

# PROCESSO DE REGENERAÇÃO NA LESÃO MUSCULAR: UMA REVISÃO

## *Regeneration process in the muscle injury: a review*

Ricardo José Ferrari<sup>1</sup>  
Leonardo Duarte Picchi<sup>1</sup>  
Ana Paula Botelho<sup>1</sup>  
Viviane Minamoto<sup>2</sup>

### **Resumo**

Embora seja muito comum a lesão do sistema musculoesquelético nas clínicas de Fisioterapia, o músculo responde a essas lesões, na maioria das vezes, com a regeneração completa. Assim, o objetivo desta revisão é detalhar a seqüência dos eventos e os indicadores musculares que caracterizam a lesão, as fases da subsequente regeneração e os recursos fisioterapêuticos utilizados durante a reabilitação muscular. Observam-se divergências na literatura em relação à eficácia dos recursos, devido, provavelmente, a diferentes métodos utilizados, o que dificulta a compreensão dos efeitos destes na regeneração muscular. <sup>1</sup>

**Palavras-chave:** Lesão; Regeneração; Recursos Fisioterapêuticos.

### **Abstract**

Although the muscle injuries are very common in the physiotherapy clinic, in most of the time, the muscle responds with a complete regeneration. The aim of this work is to present with details the sequence of muscle damages, as well the signals that are responsible to characterize these lesions. It will also present the subsequent regeneration that takes place and the physiotherapeutic treatment used for muscular rehabilitation. There are controversial results in the literature related to the efficiency of these treatments, probably due to the different way that they are used, which make difficult the understanding of their real effect in muscle regeneration.

**Keywords:** Lesion; Regeneration; Physiotherapeutic treatment.

---

<sup>1</sup> Mestrandos do PPG-Fisioterapia da Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP).

<sup>2</sup> Fisioterapeuta. Doutora pela UFSCar. Docente do PPG-Fisioterapia da UNIMEP. Endereço: Rodovia do Açúcar, km 156, CEP 13400-911, Piracicaba/SP.  
E-mail: vbinamo@unimep.br

## Introdução

As lesões musculares são muito comuns na prática esportiva, afastando atletas dos treinamentos e competições, sendo estas causadas, principalmente, por contusões e excessivas forças musculares (JARVINEN et al., 2000). Por outro lado, a grande incidência de lesões musculares tem resultado em aumento proporcional de estudos relacionados não somente com o processo de regeneração muscular, mas também com os tratamentos das diversas lesões que acometem o sistema musculoesquelético.

O objetivo desta revisão é apresentar estudos recentes sobre lesão muscular (suas causas, mecanismos, classificação e análise da lesão), regeneração (fases e estruturas envolvidas neste processo) e alguns recursos utilizados com o intuito de melhorar o processo de regeneração muscular.

Para isso, foi realizada uma busca na base de dados MEDLINE (palavras-chaves utilizadas: muscle regeneration, muscle damage, therapeutic ultrasound, laser radiation, mobilization) e livros-texto no período de 1990 a 2004, complementada com a busca de estudos citados nessas referências bibliográficas.

## Lesão Muscular

Para se estudar as fases da degeneração das fibras musculares, muitos pesquisadores vêm utilizando métodos de indução de lesão através da contusão (MINAMOTO; BUNHO; SALVINI, 2001), eletroestimulação (HILL; WERNIG; GOLDSPINK, 2003), exercícios físicos (SERRÃO et al., 2003), injeções de miotoxinas (HILL; WERNIG; GOLDSPINK, 2003) e desnervação (JAKUBIEC-PUKA et al., 1999), entre outros.

Existem vários métodos utilizados para determinar a lesão de um músculo, sendo eles diretos ou indiretos. As lesões que acometem os humanos são, na maioria, analisadas de forma indireta, através de indicadores sanguíneos de lesão muscular e da *performance* muscular (NOSAKA; NEWTON; SACCO, 2002; CLEARY et al., 2002).

Dentre os indicadores sanguíneos de lesão muscular mais descritos na literatura estão a creatina quinase plasmática (CK) (FOLEY et al., 1999; LAPOINTE; FRÉMONT; CÔTÉ, 2003), as interleucinas beta 1 e 6, desidrogenase lactato e

transaminase oxalacética glutâmica (CHEN; HSIEH, 2001). Os níveis sanguíneos destas citocinas estão elevados quando há lesão muscular aguda, porém não existe uma relação quantitativa entre esses marcadores e a lesão.

Pesquisadores relatam que há baixa relação entre a atividade da CK plasmática e a quantidade correspondente de lesão, analisada através de alterações ultra-estruturais (MANFREDI et al., 1991) e função muscular (FRIDÉN; LIEBER, 2001), sugerindo que a atividade desta citocina possa ser um mau indicador tanto da morfologia quanto fisiologia muscular.

Os indicadores de *performance* muscular adotados nos estudos sobre lesão muscular são: sensibilidade dolorosa (CLEARY et al., 2002), circunferência do membro (PADDON-JONES; ABERNETHY, 2001), amplitude de movimento e força isométrica máxima (SACCO; JONES, 1992; LAPOINTE; FRÉMONT; CÔTÉ, 2003).

Chen e Hsieh (2001) relataram que a força isométrica máxima e a amplitude de movimento de sujeitos cujo músculo bíceps braquial foi submetido a exercícios excêntricos máximos diminuíram consideravelmente e que a circunferência do membro e a atividade da CK plasmática aumentaram devido aos mesmos exercícios excêntricos.

Em relação à sensibilidade muscular, o pico de dor é frequentemente observado entre o 2º e 3º dia pós-lesão (CHEN; HSIEH, 2001), conhecida, então, como dor de início retardado (LAPOINTE; FRÉMONT; CÔTÉ, 2003). Este tipo de dor está associado à lesão estrutural do músculo, com perda da integridade dos elementos contráteis e ocorre principalmente após lesão causada pela contração excêntrica. Embora as causas da dor não estejam bem esclarecidas, acredita-se que envolve reação inflamatória devido à lesão (MILES; CLARKSON, 1994).

Assim, a manifestação clínica, indicativa indireta da lesão, irá depender da severidade e da natureza dela, podendo ser classificada em três categorias: a) leve (grau I): apresenta poucas fibras lesadas, pequeno edema e desconforto, além de mínima perda de força e movimento; b) moderada (grau II): apresenta grande lesão muscular com perda de força; c) severa (grau III): apresenta extensa lesão muscular, resultando em perda total da função do músculo (JARVINEN et al., 2000).

Diferente da análise da lesão em humanos, onde na maioria das vezes resulta de méto-

dos indiretos, a análise em animais experimentais envolve o método direto, onde o músculo é retirado e analisado histologicamente.

Ultra-estruturalmente, a lesão muscular é caracterizada por rompimento dos miofilamentos, anormalidade mitocondrial e do retículo sarcoplasmático, descontinuidade do sarcolema, desequilíbrio hidro-eletrolítico e necrose celular (TIDBALL, 1995; SVERZUT; CHIMELLI, 1999).

O principal mecanismo desencadeador da lesão é a entrada excessiva de cálcio gerada pelos danos ocorridos no sarcoplasma ou no retículo sarcoplasmático da fibra. Isto leva à perda da homeostase e estímulo para a proteólise cálcio-dependente, provocando uma degeneração tecidual (CHARGÉ; RUDNICKI, 2004).

Os sinais histológicos englobam sinais de fibras lesadas e/ou em regeneração e de fibras já regeneradas. As fibras lesadas e/ou em regeneração são identificadas pela presença de: a) infiltrado celular, que é a presença de células inflamatórias e/ou células satélites; b) basofilia, onde há aumento da atividade ribossômica; c) núcleos centralizados com nucléolos proeminentes, caracterizando síntese protéica e d) hipercontração dos miofilamentos, que indica acúmulo de  $Ca^{++}$  (CARPENTER; KARPATI, 1984). Já os sinais de fibras regeneradas são caracterizados pela presença de fibras fragmentadas e fibras com núcleos centralizados (ENGEL; ARMSTRONG, 1994).

## ***Regeneração Muscular***

Todo organismo vivo possui capacidade de alterar suas propriedades estruturais e funcionais de acordo com as condições ambientais impostas em um determinado sistema. Esta habilidade em determinar mudanças estruturais e funcionais é observada no músculo esquelético, onde ocorre alteração da expressão da quantidade e tipo de proteínas, a fim de que o tecido se adapte a estímulos que desequilibrem sua homeostasia (BALDWIN; HADDAD, 2002).

A regeneração muscular é um dos exemplos que demonstram a plasticidade do sistema musculoesquelético, ou seja, a capacidade adaptativa do músculo frente a um estímulo externo.

Por muitos anos, acreditou-se que a regeneração muscular não era possível, entretanto,

Mauro (1961) relatou a existência da célula satélite na periferia das miofibras de sapos e desde então se sabe que a fibra muscular certamente regenera-se (CHARGÉ; RUDNICKI, 2004). Assim sendo, a fibra muscular pode responder à lesão tanto com a regeneração (JARVINEN et al., 2000), quanto com a formação de fibrose na área lesada (KAARIAINEN et al., 2000). No entanto, esta última pode levar à inibição completa da regeneração (LEHTO; JARVINEN; NELIMARKKA, 1986; KAARIAINEN et al., 2000).

O sucesso da regeneração depende da extensão e da natureza da lesão (ENGEL; ARMSTRONG, 1994), mas em todas as situações o processo envolve revascularização, infiltração celular, fagocitose das células ou fragmentos danificados, proliferação e fusão das células precursoras do músculo, que representam as células satélites, e finalmente a reinervação (para revisão ver CARLSON; FAULKNER, 1983).

A integridade da lâmina basal, que é um componente do endomísio intimamente relacionado com a superfície da fibra muscular (ENGEL; ARMSTRONG, 1994), também é importante no sucesso da regeneração, para a formação e orientação espacial dos novos miotubos e desenvolvimento mínimo de fibrose (ENGEL; ARMSTRONG, 1994). No entanto, apesar de verificar-se processo de regeneração em situações em que a lâmina basal está severamente rompida (GROUNDS, 1991; LEECH, 1997), o tempo de regeneração é diferenciado, sendo que quando ela se mantém intacta, a regeneração completa pode ocorrer em 7 dias, e quando destruída extensamente, o processo pode alcançar até 21 dias (SVERZUT; CHIMELLI, 1999).

A revascularização é outro fator importante para o sucesso e formação de nova fibra muscular (LEFAUCHEUR; SÉBILLE, 1995) após uma severa lesão, levando nutrientes e oxigenação através dos vasos nos tecidos adjacentes para o reparo do tecido (KAUHANEN et al., 2003). Essa revascularização ocorre através da proliferação da célula endotelial estimulada por fatores de crescimento, incluindo o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF) e fator de crescimento endotelial vascular (MENETREY et al., 2000).

Embora a literatura mostre uma determinada semelhança no processo de regeneração muscular, independente da causa da lesão, o tempo e a eficácia desse processo pode variar de acordo com determinados fatores. Alguns deles são: a)

vascularização tecidual: havendo comprometimento vascular local, observa-se retardo no processo de regeneração (BODINE-FOWLER, 1994; LEFAUCHEUR; SÉBILLE, 1995); b) idade: animais idosos têm processo de regeneração mais lento que jovens (HARRIDGE, 2003); c) sexo: a fagocitose celular é mais lenta em machos que em fêmeas, pela presença do hormônio testosterona (GROUNDS, 1991); d) espécie: em algumas espécies animais a regeneração ocorre de forma mais rápida (GROUNDS, 1991); e) tipo de músculo submetido ao trauma: Bassaglia e Gautron (1995) observaram que um músculo glicolítico é mais resistente à lesão mecânica que um músculo oxidativo; f) reincidência de lesão: músculos submetidos a contusões periódicas possuem processo de regeneração mais lento que músculos lesados uma única vez (MINAMOTO; GRAZZIANO; SALVINI, 1999).

O processo de regeneração após a lesão pode ser dividida em três fases:

1) Fase inflamatória aguda ou de destruição (0-7 dias): consiste de tecido edemaciado, formação de hematoma, exudato de fibrina e infiltrado de células inflamatórias. Primeiro os neutrófilos invadem rapidamente o local da lesão e promovem a inflamação pela liberação de citocinas que podem atrair e ativar células inflamatórias adicionais. Após a invasão dos neutrófilos, ocorre um aumento no número de macrófagos que invadem a fibra muscular lesada e realizam fagocitose; 2) Fase proliferativa (7-21 dias): ocorre a fagocitose do tecido necrosado, coagulação de fibrina, proliferação de fibroblastos e miofibroblastos, além de crescimento sinovial e capilar. As células inflamatórias eliminam os fragmentos de tecido lesado pela fagocitose e produzem fibronectina, além de colágeno e outros componentes da matriz extracelular. Finalmente, ocorre o aumento de uma segunda subpopulação de macrófagos que está associado com a regeneração muscular; 3) Fase de maturação e remodelamento (21 dias ou mais): consiste de maturação das miofibras, o volume de capilares diminui gradualmente, as fibras de colágeno tipo I começam a se organizar e finalmente ocorre a restauração da capacidade funcional do músculo reparado (TIDBALL, 1995; JARVINEN et al., 2000; KANNUS et al., 2003).

Assim, durante todo esse processo de regeneração ocorre a ativação de pelo menos duas populações de células: células inflamatórias e células miogênicas.

As células inflamatórias são predominantemente neutrófilos e macrófagos, envolvidas na remoção do material debridado. Após a lesão, a área acometida é invadida por essas células, que normalmente estão presentes no músculo normal em estado quiescente, e também por células oriundas do sistema circulatório (TIDBALL, 1995).

Os neutrófilos são as primeiras células inflamatórias a invadir o músculo lesado, com significativo acréscimo observado no período de uma a seis horas após lesão. Estas células liberam bradicinina, prostaglandina e histamina, causando vasodilatação e aumentando a permeabilidade dos pequenos vasos (LEECH, 1997). Os leucócitos polimorfonucleares são rapidamente acumulados na área lesada, permanecendo no local poucas horas após a lesão (CANTINI et al, 1994).

Aproximadamente após seis horas de lesão os macrófagos já podem ser vistos (PIZZA et al, 2002), aumentando proporcionalmente até que, após vinte e quatro horas, constituem o tipo celular predominante no foco da lesão, sendo os polimorfonucleares raramente identificados (GROUNDS, 1991). O acúmulo de macrófagos no local do tecido lesado contribui na regulação da atividade mitótica das células satélites (CANTINI et al, 1994), além de ser extremamente importante para a realização da fagocitose e liberação dos fatores de crescimento após a lesão (GROUNDS, 1991; ROBERTSON et al, 1993).

Estes fatores de crescimento são pequenos peptídeos que regulam a população de células satélites, proliferação, diferenciação e motilidade delas e são responsáveis por moverem as células do estado quiescente  $G_0$  para a fase  $G_1$  do ciclo celular (GROUNDS, 1991). Há um número extenso de fatores tróficos sendo estudados na tentativa de conhecer a influência e regulação deles na regeneração, incluindo: a) fator de crescimento insulínico (IGF), os quais são importantes na regulação do metabolismo insulínico e regenerativo, na proliferação e diferenciação da célula satélite; b) fator de crescimento hepatócito (HGF) é considerado um importante fator, estando envolvido durante toda a regeneração muscular através de sua propriedade mitogênica, regulando e ativando as células satélites; c) fator de crescimento fibroblástico (b-FGF), tem sido descrito como um potente ativador da proliferação e inibição da diferenciação das células satélites; d) fator de crescimento de transformação (TGF): é responsável pela

reorganização da membrana basal e durante a regeneração da matriz extracelular, promovendo a deposição e produção dos componentes da matriz extracelular (MENETREY et al., 2000).

A outra população de células indispensáveis para a regeneração são células quiescentes miogênicas, ativadas após lesão muscular ou nervosa (ENGEL; ARMSTRONG, 1994) e também após estímulo de hipertrofia (VIERCK et al., 2000). São conhecidas como células satélites e estão presentes entre a lâmina basal e a membrana plasmática da fibra muscular (ENGEL; ARMSTRONG, 1994).

Essas células são moduladas por fatores de crescimento específico e hormônios durante o crescimento normal do músculo, mas como consequência de exercícios de resistência, estes hormônios podem estimular as células satélites a contribuir no aumento do tamanho e número das miofibras (VIERCK et al., 2000; MINAMOTO; SALVINI, 2001).

Alguns componentes importantes da matriz extracelular, como a laminina, a fibronectina e o próprio colágeno, desempenham importante papel na manutenção dessas células satélites no estado quiescente, na regulação da proliferação e fusão delas (CHARGÉ; RUDNICKI, 2004).

Após a ruptura do sarcolema e consequente necrose da fibra muscular, as células satélites são ativadas, ocorrendo a proliferação e transformação delas em mioblastos, fusão em miotubos, produção de proteínas musculares específicas e finalmente diferenciação da fibra muscular, com núcleos localizados na periferia. Sendo assim, a regeneração do músculo esquelético é comparada estrutural e funcionalmente com seu desenvolvimento embrionário ou miogênese (CARLSON; FAULKNER, 1983).

Por fim, o processo final de regeneração envolve a reinervação, pois estudos mostram que a regeneração da fibra muscular pode ocorrer independente da integridade nervosa (LEECH, 1997; JARVINEN et al., 2000), desde que a lâmina basal esteja intacta (ENGEL; ARMSTRONG, 1994). Uma vez regenerada, há a necessidade da presença da junção neuromuscular para manter a integridade da fibra, evitando, assim, sua atrofia e degeneração, o que resulta na sua maturação funcional e histoquímica.

Podem-se fazer duas considerações em relação ao restabelecimento da nova junção neuromuscular: a) contato do nervo com a fibra

ocorre através da fibra nervosa regenerada ou brotamento nervoso de fibras adjacentes e b) as fibras nervosas fazem contato com a lâmina basal, tendo predileção pelos locais onde anteriormente era uma junção neuromuscular (LEECH, 1997; ENGEL; ARMSTRONG, 1994).

### ***Recursos Fisioterapêuticos na Regeneração***

Alguns recursos utilizados na regeneração muscular são: crioterapia (SALVINI et al., 1997), ultra-som (RANTANEN et al., 1999; WILKIN et al., 2004), *laser* (OLIVEIRA; PARIZZOTO; SALVINI, 1999), antiinflamatórios (LAPOINTE; FRÉMONT; CÔTÉ, 2003), mobilização e imobilização (JARVINEN et al., 2000; VENOJARVI et al., 2004).

Salvini et al. (1997) observaram diminuição da incidência de lesão em animais submetidos ao exercício e posteriormente à crioterapia, quando comparado com grupo submetido somente ao exercício. Além da influência do resfriamento na incidência de lesão, o efeito do gelo na microcirculação também tem sido estudado. Relato mostra que o uso da crioterapia no músculo esquelético previamente contundido não promove alteração do diâmetro ou perfusão vascular (CURL et al., 1997).

Já o uso do ultra-som terapêutico após lesão muscular, embora tenha mostrado maior proliferação de células satélites na fase de regeneração, não apresentou melhora do padrão morfológico muscular (WILKIN et al., 2004). Entretanto, estudos prévios relatam que o uso deste recurso melhorou a angiogênese (YOUNG; DYSON, 1990) e acelerou a produção de força após lesão muscular induzida pela contração (KARNES; BURTON, 2002).

O uso de antiinflamatórios também é um método muito utilizado nos tratamentos das lesões musculares, muitas vezes associado ao uso do ultra-som. No entanto, estudos mostram que embora seu uso seja benéfico a curto prazo no controle da dor, ocorrem efeitos adversos a longo prazo na regeneração e nas propriedades tênsil e contrátil do músculo lesado (JARVINEN et al., 2000). Outros autores relatam que o uso de antiinflamatório não esteróide não teve influência na proliferação de células satélites no gastrocnêmio de rato previamente contundido,

o que sinaliza o não comprometimento da regeneração muscular (THORSSON et al., 1998).

O *laser* também é um tratamento utilizado nas clínicas fisioterapêuticas, o qual vem sendo cada vez mais estudado na tentativa de observar seu efeito no processo de regeneração na lesão muscular. Porém, estudo realizado com *laser* de As-Ga com doses de 3 e 10 J/cm<sup>2</sup> não foram eficientes para melhorar a regeneração do tibial anterior através da análise morfológica (OLIVEIRA; PARIZZOTO; SALVINI, 1999). Já o uso de *laser* He-Ne resultou em aumento da área e densidade mitocondrial da fibra do tibial anterior, sendo esses resultados dose-dependentes (AMARAL; PARIZZOTO; SALVINI, 2001). Estudo prévio, também utilizando o *laser* He-Ne em gastrocnêmio de rato, relata melhora da regeneração, evidenciada através da maior incidência de miotubos no grupo radiado quando comparado ao controle (WEISS; ORON, 1992).

A imobilização é um método de tratamento ainda muito usado após lesões musculares, levando a várias complicações depois de prolongado período, causando atrofia, perda da extensibilidade e força, além de novas recidivas de lesão muscular (LEHTO; JARVINEN, 1991; VENOJARVI et al., 2004). Este recurso também provoca aumento do tecido conjuntivo intramuscular (endomísio e perimísio) e decréscimo simultâneo da área muscular e densidade capilar (KANNUS et al., 1998).

No entanto, a imobilização temporária por curto período permite a formação do tecido de granulação, o que propicia ao músculo esquelético força tênsil apropriada e resistência às forças criadas pela contração muscular (JARVINEN et al., 2000). Portanto a imobilização é benéfica na fase precoce da regeneração muscular, devendo permanecer apenas nos primeiros dias após a lesão (JARVINEN; LEHTO, 1993).

A influência do exercício na regeneração muscular vem sendo amplamente estudada. Sabe-se que a mobilização provoca aumento no número de miotubos, rápido e intenso crescimento dos capilares, formação e orientação do tecido de cicatrização e ganho da força tênsil (LEHTO; JARVINEN, 1991; LEECH, 1997). Além disso, a força tênsil provida do exercício leva ao alinhamento dos miotubos, contração dos miofibroblastos no tecido de cicatrização e

direcionamento e crescimento das miofibras (LEECH, 1997). Após uma lesão, o alongamento muscular controlado e movimentos articulares melhoram, respectivamente, a orientação das fibras de colágeno e a atrofia causada com a imobilização (KANNUS et al., 1992).

Deste modo, a reabilitação por meio da mobilização, além de acelerar o processo regenerativo, direciona a um rápido e completo retorno aos exercícios e ao esporte (KANNUS et al., 2003).

No entanto, embora o tratamento por meio da mobilização venha se mostrando um método muito favorável e eficaz, ele é alvo de alguns estudos e discussões em relação ao tempo de início da mobilização.

Estudos mostram que a mobilização imediatamente após a lesão pode causar novas rupturas e fraqueza do tecido na área lesada, devendo ser evitada nos primeiros dias após a lesão (LEHTO; JARVINEN, 1991; JARVINEN; LEHTO, 1993).

Por outro lado, Gregory; Heckmann e Francis (1995) realizaram estudo para analisar o efeito da natação e da corrida imediatamente e após 72 horas da lesão e observaram diminuição do número de leucócitos, eritrócitos e fibras colágenas nos grupos mobilizados imediatamente após a lesão, o que indica melhor resposta à lesão com o exercício imediato.

## ***Considerações Finais***

A utilização dos recursos citados acima nas clínicas de fisioterapia tem como objetivo a diminuição de sinais e sintomas do quadro inflamatório, como dor e edema, melhora ou aceleração da regeneração. Embora muito comum o uso desses recursos, os estudos relacionados a eles são bastante controversos, devido, provavelmente, às diferentes variáveis utilizadas, assim como diferente tempo de início do tratamento, músculo utilizado ou maneiras distintas de produzir a lesão muscular.

Com base no exposto, é interessante enfatizar que independente do uso de alguns recursos fisioterapêuticos, a regeneração muscular, quando as condições são propícias para ela, irá ocorrer.

## Referências

- AMARAL, A.C.; PARIZOTTO, N.A.; SALVINI, T.A. Dose-dependency of low-energy HeNe laser effect in regeneration of skeletal muscle in mice. **Lasers Med Sci.** v. 16, p. 44-51, 2001.
- BALDWIN, K. M.; HADDAD, F. Skeletal Muscle Plasticity: Cellular and molecular responses to altered physical activity paradigms. **Am J Phys Med Rehabil.** v. 81, (Suppl), S40-S51, 2002.
- BASSAGLIA, Y.; GAUTRON, J. Fast and slow rat muscles degenerate and regenerate differently after whole crush injury. **J Muscle Res Cell Motil.**, v. 16, n. 4, p. 420-429, 1995.
- BODINE-FOWLER, S. Skeletal muscle regeneration after injury: an overview. **J Voice.** v. 8, n. 1, p. 53-62, 1994.
- CANTINI, M. Et al. Macrophages regulate proliferation and differentiation of satellite cells. **Biochem Biophys Res Commun.** v. 202, n. 3, p. 1688-1696, 1994.
- CARPENTER, S.; KARPATI, G. **Pathology of skeletal muscle.** New York: Churchill Livingstone, 1984.
- CARLSON, B.M.; FAULKNER, J.A. The regeneration of skeletal muscle fibers following injury: a review. **Med Sci Sports Exerc.**, v. 15, p. 187-198, 1983.
- CHARGÉ, S.B.P.; RUDNICKI, M.A. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. **Physiol Rev.**, v. 84, p. 209-238, 2004.
- CHEN, T.; HSIEH, S. S. Effects of a 7-days eccentric training period on muscle damage and inflammation. **Med Sci Sports Exerc.** v. 33, n. 10, p. 1732-1738, 2001.
- CLEARY, M. A. Et al. Temporal pattern of the repeated bout effect of eccentric exercise on delayed-onset muscle soreness. **J Athl Train.** v. 37, n. 1, p. 32-36, 2002.
- CURL, W.W. Et al. The effect of contusion and cryotherapy on skeletal muscle microcirculation. **J Sports Med Phys Fitness.** v. 37, n. 4, p. 279-286, 1997.
- ENGEL, A.G.; ARMSTRONG, C.F. **Myology.** 2. ed. New York: McGraw- Hill, 1994.
- FOLEY, J. M. Et al. Measurements of muscle damage and adaptation after eccentric exercise. **J Appl Physiol.** v. 87, n. 6, p. 2311-2318, 1999.
- FRIDÉN, J.; LIEBER R.L. Eccentric exercise-induced injuries to contractile and cytoskeletal muscle fiber components. **Acta Physiol Scand.** v.171, p. 321-326, 2001.
- GREGORY, T.M.; HECKMANN, R.A.; FRANCIS, R.S. The effect of exercise on the presence of leukocytes, erythrocytes and collagen fibers in skeletal muscle after contusion. **J Manipulative Physiol Ther.**, v. 18, n. 2, p. 72-78, 1995.
- GROUND, M.D. Phagocytosis of necrotic muscle in muscle isografts is influenced by the strain, age, and sex of host mice. **J Pathol.**, v. 153, p. 71-82, 1987.
- \_\_\_\_\_. Towards understanding skeletal muscle regeneration. **Path Res Pract.**, v. 187, p. 1-22, 1991.
- HARRIDGE, S. D. R. Ageing and local growth factors in muscle. **Scand J Med Sci Sports.** v. 13, p. 34-39, 2003.
- HILL, M.; WERNIG, A.; GOLDSPIK, G. Muscle satellite (stem) cell activation during local tissue injury and repair. **J Anat.**, v. 203, n.1, p. 89-99, 2003.
- JAKUBIEC-PUKA, A. Et al. Contents of myosin heavy chains in denervated slow and fast rat leg muscles. **Comp Biochem Physiol.** v. 122B, p. 355-362, 1999.
- JARVINEN, M.; LEHTO, M.Y.K. The effect of early mobilization and immobilization on the healing process following muscle injuries. **Sports Med.**, v. 15, p. 78-89, 1993.
- JARVINEN, T.A.H. Et al. Muscle strain injuries. **Curr Op Rheumatol**, v.12, p. 155-161, 2000.
- KAARIAINEN, M. Et al. Relation between myofibers and connective tissue during muscle injury repair. **Scand J Med Sci Sports.** v. 10, p. 332-337, 2000.
- KANNUS, P. Et al. Basic science and clinical studies coincide: active treatment approach is needed after a sports injury. **Scand J Med Sci Sports.**, v. 13, p. 150-154, 2003.
- \_\_\_\_\_. Free mobilization and low-to high-intensity exercise in immobilization-induced muscle atrophy. **J Appl Physiol.**, v. 81, n. 1, p. 1418-1421, 1998.

- \_\_\_\_\_ The effect of immobilization on myotendinous junction: an ultrastructural, histochemical and immunohistochemical study. **Acta Physiol Scand.** v. 144, n. 3, p. 387-394, 1992.
- KARNES, J.L.; BURTON, H.W. Continuous therapeutic ultrasound accelerates repair of contraction-induced skeletal muscle damage in rats. **Arch Phys Med Rehabil.** v. 83, p. 1-3, 2002.
- KAUHANEN, S. Et al. Satellite cell proliferation, reinnervation, and revascularization in human free microvascular muscle flaps. **J Surg Res.**, v. 115, n. 2, p. 191-199, 2003.
- LAPOINTE, B.M.; FRÉMONT, P.; CÔTÉ, C.H. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment duration and time of onset on recovery from exercise-induced muscle damage in rats. **Arch Phys Med Rehabil.**, v. 84, p. 651-655, 2003.
- LEECH, S.J. Review of muscle healing. **J Physiot.**, p. 15-18, 1997.
- LEFAUCHEUR, J.P.; SÉBILLE, A. The cellular events of injured muscle regeneration depend on the nature of the injury. **Neuromuscul Disord.**, v. 5, n. 6, p. 501-509, 1995.
- LEHTO, M.; JARVINEN, M.; NELIMARKKA, O. Scar formation after skeletal muscle injury. A histological and autoradiographical study in rats. **Arch Orthop Trauma Surg.**, v. 104, p. 366-370, 1986.
- LEHTO, M.U.K.; JARVINEN, M.J. Muscle injuries, their healing process and treatment. **Ann Chir Gynaecol.**, v. 80, n. 2, p. 102-108, 1991.
- MANFREDI T.G. Et al. Plasma creatine kinase activity and exercise-induced muscle damage in older men. **Med Sci Sports Exerc.** v. 23, n. 9, p. 1028-1034, 1991.
- MAURO, F.S. Satellite cells of skeletal muscle fibers. **J Biophys Biochem Cytol.**, v. 9, p. 493-495, 1961.
- MENETREY, J. Et al. Growth factors improve muscle healing in vivo. **J Bone Joint Surg.**, v. 82, n. 1, p. 131-137, 2000.
- MILES, M.P.; CLARKSON, P.M. Exercise-induced muscle pain, soreness, and cramps. **J Sports Med Phys Fitness.** v. 34, n. 3, p. 203-216, 1994.
- MINAMOTO, V. B.; SALVINI, T. F. O músculo como um órgão de secreção hormonal regulador pelo estímulo mecânico. **Rev Bras Fisioter.** v. 5, n. 2, p. 87-94, 2001.
- MINAMOTO, V. B.; GRAZZIANO C. R.; SALVINI, T. F. Effect of single and periodic contusion on the rat *soleus* muscle at different stages of regeneration. **Anat Rec.** v. 254, p. 281-287, 1999.
- MINAMOTO, V.B.; BUNHO, S.R.; SALVINI, T.F. Regenerated rat skeletal muscle after periodic contusions. **Braz J Med Biol Res.** v. 34, n.11, p. 1447-1452, 2001.
- NOSAKA, K.; NEWTON, M.; SACCO, P. Responses of elbow flexor muscles to electrically stimulated forced lengthening exercise. **Acta Physiol Scand.** v. 174, p. 137-145, 2002.
- OLIVEIRA, N.M.L.; PARIZZOTO, N.A.; SALVINI, T.F. GaAs (904-Nm) laser radiation does not affect muscle regeneration in mouse skeletal muscle. **Lasers Surg Med.** v. 25, p. 13-21, 1999.
- PADDON-JONES, D.; ABERNETHY, P.J. Acute adaptation to low volume eccentric exercise. **Med Sci Sports Exerc.** v. 33, n. 7, p. 1213-1219, 2001.
- PIZZA, F., et al., Muscle inflammatory cells after passive stretches, isometric contractions, and lengthening contractions. **J Appl Physiol.** v. 92, p. 1873-1878, 2002.
- RANTANEN, J. Et al. Effects of therapeutic ultrasound on the regeneration of skeletal myofibers after experimental muscle injury. **Am J Sports Med.** v. 27, n. 1, p. 54-59, 1999.
- ROBERTSON, T. Et al. The role of macrophages in skeletal muscle regeneration with particular reference to chemotaxis. **Exp Cell Res.** v. 207, n. 2, p. 321-331, 1993.
- SACCO, P. & JONES, D. A. The protective effect of damaging eccentric exercise against repeated bouts of exercise in the mouse tibialis anterior muscle. **Experimental Physiology.** v. 77, p. 757-760, 1992.
- SALVINI, T.F. Et al. The effect of cryotherapy and treadmill exercise on the mouse soleus muscle damage. **Rev. Bras. Fisiot.** v.2, n.2, p.77 - 86, 1997.
- SERRÃO, F.V. Et al. Functional changes of human quadriceps muscle injured by eccentric exercise. **Braz J Med Biol Res.** v. 36, n. 6, p. 781-786, 2003.

SVERZUT, A.C.M.; CHIMELLI, L. O papel das células satélites nas respostas adaptativas do tecido muscular esqueléticos. **Rev Fisioter Univ São Paulo**. v. 6, n. 2, p. 132-139, 1999.

THORSON, O. Et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory medication on satellite cell proliferation during muscle regeneration. **Am J Sports Med**. v. 26, n. 2, p. 172-176, 1998.

TIDBALL, J.G. Inflammatory cell response to acute muscle injury. **Med Sci Sports Exerc**. v. 27, n. 7, p. 1022-1032, 1995.

VENOJARVI, M. Recovery from immobilisation: responses of fast-twitch muscle fibres to spontaneous and intensive exercise in rat calf muscles. **Pathophys**. v. 11, p. 17-22, 2004.

VIERCK, J. Et al. Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise. **Cell Biol Int**. v. 24, n. 5, p. 263-272, 2000.

WEISS, N.; ORON, U. Enhancement of muscle regeneration in the rat gastrocnemius muscle by low energy laser irradiation. **Anat Embryol**. v. 186, n. 5, p. 497-503, 1992.

WILKIN, L.D. Et al. Influence of therapeutic ultrasound on skeletal muscle regeneration following blunt contusion. **Int J Sports Med**. v. 25, n. 1, p. 73-77, 2004.

YOUNG, S.R.; DYSON, M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. **Ultrasound in Med & Biol**. v. 16, n. 3, p. 261-269, 1990.

*Recebido em: 20/08/2004*  
*Aprovado em: 29/11/2004*