



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

L'EFFICACIA DEL BLOOD FLOW RESTRICTION NEI DISTURBI MUSCOLO SCHELETRICI DELL'ARTO INFERIORE: REVISIONE DELLA LETTERATURA

Candidato:

Ft. Marconi Luca

Relatore:

Ft. OMT Andrea Raschi

INDICE

ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	4
<i>Il BFR (Blood Flow Restriction)</i>	4
<i>L'applicazione del BFR</i>	4
<i>Materiale della cuffia</i>	6
<i>Caratteristiche individuali</i>	6
<i>Parametri dell'esercizio e del carico</i>	7
<i>Pressione di restrizione della cuffia</i>	8
<i>Meccanismo di azione</i>	9
<i>Tensione meccanica</i>	10
<i>Stress metabolico</i>	10
<i>Sicurezza e controindicazioni del BFR</i>	11
MATERIALI E METODI	14
<i>Banche dati e stringhe di ricerca</i>	14
<i>Criteri di inclusione ed esclusione</i>	15
<i>Processo di screening</i>	15
<i>Estrazione dei dati</i>	16
RISULTATI	17
<i>Caratteristiche degli studi inclusi</i>	19
<i>Rischio di bias</i>	21
<i>Effetti del BFR</i>	24
<i>BFR e gonartrosi/artroplastica/dolore anteriore di ginocchio</i>	25
<i>BFR e LCA</i>	27
<i>BFR e disturbi arti inferiori</i>	29
DISCUSSIONE	30
CONCLUSIONI	34
BIBLIOGRAFIA	35

PRESUPPOSTI TEORICI: Il Blood Flow Restriction (BFR) è una metodica utilizzata che risulta avere benefici soprattutto in termini di forza muscolare, sezione muscolare e qualità dell'osso. Essa viene effettuata tramite l'utilizzo di un device costrittivo esterno (cuffia) posizionato nell'estremità prossimale del muscolo che, meccanicamente, comprime e rende più difficoltoso il ritorno venoso favorendo così il rilascio di fattori di crescita muscolari. Tale approccio, oltre ad essere utilizzato in ambito sportivo per l'allenamento della forza, viene utile anche in ambito muscolo scheletrico riabilitativo.

OBIETTIVO: Scopo dell'elaborato è analizzare e capire il funzionamento e il razionale della tecnica e l'implicazione clinica nel trattamento dei disturbi muscolo scheletrici dell'arto inferiore, e valutarne l'efficacia comparando la metodica con trattamenti fisioterapici standard.

MATERIALI E METODI: E' stata condotta una revisione narrativa consultando le principali banche date (*Pubmed, Cochrane Library*) da novembre 2019 a marzo 2020, con l'intento di reperire articoli in full text, redatti in lingua inglese od italiana, che confrontino l'allenamento con BFR con trattamenti riabilitativi standard, in pazienti con disturbi o patologie muscoloscheletriche dell'arto inferiore o in pazienti asintomatici ma con fattori di rischio per lo sviluppo di patologie muscoloscheletriche dell'arto inferiore.

RISULTATI: La ricerca nel database ha prodotto 284 risultati. Dopo la rimozione dei duplicati, i records sono stati sottoposti a due screening per valutarne l'eleggibilità, prima sulla base della lettura del titolo e dell'abstract e successivamente attraverso la lettura del full-text. Alla fine, sono stati considerati idonei 11 studi, a cui è stato valutato il rischio di bias. I risultati sono stati analizzati in base alla patologia.

CONCLUSIONI: L'allenamento con BFR sembra poter dare benefici in termini di forza, ipertrofia muscolare e miglioramento della qualità della vita ma. Le diverse modalità di esecuzione dell'esercizio con BFR in termini di intensità di esercizio, frequenza, tipo di esercizio, durata del protocollo e modalità di applicazione della cuffia (parametri che influiscono sull'outcome finale) ad oggi, non permettono di stabilire dei protocolli standard di esercizio e di applicazione della cuffia restrittiva.

INTRODUZIONE

Il Blood Flow Restriction (BFR)

Il muscolo scheletrico è in costante adattamento all'ambiente intorno che lo circonda. Esso, infatti, risponde agli stress attraverso un incremento del muscolo stesso, mentre risponde al disuso attraverso un altro meccanismo chiamato atrofia. [1]. La perdita della forza muscolare e delle dimensioni del muscolo stesso dopo un infortunio o un danno al sistema muscolo scheletrico ha come risultato il disuso e l'immobilizzazione. I classici protocolli riabilitativi che vengono usati per recuperare la forza muscolare e la funzionalità del paziente, si basano generalmente su carichi pari al 70% di una ripetizione massima (RM) , per stimolare appunto la crescita muscolare. [2].

Questi carichi elevati però, potrebbero non essere sempre sicuri per il paziente patologico, specialmente per quei pazienti che non sono capaci e non riescono a tollerare i protocolli HI-RT (high load resistance training). Questo è dovuto principalmente agli stress a cui sono sottoposti articolazioni, tessuti molli o zone in cui è stata effettuata un'azione chirurgica.

La BFR-T (Blood Flow Restriction Training) viene sviluppata inizialmente in Giappone, negli ultimi anni del 1970, con un termine differente da quello attuale: KAATSU training. [3]

Questa terapia aveva lo scopo di combinare stress sia meccanici che metabolici per stimolare fondamentalmente la forza muscolare, l'ipertrofia e l'angiogenesi attraverso l'utilizzo di una cuffia/bracciale posizionato nella porzione prossimale dell'arto superiore od inferiore. Questo meccanismo va a far sì che venga ridotto il flusso venoso mentre rimane costante e normale quello arterioso. Come vedremo più avanti, il BFR, inducendo uno stress metabolico muscolare avrà come risultato la creazione di un ambiente ipossico dove avremo infiammazione cellulare e sintesi di nuove proteine.

L'applicazione del BFR

Nel 2018, un articolo di *Mattocks et al.*, *The application of blood flow restriction: lessons from the laboratory*, in cui viene approfondito, in maniera dettagliata, come viene applicata una restrizione del flusso sanguigno. I parametri che vengono presi in considerazione sono i seguenti:

- Larghezza della cuffia
- Materiale della cuffia
- Caratteristiche individuali
- Intensità dell'esercizio
- Pressione di restrizione della cuffia

Larghezza della cuffia

Nei vari studi in cui è stato valutato il BFR sono state utilizzate diverse modalità di restrizione del flusso durante l'esercizio, tra le quali : le cuffie elastiche [4], la cuffia di nylon [5] e le classiche cuffie per la pressione del sangue [6]. Tuttavia, le dimensioni di questi devices differivano tra loro. Infatti, la larghezza delle cuffie andava da 3cm a 18cm. La larghezza della cuffia va a influenzare i parametri della pressione da utilizzare. Leonneke [7] aveva trovato infatti, per l'arto inferiore, che una cuffia con spessore di 13,5 cm richiedeva una minor pressione rispetto ad una di 5 cm per occludere il flusso sanguigno. Lo stesso parametro era stato trovato da Jessee et al [8] per l'arto superiore, che aveva evidenziato come una cuffia con larghezza di 12 cm richiedeva una minore pressione per occludere il flusso venoso rispetto ad una cuffia di 5 e 10 cm di larghezza. Questa è una cosa non di poca importanza poiché due studi potrebbero utilizzare una stessa pressione standard (ad esempio 200mmHg) ma avere poi differenti misure di larghezza della cuffia. La risposta del sistema cardio-vascolare sarebbe differente. La risposta del sistema cardiovascolare è stata valutata da *Rossow et al.* [9] nel cui studio, utilizzando due cuffie di diversa larghezza ma a pressione identica, sono stati trovati risultati diversi. Le cuffie venivano messe a circa 150 mmHg di pressione, una con una larghezza di 13,5 cm ed un'altra con larghezza di 5 cm. I pazienti che avevamo utilizzato la prima cuffia con spessore maggiore mostravano anche un incremento significativo della frequenza cardiaca e della pressione del sangue durante l'esercizio.

Quindi possiamo concludere dicendo che una cuffia di maggiore larghezza, confrontata con un'altra cuffia più piccola ma alla stessa pressione, produce un restringimento maggiore del flusso sanguigno. La pressione della cuffia deve essere personalizzata in base alla sua larghezza e al paziente. A riguardo, uno studio [10] del 2017, di *Mouser et al*, ci aveva dimostrato che se la pressione

veniva personalizzata al tipo di paziente e alla larghezza della cuffia (5cm-10cm-12cm), la riduzione del flusso era simile.

Materiale della cuffia

La larghezza della cuffia, come discusso nel paragrafo precedente, è una caratteristica importante e da considerare per avere risultati attendibili. Alcuni studi hanno comparato l'utilizzo di cuffie con diversa larghezza, altri hanno fatto la stessa cosa per il materiale della cuffia.

I due materiali utilizzati principalmente sono: materiale elastico e nylon. Per esaminare l'impatto dei diversi materiali utilizzati per il restringimento del flusso dell'arto inferiore, Leonneke et al [11] ha valutato l'utilizzo di cuffie di larghezza simile (5cm), ma materiali diversi (elastico e nylon), per gli arti inferiori. Gli autori hanno concluso che non c'erano differenze significative fra i due materiali utilizzati. Buckner et al [12] ha fatto una cosa simile ma per gli arti superiori e con una leggera differenza nella larghezza della cuffia (3cm per la cuffia elastica e 5cm per la cuffia di nylon). Nei risultati ci sono state delle differenze ma che sono state attribuite per lo più alla differenza di larghezza di 2cm piuttosto che al materiale utilizzato.

Caratteristiche individuali

Analizzate le caratteristiche della cuffia da utilizzare per restringere il flusso sanguigno, un'altra variabile da prendere in considerazione è quella dell'individuo stesso che si sottopone all'intervento di BFR.

Studi precedenti suggerivano che individui con una sezione dell'arto maggiore, richiedevano una pressione maggiore per avere lo stesso effetto di individui con sezione dell'arto minore. [13,14]. Questa modalità però poi si è vista non essere così efficiente.

Un metodo proposto è quello di mettere una pressione pari ad una percentuale della pressione minima necessaria per interrompere completamente il flusso venoso. Questo metodo assicura a tutti i pazienti di ricevere uno stimolo molto simile e, inoltre, di ridurre la probabilità di eventi avversi cardiovascolari. [15,16]. I clinici dovrebbero dunque misurare la pressione arteriosa a riposo ogni volta che il paziente svolge una seduta di training, e da lì mettere la cuffia ad una percentuale

stabilità. E' importante misurarla ogni volta perché la pressione può variare di giorno in giorno, o anche all'interno della stessa giornata.

Parametri dell'esercizio e del carico

La pressione appropriata per indurre adattamenti muscolari idonei è dettata in parte anche dall'intensità dell'esercizio o del carico. Per esempio, quando viene fatto un esercizio al 30-40% della forza massimale [17,18], sembra sufficiente mettere una moderata restrizione del flusso per avere un incremento nella forza e delle dimensioni del muscolo. Non ci sono differenze se, alla medesima intensità, la pressione è del 80-90% della pressione totale di occlusione.

Invece, se il carico è meno del 30% del massimale allora è necessaria una restrizione maggiore (circa l'80% dell'occlusione totale). Quindi, detto questo, si comprende come in alcune attività a basso carico, quali esercizi sotto al 25-30% di 1 RM, camminare o pedalare, è necessario applicare una restrizione abbastanza elevata.

E' stato visto che la minima intensità di esercizio per avere un effetto positivo sull'ipertrofia, in un arto occluso, è all'incirca il 10-20% della contrazione massima volontaria (MVC) [34]. A proposito di quanto detto, *Abe et al* [35] aveva dimostrato che in due settimane di BFR training (2 volte al giorno, per 6 giorni a settimana con tre serie da 15 ripetizioni di squat e leg curl), utilizzando il 20% 1RM, si incrementava rispettivamente del 17% e 20% nel 1RM dello squat e leg curl.

Le evidenze dunque, ad oggi, sostengono che un carico del 20% 1RM, combinato al BFR, porta a degli stimoli metabolici simili ad esercizi con carichi medio-elevati ma senza ostruzione del flusso sanguigno. [36]

Tuttavia, *Cook et al* [37] avevano dimostrato che anche svolgendo un allenamento con BFR con carichi elevati, si aveva un aumento della forza nel bench press e nello squat. Questo andava in disaccordo con gli studi precedenti. Analizzando però gli incrementi della forza (5.4 ± 2.6 Kg e 7.8 ± 2.1 Kg), questi risultavano essere molto piccoli e, probabilmente, risiedevano all'interno del range di errore di misurazione del test di forza massima. La revisione di *Scott et al* [38] conclude dicendo che, considerando il corpo e la mole di studi presenti ad oggi in letteratura, utilizzare il BFR training con un carico del 20-40% del 1RM, sembra avere benefici per forza ed ipertrofia.

Anche il volume dell'allenamento fatto con BFR ha un consistente effetto per gli adattamenti muscolari e deve essere preso in considerazione. L'allenamento con BFR a bassi carichi sostanzialmente utilizza un numero di ripetizioni maggiori ogni sessione, rispetto ad un allenamento ad alti carichi. Il numero di ripetizioni in letteratura va dalle 45 alle 75 per ogni esercizio, per sessione. Le evidenze ad oggi, suggeriscono che l'allenamento con BFR a bassi carichi può avere degli effetti sull'ipertrofia e sulla forza muscolare anche senza arrivare allo sforzo massimo.

Il protocollo che è diventato popolare nelle ultime ricerche è il seguente: 4 serie per ogni esercizio facendo 30 ripetizioni la prima serie e 15 per ulteriori 3 serie, per un totale di 75 ripetizioni. [39,40,41].

Una cosa interessante che è stata trovata, è che mentre il protocollo standard sopra menzionato è in grado di incrementare l'ipertrofia e la forza muscolare, raddoppiare il volume dell'allenamento per ogni sessione, non mostra avere effetti aggiuntivi.[42]. Questo potrebbe portare a pensare che c'è una soglia di stress oltre il quale il sistema muscolare non riesce a trarne beneficio. L'ideale sarebbe dunque di utilizzare un protocollo individualizzato in base al paziente con l'obiettivo di raggiungere il protocollo standard di 30, 15, 15, 15, ripetizioni al 20-30% 1RM con 30 secondi di riposo tra una serie ed un'altra.

Pressione di restrizione della cuffia

Inizialmente, la cuffia veniva messa circa ad una pressione maggiore di 200mm Hg; tuttavia recenti studi hanno visto che venivano ottenuti risultati simili anche con pressioni di circa 50mm Hg, con rischi minori di eventi avversi. [31]

Ad oggi, la pressione di restrizione viene spesso applicata basandosi su una percentuale stabilita della pressione di occlusione arteriosa (AOP) totale dell'arto. Per calcolare l'AOP, la cuffia viene posizionata nella parte prossimale dell'arto mentre un ecografo doppler viene posizionato a livello dell'arteria radiale o dorsale del piede. La cuffia viene gonfiata fino a che non si sente più il polso, dopo di che viene rilasciato lentamente. Nel momento in cui il polso ricompare, quella viene definita AOP. [32]

La percentuale ottimale di compressione è ancora controversa; tuttavia *Counts et al* [33] ha determinato effetti simili nell'ipertrofia muscolare con percentuali del 40% o del 90% dell'AOP, ad 8 settimane di follow up.

Meccanismo di azione

Durante l'esercizio di resistenza, le unità motorie e le fibre muscolari vengono reclutate secondo il principio della loro dimensione [19], dove le unità motorie più piccole associate alle fibre di tipo 1 vengono reclutate inizialmente ed a intensità più basse, mentre le unità motorie più grandi, associate a fibre di tipo 2, vengono reclutate per esercizi ad alte intensità o carichi elevati. Per aumentare la massa e la forza muscolare è importante attivare le fibre di tipo 2, dal momento che è stato osservato che queste ultime sono più responsive all'ipertrofia rispetto alle fibre di tipo 1. [20]. D'altro canto, si è osservato anche che solamente un esercizio svolto ad intensità moderata/alta, $>65\%1RM$, può indurre cambiamenti significativi nell'incremento della massa e della forza muscolare. [21].

Tuttavia, sempre più studi negli ultimi anni, mostrano come l'allenamento con BFR possa indurre cambiamenti nell'ipertrofia e nella forza muscolare anche se associato ad allenamenti a bassi carichi. La maggior parte degli studi infatti, utilizza il protocollo BFR in associazione ad esercizi con carichi $>50\%1RM$. Il meccanismo principale del BFR che porta all'aumento della forza e dell'ipertrofia muscolare si pensa essere il seguente. La riduzione del flusso sanguigno crea un ambiente ischemico/ipossico, dove per mancanza di ossigeno, iniziano ad essere reclutate le fibre di tipo 2, abituate a lavorare in ambiente anaerobico.

Nello specifico, i meccanismi che entrano in gioco nel BFR, possiamo dividerli in meccanismi primari e meccanismi secondari. [22]. I meccanismi primari sono stress meccanico e stress metabolico. Quelli secondari sono tutti i processi che ne derivano, ovvero:

- reclutamento delle fibre veloci
- meccanotrasduzione
- danno muscolare
- infiammazione cellulare
- produzione di ormoni locale e sistemica
- produzione di ROS (specie reattive dell'ossigeno) incluso NO (ossido nitrico)

E' plausibile che questi effetti si abbiano in maniera sinergica tra loro. Andremo ora a vedere i meccanismi primari più nel dettaglio.

1) *Tensione meccanica*

L'atto della tensione o stress meccanico, ovvero l'esecuzione dell'esercizio stesso, è il primo meccanismo per la crescita muscolare. Questo era già stato visto da *Goldberg* [23] all'interno del suo esperimento dove, inducendo uno stimolo meccanico muscolare veniva attenuata l'atrofia causata dall'assenza di carico. I meccanismi alla base della crescita muscolare grazie ad uno stress meccanico sono l'induzione della mecano-trasduzione, l'aumento della produzione di ormoni, il danno muscolare, la produzione di ROS e l'aumento del reclutamento delle fibre veloci di tipo 2. [24,25,26]. Tutti questi meccanismi portano ad una nuova sintesi delle proteine nonché all'attivazione e alla differenziazione delle cellule satellite. Tuttavia, si potrebbe pensare che i bassi carichi che vengono utilizzati nell'allenamento con BFR possano non comportare tutti questi effetti, ma grazie anche allo stress metabolico che è presente nell'allenamento con BFR, si è visto che questi effetti potrebbero essere addirittura maggiori.

2) *Stress metabolico*

Lo stress metabolico indotto dall'allenamento con BFR possiamo considerarlo importante tanto quanto la tensione meccanica, se non addirittura maggiore per la crescita della forza muscolare. Il meccanismo alla base che viene proposto non è ancora del tutto chiaro secondo la letteratura scientifica.

E' ormai appurato che l'allenamento con BFR causa un ambiente ipossico, povero di ossigeno. In questo tipo di ambiente viene preferito il reclutamento delle fibre di tipo 2, che sono solitamente reclutate con carichi elevati. [27]. Solitamente le fibre di tipo 2 o Fast Twitch sono reclutate solamente con esercizi ad alto carico ed intensità. Tuttavia, il training di resistenza con BFR ha dimostrato di reclutare questo tipo di fibre anche con intensità basse [48]. Ci sono stati però studi che hanno smentito quanto appena detto. Infatti, *Wernborn* [49] e *Kacin* [50] avevano riportato livelli simili di attivazione quadricipitale all'EMG (elettromiografia) durante esercizi a bassa intensità in estensione di ginocchio. *Takarada et al.* [28] aveva osservato, attraverso l'utilizzo di un'elettromiografia, che il BFR training stimolava 1.8 volte di più le fibre più grandi rispetto al gruppo di controllo, senza BFR. Inoltre, l'infiammazione cellulare che viene a crearsi, promuove l'incremento di diverse tipologie di cellule, tra cui epatociti, osteociti e fibre muscolari [29].

Inoltre, l'ipossia tissutale potrebbe aumentare la sintesi locale e sistemica di ormoni. Sempre *Takarada et al* [28] avevano osservato un aumento dell'ormone della crescita 290 volte più grande nel gruppo BFR rispetto al gruppo di controllo.

L'effetto del BFR inoltre, sembra ripercuotersi anche nel post esercizio. Finito il training viene infatti promosso ed aumentato il flusso sanguigno, il trasporto di ossigeno e l'angiogenesi. Per quanto riguarda quest'ultima, alcuni studi hanno rilevato un aumento di alcuni fattori angiogenetici dopo training con BFR, come il fattore di crescita vascolare endoteliale, fattore 1 alpha indotto dall'ipossia, e la sintesi dell'ossido nitrico neuronale [30].

Nonostante il meccanismo completo e preciso del BFR rimanga ancora fonte di discussione in letteratura, viene ampiamente dimostrato che produce comunque ipertrofia muscolare, forza muscolare ed angiogenesi.

Sicurezza e controindicazioni del BFR

Una recente revisione sistematica del 2019 [43], ha preso in esame 19 studi con una popolazione che includeva disordini del ginocchio, miositi e polimiositi, sindrome dello stretto toracico, rottura del tendine d'achille e fratture ossee. L'obiettivo era quello di valutare i possibili effetti avversi del BFR, inclusi dolori muscolari o fatica muscolare acuta. Negli RCT presi in considerazione, per un tale di 152 pazienti, nessuno di questi aveva riportato effetti avversi con l'utilizzo del BFR, solamente 4, nello studio di *Ferraz et al* [44] avevano lasciato l'esperimento per dolori al ginocchio dovuto ad un HIRT (*high intensity resistance training*). Tuttavia, questi eventi sono comparabili con eventi avversi che possiamo osservare in pazienti che ricevono il tradizionale allenamento muscolare di resistenza. Infatti, la *National Strength and Conditioning Association*, riporta un'incidenza di 4 infortuni per 1000 ore di allenamento di resistenza e 0,35 infortuni ogni 100 giocatori, in una popolazione atletica. [45].

In un sondaggio nazionale giapponese degli utilizzatori del BFR, eventi avversi erano riportati per un 0,0055% per trombosi venosa profonda, 0,008% per embolia polmonare e 0,008% per raddomiolisi [46]. Probabilmente il rischio di eventi avversi in presenza di BFR dipende dall'intensità dell'attività inidonea al paziente, come in un qualsiasi altro allenamento.

E' importante dunque conoscere le caratteristiche del paziente e i potenziali vantaggi che ne può trarne, personalizzando le modalità di esecuzione del BFR (materiale della cuffia, spessore, pressione, intensità dell'esercizio).

Per determinare il livello di rischio durante il BFR, *Nakajima et all* [47], ha proposto un sistema (*grafico 1*) a punti dove il professionista assegna per ogni paziente uno score/punteggio basato sulle controindicazioni che il paziente presenta. Le controindicazioni includono:

- Stato di gravidanza
- Vene varicose
- Storia di trombosi venosa profonda
- Numerosi altri fattori relativi alla storia patologica del paziente e al livello della sua attività

Un'altra revisione, di Wilson et all [52], del 2011, aveva indagato le differenze degli effetti collaterali possibili dopo allenamento con BFR confrontato ad allenamento ad alta intensità senza BFR. Non venivano riportate significative differenze tra le due diverse tipologie di allenamento. Le variabili indagate post esercizio erano diverse, tra cui: pressione sanguigna, battito del cuore, attività di coagulazione, danno muscolare, stress ossidativo, conduzione di velocità nervosa ecc. Nell'immagine 1 vengono riassunti i risultati.

Riporto sotto la flow chart che riassume il tutto.

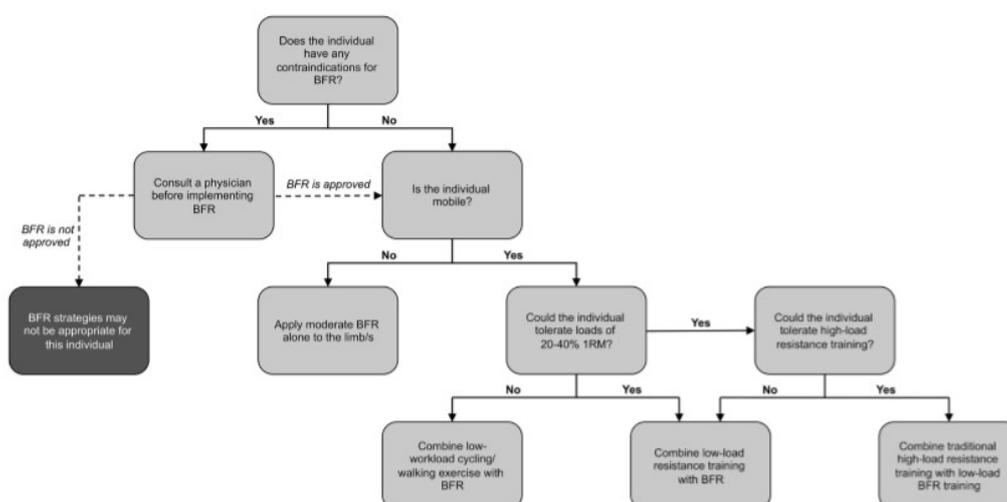


Grafico 1. Flow-chart semplificativa per clinici per valutare la fattibilità o meno del BFR training, sia in soggetti atletici che patologici. *Nakajima et all., (2011)*

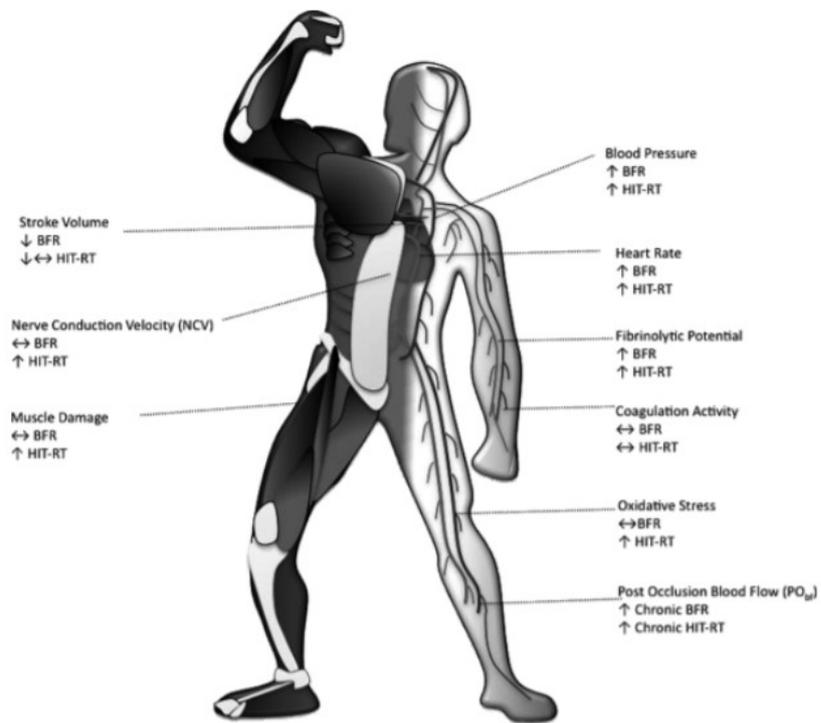


Immagine 1: effetti dell'allenamento con BFR e senza BFR ad alta intensità, su vari parametri muscolari, nervosi, sanguigni

MATERIALI E METODI:

Banche dati e stringhe di ricerca

Per soddisfare gli obiettivi proposti dal seguente lavoro di tesi, è stata condotta una ricerca su Pubmed e Cochrane Library, da novembre 2019 a marzo 2020, al fine di redigere una revisione narrativa della letteratura. Viene inoltre analizzata la bibliografia degli articoli inclusi nella revisione al fine di trovare qualche possibile riferimento utile allo scopo della revisione. Per reperire gli articoli inerenti, è stata redatta una stringa di ricerca (vedi sotto), nella quale sono stati inclusi gli operatori booleani OR e AND e la funzione MESH. La stringa di ricerca è stata formulata tramite il *Modello PICO* dal quale sono stati eliminati i trattamenti comparativi e gli outcome, al fine di ampliare e non disperdere studi/articoli inerenti al quesito.

BANCA DATI	STRINGA DI RICERCA
PUBMED	("hip pathology" OR "knee pathology" OR "foot pathology" OR "lower limb disorders" OR "osteoarthritis" OR "OA" OR "LOWER LIMB INJURY" OR "FOOT INJURY" OR "HIP INJURY" OR "MUSCLE INJURY" OR "KNEE INJURY" or "ankle injury" or "fracture" OR "injury" OR "disorders" OR "pathologies" OR "pathology" [Mesh]) AND ("blood flow restriction" OR "BFR")
COCHRANE LIBRARY	("hip pathology" OR "knee pathology" OR "foot pathology" OR "lower limb disorders" OR "osteoarthritis" OR "OA" OR "LOWER LIMB INJURY" OR "FOOT INJURY" OR "HIP INJURY" OR "MUSCLE INJURY" OR "KNEE INJURY" or "ankle injury" or "fracture" OR "injury" OR "disorders" OR "pathologies") AND ("blood flow restriction" OR "BFR")

Criteria di inclusione ed esclusione

Per il lavoro svolto, gli articoli inclusi al fine di redigere una revisione narrativa affidabile, sono stati osservati i seguenti criteri:

Tipologia di studi: si è scelto di includere all'interno della revisione solamente gli studi RCT (*Randomized Controlled Trial*) che comparassero la riabilitazione con BFR con un qualsiasi altro trattamento standard/riabilitativo per problematiche muscolo-scheletriche relative all'arto inferiore o per pazienti asintomatici ma con fattori di rischio per lo sviluppo di sintomatologie muscolo-scheletriche dell'arto inferiore. Sono stati presi in considerazione solamente gli studi con disponibilità di *full text* redatti in lingua italiana o inglese. Poiché si è scelto di condurre una revisione narrativa, non si sono dati riferimenti temporali per la scelta degli studi inclusi.

Tipologia dei partecipanti: sono stati inclusi all'interno della revisione studi con partecipanti adulti (età \geq 18 aa) che avessero, alla prima valutazione, una qualsiasi patologia o disfunzione muscolo-scheletrica dell'arto inferiore, documentata clinicamente o con esame strumentale diagnostico o avessero fattori di rischio determinata per sintomatologia muscolo scheletrica.

Processo di screening

La prima selezione viene eseguita solamente dalla lettura del titolo dello studio; qualora il titolo fosse incompleto o non esauriente ai fini della ricerca, lo studio viene escluso dalla revisione. Viene, successivamente, effettuata un'ulteriore selezione in base all'abstract dello studio.

Infine, l'ultimo processo di selezione avviene tramite la lettura del full text.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

- Lingua non conosciuta dall'autore
- Popolazione affetta da qualche patologia pregressa
- Inclusione di bambini (<18 aa)
- Disegno di studio diverso da RCT
- Articoli in cui il BFR non era la variabile principale

Sono state rispettate le indicazioni del PRISMA Statement per il reporting delle revisioni sistematiche.

Estrazione dei dati

Per guidare il processo di estrazione dei dati è stata creata una tabella (*tabella 1*) in cui per ogni articolo selezionato, sono state riportate le seguenti caratteristiche:

- *Studio* (citazione del primo autore ed anno di pubblicazione)
- *Caratteristiche del campione* (numero, genere, età e caratteristiche peculiari)
- *Tipo e modalità di somministrazione dell'intervento*, e confronto
- *Outcomes* valutati
- Breve riassunto finale sui *risultati ottenuti* e il significato di essi

Rischio di bias

All'interno degli articoli inclusi il rischio di bias è stato valutato attraverso il "Cochrane risk of bias assessment tool" che prende in considerazione i seguenti domini: modalità di randomizzazione e nascondimento dell'allocazione (selection bias), cecità di pazienti e dei ricercatori (performance bias), cecità dei valutatori (detection bias), presentazione dei risultati di tutti i partecipanti (attrition bias), esposizione di tutti i risultati ottenuti (reporting bias) ed altri bias. Per ciascun dominio, il rischio di bias è stato giudicato basso, alto o non chiaro qualora le informazioni disponibili fossero insufficienti per fornire una valutazione. E' stata creata una tabella che mostrasse oltre ai giudizi anche i motivi a supporto della decisione.

RISULTATI

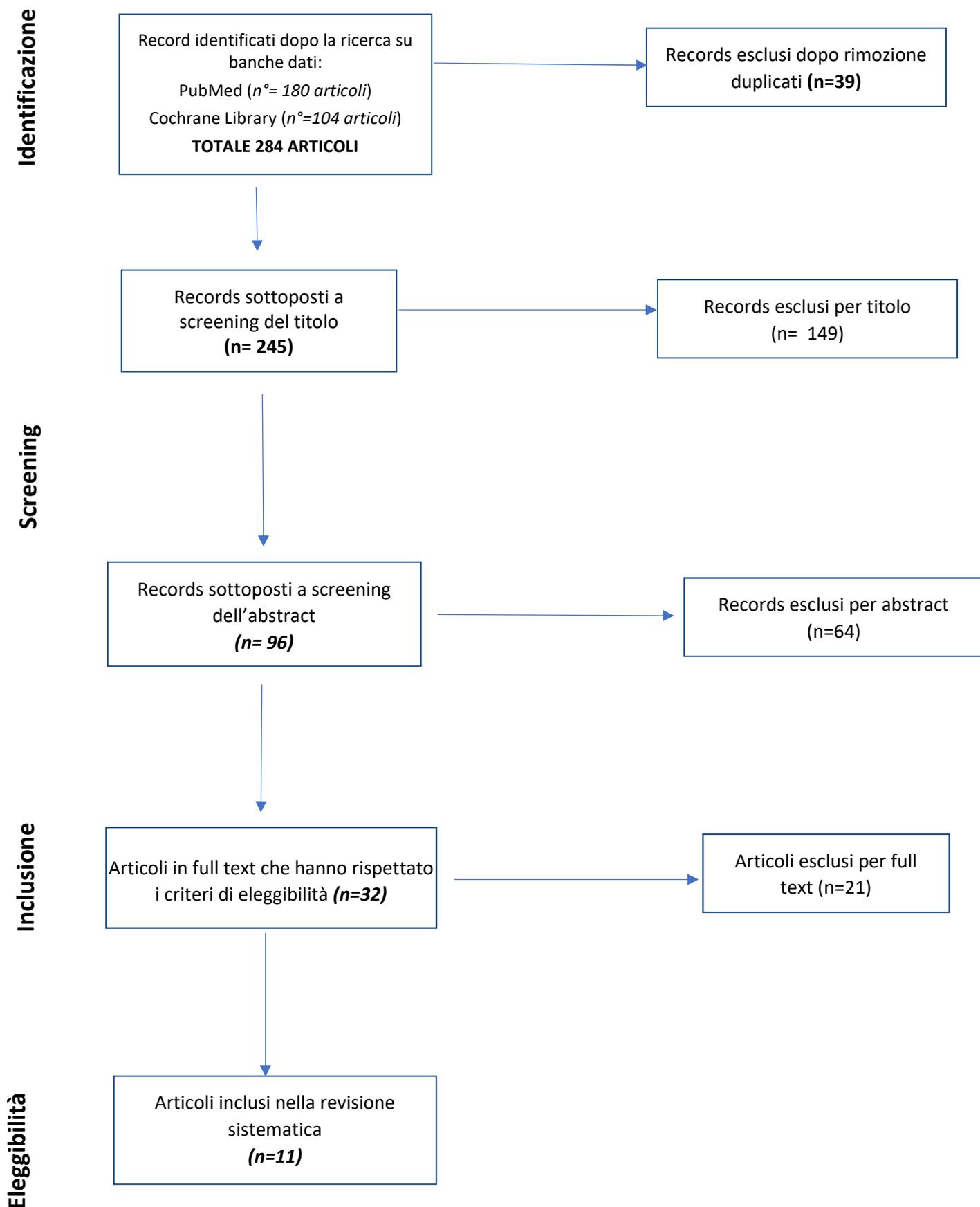
Il processo di selezione degli studi viene illustrato tramite il diagramma di flusso di seguito riportato, preso dalle linee guida del PRISMA Statement.

Dalla ricerca effettuata sulle banche dati Pubmed e Cochrane Library, con la stringa di ricerca sopra riportata sono emersi 284 studi complessivi.

Dopo la rimozione dei duplicati (n=39), sono stati sottoposti a screening n° 245 studi. Si è proceduto successivamente a fare una selezione tramite il titolo (n°= 149 esclusi, rimasti 96 studi) e successivamente tramite abstract (n°64 eliminati, rimasti 32 studi). Gli studi sono stati scartati dalla revisione per:

- popolazione non conforme per età < 18 anni
- lingua non conosciuta dall'autore
- disturbi muscolo scheletrici NON dell'arto inferiore
- BFR non considerata come variabile principale,
- obiettivo indagato non conforme alla suddetta revisione

Tramite la successiva lettura del full text sono stati presi in considerazione e ammessi all'eleggibilità della revisione n° 11 studi, gli altri n° 21 studi sono stati esclusi per ragioni indicate sopra. Le fasi del processo di selezione degli studi vengono riportate nel diagramma di flusso sottostante



Flowchart riassuntiva del processo di screening degli studi

Caratteristiche degli studi inclusi

Sono stati inclusi all'interno della revisione 11 studi (Cook et al, 2017; Ferraz et al 2017; Harper et al, 2019; Hughes et al, 2017; Iversen et al, 2016; Korakakis et al 2018; Ladlow et al, 2018, Ohta et al 2003; Segal (1) et al 2015; Segal (2) et al 2015; Tennent et al, 2016).

Disegno di studio e popolazione: tutti gli studi inclusi con RCT, per un totale di 410 soggetti adulti, con età maggiore di 18 anni. Tutti gli studi inclusi hanno preso in considerazione soggetti con patologie o con fattori di rischio per lo sviluppo di patologie degli arti inferiori, quali: osteoartrosi alle ginocchia, post ricostruzione LCA, post artroscopia alle ginocchia, dolore anteriore alle ginocchia (dovuto a patellofemorale pain, ACL-R, ankle injury, infortunio da esplosione o proiettile).

Intervento: Sono state indagate tipologie di esercizio diverse, somministrate con tempistiche, intensità e modalità diverse. Le intensità di esercizio possiamo suddividerle in 2 gruppi: High Load resistance training (Cook, 70% 1RM; Ferraz, 50% 1RM), Low load resistance training (Ferraz, 20% 1RM; Hughes 30% 1RM, Korakakis, esercizi in catena cinetica aperta non specificando la percentuale dell'intensità; Ladlow 30% 1RM; Segal (1) 30% 1RM, Segal (2) 30% 1RM; Tennent 30% 1RM). La durata dell'intervento degli RCT presi in considerazione variava da un minimo di 16 giorni (Iversen, 2016) ad un massimo di 14 settimane (Ohta, 2003). Anche il numero delle sessioni totali partiva da un minimo di 12 sessioni (Cook, 2017; Segal (1) 2015; Segal (2) 2015, Tennent 2016) ad un massimo di 168 sessioni (Ohta, 2003).

Controllo: Gli interventi sulla popolazione di controllo sono caratterizzati dalle stesse intensità, numero di ripetizioni e sessioni della popolazione con BFR, con l'unica differenza che i gruppi di confronto non avevano alcuna restrizione del flusso. Inoltre, nello studio di Cook, 2017 un gruppo di confronto svolgeva esercizi per gli arti superiori. Cinque studi avevano come gruppo di controllo partecipanti che svolgevano esercizi ad alta intensità, >60% (Cook, Ferraz, Harper, Hughes, Ladlow), ulteriori 5 studi confrontavano l'allenamento con BFR con un allenamento bassa intensità (Tennent, Segal(1), Segal(2), Korakakis,)

Modalità applicazione cuffia restrittiva: La pressione con cui è stata utilizzata la cuffia restrittiva variava fra i vari RCT. La posizione è sempre nella parte prossimale della coscia. La maggior parte degli studi, per quantificare la pressione, hanno utilizzato una percentuale della pressione utile alla restrizione totale del flusso arterioso dell'arto. 4 di 12 studi (*Hughes et al, 2017; Korakakis et al 2018;; Tennent et al 2016*) hanno preso come riferimento l'80% della pressione totale. *Ferraz et al 2017*, il 70% della pressione totale, mentre *Ladlow et al 2018*, il 60%. Altri si sono invece basati su una pressione standard che variava dai 30mmHg ai 200mmHg (*Ohta, Segal (1), Segal(2)*). *Cook et al, 2017* ha stabilito una pressione occlusiva pari ad 1,5 volte la pressione sanguigna sistolica mentre *Harper et al, 2019* ha utilizzato una formula.

Misure di outcome: Le misure di outcome utilizzate dagli studi sono: Forza muscolare (*Ohta et al, 2003, Ladlow et al 2018, Hughes et al 2017, Harper et al 2019, Cook et al 2017, Tennent et al 2016, Ferraz et al 2017, Segal (1) et al 2015, Segal (2) et al 2015*). Altri 5 studi di quelli presi in considerazione hanno invece valutato al follow up la CSA (cross sectional area). Questi sono *Cook et al 2017, Ferraz et al 2017, Ladlow et al 2018; Ohta et al 2003; Tenennt et al 2016*. Il dolore è stato invece valutato da ulteriori 5 studi (*Korakis et al 2018, Segal (1) et al 2015; Segal (2) et al 2015, Hughes et al 2017; Ladlow et al 2018*). Solo lo studio di *Iversen* è andato invece a valutare gli effetti del training con BFR confrontandoli con riabilitazione standard per l'atrofia muscolare post ricostruzione del legamento crociato anteriore. Inoltre, 10 studi su 12, ad esclusione di *Iversen et al 2016* e *Ohta et al 2003*, hanno preso come misure di outcome anche test e misure funzionali e scale che indagano la qualità della vita o walking tests, quali ad esempio: dolore, Y-Balance Test, scala KOOS, velocità nei 400m, WOMAC scale, Time up and go Test, LLFDI (late life functional disability instrument), MSLT (multistage locomotion test) ecc.

Rischio di bias

La valutazione del rischio di bias è stata condotta grazie al “Cochrane collaboration’s tools for assessing risk of bias”, uno strumento che permette la raccolta sistematica dei dati relativi a 5 possibili bias. Il giudizio sul rischio di bias di ogni articolo e le motivazioni che hanno indirizzato verso tale scelta, sono definiti nell’allegato 1. La sintesi dei dati ottenuti è presentata graficamente in figura 2.

- *Selective bias* (generazione della sequenza di randomizzazione e nascondimento dell’allocazione): 3 studi non specificano quale è stata la modalità di randomizzazione, per cui sono stati giudicati con rischio di bias non chiaro. Nel nascondimento dell’allocazione solamente 4 studi sono ritenuti a basso rischio di bias perché hanno specificato, i restanti 8 non avendo specificato se ci fosse stato il nascondimento o meno sono stati ritenuti incerti poiché secondo il revisore questa non è una caratteristica che possa influenzare gli outcomes finali, che sono considerati tutti oggettivi.

- *Performance bias* (cecità dei partecipanti e dei ricercatori): A causa della natura dell’intervento indagato è improbabile che i partecipanti non siano consapevoli del proprio gruppo di appartenenza. Nonostante ciò il revisore ha scelto di attribuire a tutti i trial un basso rischio di bias, anche in caso di assenza di cecità o cecità incompleta, poiché non ritiene che gli outcome indagati, ossia parametri quali forza, dimensioni della CSA (cross sectional area), test funzionali, scale quantitative, possano non essere influenzati dalla mancanza di cecità.

- *Detection bias* (cecità dei valutatori): Anche in questo caso tutti gli articoli sono stati giudicati a basso rischio di bias a prescindere dalla cecità completa dei valutatori poiché le misure di outcome indagate sono quantificate attraverso indici o parametri oggettivi e pertanto non si ritiene che possano essere condizionati dalla mancanza di cecità.

- *Attrition bias*: Questo tipo di bias è dovuto alla riduzione del numero di partecipanti durante lo studio, o meglio, alle differenze sistematiche tra i soggetti che continuano lo studio e coloro che lo abbandonano. In questo modo infatti si determinano cambiamenti nelle caratteristiche dei gruppi che possono influenzare gli effetti del trattamento (sovrastima, sottostima) (Nunan, Aronson, & Bankhead, 2018).

Secondo alcuni ricercatori un tasso di perdita al follow-up minore del 5% non determina grossi errori mentre una perdita superiore al 20% potenzialmente può causare gravi minacce alla validità, tanto che alcune riviste non accettano di

pubblicare studi con perdite maggiori del 20% (Schulz & Grimes, 2002). Per questo motivo è stato scelto questo cut-off per etichettare gli studi come ad alto rischio di bias. In caso di percentuali inferiori al 20% la scelta è stata fatta caso per caso, ponderando fattori quali la chiarezza dei dati inerenti all'inclusione ai vari follow-up, il rapporto tra le percentuali di soggetti persi in ogni gruppo. Sulla base di questi criteri 10 articoli sono stati giudicati a basso rischio di bias, 1 a rischio non chiaro perché non definiva la percentuale di pazienti che lasciavano lo studio, e 1 ad alto rischio perché la percentuale di pazienti che abbandonavano lo studio era maggiore del 20%.

- *Reporting bias*: tutti gli studi sono stati giudicati a basso rischio di bias perché riportavano tutte le misure che si erano proposti in partenza, ad eccezione di 1 studio che è stato valutato ad alto rischio per mancanza di risultati.

	Random sequence generation	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participant and personnel	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selecting reporting (reporting bias)
<i>Cook, 2017</i>	?	+	?	?	+	+
<i>Ferraz, 2017</i>	+	?	?	?	-	+
<i>Harper, 2019</i>	?	?	?	+	+	+
<i>Hughes 2019</i>	+	+	?	?	?	+
<i>Iversen, 2016</i>	?	?	-	?	+	+
<i>Korakakis, 2018</i>	+	+	?	?	+	+
<i>Ladlow, 2018</i>	+	?	+	+	+	?
<i>Ohta, 2003</i>	+	?	?	?	+	+
<i>Segal, 2015 (1)</i>	+	?	?	+	+	+
<i>Segal, 2015 (2)</i>	+	+	?	?	+	-
<i>Tennent, 2016</i>	+	?	?	?	+	+

Figura 2. *Analisi del rischio di bias “Cochrane collaboration’s tools for assessing risk of bias”,*

Effetti del BFR

Per quanto riguarda gli effetti del BFR, si è deciso di dividere i risultati in base alle patologie.

In tutti gli RCT presentati il BFR veniva confrontato con gruppi in cui la popolazione di controllo svolgeva l'esercizio ad intensità differenti:

- BFR e High Load Exercises o High intensity Resistance Training o Moderate intensity resistance training (50-70% di 1RM), che troviamo in 5 di 12 studi totali (*Cook, Ferraz, Harper, Hughes e Ladlow*)
- BFR e Low Intensity Resistance training o Low load resistance training al 20-40% di 1 RM che troviamo in 4 studi di 12 (*Korakakis,, Segal(1) Segal(2), Tennent*)
- BFR ed altri confronti (esercizi per gli arti superiori solamente nello studio di *Cook, 2017*, o fisioterapia standard, *Ohta, 2003*).

Di questi sono state prese in considerazione le intensità degli esercizi, la tipologia di esercizi, il volume per sessione e la durata dell'intervento (tabella 1). All'interno di ciascun gruppo verranno esaminati gli outcome.

Le patologie o disturbi muscoloscheletrici che sono stati valutati all'interno di questo studio sono i seguenti:

- N°3 studi (*Ohta, Iversen, Hughes*) hanno valutato l'effetto del BFR nel post ricostruzione del legamento crociato anteriore
- N°4 studi (*Segal(1), Segal(2), Ferraz, Harper*) hanno valutato l'effetto del BFR in soggetti con osteoartrosi alle ginocchia sintomatici o ancora asintomatici ma con forti fattori di rischio per lo sviluppo di osteoartrosi sintomatica
- N°1 studio (*Korakakis*) ha valutato l'effetto del BFR in 40 partecipanti uomini con dolore anteriore di ginocchio che deriva da: patellofemoral pain, post ricostruzione LCA, post riparazione/rimozione menisco)
- N°1 studio (*Ladlow*) valuta gli effetti del BFR in soggetti con infortunio agli arti inferiori dovuto da: patellofemoral pain, ricostruzione LCA, infortunio alla caviglia, infortunio da esplosione o proiettile)
- N° 1 studio (*Tennent*) ha valutato il BFR per pazienti che si erano sottoposti ad artroplastica del ginocchio

- N°1 studio (*Cook*) valuta gli effetti del BFR in pazienti anziani >65 anni con forti fattori di rischio per limitazione della mobilità.

Si è deciso di discutere i risultati suddividendoli in base alla tipologia di disturbo muscolo-scheletrico. A tal punto, i gruppi creati sono stati i seguenti:

- BFR e osteoartrosi di ginocchio o post artroplastica di ginocchio o dolore anteriore di ginocchio. Di questo fanno parte 6 studi (*Segal(1)*, *Segal(2)*, *Ferraz*, *Harper*, *Tennent*, *Korakakis*)
- BFR e post ricostruzione di LCA, di cui fanno parte gli studi di *Ohta*, *Iversen*, *Hughes*
- BFR e infortuni agli arti inferiori di cui ne parla solamente *Ladlow*
- BFR ed altre patologie e disfunzioni. All'interno di questa analisi inseriamo gli studi di *Cook* (limitazioni della mobilità).

BFR e gonartrosi-artroplastica-dolore anteriore di ginocchio

Sei sono gli studi della revisione narrativa che hanno utilizzato l'approccio BFR su pazienti con disfunzioni o problematiche muscolo-scheletriche relative al ginocchio. In particolare, *Segal (1)* ha preso una popolazione con osteoartrosi asintomatica alle ginocchia o con fattori di rischio per osteoartrosi sintomatica. *Segal (2)* ha valutato una popolazione femminile a forte rischio di sviluppo di osteoartrosi sintomatica.

Ferraz ha reclutato una coorte di pazienti, donne, con osteoartrosi alle ginocchia.

Harper ha valutato 35 donne con osteoartrosi alle ginocchia, limitazione funzionale ed età > 60 anni

Korakakis, invece, ha valutato l'approccio con BFR su pazienti con dolore anteriore di ginocchio, mentre *Tennent* su pazienti post artroplastica totale di ginocchio.

I protocolli di esercizio utilizzati variavano fra gli studi. Il numero di sessioni di esercizio variava da 12 (*Segal(1)*, *Segal(2)*, *Tennent*) ad un massimo di 36 (*Harper* *Ferraz*).

Tutti gli studi presentavano nel gruppo di intervento un'intensità di esercizio bassa (20%-30% 1 RM), anche se il volume degli esercizi variava fra studio e studio. La

modalità di posizionamento della cuffia (pressione di restrizione) variava da studio a studio (tranne nei 2 studi di *Segal* dove viene utilizzata la cuffia con la medesima pressione di restrizione).

Cinque di questi studi (*Ferraz, Harper, Segal(1), Segal(2) Tennent*), hanno valutato la *forza muscolare* pre e post intervento con BFR. Tutti e 5 gli studi riportano un aumento significativo della forza. In particolare, nello studio di *Ferraz*, si osservava un miglioramento nel gruppo di intervento della forza alla leg press del 33, così come un miglioramento di 9.96Nm di Harper per la knee extensor peak torque. Entrambi gli studi di *Segal* notavano un miglioramento significativo della forza muscolare nella leg press (11.5 +- 14.0 Kg *Segal(1)*, 28.3 +- 4.8 Kg *Segal(2)*). Ugualmente, *Tennent*, valutando la forza del ginocchio in flessione-estensione trovava un cambiamento significativo nel gruppo BFR (+74,5%) rispetto al gruppo di controllo che svolgeva esercizi a basso carico (+33,5%).

Per quanto riguarda *l'ipertrofia muscolare*, 3 studi di 6 l'hanno presa in considerazione (*Ferraz, Segal(2), Tennent*).

Ferraz, valutando la CSA, trovava un aumento del 7% nel gruppo BFR e dell'8 % nel gruppo di confronto, che svolgeva esercizi ad alta intensità.

Segal (2), considerando il volume del quadricipite pre e post-intervento, individuava un incremento nel gruppo BFR (+1,3cm³ +- 80cm³), così come nel gruppo di controllo (+0,01cm³ +- 73cm³).

Tennent, infine, valutando la circonferenza della coscia a 6cm, trovava un aumento nel gruppo di intervento BFR statisticamente significativo rispetto al gruppo di controllo (P=0,0069).

Il *dolore* è stato valutato in 5 studi (*Ferraz, Segal(1), Segal(2), Tennent, Korakakis*).

Ferraz ha valutato il dolore tramite la scala *WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) pain*, in cui trovava un miglioramento significativo nel gruppo BFR, con una riduzione del dolore (punteggio) del 45%.

Korakakis, utilizzando la scala *NRS (numerical rating scale)*, ha valutato il dolore in alcune attività specifiche, quali: single leg squat, step down test e deep single leg squat. Una significativa riduzione del dolore è stata osservata nel gruppo BFR in tutte e 3 le attività, a differenza del gruppo di controllo in cui non erano state trovate differenze in termini di diminuzione di dolore. La diminuzione del dolore nel gruppo di controllo veniva mantenuta fino a 45 minuti successivi la seduta di occlusione. *Segal(1)* e *Segal(2)* invece, utilizzando la scala *KOOS* non trovavano miglioramenti significativi nella riduzione del dolore alla fine delle quattro settimane. Infine, *Tennent*, sempre con l'utilizzo della scala *KOOS*, trovava

miglioramenti in tutte le sub-scales, in modo statisticamente significativo. Per quanto riguarda il gruppo di intervento c'era un miglioramento di 22.22 punti nella KOOS pain (7.64 to 30.56).

3 studi (*Harper, Segal(2), e Tennent*) hanno preso in considerazione alcuni *walking test*.

Harper ha utilizzato come outcome per la valutazione del cammino il *400m walk gait* (svolgendo 10 giri da 40 metri), dove trovava un miglioramento di 0,03m/s (-0,08, 0,01m/s). Fra i due gruppi, intervento e controllo, non erano presenti differenze significative.

Segal(2) ha utilizzato lo *Stair Climb Muscle Power*, un test in cui era chiesto al paziente di salire 8 scale il più velocemente possibile. In entrambi i gruppi si monitorava un incremento significativo (+53.4 +- 11.0 Watt nel gruppo di controllo e + 29.3 +- 11.6 Watt nel gruppo BFR).

In ultimo, *Tennent*, ha utilizzato il *SSWV (self selected walking velocity)*, un test in cui viene chiesto al paziente di camminare per 20m in modo "confortevole". Il tempo viene cronometrato e stoppato al passaggio medio dei 10m. il test è risultato migliorato significativamente in entrambi i gruppi, in modo maggiore però nel gruppo di intervento.

Per concludere, *Tennent*, ha voluto indagare anche l'effetto del BFR su outcome quali:

- FSST (4 square step test)
- STS5 (sit to stand 5 times)

Ha valutato il FSST e il STS5 nel pre e post-intervento. Erano migliorati statisticamente in entrambi i gruppi di intervento e controllo, in modo maggiore nel gruppo di intervento BFR.

BFR e legamento crociato anteriore (LCA)

Tre sono stati gli studi che hanno valutato l'efficacia dell'allenamento con BFR in pazienti post ricostruzione di legamento crociato anteriore (*Ohta, Iversen, Hughes*).

Ohta ha preso una popolazione che andava dai 18 ai 53 anni, *Iversen*, 24 partecipanti tra i 18 e i 40 anni in cui valutava se l'allenamento con BFR subito dopo l'operazione potesse ridurre l'atrofia muscolare del quadricipite rispetto alla

riabilitazione standard. Hughes ha reclutato per il suo studio 28 pazienti con ricostruzione del LCA, non fumatori, senza impairments neurologici, che sono stati categorizzati in 2 gruppi: BFR-RT e HL-RT,

Il protocollo di esercizi variava notevolmente fra gli studi. La durata era di 14 settimane nello studio di Ohta, 14 giorni nello studio di Iversen e 8 settimane nello studio di Hughes. Il protocollo di Hughes consisteva nello svolgere 4 serie di leg press al 30% 1RM, Iversen faceva svolgere esercizi isometrici per il quadricipite (non specificando l'intensità dell'esercizio) mentre nello studio di Ohta i partecipanti svolgevano l' SLR (straight leg rise), esercizi di abduzione/adduzione d'anca, esercizi per quadricipiti, ma anche qui senza precisare l'intensità dell'esercizio.

La modalità di applicazione della cuffia variava fra gli studi. Iversen applicava una pressione che oscillava da un minimo di 130mmHg ad un massimo di 180mmHg. Ohta, utilizzava una pressione di restrizione del flusso fissa a 180mmHg, mentre Hughes sistemava la cuffia considerando l'80% della pressione totale di occlusione di ciascun partecipante.

Per quanto riguarda gli outcomes, la forza muscolare è stata misurata da 2 studi su 3: Ohta e Hughes.

Il primo, valutando pazienti con ricostruzione del legamento crociato anteriore, non ha trovato differenze significative fra il gruppo BFR e gruppo di controllo, mentre invece *Hughes*, trovava un miglioramento nei 10RM knee extensor in entrambi i gruppi (BFR vs HI-RT) senza però osservare differenza significative. (104 +/- 30% nel BFR e 106 +/- 43% nel HI-RT).

Tutti e 3 gli studi sono andati a valutare l'ipertrofia muscolare. *Hughes*, valutando l'ipertrofia, trovava miglioramento nel gruppo del BFR (5,8 +/- 0,2%) e nel controllo (6,7 +/- 0,3%), senza osservare però differenza fra i due gruppi. *Ohta*, valutando a 14 settimane post intervento, trovava la CSA dei knee flexor muscles + adductor muscles, simile fra i due gruppi, intervento e confronto. Iversen, invece ha concluso dicendo che non c'era stato un aumento della massa muscolare del quadricipite perché scopo dello studio era quello di verificare se nel post ricostruzione LCA era possibile ridurre l'atrofia muscolare indotta dall'intervento. Sia nel gruppo BFR che nel gruppo di controllo era stata persa rispettivamente il 13,8% +/- 1,1% e il 13,1 +/- 1,00%, senza differenze significative fra i due gruppi.

Solo lo studio di Hughes ha considerato il dolore pre e post BFR. Utilizzando la scala KOOS, nel sottogruppo del dolore, trovava un netto miglioramento nel gruppo BFR rispetto al gruppo di controllo (67+- 10% vs 39+- 14%). Inoltre lo stesso studio, ha valutato l'effetto del BFR su un'attività funzionale, quale l'Y Balance Test. Il miglioramento è stato 18-59 ± 22% vs. 18-33 ± 19% rispettivamente per il gruppo BFR e il gruppo di controllo.

BFR e disturbi arti inferiori

Lo studio di Ladlow si concentra analizzando l'effetto del BFR su pazienti con infortuni generali agli arti inferiori. La popolazione, uomini, con età compresa fra i 19 e i 49 anni, presentava almeno una delle seguenti patologie: patellofemoral pain, ACL-r, ankle injury, infortunio da esplosione o proiettile.

Il gruppo di intervento svolgeva esercizi a bassi carichi (leg press bilaterale ed estensione bilaterale delle ginocchia) al 30% 1RM, eseguendoli per un totale di 3 settimane, 2 volte al giorno.

La cuffia veniva posizionata ad un 60% di pressione dell'occlusione venosa massima.

E' stata valutata la forza muscolare, in cui si riscontrava un miglioramento nel gruppo BFR in tutte le misure di forza (leg press +16%, knee extensor strenght +40%, isometric hip extension 23+-66N), anche non avendo differenza significative con il gruppo di controllo che svolgeva esercizi ad alta intensità.

Allo stesso modo, per quanto riguarda l'ipertrofia muscolare, *Ladlow*, confrontando il gruppo BFR con un gruppo con esercizi ad alta intensità, trovava un aumento della CSA del 7% e 5% rispettivamente, dell'8% e 3% nel volume del quadricipite e del 3% e 4% nel volume della coscia. Le differenze fra i due gruppi, però, non differivano statisticamente.

Infine, 2 misure funzionali di outcome sono state valutate dall'autore dello studio: Y Balance Test e MLST (multi stage locomotion test). Nel primo test c'era stato un incremento nel gruppo BFR pari a -1 +- 32cm, miglioramento statisticamente significativo. Nel secondo, in ugual modo, trovava un miglioramento significativo nel gruppo BFR di un +29%, cosa non avvenuta nel gruppo di controllo.

DISCUSSIONE

L'allenamento con BFR in ambito sportivo sta prendendo sempre più campo, dimostrando effetti positivi per quanto riguarda il guadagno di forza, l'ipertrofia muscolare e l'aumento della CSA. L'utilizzo invece del BFR in ambito clinico e, più precisamente, riabilitativo muscolo-scheletrico è stato esaminato da una sola revisione di Hughes et al, del 2017 [51]. Prima di questa revisione, non c'erano state revisioni o metanalisi che avevano indagato questa tipologia di allenamento su persone con patologie. I risultati avevano indicato che un allenamento a bassa intensità con BFR poteva essere utile per lo sviluppo della forza muscolare confrontato a gruppi di controllo senza BFR. Tuttavia, gli effetti del BFR a bassi carichi, secondo questa revisione, potevano avere effetti simili o leggermente superiori ad un trattamento senza BFR ma con carichi elevati.

La presente revisione ha voluto indagare un aspetto non ancora presente nella letteratura, ovvero gli effetti, benefici o meno, del BFR in ambito muscoloscheletrico per quanto riguarda le patologie e sintomatologie dei soli degli arti inferiori e analizzare attentamente il razionale clinico e i meccanismi che agiscono alla base del BFR.

Un corpo sempre maggiore di studi ha dimostrato ormai l'effetto ipertrofico dell'allenamento con BFR, che è in grado di creare adattamenti neuro-muscolari all'incirca con intensità di lavoro <50% 1RM. Tuttavia, i meccanismi che ne stanno alla base non sono ancora del tutto chiari e determinati dalla comunità scientifica. Il primo meccanismo alla base sembra essere un aumento dello stress metabolico che va ad attivare numerosi altri meccanismi (produzione di ormoni, aumento del reclutamento delle fibre di tipo II veloci) ognuno dei quali è pensato essere mediato da azioni autocrine e paracrine. Il secondo meccanismo alla base del BFR e dell'ipertrofia muscolare è sicuramente la tensione meccanica che si viene a creare con lo svolgimento dell'esercizio. Lo stress meccanico infatti induce ipertrofia attraverso dei meccanismi quali: meccano-trasduzione, aumento locale della produzione di ormoni, danno muscolare e produzione di specie reattive dell'ossigeno.

Inoltre, la letteratura moderna, è ormai conforme nel constatare la sicurezza dell'utilizzo del BFR. Infatti, le controindicazioni o gli effetti collaterali che possiamo trovare sono stati visti essere uguali a quelli di un esercizio standard, do resistenza, senza BFR.

Viste le diverse modalità di esecuzione dell'esercizio, sia nei gruppi di intervento che confronto, abbiamo deciso di discutere separatamente i risultati trovati dalla seguente revisione in base alla patologia.

BFR e gonartrosi-artroplastica-dolore anteriore di ginocchio

I 6 studi selezionati presentavano delle differenze sia per quanto riguarda la modalità di esercizio (serie, ripetizioni, tipologia di esercizio), la durata dell'esercizio, il numero di sessioni e la modalità di utilizzo della cuffia. Questi parametri possono influire notevolmente sul risultato finale. Ad esempio, il numero di sessioni di esercizio andava da un minimo di 12 (*Segal(1)*, *Segal(2)*, *Tennent*), ad un massimo di 36 (*Harper*, *Ferraz*).

L'intensità con cui svolgevano gli esercizi i partecipanti del gruppo di intervento era la medesima: 30% 1RM.

L'allenamento con BFR in pazienti con problematiche al ginocchio sembra poter avere effetti positivi sulla forza muscolare. Questo è quanto viene confermato dai 5 studi che l'hanno presa in considerazione (*Ferraz*, *Harper*, *Segal(1)*, *Segal(2)*, *Tennent*). I risultati di questa revisione confermano, come nella revisione di *Hughes* [51], che un allenamento con BFR a bassi carichi è in grado di avere effetti leggermente minori o uguali ad un allenamento con alti carichi ed alte intensità (> 70% 1RM). Questo dato di fatto può essere clinicamente molto importante soprattutto nei casi in cui il paziente, post-operatorio ad esempio o con alta irritabilità, non riesce a tollerare carichi ed intensità di esercizio troppo alte. Tuttavia, la revisione di *Lixandrao et al* [55] aveva concluso dicendo che l'allenamento ad alti carichi portava a benefici maggiori in termini di forza rispetto ad un allenamento BFR a bassi carichi. Questo, afferma l'autore, è probabilmente legato al fatto che l'allenamento ad alta intensità riesce a reclutare un numero maggiore di unità motorie.

Anche per quanto riguarda l'ipertrofia muscolare e la CSA, i 3 studi (*Ferraz*, *Segal(2)*, *Tennent*) che l'hanno valutata, hanno riportato tutti un aumento notevole e significativo. Allo stesso modo, anche con il dolore è stato osservato un netto miglioramento in tutti i 6 studi, ad eccezione di quelli di *Segal*, in cui non sono stati trovati miglioramenti significativi.

Oltre a questo, con la nostra revisione narrativa, possiamo affermare che l'allenamento con BFR in pazienti con problematiche di ginocchio, è in grado di migliorare significativamente il valore di alcuni test funzionali.

BFR ed LCA

Il BFR utilizzato in pazienti post ricostruzione di crociato anteriore, è stato valutato da 3 studi (*Ohta, Iversen, Hughes*). La popolazione selezionata aveva un'età molto simile nei protocolli di *Iversen* ed *Ohta*, mentre non veniva specificata in quello di *Iversen*.

Per quanto riguarda la forza muscolare, non siamo in grado di affermare se l'allenamento con BFR possa essere utile per l'incremento della forza muscolare, in quanto nello studio di *Ohta* non sono state trovate differenze significative, mentre *Hughes* aveva trovato un miglioramento significativo nel 10RM knee extensor. Tra i 2 studi però troviamo differenze nella durata del protocollo e nella modalità di applicazione della cuffia significative (*Ohta* pressione di restrizione fissa a 180mmHg, *Hughes* 80% dell'occlusione venosa massima) che possono rendere non confrontabili direttamente i 2 studi.

La riduzione della massa muscolare e l'aumento dell'ipotrofia muscolare sono meccanismi ben conosciuti che avvengono successivamente alla ricostruzione del legamento crociato anteriore (*Tegner et al 1984, 1986*). Nella nostra revisione, 2 studi su 3 hanno rilevato un aumento dell'ipertrofia muscolare, ad eccezione di quello di *Iversen* il cui obiettivo era quello di vedere se l'allenamento con BFR era in grado di ridurre l'ipotrofia indotta dall'intervento. L'incremento, nello studio di *Hughes*, è comunque in linea con la letteratura esistente che mostra un incremento medio dell'ipertrofia muscolare del 6-8% con 5-12 settimane di training [56]. Ugualmente, *Lixandrao* [55], nella sua revisione e metanalisi, affermava l'importanza dell'utilizzo dell'allenamento a bassi carichi con BFR per avere un incremento dell'ipertrofia simile ad un allenamento ad alta intensità.

BFR e disturbi arti inferiori

Avendo a disposizione lo studio di *Ladlow*, ci limitiamo a commentare solamente questo. Lo studio citato metteva insieme una popolazione giovane fra i 19 e i 49, con le patologie più differenti: patellofemorale pain, ACL-r, ankle injury, infortunio da esplosione o proiettile).

Come nella maggior parte degli studi presentati, l'intensità dell'esercizio era bassa e ci sono stati incrementi positivi sia per quanto riguarda la forza muscolare che l'ipertrofia muscolare.

Anche qui però troviamo un protocollo di esercizio differente rispetto ai precedenti studi: infatti i partecipanti svolgevano 3 settimane di esercizi, con 2 sessioni al giorno. Rimane dunque difficile poter generalizzare il risultato all'interno di un discorso più ampio.

Per finire, nello studio di Cook invece il BFR è stato applicato su pazienti con forte rischio di limitazione della mobilità. Il protocollo aveva una durata di 6 settimane in cui i pazienti svolgevano esercizi con intensità al 70% 1RM, La modalità di applicazione della cuffia era posizionata su 1,5 la pressione sistolica. Lo studio ha riportato benefici in termini di forza, ipertrofia e test funzionali

CONCLUSIONI

Per concludere, con questa revisione narrativa, possiamo affermare che l'allenamento con BFR è un valido alleato per combattere la perdita di forza, l'ipotrofia muscolare e per migliorare la qualità della vita in soggetti affetti da patologie muscolo-scheletriche degli arti inferiori. A sostegno di quanto detto, un altro valido motivo per utilizzare un allenamento BFR a bassa intensità è che può essere ben tollerato anche in fase precoce post-operatoria o in soggetti con reattività dolorosa elevata. Inoltre, la scarsa o quasi nulla probabilità di avere effetti avversi o collaterali, rende questa tipologia di allenamento appetibile. Tuttavia, visto ancora la varietà di protocolli di esercizio presenti in letteratura (numero di serie, ripetizioni, intensità d'esercizio, riposo tra una sessione e l'altra ecc) e le diverse tipologie di applicazione e modalità d'uso della cuffia (pressione di restrizione, materiale della cuffia, posizione e spessore), rimane necessario compiere ulteriori ricerche per cercare di adottare un approccio individualizzato e progressivo per facilitare ed aumentare l'efficacia dell'allenamento con BFR.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Takarada Y, Takazawa H, Ishii N: Applications of vascular occlusion diminish disuse atrophy of knee extensor muscles. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:2035-2039
- 2 Pearson SJ and Hussain SR: A review on the mechanisms of blood-flow restriction resistance training-induced muscle hypertrophy. *Sports Med* 2015;45: 187-200.
- 3 Slysz J, Stultz J, Burr JF: The efficacy of blood flow restricted exercise: A systematic review & meta-analysis. *J Sci Med Sport* 2016;19:669-675
- 4 Abe T, Kawamoto K, Yasuda T, C. F. Kearns , Y. Sato, T. Midorikawa. Eight days KAATSU-resistance training improved sprint but not jump performance in collegiate male track and field athletes. *Int. J. KAATSU Train Res.* 2005; 1:19Y23
- 5 Jessee MB, Buckner SL, Dankel SJ, Brittany R Counts, Takashi Abe , Jeremy P Loenneke. The influence of cuff width, sex, and race on arterial occlusion: implications for blood flow restriction research. *Sports Med.* 2016; 46:913Y21.
- 6 Renzi CP, Tanaka H, Sugawara J. Effects of leg blood flow restriction during walking on cardiovascular function. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2010; 42:726Y32
- 7 Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, Vanessa D Sherk, Robert S Thiebaud, Takashi Abe et al. Effects of cuff width on arterial occlusion: implications for blood flow restricted exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012; 112:2903Y12
- 8 Jessee MB, Buckner SL, Dankel SJ, Brittany R Counts, Takashi Abe , Jeremy P Loenneke. The influence of cuff width, sex, and race on arterial occlusion: implications for blood flow restriction research. *Sports Med.* 2016; 46:913Y21
- 9 Rossow LM, Fahs CA, Loenneke JP, Robert S Thiebaud, Vanessa D Sherk, Takashi Abe et al. Cardiovascular and perceptual responses to blood-flow-restricted resistance exercise with differing restrictive cuffs. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2012; 32:331Y7.
- 10 . Mouser JG, Dankel SJ, Jessee MB, Mattocks KT, Buckner SL, Counts BR et al. A tale of three cuffs: the hemodynamics of blood flow restriction. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2017; 117:1493Y9.
- 11 Loenneke JP, Thiebaud RS, Fahs CA, Lindy M Rossow, Takashi Abe, Michael G Bemben. Effect of cuff type on arterial occlusion. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2013; 33:325Y7
- 12 Buckner SL, Dankel SJ, Counts BR, Matthew B Jessee 1, J Grant Mouser 1, Kevin T Mattocks et al. Influence of cuff material on blood flow restriction stimulus in the upper body. *J. Physiol. Sci.* 2017; 67:207Y15
- 13 Jessee MB, Buckner SL, Dankel SJ, Brittany R Counts , Takashi Abe , Jeremy P Loenneke . The influence of cuff width, sex, and race on arterial occlusion: implications for blood flow restriction research. *Sports Med.* 2016; 46:913Y21
- 14 Loenneke JP, Allen KM, Mouser JG, Robert S Thiebaud, Daeyeol Kim, Takashi Abe et al. Blood flow restriction in the upper and lower limbs is predicted by limb circumference and systolic blood pressure. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2015; 115:397Y405.

- 15 Spranger MD, Krishnan AC, Levy PD, Donal S O'Leary, Scott A Smith. Blood flow restriction training and the exercise pressor reflex: a call for concern. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; 309:H1440Y52.
- 16 Jessee MB, Buckner SL, Mouser JG, Kevin T Mattocks 1, Jeremy P Loenneke . Letter to the editor: applying the blood flow restriction pressure: the elephant in the room. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016; 310:H132Y3.
- 17 Counts BR, Dankel SJ, Barnett BE, Daeyeol Kim 2, J Grant Mouser 2, Kirsten M Allen et al. Influence of relative blood flow restriction pressure on muscle activation and muscle adaptation. *Muscle Nerve.* 2016; 53:438Y45.
- 18 Lixandra ~o ME, Ugrinowitsch C, Laurentino G, Cleiton A Libardi 2, André Y Aihara 3, Fabiano N Cardoso et al. Effects of exercise intensity and occlusion pressure after 12 weeks of resistance training with blood-flow restriction. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2015; 115:2471Y80.
- 19 Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J Neurophysiol.* 1965;28:560–80.
- 20 MacDougall JD, Sale DG, Elder GC, J R Sutton. Muscle ultrastructural characteristics of elite powerlifters and bodybuilders. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1982;48(1):117–26
- 21 Loenneke JP, Fahs CA, Wilson JM. Blood flow restriction: the metabolite/volume threshold theory. *Med Hypotheses.* 2011;77(5):748–52.
- 22 Stephen John Pearson and Syed Robiul Hussain A Review on the Mechanisms of Blood-Flow Restriction Resistance Training-Induced Muscle Hypertrophy. *Sports Medicine* 45(2) · September 2014
- 23 Goldberg AL, Etlinger JD, Goldspink DF, C Jablecki. Mechanism of work-induced hypertrophy of skeletal muscle. *Med Sci Sports.* 1975;7(3):185–98.
- 24 Manini TM and Clark BC. Blood flow restricted exercise and skeletal muscle health. *Exerc Sports Sci Rev.* 2009;37(2):78–85.
- 25 Suga T, Okita K, Morita N, Takashi Yokota, Kagami Hirabayashi, Masahiro Horiuchi et al. Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *J Appl Physiol.* 2009;106(4):1119–24.
- 26 Cook SB, Murphy BG, Labarbera KE. Neuromuscular function after a bout of low-load blood flow-restricted exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(1):67–74.
- 27 Scott BR, Slattery KM, Sculley DV Ben J Dascombe et al. Hypoxia and resistance exercise: A comparison of localized and systemic methods. *Sports Med* 2014;44: 1037-1054.
- 28 Takarada Y, Nakamura Y, Aruga S, S Miyazaki, N Ishii: Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. *J Appl Physiol* (1985) 2000;88:61-65.
- 29 Pearson SJ and Hussain SR: A review on the mechanisms of blood-flow restriction resistance training-induced muscle hypertrophy. *Sports Med* 2015;45: 187-200.
- 30 Pope ZK, Willardson JM, Schoenfeld BJ: Exercise and blood flow restriction. *J Strength Cond Res* 2013;27:2914-2926
- 31 Scott BR, Slattery KM, Sculley D, Ben J Dascombe: Hypoxia and resistance exercise: A comparison of localized and systemic methods. *Sports Med* 2014;44: 1037-1054.

- 32 Giles L, Webster KE, McClelland J, Jill L Cook: Quadriceps strengthening with and without blood flow restriction in the treatment of patellofemoral pain: A double-blind randomised trial. *Br J Sports Med* 2017;51:1688-1694
- 33 Counts BR, Dankel SJ, Barnett BE, Daeyeol Kim 2, J Grant Mouser 2, Kirsten M Allen et al: Influence of relative blood flow restriction pressure on muscle activation and muscle adaptation. *Muscle Nerve* 2016;53: 438-445.
- 34 Abe T, Loenneke JP, Fahs CA, Lindy M Rossow, Robert S Thiebaud, Michael G Bemben. Exercise intensity and muscle hypertrophy in blood flow-restricted limbs and nonrestricted muscles: a brief review. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012;32(4):247–52.
- 35 Abe T, Yasuda T, Midorikawa T, Y. Sato, C. F. Kearns, K. Inoue et al. Skeletal muscle size and circulating IGF-1 are increased after two weeks of twice daily KAATSU resistance training. *Int J KAATSU Train Res*. 2005;1(1):6–12.
- 36 Suga T, Okita K, Takada S, Masashi Omokawa, Tomoyasu Kadoguchi, Takashi Yokota, Kagami Hirabayashi 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(11):3915–20.
- 37 Cook CJ, Kilduff LP, Beaven CM. Improving strength and power in trained athletes with 3 weeks of occlusion training. *Int J Sports Physiol Perform*. 2014;9(1):166–72
- 38 R. Scott, Jeremy P., Loenneke Ben J Dascombe. Slattery Exercise with Blood Flow Restriction: An Updated Evidence-Based Approach for Enhanced Muscular Development. *Sports Med*. 2015 Mar;45
- 39 Loenneke JP, Thiebaud RS, Fahs CA, et al. Blood flow restriction does not result in prolonged decrements in torque. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(4):923–31.
- 40 Wilson JM, Lowery RP, Joy JM, et al. Practical blood flow restriction training increases acute determinants of hypertrophy without increasing indices of muscle damage. *J Strength Cond Res*. 2013;27(11):3068–75.
- 41 Yasuda T, Fujita S, Ogasawara R, et al. Effects of low-intensity bench press training with restricted arm muscle blood flow on chest muscle hypertrophy: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2010;30(5):338–43.
- 42 J Martín-Hernández, P J Marín, H Menéndez, C Ferrero, J P Loenneke, A J Herrero. Muscular adaptations after two different volumes of blood flow-restricted training. *Scand J Med Sci Sports*. 2013;23(2):e114–20.
- 43 Melissa C Minniti, Andrew P Statkevich, Ryan L Kelly Victoria P Rigsby 1, Meghan M Exline 1, Daniel I Rhon et al. The Safety of Blood Flow Restriction Training as a Therapeutic Intervention for Patients With Musculoskeletal Disorders A Systematic Review. *Am J Sports Med* 2019 Nov 11
- 44 Ferraz RB, Gualano B, Rodrigues R, Ceci Obara Kurimori, Ricardo Fuller, Fernanda Rodrigues Lima et al. Benefits of resistance training with blood flow restriction in knee osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(5):897-905.
- 45 Gregory Haff TT. *Essentials of Strength Training and Conditioning*. 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2016.
- 46 Nakajima T, Kurano M, Iida H, H. Takano, H. Oonuma, T. Morita,. Use and safety of KAATSU training: results of a national survey. *International Journal of KAATSU Training Research*. 2006;2(1):5-13.

- 47 Nakajima T, Morita T, Sato Y. Key considerations when conducting KAATSU training. *Int J KAATSU Train Res.* 2011;7(1):1–6.
- 48 Moritani T, Sherman WM, Shibata M, T Matsumoto, M Shinohara. Oxygen availability and motor unit activity in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1992;64(6):552–6.
- 49 Wernbom M, Jarrebring R, Andreasson MA, Jesper Augustsson. Acute effects of blood flow restriction on muscle fatiguing dynamic knee extensions at low load. *J Strength Cond Res.* 2009;23(8): 2389–95.
- 50 Kacin A and Strazar K. Frequent low-load ischemic resistance exercise to failure enhances muscle oxygen delivery and endurance capacity. *Scan J Med Sci Sports.* 2011;21(6): e231–41.
- 51 Luke Hughes, Bruce Paton, Ben Rosenblatt, Conor Gissane, Stephen David Patterson. Blood flow restriction training in clinical musculoskeletal rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2017 Jul;
- 52 J P Loenneke, Jacob M Wilson, Gabriel J Wilson et al. Potential safety issues with blood flow restriction training Article in *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* · March 2011
- 53 Luke Hughes, Stephen David Patterson, Fares Haddad, Benjamin Rosenblatt, Conor Gissane, Daniel McCarthy et al. Examination of the Comfort and Pain Experienced With Blood Flow Restriction Training During Post-Surgery Rehabilitation of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Patients: A UK National Health Service Trial. *Phys Ther* 2019 Sep;39:90-98.
- 54 Lachlan Giles, Kate E Webster, Jodie McClelland, Jill L Cook 1. Quadriceps Strengthening With and Without Blood Flow Restriction in the Treatment of Patellofemoral Pain: A Double-Blind Randomised Trial. *bjsports-2016-096329.* Epub 2017 May 12.
- 55 Manoel E. Lixandra˜o, Carlos Ugrinowitsch, Ricardo Berton Felipe C. Vechin Miguel S. Conceic, Felipe Damas et al. 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 Medicine* 48(2) · October 2017
- 56 Ferraz RB, Gualano B, Rodrigues R Ceci Obara Kurimori 1, Ricardo Fuller 1, Fernanda Rodrigues Lima et al.. Benefits of resistance training with blood flow restriction in knee osteoarthritis. *Med Sci Sport Exerc.* 2017;50:897–905.

Autore e titolo studio	Cook , Blood flow restricted resistance training in older adults at risk of mobility limitations, 2017
Popolazione	36 pazienti con rischio di limitazione nella mobilità >65 anni con body mass index <30 kg·m ⁻² Randomizzati in 3 gruppi: 1) High load exercises (n=12) 2) BFR (n=12) 3) Control group (n=12)
Intervento	2 sessioni a settimana per 6 settimane . HL-BFR : esercizi con cuffia posizionata prossimalmente a 184 ± 25 mmHg (1,5 volte la pressione sanguigna sistolica)
Confronto	2 sessioni a settimana per 6 settimane Esercizi per arti superiori HL : esercizi al 70% 1RM
Outcomes	-Forza -Cross sectional area (CSA) -funzione fisica e qualità della vita (velocità nei 400m, SPPB)
Discussione	1-Forza muscolare e CSA migliorata nel High load exercises e nel BFR similimente 2-L'allenamento con BFR ha aumentato la forza nella leg extension e leg press e la CSA 3-Nessuno dei programmi ha notevolmente migliorato la funzionalità e la qualità della vita

Autore e titolo studio	Ferraz , Benefits of Resistance Training with Blood Flow Restriction in Knee Osteoarthritis, 2017
Popolazione	48 donne (50<anni<65) con knee OA, randomizzate in uno dei 3 gruppi di esercizi, svolti 2 volte/settimana: 1-Low intensity resistance training con BFR 2-Low intensity resistance training senza BFR 3-High intensity resistance training
Intervento	12 settimane di esercizio: Low intensity resistance training con BFR con cuffia inguinale a 97,4 ± 7.6 mmHg, al 70% della pressione necessaria all'occlusione totale. 4 serie da 15 ripetizioni al 20% 1RM, incrementato al 30% dalla 2° settimana
Confronto	12 settimane di esercizio: Low intensity resistance training : 4 serie da 15 ripetizioni al 20% 1RM, incrementato al 30% dalla seconda settimana High intensity resistance training : 4 serie da 10 ripetizioni al 50% 1RM, incrementato al 80% 1Rm dalla seconda settimana
Outcomes	-Test funzionali TST: (Time Stands Test) -TUG (Timed up and go test) -CSA (cross sectional area) -Quality of life con WOMAC scale
Discussione	BFR e High intensity resistance training hanno effetti simili nella forza muscolare, nella forza del quadricipite, e nella funzionalità. Tutti i metodi hanno migliorato la WOMAC physical function subscale, ma solo l'allenamento con BFR ha migliorato notevolmente la WOMAC pain CSA aumentata in entrambi i gruppi senza differenze significative

Autore e titolo studio	Harper , Blood-Flow Restriction Resistance Exercise for Older Adults with Knee Osteoarthritis: A Pilot Randomized Clinical Trial, 2019
Popolazione	35 partecipanti, >60 anni, con diagnosi di osteoartrite alle ginocchia (OA) . Randomizzati in due gruppi: 1. (moderate intensity resistance training) (n=19) 2. LL-BFR (low load resistance training)(n=16) Pressione della cuffia secondo la formula pressure mm Hg = 0.5 (SystolicBloodPressure) + 2(thigh circumference) +5
Intervento	Allenamento eseguito 3volte/settimana x12 settimane (leg press, leg extension, leg curl, calf flexion). LL-BFR stessi esercizi del gruppo di controllo ma al 20% 1RM con compressione nella parte prossimale di entrambe le cosce
Confronto	Allenamento eseguito 3volte/settimana x12 settimane (leg press, leg extension, leg curl, calf flexion). MIRT : esercizi al 60% 1RM
Outcomes	-Forza estensori del ginocchio -velocità nei 400m -funzionalità (Late Life Functional and Disability Instrument) -WOMAC -Biomarkers
Discussione	Forza estensori e 400m uguale nei 2 gruppi Nessuna differenza nella LLFDI

Autore e titolo studio	Hughes , Comparing the Effectiveness of Blood Flow Restriction and Traditional Heavy Load Resistance Training in the Post-Surgery Rehabilitation of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Patients: A UK National Health Service Randomised Controlled Trial, 2019
Popolazione	28 pazienti con ricostruzione del LCA suddivisi in 2 gruppi -LL-BFR-RT (blood flow restriction resistance training) (n=14) -HL-RT (heavy load resistance training) (n=14)
Intervento	Leg press per 8 settimane , 2 volte a settimana per un totale di 16 sessioni BFR-RT : 4 serie di leg press al 30% 1RM con BFR al 80% del LOP (limb occlude pressure)
Confronto	Leg press per 8 settimane , 2 volte a settimana per un totale di 16 sessioni HL-RT : 3 serie da 10 ripetizioni di leg press unilaterale al 70% 1RM
Outcomes	Forza su 10RM -forza isocinetica -morfologia del muscolo - dolore al ginocchio -funzionalità fisica -ROM -gonfiore del ginocchio -lassità
Discussione	BFR-RT migliora ipertrofia muscolare e forza muscolare 10RM similmente al HL-RT. BFR-RT ha effetti migliori su funzione fisica, ROM, Y-BALANCE BFR-RT ha effetti migliori su riduzione del dolore e gonfiore

Autore e titolo studio	Iversen , Intermittent blood flow restriction does not reduce atrophy following anterior cruciate ligament reconstruction, 2016
Popolazione	24 partecipanti, atleti, post ricostruzione LCA, tra i 18 e 40 anni , suddivisi in due gruppi di esercizio per 14 giorni: I-BFR (intermittent blood flow restriction) (n=12) CONTROL group (n=12)
Intervento	16 giorni di training 2 sessioni al giorno. Durante l'occlusione, esercizi isometrici per quadricipite straight leg raise, 20 ripetizioni ad ogni esercizio nei 5 minuti di occlusione I-BFR : cuffia posizionata nella porzione prossimale della coscia x 5 minuti, seguito dalla rimozione della stessa per ulteriori 3 minuti. Il tutto ripetuto per 5 volte ogni sessione. Cuffia messa da 130mmHg a 180mmHg.
Confronto	16 giorni di training 2 sessioni al giorno. Durante l'occlusione, esercizi isometrici per quadricipite straight leg raise, 20 ripetizioni ad ogni esercizio nei 5 minuti di occlusione. CONTROL group: come sopra, ma senza restrizione del flusso
Outcomes	ACSA (anatomical cross sectional area)
Discussione	Valutati a 16 giorni dall'intervento, non ci sono state differenze tra i 2 gruppi . Il protocollo usato NON ha ridotto l'atrofia muscolare del quadricipite post ACLR.

Autore e titolo studio	Korakakis , Low load resistance training with blood flow restriction decreases anterior knee pain more than resistance training alone. A pilot randomised controlled trial, 2018
Popolazione	40 partecipanti, uomini, adulti con dolore anteriore di ginocchio (da patellofemorale pain, post ACL-R o post riparazioni/rimozione menisco) allocati in modo randomizzato: LLRT-BFR (Low Load Resistance Training con BFR al 80% dell'occlusione arteriosa completa) (n=20) LLRT (senza BFR) (n=20). Cuffia posizionata con pressione del 80% della compressione arteriosa completa
Intervento	Un Intervento unico identico per entrambi i gruppi, differenza solo del BFR nel gruppo di intervento. LLRT-BFR Esercizi in catena cinetica aperta in estensione del ginocchio (2" concentrica, 2"eccentrica). 4 serie, con la prima serie col massimo di ripetizioni possibili e le altre 3 serie facendo 15 ripetizioni con 30" di pausa tra una serie e l'altra.
Confronto	LLRT Esercizi in catena cinetica aperta in estensione del ginocchio (2" concentrica, 2"eccentrica). 4 serie, con la prima serie col massimo di ripetizioni possibili e le altre 3 serie facendo 15 ripetizioni con 30" di pausa tra una serie e l'altra.
Outcomes	Dolore nelle attività funzionali: 1-Dolore nel single leg squat 2-Dolore nel step-down test 3-Dolore nel deep single leg squat
Discussione	Entrambi riducono il dolore , ma il LLRT-BFR riduce il dolore nelle attività funzionali significativamente nel post esercizio, fino a 45 minuti dopo

Autore e titolo studio	Ladlow , LOW-LOAD RESISTANCE TRAINING WITH BLOOD FLOW RESTRICTION IMPROVES CLINICAL OUTCOMES IN MUSCULOSKELETAL REHABILITATION: A SINGLE-BLIND RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL, 2018
Popolazione	28 lower-limb injured, uomini, tra i 19 e 49 anni (patellofemorale pain, ACL-R, ankle injury, infortunio da esplosione o proiettile). Suddivisi in due gruppi: 1- LLRT-BFR (low load resistance training con blood flow restriction) Cuffia posizionata al 60% della compressione arteriosa totale 2-Allenamento convenzionale HL-RT
Intervento	3 settimane di protocollo di esercizi. LL-BFR : 2 esercizi (leg press bilaterale e estensione bilaterale delle ginocchia) al 30% 1RM. 4 per esercizio e 8 minuti totali per sessioni, 2 volte al giorno Cuffia al 60% occlusione totale
Confronto	3 settimane di protocollo di esercizi. ALLENAMENTO CONVENZIONALE HL-RT : 4 serie di 6-8 ripetizioni per 3 esercizi (deadlift, back squat e affondi), 3 volte a settimana
Outcomes	-CSA (cross sectional area) quadricipiti e hamstrings -Forza muscolare (5-RM) estensori del ginocchio -Forza isometrica estensori anca -Resistenza (misurata con MSLT = MULTI-STAGE LOCOMOTION TEST) -Equilibrio (Y-Balance test) -Dolore (VAS)
Discussione	Entrambi i gruppi hanno migliorato la CSA del quadricipite e della coscia. Significativi miglioramenti nel LL-BFR group nel MSLT e Y-Balance Test. 5-RM estensori del ginocchio e la forza isometrica degli estensori dell'anca non hanno differenze.

Autore e titolo studio	Ohta , Low-load resistance muscular training with moderate restriction of blood flow after anterior cruciate ligament reconstruction, 2003
Popolazione	44 partecipanti tra i 18 e i 53 anni con ricostruzione del LCA, randomizzati in 2 gruppi: -Riabilitazione con BFR -Riabilitazione senza BFR Cuffia con pressione a 180mmHg
Intervento	Il protocollo ha avuto una durata di 14 settimane , dopo la chirurgia. E' stata eseguita una restrizione del flusso a 180mmHg di pressione. Con BFR : Straight leg raising e abduzione d'anca, adduzione anca, esercizi per quadricipiti, 2 volte al giorno per 6 giorni/settimana
Confronto	Il protocollo ha avuto una durata di 14 settimane , dopo la chirurgia. SENZA BFR : Straight leg raising e abduzione d'anca, adduzione anca, esercizi per quadricipiti, 2 volte al giorno per 6 giorni/settimana
Outcomes	--Forza degli estensori e flessori del ginocchio -CSA (cross sectional are) -Diametro della singola fibra muscolare del vasto laterale -ROM estensione/flessione
Discussione	No differenze significative nel ROM tra i due gruppi Diametro delle fibre incrementato in entrambi i gruppi, più nel gruppo d'intervento CSA aumentata di più nel gruppo intervento Forza muscolare di flessori/estensori migliore nel gruppo di intervento

Autore e titolo studio	Segal (1) , Efficacy of Blood Flow-Restricted Low-Load Resistance Training For Quadriceps Strengthening in Men at Risk of Symptomatic Knee Osteoarthritis, 2015
Popolazione	42 partecipanti (uomini), >45 anni, con OA radiografiche alle ginocchia senza sintomi, o con fattori di rischio per OA sintomatica. Suddivisi in modo randomizzato in: -LL-RT (low load resistance training) -LL-RT BFR (low load resistance training con blood flow restriction)
Intervento	4 settimane di training, 3 volte a settimana , facendo leg press bilaterale al 30% 1RM: LL-RT BFR 30 ripetizioni, rec 30", + (15 ripetizioni) x 3 rec 30", con BFR Nel BFR cuffia posizionata prossimalmente alla coscia, da 40mmHg all'inizio dell'esercizio fino a 200mmHg, l'ultima sessione dell'ultima settimana.
Confronto	4 settimane di training, 3 volte a settimana , facendo leg press bilaterale al 30% 1RM: LL-RT 30 ripetizioni, rec 30", + (15 ripetizioni) x 3 rec 30").
Outcomes	-Forza isotonica bilaterale alla leg press -Forza isocinetica degli estensori del ginocchio -Dolore al ginocchio (KOOS Score)
Discussione	No differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi. Leg press 1RM aumentata significativamente nei 2 gruppi Aumento della forza degli estensori del ginocchio e diminuzione dolore al ginocchio nel gruppo di controllo e non nel gruppo BFR

Autore e titolo studio	Segal (2) , Efficacy of Blood Flow Restricted Low-Load Resistance Training in Women with Risk Factors for Symptomatic Knee Osteoarthritis, 2015
Popolazione	45 donne partecipanti, età compresa fra 45-65 anni, tutte con almeno un fattore di rischio per OA sintomatica alle ginocchia. Randomizzate in 2 gruppi: -LL-RT (low load resistance training) (n=24) -LL-RT BFR (low load resistance training con BFR) (n=21)
Intervento	Sessioni di esercizi, 3 volte a settimana per 4 settimane : LL-RT BFR 4 serie di bilateral leg press al 30% 1RM Nel BFR cuffia posizionata prossimalmente alla coscia, da 30mmHg nella prima settimana fino a 140mmHg nella quarta
Confronto	Sessioni di esercizi, 3 volte a settimana per 4 settimane : LL-RT -4 serie di bilateral leg press al 30% 1RM
Outcomes	--Forza e potenza isotonica leg press bilaterale -Volume quadricipite -Forza isocinetica quadricipite -Test funzionale sulle scale (salita di 8 scale il più velocemente possibile) -Dolore al ginocchio (KOOS scale)
Discussione	-Forza isocinetica degli estensori del ginocchio migliorata nel BFR, no nel gruppo controllo -Forza isotonica leg press 1RM statisticamente migliore nel BFR rispetto al controllo -Miglioramento test funzionale delle scale in entrambi i gruppi -No differenze del dolore in entrambi i gruppi

Autore e titolo studio	Tennent , Blood Flow Restriction Training After Knee Arthroscopy: A Randomized Controlled Pilot Study, 2016
Popolazione	17 partecipanti, tra i 18 e 65 anni, dopo artroscopia di ginocchio, suddivisi in due gruppi randomizzati: <ol style="list-style-type: none"> 1. Fisioterapia standard (LL training) (n=7) 2. Fisioterapia standard con BFR (n=10) (LL training). BFR posizionato al 80% della pressione occlusiva totale
Intervento	12 sessioni di esercizio uguali per entrambi i gruppi (non specificati gli esercizi). Nel gruppo BFR eseguita fisioterapia standard + aggiunta di 3 esercizi con occlusione, al 30% 1RM (<i>leg press, leg extension, reverse leg press</i>). Nel BFR cuffia posizionata prossimalmente alla coscia, da 30mmHg nella prima settimana fino a 140mmHg nella quarta
Confronto	12 sessioni di esercizio uguali per entrambi i gruppi (non specificati gli esercizi).
Outcomes	circonferenza della coscia -funzione fisica -scala KOOS -Veteran RAND - test della forza
Discussione	--Circonferenza aumentata significativamente nel BFR group -miglioramento significativo nel VR-12 mental component score nel BFR group -KOOS migliorata in entrambi i gruppi -Miglioramento significativo nella forza degli estensori nel BFR group