

Mecanismos de regeneração muscular estimulados pela terapia por ultrassom

Muscle regeneration mechanisms stimulated by ultrasound therapy

Mecanismos de regeneración muscular estimulados por terapia de ultrasonido

Recebido: 24/09/2021 | Revisado: 29/09/2021 | Aceito: 29/09/2021 | Publicado: 01/10/2021

Ayala Nathaly Gomes da Silva
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2995-197X>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: ayala.gomes@outlook.com.br

João Ricardhis Saturnino de Oliveira
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5024-8253>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: ricardhis@gmail.com

Álvaro Nobrega de Melo Madureira
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5664-7442>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: alvaronobrega1@gmail.com

Wildberg Alencar Lima
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9584-3961>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: wildbergalencar@gmail.com

Ana Paula Sant'Anna da Silva
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4189-5253>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: annapsantanna@hotmail.com

Vera Lucia de Menezes Lima
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2581-9218>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: lima.vera.ufpe@gmail.com

Resumo

Ultrassom terapêutico (UST) é utilizado por fisioterapeutas desde 1950 no tratamento de lesões osteomusculares. Suas ações são associadas principalmente ao aumento do metabolismo celular e promoção de angiogênese. No músculo, o ultrassom é amplamente utilizado em casos de lesão, porém pouco se sabe sobre os mecanismos associados, embora já seja comprovada ação analgésica, regenerativa e de reabilitação da força muscular. Assim, esta revisão integrativa objetivou listar os mecanismos pelos quais o UST atua sobre a regeneração muscular. Foram selecionados 27 estudos, dos quais todos foram realizados com roedores. Em músculos lesionados, o UST parece ativar a via da fosforilação de quinases 1 e 2 reguladas pela sinalização extracelular (ERK1/2) e proteína quinase 38 ativada por mitogene (MAPK p38), reduzindo resposta inflamatória e aumentando expressão de fatores miogênicos. Esses fatores ativam a diferenciação de células satélites musculares. A proliferação de células musculares se traduz em maior número de miofibrilas, ou seja, maior número de unidades contráteis. Assim, o UST pode auxiliar na reabilitação muscular, por promover respostas no metabolismo celular e favorecer a diferenciação de células satélites, com posterior formação de novas fibras.

Palavras-chave: Ultrassom; Músculo esquelético; Células musculares; Lesão muscular.

Abstract

Therapeutic ultrasound (UST) has been used by physiotherapists since 1950 in the treatment of musculoskeletal injuries. Its actions are mainly associated with increased cell metabolism and promotion of angiogenesis. In muscle, ultrasound is widely used in cases of injury, but little is known about the mechanisms in which it acts, although analgesy, regeneration and muscle strength rehabilitation have already been proven. Thus, this integrative review aimed to list the mechanisms by which the UST acts on muscle regeneration. Twenty-seven studies were selected, all of which were carried out with rodents. In injured muscles, UST seems to activate the phosphorylation pathway of kinases 1 and 2 regulated by extracellular signaling (ERK1/2) and mitogen-activated protein kinase 38 (MAPK p38), reducing the inflammatory response and increasing the expression of myogenic factors. These factors activate the differentiation of muscle satellite cells. The proliferation of muscle cells translates into a greater number of myofibrils, that is, a greater number of contractile units. Thus, the UST can help in muscle rehabilitation, by promoting responses in cell metabolism and favoring the differentiation of satellite cells, with subsequent formation of new fibers.

Keywords: Ultrasound; Skeletal muscle; Muscle cells; Muscle injury.

Resumen

El ultrasonido terapéutico (UST) ha sido utilizado por fisioterapeutas desde 1950 en el tratamiento de lesiones musculoesqueléticas. Sus acciones se asocian principalmente con el aumento del metabolismo celular y la promoción de la angiogénesis. En el músculo, el ultrasonido es muy utilizado en casos de lesión, pero se conoce poco sobre los mecanismos asociados, aunque ya se ha comprobado la acción analgésica, regenerativa y rehabilitadora de la fuerza muscular. Por lo tanto, esta revisión integradora tuvo como objetivo enumerar los mecanismos por los cuales el UST actúa sobre la regeneración muscular. Se seleccionaron veintisiete estudios, todos los cuales se llevaron a cabo con roedores. En los músculos lesionados, el UST parece activar la vía de fosforilación de las quinasas 1 y 2 reguladas por la señalización extracelular (ERK1 / 2) y la proteína quinasa 38 activada por mitógenos (MAPK p38), reduciendo la respuesta inflamatoria y aumentando la expresión de factores miogénicos. Estos factores activan la diferenciación de las células satélite musculares. La proliferación de células musculares se traduce en un mayor número de miofibrillas, es decir, un mayor número de unidades contráctiles. Así, la UST puede ayudar en la rehabilitación muscular, promoviendo respuestas en el metabolismo celular y favoreciendo la diferenciación de las células satélite, con la posterior formación de nuevas fibras.

Palabras clave: Ultrasonido; Músculo esquelético; Células musculares; Lesión muscular.

1. Introdução

O ultrassom dá-se pela utilização de ondas sonoras em frequências superiores a 20000Hz (Borges, 2006). Embora descobertas em 1880, apenas um século depois foi iniciado seu uso no tratamento de tecidos biológicos. A formação das vibrações ocorre pelo fenômeno piezolétrico, em que estimulação eletromagnética pode gerar vibrações em algumas substâncias. Nos sistemas biológicos, as ondas ultrassônicas podem se propagar de acordo com o tipo de tecido, largura da área e frequência de emissão (Agne, 2006). Por isso, fisioterapeutas iniciaram a utilização desse recurso em diversos tipos de lesões e tecidos, no intuito de regenerar áreas lesionadas e reabilitar os indivíduos (Wells, 1977; Miller, *et al.*, 2012; Van der Windt, *et al.*, 1999).

Frequências do UST na fisioterapia variam entre 1MHz a 3MHz e definem a profundidade alcançada por suas ondas. UST de 1MHz tem profundidade média de 2-5 cm, enquanto 3MHz alcança profundidade de 1-2 cm (Draper, *et al.*, 1995). Logo, a frequência escolhida dependerá do tipo de tecido que se deseja tratar. A amplitude da onda ultrassônica é definida pela intensidade que varia entre 0,1 a 3 W/cm² nos aparelhos. Quanto ao regime de pulsos de onda, o UST pode ser classificado como contínuo, quando as emissões de onda não têm intervalo, ou pulsado, emissões com intervalos que podem variar entre 10%, 20% e 50% do tempo entre um feixe de onda e outro. (Borges, 2006). Outro parâmetro importante na terapia é tempo de aplicação, definido pela razão entre a área de tratamento e a área do cabeçote, uma vez que a área do cabeçote define a área de radiação efetiva (ERA). (Agne, 2006).

UST na fisioterapia se explica pelos seus efeitos térmicos e mecânicos (Terhaar, 1999). O efeito mecânico se dá pela movimentação de células e fluidos biológicos como resposta às oscilações do feixe de ondas ultrassônicas, estes podem aumentar a permeabilidade das membranas celulares, otimizando metabolismo local, estimula a atividade celular, estimulando a síntese de proteínas celulares, bem como a reorganização e regeneração celular (Dyson, 1982; Speed, 2001). Uma vez gerado movimentação celular, haverá atrito e, conseqüentemente, um efeito térmico. Além disso, toda essa energia fornecida ao corpo é dissipada em forma de calor. As respostas térmicas ao UST incluem aumento de fluxo sanguíneo, melhora do retorno venoso e linfático, angiogênese, redução do espasmo muscular, extensibilidade das fibras colágenas, e resposta pró-inflamatória e analgésica (Duringan, *et al.*, 2006). O UST contínuo (USTC) tem efeito térmico como predominante, já o ultrassom terapêutico pulsado (USTP) tem predominância do efeito mecânico, reduzindo possíveis danos térmicos aos tecidos. (Kitchen, 2003; Agne, 2006).

Assim, o UST tem como indicações na fisioterapia o tratamento de inflamações agudas e crônicas articulares e do tecido muscular e tendões, melhorando dor, inflamação e edema, permitindo melhor alongamento e mobilização desses tecidos (Speed, 2001; Duringan, *et al.*, 2006). Outra indicação é o tratamento de lesões de continuidade, uma vez que o UST promove

aumento do metabolismo celular e angiogênese, com consequente regeneração e proliferação celular de músculos, ossos e feridas (Mendonça, *et al.*, 2006; Chung, *et al.*, 2011; Iwanabe, *et al.*, 2016).

Em reparo de tecidos musculares, estudos comprovam que o UST estaria envolvido não apenas no tratamento do edema, inflamação, cicatrização e regeneração, mas também no recrutamento da miofibrilas, aumentando a área de secção transversa, que será traduzida em melhora da capacidade contrátil do músculo e, portanto, da força e da função (Chan, *et al.*, 2010; Chongsatientam & Yimlamai, 2016). Considerando os efeitos do UST no tratamento de lesões musculares e como essa aplicação pode ser utilizada na reabilitação de força, este estudo objetiva revisar dados bibliográficos sobre essa indicação na prática clínica da fisioterapia.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada de acordo com os princípios éticos e metodológicos reportados por Estrela (2018), sobre os principais achados na literatura sobre os mecanismos pelos quais o UST promove regeneração muscular. Para tanto, foi realizada busca ativa de artigos, no período de 04 de dezembro de 2020 a 30 de agosto de 2021, nas fontes de informação ScienceDirect, Lilacs, PubMed, Scielo e Medline com descritores em saúde disponíveis no portal de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A seleção dos descritores foi norteada por sua proximidade ao objeto em questão, designando as palavras-chave “ultrassom”, “terapia por ultrassom”, “reabilitação”, “músculo esquelético”, “células musculares”, “lesão muscular”, “sinalização”, “vias moleculares”, “mecanismos”. As palavras-chave foram utilizadas durante a busca no idioma português e inglês, “*ultrasound*”, “*ultrasound therapy*”, “*rehabilitation*”, “*skeletal muscle*”, “*muscle cells*”, “*muscle injury*”, “*signaling*”, “*molecular pathways*”, “*mechanisms*”. O cruzamento das palavras-chave através de operadores booleanos “*and*” e “*or*” também foi utilizado, para garantir melhor delineamento (dois a três palavras foram agrupadas com AND e todos os relacionados a músculo foram associados pelo OR).

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos originais, com proposta de intervenção, que avaliassem benefícios do UST no músculo esquelético. Os critérios de exclusão foram estudos experimentais que avaliavam efeitos do ultrassom como diagnóstico, que não eram objeto desta revisão (175 artigos), e outras revisões de literatura (21 estudos) também foram excluídas. Não houve delimitação temporal de artigos, com o propósito de evidenciar as publicações mais específicas sobre a temática abordada, que parece ainda ser pouco abordada.

Dadas associações dos descritores nas bases de dados, foram encontrados 223 artigos, após a leitura do título e resumo, foram selecionadas apenas aqueles artigos que passaram pelo crivo dos critérios de inclusão e exclusão deste estudo e, ao final, contemplou-se um número total de 27 artigos científicos para compor a amostra deste estudo. Destes 17 estavam em língua inglesa e 10 em língua portuguesa.

3. Resultados e Discussão

De acordo com os mecanismos de busca, foram selecionados 27 artigos. A Tabela 1 exprime os principais dados de todos os artigos selecionados. Como pode se ver, estudos sobre os benefícios musculares da UST já são realizados há mais de 2 décadas, no entanto, não foram encontrados estudos que avaliassem esses benefícios em seres humano.

Tabela 1: Estudos sobre o uso do UST na regeneração muscular.

AUTOR/ANO	MÉTODO	PROTOCOLO UST	AVALIAÇÃO	RESULTADOS
Menezes, 1997	Lesão por pinçamento em reto de quadríceps de coelhos bilateralmente.	USTP; F=1MHz; i=0,5W/cm ² , W= 20%; t=5min/dia/10 dias. Início do protocolo 3 dias após lesão. Aplicação foi unilateral em cada animal.	Ensaio mecânico de tração.	- Os músculos tratados apresentaram maior capacidade de deformação máxima, de deformação no limite de proporcionalidade, de carga aplicada no limite de proporcionalidade e de resiliência.
Gouvêa, <i>et al.</i> , 1998	Lesão incisiva transversal do tibial anterior D de ratos. Animais divididos em grupos: G1, controle não tratado; G2, tratados com UST e G3, simulação do tratamento com UST.	USTP; F=1MHz; i=0,5W/cm ² , W= 20%; t=5min, por 3, 5, 10, 15 dias. Início do protocolo 24h após lesão.	Análise histológica.	Animais tratados com USTP apresentaram poucas fibras necróticas e neutrófilos, reduzido número de macrófagos, grande número de vasos, e fibroblastos, ou seja, um padrão histológico compatível com regeneração e pouco reparo tecidual.
Rantanen, <i>et al.</i> , 1999	Ruptura transversal do gastrocnêmio de ratos por lesão contusa por martelo. Animais divididos em grupos: controle 1 (não tratado e não lesionado); controle 2 (tratado e não lesionado); US1 (USTP 6h após lesão); US3 (USTP 3 dias após lesão).	USTP; F=3MHz; i=1,5W/cm ² , W= 20%; t=6min, 2 dias sim, 1 não, por até 10 dias.	Análise histológica, imunohistoquímica e cintilografia do gastrocnêmio.	- Aumento da proliferação de células satélites, mas sem aumento na produção de miotubos nos grupos US1 e US3; - US1 teve uma maior taxa de proliferação celular em relação aos grupos controles do que US3 e controles.
Bassoli, 2001	Lesão perpendicular com bisturi das fibras do músculo glúteo maior bilateralmente de ratos. Animais divididos em 3 grupos tratados com USTP por 3, 6 ou 10 dias apenas à D. Músculo E era controle.	USTP; F=1,5MHz; i=16mW/cm ² , W= 20%; t=10min, por 3, 6 ou 10 dias de acordo com o respectivo grupo de tratamento. Início do protocolo 24h após lesão.	Análise histopatológica.	- USTP 3 dias: Diminuição de células inflamatórias e neoformação vascular; - USTP 6 dias: Formação fibroblastos; - USTP 10 dias: Neoformação vascular e agregação de mioblastos em colunas com formação das miofibrilas. - Glúteo maior E (controle): célula inflamatórias e área de necrose mesmo após 10 dias de lesão.
Karnes e Burton, 2002	Lesão dos músculos extensores longos dos dedos de ratos por contrações excêntricas repetidas. Animais divididos em 5 grupos: controle não lesionado, controle lesionado não tratado, 3 grupos experimentais tratados com UST por 3, 5, 7 dias.	USTC; F=1MHz; i=0,5W/cm ² , t=5 min/dia por 3, 5 e 7 dias respectivamente ao grupo experimental. Início do protocolo imediatamente após lesão.	Mensuração da força através da P ₀ por estimulação elétrica.	- P ₀ dos grupos controle lesionados, tratados com USTC por 3 e 5 dias foi menor do que o grupo controle não lesionado; - P ₀ do grupo tratado com USTC por 7 dias foi maior do que o grupo controle lesionado e não tratado, e não diferia do grupo controle não lesionado.

Faganello, 2003	Lesão incisiva no músculo tibial anterior traseiro D de ratos. 6 grupos: A e B lesionados e tratados; C e D, não lesionado e tratados; E, lesionado sem tratamento; e F, não lesionado e não tratado.	USTC; F=1MHz, t=1min/dia; i=0,2W/cm ² (A e C) e i=0,4W/cm ² (B e D). Início do protocolo 24h após lesão. Período de tratamento: 1, 3, 7, 14 dias.	Análise histológica	<ul style="list-style-type: none"> - Maior fagocitose de fibras lesionados nos grupos A e B desde a primeira sessão em comparação ao grupo E; - Maior ativação de células-satélites e surgimento de fibroblastos e miofibroblastos, a partir do 3º dia nos grupos A e B, mais evidente no grupo B; - Formação precoce de miotubos a partir do 7º dia nos grupos A e B; - Angiogênese nos grupos A, B, C e D, maior grupos A e B, a partir do 7º dia; - Área de regeneração muscular intensa e grande concentração de fibroblastos no 14º dia de lesão nos grupos A e B.
Wilkin, et al., 2004	Lesão contusiva por impacto nos músculos gastrocnêmios bilaterais de ratos.	USTP em gastrocnêmio D; F=3,3MHz; i=1,0W/cm ² ; W=20%, t=5min/dia por 7 dias; Início do protocolo 6h após lesão.	Pesagem e avaliação histológicas dos gastrocnêmios bilaterais nos dias 1,3, 5,7, 14, 21, 28 e 40 após lesão.	Não houve diferenças na massa muscular, concentração de proteína total ou área da seção transversal da fibra entre os músculos gastrocnêmios direito (experimental) e esquerdo (controle) em qualquer momento pós-lesão examinado.
Markert, et al., 2005	Lesão contusiva em gastrocnêmios bilateral de ratos. Animais lesionados divididos em 4 grupos: sem intervenção (NoEx e NoUs), apenas exercício (Ex e NoUs), apenas USTC (NoEx e US); e exercício +USTC (Ex e Us).	<ul style="list-style-type: none"> - USTC no músculo gastrocnêmio D; F=3MHz; i=0,1W/cm²; t= 5min/dia por 4 dias - Exercício de caminhada em esteira, V=14m/min, por 20min por 4 dias. Início do protocolo 24h após lesão.	Análise histológica e mensuração de peso e massa dos músculos gastrocnêmios.	- Não houve diferença significativa entre os grupos para nenhum dos biomarcadores analisados.
Matheus, et al., 2008	Lesão contusiva por peso em gastrocnêmio D. Animais divididos em 4 grupos: C, controle não lesionado e não tratado; L, lesão muscular sem tratamento, LT1, lesão muscular tratada com UST de frequência 1MHz (0,5W/cm ²); e LT3, lesão muscular tratada com UST de frequência 3MHz (0,5W/cm ²).	<ul style="list-style-type: none"> - LT1: USTP, F=1MHz; i=0,5W/cm²; W=20%, t=5min/dia por 6 dias; - LT3: USTP; F=3MHz; i=0,5W/cm²; W=20%, t=5min/dia por 6 dias. Início do protocolo 24h após lesão.	Ensaio mecânico de tração.	<p>Alongamento no limite máximo: C=LT1=LT3>L</p> <p>Carga no limite máximo: L<C, LT1, LT3 C>LT3 C=LT1 e LT1=LT3</p> <p>Rigidez: C=LT1=LT3>L</p> <p>*relações de acordo com diferenças significativas.</p>
Okita, et al., 2009	Imobilização bilateral da articulação do tornozelo de ratos em flexão plantar completa por 4 semanas. 1 grupo controle, 3 grupos experimentais: sem tratamento, imobilizado com tratamento com UST simulado e	USTC em tríceps sural: F=1MHz; i=1W/cm ² ; t=15min/dia, 6 dias/semana durante as 4 semanas de imobilização.	<ul style="list-style-type: none"> - Análise de ADM com goníometro; - Análise histológica de sóleo D; - Análise morfométrica. 	<ul style="list-style-type: none"> - ADM em dorsiflexão de todos os grupos experimentais foi menor do que no grupo controle, no entanto, o grupo tratado com UST teve maior ADM em comparação aos outros grupos experimentais; - Arranjo de fibrila de colágeno no endomísio dos grupos controle e UST foi longitudinal ao eixo das fibras musculares, enquanto no grupo imobilização e com tratamento

Chan, <i>et al.</i> , 2010	<p>imobilizado tratado com UST.</p> <p>- <i>In vitro</i>: Aplicação de USTP em culturas de células NIH C2C12. 4 grupos: controle com tratamento simulado e experimental submetido a USTP 4, 6, 8 dias;</p> <p>- <i>In vivo</i>: Laceração de 50% da área transversa e 100% da espessura do músculo gastrocnêmio E de camundongos. 6 grupos de 8 animais: controle não lesionado, controle lesionado com tratamento simulado, e experimentais tratados com USTP por 7, 14, 21 e 28 dias.</p>	<p>USTP: $F=1,5\text{MHz}$; $i=30\text{mW/cm}^2$; $W=20\%$</p> <p><i>In vitro</i>: $t=20\text{min/dia}$ por 4, 6 e 8 dias;</p> <p>Início do protocolo <i>in vivo</i> 24h após lesão.</p> <p><i>In vivo</i>: $t=20\text{min/dia}$ por 7, 14, 21, 28 dias.</p>	<p>- Análise histológica e Western blot;</p> <p>- Avaliação da força dos gastrocnêmios em contrações isométricas e tetânicas após estímulos elétricos medidas por transdutores de força e extensômetro analisados por computador.</p>	<p>simulado esse arranjo foi circunferencial.</p> <p>- <i>In vitro</i>: Maior taxa de crescimento e proliferação de mioblastos NIH C2C12 nos grupos tratados por 6 e 8 dias; aumentos nas proteínas miogenina e actina em todas as células experimentais, sendo mais significativo nos grupos tratados por 6 e 8 dias;</p> <p>- <i>In vivo</i>: Aumento de miofibras em regeneração em todos os grupos experimentais em comparação ao controle lesionado, sendo mais significativo nos grupos tratados por 14, 21 e 28 dias; aumento de força muscular significativa nos grupos tratados por 14, 21 e 28 dias em comparação ao controle lesionado; sem diferença significativa na força do músculo controle não lesionado e tratado por 28 dias com USTP.</p>
Piedade, 2010	<p>Lesão lacerativa de gastrocnêmio medial D de ratos. Grupo controle (GC), lesionado e sem tratamento; e grupo lesionado e tratado com UST (GT).</p>	<p>USTP: $F=1\text{MHz}$; $i=0,57\text{W/cm}^2$; $W=50\%$; $t=5\text{min/dia}$ por 4, 7, 14 e 24 dias.</p>	<p>Análise histológica, morfométrica e teste de tensão.</p>	<p>- Diminuição progressiva dos volumes absolutos da lesão (V_L) e das zonas central e de regeneração (V_{ZC} e V_{ZR}) tanto nos GT como nos GC;</p> <p>- Diminuição do V_L no GT em todos os dias experimentais, sendo que V_{ZC} teve uma diminuição significativa aos 4 e 7 dias e o V_{ZR} aos 14 dias pós-lesão;</p> <p>- A fração de volume de vasos sanguíneos e a fração de superfície de vasos sanguíneos foi maior nos GT aos 4 e 7 dias pós-lesão em comparação ao controle nos mesmos dias;</p> <p>- Aumento significativo na fração de volume de fibras de colágeno na lesão nos GT aos 4,7 e 14 dias pós-lesão;</p> <p>- Aumento significativo na tensão máxima e na rigidez nos GT aos 4 e 24 dias.</p>
Rocha, 2010	<p>Exposição cirúrgica do tibial anterior D de ratos seguida ou não de criolesão. 4 grupos: controle, sem procedimentos; sham, apenas procedimento cirúrgico; criolesionado, cirurgia+criolesão; US, cirurgia+criolesão+UST</p>	<p>USTP: $F=1\text{MHz}$; $i=0,8\text{W/cm}^2$; $W=20\%$; $t=1\text{min/dia}$ por 1, 7, 14 e 21 dias.</p>	<p>Análise histológica, extração de RNA total, síntese de cDNA e PCR.</p>	<p>- O grupo US apresentou redução da inflamação no 1º dia lesão, porém nas demais fases não houve diferença em comparação com outros grupos lesionados;</p> <p>- Não houve alteração na expressão de mRNA de MyoD no grupo US em relação aos demais grupos para nenhum período de tempo analisado.</p>
Artifon, <i>et al.</i> , 2012	<p>Imobilização em flexão plantar máxima do membro posterior direito de ratos por 15 dias. 4 grupos de 7 animais: grupo</p>	<p>- Alongamento: Flexão dorsal máxima manual do tornozelo até o limite de tensão tecidual em 3 séries de 30 s por 10 dias;</p> <p>- USTC na região do sóleo:</p>	<p>Análise histológica do músculo sóleo bilateral para análise intragrupo e intergrupo.</p>	<p>- Apenas o GAUS 0,5 obteve recuperação no comprimento muscular;</p> <p>- Os GAUS 1,0 e 0,5 obtiveram recuperação da quantidade de sarcômeros em série;</p>

	<p>submetido apenas a alongamento (GA); experimentais tratados com alongamento posterior a aplicação de USTC com $i=1,0W/cm^2$, $0,5W/cm^2$, $0,2W/cm^2$ (GAUS 1,0; GAUS 0,5 e GAUS 0,2, respectivamente).</p>	<p>$F=1,0MHz$; $i=1,0W/cm^2$, $0,5W/cm^2$, $0,2W/cm^2$, de acordo com o grupo experimental; $t=3$ min/dia por 10 dias.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Todos os grupos obtiveram recuperação do tamanho muscular. - Não houve diferenças intergrupos.
<p>Pertille, <i>et al.</i>, 2012</p>	<p>Lesão contusiva de tibial anterior D de ratos. 5 grupos: Controle (CT), sem lesão e intervenção; Lesão (LE), com lesão e sem tratamento; Ultrassom (US), com lesão e tratamento com UST; Laser (LA), com lesão tratado com laser de baixa intensidade; Laser+ultrassom (LA+US), com lesão que receberam ambas as terapias.</p>	<p>USTP: $F=1MHz$; $i=0,4W/cm^2$; $W=20\%$; $t=5min/dia$ por 7 ou 21 dias</p> <p>Laser: diodo arseneto de Gálio e Alumínio, emissão contínua, comprimento de onda: $830nm$; potência: $30mW$; densidade de energia $4 J/cm^2$, técnica pontual em 2 pontos, $16 s/cada$.</p> <p>Início dos protocolos 24h após lesão.</p>	<p>Análise histológica e Immunoblotting.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Todos os grupos lesionados tinham semelhanças histológicas até o 7º dia; - Os grupos LA e LA+US apresentaram sinais de regeneração avançados em relação ao LE em 21 dias; - O grupo US não apresentou diferença significativa na regeneração muscular em comparação ao grupo LE mesmo após 21 dias; - Não houve diferenças quanto a área de secção transversa entre os grupos; - O conteúdo de MyoD foi reduzido nos grupos LE 21 e US 7 em relação ao CT; - O conteúdo de miogenina exibiu aumento no LE 21 em comparação ao CT - O conteúdo de TGF-β1 dos grupos LE 21 e LA+US 7 exibiu aumento em relação ao grupo CT.
<p>Sakamoto <i>et al.</i>, 2012</p>	<p>Atrofia por desuso em ratos por imobilização bilateral da articulação do tornozelo em flexão plantar. Grupos: controle, sem imobilização; US simulado, imobilizado+UST simulado; US, imobilizado tratado com UST.</p>	<p>USTC em tríceps sural:</p> <p>$F=1MHz$; $i=1W/cm^2$; $t=15min/dia$, 5 dias/semana durante as 2 semanas de imobilização</p>	<p>Análise histológica, eletroforese e Western blot.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Os diâmetros médios das fibras musculares do tipo IIa e IIb diminuíram significativamente no grupos US simulado e US em relação ao grupo controle; - Os diâmetros das fibras musculares de todos os tipos de fibras foram marcadamente maiores no grupo US do que no grupo US simulado; - O conteúdo HSP70 do grupo dos US aumentou significativamente em comparação com o grupo US simulado; - Os níveis de fator de crescimento de fibroblasto básico foram maiores no grupo US em relação aos grupos controle e US simulado.
<p>Saturnino-Oliveira <i>et al.</i>, 2012</p>	<p>Lesão do músculo extensor longo dos dedos D de camundongos por injeção de veneno bruto de jararacuçu. Animais divididos em 4 grupos: lesionado não tratado; não lesionado tratado apenas com PAV; lesionado tratado apenas com USTP;</p>	<p>- USTP: $F=3,0MHz$; $i=0,3W/cm^2$; $W=20\%$; $t=1min/dia$, por 1, 3, 7 e 28 dias; protocolo iniciado 5 minutos ou 1h após lesão;</p> <p>- PAV: uma injeção intravenosa de $1,0 ml/kg$ 15 minutos após a injeção de veneno.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Conteúdo de CK e atividade nototóxica; - Análise histológica; - Atividade edematogênica; - Contagem de leucócitos; - Avaliação motora(rotarod); - SDS-PAGE. <ul style="list-style-type: none"> - Grupo USTP+PAV evidenciou perfil de células musculares normais 3 dias após lesão e o grupo USTP mostrava organização celular, enquanto o grupo lesionado não tratado mostrou células em necrose; - Grupo USTP+PAV teve menor impacto na atividade motora funcional entre o 1º e 3º dias após lesão em comparação aos outros grupos lesionados; - USTP reduziu edema induzido pelo

<p>Montalti <i>et al.</i>, 2013</p>	<p>lesionado tratado com USTP+PAV.</p> <p>Criolesão de tibia anterior bilateral de ratos. Grupos: controle com lesão sem intervenção (GC) e lesionado tratado com UST (GT), subdivididos em 2 subgrupos cada, sacrificados em 7 dias ou em 13 dias.</p> <p>- USTP: F=1,5MHz; i=30mW/cm²; W=25%; t=20min/dia; protocolo iniciado 24h após lesão e repetidos a cada 48h por 3 ou 6 sessões de acordo com o subgrupo.</p>	<p>veneno quando aplicado até 5 minutos após veneno, melhorando função muscular.</p> <p>- Zonas inflamatórias com degeneração de miofibrilas nos grupos GC e GT, no entanto, o GT apresentou maior infiltrado inflamatório e tecido de granulação nos subgrupos sacrificados no 7^o dia;</p> <p>- Nos subgrupos sacrificados no 13^o dia ambos, GC e GT, apresentavam tecidos de granulação, sendo mais organizado no GT;</p> <p>- O GT apresentou maior quantidade de fibras de colágeno no 7^o dia, sem diferença com o GC no 13^o dia;</p> <p>- Maior expressão de COX2 no grupo GT no 7^o dia e 13^o dia.</p>
<p>Nagata, <i>et al.</i>, 2013</p>	<p>- <i>In vitro</i>: Aplicação de USTP em culturas de células C2C12 após estimulação por TNF-α ou IL-1β. 2 grupos: controle com tratamento simulado e experimental submetido a USTP;</p> <p>- <i>In vivo</i>: Lesão por cadiotoxina do tibial anterior bilateral, sendo o tibial anterior D experimental e E controle com tratamento simulado.</p> <p>- USTP <i>in vitro</i>: F=3,0MHz; i=30mW/cm²; W=25%; t=15min em aplicação única, protocolo iniciado 3h após estimulação;</p> <p>- USTP <i>in vivo</i>: F=1,0MHz; i=150mW/cm²; W=25%; t=15min/dia por 1, 3, 5, 7 dias, protocolo iniciado 24h após lesão.</p>	<p>Análise histológica e imunohistoquímica.</p> <p>- Isolamento de RNA e PCR;</p> <p>- Western blot;</p> <p>- Análise histológica;</p> <p>- Imunofluorescência</p> <p>- <i>In vitro</i>: regulação negativa da expressão de mRNA de COX-2 e superregulação da expressão de mRNA de miogenina de células C2C12 no grupo experimental;</p> <p>- <i>In vivo</i>: Nos músculos tratados com USTP houve redução de células inflamatórias a partir do 5^o dia, maior tamanho das miofibrilas a partir do 7^o dia, maior expressão de mRNA da miogenina entre o 3^o e 5^o dias, aumento da síntese de miogenina e miosina em 5 dias, aumento do número de células positivas Pax7 em 5 dias.</p>
<p>Matsumoto, <i>et al.</i>, 2014</p>	<p>Atrofia muscular por imobilização gessada da articulação do tornozelo bilateral em flexão plantar completa, com músculo gastrocnêmio em posição encurtada por 4 semanas. 4 grupos: controle, imobilizado apenas (Im), imobilizado com tratamento simulado (US simulado), imobilizado com tratamento por USTP (US).</p> <p>-USTP em gastrocnêmio D: F=1,0MHz; i=1W/cm²; W=20%; t=15min/6 dias/semana/4 semanas</p> <p>Protocolo concomitante à imobilização.</p>	<p>- Medição de temperatura central e muscular;</p> <p>- Análise histológica, histoquímica e imunohistoquímica;</p> <p>- Ensaio de imunoabsorção enzimática.</p> <p>- Sem alteração de temperatura no grupo US;</p> <p>- Maior diâmetro de todos os tipos de fibras musculares no grupo US;</p> <p>- Maior número de núcleos positivos para BrdU no músculo no grupo US.</p>
<p>Barbosa <i>et al.</i>, 2014</p>	<p>Criolesão transversal em gastrocnêmio D de ratos. 3 grupos: controle sem lesão (GC), lesionado sem tratamento (GL), lesionado com tratamento com</p> <p>- USTP em gastrocnêmio D: F=1,0MHz; i=0,5W/cm²; W=50%; t=4min/7 dias, protocolo iniciado 24h após lesão.</p>	<p>- Ensaio mecânico de tração do músculo gastrocnêmio D.</p> <p>- O GLUST obteve os maiores valores de carga suportada no limite elástico e na fase plástica em comparação aos grupos GC e GL;</p> <p>- O GLUST apresentou maior capacidade de absorver energia na fase elástica em relação aos grupos (GC e GL).</p>

USTP(GLUST)

Chongsatientame Yimlamai, 2016	<p>Lesão por contusão do músculo gastrocnêmio D em camundongos. 3 grupos: controle não lesionados; lesionado com tratamento simulado; e lesionado tratado com USTP, subdividido pelo tempo de intervenção de 3, 7 e 14 dias (LIPUS 3, LIPUS 7 e LIPUS 14)</p>	<p>-USTP em gastrocnêmio D: $F=1,0\text{MHz}$; $i=0,3\text{W/cm}^2$; $W=20\%$; $t=5\text{min/dia}$ por 3,7, 14 dias. Início do protocolo 24h após lesão.</p>	<p>- Avaliação de força muscular contrátil isométrica e tetânica por estimulação elétrica através de transdutor e interpretação por software. - Pesagem, avaliação histológica e imunohistoquímicas de gastrocnêmios.</p>	<p>- Redução de 50% da força isométrica nos grupos lesionados em comparação ao controle no 3º dia de lesão; e redução de 18% e 21% da força tetânica no grupo lesionado com tratamento simulado e lesionados tratado com USTP, respectivamente; - Recuperação de força isométrica e tetânica para os grupos lesionados tratados com USTP a partir do 7º dia, com recuperação total no 14º dia de lesão; - Limitação da infiltração de células inflamatórias no grupo tratado com USTP até o 3º dia; - Maior número de fibras musculares maduras, centronucleadas e diminuição do espaço extracelular no grupo tratado a partir do 7º dia, com aumento da área de secção transversa muscular com distribuição e tamanho das fibras musculares dos grupos experimentais semelhantes ao grupo controle.</p>
Koike <i>et al.</i> , 2016	<p>Lesão por impacto em gastrocnêmio D de ratos. Animais divididos em 5 grupos: LA, lesionado e sem tratamento por 2 dias; L, lesionado sem tratamento por 7 dias; CR, lesionado tratado com crioterapia; TU, lesionado tratado com UST; CRTU, lesionado tratado com crioterapia+UST.</p>	<p>- Crioterapia: 20 minutos, imediatamente, 24h e 48h após protocolo de lesão nos grupos CR e CRTU; - USTP em gastrocnêmio D: $F=1,0\text{MHz}$; $i=0,5\text{W/cm}^2$; $W=?$; $t=5\text{min/dia}$ por 7 dias nos grupos TU e CRTU. No grupo CRTU a crioterapia foi realizada antes do USTP.</p>	<p>-Pesagem corporal e dos músculos gastrocnêmios D e E; - Análise histológica de gastrocnêmios D.</p>	<p>- Não houve diferença significativa do peso muscular entre grupos; - Intragrupo houve diferença significativa do peso muscular para os intragrupos para LA e L; - Diâmetro das fibras musculares: $LA > L$, CR, TU e $CRTU$; $L > CR$; $TU > CRTU$; $CR > TU$ e $CRTU$; $TU > CRTU$; - Fração de colágeno: $CRTU < LA$ e CR.</p>
Tang <i>et al.</i> , 2017a	<p>- DM1 induzido por injeção intraperitoneal de estreptozotocina; - 4 grupos: controle não diabético (NC), controle diabético com tratamento simulado (DC), diabético tratado com insulina (DI), diabético tratados com USTP (DL).</p>	<p>- DI: Injeção subcutânea de insulina, 6–8 U/dia, das 8h às 10h e às 21h; - USTP em panturrilhas $F=1\text{MHz}$; $i=30\text{mW/cm}^2$; $W=?$; $t=20\text{min/dia}$/ 6 dias durante/6 semanas.</p>	<p>-Pesagem dos músculos gastrocnêmios, quadríceps e sóleo; - Análise histológica dos gastrocnêmios; - Western Blot; - PCR; - Teste de preensão das patas dianteiras.</p>	<p>- Peso muscular: $NC > DI = DL > DC$, nos 3 músculos analisados - Força de preensão: Antes das terapias: $NC > DI = DL = DC$ Após terapias: $NC > DI = DL > DC$ - Área de secção transversal do gastrocnêmio: $NC > DC$; $DI > DL > DC$</p>
Tang <i>et al.</i> , 2017b	<p>Camundongos saudáveis divididos em 3 grupos: controle (NC), exercício em esteira (TE), exercício em esteira e USTP (TE+LIPUS)</p>	<p>-Esteira com inclinação de 5°, 28 m/min, 60 min/dia, 6 dias/semana por 8 semanas; - USTP em gastrocnêmio após exercício em esteira: $F=1,0\text{MHz}$; $i=30\text{mW/cm}^2$; $W=20\%$; $t=20\text{min/dia}$, 6 dias/semana por 8 semanas.</p>	<p>- Teste de preensão das patas dianteiras; - Pesagem, análise histológica e bioquímica dos gastrocnêmios.; - PCR; - Western Blot</p>	<p>- Aumento do peso do gastrocnêmio no grupo TE+LIPUS em comparação ao NC; - Peso dos gastrocnêmios e força de preensão nos grupos TE e TE+LIPUS foi melhor do que no NC, o grupo TE+LIPUS se sobressaiu; - Maior área de secção transversal nos grupos treinados em comparação ao NC, sendo o grupo TE+LIPUS o de</p>

					maior área de secção transversal.
Kim <i>et al.</i> , 2018	Atrofia muscular secundária a neurectomia de nervo ciático D de camundongos. Grupos: C, controle apenas neurectomizado; L, neurectomizado tratado com laser por agulhas; U, neurectomizado tratado com UST; V, neurectomizado tratado com PVS; MS, neurectomizado tratado com estimulação biofísica multimodal.	- Laser: diodo de 660 nm, 20 mW, 10J, 500s; - USTP: F=1,0MHz; i=83mW/cm ² ; W=1%; t=20min/dia; - PVS: 10 Hz, 0,3 g, 20 min; - Estimulação multimoda: Laser+USTP+PVS com os mesmos parâmetros anteriores de forma associada. Todos os protocolos foram realizados 5 dias/semana por 2 semanas em todo o membro posterior D.	- Análise de microfotografia computadorizada <i>in vivo</i> .	- Volume muscular de 0-3 semanas após neurectomia: C: -77%; L: -86%; U: -95%; V: 102% e MS: +106%.	
Macedo <i>et al.</i> , 2020	Lesão contusiva de gastrocnêmio D de ratos. Grupos: Controle (GC); controle com lesão (GL); lesionado tratado com UST (LUSG); lesionado tratado com alongamento (LSG); lesionado tratado com UST+alongamento (LUSSG).	USTP: F=1,0MHz; i=0,5W/cm ² ; W=50%; t=5min/dia, 5 dias. Início do protocolo 72h após lesão. Alongamento: Manual passivo de gastrocnêmio D mantido por 30seg/4 repetições/dia/5dias consecutivos/2semanas. Início do protocolo 10 dias após lesão.	Pesagem, análise morfológica e imunohistoquímica.	- Aumento do peso corporal nos grupos LUSG e GL em comparação aos LSG e LUSSG; - Aumento do peso muscular do gastrocnêmio D de animais LUSG em comparação com LSG; - Maior área de secção transversal no grupo GL em comparação ao LSG; - A área de conteúdo desmina foi a maior no grupo LUSSG.	

Fonte: referências incluídas na tabela. *UST= Ultrassom terapêutico; US=ultrassom; USTP= Ultrassom terapêutico pulsátil; USTC=Ultrassom terapêutico contínuo; F=frequência; i=intensidade; t=tempo; W=ciclo de trabalho; min=minutos; s=segundos; V=velocidade; D=direito; E=esquerdo; DM1=diabetes mellitus tipo 1; PAV= antibotrópico antiveneno polivalente; CK=creatinquinase; PCR=proteína C reativa; P₀=índice de força tetânica máxima; ADM=amplitude de movimento; NIH C2C12= células mioblasticas; RNA= ácido ribonucleico; cRNA=DNA complementar; mRNA=RNA mensageiro; MyoD= proteína 1 de determinação de mioblastos; TGF-β1= fator de crescimento transformador beta 1; HSP70= proteína de choque térmico 70; COX2= ciclooxigenase 2; C2C12= células murinas semelhantes a mioblastos; TNF-α= fator de necrose tumoral alfa; IL-1β= interleucina 1 beta; Pax7= proteína de caixa emparelhada 7; BrdU= 5-bromo-2'-desoxiuridina; PVS= estimulação de vibração parcial; MS=estimulação multimodal. Fonte: Autores.

Repouso absoluto e imobilização parcial ou completa são comumente utilizados no tratamento de lesões osteomusculares, porém estes desencadeiam alterações morfológicas e prejuízos funcionais, uma vez que a ausência de contrações musculares voluntárias diminui o recrutamento de fibras musculares e o aumento do tecido conjuntivo (Duchateau e Hainaut, 1990; Caeirão, 2007), resultando em atrofia muscular, redução de força, contratura e dor (Markert, *et al.*, 2005). Para tratamento das lesões a fisioterapia utiliza uma vasta lista de recursos terapêuticos, dentre esses o UST é bem difundido pois possui efeitos térmicos e não térmicos (Mortimer e Dyson, 1988). O UST melhora angiogênese (Rantanen, 1999), promove reparo de fraturas (Manaka, *et al.*, 2015), cicatriza feridas internas e externas (Young e Dyson, 1990; Fantinati, *et al.*, 2016), melhora a extensibilidade muscular (Wessling *et al.*, 1987) e fortalece a musculatura (Chongsatiantam e Yimlamai, 2017).

Os efeitos térmicos são promovidos pelo aumento de temperatura. Este causado por aumento do fluxo sanguíneo, redução do espasmo muscular, aumento da extensibilidade das fibras de colágeno e resposta anti-inflamatória (Speed, 2001, Borges, 2006). Estudos comprovam que o desempenho muscular em mamíferos otimizando quando há elevação média de temperatura de 5° C em relação a temperatura corporal basal, porém isto tem que ocorrer por pelo menos 5 minutos e com produção de gradiente de energia mecânica e geração de força muscular (Bennet, 1985; George, 2010). Há também evidências de que o UST em intensidades de 0,1 a 0,7W/cm² pode aumentar a taxa de crescimento celular quando utilizado com frequências entre 1-3MHz (Johns, 2002).

Sobre os efeitos não térmicos, há associação com as propriedades sonoras do UST, como cavitação, absorção e *streaming* acústico, e isto é causado quando sua emissão de ondas é feita de modo pulsado, sendo estes os motivos pelos quais há aumento do processo de reparo tecidual (Dinno, 1989; Johns, 2002). Estes benefícios são mais associados à utilização do USTP, pois a estimulação contínua gera aumento da agitação molecular e posterior aumento de temperatura. No entanto, o USTP também pode causar efeitos térmicos de acordo com a impedância do tecido, tamanho da área a ser tratada e tempo total de aplicação (Agnes, 2006; Garret, *et al.*, 2000). Dentre os principais benefícios dos efeitos não térmicos há alteração na permeabilidade e no transporte de íons e moléculas através da membrana celular (Dinno, *et al.*, 1989, Johns, 2002). Estes efeitos podem explicar os achados *in vitro* de Chan *et al.* (2010) e Nagata *et al.* (2013).

Nagata *et al.* (2013) encontraram regulação negativa da expressão de mRNA de ciclooxigenase-2 (COX-2) e superregulação da expressão de mRNA de miogenina em células murinas C2C12, fenotipicamente semelhantes a mioblastos, estimuladas com fator de necrose tumoral α (TNF- α) ou interleucina 1 β (IL-1 β) e posteriormente expostas a USTP. A COX-2 é considerada pró-inflamatória e induz prostaglandinas envolvidas na proliferação de mioblastos (Zalin, 1987), enquanto a miogenina é um biomarcador da diferenciação miogênica (Naidu, 1995).

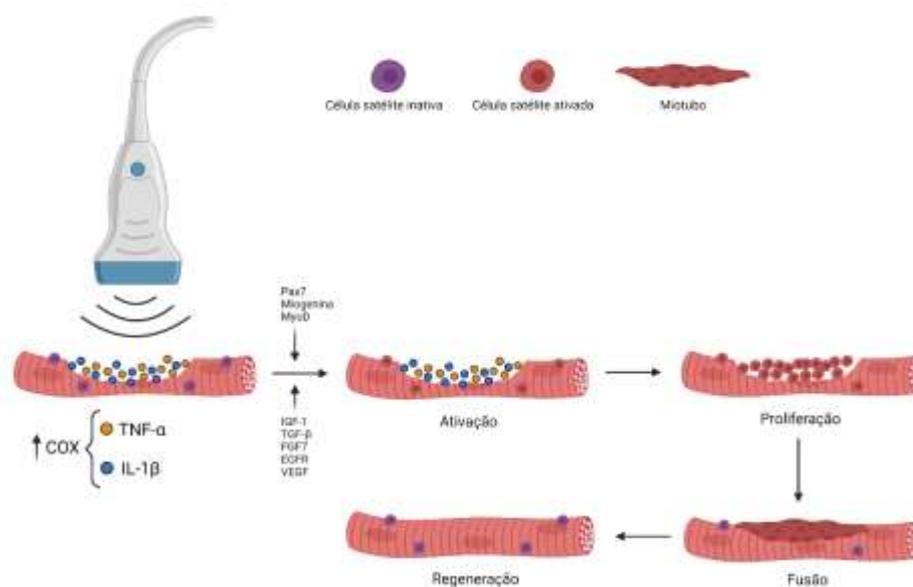
Além disso, a exposição de músculos lesionados a USTP aumentou o número de células satélites que expressam o fator de transcrição de caixa pareada 7 (Pax7) (Nagata *et al.*, 2013). O Pax7 é responsável pela formação, crescimento e regeneração de células satélites, que podem se diferenciar em mioblastos, pela ação de fatores regulatórios miogênicos, como a miogenina e a proteína 1 para determinação de mioblastos (MyoD), e se fundirem para formar miotubos, que por sua vez se unem para se tornarem miofibrilas (Seale, 2000; Rudnick, *et al.*, 2008). Portanto, o USTP modula a resposta inflamatória, antecipa a fase de resolução da inflamação e regula positivamente a diferenciação miogênica, contudo esses resultados não estariam presentes na ausência de condições inflamatórias (Nagata, *et al.*, 2013).

Corroborando, Chan *et al.* (2010) também utilizaram um protocolo de exposição de células mioblásticas NIH C2C12 ao USTP, e encontraram maior taxa de proliferação celular, aumento na densidade muscular por aumento da quantidade das proteínas miogenina e actina. Estas proteínas são marcadoras da miogênese (Lessard, 1988). Ikeda *et al.* (2006) já haviam demonstrado que USTP aumenta a diferenciação de células C2C12 pela via da fosforilação de quinases 1/2 reguladas pela sinalização extracelular (ERK1/2) e proteína quinase 38 ativada por mitogene (MAPK p38). Em contrapartida, Artilheiro *et al.* (2012) não encontraram proliferação em culturas de células C2C12, porém utilizou frequências, intensidades e dose de USTP diferentes dos estudos anteriores. Wilkin *et al.* (2004) e Markert *et al.* (2005), em protocolo de tratamento com USTP, também não encontraram aumento dos marcadores biológicos analisados, massa muscular, concentração de proteínas totais e número de mionúcleos, mas além de utilizarem frequências na faixa de 3MHz também não realizaram testes funcionais do músculo tratado.

A alteração de permeabilidade da membrana pelo uso de UST pode também sinalizar às células necessidade de síntese e liberação de fatores de crescimento (Dinno, *et al.* 1989) e sabe-se que a regeneração muscular depende de vários eventos celulares causados por uma série de fatores de crescimento (IG) e citocinas (St Pirre e Tidball, 1994). Deasy *et al.* (2002) demonstraram que o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator básico de crescimento do fibroblasto (FGF- β), o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e o fator de células-tronco (SCF) influenciam a proliferação e diferenciação de mioblastos e células-tronco musculares *in vitro*, diminuindo o tempo de divisão celular ou aumentando a fração mitótica dessas células. A regulação de IGF-1 regula o processo regenerativo do músculo esquelético lesionado, modula a resposta inflamatória e limita a fibrose, inibindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , e de quimiocinas envolvidas no recrutamento de monócitos e macrófagos, favorecendo a rápida recuperação funcional muscular (Allen & Rankin, 1990; Pelosi *et al.*, 2007).

Supõe-se que o UST, favoreça a expressão de IGF-1 ao ativar as células satélites no músculo lesionado, resultando na promoção da regeneração miogênica (Nagata *et al.*, 2013). Artalheiro *et al.* (2010) sugerem que a proliferação de células musculares tratadas com UST depende da estimulação de células adjacentes secretoras de IGFs envolvidas na proliferação e diferenciação dos mioblastos e não da irradiação direta pelo UST. Estudo de Kobayashi *et al.* (2009) demonstrou que o USTP estimulou significativamente a expressão gênica de fatores de crescimento como fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), *fator de crescimento* fibroblástico 7 (FGF7), fator de crescimento endotelial (EGFR) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e de seus receptores. Desse modo, a Figura 1 resume os fatores inflamatórios, miogênicos e de crescimento que podem ser ativados pelo UST, segundo dados dos estudos experimentais encontrados.

Figura 1: Fatores inflamatórios, miogênicos e de crescimento envolvidos na regeneração e diferenciação de células musculares, segundo resultados dos estudos revisados.



Fonte: Os autores.

4. Considerações Finais

Os estudos achados comprovam que o UST promove recuperação tecidual de lesões agudas, bem como reestabelece força muscular e função, porém esses benefícios foram avaliados apenas em músculos de roedores. O UST consegue atuar no metabolismo proteico celular e favorecer a diferenciação de células satélites, promovendo a regeneração muscular. Além disso, aspectos associados ao processo de reparo tecidual, como vascularização, edema e dor são modulados com a utilização do UST, otimizando o processo de reabilitação. Assim, esta revisão demonstra a rica investigação já realizada sobre os efeitos musculares do UST, e ilustra a dificuldade de firmar protocolos eficazes na fisioterapia, devido à falta de padronização dos métodos e da ausência de estudos em humanos.

Referências

- Agne, J. E. (2006). *Eletrotermoterapia: Teoria e Prática*. Orium.
- Allen, R. E., & Rankin, L. L. (1990). Regulation of Satellite Cells during Skeletal Muscle Growth and Development. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 194(2), 81–86.
- Artifon, E. L., Ferrari, D., Cunha, D. M., Nascimento, C. M., Ribeiro, L. F. C., & Bertolini, G. R. F. (2012). Efeitos do ultrassom terapêutico associados ao alongamento estático sobre parâmetros histomorfométricos longitudinais de sóleos imobilizados de ratos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 18(5), 341–344.
- Artilheiro, P. P., Barbosa, J. L. P., Fernandes, K. P. S., Oliveira, T. S. de., Bussadori, S. K., & Mesquita-Ferrari, R. A. (2012). Análise comparativa dos efeitos do ultrassom terapêutico e laser de baixa potência sobre a proliferação de células musculares durante a diferenciação celular. *Fisioterapia Em Movimento*, 25(1), 21–29.
- Artilheiro, P. P., Oliveira, E. N., Viscardi, C. S., Martins, M. D., Bussadori, S. K., Fernandes, K. P. S., & Mesquita-Ferrari, R. A. (2010). Efeitos do ultra-som terapêutico contínuo sobre a proliferação e viabilidade de células musculares C2C12. *Fisioterapia e Pesquisa*, 17(2), 167–172.
- Barbosa, H. H. S., Do Nascimento Filho, J. H., Nonato, D. T. T., de Almeida, M. J. M., Silva, F. S., Abreu, B. J., & Vieira, W. H. de B. (2014). Efeito do ultrassom terapêutico sobre as propriedades mecânicas do gastrocnêmio em ratos. *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*, 20(2), 151–155.
- Bassoli, D. A. (2001). *Avaliação dos efeitos do ultra-som pulsado de baixa intensidade na regeneração de músculos esqueléticos com vistas à aplicabilidade em clínica fisioterapêutica*. Dissertação de Mestrado em Bioengenharia - Bioengenharia, Universidade de São Paulo, São Carlos, São Paulo, Brasil. <https://doi.org/10.11606/D.82.2001.tde-09102001-162859>
- Bennett, A. F. (1985). Temperature and muscle. *Journal of Experimental Biology*, vol. 115, 333–344.
- Borges, F. S. (2006). *Dermato-Funcional: Modalidades Terapêuticas nas Disfunções Estéticas*. Phorte.
- Burkholder, T. J., & Lieber, R. L. (2001). Sarcomere length operating range of vertebrate muscles during movement. *Journal of Experimental Biology*, 204(9), 1529–1536.
- Caierão, Q., Teodori, R., & Minamoto, V. (2007). A influência da imobilização sobre o tecido conjuntivo muscular: uma revisão. *Fisioter. Mov*, 20(3), 87–92.
- Chan, Y. S., Hsu, K. Y., Kuo, C. H., Lee, S. D., Chen, S. C., Chen, W. J., & Ueng, S. W. N. (2010). Using low-intensity pulsed ultrasound to improve muscle healing after laceration injury: An in vitro and in vivo study. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 36(5), 743–751.
- Chan, Y. S., Li, Y., Foster, W., Fu, F. H., & Huard, J. (2005). The use of suramin, an antifibrotic agent, to improve muscle recovery after strain injury. *American Journal of Sports Medicine*, 33(1), 43–51.
- Chongsatientam, A., & Yimlamai, T. (2016). Therapeutic Pulsed Ultrasound Promotes Revascularization and Functional Recovery of Rat Skeletal Muscle after Contusion Injury. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 42(12), 2938–2949.
- Chung, S. L., Pounder, N. M., de Ana, F. J., Qin, L., Sui Leung, K., & Cheung, W. H. (2011). Fracture Healing Enhancement With Low Intensity Pulsed Ultrasound at a Critical Application Angle. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 37(7), 1120–1133.
- Deasy, B. M., Peterson, Z. Q., Greenberger, J. S., & Huard, J. (2002). Mechanisms of Muscle Stem Cell Expansion with Cytokines. *Stem Cells*, 20(1), 50–60.
- De Lima, L. S., Oliveira, D. P., Costa-Júnior, J. F. S., Pinto, P. A., Omena, T. P., Costa, R. M., Von Krüger, M. A., & De Albuquerque Pereira, W. C. (2017). Evaluation of gloves as a water bag coupling agent for therapeutic ultrasound. *Revista Brasileira de Engenharia Biomedica*, 33(1), 42–49.
- De Macedo, A. C. B., Ywazaki, J. L., Martins, A. P. C., de Azevedo, M. L. V., Noronha, L., & Gomes, A. R. S. (2020). Effects of ultrasound and stretching on skeletal muscle contusion in rats: Immunohistochemistry analysis. *International Journal of Morphology*, 38(5), 1288–1295.
- Dinno, M. A., Dyson, M., Young, S. R., Mortimer, A. J., Hart, J., & Crum, L. A. (1989). The significance of membrane changes in the safe and effective use of therapeutic and diagnostic ultrasound. *Physics in Medicine and Biology*, 34(11), 1543–1552.
- Draper, D. O., Castel, J. C., & Castel, D. (1995). Rate of temperature increase in human muscle during 1 MHz and 3 MHz continuous ultrasound. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 22(4), 142–150.
- Duchateau, J., & Hainaut, K. (1990). Effects of immobilization on contractile properties, recruitment and firing rates of human motor units. *The Journal of Physiology*, 422(1), 55–65.
- Durigan, J. L. Q., Cancelliero, K. M., Reis, M. S., Dias, C. N. K., Graciotto, D. R., Silva, C. A. da., & Polacow, M. L. O. (2006). Mecanismos de interação do ultra-som terapêutico com tecidos biológicos TT - Mechanisms of therapeutical ultrasound interaction with biological tissues. *Fisioter. Bras*, 7(2), 142–148.
- Dyson, M. (1982). Non-thermal cellular effects of ultrasound. *British Journal of Cancer*, 45(Suppl. 5), 165–171.
- Estrela, C. (2018). *Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa*. Editora Artes Médicas.
- Faganello, F. R. (2003). *Ação do ultra-som terapêutico no processo de regeneração do músculo esquelético*. Dissertação de Mestrado do Programa de Ciências da Motricidade do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista, Campus de Rio Claro, São Paulo, Brasil.
- Fantinati, M. S., Mendonça, D. E. O., Fantinati, A. M. M., dos Santos, B. F., Reis, J. C. O., Afonso, C. L., Vinaud, M. C., & Lino Júnior, R. D. S. (2016). Low intensity ultrasound therapy induces angiogenesis and persistent inflammation in the chronic phase of the healing process of third degree burn wounds experimentally induced in diabetic and non-diabetic rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 31(7), 463–471.

- Fernandes, T. L., Pedrinelli, A., & Hernandez, A. J. (2011). Lesão muscular - Fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e apresentação clínica. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 46(3), 247–255.
- Garrett, C. L., Draper, D. O., & Knight, K. L. (2000). Heat Distribution in the Lower Leg from Pulsed Short-Wave Diathermy and Ultrasound Treatments. *Journal of Athletic Training*, 35(1), 50–55.
- George, N. T., & Daniel, T. L. (2011). Temperature gradients in the flight muscles of *manduca sexta* imply a spatial gradient in muscle force and energy output. *Journal of Experimental Biology*, 214(6), 894–900.
- Gouvêa, C., Vieiral, P., & Amara, A. (1998). Efeito Do Ultra-Som Na Recuperação De Músculo Tibial Anterior De Rato Lesado. *R. Un. Alfenas*, 4, 165–173.
- Grounds, M. D. (1991). Towards Understanding Skeletal Muscle Regeneration. *Pathology Research and Practice*, 187(1), 1–22.
- Ikeda, K., Takayama, T., Suzuki, N., Shimada, K., Otsuka, K., & Ito, K. (2006). Effects of low-intensity pulsed ultrasound on the differentiation of C2C12 cells. *Life Sciences*, 79(20), 1936–1943.
- Iwanabe, Y., Masaki, C., Tamura, A., Tsuka, S., Mukaibo, T., Kondo, Y., & Hosokawa, R. (2016). The effect of low-intensity pulsed ultrasound on wound healing using scratch assay in epithelial cells. *Journal of Prosthodontic Research*, 60(4), 308–314. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2016.03.002>
- Johns, L. D. (2002). Nonthermal effects of therapeutic ultrasound: The frequency resonance hypothesis. *Journal of Athletic Training*, 37(3), 293–299.
- Karnes, J. L., & Burton, H. W. (2002). Continuous therapeutic ultrasound accelerates repair of contraction-induced skeletal muscle damage in rats. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(1), 1–4.
- Kim, S., Hwang, D., Lee, H., Seo, D., Cho, S., Jung, B., Seo, J., & Kim, H. S. (2018). Therapeutic Effects of Multimodal Biophysical Stimulation on Muscle Atrophy in a Mouse Model. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing*, 19(10), 1553–1560.
- Kitchen, S. (2003). *Eletroterapia: Prática Baseada em Evidências*. Manole.
- Kobayashi, Y., Sakai, D., Iwashina, T., Iwabuchi, S., & Mochida, J. (2009). Low-intensity pulsed ultrasound stimulates cell proliferation, proteoglycan synthesis and expression of growth factor-related genes in human nucleus pulposus cell line. *European Cells and Materials*, 17, 15–22.
- Koike, T. E., Camargo, R. C. T., Ozaki, G. A. T., Castoldi, R. C., Seraphim, P. M., Oikawa, S. M., & Camargo Filho, J. C. S. (2016). Morphometric and fractal analysis of injured skeletal muscle tissue subjected to a combination of treatments; cryotherapy and therapeutic ultrasound | Análisis de la morfometría y de la dimensión fractal en la lesión del tejido muscular esquelético expues. *International Journal of Morphology*, 34(3), 1076–1082.
- Lessard, J. L. (1988). Two monoclonal antibodies to actin: one muscle selective and one generally reactive. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 10(3), 349–362.
- Manaka, S., Tanabe, N., Kariya, T., Naito, M., Takayama, T., Nagao, M., Liu, D., Ito, K., Maeno, M., Suzuki, N., & Miyazaki, M. (2015). Low-intensity pulsed ultrasound-induced ATP increases bone formation via the P2X7 receptor in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *FEBS Letters*, 589(3), 310–318.
- Markert, C. D., Merrick, M. A., Kirby, T. E., & Devor, S. T. (2005). Nonthermal ultrasound and exercise in skeletal muscle regeneration. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(7), 1304–1310.
- Matheus, J., Oliveira, F., Gomide, L., Milani, J., Volpon, J., & Shimano, A. (2008). Efeitos do ultra-som terapêutico nas propriedades mecânicas do músculo esquelético após contusão. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 12(3), 241–247.
- Matsumoto, Y., Nakano, J., Oga, S., Kataoka, H., Honda, Y., Sakamoto, J., & Okita, M. (2014). The Non-Thermal Effects of Pulsed Ultrasound Irradiation on the Development of Disuse Muscle Atrophy in Rat Gastrocnemius Muscle. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 40(7), 1578–1586.
- Mendonça, A. C., Ferreira, A. da S., Barbieri, C. H., Thomazine, J. A., & Mazzer, N. (2006). Efeitos do ultra-som pulsado de baixa intensidade sobre a cicatrização por segunda intenção de lesões cutâneas totais em ratos. *Acta Ortopédica Brasileira*, 14(3), 152–157.
- Menetrey, J., Kasemkijwattana, C., Fu, F. H., Moreland, M. S., & Huard, J. (1999). Suturing versus immobilization of a muscle laceration. A morphological and functional study in a mouse model. *American Journal of Sports Medicine*, 27(2), 222–229.
- Menezes, D., Volpon, J., & Shimano, A. (1999). Aplicação de ultra-som terapêutico em lesão muscular experimental aguda. *Braz. j. Phys. Ther. (Impr.)*, 27–31.
- Miller, D. L., Smith, N. B., Bailey, M. R., Czarnota, G. J., Hynynen, K., & Makin, I. R. S. (2012). Overview of therapeutic ultrasound applications and safety considerations. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 31(4), 623–634.
- Montalti, C. S., Souza, N. V. C. K. L., Rodrigues, N. C., Fernandes, K. R., Toma, R. L., & Renno, A. C. M. (2013). Effects of low-intensity pulsed ultrasound on injured skeletal muscle. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 17(4), 343–350.
- Mortimer, A. J., & Dyson, M. (1988). The effect of therapeutic ultrasound on calcium uptake in fibroblasts. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 14(6), 499–506.
- Nagata, K., Nakamura, T., Fujihara, S., & Tanaka, E. (2013). Ultrasound modulates the inflammatory response and promotes muscle regeneration in injured muscles. *Annals of Biomedical Engineering*, 41(6), 1095–1105.
- Naidu, P. S., Ludolph, D. C., To, R. Q., Hinterberger, T. J., & Konieczny, S. F. (1995). Myogenin and MEF2 function synergistically to activate the MRF4 promoter during myogenesis. *Molecular and Cellular Biology*, 15(5), 2707–2718.

- Okita, M., Nakano, J., Kataoka, H., Sakamoto, J., Origuchi, T., & Yoshimura, T. (2009). Effects of Therapeutic Ultrasound on Joint Mobility and Collagen Fibril Arrangement in the Endomysium of Immobilized Rat Soleus Muscle. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 35(2), 237–244.
- Pelosi, L., Giacinti, C., Nardis, C., Borsellino, G., Rizzuto, E., Nicoletti, C., Wannenes, F., Battistini, L., Rosenthal, N., Molinaro, M., & Musar, A. (2007). Local expression of IGF-1 accelerates muscle regeneration by rapidly modulating inflammatory cytokines and chemokines. *The FASEB Journal*, 21(7), 1393–1402.
- Pertille, A., Macedo, A. B., & Oliveira, C. P. V. (2012). Avaliação da regeneração muscular em animais idosos após tratamento com laser de baixa intensidade. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 16(6), 495–501.
- Piedade, M. C. B., & Caldini, E. T. E. G. (2010). Avaliação estrutural, estereológica e biomecânica do efeito da aplicação do ultrassom no reparo da lesão lacerativa experimental do gastrocnêmio de rato. Tese de Doutorado do programa de Fisiopatologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Carlos, São Paulo, Brasil.
- Rantanen, J., Thorsson, O., Wollmer, P., Hurme, T., & Kalimo, H. (1999). Effects of therapeutic ultrasound on the regeneration of skeletal myofibers after experimental muscle injury. *American Journal of Sports Medicine*, 27(1), 54–59.
- Rocha, D. A. M. (2010). Effects of therapeutic ultrasound in muscle regeneration and the expression of myogenic factors in skeletal muscle of rats after injury. Dissertação de Mestrado em Saúde da Universidade Nove de Julho, São Paulo, São Paulo, Brasil.
- Rubira, A. P. F. D. A., Rubira, M. C., Rubira, L. D. A., Comachio, J., Magalhães, M. O., & Marques, A. P. (2019). Comparison of the effects of low-level laser and pulsed and continuous ultrasound on pain and physical disability in chronic non-specific low back pain: A randomized controlled clinical trial. *Advances in Rheumatology*, 59(1), 1–9.
- Rudnicki, M. A., Le Grand, F., McKinnell, I., & Kuang, S. (2008). The molecular regulation of muscle stem cell function. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 73, 323–331.
- Sakamoto, J., Nakano, J., Kataoka, H., Origuchi, T., Yoshimura, T., & Okita, M. (2012). Continuous therapeutic ultrasound inhibits progression of disuse atrophy in rat gastrocnemius muscles. *Journal of Physical Therapy Science*, 24(5), 443–447.
- Saturnino-Oliveira, J., Tomaz, M. A., Fonseca, T. F., Gaban, G. A., Monteiro-Machado, M., Strauch, M. A., Cons, B. L., Calil-Elias, S., Martinez, A. M. B., & Melo, P. A. (2012). Pulsed ultrasound therapy accelerates the recovery of skeletal muscle damage induced by Bothrops jararacussu venom. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(6), 488–496.
- Seale, P., Sabourin, L. A., Girgis-Gabardo, A., Mansouri, A., Gruss, P., & Rudnicki, M. A. (2000). Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell*, 102(6), 777–786.
- Speed, C. A. (2001). Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions. *Rheumatology*, 40(12), 1331–1336.
- St. Pierre, B. A., & Tidball, J. G. (1994). Differential response of macrophage subpopulations to soleus muscle reloading after rat hindlimb suspension. *Journal of Applied Physiology*, 77(1), 290–297.
- Tang, L., Li, N., Jian, W., Kang, Y., Yin, B., Sun, S., Guo, J., Sun, L., & Ta, D. (2017). Low-intensity pulsed ultrasound prevents muscle atrophy induced by type 1 diabetes in rats. *Skeletal Muscle*, 7(1), 1–10.
- Tang, L., Zhang, J., Zhao, X., Li, N., Jian, W., Sun, S., Guo, J., Sun, L., & Ta, D. (2017). Low-Intensity Pulsed Ultrasound Promotes Exercise-Induced Muscle Hypertrophy. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 43(7), 1411–1420.
- Ter Haar, G. (1999). Therapeutic ultrasound. *European Journal of Ultrasound*, 9(1), 3–9.
- Van Der Windt, D. A. W. M., Van Der Heijden, G. J. M. G., Van Den Berg, S. G. M., Ter Riet, G., De Winter, A. F., & Bouter, L. M. (1999). Ultrasound therapy for musculoskeletal disorders: A systematic review. *Pain*, 81(3), 257–271.
- Wells, P. N. T. (1977). Ultrasonics in Medicine and Biology. *Phys. Med. Biol.*, 22(4), 629–669.
- Wessling, K. C., DeVane, D. A., & Hylton, C. R. (1987). Effects of static stretch versus static stretch and ultrasound combined on triceps surae muscle extensibility in healthy women. *Phys Ther*, 67(5):674–679.
- Wilkin, L. D., Merrick, M. A., Kirby, T. E., & Devor, S. T. (2004). Influence of Therapeutic Ultrasound on Skeletal Muscle Regeneration Following Blunt Contusion. *International Journal of Sports Medicine*, 25(1), 73–77.
- Young S. R., & Dyson M. (1990). The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol*, 16(3):261–269.
- Young, S. R., & Dyson, M. (1990). Effect of therapeutic ultrasound on the healing of full-thickness excised skin lesions. *Ultrasonics*, 28(3), 175–180.
- Zalin, R. J. (1987). The role of hormones and prostanoids in the in vitro proliferation and differentiation of human myoblasts. *Experimental Cell Research*, 172(2), 265–281.