

## Espectroscopia no infravermelho próximo durante exercício contrarresistência de baixa intensidade com restrição de fluxo sanguíneo

### Near-infrared spectroscopy during low-intensity blood flow restriction resistance exercise

Claudia Mello Meirelles<sup>1</sup> , Cláudio de Souza Aguiar Junior<sup>1</sup> , Paulo Sergio Chagas Gomes<sup>2</sup> 

1. Escola de Educação Física do Exército, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

2. Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

#### RESUMO

**Introdução:** Exercícios contrarresistência de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo (RFS) são conhecidos por serem eficazes na promoção de força e hipertrofia muscular. No entanto, há uma escassez de evidências sobre suas respostas hemodinâmicas agudas. **Objetivo:** Comparar as alterações nas concentrações musculares de oxihemoglobina ( $O_2Hb$ ), desoxihemoglobina (HHb) e saturação de  $O_2$  ( $StO_2$ ) durante exercício contrarresistência com baixa intensidade com fluxo sanguíneo livre (FSL) e RFS. **Métodos:** Quinze homens saudáveis foram submetidos aleatoriamente a testes de extensão bilateral do joelho (4 séries/15 repetições a 20% de 1RM, intervalo de 30s entre séries) nas condições FSL e RFS. Na condição RFS, os voluntários se exercitaram com um manguito posicionado na região proximal da coxa e inflado a 50% da pressão de oclusão. Alterações no  $O_2Hb$ , HHb, hemoglobina total (tHb) e  $StO_2$  no músculo vasto lateral foram monitorados usando espectroscopia no infravermelho próximo. **Resultados:** Uma ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeitos principais significativos em séries para todas as variáveis. Os valores de  $StO_2$  durante as séries 2, 3 e 4 em condições de RFS foram significativamente menores do que em FSL. Também foram observadas diferenças entre as condições de exercício durante os intervalos de descanso para HHb (intervalos 2, 3 e 4) e tHb (intervalo 3) (todas as diferenças para  $P < 0,05$ ). Não houve interações significativas entre as condições e séries ou condições e intervalos para  $O_2Hb$ . **Conclusão:** O exercício contrarresistência de baixa intensidade realizado com RFS diminuiu significativamente a  $StO_2$  muscular e aumentou a hemoglobina muscular total.

**Palavras-chave:** treinamento de força; músculo esquelético; força muscular; espectroscopia de luz próxima ao infravermelho.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Low-intensity resistance exercises with blood flow restriction are known to be effective in promoting muscular strength and hypertrophy; however, there is a paucity of evidence on their acute hemodynamic responses. **Objective:** To compare the changes in muscular oxyhemoglobin ( $O_2Hb$ ), deoxyhemoglobin (HHb) concentrations, and  $O_2$  saturation ( $StO_2$ ) during low load exercise under free blood flow (FreeBF) and blood flow restriction (BFR). **Methods:** Fifteen healthy males were subjected to bilateral knee extension tests under FreeBF and BFR conditions, in a random order. The knee extension exercise included four sets of 15 repetitions at 20% of one-repetition maximum, with 30s interval between the sets. In the BFR condition, subjects exercised with a cuff positioned on the proximal thigh and inflated to 50% of total occlusion pressure. Changes in the  $O_2Hb$ , HHb, total hemoglobin (tHb), and  $StO_2$  in vastus lateralis muscle were monitored using near-infrared spectroscopy. **Results:** A two-way repeated-measures ANOVA revealed significant main effects for sets for all variables ( $P < 0.05$ ). Moreover, the values in  $StO_2$  during sets 2, 3, and 4 in BFR conditions were significantly lower than those in freeBF. Significant differences were also seen between the exercise conditions during rest intervals for HHb (rest intervals 2, 3, and 4) and tHb (rest interval 3;  $P < 0.05$ ). There were no significant interactions between conditions and sets or conditions and intervals for  $O_2Hb$ . **Conclusion:** Low-intensity resistance exercise performed with BFR significantly decreased the acute muscle  $StO_2$  and increased total muscle hemoglobin.

**Keywords:** resistance training; muscle, skeletal; muscle strength; near-infrared spectroscopy.

Recebido em: 3 de maio de 2021; Aceito em: 25 de agosto de 2021.

Correspondência: Paulo Sergio Chagas Gomes, Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rua São Francisco Xavier, 524, 8º Andar, Bloco F, Sala 8104, 20550-900 Rio de Janeiro, RJ, Brasil. gomespsc@yaho.com.br

## Introdução

O exercício contrarresistência (ECR) com restrição do fluxo sanguíneo (RFS) ganhou maior atenção nos últimos anos, uma vez que mostrou ganhos significativos na força e hipertrofia muscular em atletas [1] e não atletas [2].

O fluxo sanguíneo geralmente é ocluído pela aplicação de manguitos infláveis na região proximal dos membros. A pressão de RFS é comumente usada com 50% a 80% da pressão necessária para a oclusão total do fluxo sanguíneo venoso, mas baixa o suficiente para manter o influxo arterial no músculo. Quando combinado com a RFS, o ECR é realizado com 20% a 50% de uma repetição máxima (1RM) do indivíduo [3].

As evidências disponíveis defendem a viabilidade e segurança do ECR-RFS [4]; no entanto, os mecanismos subjacentes responsáveis pelos resultados observados permanecem obscuros. Os potenciais mecanismos propostos ainda estão sendo investigados, mas os pesquisadores sugerem que a hipertrofia muscular estimulada pela ECR-RFS pode estar relacionada ao aumento induzido pela hiperemia e o edema celular pós-exercício, bem como ao maior estresse metabólico associado à relativa hipóxia causada pela restrição do fluxo sanguíneo [5].

O monitoramento das respostas hemodinâmicas musculares agudas, durante e após o ECR-RFS, pode ser uma oportunidade para favorecer a compreensão dos mecanismos envolvidos na hipertrofia induzida por este tipo de procedimento, particularmente aqueles relacionados às modificações do volume sanguíneo muscular e oxigenação. A espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) é amplamente utilizada na pesquisa sobre os efeitos agudos e crônicos do ECR sob várias condições [6-10].

Até onde se sabe, as mudanças na saturação de oxigênio muscular durante o ECR-RFS permaneceram menos exploradas. Estudos anteriores adotaram protocolos envolvendo apenas uma série [11], séries até a fadiga voluntária [12] ou realizados em equipamentos isocinéticos [13,14], o que limita a extrapolação de seus achados para o mundo real.

Considerando que o conhecimento das respostas hemodinâmicas pode ser útil na compreensão dos fenômenos por trás dos efeitos do ECR-RFS, este estudo teve como objetivo comparar as alterações na oxihemoglobina ( $O_2Hb$ ), desoxihemoglobina (HHb) e saturação de  $O_2$  ( $StO_2$ ) musculares durante o exercício de baixa intensidade com RFS e com fluxo sanguíneo livre (FSL).

## Métodos

### *Participantes*

Quinze homens saudáveis (idade:  $18,7 \pm 0,5$  anos; massa corporal:  $66,8 \pm 8$  kg; altura:  $172 \pm 9$  cm; gordura corporal:  $9,4 \pm 4,6\%$ ) inexperientes em treinamento contrarresistência foram incluídos neste estudo. O critério de exclusão incluiu lesões musculoesqueléticas atuais de membros inferiores. Os participantes foram orien-

tados a manter a atividade física durante todo o período do estudo. Todos os participantes receberam uma explicação verbal detalhada dos procedimentos do estudo e dos riscos envolvidos nos procedimentos experimentais, e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da participação no estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Naval Marcílio Dias (nº 718.602), seguindo os princípios da Declaração de Helsinque.

#### *Deslineamento do estudo*

O estudo foi composto por três sessões de testes, com intervalo de uma semana. A primeira sessão determinou os dados demográficos e antropométricos, força dinâmica máxima e pressão de oclusão. A familiarização do voluntário com o protocolo de exercícios utilizando o manguito inflado também fez parte da primeira visita.

A segunda e a terceira sessões consistiram em testes de extensão bilateral do joelho em condições de FSL e RFS em ordem aleatória. No RFS, dois esfigmomanômetros foram adaptados individualmente em ambas as coxas. Os participantes tiveram as alterações hemodinâmicas musculares monitoradas no membro direito antes, durante e após os exercícios em ambas as condições experimentais.

#### *Determinação da pressão de oclusão*

A pressão de oclusão do fluxo sanguíneo foi determinada por equipamento de ultrassom com Doppler (*GE LogiqE, GE Healthcare, EUA*). Os indivíduos foram instruídos a deitar em decúbito ventral enquanto o manguito, posicionado na região proximal da coxa, era inflado até que não houvesse pulso, o que foi detectado com o transdutor Doppler posicionado sobre a artéria poplítea. A pressão empregada durante as visitas de exercício foi igual a 50% da pressão total de oclusão arterial.

#### *Teste de exercício de força*

Todos os participantes foram submetidos a teste de extensão bilateral do joelho em equipamento isotônico (*Technogym, Rehabilitation Device, Gambettola, Itália*).

Para minimizar qualquer movimento estranho durante os testes de força, os participantes foram estabilizados com cintos de segurança sobre os quadris para imobilização da articulação do quadril. Todas as configurações individuais realizadas durante a primeira visita foram registradas e replicadas no experimento subsequente.

A força dinâmica máxima foi determinada com o teste de uma repetição máxima (1 RM) no mesmo equipamento isotônico utilizado nas visitas experimentais. O protocolo constou de um aquecimento com dez repetições submáximas seguidas de tentativas de teste de 1 RM (máximo de 6 tentativa). As cargas foram adicionadas progressivamente, com um período mínimo de 3 minutos de descanso entre as tentativas. A carga mais alta executada com sucesso foi registrada como 1 RM do voluntário.

Os testes experimentais consistiram de quatro séries de 15 repetições a 20% de 1 RM, com intervalos de 30 s entre as séries. Apenas as repetições executadas ao

longo da amplitude completa de movimento de 90° foram consideradas válidas. Os participantes executaram o movimento conforme sua conveniência, enquanto recebiam estímulos verbais dos testadores para completarem o exercício pré-determinado. Para as sessões de RFS, um esfigmomanômetro aneróide de náilon, disponível comercialmente, do tamanho da coxa (torniquete de 70 cm x 16 cm) (B. Well Swiss AG, Suíça) foi colocado ao redor da porção proximal de ambas as coxas individualmente. A pressão de insuflação aplicada foi equivalente a 50% da pressão de oclusão arterial determinada anteriormente. A inflação começou pouco antes do início do exercício e foi liberada logo após a última repetição.

#### *Monitoramento da hemodinâmica muscular com NIRS*

A hemodinâmica muscular foi monitorada continuamente em tempo real por espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) (Oxiplex TS, ISS, Champaign, IL, EUA). As concentrações microvasculares musculares totais de hemoglobina e mioglobina foram medidas durante um minuto de descanso, durante o teste de força, e no período de descanso de 30 s. O instrumento usa luz no infravermelho-próximo em dois comprimentos de onda (690 e 830 nm) com uma fonte de luz e detector de fibra óptica, fornecendo valores absolutos de saturação de hemoglobina do tecido e concentração individual de O<sub>2</sub>Hb e HHb. Ao longo de todo o protocolo de exercício a tHb (soma de O<sub>2</sub>Hb e HHb) e a StO<sub>2</sub> foram monitoradas em tempo real.

O transdutor do NIRS foi inicialmente coberto com um filme plástico para evitar a umidade da pele. O transdutor foi colocado na pele sobre o músculo vasto lateral da coxa direita do voluntário, enquanto estava sentado, a 2 ou 3 cm do limite externo do manguito. Para fixá-lo na pele e minimizar o movimento durante o exercício, uma bandagem elástica foi enrolada em volta da coxa e coberta com uma toalha preta, reduzindo a possibilidade de luz externa influenciar o sinal. A espessura do tecido adiposo na coxa não prejudicou a penetração da luz porque a espessura medida (*Harpender Skinfold Caliper, Baty International, West Sussex, Reino Unido*) foi inferior a 25 mm, a profundidade de penetração da luz NIRS. O dispositivo do NIRS foi calibrado antes de cada teste, conforme recomendado pelo fabricante. Todos os dados foram coletados online na frequência de 1 Hz, usando software dedicado específico.

Os dados do NIRS foram registrados durante todo o período de exercício, incluindo intervalos entre as séries. Para fins de análise, foram registrados os menores valores de tHb, O<sub>2</sub>Hb e StO<sub>2</sub>, bem como os maiores valores de HHb obtidos nas séries. Durante os intervalos de descanso, também foram registrados os maiores valores de tHb, O<sub>2</sub>Hb e StO<sub>2</sub> e os menores valores de HHb, bem como os últimos 10 s da linha de base.

Dados não publicados de nosso laboratório demonstraram coeficientes de correlação intraclass teste-reteste para oxigenação muscular (valores mínimos ou de amplitude, no mesmo dia ou em dois dias intercalados de teste), variando de R = 0,724 a 0,989.

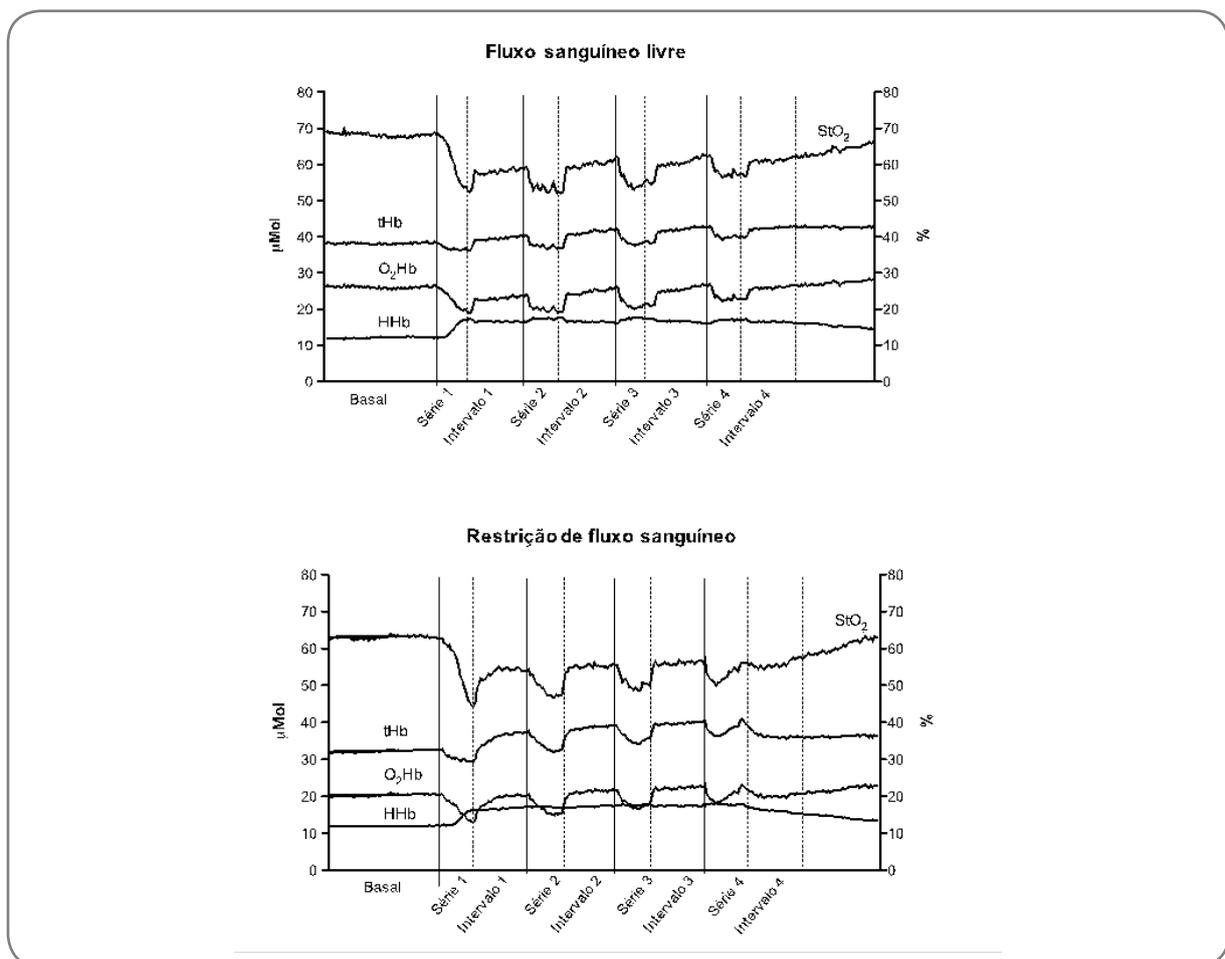
### Análise estatística

Todos os dados são apresentados como média e desvio padrão. A ANOVA de duas vias com medidas repetidas foi utilizada para identificar as diferenças nas variáveis NIRS, obtidas durante as fases do exercício (séries e intervalos de descanso separadamente) entre as condições FSL e RFS. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando um software disponível comercialmente (SPSS p/ Mac, Ver. 20.0, Armonk, NY: IBM Corp). Todas as análises estatísticas foram testadas a 95% de probabilidade.

## Resultados

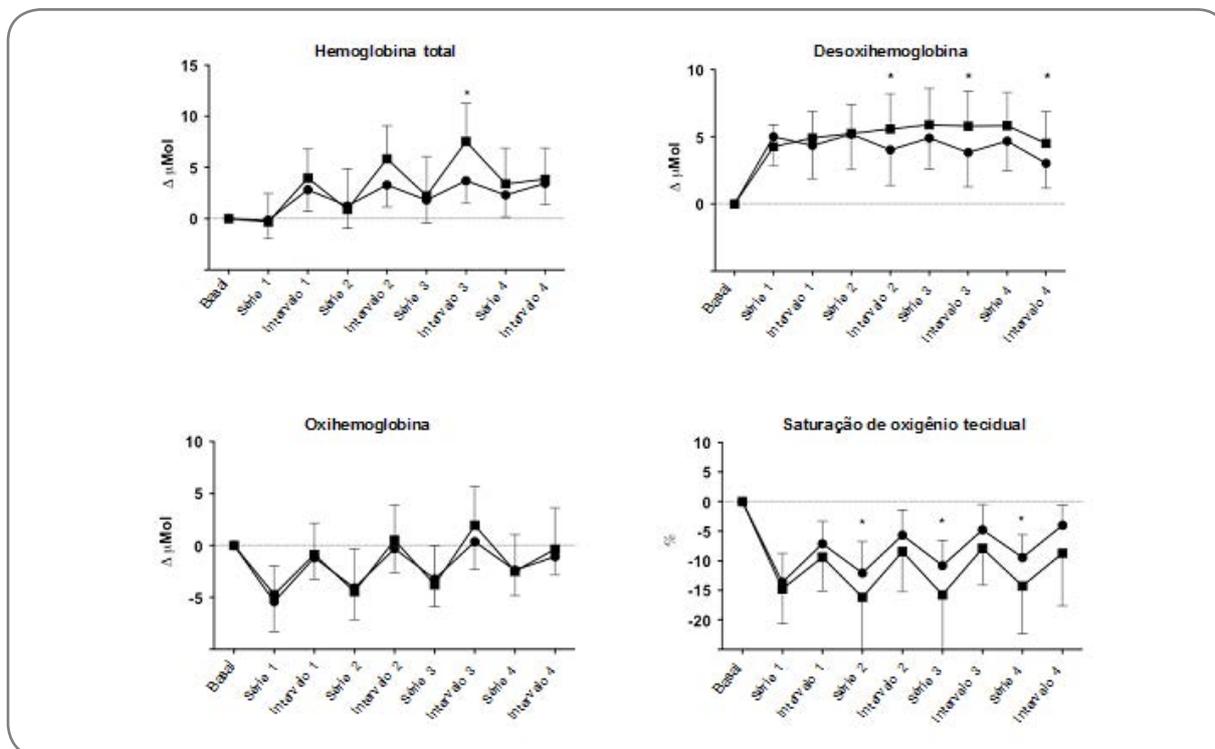
Nenhum dos voluntários relatou quaisquer efeitos colaterais durante ou após os protocolos de exercícios. Uma repetição máxima para o exercício extensão bilateral foi de  $122 \pm 17$  kg, e a carga média aplicada nos testes foi de  $24 \pm 3$  kg (20% 1 RM). A pressão média de inflação do manguito para oclusão total da artéria poplitea foi de  $168 \pm 19$  mmHg, e a aplicada durante a condição de exercício RFS foi  $84 \pm 10$  mm Hg (oclusão total de 50%).

O comportamento das curvas de  $O_2Hb$ , HHb,  $StO_2$  e tHb em um voluntário típico em condições de FSL e e RFS são ilustradas na Figura 1.



**Figura 1** - Comportamento típico das variáveis NIRS musculares durante quatro séries de extensão do joelho em condições de fluxo sanguíneo livre (painel superior) e restrição do fluxo sanguíneo (painel inferior)

A Figura 2 apresenta os valores médios das variáveis do NIRS em cada condição e estágio do exercício. Para todas as variáveis NIRS, houve efeitos principais significativos das séries.



Os asteriscos indicam interações significativas entre condições

**Figura 2** - Mudanças médias nas variáveis NIRS durante quatro séries de extensão do joelho em condições de fluxo sanguíneo livre (círculos) e restrição de fluxo sanguíneo (quadrados)

Nenhuma interação estatisticamente significativa (condição x séries ou condição x intervalos) foi observada para  $\text{O}_2\text{Hb}$ . Valores significativamente mais baixos foram observados para  $\text{StO}_2$  durante as séries 2, 3 e 4 na condição RFS em comparação com FSL. Além disso, diferenças significativas foram observadas entre as condições de exercício durante os intervalos para HHb (intervalos 2, 3 e 4) e tHb (intervalo 3).

## Discussão

Este estudo investigou as respostas das variáveis NIRS com e sem restrição de fluxo sanguíneo para entender os efeitos da restrição sanguínea sobre as concentrações musculares de  $\text{O}_2\text{Hb}$  e HHb, bem como na  $\text{StO}_2$  durante a extensão do joelho. Nossos resultados podem contribuir principalmente para um melhor entendimento das respostas hemodinâmicas durante o ECR realizado em equipamento isotônico compreendendo um número de repetições pré-determinado em vez de um protocolo de fadiga. Outro aspecto importante é a utilização de uma pressão de restrição relativa à oclusão arterial do indivíduo, fortalecendo a validade externa dos resultados. Além disso, a aplicação de oclusão arterial de 50% foi adequada para garantir conforto ao participante na condição RFS, conforme relatado no estudo de Mouser et

al. [15], no qual o fluxo sanguíneo permaneceu relativamente inalterado entre 50% e 90% da pressão de oclusão arterial. Além disso, a pressão relativa de baixa a moderada (40% a 50% da oclusão arterial estimada) é suficiente para maximizar a resposta aguda ao exercício com RFS.

Os dados de NIRS coletados durante o exercício de extensão de joelho revelaram que a partir do terceiro intervalo entre séries do exercício, a tHb muscular foi maior para a condição RFS. Um aumento significativo foi observado na concentração de HHb em RFS quando comparado com o FSL durante os intervalos. Tradicionalmente, isso representa um aumento no consumo de oxigênio pelo músculo [16]. No entanto, os achados gerais ( $O_2Hb$  semelhante, tHb mais alto e  $StO_2$  mais baixo na condição de RFS) revelaram que, presumivelmente, o acúmulo venoso durante os intervalos levou a esse efeito, ao invés de um aumento real no consumo de oxigênio muscular.

O acúmulo de sangue venoso pode favorecer o influxo de sangue no sarcoplasma, causando edema celular e acúmulo de metabólitos. Um dos possíveis componentes que explicam a hipertrofia muscular é o edema agudo de células, que pode estimular a síntese de proteínas e suprimir a proteólise [17]. Neste estudo, possivelmente, a maior tHb muscular observado durante as extensões de joelho poderia ter ajudado a aumentar o edema intracelular devido ao deslocamento osmótico da água para dentro da célula, colaborando assim para o entendimento do efeito hipertrófico dos exercícios contrarresistência de baixa intensidade com RFS. Esta questão ainda precisa ser melhor investigada para confirmar essa hipótese.

Yasuda *et al.* [18] observaram que imediatamente após a realização de 75 repetições de flexões do cotovelo a 30% de 1 RM, a espessura dos músculos flexores do cotovelo aumentou agudamente em 11,7%. Após um período de treinamento de seis semanas, foi observado um aumento significativo de 12% na área de secção transversal destes músculos, quando medida por ressonância magnética. Os autores sugeriram que o pronunciado edema das células musculares pode promover a hipertrofia muscular de maneira crucial.

Embora nenhuma diferença entre as condições tenha sido observada em  $O_2Hb$ , uma vez que a restrição de fluxo sanguíneo aplicada não limitou o influxo arterial, uma  $StO_2$  muscular significativamente menor foi observada entre as séries 2 e 4 realizadas sob RFS, representando a característica hipóxica do exercício com RFS. Esses resultados foram consistentes com os de estudos anteriores que adotaram protocolos de exercícios envolvendo repetições à fadiga voluntária [12] durante o movimento isotônico [11,14] e isocinético [13].

De acordo com Loenneke *et al.* [19], a hipóxia pode aumentar o recrutamento de unidades motoras de alto limiar, bem como provocar elevação sistêmica de fatores hormonais e de crescimento [20], bem como ativação e proliferação de células-tronco miogênicas [3], promovendo assim a resposta hipertrófica para realizar o exercício.

Durante o exercício de RFS, devido às condições de hipóxia, parece ocorrer recrutamento adicional de um maior número de unidades motoras para compensar o

déficit de oxigênio. O treinamento pode recrutar mais fibras de contração rápida do que os exercícios contrarresistência tradicionais [21].

Outro possível efeito benéfico que explica os mecanismos hipertróficos desencadeados pela RFS é uma maior resposta hormonal anabólica mesmo com uma menor intensidade de exercício, provavelmente decorrente de sua inerente hipóxia muscular. Manini *et al.* [22] relataram que o exercício contrarresistência de baixa intensidade com RFS foi capaz de estimular a secreção de hormônio de crescimento (HG) em uma quantidade comparável àquela produzida por exercícios de alta intensidade sem RFS.

Conforme relatado por Nielsen *et al.* [3], o mecanismo exato subjacente a este fenômeno não é conhecido no que diz respeito ao aumento da proliferação de células-tronco miogênicas. No entanto, os autores acreditam que a hipóxia induzida pela RFS e/ou a produção de óxido nítrico podem estimular esse processo, que é necessário para causar aumentos substanciais na área de seção transversa das fibras musculares [23].

Também poderia ser razoável especular que a baixa tensão de oxigênio é um dos sinais fisiológicos relacionados à capacidade do exercício contrarresistência em induzir a angiogênese. Notavelmente, durante o exercício contrarresistência com RFS, a diminuição da saturação de oxigênio no músculo pode estabilizar o fator induzido por hipóxia-1 alfa (HIF-1  $\alpha$ ), ativando a transcrição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o principal fator de crescimento vascular. Esta cascata na angiogênese estaria envolvida em facilitar melhorias metabólicas nas células musculares, ajudando na síntese proteica [24,25].

Uma limitação do presente estudo foi a aplicação da oclusão do manguito imediatamente antes do início do exercício, o que pode ter reduzido a magnitude dos resultados observados. Cayot *et al.* [21] revelaram que a pressão de oclusão aplicada 5 min antes do exercício de extensão isométrica do joelho ocasionou maiores mudanças na HHb quando comparada à pressão de oclusão aplicada imediatamente antes do exercício, sugerindo que um tempo de oclusão maior pode ser necessário para amplificar o estresse metabólico induzido pela RFS.

## Conclusão

Concluindo, os achados indicam que o exercício realizado com restrição do fluxo sanguíneo a 50% da oclusão arterial total, promoveu diminuições significativas na StO<sub>2</sub> muscular aguda e um aumento na tHb muscular durante o exercício. Conforme observado anteriormente, níveis significativamente mais baixos de StO<sub>2</sub> representam maior estresse metabólico quando associados à hipóxia relativa causada pela restrição do fluxo sanguíneo. Em contraste, o tHb mais alto no final de cada série sugere que o crescimento muscular estimulado pelo exercício com RFS pode estar relacionado ao aumento da hiperemia e edema celular pós-exercício.

Mais estudos são necessários para monitorar o influxo sanguíneo arterial durante os vários graus de oclusão, bem como investigar as variáveis envolvidas na

grande variabilidade individual nas respostas hemodinâmicas durante o exercício contrarresistência sob restrição do fluxo sanguíneo.

#### Potencial conflito de interesse

Nenhum conflito de interesses com potencial relevante para este artigo foi reportado.

#### Fontes de financiamento

Não houve fontes de financiamento externas para este estudo.

#### Contribuição dos autores

**Concepção e desenho da pesquisa:** Meirelles CM; **Coleta de dados:** Aguiar Jr CS, Meirelles CM; **Análise e interpretação dos dados:** Meirelles CM, Aguiar Jr CS e Gomes PSC; **Análise estática:** Meirelles CM e Gomes PSC; **Redação do manuscrito:** Meirelles CM e Gomes PSC; **Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:** Meirelles CM e Gomes PSC; **Todos os autores contribuíram substancialmente para o manuscrito e aprovaram a submissão final.**

## Referências

1. Scott BR, Loenneke JP, Slattery KM, Dascombe BJ. Blood flow restricted exercise for athletes: A review of available evidence. *J Sci Med Sport* 2016;19:360-7. doi: 10.1016/j.jsams.2015.04.014
2. Scott BR, Loenneke JP, Slattery KM, Dascombe BJ. Exercise with blood flow restriction: an updated evidence-based approach for enhanced muscular development. *Sports Med* 2015;45:313-25. doi: 10.1007/s40279-014-0288-1
3. Nielsen JL, Aagaard P, Bech RD, Tobias N, Lars Grøndahl H, Mathias W, *et al.* Proliferation of myogenic stem cells in human skeletal muscle in response to low-load resistance training with blood flow restriction. *J Physiol* 2012;590(Pt 17):4351-61. doi: 10.1113/jphysiol.2012.237008
4. Loenneke JP, Wilson JM, Wilson GJ, Pujol TJ, Bembem MG. Potential safety issues with blood flow restriction training. *Scand J Med Sci Sports* 2011;21:510-8. doi: 10.1111/j.1600-0838.2010.01290.x
5. Suga T, Okita K, Takada S, Omokawa M, Kadoguchi T, Yokota T, *et al.* Effect of multiple set on intramuscular metabolic stress during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol* 2012;112:3915-20. doi: 10.1007/s00421-012-2377-x
6. Gomes OS, Matsuura C, Bhambhani YN. Effects of hypoxia on cerebral and muscle haemodynamics during knee extensions in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol* 2013;113:13-23. doi: 10.1007/s00421-012-2408-7
7. Alvares TS, Conte Junior CA, Paschoalin VM, Silva JT, Meirelles CM, Bhambhani YN, *et al.* Acute L-arginine supplementation increases muscle blood volume but not strength performance. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37:115-26. doi: 10.1139/h11-144
8. Matsuura C, Gomes PS, Haykowsky M, Bhambhani YN. Cerebral and muscle oxygenation changes during static and dynamic knee extensions to voluntary fatigue in healthy men and women: a near infrared spectroscopy study. *Clin Physiol Funct Imaging* 2011;31:114-23. doi: 10.1111/j.1475-097X.2010.00986.x
9. Pereira MI, Gomes PS, Bhambhani YN. Acute effects of sustained isometric knee extension on cerebral and muscle oxygenation responses. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009;29:300-8. doi: 10.1111/j.1475-097X.2009.00870.x
10. Pereira MIR, Gomes PSC, Bhambhani YN. A Brief Review of the use of near infrared spectroscopy with particular interest in resistance exercise. *Sports Med* 2007;37:615-24. doi: 10.2165/00007256-200737070-00005
11. Singer TJ, Stavres J, Elmer SJ, Kilgas MA, Pollock BS, Kearney SG, *et al.* Knee extension with blood flow restriction: Impact of cuff pressure on hemodynamics. *Eur J Appl Physiol* 2020;120(1):79-90. doi: 10.1007/s00421-019-04250-2
12. Downs ME, Hackney KJ, Martin D, Caine TL, Cunningham D, O'Connor DP, *et al.* Acute vascular and cardiovascular responses to blood flow-restricted exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:1489-97. doi: 10.1249/MSS.0000000000000253

13. Ganesan, 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;47:185-93. doi: 10.1249/MSS.0000000000000393
14. Reis JF, Fatela P, Mendonca GV, Vaz JR, Valamatos MJ, Infante J, et al. tissue oxygenation in response to different relative levels of blood-flow restricted exercise. *Front Physiol* 2019;10:407. doi: 10.3389/fphys.2019.00407
15. Mouser JG, Dankel SJ, Jessee MB, Mattocks KT, Buckner SL, Counts BR, et cols. A tale of three cuffs: the hemodynamics of blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol* 2017;117(7):1493-9. doi: 10.1007/s00421-017-3644-7
16. Ferreira LF, Koga S, Barstow TJ. Dynamics of noninvasively estimated microvascular O<sub>2</sub> extraction during ramp exercise. *J Appl Physiol* 2007;103:1999-2004. doi: 10.1152/jappphysiol.01414.2006
17. Lang F, Busch GL, Ritter M, Waldegger S, Gulbins E, Häussinger D. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. *Physiol Rev* 1998;78:247-306. doi: 10.1152/physrev.1998.78.1.247
18. Yasuda T, Loenneke JP, Thiebaud RS, Abe T. Effects of blood flow restricted low-intensity concentric or eccentric training on muscle size and strength. *PLoS One* 2012;7:e52843. doi: 10.1371/journal.pone.0052843
19. Loenneke JP, Kim D, Fahs CA, Thiebaud RS, Abe T, Larson RD, et cols. Effects of exercise with and without different degrees of blood flow restriction on torque and muscle activation. *Muscle Nerve* 2015;51:713-21. doi: 10.1002/mus.24448
20. Hornberger TA, Stuppard R, Conley KE, Fedele MJ, Fiorotto ML, Chin ER, et al. Mechanical stimuli regulate rapamycin-sensitive signalling by a phospho-inositide 3-kinase-, protein kinase B- and growth factor-independent mechanism. *Biochem J* 2004;380(Pt3):795-804. doi: 10.1042/BJ20040274
21. Hwang PS, Willoughby DS. Mechanisms behind blood flow-restricted training and its effect toward muscle growth. *J Strength Cond Res* 2019;Suppl 1:S167-79. doi: 10.1519/JSC.0000000000002384
22. Manini TM, Yarrow JF, Buford TW, Clark BC, Conover CF, Borst SE. Growth hormone responses to acute resistance exercise with vascular restriction in young and old men. *Growth Horm IGF Res* 2012;22(5):167-72. doi: 10.1016/j.ghir.2012.05.002
23. Loenneke JP, Thiebaud RS, Fahs CA, Rossow LM. Blood flow-restricted resistance exercise: rapidly affecting the myofibre and the myonuclei. *J Physiol* 2012;590(Pt 21):5271. doi: 10.1113/jphysiol.2012.242859
24. Ferguson RA, Hunt JE, Lewis MP, Martin NR, Player DJ, Stangier C, et al. The acute angiogenic signaling response to low load resistance exercise with blood flow restriction. *Eur J Sport Sci* 2018;18(3):397-406. doi: 10.1080/17461391.2017.1422281
25. Cayot TE, Lauver JD, Silette CR, Scheuermann BW. Effects of blood flow restriction duration on muscle activation and microvascular oxygenation during low-volume isometric exercise. *Clin Physiol Funct Imaging* 2016;36:298-305. doi: 10.1111/cpf.12228

