

**Michelle Cristina Oliveira da Silva**

**EFEITOS DE UMA SESSÃO DE TREINAMENTO COM RESTRIÇÃO  
DE FLUXO NAS RESPOSTAS HEMODINÂMICAS E VASCULARES  
EM INDIVÍDUOS COM OSTEOARTRITE DE JOELHO**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema  
Musculoesquelético.

Orientador: Dr. Tiago Peçanha

(Versão Corrigida. Resolução CopGr n° 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão  
original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo  
2022**

**Michelle Cristina Oliveira da Silva**

**EFEITOS DE UMA SESSÃO DE TREINAMENTO COM RESTRIÇÃO  
DE FLUXO NAS RESPOSTAS HEMODINÂMICAS E VASCULARES  
EM INDIVÍDUOS COM OSTEOARTRITE DE JOELHO**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema  
Musculoesquelético.

Orientador: Dr. Tiago Peçanha

(Versão Corrigida. Resolução CopGr n° 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão  
original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo  
2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Michelle Cristina Oliveira da  
Efeitos de uma sessão de treinamento com  
restrição de fluxo nas respostas hemodinâmicas e  
vasculares em indivíduos com osteoartrite de joelho  
/ Michelle Cristina Oliveira da Silva. -- São  
Paulo, 2022.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências do Sistema  
Musculoesquelético.

Orientador: Thiago Peçanha de Oliveira.

Descritores: 1.Osteoartrite 2.Osteoartrite de  
joelho 3.Fatores de risco de doenças cardíacas  
4.Treinamento de força 5.Treinamento com restrição de  
fluxo sanguíneo

USP/FM/DBD-391/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: CRISTINA-OLIVEIRA, Michelle

Título: Efeitos de uma sessão de treinamento com restrição de fluxo nas respostas hemodinâmicas e vasculares em indivíduos com osteoartrite de joelho. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

**Aprovado em:**

Banca examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste projeto contou com a ajuda de diversas pessoas, dentre as quais agradeço:

Aos professores e orientadores, que me acompanharam pontualmente, dando auxílio necessário para elaboração do projeto. Em especial ao Dr. Hamilton Roschel, por me permitir fazer parte desse grupo extraordinário e professor Dr. Tiago Peçanha a quem peço as minhas sinceras desculpas e deposito os meus melhores agradecimentos, desculpas por ser tão bagunceira e atrasada, diante de um cara metódico e organizado, das vezes que atrasei com os prazos e te deixei de “cabelos em pé”, e agradecer por me ensinar tanto com tanta paciência (as vezes mesmo sem paciência srsrs), pelas milhares de broncas por conta da minha falta de organização. Obrigada por aguentar o “oi Ti”, seguidos de “não fiz, esqueci, não sei onde coloquei, meu notebook tá ruim...e outas) por todos esses anos de ensinamentos.

A todos que participaram da pesquisa, pela colaboração e disposição no processo de obtenção dos dados. Especialmente a Amanda Iraha, que diante de toda dificuldade estava lá, nos ajudando com toda sua alegria e nos transmitindo sua energia fantástica. Estendo também esse agradecimento a Kamila Meirelles, que durante todos esses anos me ajudou muito, pensem numa “guria gente boa” do coração “massa” que veio de um lugar que “cada pessoa tem dois sol” acredito que por ela ter vindo desse lugar ela herdou essa luz, obrigada KA, por toda paciência e amizade.

Às funcionárias da secretaria do setor de Reumatologia, Mayra, Tânia e Marta. Ao Ambulatório de Reumatologia e aos coordenadores do LACRE.

Aos meus pais, alunos e familiares que me incentivaram a cada momento e não permitiram que desistisse.

## **Normatização Adotada**

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias / elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. – São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação - DBD/FMUSP, 2011.

92p.

Bibliografia.

1. Dissertações acadêmicas/normas 2. Manuais I. Cunha, Anneliese Carneiro da. II. Freddi, Maria Julia A. L. III. Crestana, Maria Fazanelli. IV. Aragão, Marinalva de Souza. V. Cardoso, Suely Campos. VI. Vilhena, Valéria. VII. Título.

## RESUMO

Michelle Cristina-Oliveira. *Efeitos de uma sessão de treinamento com restrição de fluxo nas respostas hemodinâmicas e vasculares em indivíduos com osteoartrite de joelho* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022

O exercício de força com restrição de fluxo sanguíneo (EFRF) tem sido sugerido como estratégia eficaz para o aumento da força e funcionalidade em pacientes com osteoartrite (OA) de joelho. Entretanto, dúvidas ainda permanecem sobre a segurança cardiovascular do EFRF, pois hipotetiza-se que esse tipo de exercício possa promover maiores picos pressóricos e alterações negativas na função vascular. Desta forma, o presente estudo avaliou o impacto de uma sessão de EFRF sobre respostas hemodinâmicas e vasculares em mulheres com OA de joelho. Para isto, 12 mulheres pós-menopausa com OA de joelho realizaram quatro sessões experimentais compostas da realização de 4 séries dos exercícios *Leg Press* 45° (LP45) e cadeira extensora (CE) nas seguintes condições: i) 15 repetições a 30% de 1RM sem restrição de fluxo (30% 1RM); ii) 15 repetições a 30% de 1RM com restrição de fluxo (30% 1RM+oclusão); iii) 8 repetições a 80% de 1RM sem restrição de fluxo (80% 1RM); iv) sessão controle sem exercício. Durante o protocolo, a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD) foram obtidas continuamente e o *shear rate* e vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) foram avaliados nos períodos pré e pós-exercício. Esses desfechos foram comparados entre as sessões experimentais por meio da análise de variância para medidas repetidas com post-hoc de Tukey ( $p < 0,05$ ). Em ambos os exercícios, foram observados maiores valores de PAS e PAD na sessão 30% 1RM+oclusão (LP45: PAS/PAD<sub>pico</sub>=208/117mmHg; CE: PAS/PAD<sub>pico</sub>=214/121mmHg) em comparação às sessões 30% 1RM (LP45: PAS/PAD<sub>pico</sub>=177/99mmHg; CE: PAS/PAD<sub>pico</sub>=188/105mmHg), 80% 1RM (LP45: PAS/PAD<sub>pico</sub>=184/100mmHg; CE: PAS/PAD<sub>pico</sub>=188/108mmHg) e controle ( $P < 0,05$ ). Por outro lado, não foram observadas diferenças na VMF e *shear rate* entre as sessões. Conclui-se que o EFRF promove maiores picos pressóricos durante o exercício, o que pode levar a um maior risco de eventos cardiovasculares em indivíduos com risco cardiovascular aumentado. No entanto, este estresse hemodinâmico parece não produzir alterações vasculares agudas.

**Palavras-chave:** pressão arterial; reflexo pressor do exercício; treinamento com oclusão; vasodilatação mediada pelo fluxo.

## ABSTRACT

Michelle Cristina-Oliveira. *Effects of a single session of blood flow-restricted training on hemodynamic and vascular responses in individuals with knee osteoarthritis* [Dissertação]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022

Resistance exercise with blood-flow restriction (RE-BFR) have been recommended as an effective strategy to increase strength and improve functionality in patients with knee osteoarthritis (OA). However, questions remain about the cardiovascular safety of RE-BFR as it is hypothesized that this type of exercise may promote larger increases in blood pressure and negative changes in vascular function. Therefore, this study assessed the acute impact of a single session of RE-BFR on hemodynamic and vascular responses in women with knee OA. Twelve women with knee OA performed four sessions of 4 sets of the exercises Leg Press 45° (LP45) and knee extension (KE) in the following conditions: i) 15 repetitions at 30% 1RM without blood flow restriction (30% 1RM); ii) 15 repetitions at 30% 1RM with blood flow restriction (30% 1RM+occlusion); iii) 15 repetitions at 80% 1RM without blood flow restriction (80% 1RM) and; iv) control session. During the protocol, heart rate and systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) were continuously recorded and the shear rate and flow-mediated dilation (FMD) were assessed pre- and post-exercise. These outcomes were compared between sessions using the two-way repeated analysis of variance with Tukey’s post-hoc ( $P < 0,05$ ). In both exercises, SBP and DBP were higher in the 30% 1RM+occlusion session (LP45: SBP/DBP<sub>peak</sub>=208/117mmHg; KE: SBP/DBP<sub>peak</sub>=214/121mmHg) in comparison with the sessions 30% 1RM (LP45: SBP/DBP<sub>peak</sub>=177/99mmHg; KE: SBP/DBP<sub>peak</sub>=188/105mmHg), 80% 1RM (LP45: SBP/DBP<sub>peak</sub>=184/100mmHg; KE: SBP/DBP<sub>peak</sub>=188/108mmHg) and control ( $P < 0,05$ ). On the other hand, there were no differences in FMD and shear rate between sessions. It is concluded that RE-BFR promotes higher blood pressure responses during exercise, which may lead to an increased risk of cardiovascular events in subjects with knee OA. However, this hemodynamic stress is not accompanied by deterioration of vascular function.

**Keywords:** arterial pressure; exercise pressor reflex; occlusion training; flow-mediated dilation.



## LISTA DE ABREVIACES

ACR: American College of Rheumatology  
AINE: Anti-inflamatórios no esteroidais  
CPK: Creatinafosfoquinase  
DC: Dbito cardaco  
DHL: Desidrogenase lactica  
EF: Exercício de força  
EFRF: Exercício de força com restrição de fluxo sanguíneo  
EULAR: European League Against Rheumatism  
FC: Frequência cardiaca  
FMD: Vasodilatao mediada pelo fluxo  
HAS: Hipertensão arterial sistmica  
HC-FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
IMC: ndice de massa corporal  
LACRE: Laboratório de Avaliao e Condicionamento em Reumatologia  
AO: Osteoartrite  
O2: Oxignio  
PA: Pressão arterial  
PAD: Pressão arterial diastólica  
PAS: Pressão arterial sistólica  
PCR: Proteina C reativa  
RM: Repetio máxima  
RVP: Resistência vascular periférica  
SF-36: Short Form Healthy Survey  
TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido  
TGO: Transaminase glutâmico oxalacética  
TGP: Transaminase glutâmico pirúvica  
VAS: Escala visual analógica de dor  
VO2: Consumo de oxignio  
WOMAC: Westerm Ontário and McMaster Unversities

## **LISTA DE TABELAS**

TABELA 1 – Características demográficas, físicas, clínicas, comorbidades e fatores de risco cardiometabólicos, qualidade de vida e terapia medicamentosa.....	27
---	----

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Desenho experimental.....	20
FIGURA 2 – Protocolo experimental.....	23
FIGURA 3 – Fluxo de voluntários .....	26
FIGURA 4 – Resposta da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) durante o exercício <i>Leg Press</i> 45 .....	29
FIGURA 5 – Resposta da pressão arterial sistólica (PAS), pressão artéria diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) durante o exercício cadeira extensora .....	31
FIGURA 6 – Figura 6 – Vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD), shear rate médio (SR médio), shear rate anterógrado (SR+), shear rate retrógrado (SR-), índice de shear rate oscilatório (SR oscilatório) na artéria braquial pré e pós sessões experimentais .....	32
FIGURA 7 – Vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD), shear rate médio (SR médio), shear rate anterógrado (SR+), shear rate retrógrado (SR-), índice de shear rate oscilatório (SR oscilatório) na artéria femoral superficial pré e pós sessões experimentais .....	33

## LISTA DE ANEXOS

ANEXO I – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	44
ANEXO II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	47
ANEXO III – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos .....	51
ANEXO IV – Revisão: Clinical Safety Of Blood Flow-Restricted Training? A Comprehensive Review Of Altered Muscle Metaboreflex In Cardiovascular Disease During Ischemic Exercise.....	57

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	7
<b>ABSTRACT</b> .....	8
<b>1. INTRODUÇÃO E BREVE REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	18
2.1. Geral: .....	18
2.2. Específicos:.....	18
<b>3. MÉTODOS</b> .....	19
3.1. Aspectos éticos .....	19
3.2. Sujeitos.....	19
3.3. Desenho experimental.....	19
3.4. Avaliações clínicas para caracterização da amostra .....	20
3.4.1. Avaliações clínicas.....	20
3.4.2. Dor e qualidade de vida.....	20
3.4.3. Avaliação antropométrica.....	21
3.4.4. Avaliação funcional.....	21
3.4.5. Teste de força muscular.....	21
3.4.6. Teste de esforço cardiopulmonar.....	22
3.4.7. Exames laboratoriais.....	22
3.5. Sessões experimentais.....	23
3.5.1. Protocolos de exercício e sessão controle.....	23
3.5.2. Protocolo de oclusão.....	24
3.6. Procedimento.....	24
3.6.1. Avaliações hemodinâmicas.....	24
3.6.2. Avaliação do Shear Rate e Função endotelial.....	24
3.7. Análise Estatística.....	25
<b>4. RESULTADOS</b> .....	26
4.1. Caracterização da amostra .....	26
4.2. Características clínicas e demográficas.....	26
4.3. Resultados principais.....	28
4.3.1. Pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca durante o exercício de Leg Press 45° .....	28

4.3.2. Pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca durante o exercício na cadeira extensora.....	30
4.3.3. FMD, Shear Rate pico, Shear médio, Shear anterógrado, Shear retrógrado, Shear oscilatório e VHRauc na artéria braquial.....	31
4.3.4. FMD, Shear Rate pico, Shear médio, Shear anterógrado, Shear retrógrado, Shear oscilatório e VHRauc na artéria femoral.....	32
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>38</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>38</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>44</b>
ANEXO I. APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	44
ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	47
ANEXO III - REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICO.....	51
ANEXO IV – REVISÃO - CLINICAL SAFETY OF BLOOD FLOW-RESTRICTED TRAINING? A COMPREHENSIVE REVIEW OF ALTERED MUSCLE METABOREFLEX IN CARDIOVASCULAR DISEASE DURING ISCHEMIC EXERCISE.....	57

## 1. INTRODUÇÃO E BREVE REVISÃO DE LITERATURA

A osteoartrite (OA) é uma doença que afeta cartilagem articular, causando degradação, calcificação dos ligamentos, crepitação e remodelação óssea, formação de esporões nas bordas das faces articulares, esclerose subcondral, destruição da cartilagem e formações císticas (1-2). A OA pode cursar com dor articular, rigidez matinal, fraqueza e atrofia muscular, e com diminuição da qualidade de vida (3). A OA é a forma de artrite mais prevalente na população, afetando aproximadamente 4,4% da população e atingindo 15,8% em indivíduos acima de 55 anos. Além disso, é considerada uma das principais causas de perda de mobilidade e despesas com saúde no Brasil e no mundo (4-5).

Estudos indicam que mulheres com OA apresentam risco cardiovascular aumentado (6). Uma recente meta-análise identificou prevalência 30% maior de doença cardiovascular em mulheres com OA de joelho em comparação à população saudável (7). Os mecanismos subjacentes a este risco aumentado ainda não estão claros, mas a presença de fatores de riscos cardiovasculares pode ajudar a explicar esta relação. De fato, mulheres com OA apresentam prevalência aumentada de hipertensão arterial (11-12), diabetes (10), dislipidemia (11), obesidade (12) e síndrome metabólica (13). Além disso, a utilização de anti-inflamatórios não-esteroidais – prática comum nesta doença – também está associada ao aumento de eventos cardiovasculares (14). Por fim, a dor articular e a incapacidade física produzidas pela OA, reduzem os níveis de atividade física e de deambulação (15), levando ao aumento do risco cardiovascular, o que ajuda a explicar o aumento da morbimortalidade cardiovascular na OA (18-19).

A relação entre incapacidade funcional, inatividade física e risco cardiovascular na OA evidencia a necessidade de terapêuticas que promovam a prática de exercícios físicos nesta população. A Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) recomenda que mulheres com OA devem seguir as recomendações gerais de exercício físico para a população, com foco na melhoria da aptidão cardiorrespiratória, força muscular, flexibilidade e desempenho neuromotor (18). Da mesma forma, o Colégio Americano de Reumatologia recomenda fortemente que mulheres com OA participem de programas de exercício aeróbio e de força, exercícios aquáticos, e que percam peso (20-21). Dentre estes tipos de exercício, evidências indicam importantes efeitos terapêuticos do treinamento de força na OA. Mikesky, et al (21) verificaram aumento de força, redução

de dor, melhorias funcionais e aprimoramento da capacidade de caminhada em mulheres com OA de joelho após um programa de treinamento de força. Resultados semelhantes foram encontrados por Jan et al. (22) que verificaram que um programa de treinamento de força foi eficaz em reduzir a dor e melhorar a funcionalidade de mulheres com OA de joelho. Desta forma, destaca-se a importância do treinamento de força para melhora da saúde e da condição funcional destas mulheres.

É importante destacar, no entanto, que mulheres com OA podem apresentar dor e estresse articulares aumentados durante a prática do exercício de força, especialmente quando este é realizado em intensidades altas (23). Por conta desta potencial restrição, é necessária a busca por estratégias que mimetizem os ganhos observados com o treinamento de força de alta intensidade, porém evitando aumentos de dor e estresse articulares durante a sua prática. Nesse sentido, o treinamento de força com restrição parcial de fluxo sanguíneo (TFRF) tem sido apresentado como uma possibilidade terapêutica interessante para promoção dos ganhos de força muscular nesta população (24-25). O TFRF é um treinamento que limita o fluxo sanguíneo da musculatura exercitada por meio da utilização de manguitos de pressão posicionados ao redor desta musculatura. Este modelo de intervenção tem como premissa obter resultados de treinamento de alta intensidade mesmo sendo executados em baixa intensidade (~20-30% 1RM) (26-28). Nesse sentido, a restrição de fluxo promove aumento na concentração de metabólitos na fibra muscular, criando um ambiente favorável ao recrutamento de fibras do tipo 2 (27), e consequente aumento de força (26) e hipertrofia muscular (28).

De maneira interessante, os benefícios do TFRF também foram recentemente demonstrados em indivíduos com OA de joelho. Num estudo anterior do nosso grupo, (23) verificou-se aumento da força muscular de flexão e extensão do joelho, da área de secção transversa do quadríceps e melhoras funcionais após 12 semanas de TFRF em indivíduos com OA de joelho. Esses efeitos foram semelhantes aos obtidos com o treinamento de força de alta intensidade e superiores aos de baixa intensidade, ambos sem restrição de fluxo. No entanto, é interessante destacar que nesse estudo 4 indivíduos foram excluídos do grupo de alta intensidade por apresentarem dores no joelho relacionadas a esse protocolo, enquanto nenhuma perda amostral relacionada à intervenção ocorreu no grupo que realizou o TFRF, suportando a prática desse tipo de treinamento nesta



população. De maneira similar, um protocolo de TFRF aumentou a força muscular de membros inferiores em mulheres com sintomas de OA de joelho (24).

Os resultados dos estudos citados acima evidenciam o potencial terapêutico do TFRF para indivíduos com OA de joelho. No entanto, dúvidas ainda permanecem sobre a segurança cardiovascular desse tipo de exercício. A este respeito, em uma revisão recente do nosso grupo (29) (ANEXO IV), listamos potenciais prejuízos cardiovasculares que podem ser promovidos pela prática do exercício de força com restrição de fluxo (EFRF). Sabe-se que a realização de oclusão vascular promove aumento na concentração de metabólitos (ex: lactato, H<sup>+</sup>, ADP, Pi, potássio) na musculatura ocluída, estimulando receptores químicos presentes na fibra muscular, também denominados de metaborreceptores. Estes são compostos por fibras aferentes (do tipo IV) que, quando estimuladas, produzem uma cascata de ajustes autonômicos, tais como aumento da atividade simpática para o coração e vasos sanguíneos e diminuição da atividade parassimpática cardíaca (30). Estas respostas autonômicas levam ao aumento da frequência cardíaca, vasoconstrição periférica e aumento da pressão arterial. Este conjunto de respostas é denominado de metaborreflexo, e um maior engajamento deste mecanismo – tipicamente durante o EFRF (31) – pode levar a respostas exacerbadas da pressão arterial, o que pode ser restritivo em grupos com risco cardiovascular aumentado (30), merecendo investigações.

Especula-se, ainda, que o EFRF possa prejudicar a função endotelial via alterações na pressão arterial e no padrão do *shear rate* induzidos pela oclusão circulatória. De fato, Morishima et al. (32) verificaram que maiores picos da pressão arterial durante o exercício estão associados a uma deterioração da função endotelial pós-exercício, o que também pode acontecer com EFRF, porém ainda não investigado. Com relação à alterações no *shear*, Thijssen et al. (33) demonstraram que a manobra de oclusão circulatória parcial realizada no antebraço, em uma situação sem exercício, promoveu alterações agudas no padrão de *shear rate* na artéria braquial, notadamente uma redução do *shear* médio e um aumento do *shear* retrógrado. Este padrão de aumento do *shear* retrógrado tem sido associado a aumentos no dano endotelial, na expressão de moléculas de adesão, na produção de espécies reativas de oxigênio no endotélio (34) e a piora da função endotelial avaliada por meio da manobra de vasodilatação mediada pelo fluxo (33-35). Corroborando o possível efeito negativo da oclusão circulatória sobre a função endotelial, Paiva et al.

(35) observaram que um protocolo de oclusão circulatória parcial no antebraço durante o exercício impediu a melhora da função vascular promovida por uma sessão aguda de exercício de prensão manual em jovens saudáveis. Resultados semelhantes foram observados por Tinken et al. (36), que verificaram que a realização de oclusão circulatória impediu os benefícios agudos e crônicos na função e estrutura vasculares promovidos pelo exercício de prensão manual. É importante destacar, no entanto, que os estudos acima foram conduzidos com indivíduos saudáveis e utilizaram protocolos diferentes aos tipicamente empregados no TFRF (24-25); e desta forma é importante a avaliação do impacto de uma sessão típica de EFRF sobre a função vascular em doenças caracterizadas por risco cardiovascular aumentado, tais como a OA.

Diante dos potenciais prejuízos cardiovasculares associados à prática do EFRF em sujeitos com risco cardiovascular aumentado, torna-se necessária a avaliação do impacto agudo (ie., durante o exercício) e sub-agudo (ie., imediatamente após o exercício) deste tipo de exercício sobre as respostas hemodinâmicas (pressão arterial, frequência cardíaca e fluxo sanguíneo) e vasculares (função endotelial) em sujeitos com OA de joelho.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Geral:**

Avaliar o impacto agudo e sub-agudo de uma sessão de EFRF sobre respostas hemodinâmicas (pressão arterial, frequência cardíaca) e vasculares (função endotelial) em mulheres com OA de joelho.

### **2.2. Específicos:**

Avaliar em mulheres com OA de joelho:

- a) As respostas da pressão arterial e frequência cardíaca durante uma sessão de EFRF, e comparar tais respostas ao exercício de força de baixa intensidade, alta intensidade e a uma sessão sem exercício.
- b) Os efeitos sub-agudos de uma única sessão de EFRF sobre o shear rate, e função endotelial; e comparar tais efeitos ao exercício de força de baixa intensidade, alta intensidade e a uma sessão sem exercício.

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1. Aspectos éticos**

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (CAAE: 96006618.9.3001.5391; número do parecer: 3.681.872) (ANEXO III) e no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (RBR-7gvrmm).

#### **3.2. Sujeitos**

Foram recrutadas 12 pacientes, adultas (55 – 85 anos) do sexo feminino e pós-menopausa que estavam sob atendimento no ambulatório de osteoartrite do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). As participantes foram diagnosticadas com OA, seguindo os critérios propostos pelo ACR (37); apresentaram acometimento articular de graus II e III, de acordo com Kellgren & Lawrence (38); e escala visual analógica de dor entre 2 e 8 (VAS) (39). Foram excluídas as participantes que apresentavam: doenças cardiovasculares (exceto hipertensão arterial); doenças pulmonares; e outras condições que poderiam comprometer a aplicação dos procedimentos do estudo. Também foram excluídas as participantes com pressão arterial sistólica e diastólica maiores do que 160/105; alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia ou arritmias graves durante o teste de esforço; insuficiência venosa nos membros inferiores, antecedente de trombose e flebite nos membros inferiores, alterações musculoesqueléticas que poderiam impedir a execução do programa de exercício proposto; osteoartrite sintomática nos membros inferiores que poderiam influenciar na realização dos testes; que estivessem fazendo uso de medicamentos que poderiam afetar o funcionamento do sistema nervoso autônomo (ex: beta-bloqueadores, e bloqueadores de cálcio não-hidropiridínicos); que faziam uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários; infiltrações com corticosteroides há pelo menos 3 meses; ou que iniciaram a terapia com corticosteróides há menos de três meses antes do início do estudo.

#### **3.3. Desenho experimental**

Trata-se de um estudo randomizado do tipo cross-over (Figura 1). Os experimentos foram realizados no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia do Hospital das Clínicas da USP (LACRE), no Laboratório de Adaptação

ao Treinamento de Força da Escola de Educação Física da USP (EEFEUSP), e no Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora da EEFEUSP. Inicialmente, os potenciais participantes realizaram uma visita ao LACRE para esclarecimentos e assinatura do termo de consentimento. As pacientes que aceitaram participar do estudo, realizaram avaliações preliminares, compostas por avaliação clínica, da dor e qualidade de vida, antropométrica, avaliações funcionais, exames laboratoriais, teste de força muscular e teste ergoespirométrico. Posteriormente, as participantes que apresentaram os critérios para entrada no estudo, realizaram as sessões experimentais.

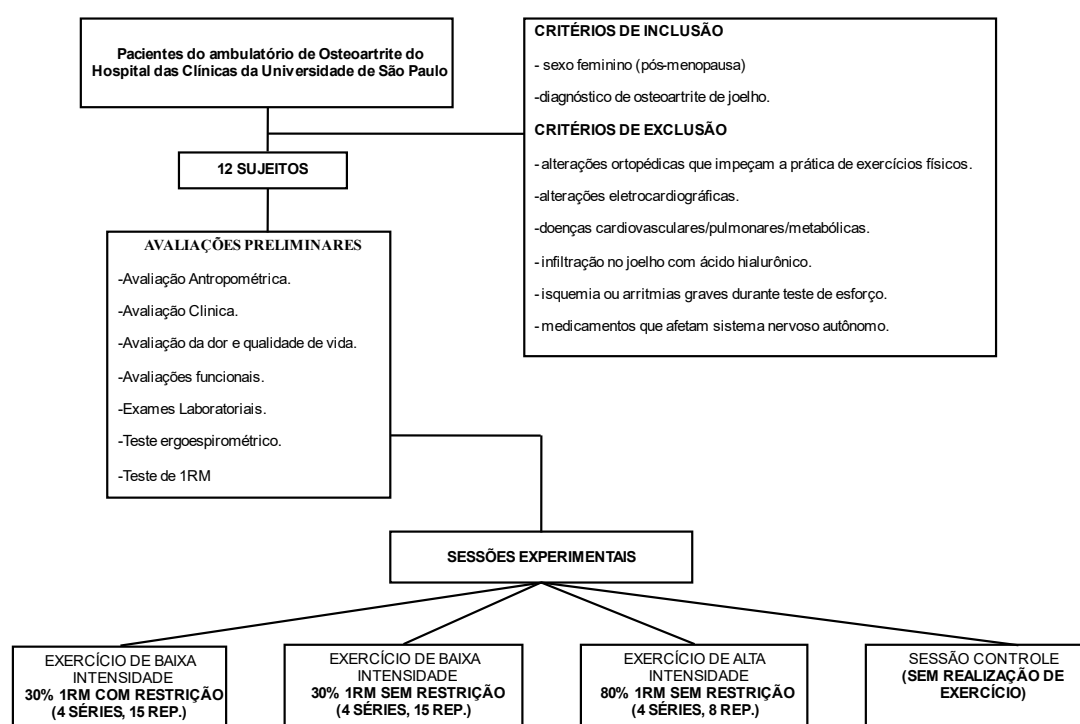


Figura 1. Desenho experimental.

### 3.4. Avaliações clínicas para caracterização da amostra

#### 3.4.1. Avaliação clínica

As informações específicas da doença, assim como presença de co-morbidades e fatores de risco para doença cardiovascular, e uso de medicamentos foram obtidas através de revisão de prontuários e entrevista.

#### 3.4.2. Dor e qualidade de vida

Para a avaliação da dor e função, foi utilizado o questionário WOMAC no quesito dor(40). Adicionalmente, o nível de dor dos participantes foi avaliado por meio da Escala Visual Analógica (EVA), a qual é uma escala unidimensional fácil de usar, que não requer habilidades verbais ou de leitura e versátil para se usar em situações diversas (39). Por meio da EVA o participante pontuou a dor sentida nos joelhos na última semana, com notas entre zero (nenhuma dor) e 10 (dor intensa ou insuportável). Por fim, também foi utilizado o questionário S-36 (Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey), o qual é um instrumento genérico para avaliação da qualidade de vida. O questionário é composto por 36 itens que avaliam os seguintes domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental (41).

#### 3.4.3. Avaliação antropométrica

O peso corporal foi avaliado por meio de uma balança devidamente calibrada e a estatura foi avaliada por meio de um estadiômetro. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado através da fórmula:  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$ . A circunferência abdominal foi mensurada com uma fita métrica flexível e inelástica, posicionada sobre a cicatriz umbilical. A obesidade foi definida por um  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  e/ou circunferência abdominal  $\geq 88 \text{ cm}$  (42).

#### 3.4.4. Avaliação funcional

Para avaliação funcional foram empregados os seguintes testes:

*Timed stands test* (43), que avaliou durante um período de 30 segundos a quantidade de vezes que o participante conseguiu sentar-se e levantar-se de uma cadeira usando apenas a força dos membros inferiores.

*Timed up and go test* (44), no qual foi verificado o tempo que o participante levou para levantar-se de uma cadeira andar por três metros e retornar para cadeira.

#### 3.4.5. Teste de força muscular

Para avaliação da força dos membros inferiores foi feito o teste de uma repetição máxima (1RM) nos exercícios de *leg press* 45° e extensão de joelhos. Esta avaliação foi realizada em dois dias distintos, e precedida por 2 dias de familiarização (43). Inicialmente, os indivíduos foram posicionados nos respectivos aparelhos e realizado o

aquecimento de duas séries de cinco repetições, com intervalos de dois minutos, sendo a primeira série com 50% de carga estimada para 1RM e a segunda com três repetições com carga de 70% 1RM. Após a realização do aquecimento, foi dado um intervalo de três minutos para o início do teste. Para realização do teste de 1RM no exercício de extensão de joelhos na cadeira extensora, os participantes realizaram uma extensão completa dos joelhos, iniciando com flexão de 90° e retornando à posição de extensão total dos joelhos. Foi adicionada carga progressivamente, até que a carga máxima seja alcançada, a qual foi considerada como 1RM. Para o exercício no *leg press* 45°, utilizamos o mesmo procedimento, contudo, o indivíduo foi posicionado no equipamento, assumindo como posição final angulações entre 90° e 100° de flexão na articulação do joelho. Em ambos os exercícios, os voluntários atingiram a carga de 1 RM em no máximo 5 tentativas. Foi adotada a maior carga atingida nos dois dias de teste, em cada um dos exercícios.

#### 3.4.6. Teste de esforço cardiopulmonar

O teste foi realizado em ambiente climatizado com umidade do ar e pressão barométrica constantemente monitoradas. As participantes foram orientadas a não realizar exercícios de intensidades altas e a não ingerir bebidas cafeinadas nas 24 horas anteriores ao teste.

O teste foi realizado em uma esteira ergométrica e o protocolo de esforço foi adaptado às condições funcionais das participantes. Em todos os testes, a velocidade pico da esteira variava entre 4 e 5,6 km/h, e o incremento de carga se deu por aumentos da inclinação da esteira (3% de incremento) a cada minuto.

O comportamento cardiovascular foi monitorado continuamente durante o teste de esforço através do eletrocardiógrafo com 12 derivações simultâneas. A frequência cardíaca e pressão arterial foram registradas no repouso, ao final de cada minuto de teste, e no 1°, 2°, 4° e 6° minuto de recuperação. O consumo de oxigênio foi monitorado durante todo o teste por meio de um analisador metabólico (Metalyzer modelo III b/ breath- by-breath, CORTEX, Germany), sendo que o  $VO_2$  obtido nos últimos 30 segundos de esforço foi considerado o  $VO_{2pico}$ .

#### 3.4.7. Exames laboratoriais

As pacientes compareceram ao LACRE em jejum noturno de 12 horas. Foram coletados 15 mL de sangue da veia basílica mediana ou cefálica para as análises. Foi

avaliado o hemograma completo e mensuradas as concentrações séricas de colesterol total, HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), VLDL (very low density lipoprotein), triglicérides e proteína C-reativa (PCR).

### 3.5. Sessões experimentais

As sessões experimentais foram realizadas em quatro visitas em dias distintos separados por pelo menos 72 horas. As participantes foram orientadas a seguir as mesmas recomendações feitas para o teste de esforço cardiopulmonar.

As sessões foram compostas de avaliações basais, posteriormente os voluntários realizaram quatro séries dos exercícios ou sessão controle (Figura 2), e por fim foram repetidas as avaliações basais no período pós-exercício. As medidas pós-exercício iniciaram 20 minutos após o término do exercício.

Durante todo o protocolo (pré-exercício, exercícios e pós-exercício), a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial batimento-a-batimento (PA) foram obtidas continuamente. Além disso, o *shear rate* e a vasodilatação mediada pelo fluxo nas artérias braquial e femoral supervisual foram avaliadas nos períodos pré- e pós-exercício (Figura 2).



Figura 2. Protocolo experimental. S1, S2, S3 e S4 = séries 1, 2, 3 e 4. PA = pressão arterial, FC = frequência cardíaca, FMD = vasodilatação mediada pelo fluxo.

#### 3.5.1. Protocolos de exercício e sessão controle

Em cada uma das sessões experimentais, os indivíduos realizaram quatro séries dos exercícios *leg press 45* e extensão de joelhos na cadeira extensora (ou sessão

controle), com 1 minuto de intervalo entre as séries e os exercícios. Essas sessões foram executadas utilizando os seguintes protocolos em ordem aleatória: 15 repetições a 30% de 1RM com restrição de fluxo (30% 1RM + oclusão); 15 repetições a 30% de 1RM, sem restrição de fluxo (30% 1RM); 8 repetições a 80% de 1RM, sem restrição de fluxo (80% 1RM); sessão controle (as participantes não realizaram exercício físico, sendo apenas posicionadas nos aparelhos durante um tempo equivalente à realização das demais sessões).

### 3.5.2. Protocolo de oclusão

Durante o protocolo de oclusão circulatória na sessão 30% 1RM + oclusão, foi posicionado um manguito de pressão arterial (manguito de 10x80 cm, câmara inflável de 7x52 cm, Clinic Leg, Cardiomed, Brasil) abaixo da prega inguinal de ambas as coxas. Este manguito foi insuflado a uma pressão de 50% da pressão de oclusão total do fluxo sanguíneo de repouso, e esta pressão foi mantida durante toda execução dos exercícios e durante os intervalos de recuperação.

A pressão de oclusão total do fluxo sanguíneo foi determinada previamente às sessões, por meio de um manguito de pressão arterial posicionado nas duas coxas e de um *doppler* vascular (DV-600, Marted, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil) posicionado sobre a artéria tibial. Os manguitos foram inflados progressivamente e a pressão de oclusão total do fluxo sanguíneo ficou definida como o ponto em que o pulso auscultatório da artéria tibial foi interrompido.

## **3.6. Procedimentos**

### 3.6.1. Avaliações hemodinâmicas

A frequência cardíaca e PA foram avaliadas batimento a batimento por meio da técnica fotopletimográfica. Para tanto, um manguito inflável de tamanho apropriado foi posicionado no dedo médio no braço não dominante do voluntário acoplado a um monitor automático (Finometer, Finapres Medical System, Arnhem, Países Baixos). Esses sinais foram digitalizados e gravados em microcomputador através do programa WINDAQ (DI720, Akron, Estados Unidos) com frequência de amostragem de 500 Hz.

### 3.6.2. Avaliação do *shear rate* e função endotelial



Foram realizadas medidas do *shear rate* basal e da vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) na artéria braquial e femoral superficial, por meio de um Ultrassom Doppler, de acordo com as recomendações mais recentes (44). Para isto, inicialmente os indivíduos permaneceram deitados e um transdutor linear multifrequencial foi posicionado sobre a artéria de interesse (braquial ou femoral superficial) para obtenção do diâmetro e velocidade do sangue basais. A velocidade do sangue foi obtida com ângulo de inclinação  $\leq 60^\circ$  e volume de amostra localizado no centro do vaso. O diâmetro e a velocidade basais foram mensurados durante 1 minuto. Posteriormente, um manguito previamente posicionado distalmente à fossa antecubital (para a artéria braquial) ou distalmente à fossa poplítea (para artéria poplítea) foi inflado a 200 mmHg por 5 minutos. Finalmente, após este período o manguito foi desinsuflado e as imagens de diâmetro e velocidade foram obtidas continuamente por 5 minutos.

As análises da VMF e do *shear rate* foram realizadas por meio de um software com detecção automática das paredes das artérias (Cardiovascular Suite, Quipu®, Pisa, Itália). A VMF foi calculada como o percentual de aumento do diâmetro das artérias braquial e poplítea pós-oclusão em relação aos seus valores basais ( $VMF = \frac{\text{diâmetro pico} - \text{diâmetro basal}}{\text{diâmetro basal}} \times 100$ ). O *shear rate* foi calculada a partir da seguinte fórmula:  $shear\ rate = 8 \times \text{velocidade do fluxo sanguíneo} / \text{diâmetro do vaso}$  (44). Além disso, computamos os componentes anterógrado e retrógrado do *shear rate*, como a área acima e abaixo da linha de base do eixo horizontal do Doppler, respectivamente. Por fim, o índice de *shear rate* oscilatório foi calculado por meio da fórmula:  $shear\ rate\ \text{retrógrado} / (shear\ rate\ \text{anterógrado} + shear\ rate\ \text{retrógrado})$ .

### 3.7. Análise Estatística

Antes da análise inferencial, foi verificado a presença de outliers e testadas a esfericidade, homocedasticidade e normalidade dos dados. Após garantir os pressupostos fundamentais para a realização de testes paramétricos, a avaliação do efeito das sessões experimentais sobre as variáveis dependentes do estudo realizamos por meio da análise de variância de medidas repetidas e, quando pertinente, post hoc de Tukey para comparações múltiplas. As sessões (30% 1RM, 30%+oclusão, 80% 1RM e controle) e os períodos (basal, durante e pós-exercício) foram considerados os fatores da análise de variância. Todos os dados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão. O nível de

significância adotado para rejeitar a hipótese nula foi de  $p \leq 0,05$ . Além disso, os dados foram apresentados individualmente.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Caracterização da Amostra

Foram triadas 420 mulheres que se encontram sob atendimento no ambulatório OA do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Após observações feitas durante as consultas no ambulatório e leitura nos prontuários, foram selecionadas 12 mulheres que se enquadravam no protocolo e foram convidadas a participar do estudo. Todas aceitaram o convite para participar, e compareceram para assinar o Termo de Consentimento (ANEXO 2) e submetidas aos testes preliminares. Não houve desistência de nenhuma participante e todas finalizaram os protocolos (Figura 3).



Figura 3. Fluxo de voluntários, número de indivíduos triados, randomizados e que concluíram o protocolo até o presente momento.

### 4.2. Características clínicas e demográficas

A Tabela 1 apresenta a média ( $\pm$  desvio padrão) das características demográficas, físicas e clínicas, terapia medicamentosa, testes funcionais, variáveis fisiológicas e dos questionários SF-36 para capacidade funcional e EVA e WOMAC no domínio da dor. A

média de idade das pacientes era de  $72 \pm 6,2$  anos. A dor foi avaliada através escala visual analógicas (EVA) que pontuou a dor sentida na última semana com notas de (0 – 10), verificamos um score médio de 0,4 ( $\pm 0,7$ ), também no quesito dor avaliado pelo questionário WOMAC, específico para pacientes com osteoartrite, verificamos um score médio de 35,4 ( $\pm 13,7$ ). Para capacidade funcional, utilizamos o questionário SF-36, observa-se que, para esse domínio o score médio foi 50,3 ( $\pm 14,6$ ). Com relação as comorbidades, a presença de hipertensão foi de 67% mesmo valor apresentado para medicamentos anti-hipertensivos. Com relação aos medicamentos para o tratamento da OA, 100% das voluntárias estavam sob uso de anti-inflamatórios não-esteroidais, 42% estavam sob uso de cloroquina, 25% estavam sob uso de metotrexato, 17% usava diacereina e 42% faziam uso de colchicina.

Tabela 1 – Características demográficas, físicas, clínicas, comorbidades e fatores de risco cardiometabólicos, qualidade de vida e terapia medicamentosa.

<b>Variáveis</b>	
N	12
Idade (anos)	$72 \pm 6,2$
<b>Variáveis clínicas</b>	
Dor (EVA 0 – 10)	$0,4 \pm 0,7$
SF- 36	$50,3 \pm 14,6$
WOMAC	$35,4 \pm 13,7$
<b>Comorbidades</b>	
Diabetes, n (%)	1 (8%)
Hipertensão, n (%)	8 (67%)
Obesidade, n (%)	2 (17%)
Osteoporose, n (%)	2 (17%)
<b>Variáveis antropométricas</b>	
Estatura (m)	$1,6 \pm 0,1$
Peso (kg)	$68,9 \pm 9,7$
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$28,0 \pm 3,7$
<b>Variáveis fisiológicas</b>	
$\text{VO}_{2\text{pico}}$ ( $\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$ )	$16,8 \pm 1,8$
<b>Exames laboratoriais</b>	
HDL (mg/dL)	$57,2 \pm 9,8$
LDL (mg/dL)	$101,5 \pm 21,4$
VLDL (mg/dL)	$23,2 \pm 5,5$
Proteína C-reativa (mg/L)	$2,3 \pm 1,7$
Triglicérides (mg/dL)	$131,5 \pm 46,2$
<b>Medicamentos para tratamento da OA</b>	
AINEs, n (%)	12(100%)
Cloroquina, n (%)	5 (42%)
Metotrexato, n (%)	3 (25%)
Diacereina, n (%)	2 (17%)

Colchicina, n (%)	5 (42%)
<b>Outros medicamentos</b>	
Anti-hipertensivos, n (%)	8 (67%)
Cálcio, n (%)	7 (58%)
Vitamina D, n (%)	9 (75%)
<b>Componentes</b>	
<i>Timed stands test</i> (Rep)	10,4 ± 2,6
<i>Timed up and go test</i> (s)	14,0 ± 8,0

Legenda: IMC = Índice de massa corporal, SF-36 = *Short-form Health Survey*, WOMAC = *Western Ontario and McMaster Universities*, AINE = anti-inflamatórios não esteroidais, HDL = high-density lipoprotein, LDL = low-density lipoprotein, VLDL = very-low-density lipoprotein. Os dados estão apresentados como média ± desvio padrão (DP) frequência absoluta (n) e relativa (%).

### 4.3. Resultados Principais

#### 4.3.1 Pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca durante o exercício de *Leg Press 45°*

A figura 4 (painéis a – c) representa respectivamente os valores da PAS, PAD e FC ao longo das séries (S1, S2, S3 e S4) e intervalos inter-séries (I1, I2, I3 e REC) durante o exercício de *Leg Press 45*. Foram observadas interações sessão x tempo significativas para o comportamento da PAS ( $P < 0,001$ ), PAD ( $P < 0,001$ ) e FC ( $P < 0,001$ ).

Foram observados maiores valores de PAS durante o exercício de *Leg Press 45* na sessão 30% 1RM+oclusão em comparação à sessão 30% 1RM momentos S2, S3 e S4 (todos  $P < 0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAS durante o exercício de *Leg Press 45* na sessão 30% 1RM+oclusão em comparação à sessão 80% 1RM nos momentos S1, I1, S2, e I2 (todos  $P < 0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAS durante o exercício de *Leg Press 45* na sessão 30% 1RM+oclusão em comparação à sessão controle nos momentos S1, S2, I2, S3, I3 e S4 (todos  $P < 0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAS durante o exercício de *Leg Press 45* na sessão 30% 1RM em comparação à sessão controle nos momentos S2, S3 e S4 (todos  $P < 0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAS durante o exercício de *Leg Press 45* na sessão 80% 1RM em comparação à sessão controle nos momentos S2, S3 e S4 (todos  $P < 0,05$ ). Não foram observadas diferenças da PAS durante o exercício de *Leg Press 45* entre as sessões 30% 1RM e 80% 1RM.

Foram observados maiores valores de PAD durante o exercício de *Leg Press 45* na sessão 30% 1RM+oclusão em comparação à sessão 30% 1RM momentos I1, S2, I2, S3, I3, S4 e REC (todos  $P < 0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAD durante o

exercício de *Leg Press 45* na sessão 30%1RM+oclusão em comparação à sessão 80%1RM nos momentos S1, S2, I2, S3, I3, S4 e REC (todos  $P<0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAD durante o exercício de *Leg Press 45* na sessão 30%1RM+oclusão em comparação à sessão controle nos momentos S1, S2, I2, S3, I3, S4 e REC (todos  $P<0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAD durante o exercício de *Leg Press 45* na sessão 30%1RM em comparação à sessão 80%1RM apenas no momento S1 ( $P<0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAD durante o exercício de *Leg Press 45* na sessão 30%1RM em comparação à sessão controle nos momentos S1, S2, S3 e S4 (todos  $P<0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAD durante o exercício de *Leg Press 45* na sessão 80%1RM em comparação à sessão controle nos momentos S2, S3 e S4 (todos  $P<0,05$ ).

Não houve diferenças no comportamento da FC durante o exercício de *Leg Press 45* entre as sessões 30%1RM, 30%1RM+Oclusão e 80%1RM. No entanto, em todas estas sessões a FC estava significativamente mais alta do que na sessão controle em todas os momentos.

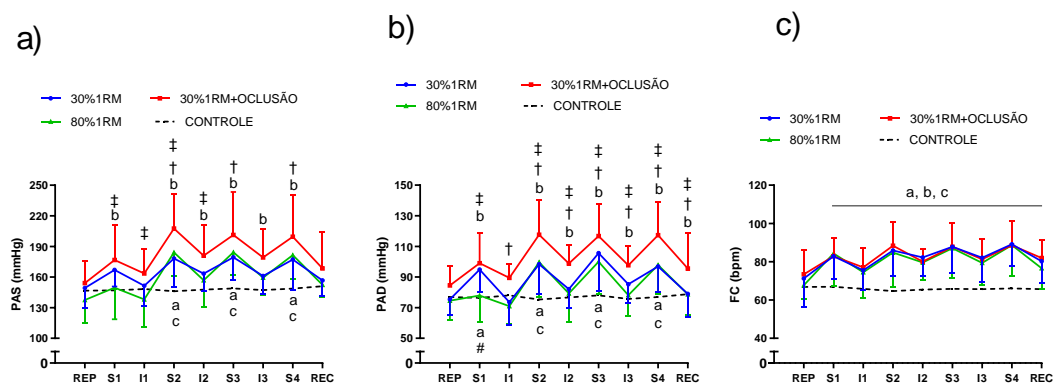


Figura 4 – Resposta da pressão arterial sistólica (PAS) (painel a), pressão arterial diastólica (PAD) (painel b) e frequência cardíaca (FC) (painel c) durante o exercício *Leg Press 45*. REP = repouso, S = série, I = intervalo, REC = recuperação. a = diferença entre 30%1RM e controle ( $P<0,05$ ); b = diferença entre 30%1RM+oclusão e controle ( $P<0,05$ ); c = diferença entre 80% e controle ( $P<0,05$ ); † diferença entre 30%1RM+oclusão e 30%1RM ( $P<0,05$ ); ‡ diferença entre 30%1RM+oclusão e 80%1RM ( $P<0,05$ ), # diferença entre 30%1RM e 80%1RM ( $P<0,05$ ).

#### 4.3.2. Pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca durante a cadeira extensora

A figura 5 (painéis a – c) representa respectivamente os valores da PAS, PAD e FC ao longo das séries (S1, S2, S3 e S4) e intervalos inter-séries (I1, I2, I3 e REC) durante o exercício cadeira extensora. Foram observadas interações sessão x tempo significativas para o comportamento da PAS ( $P<0,001$ ), PAD ( $P<0,001$ ) e FC ( $P<0,001$ ).

Foram observados maiores valores de PAS durante o exercício cadeira extensora na sessão 30% 1RM+oclusão em comparação à sessão 30% 1RM momentos S3 e S4 (todos  $P<0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAS durante o exercício cadeira extensora na sessão 30% 1RM+oclusão em comparação à sessão 80% 1RM nos momentos S2, S3 e REC (todos  $P<0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAS durante o exercício cadeira extensora na sessão 30% 1RM+oclusão em comparação à sessão controle nos momentos S1, S2, I2, S3, I3, S4 e REC (todos  $P<0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAS durante o exercício cadeira extensora na sessão 30% 1RM em comparação à sessão controle nos momentos S1, S2, I2, S3 e S4 (todos  $P<0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAS durante o exercício cadeira extensora na sessão 80% 1RM em comparação à sessão controle nos momentos S1, S2, S3 e S4 (todos  $P<0,05$ ). Não foram observadas diferenças da PAS durante o exercício cadeira extensora entre as sessões 30% 1RM e 80% 1RM.

Foram observados maiores valores de PAD durante o exercício cadeira extensora na sessão 30% 1RM+oclusão em comparação à sessão 30% 1RM momentos S3 e S4 (todos  $P<0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAD durante o exercício cadeira extensora na sessão 30% 1RM+oclusão em comparação à sessão 80% 1RM nos momentos S1, I1, S2, I2, S3, I3, S4 e REC (todos  $P<0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAD durante o exercício cadeira extensora na sessão 30% 1RM+oclusão em comparação à sessão controle nos momentos S1, S2, I2, S3, I3, S4 e REC (todos  $P<0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAD durante o exercício cadeira extensora na sessão 30% 1RM em comparação à sessão controle nos momentos S1, S2, S3 e S4 (todos  $P<0,05$ ). Foram observados maiores valores de PAD durante o exercício cadeira extensora na sessão 80% 1RM em comparação à sessão controle nos momentos S1, S3 e S4 (todos  $P<0,05$ ). Não foram observadas diferenças da PAD durante o exercício cadeira extensora entre as sessões 30% 1RM e 80% 1RM.

Não houve diferenças no comportamento da FC durante o exercício cadeira extensora entre as sessões 30% 1RM, 30% 1RM+Oclusão e 80% 1RM. No entanto, em todas estas sessões a FC estava significativamente mais alta do que na sessão controle em todas os momentos.

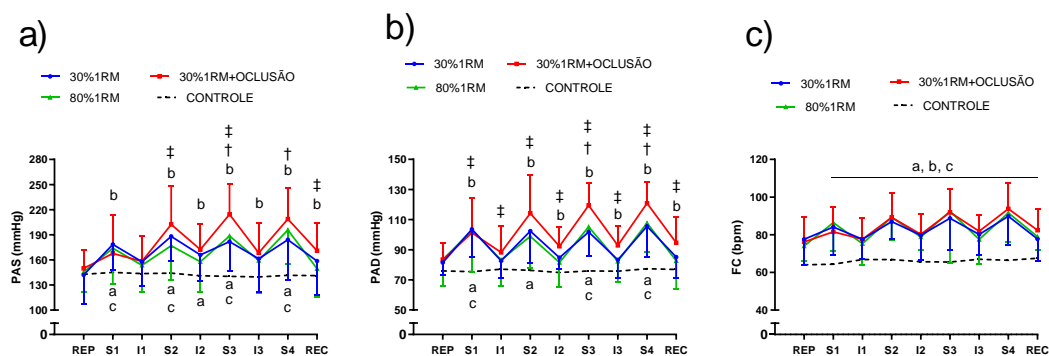


Figura 5 – Resposta da pressão arterial sistólica (PAS) (painel a), pressão arterial diastólica (PAD) (painel b) e frequência cardíaca (FC) (painel c) durante o exercício cadeira extensora. REP = repouso, S = série, I = intervalo, REC = recuperação. a = diferença entre 30% 1RM e controle ( $P < 0,05$ ); b = diferença entre 30% 1RM+oclusão e controle ( $P < 0,05$ ); c = diferença entre 80% e controle ( $P < 0,05$ ); † diferença entre 30% 1RM+oclusão e 30% 1RM ( $P < 0,05$ ); ‡ diferença entre 30% 1RM+oclusão e 80% 1RM ( $P < 0,05$ ).

#### 4.3.3. FMD, Shear rate pico, Shear rate médio, Shear rate anterógrado, Shear rate retrógrado, Shear rate oscilatório e VHRauc na artéria braquial

A figura 6 (painéis a – e) apresenta valores da vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD), shear rate médio (SR médio), shear rate anterógrado (SR+), shear rate retrógrado (SR-) e índice de shear rate oscilatório (SR oscilatório) na artéria braquial antes (pré) e após (pós) às sessões experimentais. Não houve diferença em nenhum desses parâmetros entre as sessões e/ou tempos ( $P$  interação sessão x tempo  $> 0,05$  para todos os índices).

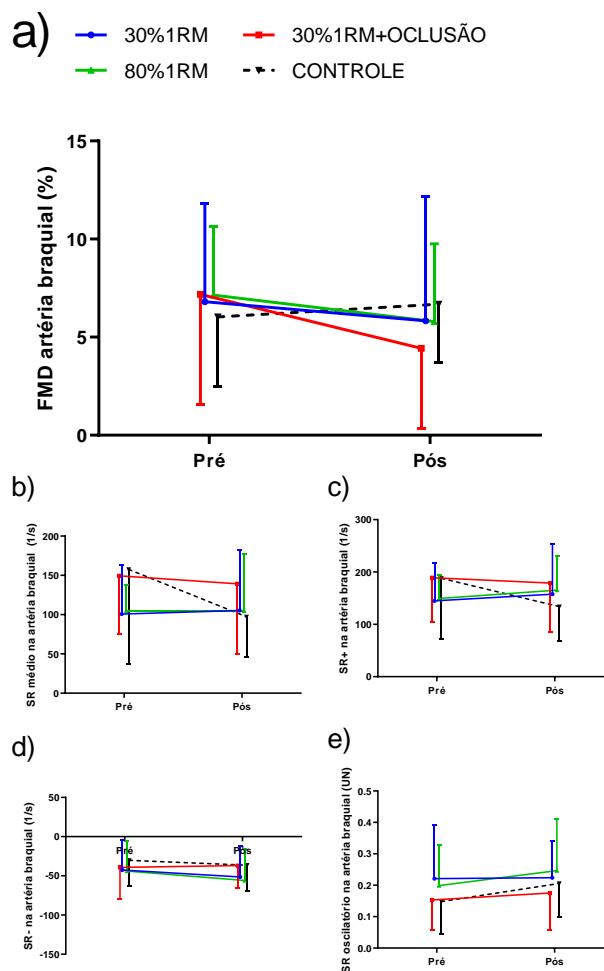


Figura 6 – Vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) (painel a), shear rate médio (SR médio) (painel b), shear rate anterógrado (SR+) (painel c), shear rate retrógrado (SR-) (painel d), índice de shear rate oscilatório (SR oscilatório) (painel e) na artéria braquial pré e pós sessões experimentais.

#### 4.3.4. FMD, Shear rate pico, médio, anterógrado, retrógrado, oscilatório e VHRauc na artéria femoral

A figura 7 (painéis a – e) apresenta valores da vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD), shear rate médio (SR médio), shear rate anterógrado (SR+), shear rate retrógrado (SR-) e índice de shear rate oscilatório (SR oscilatório) na artéria femoral superficial antes (pré) e após (pós) às sessões experimentais. Não houve diferença em nenhum desses parâmetros entre as sessões e/ou tempos ( $P$  interação sessão x tempo  $> 0,05$  para todos os índices).



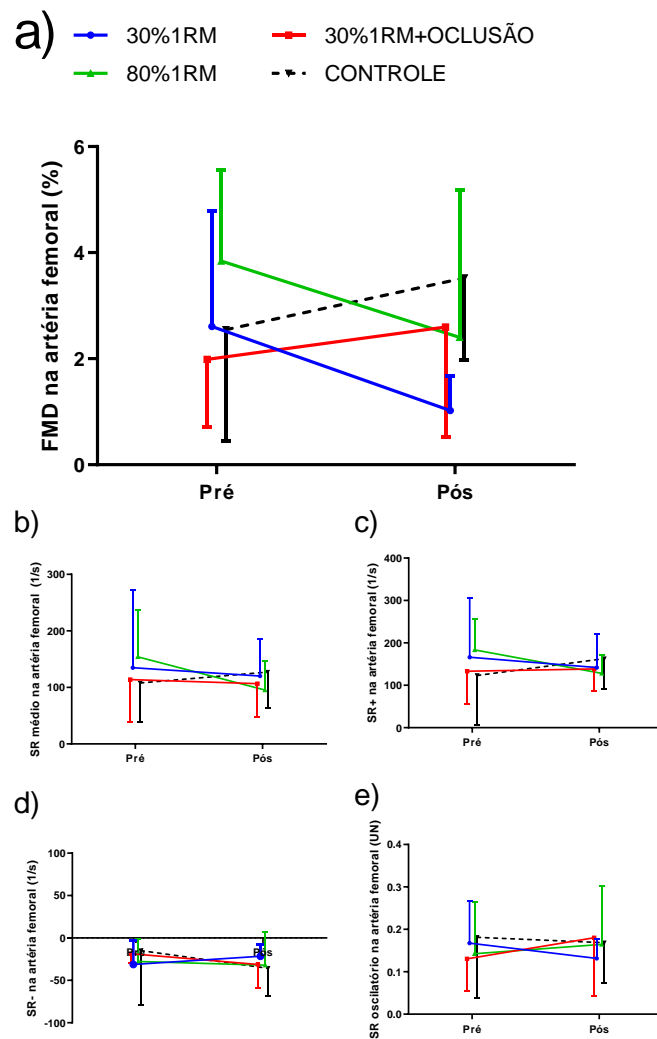


Figura 7 – Vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) (painel a), shear rate médio (SR médio) (painel b), shear rate anterógrado (SR+) (painel c), shear rate retrógrado (SR-) (painel d), índice de shear rate oscilatório (SR oscilatório) (painel e) na artéria femoral superficial pré e pós sessões experimentais.

## 5. DISCUSSÃO

O presente estudo foi o primeiro a investigar os efeitos agudos do EFRF na pressão arterial e função endotelial em mulheres com OA de joelho. De maneira geral, observou-se maiores valores de PAS e PAD ao longo das séries dos exercícios leg press 45° e cadeira extensora na sessão 30%1RM+oclusão em comparação às demais sessões. Por outro lado, não houve diferença na VMF e demais parâmetros vasculares entre as

sessões. Em conjunto, esses resultados sugerem que o EFRF promove maior aumento da pressão arterial, o que não se traduz em alterações vasculares pós-exercício.

Os resultados do presente estudo questionam a segurança cardiovascular do EFRF, visto que este promoveu maiores picos de PAS e PAD ao longo do exercício 30% 1RM+oclusão. Esses resultados corroboram os achados sumarizados em uma revisão do nosso grupo ((29)) que demonstrou que indivíduos com risco cardiovascular aumentado parecem apresentar uma maior sensibilidade metaborreflexa nesses indivíduos. Do ponto de vista clínico, estes picos pressóricos aumentados durante o EFRF podem levar a um maior risco de eventos macrovasculares agudos, tais como acidente vascular cerebral hemorrágico ou dissecação arterial (45–47). De fato, estudos prévios têm demonstrado ocorrências isoladas destes eventos vasculares em halterofilistas, e especula-se que a resposta exagerada da pressão arterial em exercícios de altíssimas cargas pode ser o fator desencadeador de tais eventos. Eventos microvasculares como lesão renal ou hemorragia na retina também tem sido associados ao aumento súbito da pressão arterial durante o exercício(48,49) e há um estudo de caso que demonstrou que o EFRF pode levar à perda transitória da visão como resultado de lesões microvasculares na retina(49). Adicionalmente, respostas pressóricas exageradas durante o exercício podem aumentar o risco de infarto do miocárdio mesmo na ausência de doença aterosclerótica (50) e uma reatividade simpática exagerada durante o exercício fruto da ativação metaborreflexa pode causar vasoconstrição coronariana favorecendo o aumento dos riscos de isquemia, arritmia e morte súbita (51–53).

Os métodos utilizados no presente estudo não permitem um aprofundamento nos mecanismos que podem ajudar a explicar os maiores níveis pressóricos durante a sessão 30%+oclusão em comparação aos demais protocolos de exercício e à sessão controle. No entanto, estudos seminais utilizando modelos experimentais identificaram maior ativação de aferentes musculares do tipo IV (tipicamente presentes no interstício muscular), também denominados de metaborreceptores frente a a exposição da musculatura à metabólitos como lactato, ADP, Pi e ATP ou estimulação com capsaicina (54,55). Estudos posteriores confirmaram a ação desses receptores no controle cardiovascular por meio da observação de maior ativação simpática e subsequente aumento da pressão arterial frente a ativação destes metaborreceptores por diferentes métodos(56–58). Dada a oclusão circulatória e maior isquemia tecidual durante o EFRF, hipotetiza-se que esse

exercício promova maior ativação desses metaborreceptores (ou ativação metaborreflexa), resultando em maior ativação simpática e aumento da pressão arterial em comparação aos demais exercícios. Estudos prévios com EFRF dão suporte a esta hipótese uma vez que demonstram maior hipóxia muscular(59) durante esse exercício em comparação a exercícios sem restrição de fluxo. Por outro lado, nenhum estudo avaliou a ativação simpática direta (por meio da microneurografia) durante o EFRF, e desta forma não é possível afirmar que este exercício promova hiperativação simpática até o presente momento. Desta forma, os próximos estudos envolvendo EFRF devem buscar avaliar de maneira integrada as respostas teciduais, neurais e hemodinâmicas a este tipo de exercício, no intuito de fornecer uma descrição completa dos mecanismos subjacentes ao aumento da pressão arterial durante o EFRF.

De maneira contrária a hipótese do estudo, o estresse hemodinâmico e esperada alteração no padrão do shear rate durante a sessão 30% 1RM+oclusão não promoveram deterioração na função endotelial medida na artéria braquial e superficial femoral. No presente estudo, a opção pela avaliação vascular nestas duas artérias se deve à tentativa de avaliar os impactos locais (artéria femoral superficial) e remotos (artéria braquial) das sessões de exercício. A hipótese do presente estudo era que a sessão 30% 1RM+oclusão promoveria prejuízo endotelial por conta do estresse hemodinâmico durante o exercício (confirmado no presente estudo) e por alterações no padrão do shear rate durante (não avaliado no presente estudo) e após o exercício (não confirmado no presente estudo). No entanto, não houve diferenças na resposta da FMD e do shear rate em resposta a nenhuma das sessões experimentais e também não houve diferença nessa resposta entre as sessões. Esses achados sugerem que o exercício de força, com ou sem oclusão, realizado em diferentes intensidades, parece não promover alterações na função endotelial.

Estudos prévios que avaliaram os efeitos agudos do exercício de força na função endotelial têm demonstrado diferentes resultados, incluindo melhora(60), manutenção(61) ou piora(32). Fatores como características da população podem ajudar a explicar a diferença entre os estudos. De maneira interessante, a maior parte dos estudos citados foi realizada em homens e um estudo recente demonstrou que enquanto homens apresentam deterioração da função endotelial após o exercício resistido, esta resposta parece não ocorrer em mulheres (32). Este dado pode ajudar a explicar o porquê não foram observadas alterações na função endotelial nas participantes do presente estudo

frente a nenhum protocolo de exercício resistido, incluindo o EFRF. Outro aspecto que pode ajudar a explicar a ausência de alterações na função endotelial em resposta ao EFRF foi a ausência de alteração no padrão do shear rate em resposta a este exercício. Estudos prévios demonstraram redução do shear médio e aumento do shear retrógrado durante um protocolo de exercício com oclusão circulatória(33,62,63). No entanto, todos esses estudos avaliaram as respostas durante o exercício, enquanto o presente estudo avaliou as respostas no período pós-exercício em comparação ao pré-exercício. Nesse sentido, observa-se que embora o EFRF possivelmente reduza o shear médio e aumente o shear retrógrado durante o exercício, essa resposta é possivelmente transiente e tende a não aparecer minutos após o exercício, o que pode ajudar a explicar a ausência de alteração no shear e na função endotelial em resposta ao EFRF no presente estudo. Por fim, estudos tem demonstrado que alterações do shear frente a oclusão circulatória parecem produzir deterioração da função endotelial apenas em jovens(33,62), sendo que este efeito parece estar diminuído em indivíduos idosos(62), o que também pode ajudar a explicar os resultados do presente estudo.

Os achados do presente estudo trazem importante implicação clínica sobre a prescrição do EFRF em indivíduos com OA. É importante destacar que indivíduos com OA apresentam maior risco cardiovascular em geral(64), o que pode culminar com maior risco de eventos cardiovasculares durante o exercício(65). Parte desse risco aumentado na OA passa pela presença dos fatores de risco cardiovascular. A saber, a obesidade é um dos principais fatores associados à OA de joelho(15), e a prevalência de hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia também é maior em indivíduos com OA em comparação à população em geral(10–13). Fruto desse fenótipo cardiovascular, nos últimos anos a osteoartrite de joelho tem sido caracterizada como uma doença metabólica e que cursa com aumento do risco cardiovascular(66). De fato, um estudo com uma coorte americana de 7714 adultos observou que a prevalência de síndrome metabólica (ocorrência conjunta de obesidade central, hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia) em indivíduos com osteoartrite é de 59%, enquanto esta prevalência em adultos sem osteoartrite é de apenas de 23%(8). No presente estudo, as prevalências de obesidade, hipertensão, osteoporose e diabetes na amostra foram respectivamente 17%, 67%, 17% e 8% que reforçam a alta prevalência de fatores de risco cardiovascular na amostra do presente estudo. Desta forma, destaca-se o risco que esses indivíduos podem apresentar frente a realização do EFRF visto os maiores picos pressóricos atingidos durante este exercício em comparação

aos exercícios sem oclusão respiratória. Desta forma, o presente estudo chama a atenção de potenciais riscos de eventos cardiovasculares que podem ser desencadeados pelo EFRF, o que precisa ser investigado de maneira mais abrangente e com maiores números amostrais em estudos futuros.

Por outro lado, também é importante destacar que até o presente momento são escassos os relatos de efeitos adversos cardiovasculares com o EFRF, mesmo em pacientes com risco cardiovascular aumentado(67–69). Além disso, deve-se notar que alguns estudos prévios que avaliaram as respostas hemodinâmicas ao EFRF não observaram maiores aumentos da PA no EFRF em comparação a protocolos de exercício sem restrição de fluxo. Fatores como a população estudada, o tipo e intensidade do exercício, atingir ou não a fadiga, o percentual de oclusão arterial e largura do cuff podem ajudar a explicar a diferença nos achados desses estudos e o presente estudo. Tal como levantado em nossa revisão(29), uma combinação ótima dos parâmetros de prescrição do EFRF pode favorecer a criação de um protocolo seguro desse exercício que pode ser aplicado em indivíduos com risco cardiovascular aumentado, tais como os indivíduos do presente estudo. Desta forma, estudos futuros devem investigar os efeitos da combinação desses parâmetros sobre as respostas hemodinâmicas durante e após o EFRF.

O presente estudo apresenta algumas limitações que precisam ser apresentadas. Primeiramente, trata-se de um estudo com amostra pequena e, desta forma, é possível que nem todas as análises tenham poder estatístico suficiente para detectar diferenças entre as sessões ou tempos. Também é importante destacar que este estudo foi realizado com mulheres pós-menopausa com OA sob atendimento em um hospital terciário. Desta forma, os resultados não podem ser extrapolados para outros grupos com características distintas às da amostra do presente estudo. Além disso, conforme mencionado anteriormente, ausência de medidas da ativação simpática, oxigenação tecidual e acúmulo de metabólitos impedem a discussão dos mecanismos subjacentes ao maior aumento da PA no EFRF. Finalmente, é importante destacar que a medida fotoplestismográfica da pressão arterial permite avaliar apenas a resposta (delta) da PA durante o exercício(70), desta forma é necessário cautela na interpretação dos valores absolutos de PA atingidos durante os diferentes exercícios, visto que podem não representar os valores de PA intra-arterial.

## 6. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou maiores aumentos da PA durante o EFRF em comparação a outros protocolos de exercício de força sem restrição do fluxo sanguíneo. Esses resultados reforçam a cautela na prescrição desse tipo de exercício em indivíduos com maiores riscos de eventos cardiovasculares durante o exercício, visto que uma resposta exacerbada da PA pode favorecer a deflagração de eventos macro- e microvasculares durante o exercício de força. Por outro lado, o EFRF parece não promover deterioração aguda da função endotelial, tal como hipotetizado pelo presente estudo.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafeber FPJG. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice. *The Lancet*. 2011;
2. Bondeson J, Wainwright SD, Lauder S, Amos N, Hughes CE. The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8.
3. Mosiejczuk H, Bak K, Szylińska A, Ptak M, Mikołajczyk A, Lubinska A, et al. [Effect of low-level laser therapy and exercise in reducing the symptoms of disease in patients with osteoarthritis of the knee]. *Pomeranian J Life Sci*. 2015;
4. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;
5. Rodrigues Senna É, De Barros ALP, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM, et al. Prevalence of Rheumatic Diseases in Brazil: A Study Using the COPCORD Approach. *Journal of Rheumatology*. 2004;
6. Rahman MM, Kopec JA, Anis AH, Cibere J, Goldsmith CH. Risk of cardiovascular disease in patients with osteoarthritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;
7. Wang H, Bai J, He B, Hu X, Liu D. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2016;
8. Puenpatom RA, Victor TW. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: An analysis of NHANES III data. *Postgrad Med*. 2009;
9. Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005.

10. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015;
11. Hart DJ, Doyle D v., Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: The Chingford study. *Journal of Rheumatology*. 1995;
12. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;
13. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(12):729–37.
14. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;
15. Lee J, Song J, Hootman JM, Semanik PA, Chang RW, Sharma L, et al. Obesity and other modifiable factors for physical inactivity measured by accelerometer in adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;
16. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ*. 2011;
17. Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: An update. *Cardiovascular Research*. 2007.
18. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1251–60.
19. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003.
20. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;
21. Mikesky AE, Mazza S a, Brandt KD, Perkins SM, Damush T, Lane K a. Effects of strength training on the incidence and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;
22. Jan MH, Lin JJ, Liao JJ, Lin YF, Lin DH. Investigation of Clinical Effects of High- and Low-Resistance Training for Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Phys Ther*. 2008;

23. Ferraz RB, Gualano B, Rodrigues R, Kurimori CO, Fuller R, Lima FR, et al. Benefits of Resistance Training with Blood Flow Restriction in Knee Osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;
24. Segal NA, Williams GN, Davis MC, Wallace RB, Mikesky AE. Efficacy of Blood Flow-Restricted, Low-Load Resistance Training in Women with Risk Factors for Symptomatic Knee Osteoarthritis. *PM and R.* 2015;
25. Clark BC, Manini TM, Hoffman RL, Williams PS, Guiler MK, Knutson MJ, et al. Relative safety of 4 weeks of blood flow-restricted resistance exercise in young, healthy adults. *Scand J Med Sci Sports.* 2011;
26. Takarada Y, Takazawa H, Sato Y, Takebayashi S, Tanaka Y, Ishii N. Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans. *J Appl Physiol (1985).* 2000;
27. Moritani T, Sherman WM, Shibata M, Matsumoto T, Shinohara M. Oxygen availability and motor unit activity in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1992;
28. Loenneke JP, Wilson JM, Marín PJ, Zourdos MC, Bemben MG. Low intensity blood flow restriction training: A meta-analysis. *Eur J Appl Physiol.* 2012;
29. Cristina-Oliveira M, Meireles K, Spranger MD, O'Leary DS, Roschel H, Peçanha T. Clinical safety of blood flow-restricted training?: A comprehensive review of altered muscle metaboreflex in cardiovascular disease during ischemic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(1):H90–109.
30. Spranger MD, Krishnan AC, Levy PD, O'Leary DS, Smith SA. Blood flow restriction training and the exercise pressor reflex: a call for concern. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;
31. Boushel R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta Physiologica.* 2010.
32. Morishima T, Padilla J, Tsuchiya Y, Ochi E. Maintenance of endothelial function following acute resistance exercise in females is associated with a tempered blood pressure response. *J Appl Physiol.* 2020;129(4).
33. Thijssen DHJ, Dawson EA, Tinken TM, Cable NT, Green DJ. Retrograde Flow and Shear Rate Acutely Impair Endothelial Function in Humans. *Hypertension.* 2009;
34. Hwang J, Ing MH, Salazar A, Lassègue B, Griendling K, Navab M, et al. Pulsatile Versus Oscillatory Shear Stress Regulates NADPH Oxidase Subunit Expression: Implication for Native LDL Oxidation. *Circ Res.* 2003;
35. Paiva FM, Vianna LC, Fernandes IA, Nóbrega AC, Lima RM. Effects of disturbed blood flow during exercise on endothelial function: A time course analysis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2016;



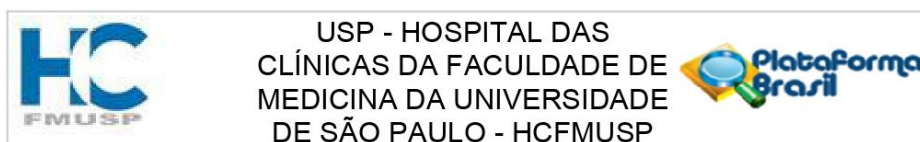
36. Tinken TM, Thijssen DHJ, Hopkins N, Dawson EA, Cable NT, Green DJ. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension*. 2010;55(2):312–8.
37. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986;
38. KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;
39. Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain*. 1994;
40. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation Study of WOMAC: A Health Status Instrument for Measuring Clinically Important Patient Relevant Outcomes to Antirheumatic Drug Therapy in Patients with Osteoarthritis of the Hip or Knee. *J Rheumatol*. 1988;
41. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain a, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992;
42. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52.
43. Roschel H, Neves-Junior M, Gualano B, Barroso R, Robles C, de Sá Pinto AL, et al. Familiarisation with lower limb strength testing in middle-aged women with osteoarthritis of the knee. *Physiotherapy*. 2011;97(4):350–3.
44. Thijssen DHJ, Bruno RM, Van Mil ACCM, Holder SM, Fata F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2534–47.
45. Fragoso YD, Adoni T, do Amaral LLF, Braga FT, Brooks JBB, Campos CS, et al. Cerebrum-cervical arterial dissection in adults during sports and recreation. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(4).
46. Ahmadi H, Shirani S, Yazdanifard P. Aortic dissection type I in a weightlifter with hypertension: A case report. *Cases J*. 2008;1(1).
47. Haykowsky MJ, Findlay JM, Ignaszewski AP. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage associated with weight training: Three case reports. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 1996;6(1).
48. Christensen CK. Abnormal albuminuria and blood pressure rise in incipient diabetic nephropathy induced by exercise. *Kidney Int*. 1984;25(5).

49. Ozawa Y, Koto T, Shinoda H, Tsubota K. Vision loss by central retinal vein occlusion after kaatsu training: A case report. *Medicine (United States)*. 2015;94(36).
50. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to update the 1997 exercise testing guidelines). Vol. 106, *Circulation*. 2002.
51. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, deMarchena E, Interian A, et al. Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in Patients with Silent Myocardial Ischemia Due to Coronary Artery Spasm. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(22).
52. Spranger MD, Kaur J, Sala-Mercado JA, Krishnan AC, Abu-Hamdah R, Alvarez A, et al. Exaggerated coronary vasoconstriction limits muscle metaboreflex-induced increases in ventricular performance in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(1).
53. Ansorge EJ, Augustyniak RA, Perinot ML, Hammond RL, Kim JK, Sala-Mercado JA, et al. Altered muscle metaboreflex control of coronary blood flow and ventricular function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(3 57-3).
54. Kaufmann MP, Rybicki KJ, Waldrop TG, Ordway GA. Effect of ischemia on responses of group III and IV afferents to contraction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;57(3).
55. Kaufman MP, Longhurst JC, Rybicki KJ, Wallach JH, Mitchell JH. Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(1 I).
56. Kaur J, Senador D, Krishnan AC, Hanna HW, Alvarez A, Machado TM, et al. Muscle metaboreflex-induced vasoconstriction in the ischemic active muscle is exaggerated in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(1).
57. Leal AK, Williams MA, Garry MG, Mitchell JH, Smith SA. Evidence for functional alterations in the skeletal muscle mechanoreflex and metaboreflex in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(4).
58. Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res*. 1985;57(3).
59. Ganesan G, Cotter JA, Reuland W, Cerussi AE, Tromberg BJ, Galassetti P. Effect of blood flow restriction on tissue oxygenation during knee extension. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(1).
60. Collier SR, Diggle MD, Heffernan KS, Kelly EE, Tobin MM, Fernhall B. Changes in arterial distensibility and flow-mediated dilation after acute resistance vs. aerobic exercise. *J Strength Cond Res*. 2010;24(10).
61. Boidin M, Erskine RM, Thijssen DHJ, Dawson EA. Exercise modality, but not exercise training, alters the acute effect of exercise on endothelial function in healthy men. *J Appl Physiol* (1985). 2021;130(6).

62. Schreuder THA, Green DJ, Hopman MTE, Thijssen DHJ. Acute impact of retrograde shear rate on brachial and superficial femoral artery flow-mediated dilation in humans. *Physiol Rep*. 2014;2(1).
63. Schreuder THA, Green DJ, Hopman MTE, Thijssen DHJ. Impact of retrograde shear rate on brachial and superficial femoral artery flow-mediated dilation in older subjects. *Atherosclerosis*. 2014;241(1).
64. Wang H, Bai J, He B, Hu X, Liu D. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2016;
65. Franklin BA. Cardiovascular events associated with exercise: The risk-protection paradox. Vol. 25, *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2005.
66. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine* [Internet]. 2013;80(6):568–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.007>
67. Martín-Hernández J, Santos-Lozano A, Foster C, Lucia A. Syncope Episodes and Blood Flow Restriction Training. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2018;28(6).
68. de Queiros VS, Dantas M, Neto GR, da Silva LF, Assis MG, Almeida-Neto PF, et al. Application and side effects of blood flow restriction technique: A cross-sectional questionnaire survey of professionals. *Medicine*. 2021;100(18).
69. Ogawa H, Nakajima T, Shibasaki I, Nasuno T, Kaneda H, Katayanagi S, et al. Low-intensity resistance training with moderate blood flow restriction appears safe and increases skeletal muscle strength and size in cardiovascular surgery patients: A pilot study. *J Clin Med*. 2021;10(3).
70. Gomides RS, Dias RMR, Souza DR, Costa LAR, Ortega KC, Mion D, et al. Finger blood pressure during leg resistance exercise. *Int J Sports Med*. 2010;31(8).

## ANEXOS

## ANEXO I. APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** EFEITOS DE UMA SESSÃO DE TREINAMENTO COM RESTRIÇÃO DE FLUXO NAS RESPOSTAS HEMODINÂMICAS, AUTONÔMICAS E VASCULARES EM INDIVÍDUOS COM OSTEOARTRITE DE JOELHO

**Pesquisador:** Tiago Peçanha de Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 96006618.9.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.649.185

## Apresentação do Projeto:

Resposta ao parecer anterior que questionou:

- (1): justificar a inclusão da nova pesquisadora visto que pelo menos 1/3 do projeto já estaria completo;  
 (2), (3) e (4): autores devem explicar como essa modificação afeta o projeto uma vez que 1/3 dos pacientes já foi incluído na metodologia "antiga".

## Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o impacto agudo e sub-agudo de uma sessão de treinamento com restrição de fluxo sobre respostas hemodinâmicas (pressão arterial, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo) autonômicas (i.e., modulação autonômica cardiovascular) e vasculares (função endotelial) em pacientes com OA de joelho.

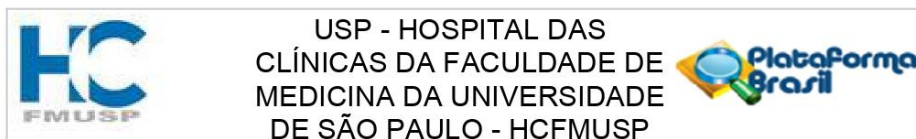
## Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mantidos em relação ao projeto inicialmente apresentado.

## Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisadores responderam que irão recrutar mais 12 novos participantes, totalizando 16 participantes que realizarão o novo protocolo. Nesse caso, os resultados das 5 participantes iniciais não serão utilizados nas publicações oriundas deste estudo.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.649.185

Em relação à inclusão da aluna, trata-se de nova pesquisadora importante para o programa de pós-graduação.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados.

**Recomendações:**

Aprovar.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

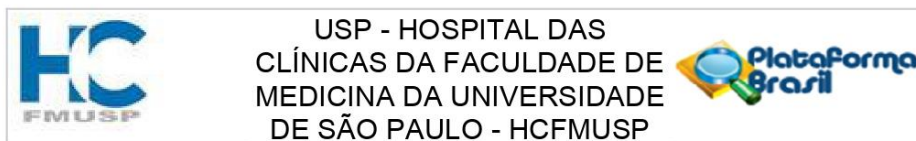
Projeto pode ser aprovado, porém os 5 pacientes iniciais foram submetidos ao protocolo desnecessariamente. Autores devem evitar mudanças de protocolo que exijam excluir pacientes já incluídos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1429907_E1.pdf	03/10/2019 15:05:20		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta_pendencias_ok.docx	03/10/2019 14:54:24	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Outros	Relatorio_de_andamento.docx	05/09/2019 16:41:13	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Outros	FORMULARIO_PARA_SUBMISSAO_D E_EMENDAS_E_BROCHURAS.doc	05/09/2019 16:38:34	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_CAPPESQ.docx	05/09/2019 16:37:02	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_OA_adendo.docx	05/09/2019 16:35:31	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_adendo.docx	05/09/2019 16:34:49	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Outros	Resposta_pendencias.pdf	25/09/2018 11:48:08	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_OA_modificado.docx	25/09/2018 11:46:43	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.649.185

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_OA_final_etica_modificado2.docx	25/09/2018 11:46:24	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_ProjetoOA.pdf	14/08/2018 12:27:14	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Cronograma	Cronograma_michelle.docx	14/08/2018 12:25:55	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_OA_final_etica.docx	14/08/2018 12:18:47	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_infra_estrutura_LACREHC.pdf	14/08/2018 12:18:16	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_colaboracao_LAHAM_EEF EUSP.pdf	07/08/2018 07:49:58	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_compromisso.pdf	01/08/2018 13:42:41	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Orçamento	Orcamento_michelle.docx	01/08/2018 13:40:08	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_OA.docx	01/08/2018 11:44:06	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 18 de Outubro de 2019

Assinado por:  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
 (Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

**ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP.**

1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP.

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

---

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: .M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE .....  
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE: .....  
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

---

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

**Título da pesquisa** – “EFEITOS DE UMA SESSÃO DE TREINAMENTO COM RESTRIÇÃO DE FLUXO NAS RESPOSTAS HEMODINÂMICAS, AUTONÔMICAS E VASCULARES EM INDIVÍDUOS COM OSTEOARTRITE DE JOELHO”.

**Pesquisador principal** – Dr. Tiago Peçanha de Oliveira

**Departamento/Instituto** - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Reumatologia.

---

**Convite à participação**

Convidamos a Sra. para participar desta pesquisa intitulada "EFEITOS DE UMA SESSÃO DE TREINAMENTO COM RESTRIÇÃO DE FLUXO NAS RESPOSTAS HEMODINÂMICAS, AUTÔNOMICAS E VASCULARES EM INDIVÍDUOS COM OSTEOARTRITE DE JOELHO".

#### **Justificativa e objetivos do estudo**

O treinamento de força (i.e. exercício com aparelhos de musculação) com a utilização de manguitos de pressão ao redor dos membros tem sido recomendada para pacientes com artrose de joelho. No entanto, ainda não são conhecidos os efeitos desse protocolo sobre o coração e vasos sanguíneos. Dessa forma, o objetivo do nosso estudo será investigar os efeitos desse tipo de treinamento nas respostas cardiovasculares (pressão arterial, pulsação, fluxo de sangue nas artérias) em mulheres com artrose de joelho.

#### **Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados**

Primeiramente, gostaríamos de convidá-la a participar deste estudo.

Caso você aceite o convite, você realizará alguns exames que estão descritos abaixo, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Esse estudo terá a duração aproximada de 2 meses e será composto por 6 visitas ao nosso laboratório.

Nas primeiras 2 visitas, você realizará os seguintes exames: entrevista, avaliação do peso e altura, exame de sangue, testes funcionais, teste de esforço na esteira e medida da pressão arterial.

Nas 4 visitas seguintes, você realizará um protocolo no qual será realizado quatro séries de dois exercícios para suas pernas. Em uma das visitas, um manguito (braçadeira) de pressão arterial será posicionado em suas pernas e será insuflado durante a realização dos exercícios (exercício com oclusão). Em outras duas visitas, você realizará os exercícios sem a utilização desse manguito. Em uma outra visita, você irá sentar nos aparelhos de ginástica, mas não irá realizar o exercício. Nas 4 visitas, serão avaliados a sua pressão arterial, batimentos cardíacos e fluxo de sangue nas suas artérias.

Abaixo estão descritos os exames que serão feitos por você.

Entrevista: Será realizada através de um questionário no qual iremos obter alguns dados pessoais, antropométricos e sobre a doença.

Teste na esteira: Você terá que caminhar na esteira até atingir o seu esforço máximo para sabermos o quanto você consegue correr. Esse teste é utilizado de forma rotineira no hospital, e serve para avaliar a capacidade do seu coração e pulmão durante o exercício físico. A duração do teste será de 20 minutos.

Avaliação da pressão arterial (pressão de sangue nas artérias): iremos medir a sua pressão por meio da utilização de uma braçadeira (manguito) que será posicionado em seu braço. Além disso, em alguns momentos também avaliaremos a sua pressão arterial por meio da utilização de um manguito que será colocado no seu dedo médio do braço não-dominante.



Frequência cardíaca (batimentos cardíacos): sua frequência cardíaca será monitorada por meio de eletrodos que serão colocados em três pontos do seu peito.

Medidas de fluxo sanguíneo: inicialmente você permanecerá deitado e um equipamento de ultrassom será posicionado sobre suas artérias do braço e da perna para verificar o fluxo sanguíneo.

#### **Explicação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa**

Se você tiver medo de agulhas, você poderá sentir certo desconforto durante a picada da coleta de sangue, mas deve desaparecer em um dia.

O teste na esteira é um teste máximo, você poderá sentir cansaço físico e dor muscular ou articular, que podem durar até 7 dias e deverão desaparecer com o repouso adequado.

A realização do exercício de força pode causar dor muscular ou articular. No entanto, essas dores deverão desaparecer com 72 horas com o repouso adequado.

A realização do exercício com oclusão pode causar dor devido a compressão feita pelo manguito nas pernas. No entanto, essa dor desaparecerá assim que finalizarmos o protocolo.

#### **Benefícios esperados para o participante**

Você realizará alguns exames que não são rotineiros, como teste na esteira, teste de força máxima, testes funcionais e ultrassom vascular. Esses exames irão permitir um maior conhecimento sobre a sua condição clínica e capacidades físicas, o que pode ser útil para entender um pouco mais sobre sua doença.

#### **Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa**

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Tiago Peçanha de Oliveira, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 05403-000; telefone: (11) 2661-0000; e-mail: tiagopecanha@usp.br. A pesquisadora responsável é a Michelle Cristina Oliveira. A pesquisadora Michelle Cristina Oliveira irá acompanhá-la em todas as etapas do estudo, desde o recrutamento, realização de exames e testes, e você poderá falar com ela a qualquer momento. Ao final do estudo a pesquisadora irá lhe entregar os resultados dos seus testes e exames, explicando o significado de cada um deles.

#### **Garantias de plena liberdade ao participante de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade**

Você tem a liberdade de recusar-se a participar, desistir ou interromper sua participação neste estudo no momento em que desejar sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Além disso, você receberá uma cópia do presente termo de consentimento livre e esclarecido

Os resultados obtidos serão analisados em conjunto com outros pacientes e mantidos em sigilo. Serão divulgados apenas em publicações científicas, sem a menção dos seus dados pessoais. Caso deseje, poderá pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final da pesquisa.

**Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação da garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa**

Você não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Além disso, se os procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo lhe causarem algum mal-estar ou desconforto, você terá direito a tratamento médico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Tiago Peçanha de Oliveira, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 05403-000; telefone: (11) 2661-8022; e-mail: [tiagopecanha@usp.br](mailto:tiagopecanha@usp.br). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br).

Fui suficientemente informado a respeito do estudo "Efeitos de uma sessão de treinamento com restrição de fluxo nas respostas hemodinâmicas, autonômicas e vasculares em indivíduos com osteoartrite de joelho". Eu discuti com o Dr. Tiago Peçanha e com a Michelle Cristina Oliveira sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

---

Assinatura do paciente/representante legal      Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.


---

Assinatura do responsável pelo estudo      Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

# ANEXO III – REGISTROS BRASILEIROS DE ENSAIOS CLÍNICOS


22/11/2019

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos



REGISTRO BRASILEIRO DE  
**Ensaio Clínicos**

USUÁRIO: tiagopecanha | SUBMISSÕES: 002 | PENDÊNCIAS: 000

Perfil Painet | SAIR 

[PT](#) | [ES](#) | [EN](#)

---

[NOTÍCIAS](#) | [SOBRE](#) | [AJUDA](#) | [CONTATO](#)

Buscar ensaios

[BUSCA AVANÇADA](#)

---

[HOME](#) / [ENSAIOS REGISTRADOS](#) /

**RBR-7gvrmm**  
**Efeitos de uma sessão de Treinamento com Restrição de Fluxo nas respostas hemodinâmicas, autonômicas e vasculares em indivíduos com Osteoartrite de Joelho**

Data de registro: 14 de Ago. de 2019 às 16:22  
 Last Update: 21 de Nov. de 2019 às 17:24

**Tipo do estudo:**  
Intervenções

**Título científico:**

<p style="text-align: right; font-weight: bold; font-size: small;">PT-BR</p> <p>Efeitos de uma sessão de Treinamento com Restrição de Fluxo nas respostas hemodinâmicas, autonômicas e vasculares em indivíduos com Osteoartrite de Joelho</p>	<p style="text-align: right; font-weight: bold; font-size: small;">EN</p> <p>Effects of a single session of Blood Flow Restriction Training on hemodynamic, autonomic and vascular responses in individuals with Knee Osteoarthritis</p>
--	--

**Identificação do ensaio**

Número do UTN: U1111-1238-7349

**Título público:**

<p style="text-align: right; font-weight: bold; font-size: small;">PT-BR</p> <p>Efeitos do Exercício com Oclusão na pressão arterial de pacientes com Artrose de Joelho</p>	<p style="text-align: right; font-weight: bold; font-size: small;">EN</p> <p>Effects of Occlusion Exercise on blood pressure in patients with Knee Arthrosis</p>
---	--

**Acrônimo científico:**

**Acrônimo público:**

**Identificadores secundários:**

CAAE: 96006618.9.0000.0068  
Órgão emissor: Plataforma Brasil

3.047.995  
Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

2.947.137  
Órgão emissor: Comissão de Ética Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

CAAE: 96006618.9.3001.5391  
Órgão emissor: Plataforma Brasil

**Patrocinadores**

**Patrocinador primário:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

**Patrocinadores secundários:**

22/11/2019

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

Instituição: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

**Fontes de apoio financeiro ou material:**

Instituição: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq

**Condições de saúde**

**Condições de saúde ou problemas:**

Osteoartrite de joelho	PT-BR	Knee osteoarthritis	EN
------------------------	-------	---------------------	----

**Descritores gerais para as condições de saúde:**

M00-M99: XIII - Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	PT-BR	M00-M99: XIII - Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	EN
---	-------	--	----

**Descritores específicos para as condições de saúde:**

M17: Gonartrose [artrose do joelho]	PT-BR	M17: Gonartrosis (artrosis de la rodilla)	ES	M17: Gonarthrosis [arthrosis of knee]	EN
-------------------------------------	-------	---	----	---------------------------------------	----

**Intervenções**

**Categorias das intervenções**

Behavioural

**Intervenções:**

<p>Trata-se de um design cross-over (as participantes participarão de todas as condições experimentais). As 4 condições serão realizadas de forma aleatorizada, em um período de 14-28 dias.</p> <p>Condição experimental: 16 mulheres com osteoartrite de joelho realizarão 4 séries dos exercícios leg press 45 e cadeira extensora nas seguintes condições (cada uma condição será realizada em uma visita distinta e apenas uma vez):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Exercício resistido de baixa intensidade sem restrição de fluxo (N = 16)</li> <li>2) Exercício resistido de alta intensidade sem restrição de fluxo (N = 16)</li> <li>3) Exercício resistido de baixa intensidade com restrição de fluxo (N = 16)</li> </ol> <p>Condição controle (comparador) (N = 16): 16 mulheres com osteoartrite de joelho permanecerão sentadas sem realizar exercício (apenas uma visita).</p>	PT-BR	<p>This is a cross-over design (the participants will perform all experimental conditions). The 4 conditions will be performed in a randomized fashion, in a period between 14-28 days.</p> <p>Experimental condition: 16 women with knee osteoarthritis will perform 4 sets of the leg press 45 and leg extension exercises in the following way (each condition will be performed in a distinct visit and only one time):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Low-intensity resistance exercise without blood flow restriction (N = 16)</li> <li>2) High-intensity resistance exercise without blood flow restriction (N = 16)</li> <li>3) Low-intensity resistance exercise with blood flow restriction (N = 16)</li> </ol> <p>Control condition (comparison) (N = 16): 16 women with knee osteoarthritis will be kept seated without doing exercise (only one visit).</p>	EN
---	-------	---	----

22/11/2019

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

**Descritores para as intervenções:**

G11.427.410.698.277: Exercício

PT-BR

G11.427.410.698.277: Ejercicio

ES

**Recrutamento**

Situação de recrutamento: Recruiting

**Pais de recrutamento**

Brazil

Data prevista do primeiro recrutamento: 2019-05-15

Data prevista do último recrutamento: 2020-09-15

Tamanho da amostra alvo:	Gênero para inclusão:	Idade mínima para inclusão:	Idade máxima para inclusão:
16	F	40 Y	85 Y

**Crítérios de inclusão:**

Mulheres pós-menopausa entre 40-85 anos, diagnosticadas com osteoartrite de joelho seguindo os critérios propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia. As participantes devem apresentar acometimento articular de graus II e III de acordo com Kellgren & Lawrence, e escala visual analógica de dor entre 2 e 8.

PT-BR

Post-menopausal women between 40-85 years, with knee osteoarthritis according to the criteria proposed by the American College of Rheumatology. The participants should present grade II or III of severity of the osteoarthritis according to Kellgren & Lawrence and pain rated between 2 and 8 in the visual analogue scale.

EN

**Crítérios de exclusão:**

Serão excluídas as participantes que apresentarem: doenças cardiovasculares, pulmonares, metabólicas e outras que possam comprometer a aplicação dos procedimentos e os resultados; pressão arterial sistólica e diastólica maiores do que 160/105 mmHg; alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia ou arritmias graves durante o teste de esforço; insuficiência venosa nos membros inferiores, antecedente de trombose e flebite nos membros inferiores, alterações musculoesqueléticas que impeçam a execução do programa de exercício proposto, osteoartrite sintomática nos membros inferiores que possam influenciar na realização dos testes; índice de massa corporal igual ou maior de 35 Kg/m<sup>2</sup>; que estejam fazendo uso de medicamentos que possam afetar o funcionamento do sistema nervoso autônomo (ex: beta-bloqueadores, e bloqueadores de cálcio não-hidropiridínicos); que façam uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários; infiltrações com

PT-BR

The participants will be excluded if they present: cardiovascular, pulmonary, metabolic or any other disease that could preclude the procedures; systolic blood pressure greater than 160/105 mmHg; ischemia or arrhythmia during the exercise test; lower limb venous insufficiency; previous thrombosis and/or phlebitis in lower limbs; musculoskeletal impairment that preclude the performance of physical activity; body mass index greater than 35 kg/m<sup>2</sup>; under use of medications affecting the autonomic nervous system (e.g., beta blockers, and non-dihydropyridine calcium channel blocker); under use of anticoagulants; under glucocorticoid infiltration in the last 3 months; or under use of any glucocorticoid in the last 3 months.

EN

22/11/2019

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

corticosteroides há pelo menos 3 meses; ou que estejam sob uso de corticosteróides há pelo menos três meses antes do início do estudo.

**Tipo do estudo****Desenho do estudo:**

**PT-BR**  
Ensaio clínico de prevenção, cruzado, único, randomizado e controlado, com 4 braços.

**EN**  
Randomized prevention cross-over single-blinded and controlled study with 4 arms.

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	Desenho da intervenção	Número de braços	Tipo de mascaramento	Tipo de alocação	Fase do estudo
False	Prevention	Cross-over	4	Single-blind	Randomized-controlled	NA

**Desfechos****Desfechos primários:**

**PT-BR**  
Pressão arterial bastimento-a-batimento por meio de um monitor fotopletiomográfico (Finometer, FMS, Inc., Amsterdam, Netherlands) conectado a um cuff de dedo. Esta medida será realizada antes, durante e após o exercício.

**EN**  
Beat-by-beat blood pressure using a photoplethysmographic monitor (Finometer, FMS, Inc., Amsterdam, Netherlands) connected to a finger cuff. This assessment will be performed before, during and after the exercise.

**PT-BR**  
Função endotelial por meio de um ultrassom vascular e da técnica da vasodilatação mediada pelo fluxo. Esta medida será realizada nas artérias braquial e femoral antes e após o exercício.

**EN**  
Endothelial function using a vascular ultrasound and the flow-mediated dilation technique. This assessment will be performed before and after the exercise.

**Desfechos secundários:**

**PT-BR**  
Frequência cardíaca por meio de um eletrocardiograma. Esta medida será realizada antes, durante e após o exercício.

**EN**  
Heart rate using a electrocardiogram. This assessment will be performed before, during and after the exercise.

**PT-BR**  
Variabilidade da frequência cardíaca por meio de um software customizado. Esta medida será realizada antes e após o exercício.

**EN**  
Heart rate variability using a customized software. This assessment will be performed before and after the exercise.

**PT-BR**  
Variabilidade da pressão arterial por meio de um software customizado. Esta medida será realizada antes e após o exercício.

**EN**  
Blood pressure variability using a customized software. This assessment will be performed before and after the exercise.

22/11/2019

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p>Sensibilidade barorreflexa por meio de um software customizado. Esta medida será realizada antes e após o exercício.</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p>Baroreflex sensitivity using a customized software. This assessment will be performed before and after the exercise.</p>
<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p>Movimentos respiratórios por meio de uma cinta piezoelétrica conectada a um amplificador. Esta medida será realizada antes e após o exercício.</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p>Respiratory movements using a piezoelectric belt connected to an amplifier. This assessment will be performed before and after the exercise.</p>
<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p>Percepção de dor utilizando uma escala analógica visual de 0-10. Esta medida será realizada antes, durante e após o exercício.</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p>Pain perception using a visual analogue scale from 0-10. This assessment will be performed before, during and after the exercise.</p>
<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p>Percepção de esforço utilizando a escala de Borg Cr-10. Esta medida será realizada durante o exercício.</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p>Effort perception using the Cr-10 Borg Scale. This assessment will be performed during the exercise.</p>
<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p>Percepção de prazer por meio da escala de valência afetiva de 11 pontos proposta por Hardy e Rejeski (1989). A escala é quantificada de +5 (muito bom) a -5 (muito ruim). Esta medida será realizada durante o exercício.</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p>Pleasure perception using the 11 point bipolar Feeling Scale by Hardy e Rejeski (1989). The scale ranges from +5 (very good) to -5 (very bad). This assessment will be performed during the exercise.</p>
<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p>Pressão arterial braquial por meio de um monitor oscilométrico. Esta medida será realizada antes, durante e após o exercício.</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p>Braquial blood pressure using an oscillometric monitor. This assessment will be performed before, during and after the exercise.</p>

**Contatos****Contatos para questões públicas****Nome completo:** Tiago Peçanha**Endereço:** Av. Dr. Arnaldo, 455 3º andar - sala 3131  
- Cerqueira César**Cidade:** São Paulo / Brazil**CEP:** 01246-903**Fone:** +551 130617090**E-mail:** pecanhatiago@gmail.com**Filiação:** Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

22/11/2019

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

**Contatos para questões científicas****Nome completo:** Tiago Peçanha**Endereço:** Av. Dr. Arnaldo, 455 3º andar - sala 3131  
- Cerqueira César**Cidade:** São Paulo / Brazil**CEP:** 01246-903**Fone:** +551 130617090**E-mail:** pecanhatiago@gmail.com**Filiação:** Faculdade de Medicina, Universidade de  
São Paulo**Contatos para informação sobre os centros de pesquisa****Nome completo:** Tiago Peçanha**Endereço:** Av. Dr. Arnaldo, 455 3º andar - sala 3131  
- Cerqueira César**Cidade:** São Paulo / Brazil**CEP:** 01246-903**Fone:** +551 130617090**E-mail:** pecanhatiago@gmail.com**Filiação:** Faculdade de Medicina, Universidade de  
São Paulo**Links adicionais:**[Download no formato ICTRP](#)[Download no formato XML OpenTrials](#) OpenTrials v1.2



# ANEXO IV – REVISÃO - CLINICAL SAFETY OF BLOOD FLOW-RESTRICTED TRAINING? A COMPREHENSIVE REVIEW OF ALTERED MUSCLE METABOREFLEX IN CARDIOVASCULAR DISEASE DURING ISCHEMIC EXERCISE


03/10/2022 22:32

Clinical safety of blood flow-restricted training? A comprehensive review of altered muscle metaboreflex in cardiovascular dis...

*Am J Physiol Heart Circ Physiol* 318: H90–H109, 2020.  
First published November 8, 2019; doi:10.1152/ajpheart.00468.2019.

## REVIEW | Integrative Cardiovascular Physiology and Pathophysiology

### Clinical safety of blood flow-restricted training? A comprehensive review of altered muscle metaboreflex in cardiovascular disease during ischemic exercise

Michelle Cristina-Oliveira,<sup>1</sup> Kamila Meireles,<sup>1</sup> Marty D. Spranger,<sup>2</sup> Donal S. O'Leary,<sup>3</sup> Hamilton Roschel,<sup>1</sup> and  Tiago Peçanha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Applied Physiology and Nutrition Research Group, School of Physical Education and Sport, Rheumatology Division, Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>2</sup>Department of Physiology, Michigan State University, East Lansing, Michigan; and <sup>3</sup>Department of Physiology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan

Submitted 12 August 2019; accepted in final form 1 November 2019

**Cristina-Oliveira M, Meireles K, Spranger MD, O'Leary DS, Roschel H, Peçanha T.** Clinical safety of blood flow-restricted training? A comprehensive review of altered muscle metaboreflex in cardiovascular disease during ischemic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 318: H90–H109, 2020. First published November 8, 2019; doi:10.1152/ajpheart.00468.2019.—Blood flow restriction training (BFRT) is an increasingly widespread method of exercise that involves imposed restriction of blood flow to the exercising muscle. Blood flow restriction is achieved by inflating a pneumatic pressure cuff (or a tourniquet) positioned proximal to the exercising muscle before, and during, the bout of exercise (i.e., ischemic exercise). Low-intensity BFRT with resistance training promotes comparable increases in muscle mass and strength observed during high-intensity exercise without blood flow restriction. BFRT has expanded into the clinical research setting as a potential therapeutic approach to treat functionally impaired individuals, such as the elderly, and patients with orthopedic and cardiovascular disease/conditions. However, questions regarding the safety of BFRT must be fully examined and addressed before the implementation of this exercise methodology in the clinical setting. In this respect, there is a general concern that BFRT may generate abnormal reflex-mediated cardiovascular responses. Indeed, the muscle metaboreflex is an ischemia-induced, sympathoexcitatory pressor reflex originating in skeletal muscle, and the present review synthesizes evidence that BFRT may elicit abnormal cardiovascular responses resulting from increased metaboreflex activation. Importantly, abnormal cardiovascular responses are more clearly evidenced in populations with increased cardiovascular risk (e.g., elderly and individuals with cardiovascular disease). The evidence provided in the present review draws into question the cardiovascular safety of BFRT, which clearly needs to be further investigated in future studies. This information will be paramount for the consideration of BFRT exercise implementation in clinical populations.

autonomic nervous system; blood flow restriction training; exercise pressor reflex; cardiac rehabilitation; Kaatsu training; sympathetic nervous system

#### INTRODUCTION

Blood flow restriction training (BFRT) is a method of exercise training that involves execution of low-intensity resistance exercise combined with blood flow restriction (LI-BFR) provided by an inflatable cuff or a tourniquet placed proximal to the exercising muscle. In general, the external cuff

pressure applied is set relative to the arterial occlusion pressure (AOP; i.e., the pressure required to cease blood flow to a limb), which is sufficient to produce partial restriction of arterial inflow and full occlusion of venous outflow (81, 116). This hypoxic and metabolic-demanding environment augments muscle motor unit recruitment and activates signaling pathways driving protein synthesis and stem cell activation, leading to muscle hypertrophy (for more information see Ref. 119).

BFRT has become increasingly popular in recent years due to its positive effects on muscle size and strength (80). Moreover, the capacity to generate neuromuscular improvements (e.g., muscle hypertrophy and physical function) comparable to

Address for reprint requests and other correspondence: T. Peçanha, Applied Physiology and Nutrition Research Group, School of Physical Education and Sport, Rheumatology Div., Faculty of Medicine FMUSP, Univ. of São Paulo, Av. Dr. Arnaldo, 455-Cerqueira César, São Paulo, 01246-903, Brazil (e-mail: pecanhatiago@gmail.com).

H90

0363-6135/20 Copyright © 2020 the American Physiological Society

<http://www.ajpheart.org>

Downloaded from journals.physiology.org/journal/ajpheart (179.209.047.081) on October 3, 2022.

more intense resistance training protocols, while employing low-intensity workloads, has generated considerable interest in utilizing BFRT as a potential therapeutic option for functionally impaired populations, which may be incapable of engaging in high-intensity resistance exercise regimens (e.g., older individuals, patients with knee osteoarthritis) (19, 35). Accordingly, several authors have suggested that BFRT could be used as an important therapeutic tool in clinical practice (82, 98, 118), constituting a promising and possibly suitable alternative to high-intensity resistance training for conditions such as postoperative rehabilitation, cardiac rehabilitation, and inflammatory diseases (118). However, for the appropriate implementation of this mode of training in the daily routine of clinical populations, the safety of routine BFRT use in clinical populations has yet to be fully determined.

Previous reviews (53, 82, 118) reported potential negative side effects associated with BFRT, such as increased incidence of blood clots, vein congestion/distension, ischemia-reperfusion injury, muscle damage, and exertional rhabdomyolysis, but concluded that for most of these events BFRT is unlikely to present additional risks in comparison with traditional exercise. A large survey in Japan with BFRT instructors from 232 facilities did not verify any major event, such as cerebral hemorrhage, cerebral infarct, or thrombosis in >120,000 subjects with a large variability of demographical and clinical characteristics (e.g., older adults and people with obesity, diabetes, cerebrovascular and cardiovascular diseases). Reported side effects were generally minor, including transient numbness or dizziness, subcutaneous hemorrhage, and itchiness (98). However, care should be taken with general assumptions about BFRT safety given the paucity of long-term prospective trials with clinical populations, and the possibility of some remaining adverse effects that are still largely overlooked in the literature.

One area requiring further investigation regarding BFRT safety is its potential to promote exacerbated reflex-mediated cardiovascular responses via engagement of the muscle metaboreflex arm of the exercise pressor reflex (154). The metaboreflex is a sympathoexcitatory blood flow- and blood pressure (BP)-raising reflex originating in the contracting skeletal muscle which responds to the increase in muscle metabolites typically occurring during exercise. Upon activation, these afferents relay neural information to the central nervous system (63) which, in turn, produces increases in cardiac output (CO) and BP. While this reflex plays a pivotal role in controlling muscle blood flow during exercise, rapidly correcting any mismatch between oxygen demand and supply (39), an exacerbated activation of the metaboreflex has been shown to produce abnormal cardiovascular responses (20, 28, 73, 140, 152), which may be a matter of concern in specific groups of individuals.

Insufficient O<sub>2</sub> delivery to active muscle, and the resulting accumulation of metabolites within muscles fibers during the execution of BFRT, might promote augmented metaboreflex activation, producing increased BP and other abnormal cardiovascular responses, which may increase the risk of adverse cardiovascular events in individuals with cardiovascular risk factors or overt cardiovascular disease. This hypothesis is supported by several experimental and clinical studies demonstrating the role of metaboreflex activation on neural and hemodynamic responses to exercise in healthy and clinical

populations (2, 20, 28, 38, 49, 52, 54, 87, 120, 143, 150, 156). Recent studies have assessed cardiovascular responses during typical BFRT sessions (6, 14, 16, 29, 36, 71, 76, 85, 88, 114, 124, 125, 127, 128, 142, 146, 150, 155, 156, 167). The equivocal results of these limited studies suggest that further investigation of the cardiovascular responses to BFRT are necessary and required to properly assess the cardiovascular safety of this method of exercise training. Importantly, some training variables of BFRT exercise might either increase or attenuate potential risks, which also deserve appropriate discussion. Therefore, the aim of this review is to provide experimental and clinical information about the role of the muscle metaboreflex on cardiovascular adjustments to exercise, to present the current evidences on the acute cardiovascular responses to BFRT, and to provide practical consideration regarding implementation of BFRT in clinical populations.

#### CARDIOVASCULAR ADJUSTMENTS TO EXERCISE: ROLE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

During exercise, CO increases mainly due to elevations in heart rate (HR) and relatively smaller increases in stroke volume (SV), while systemic vascular resistance (SVR) may either fall (dynamic aerobic exercise) or increase (static/dynamic resistance exercise). This difference reflects whether skeletal muscle vasodilates substantially (as during dynamic aerobic exercise) or whether there is physical compression of blood vessels in the active muscle (as during strong static/dynamic resistance exercises). During aerobic exercise, the rise in CO is greater than the fall in resistance and, as a result, mean arterial pressure is increased, but the response is much larger during intense resistance exercise (39). Indeed, in experienced bodybuilders, intra-arterial measurements have shown increases in systolic blood pressure in excess of 300 mmHg during high-intensity dynamic contractions (84). Studies with clinical populations and with submaximal resistance exercise intensities have shown more modest increases in BP (50). In parallel to the rise in CO there is a shift in blood flow from inactive vascular beds (e.g., renal and splanchnic) to active (e.g., exercising muscle, heart, and skin). This coordinated hemodynamic response ensures adequate blood flow to all organs and tissues without compromising blood flow and oxygen supply to exercising muscle.

Exercise-induced hemodynamic responses are determined by alterations in the activity of the autonomic nervous system, with increases in sympathetic nerve activity to the heart and vasculature and decreases in cardiac parasympathetic nerve activity. These autonomic adjustments are tightly regulated by the synchronous action of multiple neural mechanisms, including central command (i.e., a feed-forward mechanism originating in higher brain areas involved in volition and effort sensation) (46), the arterial baroreflex (i.e., a negative feedback reflex stimulated by stretch receptors within the carotid sinuses and aortic arch, sensitive to changes in pulsatile blood pressure) (33), and the exercise pressor reflex (63). The exercise pressor reflex (composed of the muscle metaboreflex and muscle mechanoreflex) originates in the contracting skeletal muscle and is triggered by the activation of thinly myelinated (group III) and unmyelinated (group IV) afferent nerve fibers. Group III afferents are mainly stimulated by mechanical stimuli (i.e., mechanoreceptors), whereas group IV afferents are

mainly sensitive to changes in the chemical milieu in the interstitial space of skeletal muscle (i.e., metaboreceptors), secondary to the production of exercise metabolites (64, 65). During exercise, descending signals from higher brain areas and afferent signals from baroreceptors and the exercise pressor reflex are integrated within specific areas of the brain stem and, as output, efferent signals carried by parasympathetic and sympathetic nerve fibers produce the abovementioned cardiovascular adjustments to exercise (39, 63, 129) (Fig. 1).

#### MUSCLE METABOREFLEX

As a component of the exercise pressor reflex, the muscle metaboreflex exerts an important role in regulating the cardiovascular response to exercise. Ischemia-induced metabolites produced during moderate- to high-intensity exercise (e.g., proton, lactate, ATP) stimulate metabolically sensitive afferent nerve receptors in the muscle interstitium [e.g., acid-sensing ion channels (ASIC), purinergic receptors (P2X), and transient receptor potential cation channels of the vanilloid type 1 (TRPV1)] (77), which relay information to the central nervous system to produce increases in blood flow to the working muscle (15). However, while optimal activation of the metaboreflex is paramount for regulating muscle blood flow during exercise, an augmented and sustained activation of this reflex might evoke abnormal cardiovascular responses, which could be a matter of concern in populations with increased cardiovascular risks.

#### Animal Studies

**Healthy animals.** Studies in healthy animals have identified the role and discharge characteristics of the metaboreceptors involved in cardiovascular regulation. A seminal study with anesthetized cats showed that electrically induced contraction (i.e., 30–45 s) of triceps surae increased the activity of unmyelinated group IV muscle afferents, which was accompanied by increases in HR and arterial pressure (64). Of note, these afferents showed a progressive firing increase alongside the stimulation, which is consistent with these types of receptors being sensitive to the accumulation of metabolites in the muscle interstitium (64). In addition, injection of capsaicin (an exogenous agonist TRPV1 receptor primarily localized in type IV fibers) into the abdominal aorta of the cats also increased the impulse activity of type IV fibers. The ischemic dependence of type IV fibers was further evidenced in a subsequent study from the same group that showed that circulatory occlusion to the working muscle increased contraction-induced cardiovascular and nerve firing responses (65) (Fig. 2).

Studies using conscious, chronically instrumented dogs support the role of the metaboreflex in the control of circulation during exercise. Wyss et al. (169) originally placed a vascular occluder around the terminal aorta of these animals to limit blood supply to active muscles during exercise. These authors showed that a protocol of mild to vigorous dynamic exercise with restriction of blood flow to the hindlimbs evoked a

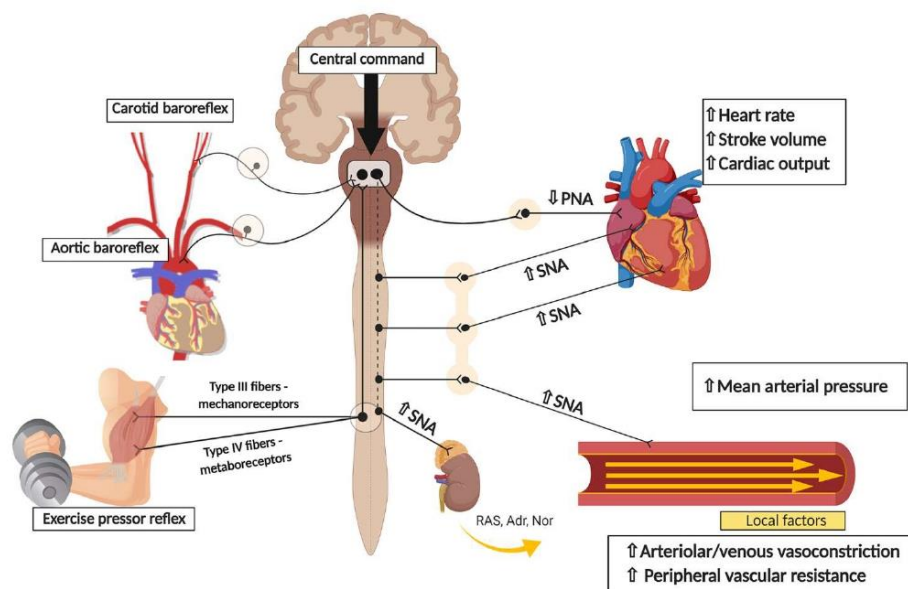


Fig. 1. Cardiovascular adjustments to exercise: the role of the autonomic nervous system. During exercise, feedforward signals from higher brain areas (i.e., central command) and feedback information arising from different somatic and visceral afferents (i.e., such as the arterial baroreflex and the exercise pressor reflex) convey sensory information to the central nervous system, which then coordinates the efferent response to the cardiovascular system. SNA, sympathetic nerve activity; PNA, parasympathetic nerve activity; RAS, renin-angiotensin system; Adr, adrenaline; Nor, noradrenaline.

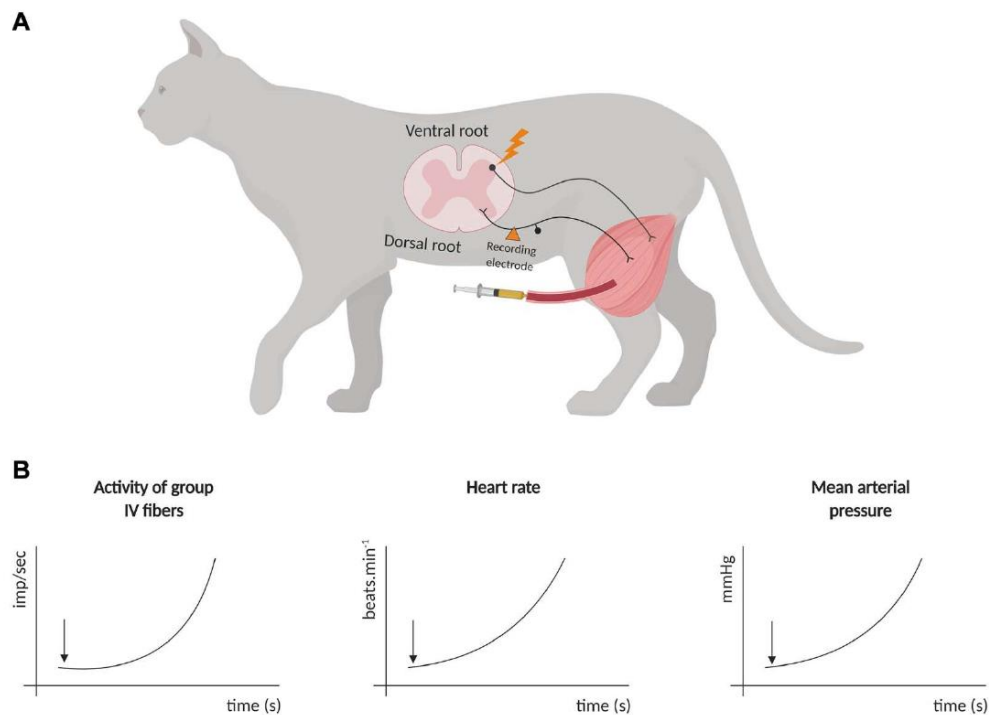


Fig. 2. Seminal experiments (Refs. 64 and 65) with anesthetized cats showed that electrical stimulation of the ventral root of the spinal cord, or capsaicin injection into the hindlimbs (A), produced an increase in activity of group IV fibers, which was accompanied by increases in heart rate (HR) and mean arterial pressure (B). The black arrow in B illustrates the beginning of stimulation (either by capsaicin or an electrical stimulus).

powerful BP increase, which was mainly due to increases in HR and CO. Later studies supported these findings and showed that an increase in cardiac sympathetic activity is the main mechanism behind these metaboreflex-mediated hemodynamic responses (105). Importantly, CO increases as a result of enhanced ventricular performance and central blood volume mobilization, which preserves SV despite the reduced filling time promoted by tachycardia (107, 147). This cardiac response is also accompanied by sympathetically mediated vasoconstriction of renal (8, 9) and nonischemic vascular beds (8), which helps redirect blood flow to the exercising muscle. On the other hand, the vascular response to the ischemic muscle is under opposing vasoconstrictor and vasodilatory influences, and the resulting response is a function of the interaction between contrasting neural, hormonal and local inputs (66, 67, 69, 108). Nevertheless, metaboreflex activation increases perfusion pressure to the exercising muscle, partially restoring blood flow and O<sub>2</sub> delivery to the active skeletal muscle (106, 111).

**Animal models of cardiovascular disease.** While metaboreflex-induced increases in CO increase blood supply to the ischemic working muscle, the accompanying increase in BP,

and resulting neurovascular adjustments, might be particularly unfavorable in groups at risk for cardiovascular events. For instance, activation of the metaboreflex, by either ischemic muscle contraction or by graded administration of capsaicin into the arterial supply of the hindlimb, elicits increased BP and renal sympathetic nerve activity responses in hypertensive rats (73, 93). In addition, expression of TRPV1 receptors within dorsal root ganglia was increased in hypertensive rats, and administration of a TRPV1 antagonist attenuated these increased metaboreflex-induced cardiovascular responses (93). These findings demonstrate increased metaboreflex sensitivity in hypertensive rats and advocate for an important role of TRPV1 receptors in the increased BP responses during exercise in hypertension (HTN).

Studies in conscious hypertensive animals also show an altered metaboreflex response to exercise. Sala-Mercado et al. (140) and Spranger et al. (153) reported attenuated metaboreflex-induced increase in CO increase and a shift toward enhanced peripheral vasoconstriction in dogs with renovascular HTN. In this model, the rise in BP is reduced, and this attenuated pressor response is due to a smaller increase in CO, which is associated with decreased ventricular performance.

Interestingly, exaggerated  $\alpha$ -adrenergic-mediated sympathetic coronary vasoconstriction might underline this reduced ventricular performance in the hypertensive animals (152), which raises additional questions about the safety of excessive metaboreflex activation during exercise in specific populations. Exaggerated coronary vasoconstriction coupled with increased myocardial oxygen demand might favor ischemic episodes and lead to arrhythmias and sudden cardiac death.

A hallmark of diseases such as heart failure (HF) and peripheral artery disease (PAD) is underperfusion of skeletal muscle. As the metaboreflex is tonically active in these diseases, further stimulation of this reflex might generate abnormal cardiovascular responses to exercise. For instance, in HF animals, metaboreflex activation during exercise impairs increases in cardiac performance and CO (5, 7, 48, 109, 139). As with HTN, this response seems to be mediated either by increased coronary vasoconstriction (5) (which may also lead to electrical abnormalities in the failing heart, thereby increasing cardiovascular risks) or by impaired systolic and/or diastolic function (109, 139). Despite diminished CO responses during exercise, animals with HF do exhibit metaboreflex-induced increases in BP, and this response seems to be primarily mediated by a marked increase in peripheral vasoconstriction (7). Importantly, in HF this metaboreflex-induced vasoconstriction also occurs in the ischemic active skeletal muscle, via increased  $\alpha$ -adrenergic sympathetic vasoconstriction, coupled with potential impaired functional sympatholysis (68). This response might further limit blood flow to working muscle, promoting additional engagement of the metaboreflex, thereby leading to a vicious cycle of progressive impairment in skeletal muscle blood flow.

PAD is characterized by transient ischemia in skeletal muscle during physical exertion, which may evoke pain while walking (i.e., intermittent claudication) and tonic activation of the metaboreflex. In support of the latter, femoral artery ligation (i.e., model of simulated PAD) has shown to produce increased BP and sympathetic responses to exercise (163, 164), which is mediated by an increase in protein expression of TRPV1, P2X3, and ASIC3 receptors in sensory afferent neurons (78, 79, 170, 171). Furthermore, stimulation of these receptors, either by the injection of specific metabolites (e.g., ATP, lactic acid, capsaicin) into the arterial blood supply of hindlimbs or by electrically induced muscle contraction, also leads to increased sympathetic and cardiovascular responses in PAD models (78, 79, 157, 170). Collectively, these findings suggest that an increase in either the expression and/or the sensitivity of metaboreceptors takes place in PAD models, leading to augmented reflex-mediated cardiovascular responses during physical effort. Further stimulation of the metaboreflex might generate abnormal cardiovascular responses to exercise.

#### Studies in Humans

*Healthy humans.* Studies in healthy humans support the important role of the metaboreflex in the control of hemodynamic responses during exercise. The classic method to test the role of the metaboreflex in cardiovascular responses in humans is the employment of suprasystolic circulatory occlusion immediately after static or dynamic exercise (2, 38, 40, 54, 55, 87, 89, 120, 133). This protocol traps contraction-induced metabolites within previously working muscle, allowing the assess-

ment of cardiovascular responses elicited by the metaboreflex in isolation, without concurrent influence of other mechanisms engaged during exercise (e.g., central command and the muscle mechanoreflex). Other studies have performed partial or total circulatory occlusion during exercise to engage the metaboreflex in a typical exercise condition (2, 37, 49, 89).

The seminal study of Alam and Smirk (2) showed that circulatory arrest during and following dynamic calf and forearm exercises elicits an increase in systolic and diastolic BP compared with exercise under free-flow conditions. According to these authors, this reflex-mediated BP response ensures an increase in blood supply to ischemic working muscles, thereby postponing fatigue. Subsequent studies reinforced this marked pressor response associated with the engagement of the metaboreflex, and further studies investigated the neural and hemodynamic mechanisms responsible for this response (87, 130, 134, 149). Mark et al. (87) employed microneurography to directly record sympathetic activity during handgrip exercise followed by postexercise muscle ischemia (PEMI). This study showed that the powerful pressor response associated with metaboreflex activation is paralleled by marked sympathetic activation to the peripheral vasculature. In another landmark study, Joyner et al. (60) found a marked rise in muscle sympathetic activity during heavy handgrip and PEMI in healthy humans, with this response being significantly attenuated by the application of suction around the forearm to artificially increase blood flow to active muscle. These findings indicate that metaboreflex activation drives increases in muscle sympathetic activity to the peripheral vasculature during exercise, even in unrestricted blood flow conditions.

As previously mentioned, the neural responses associated with the engagement of the metaboreflex are important mechanisms in the regulation of blood flow to exercising muscle. Accordingly, studies in humans have shown that the increased sympathetic activation to the peripheral vasculature produces vasoconstriction in renal and splanchnic vascular beds (91, 94, 149) as well as nonactive muscle vasculature (122, 134), directing blood flow to the exercising muscles (106). In addition, metaboreflex-induced sympathetic venoconstriction increases preload and central blood volume mobilization, which favors increases in cardiac performance, leading to increases in SV and CO (15, 149).

The role of metaboreflex on HR in humans at one time was debatable (37, 38, 40, 54–56, 101, 120, 133). Previous studies showed a complete return of HR to baseline levels during PEMI after moderate intensity static or rhythmic handgrip in healthy humans (40, 55, 56, 133), which initially led to the suggestion that, despite producing a robust peripheral sympathetic response, activation of the metaboreflex did not seem to increase cardiac sympathetic activity during exercise (137). On the other hand, more recent studies using either more intense exercise (38), or exercise recruiting larger muscle masses (e.g., leg exercise) (37, 49, 120), demonstrate moderate elevations in HR during PEMI, which is consistent with the notion that activation of the metaboreflex is able to produce at least modest cardiac sympathetic responses in humans.

The prevailing explanation for the return of HR toward baseline levels in the face of persistent metaboreflex activation is that the increase in cardiac sympathetic activity during PEMI may be overpowered by a concurrent parasympathetic reactivation which occurs upon the cessation of exercise (56, 101,

105). Parasympathetic reactivation could result from 1) deactivation of central command and the mechanoreflex (18, 121) and/or 2) stimulation of the arterial baroreflex due to increased BP during ischemia (56). Indeed, parasympathetic blockade increases HR during PEMI after moderate-intensity handgrip exercise (38), while sympathetic blockade abolishes this response. These results indicate that cardiac sympathetic tone is augmented as a result of metaboreflex activation, but a concurrent parasympathetic activation might diminish the sympathetic effects on HR after exercise.

Elevations in HR in response to metaboreflex activation have also been reported when the metaboreflex is engaged via partial blood flow restriction during (not after) exercise (32, 49). During exercise, the activation of central command and the mechanoreflex, and the resetting of the arterial baroreflex to higher BP values, lead to a reduction in cardiac parasympathetic activity (102, 104a, 104b). In this scenario, further parasympathetic blockade does not seem to accentuate the metaboreflex-mediated increases in HR. On the other hand, sympathetic blockade significantly attenuates the HR responses to partial blood flow restriction during exercise (37), indicating an important cardiac sympathetic activation in response to the engagement of the muscle metaboreflex during exercise.

*Humans with cardiovascular disease.* The studies in humans reviewed herein are in line with the studies in animals showing significant sympathetic and pressor responses associated with the engagement of the metaboreflex in healthy populations. As previously reported, these neural and hemodynamic responses are paramount for providing adequate blood flow to exercising muscle. However, supraphysiological activation of the metaboreflex might produce abnormal cardiovascular responses, and this could be potentially deleterious in some populations. Indeed, recent studies in humans confirm previous findings in animals showing that metaboreflex-induced cardiovascular responses could be more accentuated in subjects with cardiovascular and metabolic diseases, such as HTN, diabetes, HF, and PAD, as reviewed below.

Hypertensive patients present with increased BP responses to exercise (11, 20), and this is partly due to increased metaboreflex-mediated cardiovascular responses (20). Studies using isometric or rhythmic handgrip exercise followed by PEMI have shown increased BP and muscle sympathetic responses in young (143) and elderly (28) hypertensive subjects. Interestingly, the increased BP response to dynamic exercise is normalized after the partial blockade of muscle afferents using lumbar intrathecal injection of fentanyl (a selective  $\mu$ -opioid receptor agonist) (11), which further supports the role of reflex-based signals arising from skeletal muscle in producing increased BP responses during exercise in hypertension.

It is important to point out that the increased BP response to exercise in hypertensive individuals occurs even in those with well-controlled resting BP levels, and a recent study demonstrated that this response is mediated by an increased metaboreflex sensitivity (20). Interestingly, in this study the systolic BP responses during isolated metaboreflex activation (via PEMI after static handgrip) in the treated control patients were similar to the treated uncontrolled or untreated patients. It is hypothesized that part of this abnormal response is due to the fact that most, if not all, antihypertensive drugs do not directly influence the metaboreflex-related pathways (ASIC, TRPV1, P2X, as previously mentioned). Therefore, the excessive engagement

of the metaboreflex might produce exaggerated BP responses even in those individuals with properly controlled resting BP.

Hypertensive individuals have also shown to present with an attenuated reduction in HR during PEMI compared with their normotensive counterparts (120). Slower HR recovery during metaboreflex activation in hypertensive individuals suggests sustained sympathetic activation and reduced parasympathetic reactivation (121), which may increase cardiovascular risks in certain conditions where the metaboreflex is overactivated (23). Indeed, a reduced HR recovery after exercise has been shown to be a predictor of ventricular fibrillation after myocardial infarct (151) and to be independently associated with cardiovascular disease (58, 121) and mortality (23, 121).

Dysfunction in cardiovascular autonomic regulation is intrinsically involved in the pathophysiology of HF, being associated with clinical symptoms (34, 123) and implicated in the disease progression and mortality (13, 24). HF patients present with increased sympathetic and decreased parasympathetic activity under baseline conditions (13, 74), and also increased sympathetic responses to exercise (104). Interestingly, this sympathetic overactivation may be a compensatory response to preserve CO in the face of reduced ventricular function (41). However, as the disease progresses, this persistent sympathetic activation exacerbates ventricular dysfunction, further increasing cardiovascular (24) and overall mortality risks (13, 70).

The muscle hypothesis contends that part of the functional incapacity and exercise intolerance in HF patients comes from insufficient blood flow/oxygen supply to active and respiratory muscles, which may be related to exaggerated sympathetic-mediated vasoconstriction in these areas (22, 123). Importantly, vasoconstriction in active skeletal muscle is driven by, and drives, a persistent engagement of the metaboreflex, further compromising muscle perfusion and thereby exacerbating the symptoms of fatigue and exertional intolerance (123). Clinical studies partially support the role of exaggerated metaboreflex-induced sympathetic activity (122, 123, 145). Piepoli et al. (122) reported increased BP responses during PEMI following dynamic handgrip exercise in stable HF patients, and this response was supported by an increase in a sympathetic-related index of HR variability. Similar results were found by Notarius et al. (103), who reported increased sympathetic nerve traffic and HR during PEMI in HF patients following either static or dynamic handgrip exercise. On the other hand, Sterns et al. (156) observed blunted muscle sympathetic nerve activity responses during PEMI following static handgrip in NYHA class II-IV HF patients. Differences in exercise protocol (dynamic vs. static handgrip, muscle group involved in the exercise), and in characteristics of the population (e.g., sex, disease etiology, severity of disease) might underline these reported differences in sympathetic activity (150). The association between metaboreflex-induced cardiovascular responses and the severity of HF was further explored by Negrão et al. (99), who reported a preserved muscle sympathetic response to PEMI after moderate static handgrip exercise in mild HF patients and diminished responses in severe HF patients.

Irrespective of augmented or blunted sympathetic responses to metaboreflex activation, most studies show a preserved BP increase to metaboreflex activation in HF (12, 27, 122, 132). However, as previously reported in animal studies, HF individuals have an impaired capacity to increase SV and CO

during metaboreflex activation; thus the metaboreflex-mediated BP increase is largely dependent upon an increase in SVR (12, 27, 122, 132, 165). Accentuated peripheral vasoconstriction occurs in nonactive vascular beds (122) and in active muscle (3), with the latter reducing skeletal muscle perfusion during exercise, thereby increasing fatigue-related symptoms and stimulating further metaboreflex responses. Indeed, Piepoli et al. (122) reported an increase in non-exercising leg vascular resistance during PEMI following dynamic handgrip in HF patients. The muscle reflex dependence of this response was reinforced by Amann et al. (3), who observed powerful increases in exercising leg blood flow and conductance during exercise after blockade of group III and IV muscle afferent central projections with intrathecal fentanyl. While not yet investigated in humans, animal studies support the contention that metaboreflex-mediated vasoconstriction might also occur in the coronary vasculature (5, 110), potentially leading to coronary vasospasms, ventricular fibrillation, and myocardial infarct.

HF patients also suffer with exertional dyspnea, which might be related to changes in pulmonary vascular dynamics (83, 165), which is an important mediator of exercise intolerance in this population (31). Importantly, activation of the metaboreflex may promote pulmonary vasoconstriction (83, 165) and abnormal ventilatory responses during exercise in HF (122, 123, 126, 144, 145). Piepoli et al. (122) reported increased ventilatory responses during PEMI after leg cycling exercise in patients with HF. This increased ventilatory metaboreflex sensitivity is associated with disease severity as assessed by NYHA functional class, and with exercise intolerance measured by peak  $\dot{V}O_2$  (126, 144). Therefore, an augmented activation of the metaboreflex in HF patients might produce dyspnea responses in this population.

Studies in other clinical populations have also showed abnormal cardiovascular effects produced by altered metaboreflex responses. Coronary artery disease patients without overt clinical signs and symptoms of HF also present with the inability to increase CO during metaboreflex activation (86). This may be related, in part, to paradoxical sympathetic coronary vasoconstriction in response to the engagement of the metaboreflex (110, 152). Indeed, increased epicardial vasoconstriction during exercise has been reported to produce impairment of left-ventricular performance and an increased risk of cardiovascular events in these patients (17). In humans with PAD, chronic limb ischemia sensitizes muscle afferents, and this has been shown to potentiate BP and sympathetic responses to exercise (96). This response seems to be partially mediated by increased SVR, as demonstrated by augmented renal, coronary, and muscle vasoconstriction during exercise in these patients (30, 72, 135). Importantly, this increased sympathetic activity during exercise in PAD promotes a further reduction in blood flow to exercising muscle, likely increasing exercise intolerance in this population (75). Interestingly, a recent study showed that the increased pressor response to exercise is attenuated after leg revascularization (92), which further supports the role of limb ischemia in promoting abnormal cardiovascular responses during exercise. Finally, type 2 diabetes mellitus patients also present with increased BP and sympathetic responses to exercise, and this has been attributed to increased muscle metaboreflex sensitivity (52). On the other hand, subjects with type 1 diabetes mellitus (131), and with

Parkinson's disease (138), have shown blunted hemodynamic and sympathetic responses to metaboreflex activation, which may be related to central and/or peripheral neural denervation/loss of sensitivity in these groups (43, 90, 160). It should be acknowledged that a blunted cardiovascular response to the engagement of the metaboreflex and other reflexes might help explain the autonomic dysreflexia and the high prevalence of postural hypotension and hemodynamic abnormalities in this group of patients (90, 161).

#### CARDIOVASCULAR RESPONSES TO BFR EXERCISE: CURRENT EVIDENCE

##### *Methodological Considerations*

Collectively, experimental data in animals and humans demonstrate negative cardiovascular outcomes due to excessive metaboreflex activation as the result of limiting blood flow during exercise. These negative cardiovascular outcomes are particularly noteworthy in subjects with chronic diseases such as HF, HTN, and PAD. It must be highlighted though, that these data were collected during *in vivo* experimental or clinical laboratory studies assessing the integrated role of the metaboreflex on cardiovascular regulation. Therefore, discretion should be taken when extrapolating these findings to the real-world BFRT setting. Recently, studies have begun to assess the hemodynamic responses during typical BFRT sessions in healthy and clinical populations. These studies have compared BP and other hemodynamic responses to LI-blood flow restriction (LI-BFR; 3–4 sets, 10–15 repetitions, 20–40% 1 RM), low-intensity free flow resistance training (LI; 3–4 sets, 10–15 repetitions, 20–40% 1 RM), and high-intensity free flow resistance training (HI; 3–4 sets, 8–10 repetitions, 60–80% 1 RM) (Table 1).

As depicted in Table 1, most of these studies were performed with young, healthy subjects and used lower limb exercises (i.e., leg press or leg extension); however, there are also studies with middle-aged/elderly subjects with or without chronic diseases, and studies that used upper limb exercises (i.e., bench press or biceps curl). Aspects related to the blood flow restriction protocol, such as the cuff pressure and width, also present large variability between studies. Some studies employed absolute occlusion pressures (i.e., 100–200 mmHg), while others used a percentage of the AOP (i.e., 50–130% of AOP). Similarly, cuff widths ranged from narrow (3–5 cm) to wider cuffs (10–18 cm). Finally, different methods have been used to assess hemodynamic responses during exercise, which may also affect interpretation of the results, as discussed below.

##### *Studies Comparing LI-BFR with LI Free Flow Exercise*

The majority of the trials (14 of 19, 74%) comparing LI-BFR with LI (i.e., comparison matched by load) showed increased BP responses in the LI-BFR group (14, 16, 29, 85, 88, 125, 127, 128, 146, 155, 159, 167). These results were reproduced in young or middle-aged/elderly men (14, 16, 88, 127, 155, 159, 167) and women (125, 146), and also in populations with chronic diseases (85, 125). Moreover, these trials employed a wide variety of exercise (e.g., lower or upper limbs) and blood flow restriction protocols (e.g., wide or narrow cuffs; low or high occlusion pressure levels). On the

## CARDIOVASCULAR SAFETY IN BLOOD FLOW RESTRICTION TRAINING

H97

Table 1. Review of the studies assessing cardiovascular responses to blood flow-restricted resistance exercise

N, Sex	Exercise Protocol	BFR Protocol	CV Outcome (Method)	Main Results
		<i>Healthy young subjects</i>		
Poton and Polito (127)	Unilateral knee extension; HI, 3 × 8 reps (80% 1RM) LI, 3 × 15 reps (20% 1RM) LI-BFR <sup>c</sup> , 3 × 15 reps (20% 1RM)	OP: 100% AOP Cuff width: 18 cm	SBP, DBP, CO, SV, HR, TPR (finger photoplethysmography)	SBP: HI > LI-BFR <sup>c</sup> > LI DBP: HI > (LI-BFR <sup>c</sup> = LI) CO: HI > LI; HI = LI-BFR <sup>c</sup> ; LI = LI-BFR <sup>c</sup> HR: HI > LI-BFR <sup>c</sup> > LI SV: HI = LI-BFR <sup>c</sup> = LI TPR: HI > LI; HI = LI-BFR <sup>c</sup> ; LI = LI-BFR <sup>c</sup>
May et al. (88)	45° leg press; HI, 4 × 8 reps (80% 1RM) LI, 1 × 30+3 × 15 reps (20% 1RM) LI-BFR <sup>c</sup> , 1 × 30+3 × 15 reps (20% 1RM)	OP: 80% AOP Cuff width: 10.5 cm	SBP and DBP (oscillometric) CO (gas rebreathing technique) HR (HR monitor) SV (CO/HR)	SBP: HI = LI-BFR <sup>c</sup> ; LI = LI-BFR; HI > LI DBP: LI-BFR <sup>c</sup> > (HI = LI) CO: HI > (LI-BFR <sup>c</sup> = LI) HR: HI > LI-BFR <sup>c</sup> > LI SV: HI < LI; HI = LI-BFR <sup>c</sup> ; LI = LI-BFR
Poton and Polito (128)	45° leg press; HI, 3 × 8 reps (80% 1RM) LI, 3 × 15 reps (20% 1RM) LI-BFR <sup>c</sup> , 3 × 15 reps (20% 1RM)	OP: 100% AOP Cuff width: 18 cm	SBP, DBP, CO, SV, HR, TPR (finger photoplethysmography)	During sets: SBP: HI > LI-BFR <sup>c</sup> > LI DBP: HI > LI-BFR <sup>c</sup> > LI CO: HI > (LI-BFR <sup>c</sup> = LI) HR: (HI = LI-BFR <sup>c</sup> ) > LI SV: (HI = LI) > LI-BFR <sup>c</sup> TPR: HI > LI-BFR <sup>c</sup> > LI Interval between sets: SBP: LI-BFR <sup>c</sup> = LI = HI DBP: LI-BFR <sup>c</sup> = LI = HI CO: LI-BFR <sup>c</sup> = LI = HI SV: LI-BFR <sup>c</sup> = LI = HI HR: LI-BFR <sup>c</sup> = LI = HI TPR: LI-BFR <sup>c</sup> = LI = HI
Libardi et al. (76)	45° leg press; HI, 4 × max reps (80% 1RM) LI, 4 × max reps (30% 1RM) LI-BFR <sup>c</sup> , 4 × 15 reps (30% 1RM)	OP: 50% AOP Cuff width: 17.5 cm	SBP, DBP, CO, SV, TPR (finger photoplethysmography) HR (ECG)	SBP: HI > LI > LI-BFR <sup>c</sup> DBP: HI > LI > LI-BFR <sup>c</sup> CO: LI > (HI = LI-BFR <sup>c</sup> ) HR: LI > HI > LI-BFR <sup>c</sup> SV: LI > (HI = LI-BFR <sup>c</sup> ) TPR: LI > LI-BFR; LI = HI; HI = LI-BFR <sup>c</sup>
Brandner et al. (16)	Unilateral elbow flexion; HI 4 × 6-8 reps (80% 1RM) LI 1 × 30+3 × 15 reps (20% 1RM) LI-BFR <sup>c</sup> 1 × 30+3 × 15 reps (20% 1RM) LI-BFR 1 × 30+3 × 15 reps (20% 1RM)	OP: LI-BFR <sup>c</sup> = 80% AOP OP: LI-BFR <sup>i</sup> = 130% AOP Cuff width: 10.5 cm	SBP, DBP (auscultatory) CO (gas-rebreathing technique) HR (heart rate monitor) SV (CO/SV) TPR (MAP/CO)	SBP: (HI = LI-BFR <sup>i</sup> ) > LI-BFR <sup>c</sup> > LI DBP: (HI = LI-BFR <sup>i</sup> ) > LI; LI-BFR <sup>c</sup> = all CO: HI > (LI-BFR <sup>i</sup> ) = LI-BFR <sup>c</sup> = LI HR: (HI = LI-BFR <sup>i</sup> ) > (LI-BFR <sup>c</sup> = LI) SV: HI = LI-BFR <sup>i</sup> = LI-BFR <sup>c</sup> = LI LITPR: LI-BFR <sup>i</sup> > (LI-BFR <sup>c</sup> = LI) > HI
Kilgas et al. (71)	Rhythmic handgrip; LI, 1 × 30 reps (30% MVC) LI-BFR <sup>c</sup> , 1 × 30 reps (30% MVC)	OP: 60, 80, 100, and 120% AOP Cuff width: 10 cm	MAP, CO (finger photoplethysmography) HR (ECG)	MAP: LI = LI-BFR <sup>c</sup> CO: LI = LI-BFR <sup>c</sup> HR: LI = LI-BFR <sup>c</sup>
Bazgir et al. (14)	Unilateral eccentric leg extension; LI, 4 × 15 reps (30% MVC) LI-BFR <sup>c</sup> , 4 × 15 reps (30% MVC)	OP: 90-100 mmHg Cuff width: 13 cm	SBP, DBP (auscultatory) HR (heart rate monitor)	SBP: LI-BFR <sup>c</sup> > LI DBP: LI-BFR <sup>c</sup> > LI HR: LI-BFR <sup>c</sup> = LI

*Continued*



Table 1.—Continued

	N, Sex	Exercise Protocol	BFR Protocol	CV Outcome (Method)	Main Results
Downs et al. (29)	13; 5 men 8 women	Leg press and heel raise; HL, 3 × max (80% 1RM) LL, 3 × max (20% 1RM) LI-BFR <sup>C1</sup> , 3 × max (20% 1RM) LI-BFR <sup>C2</sup> , 3 × max (20% 1RM)	OP: C1 = 1.3 × resting DBP C2 = 1.3 × resting SBP Cuff width: 6 cm	SBP, DBP (finger photoplethysmography) SV (echocardiography) HR (ECG) CO (HR × SV)	SBP: LI-BFR <sup>C2</sup> > (LI-BFR <sup>C1</sup> = HI) > LI DBP: LI-BFR <sup>C2</sup> > LI-BFR <sup>C1</sup> > (HI = LI) CO: (HI = LI) > LI-BFR <sup>C1</sup> > LI-BFR <sup>C2</sup> HR: (HI = LI) > (LI-BFR <sup>C1</sup> = LI-BFR <sup>C2</sup> ) SV: (HI = LI = LI-BFR <sup>C1</sup> ) > LI-BFR <sup>C2</sup>
Ozaki et al. (114)	14 men (7 per group)	Bench press: HL, 3 × 10 reps (75% 1RM) LI-BFR <sup>C</sup> , 3 × 15 reps (30% 1RM)	OP: 160 mmHg Cuff width: 3 cm	SBP, HR (oscillometric)	SBP: HI > LI-BFR <sup>C</sup> HR: HI > LI-BFR <sup>C</sup>
Takano et al. (159)	11 men	Leg extension; LI, 1 × 30+3 × max (20% 1RM) LI-BFR <sup>C</sup> , 1 × 30+3 × max (20% 1RM)	OP: 1.3 times resting SBP Cuff width: 3.3 cm	SBP, DBP (finger photoplethysmography) SV (impedance cardiography) HR (ECG) CO = SV × HR TPR = MAP/CO	SBP: LI-BFR <sup>C</sup> > LI DBP: LI-BFR <sup>C</sup> > LI CO: LI-BFR <sup>C</sup> = LI HR: LI-BFR <sup>C</sup> > LI SV: LI-BFR <sup>C</sup> < LI TPR: LI-BFR <sup>C</sup> = LI
Vieira et al. (167)	15 men	Unilateral biceps curl; LI, 1 × 3 min (30% 1RM) LI-BFR <sup>C</sup> , 1 × 3 min (30% 1RM)	OP: 120 mmHg Cuff width: NR	SBP, DBP (oscillometric) HR (heart rate monitor) CBF, CVR (venous occlusion plethysmography)	SBP: LI-BFR <sup>C</sup> > LI DBP: LI-BFR <sup>C</sup> > LI HR: LI-BFR <sup>C</sup> > LI CBF: LI-BFR <sup>C</sup> < LI CVR: LI-BFR <sup>C</sup> > LI
Figueroa and Vicil (36)	23; 11 men 12 women	Bilateral leg extension and flexion; LI, 3 × max (40% 1RM) LI-BFR <sup>C</sup> , 3 × max (40% 1RM)	OP: 100 mmHg Cuff width: NR	SBP, DBP (oscillometric) HR (pulse interval from a tonometer)	SBP: LI-BFR = LI DBP: LI-BFR = LI HR: LI-BFR = LI
Staunton et al. (155)	11 men	45° leg press: LI, 1 × 30+3 × 15 reps (20% 1RM) LI-BFR <sup>C</sup> , 1 × 30+3 × 15 reps (20% 1RM)	OP: 60% AOP Cuff width: 10.5 cm	SBP, DBP (auscultatory) CO (gas rebreathing technique) HR (heart rate monitor) SV = CO/HR TPR = MAP/CO	SBP: LI-BFR <sup>C</sup> > LI DBP: LI-BFR <sup>C</sup> > LI CO: LI-BFR <sup>C</sup> = LI HR: LI-BFR <sup>C</sup> > LI SV: LI-BFR <sup>C</sup> = LI TPR: LI-BFR <sup>C</sup> = LI
Kacin and Strazar (61)	10 men	Unilateral knee extension LI, 1 × max (15% 1RM) LI-BFR <sup>C</sup> , 1 × max (15% 1RM)	OP: 230 mmHg Cuff width: 13 cm	HR (ECG) SBP, DBP (finger photoplethysmography)	SBP: LI-BFR <sup>C</sup> = LI DBP: LI-BFR <sup>C</sup> = LI HR: LI-BFR <sup>C</sup> = LI
Sardeli et al. (142)	21 NR	45° Leg press: HL, 4 × max (80% 1RM) LL, 4 × max (30% 1RM) LI-BFR <sup>C</sup> , 1 × 30+3 × 15 reps (30% 1RM)	OP: 50% AOP Cuff width: 17.5 cm	SBP, DBP, HR (finger photoplethysmography)	SBP: LI-BFR <sup>C</sup> > HI; LI-BFR <sup>C</sup> = LI; LI = HI DBP: LI-BFR <sup>C</sup> > HI; LI-BFR <sup>C</sup> = LI; LI = HI HR: LI-BFR <sup>C</sup> = LI = HI

Continued

## CARDIOVASCULAR SAFETY IN BLOOD FLOW RESTRICTION TRAINING

H99

Table 1.—Continued

	N, Sex	Exercise Protocol	BFR Protocol	CV Outcome (Method)	Main Results
Scott et al. (146)	15 women	Leg press and leg extension; HL, 3 × 10 reps (70% 1RM) LI, 1 × 20+2 × 15 reps (20% 1RM) LI-BFRC, 1 × 20+2 × 15 reps (20% 1RM)	OP: 50% AOP Cuff width: 10 cm	SBP, DBP (auscultatory) CO, HR and SV (impedance cardiography) TPR = MAP/TPR	In both exercises: SBP: LI-BFRC > (LI = HI) DBP: LI-BFRC > (LI = HI) CO: LI-BFRC = LI = HI HR: (LI-BFRC = HI) > LI SV: LI-BFRC = LI = HI TPR: LI-BFRC = LI = HI
Vieira et al. (167)	12 men	Unilateral biceps curl; LI, 1 × 3 min (30% 1RM) LI-BFRC, 1 × 3 min (30% 1RM)	OP: 120 mmHg Cuff width: NR	SBP, DBP (oscillometric) HR (heart rate monitor) CBF, CVR (venous occlusion plethysmography)	SBP: LI-BFRC > LI DBP: LI-BFRC > LI HR: LI-BFRC > LI CBF: LI-BFRC < LI CVR: LI-BFRC > LI
Staunton et al. (155)	13 men	45° leg press; LI, 1 × 30+3 × 15 reps (20% 1RM) LI-BFRC, 1 × 30+3 × 15 reps (20% 1RM)	OP: 60% AOP Cuff width: 10.5 cm	SBP, DBP (auscultatory) CO (gas rebreathing technique) HR (heart rate monitor) SV = CO/HR TPR = MAP/CO	SBP: LI-BFRC > LI DBP: LI-BFRC > LI CO: LI-BFRC = LI HR: LI-BFRC > LI SV: LI-BFRC = LI TPR: LI-BFRC = LI
Araújo et al. (6)	14 women (7 per group); (HT)	Leg extension; HL, 3 × 15 (50% 1RM) LI-BFRC, 3 × 15 (30% 1RM)	OP: 80% AOP Cuff width: 18 cm	SBP, DBP (oscillometric) HR (heart rate monitor)	SBP: LI-BFRC > HI DBP: LI-BFRC > HI HR: LI-BFRC = HI
Pinto et al. (124)	18 women; (HT)	Knee extension; HL, 3 × 10 reps (65% 1RM) LI-BFRC, 3 × 10 reps (20% 1RM)	OP: 80% AOP Cuff width: 18 cm	SBP, DBP, CO, SV, HR, TPR (finger photoplethysmography)	During sets: SBP: LI-BFRC = HI DBP: LI-BFRC = HI CO: LI-BFRC = HI SV: LI-BFRC = HI TPR: LI-BFRC = HI Interval between sets: SBP: LI-BFRC > HI DBP: LI-BFRC > HI CO: LI-BFRC < HI SV: LI-BFRC < HI HR: LI-BFRC = HI TPR: LI-BFRC > HI

Continued

Table 1.—Continued

N, Sex	Exercise Protocol	BFR Protocol	CV Outcome (Method)	Main Results
Pinto and Polito (125) (12 women; (HT)	45° leg press; HI, 3 × 8 reps (65% 1RM) LI, 3 × 15 reps (20% 1RM) LI-BFR <sup>C</sup> , 3 × 15 reps (20% 1RM)	100% AOP Cuff width: 18 cm	SBP, DBP, CO, SV, HR, TPR (finger photoplethysmography)	During sets: SBP: LI-BFR <sup>C</sup> > HI > LI DBP: LI-BFR <sup>C</sup> > (HI = LI) CO: (HI = LI) > LI-BFR <sup>C</sup> HR: LI-BFR <sup>C</sup> > (HI = LI) SV: LI-BFR <sup>C</sup> = HI = LI TPR: LI-BFR <sup>C</sup> > (HI = LI) Interval between sets: SBP: LI-BFR <sup>C</sup> > (HI = LI) DBP: LI-BFR <sup>C</sup> > (HI = LI) CO: (HI = LI) > LI-BFR <sup>C</sup> HR: LI-BFR <sup>C</sup> > HI; LI-BFR = LI; HI = LI SV: LI-BFR <sup>C</sup> = HI = LI TPR: LI-BFR <sup>C</sup> > (HI = LI)
Madraine et al. (85) 9; 7 men 2 women (stable patients with CAD)	Knee extension; LI, 1 × 30+3 × 15 reps (20% 1RM) LI-BFR <sup>C</sup> , 1 × 30+3 × 15 reps (20% 1RM)	OP, 200 mmHg Cuff width = 5 cm	HR (oxymeter)	HR: LI-BFR <sup>C</sup> > LI

LI, low-intensity resistance exercise; HI, high-intensity resistance exercise; LI-BFR<sup>C</sup>, low-intensity resistance exercise with blood flow restriction continuously applied throughout exercise sets and intersets pauses; LI-BFR, low-intensity resistance exercise with blood flow restriction interrupted during intersets pauses; HT, hypertensives; CAD, coronary artery disease; BFR, blood flow restriction; CV, cardiovascular; LOP, limb occlusion pressure; CON, control session; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; HR, heart rate; CO, cardiac output; SV, stroke volume; TPR, total peripheral resistance; OP, occlusion pressure; AOP, arterial occlusion pressure; CBF, calf blood flow; CVR, calf vascular resistance; NR, not reported; max, maximal repetitions. MAP was only presented when no information about SBP or DBP was provided.

other hand, there was no difference in BP responses between LI-BFR and LI in four trials (36, 45, 71, 142), and only one trial showed higher responses in LI (76). These studies employed either exercise protocols of repetitions until fatigue (36, 45, 76, 142), performed exercise with a small muscle mass (i.e., handgrip) (71), or an intermittent blood flow restriction protocol (i.e., blood flow restriction interrupted during the interval between sets) (36). When repetitions until fatigue are used, the number of repetitions and, therefore, the volume are expected to be higher in LI due to less fatigue in this type of exercise, which might help to promote a larger mechanical and/or metabolic stimulus in LI. In addition, the use of a small muscle mass and intermittent BFR might limit the metabolic impact of BFR, which may generate attenuated hemodynamic responses.

#### Studies Comparing LI-BFR with HI Free Flow Exercise

The data are more equivocal when LI-BFR and HI are compared, with 6 of 12 (50%) trials showing greater BP responses in LI-BFR (6, 29, 88, 125, 142, 146), 5 (42%) showing greater BP responses in HI (16, 76, 114, 127, 128), and 1 (8%) showing no differences (124). Differences in exercise and/or blood flow restriction protocols might help explain such differences. For instance, greater responses in LI-BFR have been found when an elevated number of repetitions were employed (from 15 to fatigue) (29, 88, 142), and when the occlusion pressures were higher than resting systolic pressure (29). Regarding this latter aspect, previous studies showed increased BP responses when higher AOPs (e.g., 80 vs. 40%) are employed (59). These conditions might increase the production and/or reduce the rate of removal of muscle metabolites, which might help to explain increased hemodynamic responses in LI-BFR.

An important BFRT protocol-related parameter that might affect the comparison between LI-BFR and HI is the cuff width. For absolute occlusion pressures (e.g., 100 mmHg), wider cuffs tend to promote greater arterial occlusion compared with thinner ones. For instance, Rossow et al. (136) found greater BP responses using 13.5-cm compared with 5.0-cm-wide cuffs. In the present review, the only study comparing LI-BFR with HI that used absolute occlusion pressures observed reduced BP responses to LI-BFR compared with HI using a 3-cm cuff, which support the notion that thinner cuffs might attenuate BP responses during LI-BFR. On the other hand, when the occlusion pressure is made relative to AOP, the cuff width may not affect significantly the BP responses during blood flow restriction (95).

The comparison between LI-BFR and HI is also influenced by the population studied. Among healthy young subjects, most of the studies (5 of 7, 71%) either showed decreased BP responses to LI-BFR or did not show differences between trials (16, 76, 114, 127, 128). On the other hand, four of five (i.e., 80%) of the studies with hypertensive subjects or middle-aged/elderly subjects showed greater BP responses in LI-BFR compared with HI (6, 125, 142, 146). These findings corroborate the concern raised by the current review, that patients with chronic diseases (e.g., HTN) or with increased cardiovascular risks (e.g., middle-aged/elderly) might present with exaggerated BP responses to blood flow restriction protocols, which

might be ascribed to an increased metaboreflex sensitivity in these groups.

#### Additional Aspects To Be Considered

There is only one pilot study that has assessed cardiovascular-related responses to BFRT in patients with heart disease. Madarame et al. (85) compared the responses of HR, plasma noradrenaline, and markers of hemostasis and inflammation between LI-BFR and LI in coronary artery disease patients. Interestingly, although there were no differences in inflammatory and hemostatic responses between groups, HR and noradrenaline concentration were greater in LI-BFR compared with LI. These results support the animal and human studies showing greater sympathetic responses to metaboreflex activation in patients with heart disease (68, 103). Moreover, this study provides preliminary data that the increased HR response to the BFRT in populations with cardiovascular disease might involve increased overall adrenergic activation.

The information reviewed thus far is restricted to the responses occurring during exercise. However, three studies also compared the hemodynamic responses to the above-mentioned exercise protocols during intervals between sets, and in two of them (124, 125) BP was increased in LI-BFR compared with LI, while in the other (128) there was no difference between groups. The absence of a proper reduction in BP during recovery might help to explain increased BP responses in the subsequent sets in BFRT. It is worth mentioning that in these three studies, blood flow restriction was maintained during intervals, which might help to explain the increased BP responses during intervals and subsequent sets. Sustained increases in BP throughout the BFRT exercise protocol result in increased cardiovascular overload, which is a matter of concern in cardiovascular disease populations.

Several studies have investigated the hemodynamic determinants of the BP responses to BFRT comparatively to free flow exercise, but the overall data are inconclusive. Most of the studies showed increased CO during HI compared with LI and LI-BFR (16, 29, 88, 125, 128). Decreased CO responses in LI-BFR compared with HI might be related to a reduction in the SV observed with LI-BFR (29, 128), while the reduced response in LI seems to be related to a decreased HR response (88, 128, 146). Paradoxically, the analysis of the reviewed studies does not support the contention that the reduced CO in LI-BFR is compensated by greater increases in peripheral vascular resistance, providing similar or higher BP responses in this mode of training. However, it is worth considering that the aforementioned studies used different methods to estimate/calculate CO and peripheral vascular resistance, some less reliable than the others, which might have affected the consistency of the results. Among the trials using more robust methods to assess vascular resistance during exercise, two trials using venous plethysmography and one trial with a gas-rebreathing technique have, respectively, showed increased forearm/calf vascular resistance and SVR in LI-BFR compared with LI and HI (16, 167). These results suggest that an excessive engagement of the metaboreflex might produce increases in  $\alpha$ -adrenergic-mediated peripheral vasoconstriction. However, given the apparent inconsistency of this finding (155), more studies with robust measurements of local vascular resistance and SVR are necessary to confirm this hypothesis.

H102

CARDIOVASCULAR SAFETY IN BLOOD FLOW RESTRICTION TRAINING

*Summary of the Evidence*

The results of the studies assessing cardiovascular responses to BFRT support the concerns raised by the review of animal and human studies assessing the neural and hemodynamic responses to metaboreflex activation. Almost unanimously, LI-BFR seems to evoke greater BP responses comparatively to LI when the regimes are performed at the same intensity and matched by the total work, which is likely caused by greater metaboreflex activation during LI-BFR. Moreover, when HI is used as a reference, the LI-BFR group seems to produce greater BP/HR responses specifically in individuals with increased cardiovascular risks (i.e., middle-aged and elderly subjects, hypertensive and coronary artery disease patients), which is likely related to a greater metaboreflex sensitivity in these groups.

Increased BP responses to BFRT occur both during exercise sets and also in interset intervals (Fig. 3). Collectively, these findings do not support the general assumption that BFRT confers similar cardiovascular risks compared with unrestricted resistance exercise, which draws into question whether BFRT is a feasible alternative to high-load resistance training exercise in clinical populations.

**POTENTIAL CLINICAL RESPONSES THAT MAY ARISE FROM EXCESSIVE METABOREFLEX ENGAGEMENT DURING BFRT**

Considering the reviewed neural and cardiovascular responses to metaboreflex activation, and the current data on the

cardiovascular responses to BFRT exercise, measured caution is warranted when employing BFRT. There are potential cardiovascular risks that must be considered before employing a BFRT protocol, particularly in a clinical setting with certain disease populations. As previously reported, hypertensive individuals seem to present with exacerbated BP responses during BFRT sessions, which is partly related to increased metaboreflex sensitivity (20). It is important to underscore that increased metaboreflex sensitivity also occurs in hypertensive individuals with good control of resting BP values (20); thus even uncomplicated hypertensive individuals might exhibit increased BP responses during BFRT. This increased BP response to BFRT might increase the risks of vascular events (e.g., hemorrhagic stroke, artery dissection, or myocardial ischemia) during exercise. Indeed, previous reports have identified the occurrence of dissection of aortic and craniocervical arteries and subarachnoid hemorrhage in response to strenuous activities, which is probably triggered by a marked rise in BP occurring during such tasks (1, 42, 51). Microvascular events might also be triggered by acute elevations in BP (21), and there is a report of retinal hemorrhage in hypertensive and diabetic middle-aged men after a single session of BFRT (115). Finally, the ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing warns that "severe systemic hypertension may cause exercise-induced ST depression in the absence of atherosclerosis" (44). Although these events are rare in nature and may also occur in nonrestricted exercise, the evidence presented in

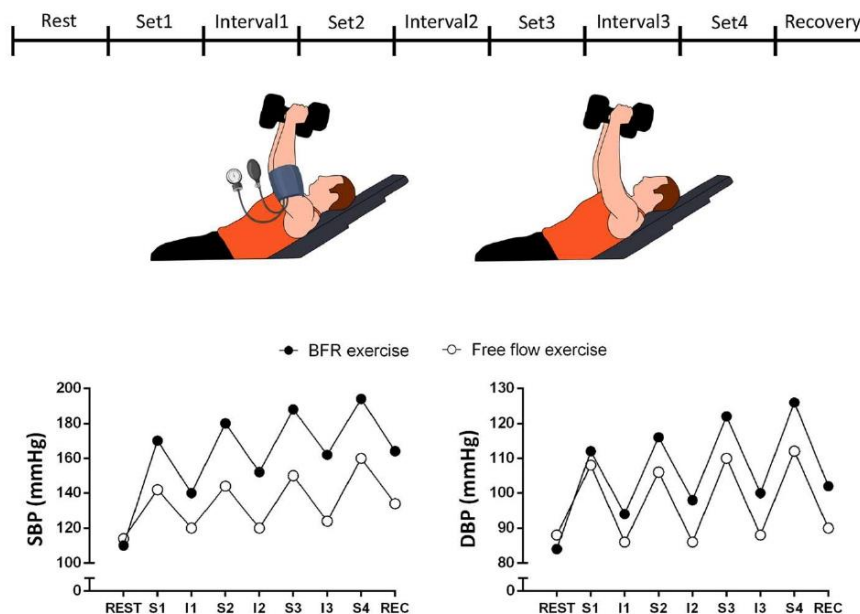


Fig. 3. Hypothetical time course of blood pressure responses occurring during resistance exercise with and without blood flow restriction (BFR). Absence of interruption of BFR during inter-set intervals may promote progressive increase in systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure throughout exercise in BFR exercise. S1–S4, sets 1 to 4; I1–I4, inter-set intervals 1 to 4.

this review supports the contention that this frequency might increase during BFRT in subjects with increased risks for vascular events.

For patients with increased risk for ischemic events, the potential coronary vasoconstriction that could occur in response to metaboreflex engagement (5, 152) might create a mismatch between myocardial blood demand and supply, favoring episodes of ischemia and arrhythmia and increasing the risks of ischemic events and sudden death (97). Although coronary blood flow responses have not been directly tested by studies employing BFRT, the available evidence gives support to the proposed hypothesis. For instance, PAD patients present with reduced coronary hyperemia during exercise (135); however, this response is partially reverted 1 mo after leg revascularization (92), suggesting that episodes of leg ischemia leading to increased metaboreflex activation during exercise is the primary mechanism behind the marked coronary vasoconstriction during exercise in this disease. Studies showing increased forearm vascular resistance during BFRT (167) reinforce this hypothesis, as previous studies have shown associations between peripheral and coronary vasoreactivity (4). The sympathetic origin of such a response is supported by experimental studies showing increased  $\alpha$ -adrenergic coronary vasoconstriction during exercise with blood flow restriction (152), and also by evidence in humans showing increased plasma noradrenaline levels during BFRT (57, 85).

The increase in limb vascular resistance during BFRT might be a matter of concern in patients with exercise intolerance due to the impairment in peripheral blood flow. Indeed, patients with HF and PAD present with reduced leg vascular conductance, which is partly mediated by enhanced metaboreflex-mediated adrenergic activation (3, 75, 122). Additional engagement of the metaboreflex during BFRT might exacerbate this sympathetic response, further reducing limb blood flow and increasing exercise intolerance. Although it could be argued that this response will terminate upon cessation of BFRT, experimental data show that femoral artery ligation (a model of chronic limb ischemia) increases the expression of chemically sensitive receptors (i.e., TRPV1, P2X3, and ASIC3) in afferent neurons (78, 79, 170, 171), which might evoke a sustained increase in metaboreflex responsivity. On the other hand, a recent study has shown that BFRT in healthy and young male humans did not exacerbate metaboreflex responsivity (26), which discourages such a hypothesis. Future studies should investigate the effects of repeated sessions of BFRT in metaboreflex responses and exercise tolerance in chronic disease populations.

#### CONCLUSION AND FUTURE STEPS

BFRT is a mode of resistance exercise training that has recently gained popularity due to its proved effectiveness in promoting increases in muscle strength, mass, and functionality. The capacity to generate clinically relevant neuromuscular gains with relatively reduced workloads has made BFRT a highly attractive mode of exercise to populations with functional incapacity and/or with certain chronic diseases. Indeed, recent guidelines have suggested that this mode of training might be a viable alternative to HI in patients with chronic diseases and/or during postsurgery rehabilitation. Despite the desirable effects promoted by this type of training on skeletal

muscle function, the present review synthesizes evidence supporting the hypothesis that BFRT may evoke increased BP and other abnormal cardiovascular responses secondary to the augmented and sustained activation of the muscle metaboreflex. Based on the reviewed studies that provided peak BP values during the exercise protocols (14, 29, 36, 61, 88, 124, 155, 159), it is estimated that BFRT exercise might add 5–10 mmHg to the usual BP response during resistance exercise. These increased BP responses might trigger major cardiovascular events in populations with increased cardiovascular risks. These potential adverse outcomes do not support the general claims about safety of BFRT for populations with chronic diseases or under cardiac rehabilitation.

It is important to underscore that the present review does not negate the hypothesis that in parallel to potentially increasing acute cardiovascular risks, BFRT might also promote subacute (i.e., reduction of BP hours after exercise) and chronic (i.e., reduction of BP weeks/months after exercise) benefits to the cardiovascular system (6, 27, 100, 158). This acute-chronic paradox has been extensively discussed with other types of exercise (e.g., HI interval training (47)), and this discussion has only been recently initiated for the BFRT (154). More studies assessing the cardiovascular responses during BFRT in populations with increased cardiovascular risks are necessary to better elucidate the impact of this method of exercise training on the cardiovascular system. For instance, all BFRT studies with subjects with chronic diseases were conducted in women, whereas the studies in young subjects mainly involved men. Sex-based differences in cardiovascular responses have already been reported in metaboreflex studies (141), and this should be further investigated in BFRT studies. In addition, the effects of BFRT on intra- and extracranial circulation, coronary blood flow, and muscle sympathetic nerve activity remain to be characterized.

It is also likely that some aspects of BFRT prescription (e.g., using continuous vs. intermittent blood flow restriction protocols, types of exercise) might improve the benefits and reduce the risks of this mode of exercise. For instance, reduced BP responses during BFRT have been reported when lower AOPs (e.g., 40 vs. 80%) are employed (168). It is worth considering that, besides promoting lower circulatory arrest, the use of lower AOPs might also generate lower pain/discomfort levels (25), which per se might alleviate BP responses during BFRT (162). The metaboreflex literature also indicates lower cardiovascular responses when exercising with small vs. larger muscle masses (37, 39), and this may also occur in BFRT. Further investigation on the effects of different combinations of BFRT variables (e.g., cuff pressure and width, occlusion protocol, exercise intensity, and number of repetitions) on hemodynamic responses are necessary to better characterize the isolated effects of each of these variables on cardiovascular function during BFRT.

Even with further clarification, it should be emphasized that some training recommendations may not be practical in the real world. For instance, a recent review has recommended that cuff pressure should be established according to cuff width and based on previous measurements of AOP (i.e., from 40 to 80% of AOP) (118). However, despite our agreement with this recommendation, the use of tourniquets instead of BP cuffs, the occasional unavailability of Doppler ultrasound to personalize AOP, and absence of trained professionals may hamper this

standardization. For instance, Patterson et al. (117) conducted a survey among BFRT practitioners and verified that only 11.5% of them based the cuff pressure according to the AOP, with the vast majority using previously defined cuff pressures. It should also be highlighted the challenges associated with accurately assessing BP responses during resistance exercise as the auscultatory method underestimate the peak BP during resistance exercise by 30–35% (168). More accurate methods require the use of expensive noninvasive devices (45) or arterial catheterization (50, 84, 168), making it impractical in the real world.

Finally, although some recent clinical trials with patients with heart (62) and kidney disease (10) or elderly subjects (25, 148, 162, 166, 172, 173) have not shown adverse cardiovascular effects during BFRT, long-term and powered prospective clinical trials in cardiovascular disease patients, directly targeting cardiovascular outcomes and including a detailed report of adverse effects, must also be conducted to identify potentially overlooked cardiovascular side effects associated with this type of exercise training. The safety profile of BFRT in a cardiovascular-related clinical setting can only come from a comprehensive investigation of the cardiovascular responses to BFRT in different disease populations (e.g., patients in cardiac rehabilitation, coronary artery disease patients, HF, HTN, PAD, inflammatory diseases, etc.). Inasmuch as these data are virtually nonexistent, it may be considered clinical malpractice to employ BFRT in a cardiovascular-related clinical setting without performing the appropriate risk assessment.

#### GRANTS

This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo Grant FAPESP 2016/23319-0, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico Grant CNPq 406196/2018-4, and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Grant CAPES-PROEX, Finance Code 001.

#### DISCLOSURES

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the authors.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

M.C.-O. and T.P. conceived and designed research; M.C.-O., K.M., and T.P. analyzed data; T.P. prepared figures; M.C.-O., K.M., M.D.S., D.S.O., H.R., and T.P. drafted manuscript; M.C.-O., K.M., M.D.S., D.S.O., H.R., and T.P. edited and revised manuscript; M.C.-O., K.M., M.D.S., D.S.O., H.R., and T.P. approved final version of manuscript.

#### REFERENCES

- Ahmadi H, Shirani S, Yazdanifard P. Aortic dissection type I in a weightlifter with hypertension: a case report. *Cases J* 1: 99, 2008. doi:10.1186/1757-1626-1-99.
- Alam M, Smirk FH. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *J Physiol* 89: 372–383, 1937. doi:10.1113/jphysiol.1937.sp003485.
- Amann M, Venturelli M, Ives SJ, Morgan DE, Gmech B, Witman MAH, Jonathan Groot H, Walter Wray D, Stehlik J, Richardson RS. Group III/IV muscle afferents impair limb blood in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 174: 368–375, 2014. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.157.
- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangre D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, Selwyn AP. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 26: 1235–1241, 1995. doi:10.1016/0735-1097(95)00327-4.
- Ansorge EJ, Augustyniak RA, Perinot ML, Hammond RL, Kim JK, Sala-Mercado JA, Rodriguez J, Rossi NF, O'Leary DS. Altered muscle metaboreflex control of coronary blood flow and ventricular function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H1381–H1388, 2005. doi:10.1152/ajpheart.00985.2004.
- Araújo JP, Silva ED, Silva JCG, Souza TSP, Lima EO, Guerra I, Sousa MSC. The acute effect of resistance exercise with blood flow restriction with hemodynamic variables on hypertensive subjects. *J Hum Kinet* 43: 79–85, 2014. doi:10.2478/hukin-2014-0092.
- Augustyniak RA, Ansorge EJ, Kim JK, Sala-Mercado JA, Hammond RL, Rossi NF, O'Leary DS. Cardiovascular responses to exercise and muscle metaboreflex activation during the recovery from pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol* (1985) 101: 14–22, 2006. doi:10.1152/jappphysiol.00072.2006.
- Augustyniak RA, Ansorge EJ, O'Leary DS. Muscle metaboreflex control of cardiac output and peripheral vasoconstriction exhibit different latencies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H530–H537, 2000. doi:10.1152/ajpheart.2000.278.2.H530.
- Augustyniak RA, Collins HL, Ansorge EJ, Rossi NF, O'Leary DS. Severe exercise alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H1645–H1652, 2001. doi:10.1152/ajpheart.2001.280.4.H1645.
- Barbosa JB, Maia TO, Alves PS, Bezerra SD, Moura EC, Medeiros AIC, Fuzari HK, Rocha LG, Marinho PE. Does blood flow restriction training increase the diameter of forearm vessels in chronic kidney disease patients? A randomized clinical trial. *J Vasc Access* 19: 626–633, 2018. doi:10.1177/1129729818768179.
- Barbosa TC, Vianna LC, Fernandes IA, Prodel E, Rocha HNM, Garcia VP, Rocha NG, Secher NH, Nobrega AC. Intrathecal fentanyl abolishes the exaggerated blood pressure response to cycling in hypertensive men. *J Physiol* 594: 715–725, 2016. doi:10.1113/JP271335.
- Barrett-O'Keefe Z, Lee JF, Berbert A, Witman MA, Nativi-Nicolau J, Stehlik J, Richardson RS, Wray DW. Metaboreceptor activation in heart failure with reduced ejection fraction: linking cardiac and peripheral vascular haemodynamics. *Exp Physiol* 103: 807–818, 2018. doi:10.1113/EP086948.
- Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Middlekauff HR, Negrão CE. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol* 135: 302–307, 2009. doi:10.1016/j.ijcard.2008.03.056.
- Bazgir B, Rezazadeh Valojerdi M, Rajabi H, Fathi R, Ojaghi SM, Emami Meybodi MK, Neto GR, Rahimi M, Asgari A. Acute cardiovascular and hemodynamic responses to low intensity eccentric resistance exercise with blood flow restriction. *Asian J Sports Med* 7: e38458, 2016. doi:10.5812/asjms.38458.
- Boushel R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta Physiol (Oxf)* 199: 367–383, 2010. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02133.x.
- Brandner CR, Kidgell DJ, Warmington SA. Unilateral bicep curl hemodynamics: low-pressure continuous vs high-pressure intermittent blood flow restriction. *Scand J Med Sci Sports* 25: 770–777, 2015. doi:10.1111/sms.12297.
- Brown BG, Lee AB, Bolton EL, Dodge HT. Reflex constriction of significant coronary stenosis as a mechanism contributing to ischemic left ventricular dysfunction during isometric exercise. *Circulation* 70: 18–24, 1984. doi:10.1161/01.CIR.70.1.18.
- Carter R 3rd, Watenpaugh DE, Wasmund WL, Wasmund SL, Smith ML. Muscle pump and central command during recovery from exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985) 87: 1463–1469, 1999. doi:10.1152/jappl.1999.87.4.1463.
- Centner C, Wiegel P, Gollhofer A, König D. Effects of blood flow restriction training on muscular strength and hypertrophy in older individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 49: 95–108, 2019. [Erratum in: *Sports Med* 49: 109–111, 2019.] doi:10.1007/s40279-018-0994-1.
- Chant B, Bakali M, Hinton T, Burchell AE, Nightingale AK, Paton JF, Hart EC. Antihypertensive treatment fails to control blood pressure during exercise. *Hypertension* 72: 102–109, 2018. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11076.
- Christensen CK. Abnormal albuminuria and blood pressure rise in incipient diabetic nephropathy induced by exercise. *Kidney Int* 25: 819–823, 1984. doi:10.1038/ki.1984.95.
- Coats AJ. The "muscle hypothesis" of chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 28: 2255–2262, 1996. doi:10.1006/jmcc.1996.0218.
- Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of

- mortality. *N Engl J Med* 341: 1351–1357, 1999. doi:10.1056/NEJM199910283411804.
24. Colucci WS. The effects of norepinephrine on myocardial biology: implications for the therapy of heart failure. *Clin Cardiol* 21, Suppl 1: 20–24, 1998. doi:10.1002/clc.4960211305.
  25. Cook SB, LaRoche DP, Villa MR, Barile H, Manini TM. Blood flow restricted resistance training in older adults at risk of mobility limitations. *Exp Gerontol* 99: 138–145, 2017. doi:10.1016/j.exger.2017.10.004.
  26. Crisafulli A, de Farias RR, Farinatti P, Lopes KG, Milia R, Sainas G, Pinna V, Palazzolo G, Doneddu A, Magnani S, Mulliri G, Roberto S, Oliveira RB. Blood flow restriction training reduces blood pressure during exercise without affecting metaboreflex activity. *Front Physiol* 9: 1736, 2018. doi:10.3389/fphys.2018.01736.
  27. Crisafulli A, Salis E, Tocco F, Melis F, Milia R, Pittau G, Caria MA, Solinas R, Meloni L, Pagliaro P, Concu A. Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H2988–H2996, 2007. doi:10.1152/ajpheart.00008.2007.
  28. Delaney EP, Greaney JL, Edwards DG, Rose WC, Fadel PJ, Farquhar WB. Exaggerated sympathetic and pressor responses to handgrip exercise in older hypertensive humans: role of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299: H1318–H1327, 2010. doi:10.1152/ajpheart.00556.2010.
  29. Downs ME, Hackney KJ, Martin D, Caine TL, Cunningham D, O'Connor DP, Ploutz-Snyder LL. Acute vascular and cardiovascular responses to blood flow-restricted exercise. *Med Sci Sports Exerc* 46: 1489–1497, 2014. doi:10.1249/MSS.0000000000000253.
  30. Drew RC, Muller MD, Blaha CA, Mast JL, Heffernan MJ, Estep LE, Cui J, Reed AB, Sinoway LI. Renal vasoconstriction is augmented during exercise in patients with peripheral arterial disease. *Physiol Rep* 1: e00154, 2013. doi:10.1002/phy2.154.
  31. Dubé BP, Agostoni P, Laveneziana P. Exertional dyspnoea in chronic heart failure: the role of the lung and respiratory mechanical factors. *Eur Respir Rev* 25: 317–332, 2016. doi:10.1183/16000617.0048-2016.
  32. Eiken O, Bjurstedt H. Dynamic exercise in man as influenced by experimental restriction of blood flow in the working muscles. *Acta Physiol Scand* 131: 339–345, 1987. doi:10.1111/j.1748-1716.1987.tb08248.x.
  33. Fadel PJ, Raven PB. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Exp Physiol* 97: 39–50, 2012. doi:10.1113/expphysiol.2011.057554.
  34. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, Kempf JS. Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. *J Am Coll Cardiol* 16: 1125–1134, 1990. doi:10.1016/0735-1097(90)90544-Y.
  35. Ferraz RB, Gualano B, Rodrigues R, Kurimori CO, Fuller R, Lima FR, DE Sá-Pinto AL, Roschel H. Benefits of resistance training with blood flow restriction in knee osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc* 50: 897–905, 2018. doi:10.1249/MSS.0000000000001530.
  36. Figueroa A, Vieil F. Post-exercise aortic hemodynamic responses to low-intensity resistance exercise with and without vascular occlusion. *Scand J Med Sci Sports* 21: 431–436, 2011. doi:10.1111/j.1600-0838.2009.01061.x.
  37. Fisher JP, Adlan AM, Shantsila A, Secher JF, Sørensen H, Secher NH. Muscle metaboreflex and autonomic regulation of heart rate in humans. *J Physiol* 591: 3777–3788, 2013. doi:10.1113/jphysiol.2013.254722.
  38. Fisher JP, Seifert T, Hartwich D, Young CN, Secher NH, Fadel PJ. Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. *J Physiol* 588: 1117–1127, 2010. doi:10.1113/jphysiol.2009.185470.
  39. Fisher JP, Young CN, Fadel PJ. Autonomic adjustments to exercise in humans. *Compr Physiol* 5: 475–512, 2015. doi:10.1002/cphy.c140022.
  40. Fisher JP, Young CN, Fadel PJ. Effect of muscle metaboreflex activation on carotid-cardiac baroreflex function in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294: H2296–H2304, 2008. doi:10.1152/ajpheart.91497.2007.
  41. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 54: 375–385, 2009. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.061.
  42. Fragoso YD, Adoni T, do Amaral LL, Braga FT, Brooks JB, Campos CS, Comini-Frota ER, Ferreira NP, Giaccon LM, Gomes S, Gonçalves MV, Magalhães PS, Matta AP, de Oliveira FT, de Oliveira JF, Pierucetti MA, Pereira SL, Pontes ME, Siquineli F. Cerebrum-cervical arterial dissection in adults during sports and recreation. *Arg Neuropsychiatr* 74: 275–279, 2016. doi:10.1590/0004-282X20150150.
  43. Gerson MC, Caldwell JH, Ananthasubramaniam K, Clements IP, Henzlova MJ, Amanullah A, Jacobson AF. Influence of diabetes mellitus on prognostic utility of imaging of myocardial sympathetic innervation in heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 4: 87–93, 2011. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.954784.
  44. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 106: 1883–1892, 2002. doi:10.1161/01.CIR.0000034670.06526.15.
  45. Gomides RS, Dias RM, Souza DR, Costa LA, Ortega KC, Mion D Jr, Tinucci T, de Moraes Forjaz CL. Finger blood pressure during leg resistance exercise. *Int J Sports Med* 31: 590–595, 2010. doi:10.1055/s-0030-1252054.
  46. Goodwin GM, McCloskey DI, Mitchell JH. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol* 226: 173–190, 1972. doi:10.1113/jphysiol.1972.sp009979.
  47. Halle M. Letter by Halle regarding article, "Cardiovascular risk of high-versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients". *Circulation* 127: e637, 2013. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.150441.
  48. Hammond RL, Augustyniak RA, Rossi NF, Churchill PC, Lapanowski K, O'Leary DS. Heart failure alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H818–H828, 2000. doi:10.1152/ajpheart.2000.278.3.H818.
  49. Hartwich D, Dear WE, Waterfall JL, Fisher JP. Effect of muscle metaboreflex activation on spontaneous cardiac baroreflex sensitivity during exercise in humans. *J Physiol* 589: 6157–6171, 2011. doi:10.1113/jphysiol.2011.219964.
  50. Haslam DR, McCartney N, McKelvie RS, MacDougall JD. Direct measurements of arterial blood pressure during formal weightlifting in cardiac patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 8: 213–225, 1988. doi:10.1097/00008483-198806000-00002.
  51. Haykowsky MJ, Findlay JM, Ignaszewski AP. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage associated with weight training: three case reports. *Clin J Sport Med* 6: 52–55, 1996. doi:10.1097/00042752-19961000-00011.
  52. Holwerda SW, Restaino RM, Manrique C, Lastra G, Fisher JP, Fadel PJ. Augmented pressor and sympathetic responses to skeletal muscle metaboreflex activation in type 2 diabetes patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 310: H300–H309, 2016. doi:10.1152/ajpheart.00636.2015.
  53. Hughes L, Paton B, Rosenblatt B, Gissane C, Patterson SD. Blood flow restriction training in clinical musculoskeletal rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 51: 1003–1011, 2017. doi:10.1136/bjsports-2016-097071.
  54. Ichinose M, Nishiyasu T. Muscle metaboreflex modulates the arterial baroreflex dynamic effects on peripheral vascular conductance in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H1532–H1538, 2005. doi:10.1152/ajpheart.00673.2004.
  55. Ichinose M, Saito M, Wada H, Kitano A, Kondo N, Nishiyasu T. Modulation of arterial baroreflex dynamic response during muscle metaboreflex activation in humans. *J Physiol* 544: 939–948, 2002. doi:10.1113/jphysiol.2002.024794.
  56. Iellamo F, Pizzinelli P, Massaro M, Raimondi G, Peruzzi G, Legramante JM. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. *Circulation* 100: 27–32, 1999. doi:10.1161/01.CIR.100.1.27.
  57. Hida H, Kurano M, Takano H, Kubota N, Morita T, Meguro K, Sato Y, Abe T, Yamazaki Y, Uno K, Takenaka K, Hirose K, Nakajima T. Hemodynamic and neurohumoral responses to the restriction of femoral blood flow by KAATSU in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol* 100: 275–285, 2007. doi:10.1007/s00421-007-0430-y.



58. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoaka H, Ozaki H, Yokoyama H, Takeda H, Inoue M, Kamada T. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 24: 1529–1535, 1994. doi:10.1016/0735-1097(94)90150-3.
59. Jessee MB, Dankel SJ, Buckner SL, Mouser JG, Mattocks KT, Loenneke JP. The cardiovascular and perceptual response to very low load blood flow restricted exercise. *Int J Sports Med* 38: 597–603, 2017. doi:10.1055/s-0043-109555.
60. Joyner MJ, Wieling W. Increased muscle perfusion reduces muscle sympathetic nerve activity during handgripping. *J Appl Physiol* (1985) 75: 2450–2455, 1993. doi:10.1152/jappl.1993.75.6.2450.
61. Kacin A, Strazar K. Frequent low-load ischemic resistance exercise to failure enhances muscle oxygen delivery and endurance capacity. *Scand J Med Sci Sports* 21: e231–e241, 2011. doi:10.1111/j.1600-0838.2010.01260.x.
62. Kambič T, Novaković M, Tomažin K, Strojnik V, Jug B. Blood flow restriction resistance exercise improves muscle strength and hemodynamics, but not vascular function in coronary artery disease patients: a pilot randomized controlled trial. *Front Physiol* 10: 656, 2019. doi:10.3389/fphys.2019.00656.
63. Kaufman MP. The exercise pressor reflex in animals. *Exp Physiol* 97: 51–58, 2012. doi:10.1113/expphysiol.2011.057539.
64. Kaufman MP, Longhurst JC, Rybicki KJ, Wallach JH, Mitchell JH. Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats. *J Appl Physiol* 55: 105–112, 1983. doi:10.1152/jappl.1983.55.1.105.
65. Kaufman MP, Rybicki KJ, Waldrop TG, Ordway GA. Effect of ischemia on responses of group III and IV afferents to contraction. *J Appl Physiol* 57: 644–650, 1984. doi:10.1152/jappl.1984.57.3.644.
66. Kaur J, Alvarez A, Hanna HW, Krishnan AC, Senador D, Machado TM, Altamimi YH, Lovelace AT, Dombrowski MD, Spranger MD, O'Leary DS. Interaction between the muscle metaboreflex and the arterial baroreflex in control of arterial pressure and skeletal muscle blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 311: H1268–H1276, 2016. doi:10.1152/ajpheart.00501.2016.
67. Kaur J, Machado TM, Alvarez A, Krishnan AC, Hanna HW, Altamimi YH, Senador D, Spranger MD, O'Leary DS. Muscle metaboreflex activation during dynamic exercise vasoconstricts ischemic active skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309: H2145–H2151, 2015. doi:10.1152/ajpheart.00679.2015.
68. Kaur J, Senador D, Krishnan AC, Hanna HW, Alvarez A, Machado TM, O'Leary DS. Muscle metaboreflex-induced vasoconstriction in the ischemic active muscle is exaggerated in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 314: H11–H18, 2018. doi:10.1152/ajpheart.00375.2017.
69. Kaur J, Spranger MD, Hammond RL, Krishnan AC, Alvarez A, Augustyniak RA, O'Leary DS. Muscle metaboreflex activation during dynamic exercise evokes epinephrine release resulting in  $\beta_2$ -mediated vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 308: H524–H529, 2015. doi:10.1152/ajpheart.00648.2014.
70. Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 26: 1257–1263, 1995. doi:10.1016/0735-1097(95)00332-0.
71. Kilgas MA, McDaniel J, Stavres J, Pollock BS, Singer TJ, Elmer SJ. Limb blood flow and tissue perfusion during exercise with blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol* 119: 377–387, 2019. doi:10.1007/s00421-018-4029-2.
72. Kruse NT, Ueda K, Hughes WE, Casey DP. Eight weeks of nitrate supplementation improves blood flow and reduces the exaggerated pressor response during forearm exercise in peripheral artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 315: H101–H108, 2018. doi:10.1152/ajpheart.00015.2018.
73. Leal AK, Williams MA, Garry MG, Mitchell JH, Smith SA. Evidence for functional alterations in the skeletal muscle mechanoreflex and metaboreflex in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H1429–H1438, 2008. doi:10.1152/ajpheart.01365.2007.
74. Leimbach WN Jr, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlöf G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 73: 913–919, 1986. doi:10.1161/01.CIR.73.5.913.
75. Li J, Xing J. Muscle afferent receptors engaged in augmented sympathetic responsiveness in peripheral artery disease. *Front Physiol* 3: 247, 2012. doi:10.3389/fphys.2012.00247.
76. Libardi CA, Catai AM, Miquelini M, Borghi-Silva A, Minatel V, Alvarez IF, Milan-Mattos JC, Roschel H, Tricoli V, Ugrinowitsch C. Hemodynamic responses to blood flow restriction and resistance exercise to muscular failure. *Int J Sports Med* 38: 134–140, 2017. doi:10.1055/s-0042-115032.
77. Light AR, Hughen RW, Zhang J, Rainier J, Liu Z, Lee J. Dorsal root ganglion neurons innervating skeletal muscle respond to physiological combinations of protons, ATP, and lactate mediated by ASIC, P2X, and TRPV1. *J Neurophysiol* 100: 1184–1201, 2008. doi:10.1152/jn.01344.2007.
78. Liu J, Gao Z, Li J. Femoral artery occlusion increases expression of ASIC3 in dorsal root ganglion neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299: H1357–H1364, 2010. doi:10.1152/ajpheart.00612.2010.
79. Liu J, Li JD, Lu J, Xing J, Li J. Contribution of nerve growth factor to upregulation of P2X<sub>3</sub> expression in DRG neurons of rats with femoral artery occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301: H1070–H1079, 2011. doi:10.1152/ajpheart.00188.2011.
80. Lixandrão ME, Ugrinowitsch C, Berton R, Vechin FC, Conceição MS, Damas F, Libardi CA, Roschel H. Magnitude of muscle strength and mass adaptations between high-load resistance training versus low-load resistance training associated with blood-flow restriction: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 48: 361–378, 2018. doi:10.1007/s40279-017-0795-y.
81. Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, Sherck VD, Thiebaud RS, Abe T, Bemben DA, Bemben MG. Effects of cuff width on arterial occlusion: implications for blood flow restricted exercise. *Eur J Appl Physiol* 112: 2903–2912, 2012. doi:10.1007/s00421-011-2266-8.
82. Loenneke JP, Wilson JM, Wilson GJ, Pujol TJ, Bemben MG. Potential safety issues with blood flow restriction training. *Scand J Med Sci Sports* 21: 510–518, 2011. doi:10.1111/j.1600-0838.2010.01290.x.
83. Lykidis CK, White MJ, Balanos GM. The pulmonary vascular response to the sustained activation of the muscle metaboreflex in man. *Exp Physiol* 93: 247–253, 2008. doi:10.1113/expphysiol.2007.039487.
84. MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* (1985) 58: 785–790, 1985. doi:10.1152/jappl.1985.58.3.785.
85. Madarame H, Kurano M, Fukumura K, Fukuda T, Nakajima T. Haemostatic and inflammatory responses to blood flow-restricted exercise in patients with ischaemic heart disease: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging* 33: 11–17, 2013. doi:10.1111/j.1475-097X.2012.01158.x.
86. Magnani S, Roberto S, Sainas G, Milia R, Palazzolo G, Cugusi L, Pinna V, Doneddu A, Kakhak SA, Tocco F, Mercuro G, Crisafulli A. Metaboreflex-mediated hemodynamic abnormalities in individuals with coronary artery disease without overt signs or symptoms of heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 314: H452–H463, 2018. doi:10.1152/ajpheart.00436.2017.
87. Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res* 57: 461–469, 1985. doi:10.1161/01.RES.57.3.461.
88. May AK, Brandner CR, Warmington SA. Hemodynamic responses are reduced with aerobic compared with resistance blood flow restriction exercise. *Physiol Rep* 5: e13142, 2017. doi:10.14814/phy2.13142.
89. McNulty CL, Moody WE, Wagenmakers AJM, Fisher JP. Effect of muscle metaboreflex activation on central hemodynamics and cardiac function in humans. *Appl Physiol Nutr Metab* 39: 861–870, 2014. doi:10.1139/apnm-2013-0414.
90. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neuro Sci* 24, Suppl 1: s32–s34, 2003. doi:10.1007/s100720300035.
91. Middlekauff HR, Nitzsche EU, Nguyen AH, Hoh CK, Gibbs GG. Modulation of renal cortical blood flow during static exercise in humans. *Circ Res* 80: 62–68, 1997. doi:10.1161/01.RES.80.1.62.
92. Miller AJ, Luck JC, Kim DJ, Leuenberger UA, Aziz F, Radtka JF 3rd, Sinoway LI, Muller MD. Peripheral revascularization attenuates the exercise pressor reflex and increases coronary exercise hyperemia in peripheral arterial disease. *J Appl Physiol* (1985) 125: 58–63, 2018. doi:10.1152/japplphysiol.01046.2017.
93. Mizuno M, Murphy MN, Mitchell JH, Smith SA. Antagonism of the TRPV1 receptor partially corrects muscle metaboreflex overactivity in

- spontaneously hypertensive rats. *J Physiol* 589: 6191–6204, 2011. doi:10.1113/jphysiol.2011.214429.
94. Momen A, Leuenberger UA, Ray CA, Cha S, Handly B, Sinoway LI. Renal vascular responses to static handgrip: role of muscle mechanoreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H1247–H1253, 2003. doi:10.1152/ajpheart.00214.2003.
  95. Mouser JG, Dankel SJ, Jessee MB, Mattocks KT, Buckner SL, Counts BR, Loenneke JP. A tale of three cuffs: the hemodynamics of blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol* 117: 1493–1499, 2017. doi:10.1007/s00421-017-3644-7.
  96. Muller MD, Drew RC, Blaha CA, Mast JL, Cui J, Reed AB, Sinoway LI. Oxidative stress contributes to the augmented exercise pressor reflex in peripheral arterial disease patients. *J Physiol* 590: 6237–6246, 2012. doi:10.1113/jphysiol.2012.241281.
  97. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, deMarchena E, Interian A Jr, Castellanos A. Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 326: 1451–1455, 1992. doi:10.1056/NEJM199205283262202.
  98. Nakajima T, Kurano M, Iida H, Takano H, Oonuma H, Morita T, Meguro K, Sato Y, Nagata T; KAATSU Training Group. Use and safety of KAATSU training: results of a national survey. *Int J KAATSU Train Res* 2: 5–13, 2006. doi:10.3806/ijtkr.2.5.
  99. Negrão CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, Reis SF, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Middlekauff HR. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H1286–H1292, 2001. doi:10.1152/ajpheart.2001.280.3.H1286.
  100. Neto GR, Sousa MS, Costa PB, Salles BF, Novaes GS, Novaes JS. Hypotensive effects of resistance exercises with blood flow restriction. *J Strength Cond Res* 29: 1064–1070, 2015. doi:10.1519/JSC.0000000000000734.
  101. Nishiyasu T, Tan N, Morimoto K, Nishiyasu M, Yamaguchi Y, Murakami N. Enhancement of parasympathetic cardiac activity during activation of muscle metaboreflex in humans. *J Appl Physiol* (1985) 77: 2778–2783, 1994. doi:10.1152/jappl.1994.77.6.2778.
  102. Nóbrega AC, Williamson JW, Friedman DB, Araújo CG, Mitchell JH. Cardiovascular responses to active and passive cycling movements. *Med Sci Sports Exerc* 26: 709–714, 1994. doi:10.1249/00005768-199406000-00009.
  103. Notarius CF, Atchison DJ, Floras JS. Impact of heart failure and exercise capacity on sympathetic response to handgrip exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H969–H976, 2001. doi:10.1152/ajpheart.2001.280.3.H969.
  104. Notarius CF, Millar PJ, Murai H, Morris BL, Marzolini S, Oh P, Floras JS. Divergent muscle sympathetic responses to dynamic leg exercise in heart failure and age-matched healthy subjects. *J Physiol* 593: 715–722, 2015. doi:10.1113/jphysiol.2014.281873.
  - 104a. Ogoh S, Fisher JP, Dawson EA, White MJ, Secher NH, Raven PB. Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans. *J Physiol* 566: 599–611, 2005. doi:10.1113/jphysiol.2005.084541.
  - 104b. Ogoh S, Wasmund WL, Keller DM, O-Yurvatli A, Gallagher KM, Mitchell JH, Raven PB. Role of central command in carotid baroreflex. *Notarius CF, Millar PJ, Murai H, Morris BL, Marzolini S, Oh P, Floras JS. Divergent muscle sympathetic responses to dynamic leg exercise in heart failure and age-matched healthy subjects. J Physiol* 593: 715–722, 2015. doi:10.1113/jphysiol.2014.281873.
  105. O’Leary DS. Autonomic mechanisms of muscle metaboreflex control of heart rate. *J Appl Physiol* (1985) 74: 1748–1754, 1993. doi:10.1152/jappl.1993.74.4.1748.
  106. O’Leary DS. Point: the muscle metaboreflex does restore blood flow to contracting muscles. *J Appl Physiol* (1985) 100: 357–361, 2006. doi:10.1152/japplphysiol.01222.2005.
  107. O’Leary DS, Augustyniak RA. Muscle metaboreflex increases ventricular performance in conscious dogs. *Am J Physiol* 275: H220–H224, 1998. doi:10.1152/ajpheart.1998.275.1.H220.
  108. O’Leary DS, Rossi NF, Churchill PC. Muscle metaboreflex control of vasopressin and renin release. *Am J Physiol* 264: H1422–H1427, 1993. doi:10.1152/ajpheart.1993.264.5.H1422.
  109. O’Leary DS, Sala-Mercado JA, Augustyniak RA, Hammond RL, Rossi NF, Ansoorge EJ. Impaired muscle metaboreflex-induced increases in ventricular function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H2612–H2618, 2004. doi:10.1152/ajpheart.00604.2004.
  110. O’Leary DS, Sala-Mercado JA, Hammond RL, Ansoorge EJ, Kim JK, Rodriguez J, Fano D, Ichinose M. Muscle metaboreflex-induced increases in cardiac sympathetic activity vasoconstrict the coronary vasculature. *J Appl Physiol* (1985) 103: 190–194, 2007. doi:10.1152/japplphysiol.00139.2007.
  111. O’Leary DS, Sheriff DD. Is the muscle metaboreflex important in control of blood flow to ischemic active skeletal muscle in dogs? *Am J Physiol* 268: H980–H986, 1995. doi:10.1152/ajpheart.1995.268.3.H980.
  114. Ozaki H, Yasuda T, Ogasawara R, Sakamaki-Sunaga M, Naito H, Abe T. Effects of high-intensity and blood flow-restricted low-intensity resistance training on carotid arterial compliance: role of blood pressure during training sessions. *Eur J Appl Physiol* 113: 167–174, 2013. doi:10.1007/s00421-012-2422-9.
  115. Ozawa Y, Koto T, Shinoda H, Tsubota K. Vision loss by central retinal vein occlusion after kaatsu training: a case report. *Medicine (Baltimore)* 94: e1515, 2015. doi:10.1097/MD.0000000000001515.
  116. Partsch B, Partsch H. Calf compression pressure required to achieve venous closure from supine to standing positions. *J Vasc Surg* 42: 734–738, 2005. doi:10.1016/j.jvs.2005.06.030.
  117. Patterson SD, Brandner CR. The role of blood flow restriction training for applied practitioners: a questionnaire-based survey. *J Sports Sci* 36: 123–130, 2018. doi:10.1080/02640414.2017.1284341.
  118. Patterson SD, Hughes L, Warrington S, Burr J, Scott BR, Owens J, Abe T, Nielsen JL, Libardi CA, Laurentino G, Neto GR, Brandner C, Martín-Hernandez J, Loenneke J. Blood flow restriction exercise position stand: considerations of methodology, application, and safety. *Front Physiol* 10: 533, 2019. [Erratum in: *Front Physiol* 10: 1332, 2019.] doi:10.3389/fphys.2019.00533.
  119. Pearson SJ, Hussain SR. A review on the mechanisms of blood-flow restriction resistance training-induced muscle hypertrophy. *Sports Med* 45: 187–200, 2015. doi:10.1007/s40279-014-0264-9.
  120. Peçanha T, de Brito LC, Feccchio RY, de Sousa PN, da Silva Junior ND, de Abreu AP, da Silva GV, Mion-Junior D, Forjaz CL. Metaboreflex activation delays heart rate recovery after aerobic exercise in never-treated hypertensive men. *J Physiol* 594: 6211–6223, 2016. doi:10.1113/JP27851.
  121. Peçanha T, Silva-Júnior ND, Forjaz CL. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. *Clin Physiol Funct Imaging* 34: 327–339, 2014. doi:10.1111/cpf.12102.
  122. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation* 93: 940–952, 1996. doi:10.1161/01.CIR.93.5.940.
  123. Piepoli M, Ponikowski P, Clark AL, Banasiak W, Capucci A, Coats AJ. A neural link to explain the “muscle hypothesis” of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 137: 1050–1056, 1999. doi:10.1016/S0002-8703(99)70361-3.
  124. Pinto RR, Karabulut M, Poton R, Polito MD. Acute resistance exercise with blood flow restriction in elderly hypertensive women: haemodynamic, rating of perceived exertion and blood lactate. *Clin Physiol Funct Imaging* 38: 17–24, 2018. doi:10.1111/cpf.12376.
  125. Pinto RR, Polito MD. Haemodynamic responses during resistance exercise with blood flow restriction in hypertensive subjects. *Clin Physiol Funct Imaging* 36: 407–413, 2016. doi:10.1111/cpf.12245.
  126. Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, Capucci A, Coats AJ, Piepoli MF. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation* 104: 2324–2330, 2001. doi:10.1161/hc4401.098491.
  127. Poton R, Polito MD. Hemodynamic response to resistance exercise with and without blood flow restriction in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging* 36: 231–236, 2016. doi:10.1111/cpf.12218.
  128. Poton R, Polito MD. Hemodynamic responses during lower-limb resistance exercise with blood flow restriction in healthy subjects. *J Sports Med Phys Fitness* 55: 1571–1577, 2015.
  129. Potts JT. Inhibitory neurotransmission in the nucleus tractus solitarius: implications for baroreflex resetting during exercise. *Exp Physiol* 91: 59–72, 2006. doi:10.1113/expphysiol.2005.032227.
  130. Ray CA, Secher NH, Mark AL. Modulation of sympathetic nerve activity during posthandgrip muscle ischemia in humans. *Am J Physiol* 266: H79–H83, 1994. doi:10.1152/ajpheart.1994.266.1.H79.
  131. Roberto S, Marongiu E, Pinna M, Angius L, Olla S, Bassareo P, Tocco F, Concu A, Milia R, Crisafulli A. Altered hemodynamics

- during muscle metaboreflex in young type 1 diabetes patients. *J Appl Physiol* (1985) 113: 1323–1331, 2012. doi:10.1152/jappphysiol.00280.2012.
132. Roberto S, Mulliri G, Milia R, Solinas R, Pinna V, Sainas G, Piepoli MF, Crisafulli A. Hemodynamic response to muscle reflex is abnormal in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985) 122: 376–385, 2017. doi:10.1152/jappphysiol.00645.2016.
  133. Rondon MU, Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM, Negrão CE. Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 19: 951–957, 2006. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.02.001.
  134. Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, Stein R, Ribeiro JP. Muscle metaboreflex contribution to resting limb haemodynamic control is preserved in older subjects. *Clin Physiol Funct Imaging* 27: 335–339, 2007. doi:10.1111/j.1475-097X.2007.00756.x.
  135. Ross AJ, Gao Z, Luck JC, Blaha CA, Cauffman AE, Aziz F, Radtka JF 3rd, Proctor DN, Leuenberger UA, Sinoway LI, Muller MD. Coronary exercise hyperemia is impaired in patients with peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg* 38: 260–267, 2017. doi:10.1016/j.avsg.2016.05.135.
  136. Rossow LM, Fahs CA, Loenneke JP, Thiebaut RS, Sherk VD, Abe T, Bemben MG. Cardiovascular and perceptual responses to blood-flow-restricted resistance exercise with differing restrictive cuffs. *Clin Physiol Funct Imaging* 32: 331–337, 2012. doi:10.1111/j.1475-097X.2012.01131.x.
  137. Rowell LB, O'Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol* (1985) 69: 407–418, 1990. doi:10.1152/jappphysiol.1990.69.2.407.
  138. Sabino-Carvalho JL, Teixeira AL, Samora M, Daher M, Vianna LC. Blunted cardiovascular responses to exercise in Parkinson's disease patients: role of the muscle metaboreflex. *J Neurophysiol* 120: 1516–1524, 2018. doi:10.1152/jn.00308.2018.
  139. Sala-Mercado JA, Hammond RL, Kim JK, McDonald PJ, Stephenson LW, O'Leary DS. Heart failure attenuates muscle metaboreflex control of ventricular contractility during dynamic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H2159–H2166, 2007. doi:10.1152/ajpheart.01240.2006.
  140. Sala-Mercado JA, Spranger MD, Abu-Hamadah R, Kaur J, Coutos M, Stayer D, Augustyniak RA, O'Leary DS. Attenuated muscle metaboreflex-induced increases in cardiac function in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305: H1548–H1554, 2013. doi:10.1152/ajpheart.00478.2013.
  141. Samora M, Incognito AV, Vianna LC. Sex differences in blood pressure regulation during exercise isometric exercise: the role of the  $\beta$ -adrenergic receptors. *J Appl Physiol* (1985) 127: 408–414, 2019. doi:10.1152/jappphysiol.00270.2019.
  142. Sardeli AV, do Carmo Santos L, Ferreira MLV, Gáspari AF, Rodrigues B, Cavaglieri CR, Chacon-Mikahil MP. Cardiovascular responses to different resistance exercise protocols in elderly. *Int J Sports Med* 38: 928–936, 2017. doi:10.1055/s-0043-115737.
  143. Sausen MT, Delaney EP, Stillabower ME, Farquhar WB. Enhanced metaboreflex sensitivity in hypertensive humans. *Eur J Appl Physiol* 105: 351–356, 2009. doi:10.1007/s00421-008-0910-8.
  144. Scott AC, Davies LC, Coats AJ, Piepoli M. Relationship of skeletal muscle metaboreceptors in the upper and lower limbs with the respiratory control in patients with heart failure. *Clin Sci (Lond)* 102: 23–30, 2002. doi:10.1042/cs1020023.
  145. Scott AC, Francis DP, Davies LC, Ponikowski P, Coats AJ, Piepoli MF. Contribution of skeletal muscle 'ergoreceptors' in the human leg to respiratory control in chronic heart failure. *J Physiol* 529: 863–870, 2000. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.00863.x.
  146. Scott BR, Peiffer JJ, Thomas HJ, Marston KJ, Hill KD. Hemodynamic responses to low-load blood flow restriction and unrestricted high-load resistance exercise in older women. *Front Physiol* 9: 1324, 2018. doi:10.3389/fphys.2018.01324.
  147. Sheriff DD, Augustyniak RA, O'Leary DS. Muscle chemoreflex-induced increases in right atrial pressure. *Am J Physiol* 275: H767–H775, 1998. doi:10.1152/ajpheart.1998.275.3.H767.
  148. Shimizu R, Hotta K, Yamamoto S, Matsumoto T, Kamiya K, Kato M, Hamazaki N, Kamekawa D, Akiyama A, Kamada Y, Tanaka S, Masuda T. Low-intensity resistance training with blood flow restriction improves vascular endothelial function and peripheral blood circulation in healthy elderly people. *Eur J Appl Physiol* 116: 749–757, 2016. doi:10.1007/s00421-016-3328-8.
  149. Shoemaker JK, Mattar L, Kerbeci P, Trotter S, Arbeille P, Hughson RL, WISE 2005: stroke volume changes contribute to the pressor response during ischemic handgrip exercise in women. *J Appl Physiol* (1985) 103: 228–233, 2007. doi:10.1152/jappphysiol.01334.2006.
  150. Sinoway LI, Li J. A perspective on the muscle reflex: implications for congestive heart failure. *J Appl Physiol* (1985) 99: 5–22, 2005. doi:10.1152/jappphysiol.01405.2004.
  151. Smith LL, Kukielka M, Billman GE. Heart rate recovery after exercise: a predictor of ventricular fibrillation susceptibility after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H1763–H1769, 2005. doi:10.1152/ajpheart.00785.2004.
  152. Spranger MD, Kaur J, Sala-Mercado JA, Krishnan AC, Abu-Hamadah R, Alvarez A, Machado TM, Augustyniak RA, O'Leary DS. Exaggerated coronary vasoconstriction limits muscle metaboreflex-induced increases in ventricular performance in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 312: H68–H79, 2017. doi:10.1152/ajpheart.00417.2016.
  153. Spranger MD, Kaur J, Sala-Mercado JA, Machado TM, Krishnan AC, Alvarez A, O'Leary DS. Attenuated muscle metaboreflex-induced pressor response during postexercise muscle ischemia in renovascular hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 308: R650–R658, 2015. doi:10.1152/ajpregu.00464.2014.
  154. Spranger MD, Krishnan AC, Levy PD, O'Leary DS, Smith SA. Blood flow restriction training and the exercise pressor reflex: a call for concern. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309: H1440–H1452, 2015. doi:10.1152/ajpheart.00208.2015.
  155. Staunton CA, May AK, Brandner CR, Warmington SA. Haemodynamics of aerobic and resistance blood flow restriction exercise in young and older adults. *Eur J Appl Physiol* 115: 2293–2302, 2015. doi:10.1007/s00421-015-3213-x.
  156. Sterns DA, Ettinger SM, Gray KS, Whisler SK, Mosher TJ, Smith MB, Sinoway LI. Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure. *Circulation* 84: 2034–2039, 1991. doi:10.1161/01.CIR.84.5.2034.
  157. Stone AJ, Copp SW, McCord JL, Kaufman MP. Femoral artery ligation increases the responses of thin-fiber muscle afferents to contraction. *J Neurophysiol* 113: 3961–3966, 2015. doi:10.1152/jn.00288.2015.
  158. Sundblad P, Kögård R, Rullman E, Gustafsson T. Effects of training with flow restriction on the exercise pressor reflex. *Eur J Appl Physiol* 118: 1903–1909, 2018. doi:10.1007/s00421-018-3911-2.
  159. Takano H, Morita T, Iida H, Asada K, Kato M, Uno K, Hirose K, Matsumoto A, Takenaka K, Hirata Y, Eto F, Nagai R, Sato Y, Nakajima T. Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow. *Eur J Appl Physiol* 95: 65–73, 2005. doi:10.1007/s00421-005-1389-1.
  160. Takatsu H, Nishida H, Matsuo H, Watanabe S, Nagashima K, Wada H, Noda T, Nishigaki K, Fujiwara H. Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med* 41: 71–77, 2000.
  161. Tang M, Donaghue KC, Cho YH, Craig ME. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatr Diabetes* 14: 239–248, 2013. doi:10.1111/pedi.12039.
  162. Thiebaut RS, Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, Kim D, Abe T, Anderson MA, Young KC, Bemben DA, Bemben MG. The effects of elastic band resistance training combined with blood flow restriction on strength, total bone-free lean body mass and muscle thickness in postmenopausal women. *Clin Physiol Funct Imaging* 33: 344–352, 2013. doi:10.1111/cpf.12033.
  163. Tsuchimochi H, McCord JL, Hayes SG, Koba S, Kaufman MP. Chronic femoral artery occlusion augments exercise pressor reflex in dehydrated rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299: H106–H113, 2010. doi:10.1152/ajpheart.00141.2010.
  164. Tsuchimochi H, Yamauchi K, McCord JL, Kaufman MP. Blockade of acid sensing ion channels attenuates the augmented exercise pressor reflex in rats with chronic femoral artery occlusion. *J Physiol* 589: 6173–6189, 2011. doi:10.1113/jphysiol.2011.217851.
  165. Van Iterson EH, Snyder EM, Johnson BD, Olson TP. Influence of the metaboreflex on pulmonary vascular capacitance in heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 48: 353–362, 2016. doi:10.1249/MSS.0000000000000775.
  166. Vechin FC, Libardi CA, Conceição MS, Damas FR, Lixandrião ME, Berton RP, Tricoli VA, Roschel HA, Cavaglieri CR, Chacon-Mikahil

## CARDIOVASCULAR SAFETY IN BLOOD FLOW RESTRICTION TRAINING

H109

- MP, Ugrinowitsch C. Comparisons between low-intensity resistance training with blood flow restriction and high-intensity resistance training on quadriceps muscle mass and strength in elderly. *J Strength Cond Res* 29: 1071–1076, 2015. doi:10.1519/JSC.0000000000000703.
167. Vieira PJC, Chiappa GR, Umpierre D, Stein R, Ribeiro JP. Hemodynamic responses to resistance exercise with restricted blood flow in young and older men. *J Strength Cond Res* 27: 2288–2294, 2013. doi:10.1519/JSC.0b013e318278f21f.
168. Wiecek EM, McCartney N, McKelvie RS. Comparison of direct and indirect measures of systemic arterial pressure during weightlifting in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 66: 1065–1069, 1990. doi:10.1016/0002-9149(90)90506-V.
169. Wyss CR, Ardell JL, Scher AM, Rowell LB. Cardiovascular responses to graded reductions in hindlimb perfusion in exercising dogs. *Am J Physiol* 245: H481–H486, 1983. doi:10.1152/ajpheart.1983.245.3.H481.
170. Xing J, Gao Z, Lu J, Sinoway LI, Li J. Femoral artery occlusion augments TRPV1-mediated sympathetic responsiveness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H1262–H1269, 2008. doi:10.1152/ajpheart.00271.2008.
171. Xing J, Lu J, Li J. Contribution of nerve growth factor to augmented TRPV1 responses of muscle sensory neurons by femoral artery occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296: H1380–H1387, 2009. doi:10.1152/ajpheart.00063.2009.
172. Yasuda T, Fukumura K, Tomaru T, Nakajima T. Thigh muscle size and vascular function after blood flow-restricted elastic band training in older women. *Oncotarget* 7: 33595–33607, 2016. doi:10.18632/oncotarget.9564.
173. Yasuda T, Ogasawara R, Sakamaki M, Ozaki H, Sato Y, Abe T. Combined effects of low-intensity blood flow restriction training and high-intensity resistance training on muscle strength and size. *Eur J Appl Physiol* 111: 2525–2533, 2011. doi:10.1007/s00421-011-1873-8.

