.; VOGEL, T.; FANON, J. L.; LANG, P. O. Effect of Interval and Continuous Aerobic Training on Basal Serum and Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor Values in Seniors: A Systematic Review of Intervention Studies. **Rejuvenation Research**, v. 20, n. 6, p. 473–483, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28498065/>. Acesso em: 30 jul. 2025.

FAHN, S. UPDRS program members. Unified Parkinson's disease rating scale. v. 2, p. 153–163, 1987.

FARAGUNA, U.; VYAZOVSKIY, V.; NELSON, A.; TONONI, G.; CIRELLI, C. A Causal Role for Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Homeostatic Regulation of Sleep. **The Journal of neuroscience**, v. 28, p. 4088–4095, 2008.

FASANO, A.; CANNING, C. G.; HAUSDORFF, J. M.; LORD, S.; ROCHESTER, L. Falls in Parkinson's disease: A complex and evolving picture. **Movement Disorders**, v. 32, n. 11, p. 1524–1536, 2017.

FERNANDES, B.; BARBIERI, F. A.; ARTHUSO, F. Z.; SILVA, F. A.; MORETTO, G. F.; IMAIZUMI, L. F. I.; NGOMANE, A. Y.; GUIMARÃES, G. V.; CIOLAC, E. G. High-Intensity Interval Versus Moderate-Intensity Continuous Training in Individuals With Parkinson's Disease: Hemodynamic and Functional Adaptation. **Journal of physical activity & health**, v. 17, n. 1, p. 85–91, 2020.

FERNANDES, B.; BARBIERI, F. A.; MARÇAL, I. R.; DO AMARAL, V. T.; SIMIELI, L.; PENEDO, T.; CIOLAC, E. G. Hemodynamic response to exercise is impaired in individuals with Parkinson's disease. **The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, v. 62, n. 3, 2022.

FERNÁNDEZ MENÉNDEZ, A.; SAUDAN, G.; SPERISEN, L.; HANS, D.; SAUBADE, M.; MILLET, G. P.; MALATESTA, D. Effects of Short-Term Normobaric Hypoxic Walking Training on Energetics and Mechanics of Gait in Adults with Obesity. **Obesity**, v. 26, n. 5, p. 819–827, 2018.

FOX, S. H.; KATZENSCHLAGER, R.; LIM, S. Y.; BARTON, B.; DE BIE, R. M. A.; SEPPI, K.; COELHO, M.; SAMPAIO, C. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. **Movement disorders**, v. 33, n. 8, p. 1248–1266, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29570866/>. Acesso em: 25 set. 2025.

FRAZZITTA, G.; MAESTRI, R.; FERRAZZOLI, D.; RIBOLDAZZI, G.; BERA, R.; FONTANESI, C.; ROSSI, R. P.; PEZZOLI, G.; GHILARDI, M. F. Multidisciplinary intensive rehabilitation treatment improves sleep quality in Parkinson's disease. **Journal of Clinical**

Movement Disorders, v. 2, n. 1, p. 4–11, 2015.

FRENCH, I. T.; MUTHUSAMY, K. A. A review of sleep and its disorders in patients with Parkinson's disease in relation to various brain structures. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 8, n. MAY, p. 1–17, 2016.

GALNA, B.; MURPHY, A. T.; MORRIS, M. E. Obstacle crossing in people with Parkinson's disease: Foot clearance and spatiotemporal deficits. **Human Movement Science**, v. 29, n. 5, p. 843–852, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humov.2009.09.006>.

GANGWAR, A.; PAUL, S.; AHMAD, Y.; BHARGAVA, K. Intermittent hypoxia modulates redox homeostasis, lipid metabolism associated inflammatory processes and redox post-translational modifications: Benefits at high altitude. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–18, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-64848-x>. Acesso em: 29 jul. 2025.

GIRARD, O.; BROCHERIE, F.; MILLET, G. P. Effects of Altitude/Hypoxia on Single- and Multiple-Sprint Performance: A Comprehensive Review. **Sports Medicine**, v. 47, n. 10, p. 1931–1949, 2017.

GIRARD, O.; LI, S. N.; HOBBS, L.; RYU, J. H.; PEELING, P. Gait asymmetries during perceptually-regulated interval running in hypoxia and normoxia. **Sports Biomechanics**, v. 00, n. 00, p. 1–17, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14763141.2021.1900356>.

GOETZ, C. G.; FAHN, S.; MARTINEZ-MARTIN, P.; POEWE, W.; SAMPAIO, C.; STEBBINS, G. T.; STERN, M. B.; TILLEY, B. C.; DODEL, R.; DUBOIS, B.; HOLLOWAY, R.; JANKOVIC, J.; KULISEVSKY, J.; LANG, A. E.; LEES, A.; LEURGANS, S.; LEWITT, P. A.; NYENHUIS, D.; OLANOW, C. W.; RASCOL, O.; SCHRAG, A.; TERESI, J. A.; VAN HILTEN, J. J.; LAPELLE, N. Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. **Movement Disorders**, v. 22, n. 1, p. 41–47, 2007.

GONZÁLEZ-CANDIA, A.; CANDIA, A. A.; PAZ, A.; MOBAREC, F.; URBINA-VARELA, R.; DEL CAMPO, A.; HERRERA, E. A.; CASTILLO, R. L. Cardioprotective Antioxidant and Anti-Inflammatory Mechanisms Induced by Intermittent Hypobaric Hypoxia. **Antioxidants**, v. 11, n. 6, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35739940/>. Acesso em: 29 jul. 2025.

GOODALL, S.; TWOMEY, R.; AMANN, M. Acute and chronic hypoxia: implications for cerebral function and exercise tolerance. **Fatigue**, v. 2, n. 2, p. 73, 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4292893/>. Acesso em: 23 set. 2025.

GUAN, X.; XUAN, M.; GU, Q.; XU, X.; HUANG, P.; WANG, N.; SHEN, Z.; XU, J.; LUO, W.; ZHANG, M. Influence of regional iron on the motor impairments of Parkinson's disease: A quantitative susceptibility mapping study. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 45, n. 5, p. 1335–1342, 2017.

HADOUSH, H.; LABABNEH, T.; BANIHANI, S. A.; AL-JARRAH, M.; JAMOUS, M. Melatonin and dopamine serum level associations with motor, cognitive, and sleep dysfunctions in patients with Parkinson's disease: A cross-sectional research study.

NeuroRehabilitation, v. 46, n. 4, p. 539–549, 2020. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/NRE-203075>.

HARTMANN, G.; TSCHÖP, M.; FISCHER, R.; BIDLINGMAIER, C.; RIEPL, R.; TSCHÖP, K.; HAUTMANN, H.; ENDRES, S.; TOEPFER, M. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. **Cytokine**, v. 12, n. 3, p. 246–252, 2000.

HAUSDORFF, J. M.; RIOS, D. A.; EDELBERG, H. K. Gait variability and fall risk in community-living older adults: A 1-year prospective study. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 82, n. 8, p. 1050–1056, 2001.

HAYES, H. B.; JAYARAMAN, A.; HERRMANN, M.; MITCHELL, G. S.; RYMER, W. Z.; TRUMBOWER, R. D. Daily intermittent hypoxia enhances walking after chronic spinal cord injury A randomized trial. **Neurology**, v. 82, n. 2, p. 104–113, 2014.

HEINONEN, I. H. A.; BOUSHEL, R.; KALLIOKOSKI, K. K. The circulatory and metabolic responses to hypoxia in humans - with special reference to adipose tissue physiology and obesity. **Frontiers in Endocrinology**, v. 7, n. AUG, p. 1–6, 2016.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. **Neurology**, v. 57, n. 10 SUPPL. 3, p. 427–442, 2001.

HOPEWELL, S.; CHAN, A. W.; COLLINS, G. S.; HRÓBJARTSSON, A.; MOHER, D.; SCHULZ, K. F.; TUNN, R.; AGGARWAL, R.; BERKWITS, M.; BERLIN, J. A.; BHANDARI, N.; BUTCHER, N. J.; CAMPBELL, M. K.; CHIDEBE, R. C. W.; ELBOURNE, D.; FARMER, A.; FERGUSON, D. A.; GOLUB, R. M.; GOODMAN, S. N.; HOFFMANN, T. C.; IOANNIDIS, J. P. A.; KAHAN, B. C.; KNOWLES, R. L.; LAMB, S. E.; LEWIS, S.; LODER, E.; OFFRINGA, M.; RAVAUD, P.; RICHARDS, D. P.; ROCKHOLD, F. W.; SCHRIGER, D. L.; SIEGFRIED, N. L.; STANISZEWSKA, S.; TAYLOR, R. S.; THABANE, L.; TORGERSO, D.; VOHRA, S.; WHITE, I. R.; BOUTRON, I. CONSORT 2025 Statement: Updated Guideline for Reporting Randomized Trials. **JAMA**, v. 333, n. 22, p. 1998–2005, 2025. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2832868>. Acesso em: 28 out. 2025.

HUBOLD, C.; OLTMANN, K. M.; GEHRING, H.; SCHULTES, B.; HELLWEG, R.; SCHWEIGER, U.; BORN, J.; FEHM, H. L.; PETERS, A. Acute hypoxia increases plasma BDNF but not NGF in healthy young men. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 112, n. S 1, p. P84, 2004. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-819202>. Acesso em: 29 jul. 2025.

HUGHES, A. J.; DANIEL, S. E.; BEN-SHLOMO, Y.; LEES, A. J. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. **Brain**, v. 125, n. 4, p. 861–870, 2002.

HUGHES, A. J.; DANIEL, S. E.; KILFORD, L.; LEES, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181–184, 1992.

HUTCHEON, E. A.; VAKORIN, V. A.; NUNES, A.; RIBARY, U.; FERGUSON, S.;

CLAYDON, V. E.; DOESBURG, S. M. Associations between spontaneous electroencephalogram oscillations and oxygen saturation across normobaric and hypobaric hypoxia. **Human brain mapping**, v. 44, n. 6, p. 2345–2364, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36715216/>. Acesso em: 23 set. 2025.

HUTNY, M.; HOFMAN, J.; KLIMKOWICZ-MROWIEC, A.; GORZKOWSKA, A. Current Knowledge on the Background, Pathophysiology and Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia-Literature Review. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 19, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34640395/>. Acesso em: 25 set. 2025.

JANSSEN DAALEN, J. M.; KOOPMAN, W. J. H.; SARIS, C. G. J.; MEINDERS, M. J.; THIJSEN, D. H. J.; BLOEM, B. R. The Hypoxia Response Pathway: A Potential Intervention Target in Parkinson's Disease? **Movement Disorders**, v. 39, n. 2, p. 273–293, 2024. Disponível em: [/doi/pdf/10.1002/mds.29688](https://doi.org/10.1002/mds.29688). Acesso em: 18 ago. 2025.

JANSSEN DAALEN, J. M.; MEINDERS, M. J.; GIARDINA, F.; ROES, K. C. B.; STUNNENBERG, B. C.; MATHUR, S.; AINSLIE, P. N.; THIJSEN, D. H. J.; BLOEM, B. R. Multiple N-of-1 trials to investigate hypoxia therapy in Parkinson's disease: study rationale and protocol. **BMC neurology**, v. 22, n. 1, p. 262, 2022.

JANSSEN DAALEN, J. M.; MEINDERS, M. J.; STRAATSMA, I. R.; AINSLIE, P. N.; THIJSEN, D. H. J.; BLOEM, B. R. Reply to: Hypoxia treatment of Parkinson's disease may disrupt the circadian system. **BMC Neurology**, v. 23, n. 1, p. 235, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10280968/>. Acesso em: 29 jul. 2025.

KALVA-FILHO C. Is the hypoxia exposure beneficial for people with Parkinson's disease? A scope review, 2021. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Is%20the%20hypoxia%20exposure%20beneficial%20for%20people%20with%20Parkinsons%20disease%20A%20scope%20review&publication_year=2021&author=C.A.%20Kalva-Filho&author=M.%20Kuroda&author=E.%20Costa&author=J.%20Corradini&author=F.%20Barbieri. Acesso em: 25 set. 2025.

KALVA-FILHO, C. A.; FARIA, M. H.; PAPOTI, M.; BARBIERI, F. A. 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, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1353802023009641?via%3Dihub>. Acesso em: 29 jul. 2025.

KAUR, D.; YANTIRI, F.; RAJAGOPALAN, S.; KUMAR, J.; MO, J. Q.; BOONPLUEANG, R.; VISWANATH, V.; JACOBS, R.; YANG, L.; BEAL, M. F.; DIMONTE, D.; VOLITASKIS, I.; ELLERBY, L.; CHERNY, R. A.; BUSH, A. I.; ANDERSEN, J. K. Genetic or pharmacological iron chelation prevents MPTP-induced neurotoxicity in vivo: a novel therapy for Parkinson's disease. **Neuron**, v. 37, n. 6, p. 899–909, 2003.

KELOTH, S. M.; ARJUNAN, S. P.; RAGHAV, S.; KUMAR, D. K. Muscle activation strategies of people with early-stage Parkinson's during walking. **Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation**, v. 18, n. 1, p. 1–15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12984-021-00932-1>.

KIM, S.; LEE, M.; CHOI, Y. K. The role of a neurovascular signaling pathway involving hypoxia-inducible factor and notch in the function of the central nervous system. **Biomolecules and Therapeutics**, v. 28, n. 1, p. 45–57, 2020.

KIM, R.; YOO, D.; IM, J. H.; KIM, H. J.; JEON, B. REM sleep behavior disorder predicts functional dependency in early Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 66, n. July 2010, p. 138–142, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.07.025>.

KLEINER, A.; GALLI, M.; GAGLIONE, M.; HILDEBRAND, D.; SALE, P.; ALBERTINI, G.; STOCCHI, F.; DE PANDIS, M. F. The Parkinsonian Gait Spatiotemporal Parameters Quantified by a Single Inertial Sensor before and after Automated Mechanical Peripheral Stimulation Treatment. **Parkinson's Disease**, v. 2015, 2015.

KOLESNIKOVA, E. Parkinson's disease and intermittent hypoxia training. Nova Science Publ, p. 549–560, 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/T-Serebrovskaya/publication/257631565_Aging-_and_Experimental_Mitochondrial_Dysfunction-Related_Modifications_of_Energy_Metabolism_in_Brainstem_Neurons/links/54d8f3fa0cf24647581d0930/Aging-and-Experimental-Mitochondrial-Dysfunction-Related-Modifications-of-Energy-Metabolism-in-Brainstem-Neurons.pdf. Acesso em: 25 set. 2025.

KOLESNIKOVA, E. É.; SEREBROVSKAYA, T. V.; KARABAN', I. N.; MISHUNINA, T. M.; KUZ'MINSKAYA, L. A. Role of dopamine in the peripheral mechanisms of respiration control. **Neurophysiology**, v. 31, n. 1, p. 14–17, 1999. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02515003>. Acesso em: 25 set. 2025.

LEE, J. H.; KIM, Y.; KIM, Y. L. Non-pharmacological therapies for sleep disturbances in people with Parkinson's disease: A systematic review. **Journal of Advanced Nursing**, v. 74, n. 8, p. 1741–1751, 2018.

LEE, D. W.; RAJAGOPALAN, S.; SIDDIQ, A.; GWIAZDA, R.; YANG, L.; BEAL, M. F.; RATAN, R. R.; ANDERSEN, J. K. Inhibition of prolyl hydroxylase protects against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity: model for the potential involvement of the hypoxia-inducible factor pathway in Parkinson disease. **The Journal of biological chemistry**, v. 284, n. 42, p. 29065–29076, 2009.

LEVEQUE, C.; MRAKIC SPOSTA, S.; THEUNISSEN, S.; GERMONPRÉ, P.; LAMBRECHTS, K.; VEZZOLI, A.; GUSSONI, M.; LEVENEZ, M.; LAFÈRE, P.; GUERRERO, F.; BALESTRA, C. Oxidative Stress Response Kinetics after 60 Minutes at Different Levels (10% or 15%) of Normobaric Hypoxia Exposure. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 12, p. 10188, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10299340/>. Acesso em: 29 jul. 2025.

LIANG, F. Q.; ALLEN, G.; EARNEST, D. Role of brain-derived neurotrophic factor in the circadian regulation of the suprachiasmatic pacemaker by light. **Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 8, p. 2978–2987, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10751450/>. Acesso em: 29 jul. 2025.

LOCKWOOD, C.; MUNN, Z.; PORRITT, K. Qualitative research synthesis: methodological

guidance for systematic reviewers utilizing meta-aggregation. **International journal of evidence-based healthcare**, v. 13, n. 3, p. 179–187, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26262565/>. Acesso em: 25 set. 2025.

LÖKK, J. The effects of mountain exercise in Parkinsonian persons - A preliminary study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 31, n. 1, p. 19–25, 2000.

MAIDAN, I.; BERNAD-ELAZARI, H.; GAZIT, E.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J. M.; MIRELMAN, A. Changes in oxygenated hemoglobin link freezing of gait to frontal activation in patients with Parkinson disease: an fNIRS study of transient motor-cognitive failures. **Journal of Neurology**, v. 262, n. 4, p. 899–908, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636682/>. Acesso em: 6 ago. 2025.

MAIDAN, Inbal; NIEUWHOF, F.; BERNAD-ELAZARI, H.; REELICK, M. F.; BLOEM, B. R.; GILADI, N.; DEUTSCH, J. E.; HAUSDORFF, J. M.; CLAASSEN, J. A. H.; MIRELMAN, A. The Role of the Frontal Lobe in Complex Walking among Patients with Parkinson's Disease and Healthy Older Adults: An fNIRS Study. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 30, n. 10, p. 963–971, 2016.

MAIDAN, I.; ROSENBERG-KATZ, K.; JACOB, Y.; GILADI, N.; DEUTSCH, J. E.; HAUSDORFF, J. M.; MIRELMAN, A. Altered brain activation in complex walking conditions in patients with Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 25, p. 91–96, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.01.025>.

MARTIN-BASTIDA, A.; WARD, R. J.; NEWBOULD, R.; PICCINI, P.; SHARP, D.; KABBA, C.; PATEL, M. C.; SPINO, M.; CONNELLY, J.; TRICTA, F.; CRICHTON, R. R.; DEXTER, D. T. Brain iron chelation by deferiprone in a phase 2 randomised double-blinded placebo controlled clinical trial in Parkinson's disease. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1398, 2017.

MAZZETTA, I.; ZAMPOGNA, A.; SUPPA, A.; GUMIERO, A.; PESSIONE, M.; IRRERA, F. Wearable sensors system for an improved analysis of freezing of gait in Parkinson's disease using electromyography and inertial signals. **Sensors**, v. 19, n. 4, 2019.

MERLETTI, R.; HERMENS, H.; KADEFORS, R. European community projects on surface electromyography. **Conference Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**, 2001.

MEUNIER, S.; POL, S.; HOUETO, J. L.; VIDAILHET, M. Abnormal reciprocal inhibition between antagonist muscles in Parkinson's disease. **Brain**, v. 123, n. 5, p. 1017–1026, 2000. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/brain/123.5.1017>. Acesso em: 28 set. 2025.

MILANOWSKI, J.; KOZERAWSKI, K.; FAŁECKA, W.; DUDEK, D.; LISEWSKA, B.; LISEWSKI, P.; NUSZKIEWICZ, J.; WESOŁOWSKI, R.; WOJTASIK, J.; MILAKIERZENKOWSKA, C.; SZEWCZYK-GOLEC, K. Changes in the Secretion of Melatonin and Selected Adipokines during the Progression of Parkinson's Disease—Preliminary Studies. **Metabolites**, v. 13, n. 5, p. 668, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10221412/>. Acesso em: 29 ago. 2025.

MILLET, G. P.; BROCHERIE, F.; GIRARD, O. Commentaries on Viewpoint: Time for a new metric for hypoxic dose? **Journal of Applied Physiology**, v. 121, n. 1, p. 356, 2016.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27451276/>. Acesso em: 30 jul. 2025.

MIRELMAN, A.; BONATO, P.; CAMICIOLO, R.; ELLIS, T. D.; GILADI, N.; HAMILTON, J. L.; HASS, C. J.; HAUSDORFF, J. M.; PELOSIN, E.; ALMEIDA, Q. J. Gait impairments in Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 7, p. 697–708, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975519/>. Acesso em: 23 set. 2025.

MITROSHINA, E. V.; SAVYUK, M. O.; PONIMASKIN, E.; VEDUNOVA, M. V. Hypoxia-Inducible Factor (HIF) in Ischemic Stroke and Neurodegenerative Disease. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 9, p. 703084, 2021.

MOCHIZUKI, H. Parkinson's disease and iron. **Journal of neural transmission**, v. 127, n. 2, p. 181–187, 2020.

MONTEIRO, E. P.; WILD, L. B.; MARTINEZ, F. G.; PAGNUSSAT, A. de S.; PEYRÉ-TARTARUGA, L. A. Aspectos biomecânicos da locomoção de pessoas com doença de Parkinson: revisão narrativa. **Revista Brasileira de Ciencias do Esporte**, v. 39, n. 4, p. 450–457, 2017.

MOOLA, S.; MUNN, Z.; TUFUNARU, C.; AROMATARIS, E.; SEARS, K.; SFETC, R.; CURRIE, M.; LISY, K.; QURESHI, R.; MATTIS, P.; MU, P.-F. Systematic reviews of Aetiology and risk. **JBIManual for Evidence Synthesis**, 2024. Disponível em: <https://jira-p-us.refined.site>. Acesso em: 25 set. 2025.

MUNN, Z.; BARKER, T. H.; MOOLA, S.; TUFANARU, C.; STERN, C.; MCARTHUR, A.; STEPHENSON, M.; AROMATARIS, E. Methodological quality of case series studies: An introduction to the JBI critical appraisal tool. **JBIManual for Evidence Synthesis**, 2019. Disponível em: https://journals.lww.com/jbisrir/fulltext/2020/10000/methodological_quality_of_case_series_studies__an.5.aspx. Acesso em: 25 set. 2025.

MUNN, Z.; PETERS, M. D. J.; STERN, C.; TUFANARU, C.; MCARTHUR, A.; AROMATARIS, E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **BMC medical research methodology**, v. 18, n. 1, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30453902/>. Acesso em: 25 set. 2025.

NADUTHOTA, R. M.; HONNEDEVASTHANA, A. A.; LENKA, A.; SAINI, J.; GEETHANATH, S.; BHARATH, R. D.; CHRISTOPHER, R.; YADAV, R.; GUPTA, A. K.; PAL, P. K. Association of freezing of gait with nigral iron accumulation in patients with Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 382, n. August, p. 61–65, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.09.033>.

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.

NÓBREGA-SOUSA, P.; GOBBI, L. T. B.; ORCIOLI-SILVA, D.; CONCEIÇÃO, N. R. da; BERETTA, V. S.; VITÓRIO, R. Prefrontal Cortex Activity During Walking: Effects of Aging and Associations With Gait and Executive Function. **Neurorehabilitation and Neural Repair**,

v. 34, n. 10, p. 915–924, 2020. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1545968320953824&hl=pt-BR&sa=T&oi=ucasa&ct=ufr&ei=yozUaOqhIYPXieoPvMPMmQw&scisig=AAZF9b_HU8a0D6xioV4IRdsgf6gV. Acesso em: 23 set. 2025.

OBESO, J. A.; RODRÍGUEZ-OROZ, M. C.; BENITEZ-TEMINO, B.; BLESÁ, F. J.; GURIDI, J.; MARIN, C.; RODRIGUEZ, M. Functional organization of the basal ganglia: Therapeutic implications for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 23, n. SUPPL. 3, p. 548–559, 2008.

OLANOW, C. W.; STOCCHI, F. Levodopa: A new look at an old friend. **Movement Disorders**, v. 33, n. 6, p. 859–866, 2018.

ONODERA, H.; OKABE, S.; KIKUCHI, Y.; TSUDA, T.; ITOYAMA, Y. Impaired chemosensitivity and perception of dyspnoea in Parkinson's disease. **Lancet**, v. 356, n. 9231, p. 739–740, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11085699/>. Acesso em: 23 set. 2025.

ORSET, C.; PARROT, S.; SAUVINET, V.; COTTET-EMARD, J. M.; BÉROD, A.; PEQUIGNOT, J. M.; DENOROY, L. Dopamine transporters are involved in the onset of hypoxia-induced dopamine efflux in striatum as revealed by in vivo microdialysis. **Neurochemistry International**, v. 46, n. 8, p. 623–633, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15863240/>. Acesso em: 25 set. 2025.

OZAKI, H.; WATANABE, S.; SUZUKI, H. Topographic EEG changes due to hypobaric hypoxia at simulated high altitude. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 94, n. 5, p. 349–356, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7774521/>. Acesso em: 23 set. 2025.

PINILLA, L. L.; UGUN-KLUSEK, A.; RUTELLA, S.; DE GIROLAMO, L. A. Hypoxia signaling in parkinson's disease: There is use in asking “what hif?” **Biology**, v. 10, n. 8, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439955/>. Acesso em: 24 ago. 2025.

POLACCHINI, A.; METELLI, G.; FRANCAVILLA, R.; BAJ, G.; FLOREAN, M.; MASCARETTI, L. G.; TONGIORGI, E. A method for reproducible measurements of serum BDNF: Comparison of the performance of six commercial assays. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 1–10, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep17989>. Acesso em: 24 ago. 2025.

PORTER, G. A.; O'CONNOR, J. C. Brain-derived neurotrophic factor and inflammation in depression: Pathogenic partners in crime?. **World Journal of Psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 77, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8783167/>. Acesso em: 29 jul. 2025.

POSTUMA, R. B.; BERTRAND, J. A.; MONTPLAISIR, J.; DESJARDINS, C.; VENDETTE, M.; RIOS ROMENETS, S.; PANISSET, M.; GAGNON, J. F. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: A prospective study. **Movement Disorders**, v. 27, n. 6, p. 720–726, 2012.

RANCHET, M.; HOANG, I.; CHEMINON, M.; DEROLLEPOT, R.; DEVOS, H.; PERREY, S.; LUAUTÉ, J.; DANAILA, T.; PAIRE-FICOUT, L. Changes in Prefrontal Cortical Activity During Walking and Cognitive Functions Among Patients With Parkinson's Disease. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 601686, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7758480/>. Acesso em: 6 ago. 2025.

REDWINE, L.; HAUGER, R. L.; GILLIN, J. C.; IRWIN, M. Effects of Sleep and Sleep Deprivation on Interleukin-6, Growth Hormone, Cortisol, and Melatonin Levels in Humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 10, p. 3597–3603, 2000. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.10.6871>. Acesso em: 29 jul. 2025.

RENASSIA, C.; PEYSSONNAUX, C. New insights into the links between hypoxia and iron homeostasis. **Current Opinion in Hematology**, v. 26, n. 3, p. 125–130, 2019.

RENNIE, L.; OPHEIM, A.; DIETRICH, E.; LÖFGREN, N.; FRANZÉN, E. Highly challenging balance and gait training for individuals with Parkinson's disease improves pace, rhythm and variability domains of gait - A secondary analysis from a randomized controlled trial. **Clinical rehabilitation**, v. 35, n. 2, p. 200–212, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32985265/>. Acesso em: 23 set. 2025.

RISSANEN, S. M.; KANKAANPÄÄ, M.; TARVAINEN, M. P.; NOVAK, V.; NOVAK, P.; HU, K.; MANOR, B.; AIRAKSINEN, O.; KARJALAINEN, P. A. Analysis of EMG and Acceleration Signals for Quantifying the Effects of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 58, n. 9, p. 10.1109/TBME.2011.2159380, 2011. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3873135/>. Acesso em: 23 set. 2025.

ROCHESTER, L.; BAKER, K.; NIEUWBOER, A.; BURN, D. Targeting dopa-sensitive and dopa-resistant gait dysfunction in Parkinson's disease: Selective responses to internal and external cues. **Movement Disorders**, v. 26, n. 3, p. 430–435, 2011.

ROCHESTER, L.; GALNA, B.; LORD, S.; BURN, D. The nature of dual-task interference during gait in incident Parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 265, p. 83–94, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508154/>. Acesso em: 23 set. 2025.

ROMANN, A. J.; DORNELLES, S.; MAINERI, N. de L.; RIEDER, C. R. de M.; OLCHIK, M. R. Cognitive assessment instruments in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 6, n. 1, p. 2–11, 2012.

ROZHKOV, V. P.; SOROKO, S. I.; TRIFONOV, M. I.; BEKSHAIEV, S. S.; BURYKH, E. A.; SERGEEVA, E. G. Cortical-subcortical interactions and the regulation of the functional state of the brain in acute hypoxia in humans. **Neuroscience and behavioral physiology**, v. 39, n. 5, p. 417–428, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19430971/>. Acesso em: 23 set. 2025.

RUPP, T.; JUBEAU, M.; WUYAM, B.; PERREY, S.; LEVY, P.; MILLET, G. Y.; VERGES, S. Time-dependent effect of acute hypoxia on corticospinal excitability in healthy humans. **Journal of neurophysiology**, v. 108, n. 5, p. 1270–1277, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22696539/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

RYBNIKOVA, E. A.; NALIVAEVA, N. N.; ZENKO, M. Y.; BARANOVA, K. A. Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, p. 941740, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9254677/>. Acesso em: 24 set. 2025.

SANT, C. R. de; OLIVEIRA, S. G. de; ROSA, E. L. da; JOICE SANDRI, M. D.; POSSER, S. R. Abordagem fisioterapêutica na doença de Parkinson. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 5, n. 1, p. 80–89, 2008.

SAUGY, J. J.; SCHMITT, L.; CEJUELA, R.; FAISS, R.; HAUSER, A.; WEHRLIN, J. P.; RUDAZ, B.; DELESSERT, A.; ROBINSON, N.; MILLET, G. P.; GARVICAN, L. A.; SHARPE, K.; GORE, C. J. New metric for the hypoxic stimulus, not for the response. **Journal of Applied Physiology**, v. 121, n. 1, p. 356, 2016. Disponível em: [/doi/pdf/10.1152/japplphysiol.00460.2016](https://doi/pdf/10.1152/japplphysiol.00460.2016). Acesso em: 25 set. 2025.

SCHAEFFER, E.; VATERRODT, T.; ZAUNBRECHER, L.; LIEPELT-SCARFONE, I.; EMMERT, K.; ROEBEN, B.; ELSHEHABI, M.; HANSEN, C.; BECKER, S.; NUSSBAUM, S.; BUSCH, J. H.; SYNOFZIK, M.; BERG, D.; MAETZLER, W. Effects of Levodopa on quality of sleep and nocturnal movements in Parkinson's Disease. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 7, p. 2506, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8216994/>. Acesso em: 30 jul. 2025.

SCHENKMAN, M.; WEI ZHU, C.; CUTSON, T. M.; WHETTEN-GOLDSTEIN, K. Longitudinal evaluation of economic and physical impact of Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 8, n. 1, p. 41–50, 2001.

SECCOMBE, L. M.; ELLYETT, K. M.; ROGERS, P. G.; FARAH, C. S.; VEITCH, E. M.; PETERS, M. J. Detrended fluctuation analysis of heart rate demonstrates autonomic dysfunction during progressive hypoxia in patients with Parkinson's Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, p. A5058, 2014. Disponível em: <https://researchers.mq.edu.au/en/publications/detrended-fluctuation-analysis-of-heart-rate-demonstrates-autonom>. Acesso em: 25 set. 2025.

SECCOMBE, L. M.; GIDDINGS, H. L.; ROGERS, P. G.; CORBETT, A. J.; HAYES, M. W.; PETERS, M. J.; VEITCH, E. M. Abnormal ventilatory control in Parkinson's disease-Further evidence for non-motor dysfunction. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 179, n. 2–3, p. 300–304, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21982817/>. Acesso em: 25 set. 2025.

SECCOMBE, L. M.; ROGERS, P. G.; HAYES, M. W.; FARAH, C. S.; VEITCH, E. M.; PETERS, M. J. Reduced hypoxic sympathetic response in mild Parkinson's disease: Further evidence of early autonomic dysfunction. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 19, n. 11, p. 1066–1068, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23891342/>. Acesso em: 23 set. 2025.

SEREBROVSKA, Zoya O; SEREBROVSKA, T. V; KHOLIN, V. A.; TUMANOVSKA, L. V; SHYSH, A. M.; PASHEVIN, D. A.; GONCHAROV, S. V; STROY, D.; GRIB, O. N.; SHATYLO, V. B.; BACHINSKAYA, N. Y.; EGOROV, E.; XI, L.; DOSENKO, V. E. Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Training Improves Cognitive Function and Decreases Circulating Biomarkers of Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive

Impairment: A Pilot Study. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 21, 2019.

SEREBROVSKAYA, T.; KARABAN, I.; MANKOVSKAYA, I.; BERNARDI, L.; PASSINO, C.; APPENZELLER, O. Hypoxic ventilatory responses and gas exchange in patients with Parkinson's disease. **Respiration; international review of thoracic diseases**, v. 65, n. 1, p. 28–33, 1998.

SETHI, K. Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease. **Movement disorders**, v. 23 Suppl 3, n. SUPPL. 3, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18781679/>. Acesso em: 25 set. 2025.

SHARIFI-BONAB, M. Parkinson's disease and intermittent hypoxia training: beneficial or harmful. **Movement disorders**, p. S86–S86, 2019. Disponível em: <https://www.ovid.com/journals/mdis/abstract/01445483-201910002-00202~parkinsons-disease-and-intermittent-hypoxia-training>. Acesso em: 25 set. 2025.

SHEN, Y.; YANG, Y. Q.; LIU, C.; YANG, J.; ZHANG, J. H.; JIN, J.; TAN, H.; YUAN, F. Z. Y.; KE, J. Bin; HE, C. Y.; ZHANG, L. P.; ZHANG, C.; YU, J.; HUANG, L. Association between physiological responses after exercise at low altitude and acute mountain sickness upon ascent is sex-dependent. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2020.

SHVARTSMAN, M.; KIKKERI, R.; SHANZER, A.; CABANTCHIK, Z. I. Non-transferrin-bound iron reaches mitochondria by a chelator-inaccessible mechanism: biological and clinical implications. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 293, n. 4, p. C1383–94, 2007.

SI, Q. Q.; YUAN, Y. S.; ZHI, Y.; TONG, Q.; ZHANG, L.; ZHANG, K. Plasma transferrin level correlates with the tremor-dominant phenotype of Parkinson's disease. **Neuroscience Letters**, v. 684, n. 300, p. 42–46, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.004>.

SIAN-HULSMANN, J.; RIEDERER, P.; MICHEL, T. M. Metabolic Dysfunction in Parkinson's Disease: Unraveling the Glucose–Lipid Connection. **Biomedicines**, v. 12, n. 12, p. 2841, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/12/2841>. Acesso em: 28 jul. 2025.

SIMIEMI, L.; GOBBI, L. T. B.; ORCIOLI-SILVA, D.; BERETTA, V. S.; SANTOS, P. C. R.; BAPTISTA, A. M.; BARBIERI, F. A. The variability of the steps preceding obstacle avoidance (approach phase) is dependent on the height of the obstacle in people with Parkinson's disease. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, p. 1–15, 2017.

SOO, J.; GIRARD, O.; IHSAN, M.; FAIRCHILD, T. The Use of the SpO2 to FiO2 Ratio to Individualize the Hypoxic Dose in Sport Science, Exercise, and Health Settings. **Frontiers in physiology**, v. 11, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33329021/>. Acesso em: 25 set. 2025.

SPEELMAN, A. D.; VAN DE WARRENBURG, B. P.; VAN NIMWEGEN, M.; PETZINGER, G. M.; MUNNEKE, M.; BLOEM, B. R. How might physical activity benefit patients with Parkinson disease?. **Nature Reviews Neurology**, v. 7, n. 9, p. 528–534, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2011.107>.

STAVITSKY, K.; SAURMAN, J. L.; MCNAMARA, P.; CRONIN-GOLOMB, A. Sleep in Parkinson's Disease: A Comparison of Actigraphy and Subjective Measures. **Parkinsonism & related disorders**, v. 16, n. 4, p. 280, 2010. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2859113/>. Acesso em: 1 nov. 2025.

STOCKWELL, B. R.; FRIEDMANN ANGELI, J. P.; BAYIR, H.; BUSH, A. I.; CONRAD, M.; DIXON, S. J.; FULDA, S.; GASCÓN, S.; HATZIOS, S. K.; KAGAN, V. E.; NOEL, K.; JIANG, X.; LINKERMANN, A.; MURPHY, M. E.; OVERHOLTZER, M.; OYAGI, A.; PAGNUSSAT, G. C.; PARK, J.; RAN, Q.; ROSENFELD, C. S.; SALNIKOW, K.; TANG, D.; TORTI, F. M.; TORTI, S. V.; TOYOKUNI, S.; WOERPEL, K. A.; ZHANG, D. D. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. **Cell**, v. 171, n. 2, p. 273–285, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286741731070X?via%3Dihub>. Acesso em: 29 jul. 2025.

STUART, S.; VITORIO, R.; MORRIS, R.; MARTINI, D. N.; FINO, P. C.; MANCINI, M. Cortical activity during walking and balance tasks in older adults and in people with Parkinson's disease: A structured review. **Maturitas**, v. 113, n. April, p. 53–72, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.04.011>.

SUBRAMANIAN, I. Complementary and Alternative Medicine and Exercise in Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. 1. ed: **Elsevier** Inc., 2017.v. 134. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2017.05.037>.

SUNVISSON, H.; EKMAN, S. L. Environmental influences on the experiences of people with Parkinson's disease. **Nursing Inquiry**, v. 8, n. 1, p. 41–50, 2001.

SUNVISSON, H.; LÖKK, J.; ERICSON, K.; WINBLAD, B.; EKMAN, S. L. Changes in motor performance in persons with Parkinson's disease after exercise in a mountain area. 1997.

TAKAKUSAKI, K. Neurophysiology of gait: From the spinal cord to the frontal lobe. **Movement Disorders**, v. 28, n. 11, p. 1483–1491, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24132836/>. Acesso em: 6 ago. 2025.

TAN, A. Q.; SOHN, W. J.; NAIDU, A.; TRUMBOWER, R. D. Daily acute intermittent hypoxia combined with walking practice enhances walking performance but not intralimb motor coordination in persons with chronic incomplete spinal cord injury. **Experimental Neurology**, v. 340, p. 113669, 2021.

TAN, A. Q.; SOHN, W. J.; NAIDU, A.; TRUMBOWER, R. D.; HOSPITAL, R. Daily acute intermittent hypoxia combined with walking practice enhances walking performance but not intralimb motor coordination in persons with chronic incomplete spinal cord injury. **Experimental Neurology**, p. 1–24, 2022.

TRICCO, A. C.; LILLIE, E.; ZARIN, W.; O'BRIEN, K. K.; COLQUHOUN, H.; LEVAC, D.; MOHER, D.; PETERS, M. D. J.; HORSLEY, T.; WEEKS, L.; HEMPEL, S.; AKL, E. A.; CHANG, C.; MCGOWAN, J.; STEWART, L.; HARTLING, L.; ALDCROFT, A.; WILSON, M. G.; GARRITTY, C.; LEWIN, S.; GODFREY, C. M.; MACDONALD, M. T.; LANGLOIS, E. V.; SOARES-WEISER, K.; MORIARTY, J.; CLIFFORD, T.; TUNÇALP, Ö.; STRAUS, S. E. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation.

Annals of internal medicine, v. 169, n. 7, p. 467–473, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178033/>. Acesso em: 25 set. 2025.

TRUMBOWER, R. D.; HAYES, H. B.; MITCHELL, G. S.; WOLF, S. L.; STAHL, V. A. Effects of acute intermittent hypoxia on hand use after spinal cord trauma: A preliminary study. **Neurology**, v. 89, n. 18, p. 1904–1907, 2017.

TURNER, R.; RASMUSSEN, P.; GATTERER, H.; TREMBLAY, J. C.; ROCHE, J.; STRAPAZZON, G.; ROVERI, G.; LAWLEY, J.; SIEBENMANN, C. Cerebral blood flow regulation in hypobaric hypoxia: role of haemoconcentration. **The Journal of physiology**, v. 602, n. 21, p. 5643–5657, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38687185/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

TWOROGGER, S. S.; DAVIS, S.; VITIELLO, M. V.; LENTZ, M. J.; MCTIERNAN, A. Factors associated with objective (actigraphic) and subjective sleep quality in young adult women. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 59, n. 1, p. 11–19, 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022399905000851?via%3Dihub>. Acesso em: 4 ago. 2025.

TYSNES, O. B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 124, n. 8, p. 901–905, 2017.

VGONTZAS, A. N.; BIXLER, E. O.; LIN, H. M.; PROLO, P.; TRAKADA, G.; CHROUSOS, G. P. IL-6 and its circadian secretion in humans. **NeuroImmunoModulation**, v. 12, n. 3, p. 131–140, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15905620/>. Acesso em: 1 ago. 2025.

VGONTZAS, A. N.; PAPANICOLAOU, D. A.; BIXLER, E. O.; LOTSIKAS, A.; ZACHMAN, K.; KALES, A.; PROLO, P.; WONG, M. L.; LICINIO, J.; GOLD, P. W.; HERMIDA, R. C.; MASTORAKOS, G.; CHROUSOS, G. P. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, n. 8, p. 2603–2607, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10443646/>. Acesso em: 29 jul. 2025.

VILA-CHÃ, N.; CAVACO, S.; MENDES, A.; GONÇALVES, A.; MOREIRA, I.; FERNANDES, J.; DAMÁSIO, J.; AZEVEDO, L. F.; CASTRO-LOPES, J. Sleep disturbances in parkinson's disease are associated with central parkinsonian pain. **Journal of Pain Research**, v. 12, p. 2137–2144, 2019.

VITÓRIO, R.; PIERUCCINI-FARIA, F.; STELLA, F.; GOBBI, S.; GOBBI, L. T. B. Effects of obstacle height on obstacle crossing in mild Parkinson's disease. **Gait and Posture**, v. 31, n. 1, p. 143–146, 2010.

VITORIO, R.; STUART, S.; MANCINI, M. Executive Control of Walking in People With Parkinson's Disease With Freezing of Gait. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 34, n. 12, p. 1138–1149, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33155506/>. Acesso em: 23 set. 2025.

WANG, J. Y.; ZHUANG, Q. Q.; ZHU, L. B.; ZHU, H.; LI, T.; LI, R.; CHEN, S. F.; HUANG, C. P.; ZHANG, X.; ZHU, J. H. Meta-analysis of brain iron levels of Parkinson's disease patients determined by postmortem and MRI measurements. **Scientific Reports**, v. 6, n.

November, p. 1–13, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/srep36669>.

WARD, R. J.; DEXTER, D. T.; CRICHTON, R. R. Neurodegenerative diseases and therapeutic strategies using iron chelators. **Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)**, v. 31, p. 267–273, 2015.

WEI, Z.; CHEN, Y.; UPENDER, R. P. Adipokines in Sleep Disturbance and Metabolic Dysfunction: Insights from Network Analysis. **Clocks and Sleep**, v. 4, n. 3, p. 321–331, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9326621/>. Acesso em: 29 ago. 2025.

WINOGRODZKA, A.; WAGENAAR, R. C.; BOOIJ, J.; WOLTERS, E. C. Rigidity and bradykinesia reduce interlimb coordination in Parkinsonian gait. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 86, n. 2, p. 183–189, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15706541/>. Acesso em: 24 set. 2025.

WONG, P. L.; CHENG, S. J.; YANG, Y. R.; WANG, R. Y. Effects of Dual Task Training on Dual Task Gait Performance and Cognitive Function in Individuals With Parkinson Disease: A Meta-analysis and Meta-regression. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 104, n. 6, p. 950–964, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36574531/>. Acesso em: 24 set. 2025.

XI, L.; SEREBROVSKAYA, T. Intermittent hypoxia: From molecular mechanisms to clinical applications. 2009.

XU, W.; ZHI, Y.; YUAN, Y.; ZHANG, B.; SHEN, Y.; ZHANG, H.; ZHANG, K.; XU, Y. Correlations between abnormal iron metabolism and non-motor symptoms in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 125, n. 7, p. 1027–1032, 2018.

ZHANG, Y.; REN, R.; SANFORD, L. D.; YANG, L.; ZHOU, J.; TAN, L.; LI, T.; ZHANG, J.; WING, Y. K.; SHI, J.; LU, L.; TANG, X. Sleep in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. **Sleep Medicine Reviews**, v. 51, p. 101281, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079220300241?via%3Dihub>. Acesso em: 30 jul. 2025.

ZHANG, Z.; YAN, J.; CHANG, Y.; SHIDU YAN, S.; SHI, H. Hypoxia Inducible Factor-1 as a Target for Neurodegenerative Diseases. **Current Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 28, p. 4335–4343, 2011.

ZIELINSKI, M. R.; MCKENNA, J. T.; MCCARLEY, R. W. Functions and mechanisms of sleep. **AIMS Neuroscience**, v. 3, n. 1, p. 67–104, 2016.

ANEXOS

Anexo 1: Aprovação do Comitê de Ética

UNESP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS CAMPUS BAURU -
JÚLIO DE MESQUITA FILHO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: HIPÓXIA INTERMITENTE NA DOENÇA DE PARKINSON: EFEITO AGUDO NA LOCOMOÇÃO, NA QUALIDADE DO SONO E NOS BIOMARCADORES

Pesquisador: Fabio Augusto Barbieri

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63572622.7.0000.5398

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.717.311

Apresentação do Projeto:

Como informado pelo pesquisador responsável no Projeto de Pesquisa e Documento de Informações Básicas, gerado por meio dos dados fornecidos no ato do preenchimento da Plataforma Brasil: "A doença de Parkinson (DP) é caracterizada por disfunções motoras, como a marcha, e não motoras, como o sono e metabolismo, que impactam a qualidade de vida. Desta forma, determinar intervenções que otimizem o tratamento da DP é essencial para amenizar os efeitos destas disfunções e a progressão da doença. Entretanto, lacunas importantes são observadas na literatura relacionadas a intervenções eficientes que não tenham efeitos colaterais, como ocorre no tratamento medicamentoso. A hipóxia normobárica intermitente (HI), apesar de pouco estudada na DP, tem ganhado visibilidade nos últimos anos, revelando melhora na sensibilidade sistêmica e nos sintomas motores e não motores. Esta intervenção tem revelado efeitos positivos na homeostase do ferro e função mitocondrial, as quais são essenciais para a sobrevivência neural, podendo ser uma

estratégia promissora para melhorar a marcha, o sono e o metabolismo de pessoas com DP. Entretanto, ela necessita de mais testes experimentais. Sendo assim, o objetivo deste projeto de pesquisa é investigar as adaptações agudas induzidas pela HI na marcha, na qualidade do sono e nos biomarcadores sanguíneos em pessoas com DP. Dois estudos serão realizados: i) revisão sistemática: o corpo de conhecimento sobre as respostas

induzidas pela exposição a hipóxia em pessoas com DP será revisado; ii) estudo experimental:

Endereço: Av. Eng. Luiz Edmundo Carrijo Coube, nº 14-01

Bairro: CENTRO

CEP: 17.033-360

UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3103-9400

Fax: (14)3103-9400

E-mail: cepesquisa.fc@unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS CAMPUS BAURU -
JÚLIO DE MESQUITA FILHO



Continuação do Parecer: 5.717.311

peessoas com DP e neurologicamente sadias realizarão duas condições de disponibilidade de oxigênio: HI - a concentração de oxigênio irá alternar: 5min em hipóxia e 5min em normóxia; e normóxia - não haverá alteração na concentração de oxigênio (total de 35min em ambas as condições). A marcha (parâmetros cinemáticos e musculares), a qualidade do sono (através do actígrafo e questionários) e os biomarcadores sanguíneos (concentração de BDNF, IL-6 e ferro) serão avaliados antes, imediatamente após e 24 h após as condições. Com isso, esperamos contribuir significativamente para aplicação da HI em programas de reabilitação para pessoas com DP”.

Objetivo da Pesquisa:

Como informado pelo pesquisador responsável no Projeto de Pesquisa e Documento de Informações Básicas, gerado por meio dos dados fornecidos no ato do preenchimento da Plataforma Brasil: “Objetivo Primário: O objetivo geral deste projeto de pesquisa é investigar as adaptações agudas induzidas pela HI na marcha, na qualidade do sono e nos

biomarcadores sanguíneos em pessoas com DP, e revisar a literatura sobre os efeitos da hipóxia na DP. Objetivo Secundário: Revisar sistematicamente o corpo de conhecimento sobre as respostas induzidas pela exposição a hipóxia em pessoas com DP; E investigar os efeitos agudos (imediatamente e após 24 h da exposição) da HI aplicada de maneira isolada em pessoas com DP sobre: i) marcha: parâmetros espaço-temporais (e.g., comprimento, largura e duração do passo) e atividade muscular do membro inferior, ii) sono: variáveis quantitativas (e.g., hora que deitou, hora que levantou, tempo total na cama, tempo total de sono, latência do sono, eficiência do sono) e qualitativas (e.g., através da escala de Likert (JULIFF et al., 2018)), e iii) biomarcadores sanguíneos (e.g., concentração de BDNF, IL-6 e ferro)”.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como informado pelo pesquisador responsável no Projeto de Pesquisa e Documento de Informações Básicas, gerado por meio dos dados fornecidos no ato do preenchimento da Plataforma Brasil: “Riscos: Os riscos associados a este estudo são mínimos. O que pode vir a acontecer: cansaço ou desconforto decorrente da exposição a Hipóxia Intermitente, risco de tropeçar durante as atividades do andar. Porém para esses riscos ficarem ainda menores, os pesquisadores estarão observando e auxiliando os participantes a todo o momento durante as atividades. Benefícios: Este estudo poderá trazer benefícios a longo prazo na redução dos sintomas motores (como andar) e não motores (sono e biomarcadores sanguíneos) e te ajudará a realizar as tarefas funcionais do dia-a-dia com maior facilidade”.

Endereço: Av. Eng. Luiz Edmundo Carrijo Coube, nº 14-01

Bairro: CENTRO

CEP: 17.033-360

UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3103-9400

Fax: (14)3103-9400

E-mail: cepesquisa.fc@unesp.br

**UNESP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS CAMPUS BAURU -
JÚLIO DE MESQUITA FILHO**



Continuação do Parecer: 5.717.311

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa se mostra relevante social e cientificamente, além de apresentada por meio do projeto de forma coerente em relação aos aspectos éticos, ou seja, em conformidade com as resoluções vigentes, a saber: 466/12 e 510/16, do CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado e respeitando as orientações das resoluções vigentes do CNS, a saber: 466/12 e 510/16.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto considerado "aprovado" por estar em conformidade com os parâmetros legais, metodológicos e éticos analisados pelo colegiado deste CEP - Comitê de Ética em Pesquisa.

Lembramos que é dever do pesquisador responsável, ao término da pesquisa e conforme o cronograma informado à Plataforma Brasil, apresentar o relatório final da mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2005320.pdf	25/08/2022 15:30:15		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	25/08/2022 15:06:33	Fabio Augusto Barbieri	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	24/08/2022 15:11:50	Fabio Augusto Barbieri	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	23/08/2022 18:26:11	Fabio Augusto Barbieri	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado.pdf	23/08/2022 18:22:39	Fabio Augusto Barbieri	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Av. Eng. Luiz Edmundo Carrijo Coube, nº 14-01

Bairro: CENTRO

CEP: 17.033-360

UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3103-9400

Fax: (14)3103-9400

E-mail: cepesquisa.fc@unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS CAMPUS BAURU -
JÚLIO DE MESQUITA FILHO



Continuação do Parecer: 5.717.311

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BAURU, 24 de Outubro de 2022

Assinado por:
Mário Lázaro Camargo
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Eng. Luiz Edmundo Carrijo Coube, nº 14-01

Bairro: CENTRO

CEP: 17.033-360

UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3103-9400

Fax: (14)3103-9400

E-mail: cepsquisa.fc@unesp.br

Anexo 2: Supplementary file related to the article: “Acute and cumulative effects of hypoxia exposure in people with Parkinson’s disease: A scoping review and evidence map”

We evaluated the methodological quality using checklists proposed by Joanna Briggs Institute – JBI, in accordance with the experimental design applied in each included study.

CASE CONTROL STUDIES

1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?

Study	Answer	Comment
Serebrovskaya et al (1998)	No	The groups presented different characteristics (young, old and PD patients). Servicemen composed the young group.
Kolesnikova et al (1999)	No	The groups had distinct characteristics, including young individuals, older participants, and Parkinson's disease patients. The Parkinson's disease groups differed in age by 5 years. There was no mention of participants' gender.
Onodera et al (2000)	No	The mean age of the groups differs by 11 years.
Seccombe et al (2013)	No	The mean age of the groups differs by 11 years.

2. Were cases and controls matched appropriately?

Study	Answer	Comment
Serebrovskaya et al (1998)	No	The common inclusion criteria for the groups were not provided.
Kolesnikova et al (1999)	No	The common inclusion criteria for the groups were not provided.
Onodera et al (2000)	Unclear	The inclusion criteria were described, but their application in both groups is unclear.
Seccombe et al (2013)	No	The inclusion criteria for the control group was not reported.

3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?

Study	Answer	Comment
Serebrovskaya et al (1998)	Yes	The use of UPDRS and medication were described.
Kolesnikova et al (1999)	No	Although the medication was mentioned, no method for the diagnosis or severity of the disease were described.
Onodera et al (2000)	Yes	The diagnosis was described.
Seccombe et al (2013)	Yes	The diagnosis and medications were described.

4. Was exposure measured (delivered) in a standard, valid and reliable way?

Study	Answer	Comment
Serebrovskaya et al (1998)	Yes	The isocapnic rebreathing was well described.
Kolesnikova et al (1999)	No	The isocapnic rebreathing was well described, but the minimal interval between the three daily stimuli was not reported.
Onodera et al (2000)	Yes	Although the volume of exposure was not reported, authors applied the isocapnic rebreathing until target saturations.
Seccombe et al (2013)	No	The type of exposure, hypoxia severity and the volume of exposure were not reported.

5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?

Study	Answer	Comment
Serebrovskaya et al (1998)	Yes	The end-tidal O ₂ reached during hypoxia was measured.
Kolesnikova et al (1999)	No	The severity of hypoxia was not measured during the daily stimuli. Only the HVR was demonstrated, limiting the interpretation of hypoxia severity during the assessments.
Onodera et al (2000)	Yes	The SaO ₂ was monitored.
Seccombe et al (2013)	Yes	The SaO ₂ was estimated.

6. Were confounding factors identified?

Study	Answer	Comment
Serebrovskaya et al (1998)	No	Lung function was compared to normal age standards, but the inclusion of servicemen as young group (i.e., higher fitness level) and the age differences between older groups may represents confounding factors.
Kolesnikova et al (1999)	No	Lung function or inclusion criteria was not reported.
Onodera et al (2000)	No	Lung function was compared between groups (values not demonstrated) and smokers were excluded, but the mean age differs between groups.
Seccombe et al (2013)	No	Lung function was compared between groups (values not demonstrated) and smokers were excluded, but the mean age differs between groups and the time between medication administration and measurements was not reported.

7. Were strategies to deal with confounding factors stated?

Study	Answer	Comment
Serebrovskaya et al (1998)	No	No adjustments were performed or discussed.
Kolesnikova et al (1999)	No	No adjustments were performed or discussed.
Onodera et al (2000)	No	No adjustments were performed or discussed.
Seccombe et al (2013)	No	No adjustments were performed or discussed.

8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?

Study	Answer	Comment
Serebrovskaya et al (1998)	Yes	The hypoxia responses were measured appropriately.
Kolesnikova et al (1999)	Yes	The hypoxia responses were measured appropriately.
Onodera et al (2000)	Yes	The hypoxia responses were measured appropriately.
Seccombe et al (2013)	Yes	The hypoxia responses were measured appropriately.

9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?

Study	Answer	Comment
Serebrovskaya et al (1998)	Yes	The expected responses were observed.
Kolesnikova et al (1999)	Yes	The expected responses were observed.
Onodera et al (2000)	Yes	The expected responses were observed.
Seccombe et al (2013)	Unclear	The volume of exposure was not reported.

10. Was appropriate statistical analysis used?

Study	Answer	Comment
Serebrovskaya et al (1998)	No	The ANOVA two-way should be used, accompanied by effect size values.
Kolesnikova et al (1999)	No	The ANOVA two-way should be used, accompanied by effect size values.
Onodera et al (2000)	Yes	The statistical analysis was appropriate.
Seccombe et al (2013)	Unclear	No description of the statistical analysis was reported.

CASE SERIES STUDIES

1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (1997)	No	The inclusion/exclusion criteria were not reported.
Lokk et al (2000)	Yes	The inclusion/exclusion criteria were reported.
Seccombe (2011)	Yes	The inclusion/exclusion criteria were reported.

2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (1997)	Yes	The UPDRS and HY were used.
Lokk et al (2000)	Yes	The HY was used.

Seccombe (2011)	Yes	The UPDRS and HY were used.
-----------------	-----	-----------------------------

3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (1997)	Yes	A geriatrician identified the condition.
Lokk et al (2000)	Yes	A neurologist identified the condition.
Seccombe (2011)	Unclear	Not reported.

4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (1997)	Yes	The participants were included throughout three years.
Lokk et al (2000)	No	A single recruitment was performed.
Seccombe (2011)	No	A single recruitment was performed.

5. Did the case series have complete inclusion of participants?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (1997)	Unclear	The total range of the invitations was not reported.
Lokk et al (2000)	Unclear	The total range of the invitations was not reported.
Seccombe (2011)	Unclear	The range of hospital-based PD clinic was not reported.

6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (1997)	Yes	The participants were well described.
Lokk et al (2000)	Yes	The participants were well described.
Seccombe (2011)	Yes	The participants were well described.

7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (1997)	Yes	The participants were well described.
Lokk et al (2000)	Yes	The participants were well described.
Seccombe (2011)	Yes	The participants were well described.

8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (1997)	No	The hypoxia severity was not reported. In addition, it is not clear the time of follow-up (3 or 6 months)
Lokk et al (2000)	No	The follow-up was described, but the hypoxia severity was not reported.
Seccombe (2011)	Yes	The responses to hypoxia were presented.

9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (1997)	Yes	The demographic information was provided.
Lokk et al (2000)	Yes	The demographic information was provided.
Seccombe (2011)	Yes	The demographic information was provided.

10. Was statistical analysis appropriate?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (1997)	No	No description of the statistical analysis was reported.
Lokk et al (2000)	Yes	The statistical analysis is appropriate.
Seccombe (2011)	NA	The values observed after hypoxia exposure were compared with normative data.

QUALITATIVE STUDIES

1. Is there congruity between the stated philosophical perspective and the research methodology?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (2001)	Yes	There is a congruity.

2. Is there congruity between the research methodology and the research question or objectives?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (2001)	Yes	There is a congruity.

3. Is there congruity between the research methodology and the methods used to collect data?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (2001)	Yes	There is a congruity.

4. Is there congruity between the research methodology and the representation and analysis of data?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (2001)	Yes	There is a congruity.

5. Is there congruity between the research methodology and the interpretation of results?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (2001)	Yes	There is a congruity.

6. Is there a statement locating the researcher culturally or theoretically?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (2001)	No	This statement was not reported.

7. Is the influence of the researcher on the research, and vice- versa, addressed?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (2001)	Yes	There is a statement.

8. Are participants, and their voices, adequately represented?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (2001)	Yes	The participants were represented adequately.

9. Is the research ethical according to current criteria or, for recent studies, and is there evidence of ethical approval by an appropriate body?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (2001)	No	The ethical approval was not reported.

10. Do the conclusions drawn in the research report flow from the analysis, or interpretation, of

the data?

Study	Answer	Comment
Sunvisson et al. (2001)	Yes	The conclusions were related to the analysis and interpretations.

Anexo 3: Scoping review and evidence map published in Parkinsonism and Related Disorders

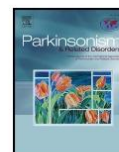
Parkinsonism and Related Disorders 118 (2024) 105885



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis



Review article

Acute and cumulative effects of hypoxia exposure in people with Parkinson's disease: A scoping review and evidence map

Carlos A. Kalva-Filho^{a,*}, Murilo Henrique Faria^a, Marcelo Papoti^b, Fabio Augusto Barbieri^a

^a Human Movement Research Laboratory (MOVI-LAB), Department of Physical Education, School of Sciences, São Paulo State University (UNESP), Bauru, SP, Brazil

^b School of Physical Education and Sport of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Experimental therapeutics
HIF-1 α
Complementary treatment
Hypoxic
Evidence map

ABSTRACT

Hypoxia exposure may promote neuroprotection for people with Parkinson's disease (PwPD). However, to implement hypoxia in practical settings and direct future research, it is necessary to organize the current knowledge about hypoxia responses/effects in PwPD. Thus, the present scoping review elucidates the evidence about hypoxia exposure applied to PwPD. Following the PRISMA Extension for Scoping Reviews, papers were searched in PubMed/NCBI, Web of Science, and Scopus (descriptors: Parkinson and hypoxia, mountain, or altitude). We included original articles published in English until August 12, 2023. Eight studies enrolled participants with early to moderate stages of disease. Acute responses demonstrated that PwPD exposed to normobaric hypoxia presented lower hypoxia ventilatory responses (HVR), perceptions of dyspnea, and sympathetic activations. Cumulative exposure to hypobaric hypoxia (living high; 7 days; altitude not reported) induced positive effects on motor symptoms (hypokinesia) and perceptions of PwPD (quality of life and living with illness). Normobaric hypoxia (isocapnic rebreath, 14 days, three times/day of 5–7 min at 8–10 % of O₂) improved HVR. The included studies reported no harmful effects. Although these results demonstrate the effectiveness and safety of hypoxia exposure applied to PwPD, we also discuss the methodological limitations of the selected experimental design (no randomized controlled trials), the characterization of the hypoxia doses, and the range of symptoms investigated. Thus, despite the safety of both normobaric hypoxia and hypobaric hypoxia for early to moderate levels of disease, the current literature is still incipient, limiting the use of hypoxia exposure in practical settings.

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is characterized by a reduction in dopamine availability in different brain structures (e.g., substantia nigra) due to the death of dopamine-producing cells. Although the molecular mechanism is not well understood, the accumulation of α -synuclein proteins appears as a hallmark of PD [1–3]. Dopamine-based pharmacological treatments are used to alleviate PD symptoms and improve functionality [4,5]. However, pharmacological treatments present some limitations, such as i) the symptomatic periods (OFF-state) are still present, ii) some motor (e.g., balance) and non-motor (e.g., dementia or mood disturbances) symptoms present limited responses [6], and iii) long-term treatment may induce dyskinesia [5]. In addition, the focus of pharmacological treatment is on symptoms, promoting no neuroprotection [7]. Thus, complementary strategies should be investigated [8,9].

A potential complementary strategy is the stabilization of hypoxia-

inducible factor-1 (HIF-1 α), which is a protein that controls the cellular responses to oxygen availability [1,10–12]. As previously reported, HIF-1 α may be stabilized at the cellular level using specific drugs [11,12], promoting several transcriptional responses. Studies demonstrated i) increases in transport/uptake of glucose, erythropoiesis, and angiogenesis [1,10,11,13], ii) prevention of iron accumulation [11], which is related to α -synuclein aggregation and vulnerability of the dopaminergic neurons [14], and iii) augmentation of the dopamine release, increasing the neuron function [15,16]. Together, all these responses provide a rationale that explains the positive effects of HIF-1 α stabilization for PD treatment, as extensively reviewed elsewhere [1,3,10–12,17]. However, HIF-1 α stabilizers are not included in current therapies [5], indicating that more research is necessary to implement their use for treatment of people with PD (PwPD).

As an alternative, hypoxia exposure – a non-pharmacological and natural approach – also stabilizes HIF-1 α and may be included as a

* Corresponding author. Av. Eng. Luís Edmundo Carrijo Coube, 2085, Bauru, São Paulo, 7033-360, Brazil.
E-mail address: kalvafilho@yahoo.com.br (C.A. Kalva-Filho).

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105885>

Received 2 May 2023; Received in revised form 29 September 2023; Accepted 1 October 2023

Available online 13 October 2023

1353-8020/© 2023 Elsevier Ltd. All rights reserved.

complementary strategy in PD treatment. Severe and/or prolonged hypoxia exposure increases the release of reactive oxygen species and cellular acidification, which facilitate α -synuclein aggregation and, consequently, was proposed as an important factor for PD pathogenesis [3]. Therefore, severe or chronic hypoxia exposure, as occurs at very high altitudes or in pathological states, may be harmful to the brain [1, 7]. Differently, when mild or moderate hypoxia is administered using an intermittent approach (i.e., alternating short cycles of hypoxia-normoxia/hyperoxia), the stabilization of HIF-1 α occurs without deleterious effects. This stabilization is accompanied by the activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), which triggers adaptations related to neuronal antioxidant capacity [1]. Additionally, intermittent hypoxia exposure increases the production of nitric oxide (NO), thereby improving blood vessel function [1]. In this context, moderate hypoxia may promote neuroprotection through all the aforementioned adaptations and increase tolerance to more severe hypoxia events (for discussion see Bartscher, Mallet, Bartscher and Millet [1]). This phenomenon is recognized as hypoxic conditioning [1, 3,18], which was satisfactorily applied during the treatment of several neurodegenerative diseases [10,19,20], and indicated as a promising therapeutic approach in PD [3]. Indeed, a representative research group proposed ongoing clinical trials – funded by expressive agencies (e.g., The Michael J. Fox Foundation) and, more recently, different protocols to investigate hypoxia therapy in PD [18], evidencing this as a “hot topic” in PD management. Nevertheless, the beneficial responses (i.e., neuroprotection) of hypoxia depend on the hypoxia dose [1,3,12,21].

The hypoxia dose can be determined using several parameters [1,3, 21] and different approaches [22,23]. First, the hypoxia regimen may be induced by increases in altitude (i.e., hypobaric hypoxia; HH) or through a decrease in the fraction of inspired oxygen (i.e., normobaric hypoxia; NH). Second, the hypoxia dose is also determined by the severity of the oxygen restriction, the imposed exposure (persistent or intermittent), and the volume of exposure (length of exposure or number of hypoxia/reoxidation cycles, number of sessions per day, frequency per week, and total length of the intervention). Thus, to avoid negative responses, the hypoxia dose of each session should be carefully prescribed, to allow the hypoxia conditioning effect [1,3,18].

Despite the growing number of preclinical designs (see recent reviews [1,3,7,10,11]) and the proposals for new protocols [18], discussions about hypoxia exposure in PwPD are scarce. To introduce hypoxia exposure as a complementary strategy during PD treatment, health professionals need to know i) how the research is conducted and what possible literature gaps there are about the issue, ii) the acute responses observed in PwPD to lower oxygen availability, and iii) the effectiveness of hypoxia exposure to alleviate PD symptoms. Besides the evidence-based practice, addressing these issues also represents the state-of-the-art in hypoxia applied to PwPD, which should be considered for further studies. However, the existing knowledge is not organized. Although the picture emerging from the systematically not yet reviewed studies is that hypoxia therapy is beneficial, there is no consensus on its applicability (e.g., hypoxia dose) and effects on the motor and non-motor symptoms of PwPD. Thus, the present scoping review elucidates the evidence about hypoxia exposure applied to PwPD and clarifies the literature gaps, demonstrating the evidence map of this issue [24].

2. Methods

2.1. Search strategy

Our objectives characterize the current manuscript as a scoping review [25], which followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for scoping reviews (PRISMA-ScR) statement [26]. The research question was developed using the PCC mnemonic (Population: PwPD; Concept: hypoxia; Context: outcomes related to responses/effects of any regimen of hypoxia exposure).

The search strategy was performed in PubMed/NCBI (National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine), Institute for Scientific Information (ISI) Web of Science, and Elsevier's Scopus. The descriptors “Parkinson” AND “Hypoxia OR Mountain OR Altitude” were used for the searches. In addition, study references were examined to identify additional studies. The software EndNote X7 (Thomson Reuters©, New York, NY, USA) was used for reference management, duplication, and screening stages.

2.2. Selection criteria

The inclusion criteria were: (1) original articles published in the English language, (2) abstract available for screening, (3) participants diagnosed with PD (male or female), (4) published in a peer-reviewed scientific journal up to August 12, 2023, (5) experimental design with hypoxia exposure (any regimen), and (6) outcome measurements including motor and/or non-motor symptoms of PD. The exclusion criteria encompassed studies using (1) pre-clinical models (e.g., animals or cell culture), (2) therapeutic strategies that do not include hypoxia exposure, (3) studies investigating mixed samples of people with different neurodegenerative diseases, (4) investigations about the hypoxia induced by pathological conditions (e.g., stroke, hypoxic-ischemic injury, obstructive sleep apnea, or chronic obstructive pulmonary disease), (5) abstracts published in conferences, (6) review articles or book chapters, and (7) hypoxia induced at local level (e.g., vascular occlusion). Articles without the descriptors cited above in the title, abstract, and/or keywords were excluded.

2.3. Eligibility and methodological quality

The type of publication and preclinical models were filtered during the first stage of the screening using reference management software. Two evaluators (MHF, CAKF) examined the titles, abstracts, and keywords in the second stage of the screening. The examination was independent between evaluators, and any case of disagreement was resolved by consensus or by a third reviewer (FAB). The same procedures were applied in the third screening stage for the full texts. During the second and third stages the evaluators screened the publications on PCC mnemonic to improve inter-rater reliability [26].

The methodological quality was assessed by two independent authors (MHF, CAKF) and any cases of disagreement were resolved by consensus or by a third reviewer (FAB). We used the checklists developed by the Joanna Briggs Institute - JBI, based in the Faculty of Health and Medical Sciences at the University of Adelaide, South Australia. The checklists were related to the experimental design, being case control studies (e.g., comparing patients to healthy controls) [27], case series (e.g., non-randomized study without control group/condition or before-after approach) [28], and qualitative research (e.g., phenomenological approach) [29].

2.4. Data extraction, synthesis, and evidence map

One of the authors (CAKF) extracted the important information and synthesized the data in tables. A second author (MHF) checked the tables. The participants' description included the number of the participants (male and female), age, PD duration, Hoehn and Yahr (HY) scale, and Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III (UPDRS-III). Methodological descriptions comprised the experimental design, medication status (e.g., OFF-state or ON-state), and safety. In addition, the hypoxia dose was characterized through i) the hypoxia regimen (HH or NH), ii) the severity of hypoxia, iii) the type of exposure, classified as continuous or intermittent exposure (repeated brief hypoxia/reoxidation cycles), and iv) the volume of exposure, characterized by the number and length of the hypoxia/reoxidation cycles, number of sessions per day, frequency per week, or total length of the exposure. Finally, all outcomes related to motor and non-motor symptoms were

extracted. A specific routine in the MATLAB® environment (The MathWorks Inc., Natick, USA; using the “ginput.m”) was written to extract the outcomes presented as figures (e.g., scatter points).

Data synthesis was performed in accordance with i) the methodological characteristics of the included studies, ii) the acute responses to hypoxia exposure (single session or < 1 day), and iii) the cumulative effects of hypoxia exposure (two or more sessions or > 1 day). The evidence map was presented considering the methodological aspects of the included studies in this scoping review, such as the experimental design, hypoxia regimen (HH or NH), characteristics of the exposure (acute or cumulative), and results considering the PD symptoms.

3. Results

3.1. Selection of sources of evidence

Fig. 1 demonstrates the flowchart of the literature search. We identified 4876 studies in the initial search. The reference manager software identified 1002 duplicates, 893 studies that were not original articles, and 648 experiments using preclinical models. In addition, 2250 studies were excluded after analysis of the titles, abstracts, keywords, and language. Thus, 83 articles were assessed in full, of which 75 were excluded: i) 25 studies evaluated temporary parkinsonism symptoms after hypoxia – induced by pathological conditions, intoxication, or years of exposure – in neurological healthy adults, ii) 45 studies were performed to investigate other ways to induce hypoxia effects (e.g., different medications), iii) four studies were conducted with PD

individuals resident in mountain areas (e.g., hypoxia was not the primary intervention), and vi) one article was unable to be retrieved. Thus, eight articles were included in the current study [30–37].

3.2. Characteristics of sources of evidence

The earliest included study was published in 1997 [37]. Fig. 2 demonstrates the research centers where the included studies were conducted, the symptoms investigated, and overall view of the hypoxia dose applied. The research centers were localized in four countries, with three studies conducted in Sweden [31,36,37], two in Ukraine [30,35], two in Australia [33,34], and one in Japan [32]. A single study conducted in Ukraine (main center) included research from other countries (Italy and USA) [35]. No interactions were observed between the research centers.

One research center investigated the HH effects on motor and non-motor symptoms (three studies) [31,36,37]. Despite the absence of harmful effects after using HH continuously over 7-days, the severity of the hypoxia exposure was not reported (i.e., altitude) and the exercise was not well characterized. Differently, three research centers investigated the NH effects on non-motor symptoms (five studies) [30,32–35]. The NH was applied through rebreathing methods [30,32,35,38], by means of “semi-closed loop” devices containing CO₂ absorbers (i.e., usually soda lime) in which the O₂ availability is progressively lowered or using a gas mixture with fixed O₂ concentrations [33]. No harmful effects were reported using NH, applied through intermittent or continuous stimuli.

Four studies investigated the acute responses of PwPD to hypoxia exposure, using case control [32,34,35] or case series designs [33]. These studies scored five to six points on methodological quality checklists (detailed analysis in supplementary file; Table S1). Differently, cumulative effects were investigated using case series [31,37], case control [30], and qualitative [36] experimental designs (Methodological quality range: 2 to 10 points; Table S1). One hundred and eleven PwPD were enrolled in the included studies (61 males and 32 females, reported by six studies), with the sample sizes ranging from seven [35] to 25 [32]. The mean age was 62 ± 5 years, the HY scores ranged between 1 and 3 (recorded by seven studies) and the time since the diagnosis was 8 ± 1 years (recorded by seven studies). Five studies recorded the UPDRS-III (11 ± 5 points) (see Table 1).

3.3. Results of individual sources of evidence

3.3.1. Acute responses to hypoxia exposure

Table 2 presents the methodological characteristics of the acute responses to hypoxia exposure. PwPD presented lower hypoxia ventilatory responses (HVR) (–22 % to –63 %; [32,35]) and perceptions of dyspnea than healthy controls (HC) (Borg scale: –40 % [32]. HVR of PwPD were lower in the sitting (–39 %) than supine position (–22 %). Despite similar differences between PwPD and HC (22 %), statistical differences for HVR were not attained by other investigations, independently of the dopaminergic medication status [34]. On the other hand, the sympathetic activation (pulse transit time: –65 %; heart rate: –41 %) was lower in PwPD than HC during hypoxia exposure, which was observed under or without medication [34]. The altitude simulation test (AST), which assesses the risk of hypoxia exposure, demonstrated that the PD group presented normal responses (PaO₂: ~60 mmHg at 15.1 % O₂) [33]. No studies investigated the acute motor-symptom responses of PwPD.

3.3.2. Cumulative effects of hypoxia exposure

Table 3 demonstrates the methodological characteristics of the cumulative effects of hypoxia exposure and the motor and non-motor effects in PD. After a short intervention (14-day), significant improvements were observed for HVR presented by PwPD, which were more pronounced for those patients treated with a pharmacological approach (+120 %) in comparison to those without treatment (+44 %).

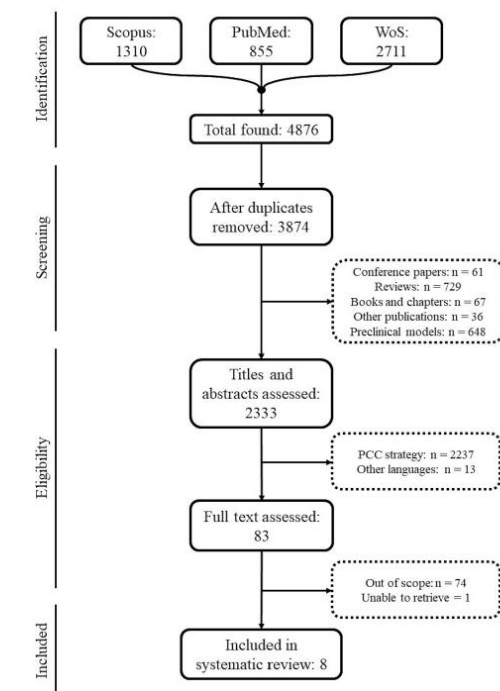


Fig. 1. Flowchart of the literature review. WoS: Web of science; PCC: mnemonic that consider the Population (people with PD) the Concept (hypoxia), and the Context (outcomes related to responses/effects of any regimen of hypoxia exposure).

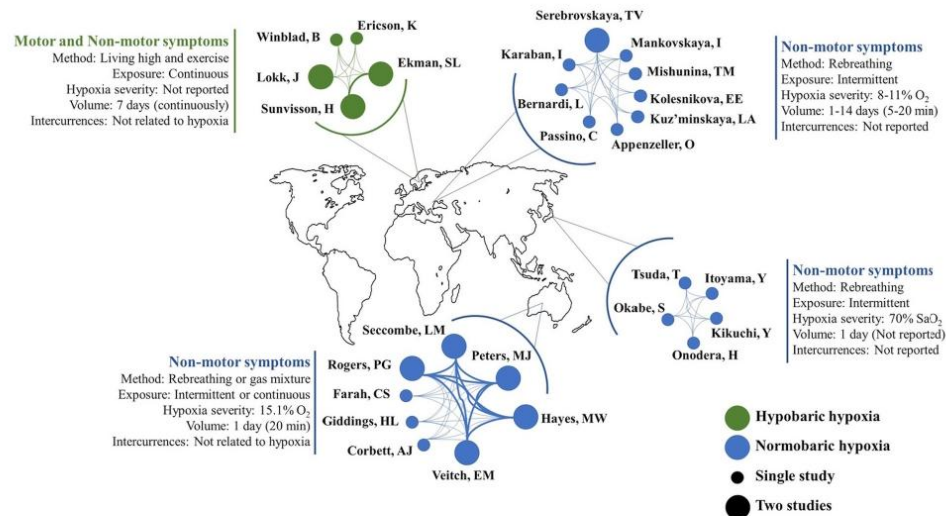


Fig. 2. Network for the 27 authors of the eight included studies, the symptom investigated, and the overall characterization of the hypoxia exposure. Each author was represented by a circle and its size indicates the number of studies published (maximum two per author). The connections among the circles represent the collaborations between the authors.

Table 1
Methodological characteristics of the included studies.

Study	Design [Analysis]	Sample [M/F]	Age (y)	HY [Range]	Objective [Quality points (Y/N/U/NA)]
Sunvisson et al. (1997)	Case series [Quantitative]	PD _{ON} : 12 [NR]	PD _{ON} : 68 ± 6*	PD _{ON} : 2 [1-3]	Investigate the effects of 7-days intervention (daily walking in Swedish mountains) on motor performance. The intervention was applied for three years. [2/8/0/0]
Serebrovskaya et al. (1998)	Case control [Quantitative]	PD: 7 [7/0] HC: 5 [5/0] HA: 12 [12/0]	PD: 59 ± 2 HC: 62 ± 2 HA: 25 ± 2	PD: NR [2-2.5] HC: — HA: —	Compare the hypoxia ventilatory response among HA, HC and PD _{ON} . [6/3/1/0]
Kolesnikova et al. (1999)	Case control [Quantitative]	PD _{OFF} : 6 [NR] PD _{ON} : 12 [NR] HC: 9 [NR] HA: 10 [NR]	PD _{OFF} : 54 ± 2 PD _{ON} : 60 ± 2 HC: 57 ± 1 HA: 26 ± 2	PD _{OFF} : NR [NR] PD _{ON} : NR [NR] HC: — HA: —	Understand the role of dopamine for hypoxia ventilatory response, comparing HA, HC, PD _{ON} and PD _{OFF} . [4/4/2/0]
Lökk (2000)	Case series [Quantitative]	PD _{ON} : 19 [11/8]	PD _{ON} : 61 ± NR	PD _{ON} : NR [1-3]	Assess the impact of 7-days of intervention (daily walk in Swedish mountains) on physical and psychosocial variables in PD _{ON} . [9/1/0/0]
Onodera et al. (2000)	Case control [Quantitative]	PD _{ON} : 25 [11/14] HC: 11 [7/4]	PD _{ON} : 60 ± 8 HC: 54 ± 10	PD _{ON} : NR [2,3] HC: —	Assess the hypoxia ventilatory response, hypercapnia ventilatory response and perception of dyspnea in PD _{ON} and HC. [6/4/0/0]
Sunvisson et al. (2001)	Case series [Qualitative]	PD _{ON} : 11 [5/6]	PD _{ON} : 68 ± 6	PD _{ON} : 2 [1-3]	Elucidates the effects of 7-days intervention (daily walk in Swedish mountains) on living illness experiences of PD _{ON} . [8/2/0/0]
Secombe et al. (2011)	Case series [Quantitative]	PD _{ON} : 19 [17/2]	PD _{ON} : 66 ± 8	PD _{ON} : 2.5 [1-3]	Describe the non-motor respiratory control and peripheral respiratory function in PD _{ON} . [5/5/0/0]
Secombe et al. (2013)	Case control [Quantitative]	PD _{BOTH} : 12 [10/2] HC: 24 [16/8]	PD _{BOTH} : 63 ± 5 HC: 42 ± 15	PD _{BOTH} : 1.5 [NR] HC: —	Assess the ventilatory and sympathetic responses to hypoxia and hypercapnia on PD _{BOTH} and HC. [6/4/0/0]

HY: Hoehn & Yard scale; *: At the first year of participation; PD: Parkinson's disease participants that the state of medication was not reported; PD_{ON}: people with Parkinson's disease taken the regular medication; PD_{OFF}: people with Parkinson's disease without regular medication; PD_{BOTH}: people with Parkinson's disease evaluated with and without medication; HC: healthy control group; HA: healthy adult control group; NR: not reported. Y/N/U/NA: number of responses to methodological quality checklists, being yes/no/unclear/not applicable.

Three studies used a 7-day period in the Swedish mountains (i.e., HH), associated with daily walking [31,36,37]. Significant improvements in motor performance – measured by the time of movement during the Posturo-Loocomotor-Manual test – were observed four days after the

intervention (movement time: -14 %), which was maintained after 3 months but not after 6 months (perceptual differences not determined) [37]. The PD quality of life questionnaire showed improvements 1 week after the intervention (systemic symptom subscale: +17 %; emotional

Table 2
Evidence about acute responses of people with Parkinson's disease to different doses of hypoxia.

Study	Regimen	Method	Exposure	Severity	Volume of exposure	Outcomes [Method used]
Serebrovskaya et al. (1998)	NH	Isocapnic Rebreathing	Intermittent	O ₂ : 11%	20 min (2 times of 10min)	↓ HVR at severe O ₂ restriction [Ratio between minute ventilation and end-tidal O ₂ concentration]
Onodera et al. (2000)	NH	Isocapnic Rebreathing	Continuous	SaO ₂ : 70%	NR (Until target SaO ₂)	↓ HVR [Ratio between minute ventilation and SaO ₂] ↓ Dyspnea scores [Borg scale]
Seccombe et al. (2011)	NH	Gas mixture	Continuous	O ₂ : 15.1%	20 min	↔ expected PaO ₂ during hypoxia [Arterial blood gas]
Seccombe et al. (2013)	NH	Isocapnic Rebreathing	NR	NR	NR	↔ HVR in PD _{BOTH} [Ratio between minute ventilation and SaO ₂ and Borg scale] ↓ Sympathetic activation in hypoxia in PD _{BOTH} [Electrocardiography and finger probe pulse oximetry]

NH: normobaric hypoxia; O₂: oxygen availability; SaO₂: arterial oxygen saturation measured with a finger-pulse oximeter; HVR: hypoxia ventilatory response; PaO₂: blood partial pressure of oxygen; PD_{BOTH}: people with Parkinson's disease evaluated with and without medication; ↓: PD presented lower responses than controls; ↔: PD presented comparable responses to controls; NR: not reported.

Table 3
Evidence about the accumulative effects of different doses of hypoxia for people with Parkinson's disease.

Study	Regimen	Method	Exposure	Severity	Volume of exposure	Outcomes [Method used]
Sunvisson et al. (1997)	HH	Living high	Continuous	NR	7 days (continuously)	↗ Hypokinesia [Posturo-Locomotor-Manual test].
Kolesnikova et al. (1999)	NH	Isocapnic Rebreathing	Intermittent	O ₂ : 8-10%	14 days (3 times/day of 5-7 min)	↗ HRV for PD _{ON} and PD _{OFF} [Ratio between minute ventilation and end-tidal O ₂ concentration] ↘ DOPA [Blood concentrations]
Lötkk (2000)	HH	Living high	Continuous	NR	7 days (continuously)	↗ Quality of life [Questionnaire]
Sunvisson et al. (2001)	HH	Living high	Continuous	NR	7 days (continuously)	↗ Ability to live with illness [Interview]

HH: hypobaric hypoxia; NH: normobaric hypoxia; O₂: oxygen availability; SaO₂: arterial oxygen saturation measured with a finger-pulse oximeter; HVR: hypoxia ventilatory response; PD_{ON}: people with Parkinson's disease taken the regular medication; PD_{OFF}: people with Parkinson's disease without regular medication; DOPA: Dopamine precursor; ↗: Significant improvements after the hypoxia exposure; ↘: Significant decreases after hypoxia exposure; NR: not reported.

functioning subscale: +16 %; total score: +15 %), which was not sustained after 18 weeks (−4%, 2 % and −2%, respectively) [31]. Finally, the PD group presented negative feelings related to daily living, which were alleviated after the intervention [36].

4. Discussion

4.1. Summary of evidence

The present scoping review demonstrates the current knowledge about the acute responses and cumulative effects of hypoxia exposure in PwPD, as summarized using the evidence map approach (Fig. 3) [24]. Our results indicated few pieces of evidence that arise from independent groups, without interactions among the authors of the different research centers. When characterization of the hypoxia dose was possible, the studies demonstrated the safety (no acute harmful effects reported) and efficiency (conditioning effects after 14 days) of moderate intermittent NH applied for PwPD. These results agree with those using hypoxia exposure to treat different pathologies [21]. However, the incipience of the literature is clear. Future studies should i) confirm the hypoxia dose necessary to elicit the conditioning effect and the safety limits; ii) investigate the effects of hypoxia exposure on different motor and non-motor symptoms, and other signs of PD (e.g., blood or image biomarkers); iii) the association of hypoxia exposure with other treatment strategies (e.g., exercise or hyperoxia). Despite the indubitable advance in the knowledge promoted by the included studies, some methodological issues indicated concern in interpreting these findings.

4.1.1. Acute responses to hypoxia exposure

PwPD showed attenuated physiological reactions to NH. In healthy conditions, hypoxia exposure increased ventilation (i.e., HVR), and an autonomic response triggered by the release of neurotransmitters in the carotid body, such as dopamine. Thus, impaired dopamine production is not restricted to the central nervous system in PwPD but also the glomus

cells of the carotid body [35]. This supposition may explain the lower HVR observed in PwPD than in neurologically healthy controls [32,35], which was even lower in the sitting position [35]. Lower perceptions of dyspnea accompanied the HVR in PwPD [32]. In addition, NH exposure induced lower sympathetic activations, which did not change before and after the dopaminergic therapy in PwPD [34]. Despite these attenuated autonomic and perceptual responses, i) lower HVR was not attributed to mechanical restrictions of lung function [32,33,35], ii) the partial blood pressure of oxygen remained within normative values during the altitude simulation test [33], and iii) no harmful effects were reported using NH. In addition, cycles of hypoxia-reoxygenation – promoted through the intermittent NH approach – may improve neuroprotection through increases in the antioxidant capacity and the vasodilatation mediated by nitric oxide [1].

Although these results indicate that PwPD (early to moderate stages) showed no harmful responses when exposed to NH, we should consider some methodological aspects to allow its application in practical settings. The acute responses emerged from case-control designs [32,34, 35], indicating that the placebo effect on hypoxia exposure is unknown in PwPD. In addition, the hypoxia dose should be better characterized, to improve the reproducibility of the experimental designs by other research centers. All designs used acute exposure to investigate the respiratory control of PwPD, limiting discussions about the extension of the hypoxia exposure responses and its applicability when associated with other treatment strategies. Finally, it is worth noting that cognitive impairments may occur during hypoxia exposure [39], a factor that was not investigated in the studies included in this review.

Thus, further studies may advance the knowledge about the acute responses to hypoxia exposure i) using randomized placebo-controlled designs; ii) providing the oxygen saturation during the exposure, a practical measurement that allows the hypoxia dose estimation [22]; iii) exploring the responses (positive, negative, or trivial) of different non-motor symptoms, motor symptoms, perception parameters and signs (e.g., blood or image biomarkers); and/or iv) testing the safety and

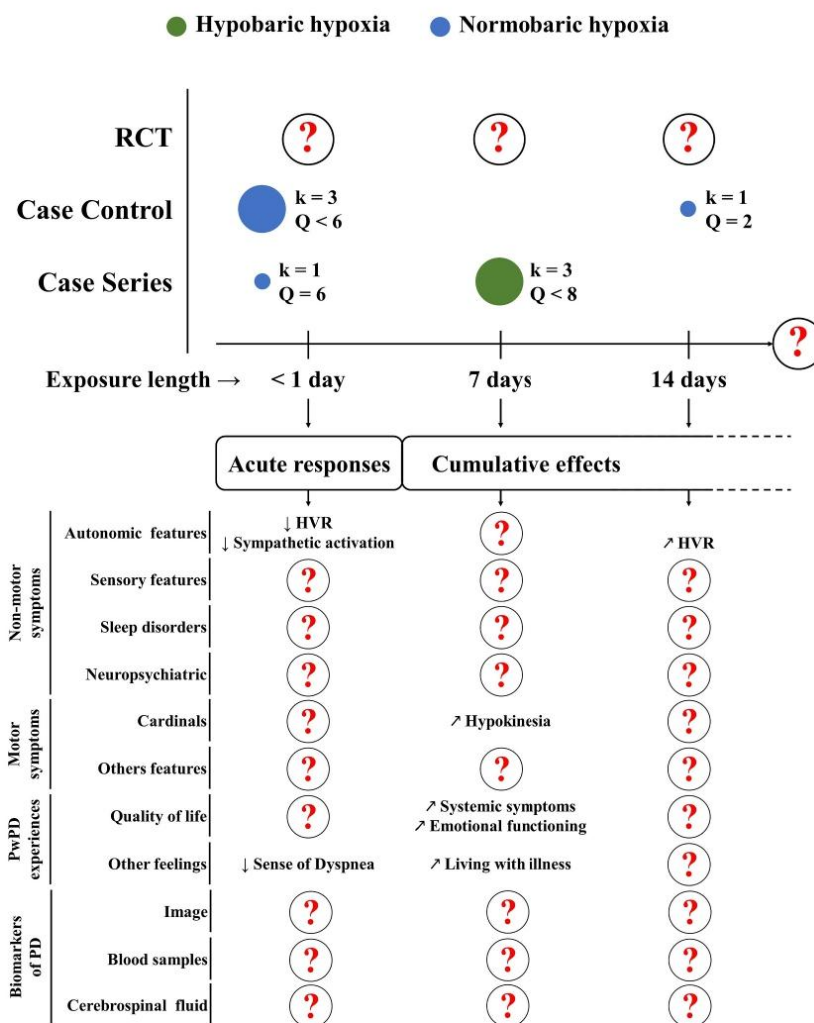


Fig. 3. Evidence maps of acute responses and cumulative effects of hypoxia exposure in PwPD. The size of the circles and numbers represent the number of studies published (k). Q: number of positive answers observed in the methodological quality checklists (values near to 10 represent higher methodological qualities); RCT: randomized controlled trials; ↓: PwPD presented lower responses; ↑: Significant improvements; ? no evidence.

responses to hypoxia exposure associated with other strategies of treatment (e.g., exercise to avoid cognitive impairments [39]). Ongoing clinical trials – projects funded by expressive institutions – and randomized double-blind and placebo-controlled proposed designs [18], will substantially address some of these issues.

4.1.2. Cumulative effects of hypoxia exposure

Hypoxia exposure (NH and HH) induced positive effects in PwPD, even after short-term interventions (7–14 days). After 14 days of intermittent NH, participants that received the pharmacological treatment reached HVR values comparable to the neurologically healthy control group [30]. NH induced significant decreases in DOPA blood concentrations, indicating improvements in the metabolism and storage of

dopamine [30]. HH improved motor performance (hypokinesia measured through the Posturo-Loocomotor-Manual test), quality of life, and how the patients live with the illness [31,36,37]. In addition to the HH induced by the mountain environment, authors also reported the positive responses to exercise (walking in complex terrain) and the social experience promoted during the 7-day intervention [31,36,37].

Although these studies demonstrated several improvements after accumulated hypoxia exposure, some methodological limitations and knowledge gaps emerged through the results. Once more, considering the case-control and case-series experimental designs, discussions about the placebo effects are not possible and the real improvements induced by hypoxia exposure are merely speculative. The lack of a control group makes the interpretation of the real HH results difficult, mainly because

the hypoxia effects may not be differentiated from those expected using exercise and/or other environmental stimuli. None of the studies characterized the HH well, decreasing the reproducibility of the experiment by other research centers. In addition, no studies investigate the cumulative effects of hypoxia exposure in sensible biomarkers that could be used to trace changes in neurodegeneration, using images, blood samples, or cerebrospinal fluid biomarkers (for different examples refer to recent reviews [40–42]). Finally, two of the three relevant studies used the same participants exposed to HH, decreasing the generalizability of these results to practical settings.

Cumulative hypoxia exposure presented positive results in patients with other neurodegenerative conditions, such as cognitive impairment [20,43] and multiple sclerosis [44]. These studies demonstrated that the hypoxia effects go beyond the symptoms, including different signs of the disease (e.g., blood biomarkers, mood, metabolic features, and immunological markers), which were not explored in PwPD. In addition, some designs interspersed the hypoxia stimuli with hyperoxia during each session [20], which may induce superior responses to intermittent hypoxia alone, especially regarding the neuroprotection, antioxidant, and anti-inflammatory capacities [45]. Despite these findings related to the use of hypoxia exposure during the treatment of other neurodegenerative diseases, our results demonstrate that the cumulative effects for PwPD are limited to a few symptoms and the associations with other strategies were not explored. Thus, to advance the knowledge about hypoxia exposure to treat PwPD, future studies should i) use randomized placebo-controlled trials; ii) apply other assessments to investigate the cumulative effects of hypoxia exposure on motor (e.g., tremor, rigidity, gait, or functional mobility), non-motor symptoms (e.g. sleep quality, sensory and neuropsychiatric features), and other biomarkers of PD (e.g., using blood samples, image, or cerebrospinal fluid); iii) improve the hypoxia dose characterization, providing the oxygen saturation levels during the exposures; and iv) test the association between hypoxia exposure and other strategies (e.g., exercise and hyperoxia).

4.1.3. Hypoxia doses

Overall, the scientific evidence indicates that hypoxia doses in low, moderate, and severe levels induce trivial, beneficial, and harmful effects, respectively [21,46]. Thus, the applied hypoxia dose is crucial to understand its conditioning effects and the limits of safety in practical settings. However, our results demonstrated that the hypoxia dose was not well characterized, especially using the HH regimen.

In practical terms, the HH regimen is applied continuously – increasing the altitude by moving to mountain areas – or intermittently using hypobaric chambers and daily travel to increased altitudes. Despite the lack of deleterious effects of high altitudes (>3500 m) for healthy older people [47,48], the current recommendation for traveling indicates a relative contraindication for advanced PD patients and/or those presenting concomitant obstructive sleep apnea syndrome [49]. Accordingly, before high-altitude exposure, tolerance to hypoxia should be evaluated by an expert neurologist, considering the responses and other risk factors (e.g., prior history of high-altitude illness) [47–49]. Differently, considering its well-tolerated effects accompanied by the mechanisms induced by the lower oxygen availability, positive responses may emerge using low to moderate altitude exposures (<3000 m; [50]). In this context, current research in progress intends to elucidate the relationships between altitude and positive feelings regarding PD symptoms, using retrospective and prospective approaches (project funded by the Michael J. Fox Foundation). However, despite these efforts to advance the knowledge and the included studies [31,36,37], to date the hypoxia dose to induce conditioning or the limits of safety using an HH regimen remain unknown for PwPD.

NH is applied using the intermittent approach, in which the hypoxia stimuli are interspersed with periods of normoxia or hyperoxia [1,3,21,46]. Previous studies observed hypoxia conditioning using moderate NH exposure (9–16 % inspired O₂ in 3–15 cycles per day), while severe oxygen deprivation was harmful to different pathologies (3–8 % inspired

O₂ in >48 cycles per day) [21]. Although the cited review did not include any studies about PD, some evidence demonstrates the conditioning effect using intermittent NH exposure. After two weeks of intermittent NH (12 % inspired O₂ in five times per day), rats with experimental PD improved brain dopamine metabolism and distribution [13]. Accordingly, one of the included studies demonstrated significant improvements in HVR and dopamine metabolism of PwPD after seven days of intervention (8–10 % inspired O₂ in three cycles per day) [30]. Finally, considering acute responses in PwPD, although no direct implications of treatment are possible, the findings demonstrate that 10–20 min of NH hypoxia exposure (11–15 % inspired O₂) was well tolerated and safe for PwPD [33,35]. These studies collectively indicate that the effects of intermittent NH observed in animals also occurred in humans, and that 8–15 % inspired O₂ applied 3–5 times per day is safe for PwPD. Logically, these results present some pieces of evidence, which should be replicated in other experiments using robust methods. In addition, considering the effects of age and hypoxia in the cerebral perfusion (for review see Refs. [51,52]), sessions of hypoxia exposure could enable the brain to reach safe and effective decrements in oxygen saturation, which should be experimentally tested in PwPD. Thus, further studies are needed to test the minimal dose to induce conditioning and the limits of safety for intermittent NH exposure, as explored by ongoing research [18].

4.2. Limitations

The study selection represents the main limitation of the present scoping review, as although we covered representative databases, the references list of the included studies indicated the publication of some results in the Ukrainian language. Additionally, PwPD visited mountain areas and performed daily skiing exercises in 1997, with results published in Swedish [37]. These linguistic factors limited the range of our results. Furthermore, we were unable to retrieve one identified study. Finally, some pieces of evidence exist in conference annals [38,53–55] or book chapters [13], which were not included in the last version of this review, mainly due to the lack of crucial information (i.e., patient characterization) or inclusion of results already published in the included original studies.

5. Conclusions and perspectives

The present scoping review elucidated the evidence about hypoxia exposure applied to PwPD and clarifies some gaps in the literature. We report some evidence using NH and HH, which indicates the safety of both regimes of exposure for early to moderate levels of disease (i.e., no harmful effects were reported for HY: 1–3). While acute responses demonstrated attenuated autonomic reactions (Table 2), accumulated exposure induced positive responses in motor and non-motor symptoms, and perceptions of PwPD (Table 3). From a clinical perspective, hypoxia exposure appears to hold potential as an effective complementary strategy for treating PD. However, reporting the effects/responses solely on motor and non-motor symptom might not provide a comprehensive understanding of the effects of hypoxia exposure in PD. It is possible that incorporating imaging technologies featuring markers of neurodegeneration could offer valuable insights.

Thus, the current literature is incipient, limiting the use of hypoxia exposure in practical settings. Our results demonstrated that future studies should i) improve the methodological quality of the experimental designs (e.g., applying large randomized controlled trials), ii) adequately characterize the dose of hypoxia using applicable measures (e.g., SaO₂) and iii) test the effects of hypoxia on other motor symptoms, non-motor symptoms, and signs (e.g., blood and image biomarkers), using valid and robust methods. Considering the innovative approach using hypoxia exposure as a complementary strategy, the conduction of multi-center research will improve the generalizability of the responses/effects (i.e., cooperation among research centers), advancing the

knowledge through robust and large experimental designs.

Financial disclosure/conflict of interest

All authors declare no financial disclosure or conflict of interest related to the research covered in the manuscript.

Funding sources

This study was funded by the São Paulo Research Foundation (FAPESP: 2022/02971-2 and 2022/09235-0), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES: Finance Code 001), National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and São Paulo State University (PROPe: 13/2022).

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105885>.

References

- [1] J. Bartscher, R.T. Mallet, M. Bartscher, G.P. Millet, Hypoxia and brain aging: neurodegeneration or neuroprotection? *J. Ageing Res. Rev.* 68 (2021), 101343.
- [2] J. Bartscher, M.M.K. Syed, M.A. Keller, H.A. Lashuel, G.P. Millet, Fatal attraction: The role of hypoxia when alpha-synuclein gets intimate with mitochondria, *J. Neurobiol. Aging* 107 (2021) 128–141.
- [3] J. Bartscher, M.M.K. Syed, H.A. Lashuel, G.P. Millet, Hypoxia conditioning as a promising therapeutic target in Parkinson's disease? *J. Movement Dis.* 36 (4) (2021) 857–861.
- [4] S.H. Fox, R. Katzenschlager, S.Y. Lim, B. Barton, R.M. De Bie, K. Seppli, M. Coelho, C. Sampaio, M.D.S.E.B.M. Committee, International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease, *J. Movement Dis.* 33 (8) (2018) 1248–1266.
- [5] M. Hutny, J. Hofman, A. Klimkowicz-Mrowiec, A. Gorzkowska, Current knowledge on the background, pathophysiology and treatment of levodopa-induced dyskinesia—literature review, *J. Clin. Med.* 10 (19) (2021) 4377.
- [6] K. Sethi, Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease, *J. Movement Dis.* 23 (S3) (2008) S521–S533.
- [7] E.V. Mitroshina, M.O. Savvuk, E. Ponomashkin, M.V. Vedunova, Hypoxia-inducible factor (HIF) in ischemic stroke and neurodegenerative disease, *J. Front. Cell Develop. Biol.* (2021) 2014.
- [8] J. Lee, Y. Kim, Y.L. Kim, Non-pharmacological therapies for sleep disturbances in people with Parkinson's disease: a systematic review, *J. Adv. Nurs.* 74 (8) (2018) 1741–1751.
- [9] I. Subramanian, Complementary and alternative medicine and exercise in nonmotor symptoms of Parkinson's disease, *J. Int. Rev. Neurobiol.* 134 (2017) 1163–1188.
- [10] S.C. Correia, P.I. Moreira, Hypoxia-inducible factor 1: a new hope to counteract neurodegeneration? *J. Neurochem.* 112 (1) (2010) 1–12.
- [11] Z. Zhang, J. Yan, Y. Chang, S. ShiDu Yan, H. Shi, Hypoxia inducible factor-1 as a target for neurodegenerative diseases, *J. Curr. Med. Chem.* 18 (28) (2011) 4335–4343.
- [12] L. Leston Pinilla, A. Ugun-Klusek, S. Rutella, L.A. De Girolamo, Hypoxia signaling in Parkinson's disease: there is use in asking "what HIF?", *J. Biol.* 10 (8) (2021) 723.
- [13] M.V. Belikova, E.E. Kolesnikova, T.V. Serebrovskaya, Intermittent Hypoxia and Experimental Parkinson's Disease, *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*, Springer, 2012, pp. 147–153.
- [14] B. Chen, X. Wen, H. Jiang, J. Wang, N. Song, J. Xie, Interactions between iron and α -synuclein pathology in Parkinson's disease, *J. Free Radic. Biol. Med.* 141 (2019) 253–260.
- [15] A.S. Barath, A.E. Rusheen, J.M. Rojas Cabrera, J.B. Price, R.L. Owen, H. Shin, D. P. Jang, C.D. Blaha, K.H. Lee, Y. Oh, Hypoxia-associated changes in striatal tonic dopamine release: real-time in vivo measurements with a novel voltammetry technique, *J. Front. Neurosci.* 14 (2020) 869.
- [16] C. Orset, S. Parrot, V. Sauvignat, J.-M. Cottet-Emard, A. Bérard, J.-M. Pequignot, L. Denoroy, Dopamine transporters are involved in the onset of hypoxia-induced dopamine efflux in striatum as revealed by in vivo microdialysis, *J. Neurochem.* Int. 46 (8) (2005) 623–633.
- [17] E.E. Kolesnikova, T.V. Serebrovskaya, Parkinson's Disease and Intermittent Hypoxia Training, *J. Intermittent Hypoxia: from Molecular Mechanisms to Clinical Applications*, Nova Science Publ, Inc, New York, 2009, pp. 549–560.
- [18] J.M. Janssen Daalen, M.J. Meinders, F. Giardina, K.C. Roes, B.C. Stunnenberg, S. Mathur, P.N. Ainslie, D.H. Thijssen, B.R. Bloem, Multiple N-of-1 trials to investigate hypoxia therapy in Parkinson's disease: study rationale and protocol, *J. BMC Neurol.* 22 (1) (2022) 1–12.
- [19] E. Dale, F. Ben Mabrouk, G. Mitchell, Unexpected benefits of intermittent hypoxia: enhanced respiratory and nonrespiratory motor function, *J. Physiology* 29 (1) (2014) 39–48.
- [20] Z.O. Serebrovskaya, T.V. Serebrovskaya, V.A. Kholin, L.V. Tumanovskaya, A.M. Shysh, D. A. Pashevina, S.V. Goncharov, D. Stroy, O.N. Grib, V.B. Shatylo, Intermittent hypoxia-hyperoxia training improves cognitive function and decreases circulating biomarkers of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a pilot study, *Int. J. Molecul. Sci.* 20 (21) (2019) 5405.
- [21] A. Navarrete-Opazo, G.S. Mitchell, C. Physiology, Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose, *Am. J. Physiol.-Regulat., Integrat.* 307 (10) (2014) R1181–R1197.
- [22] G.P. Millet, F. Brocherie, O. Girard, New metric for the hypoxic stimulus, not for the response, *J. Appl. Physiol.* 121 (1) (2016).
- [23] J. Soo, O. Girard, M. Ihsan, T. Fairchild, The use of the SpO₂ to FIO₂ ratio to individualize the hypoxic dose in sport science, exercise, and health settings, *J. Front. Physiol.* 11 (2020), 570472.
- [24] F. Alahdab, M.H. Murad, Evidence maps: a tool to guide research agenda setting, *J. BMJ Evidence-based Med.* 24 (6) (2019) 209–211.
- [25] Z. Munn, M.D. Peters, C. Stern, C. Tufanaru, A. McArthur, E. Aromataris, Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach, *J. BMC Med. Res. Methodol.* 18 (1) (2018) 1–7.
- [26] A.C. Tricco, E. Lillie, W. Zarin, K.K. O'Brien, H. Colquhoun, D. Levac, D. Moher, M. D. Peters, T. Horsley, L. Weeks, PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation, *J. Annal. Int. Med.* 169 (7) (2018) 467–473.
- [27] S. Moola, Z. Munn, C. Tufanaru, E. Aromataris, K. Sears, R. Sfetcu, M. Currie, R. Qureshi, P. Mattis, K. Lisy, Chapter 7: Systematic Reviews of Etiology and Risk, *J. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*, vol. 5, The Joanna Briggs Institute, 2017.
- [28] Z. Munn, T.H. Barker, S. Moola, C. Tufanaru, C. Stern, A. McArthur, M. Stephenson, E. Aromataris, Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool, *J. JBI Evid. Synthes.* 18 (10) (2020) 2127–2133.
- [29] C. Lockwood, Z. Munn, K. Porritt, Qualitative research synthesis: methodological guidance for systematic reviewers utilizing meta-aggregation, *J. JBI Evid. Implement.* 13 (3) (2015) 179–187.
- [30] E.E. Kolesnikova, T.V. Serebrovskaya, I.N. Karaban, T.M. Mishunina, L. A. Kuz'minskaya, Role of dopamine in the peripheral mechanisms of respiration control, *Neurophysiology* 31 (1) (1999) 14–17.
- [31] J. Lökk, The effects of mountain exercise in Parkinsonian persons - a preliminary study, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 31 (1) (2000) 19–25.
- [32] H. Onodera, S. Okabe, Y. Kikuchi, T. Tsuda, Y. Itoyama, Impaired chemosensitivity and perception of dyspnoea in Parkinson's disease, *Lancet (London, England)* 356 (9231) (2000) 739–740.
- [33] L.M. Seccombe, H.L. Giddings, P.G. Rogers, A.J. Corbett, M.W. Hayes, M.J. Peters, E.M. Veitch, Abnormal ventilatory control in Parkinson's disease—further evidence for non-motor dysfunction, *Respir. Physiol. Neurobiol.* 179 (2–3) (2011) 300–304.
- [34] L.M. Seccombe, P.G. Rogers, M.W. Hayes, C.S. Farah, E.M. Veitch, M.J. Peters, Reduced hypoxic sympathetic response in mild Parkinson's disease: further evidence of early autonomic dysfunction, *Park. Relat. Disord.* 19 (11) (2013) 1066–1068.
- [35] T. Serebrovskaya, I. Karaban, I. Mankovskaya, L. Bernardi, C. Passino, O. Appenzeller, Hypoxic ventilatory responses and gas exchange in patients with Parkinson's disease, *Respiration*, *Int. Rev. Thoracic Dis.* 65 (1) (1998) 28–33.
- [36] H. Sunvison, S.L. Ekman, Environmental influences on the experiences of people with Parkinson's disease, *Nurs. Inq.* 8 (1) (2001) 41–50.
- [37] H. Sunvison, J. Lökk, K. Ericson, B. Winblad, S.L. Ekman, Changes in motor performance in persons with Parkinson's disease after exercise in a mountain area, *J. Neurosci. Num. : journal of the American Association of Neuroscience Nurses* 29 (4) (1997) 255–260.
- [38] L. Seccombe, P. Rogers, M. Hayes, C. Farah, E. Veitch, M. Peters, Patients with mild Parkinson's disease have intrinsic impairment in sympathetic response to hypoxia, *Respirology* 18 (2013), 6–6.
- [39] M. Jung, L. Zou, J.J. Yu, S. Ryu, Z. Kong, L. Yang, M. Kang, J. Lin, H. Li, L.J.J.o.s. Smith, h. science, Does exercise have a protective effect on cognitive function under hypoxia? A systematic review with meta-analysis 9 (6) (2020) 562–577.
- [40] D. Xie, L. Feng, H. Huang, Q. Zhao, P. Ning, Q. Shen, H. Lu, F. Xu, Y.J.B.N. Xu, Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Multiple System Atrophy Relative to Parkinson's Disease: a Meta-Analysis, 2021, pp. 1–9, 2021.
- [41] W.C. Zhou, J.X. Tao, N. Li, Optical Coherence Tomography Measurements as Potential Imaging Biomarkers for Parkinson's Disease: a Systematic Review and Meta-analysis, vol. 28, 2021, pp. 763–774, 3.
- [42] K. Singh, B.M. Cheung, A.J.B.i.M. Xu, Ultrasensitive detection of blood biomarkers of Alzheimer's and Parkinson's diseases, a systematic review 15 (17) (2021) 1693–1708.
- [43] H. Wang, X. Shi, H. Schenck, J.R. Hall, S.E. Ross, G.P. Kline, S. Chen, R.T. Mallet, P. Chen, Intermittent hypoxia training for treating mild cognitive impairment: a pilot study, *J. Am. Alzheimer's Dis. Dementias* 35 (2020), 1533317519896725.
- [44] A. Mähler, A. Balogh, I. Csizmadia, L. Klug, M. Kleinewietfeld, J. Steiniger, U. Sünjnar, D.N. Müller, M. Boschmann, F. Paul, Metabolic, mental and

- immunological effects of normoxic and hypoxic training in multiple sclerosis patients: a pilot study, *J. Front. Immunol.* 9 (2018) 2819.
- [45] R.T. Mallet, J. Bartscher, E.B. Manukhina, H.F. Downey, O.S. Glazachev, T. V. Serebrovskaya, M. Bartscher, Hypoxic-hyperoxic Conditioning and Dementia, *Diagnosis and Management in Dementia*, Elsevier, 2020, pp. 745–760.
- [46] T. Serebrovskaya, Z. Serebrovskaya, E. Egorov, Fitness and therapeutic potential of intermittent hypoxia training: a matter of dose, *J. Fiziol. Zh.* 62 (3) (2016) 78–91.
- [47] F.J. Lhuissier, F. Canoui-Poittrine, J.P. Richalet, Ageing and cardiorespiratory response to hypoxia, *J. Physiol.* 590 (21) (2012) 5461–5474.
- [48] J.-P. Richalet, F. Lhuissier, Aging, tolerance to high altitude, and cardiorespiratory response to hypoxia, *J. High Altitude Med. Biol.* 16 (2) (2015) 117–124.
- [49] M. Falla, G. Giardini, C. Angelini, Recommendations for traveling to altitude with neurological disorders, *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* 13 (2021), 11795735211053448.
- [50] P. Bartsch, B. Saltin, General introduction to altitude adaptation and mountain sickness, *Scand. J. Med. Sci. Sports* 18 (2008) 1–10.
- [51] L.D. Braz, J.P. Fisher, The impact of age on cerebral perfusion, oxygenation and metabolism during exercise in humans, *J. Phys.* 594 (16) (2016) 4471–4483.
- [52] M. Erecińska, I.A. Silver, Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia, *J. Respirat. Phys.* 128 (3) (2001) 263–276.
- [53] C.A. Kalva-Filho, M. Kuroda, E. Costa, J. Corradini, F. Barbieri, Is the hypoxia exposure beneficial for people with Parkinson's disease? A scope review, *Mov. Disord.* 36 (2021). S215–S215.
- [54] L.M. Seccombe, K.M. Ellyett, P.G. Rogers, C.S. Farah, E.M. Veitch, M.J. Peters, Detrended fluctuation analysis of heart rate demonstrates autonomic dysfunction during progressive hypoxia in patients with Parkinson's disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 189 (2014).
- [55] M. Sharifi-Bonab, J. Sesink, B. Bloem, D. Devos, J. Deguil, C. Moreau, Parkinson's disease and intermittent hypoxia training: beneficial or harmful? *Mov. Disord.* 34 (2019). S86–S86.