

Modelos experimentais para indução de lesão muscular em roedores: uma revisão de literatura

Experimental models for induction of muscle injury in rodents: literature review

Modelos experimentales para la inducción de lesiones musculares en roedores: una revisión de la literatura

Recebido: 09/05/2022 | Revisado: 17/05/2022 | Aceito: 21/05/2022 | Publicado: 27/05/2022

Pammela Weryka da Silva Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9931-0951>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: pammela_weryka@hotmail.com

Thalyta Cibele Passos dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6987-2857>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: thalytacibele@hotmail.com

Fuad Ahmad Hazime

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-1203>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: fuad@ufpi.edu.br

Marcelo de Carvalho Filgueiras

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8713-0769>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: professormarcelo@ufpi.edu.br

Resumo

Objetivo: O presente estudo tem como objetivo evidenciar as técnicas de lesão muscular mais recorrentes na literatura. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa da literatura. Os artigos foram pesquisados no ano de 2021, no período de 22 a 24 de novembro, na base de dados PubMed, usando os critérios de elegibilidade. **Resultados e Discussão:** De acordo com a estratégia de busca utilizada neste estudo, da totalidade dos artigos apenas 28 estudos atenderam os critérios de elegibilidade. Ao analisar as revistas de publicação, observa-se que as mais recorrentes foram PLoS One (7.14%), Int J Med Sci (7.14%), e J Trauma Acute Care com (7.14%). Evidenciou-se também, que o número de publicações sobre a temática vem crescendo ao longo dos anos, quando compara o ano de 2016 (10.71%) com anos posteriores, exceto em 2019 com o mesmo percentual de 10.71% e 2021 com zero publicação. As raças mais utilizadas nos experimentos foram Sprague-Dawley (32.14%) e Wistar com 25%. Houve uma predominância dos modelos por contusão (35.71%), seguido da lesão por uso excessivo (10.71%), e por lesão traumática (10.71%), para indução de lesão muscular em roedores. **Conclusão:** Conforme os resultados desta revisão, os modelos de indução de lesão muscular mais recorrente foi a lesão por contusão, seguido da lesão por uso excessivo, e por lesão traumática. Porém, todas as técnicas abordadas no presente estudo conseguiram reproduzir com excelência o mecanismo de injúria muscular.

Palavras-chave: Modelos experimentais; Modelo animal; Lesões e feridas; Musculoesquelético; Camundongos.

Abstract

Objective: the present study aims to evidence the most recurrent muscle injury techniques in the literature. **Methodology:** This is a bibliographical research of the integrative review type of literature. The articles were searched in 2021, from November 22 to 24, in the PubMed database, using the eligibility criteria. **Results and Discussion:** According to the search strategy used in this study, of all articles only 28 studies met the eligibility criteria. When analyzing the publication journals, it was observed that the most recurrent were PLoS One (7.14%), Int J Med Sci (7.14%), and J Trauma Acute Care with (7.14%). It was also evidenced that the number of publications on the subject has been growing over the years, when it compared the year 2016 (10.71%) with later years, except in 2019 with the same percentage of 10.71% and 2021 with zero publication. The breeds most used in the experiments were Sprague-Dawley (32.14%) and Wistar with 25%. There was a predominance of models due to contusion (35.71%), followed by excessive use injury (10.71%), and traumatic injury (10.71%), for induction of muscle injury in rodents. **Conclusion:** According to the results of this review, the most recurrent muscle injury induction models were injury by contusion, followed by excessive use injury, and traumatic injury. However, all the techniques addressed in the present study were able to reproduce with excellence the mechanism of muscle injury.

Keywords: Experimental models; Animal model; Lesions and wounds; Musculoskeletal; Mice.

Resumen

Objetivo: el presente estudio tiene como objetivo destacar las técnicas de lesión muscular más recurrentes en la literatura. **Metodología:** Se trata de una investigación bibliográfica del tipo revisión integradora de literatura. Los artículos fueron buscados en el año 2021, del 22 al 24 de noviembre, en la base de datos PubMed, utilizando los criterios de elegibilidad. **Resultados y Discusión:** De acuerdo con la estrategia de búsqueda utilizada en este estudio, de todos los artículos, solo 28 estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad. Al analizar las revistas de publicación, se observa que las más recurrentes fueron PLoS One (7,14%), Int J Med Sci (7,14%) y J Trauma Acute Care with (7,14%). También se evidenció que el número de publicaciones sobre el tema ha ido creciendo a lo largo de los años, al comparar el año 2016 (10,71%) con años posteriores, excepto en el 2019 con el mismo porcentaje de 10,71% y el 2021 con cero publicaciones. Las razas más utilizadas en los experimentos fueron Sprague-Dawley (32,14%) y Wistar con un 25%. Predominaron los modelos de contusión (35,71%), seguido de lesión por sobreuso (10,71%) y lesión traumática (10,71%), por inducir lesión muscular en roedores. **Conclusión:** Según los resultados de esta revisión, los modelos de inducción de lesiones musculares más recurrentes fueron las lesiones por contusión, seguidas de las lesiones por uso excesivo y las lesiones traumáticas. Sin embargo, todas las técnicas discutidas en el presente estudio pudieron reproducir con excelencia el mecanismo de lesión muscular.

Palabras clave: Modelos experimentales; Modelo animal; Lesiones y heridas; Musculoesquelético; Ratonés.

1. Introdução

Atividades fundamentais para a sobrevivência e manutenção da qualidade de vida como: comer, beber, respirar, andar, trabalhar e inúmeras práticas esportivas estão entre as diversas atividades desempenhadas por cerca de 640 músculos esqueléticos que compõem o corpo humano (Filho *et al.* 2015). A maior parte das lesões musculares ocorre durante atividade desportiva, correspondendo de 10 a 55% de todas as lesões e são a causa mais frequente de incapacidade física na prática esportiva (Herring & Nilson, 1987; Barros, *et al.*, 2020).

As fibras musculares geralmente se originam em um osso ou tecido conectivo denso e se inserem a outro osso, através de uma inserção tendínea. Há músculos que atravessam uma ou mais articulações para gerar movimento. Os músculos com função tônica ou postural geralmente são uniarticulares, largos, planos, com velocidade de contração baixa e com capacidade de gerar e manter força contrátil grande. Os músculos biarticulares têm velocidade de contração e capacidade para mudança de comprimento maiores, contudo, menor capacidade de suportar tensão (Fernandes *et al.*, 2011).

As lesões musculares podem ser causadas por contusões, estiramentos ou lacerações (lesões diretas), isquemias e disfunções neurológicas (lesões indiretas). Mais de 90% de todas as lesões relacionadas ao esporte são contusões ou estiramento. Em contrapartida, as lacerações musculares são as lesões menos frequentes na atividade esportiva (Järvinen & Lehto, 1993). As lesões diretas podem ser classificadas como: leve, moderada e grave, conforme os aspectos clínicos. Nos casos leves (Grau I), apenas algumas fibras musculares são lesionadas e pode-se observar: edema, desconforto, mínima ou nenhuma perda de força ou restrição ao movimento; os estiramentos e contusões moderadas provocam maior dano ao músculo, equimose eventual e alguma perda da função (Grau II). Nas contusões graves há perda de função muscular, dor intensa e hematoma extenso (grau III) (Fernandes *et al.*, 2011).

Segundo a literatura, as lesões musculares mais investigadas pelos modelos experimentais são as contusões. A contusão muscular geralmente é causada por um trauma direto que provoca dor, inchaço e rigidez na região. Observa-se ainda que os músculos mais acometidos são: quadríceps e gastrocnêmio. O músculo gastrocnêmio, por ser extremamente exigido nas atividades físicas de alto impacto e possuir um risco aumentado de lesões e rupturas têm sido bastante investigados (Matheus *et al.*, 2008). Em humanos, os músculos gastrocnêmio e sóleo contribuem entre 22 e 35,8% do impulso total necessário para realização do salto vertical, e devido a essas características, este músculo é muito suscetível a lesões. No presente estudo as contusões musculares foram as responsáveis por 35,71% dos modelos de lesão muscular mais induzidos, sendo que na maioria dos estudos experimentais os autores usavam o músculo gastrocnêmio para induzir a lesão muscular, concordando com estudos citados anteriormente (Andrade *et al.*, 2007).

Conceituar “Modelo Experimental” tem sido polêmico nas mais variadas áreas. As dificuldades em sua definição se dão pela complexidade de cada área e pelo fato de um termo exigir outros termos ambíguos ou utilizados em outro sentido. O

modelo é uma representação simplificada de uma parte da realidade, que pode ser material ou idealista, concreta ou abstrata, descrevendo um estado futuro ou presente (Ferreira et al., 2005).

Os dicionários de língua inglesa, Oxford dictionary, descrevem o modelo como uma representação tridimensional em escala reduzida; uma descrição simplificada de um sistema; figura a ser reproduzida em qualquer material; design ou estilo específico de uma estrutura ou conveniência; pessoa, coisa ou ideal exemplar; exemplo de pessoa ou coisa a ser copiada ou imitada; pessoa para posar ou ser mostrada; sua peça ou cópia (The Oxford Dictionary And Thesaurus, 1996). Independentemente da área e das diversas definições, o significado de “Modelo Experimental”, que expressa sua forma funcional e descritiva, continua sendo o de Stachowiak de 1973, que é o modelo heurístico, ou seja, que define como qualquer exemplo que utilize o método analítico para pesquisa e investigação de hipóteses (Luiz & Ferreira, 2003).

O desenvolvimento de modelos experimentais tornou-se importantes na medida em que estes ajudam na compreensão dos fenômenos naturais. Dentro das ciências médicas permitem o melhor conhecimento da fisiologia, etiopatogenia das doenças, ação de medicamentos ou de seus efeitos das intervenções cirúrgicas. Deste modo, o modelo experimental deve ser, funcionalmente, o mais semelhante possível ao que se objetiva estudar (Hochman et al., 2004). Os modelos animais podem ser usados em todos os campos da pesquisa biológica. Deste modo, tratando-se de modelos experimentais, é importante conceituar doença animal, que é aquela cujos mecanismos patológicos são suficientemente iguais àqueles de uma doença humana, agindo assim como modelo. Obrigatoriamente, esses modelos animais, deve permitir a avaliação de fenômenos biológicos naturais, induzidos ou comportamentais, para que possam ser comparados aos fenômenos humanos em questão (Ferreira, Hochman & Barbosa, 2005).

É de suma importância conhecer sobre os modelos experimentais de lesão muscular induzidas em roedores, uma vez que fornecem subsídios para evidenciar e entender melhor a fisiopatologia das lesões ocorridas em seres humanos e as possíveis formas de tratamentos. Portanto, o presente estudo tem como objetivo evidenciar as técnicas de lesão muscular mais recorrentes na literatura.

2. Metodologia

Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que de acordo com Botelho, Cunha & Macedo (2011), é a pesquisa que utiliza fontes de informações bibliográficas ou eletrônicas para obtenção de resultados de pesquisa de outros autores, com o objetivo de fundamentar teoricamente um assunto específico.

O processo de revisão integrativa deve seguir uma sucessão de seis etapas bem definidas: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; categorização dos estudos selecionados; análise e interpretação dos resultados; e apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Botelho et al., 2011).

1ª. Etapa: Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa

Para guiar este estudo, elaborou-se a seguinte questão de pesquisa: Quais os modelos experimentais para indução de lesão muscular? A estratégia PECO foi adotada, sendo P: Modelos experimentais existentes para induzir lesão muscular; E: Lesão muscular; C: Não se aplica; O: Técnicas experimentais mais usadas para induzir lesão muscular em modelo animal. A busca eletrônica foi realizada na base de dados PubMed. Os descritores utilizados na estratégia de busca foram selecionados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A estratégia de busca foi adaptada à base de dados pesquisada, seguindo seus critérios de elegibilidade. A string de busca adotada foi: Animal models AND Skeletal muscle AND Wounds and injuries AND Rodenti.

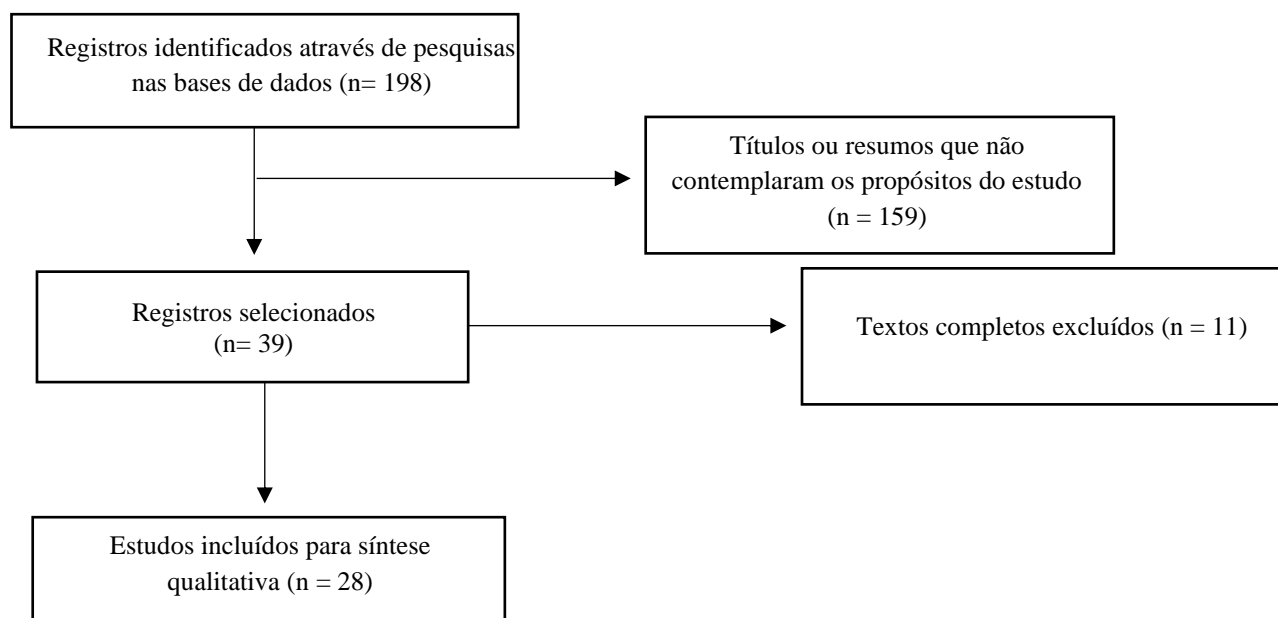
2ª. Etapa: Estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de seleção incluíram estudos em animais, publicados no período de 2016 a 2021, que tenham o texto completo disponível na íntegra em inglês e que apresentaram modelos experimentais em lesões musculares, de músculos esqueléticos. Foram excluídos artigos que não possuíam o texto na íntegra gratuitamente, que apresentavam tipos de modelos experimentais, mas que não abordaram técnicas de indução de lesões musculares. Serão excluídos ainda, artigos que falaram sobre modelos experimentais com indução de lesão articular, nervosa, medular, tendinosa, cerebral e ligamentar, e artigos que trouxeram modelos experimentais de lesão muscular, porém em musculatura lisa e/ou cardíaca.

3ª. Etapa: Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados

O fluxograma do processo de pré-seleção e seleção das produções incluídas no estudo estão apresentados na Figura 1 de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, e estratégia de busca da base de dados pré-estabelecida. Foram encontrados 198 registros, sendo que deste total foram selecionados 28 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão integrativa.



Fonte: Autores (2022).

4ª. Etapa: Categorização dos estudos selecionados

Para extração das informações dos artigos selecionados foi utilizado a matriz de síntese. A matriz de síntese, ou matriz de análise, tem sido utilizada como ferramenta de extração e organização de dados de revisão da literatura em várias disciplinas, devido à sua capacidade para resumir aspectos complexos do conhecimento (Botelho et al., 2011). Foram criadas categorias analíticas para ordenação e sumarização dos dados. Essa categorização foi realizada de forma descritiva, indicando os dados mais pertinentes para o estudo.

5ª. Etapa: Análise e interpretação dos resultados

Nesta etapa foram analisadas as informações coletadas nos artigos científicos selecionados, guiado pelos achados e realizado interpretação dos dados, levando em consideração os aspectos éticos quanto às citações dos estudos, respeitando a autoria, os conceitos e as definições presentes nos artigos incluídos na revisão.

6ª. Etapa: Apresentação da revisão/ síntese do conhecimento

Os estudos que atenderam os critérios de inclusão foram analisados e os seguintes dados foram extraídos: autores, ano de publicação, características da amostra, técnicas utilizadas e resultados.

3. Resultados e Discussão

Mediante dados da Tabela 1, ao analisar as revistas de publicação, observou-se que as mais recorrentes foram International Journal of Medical Sciences (7.14%), The Journal of Trauma and Acute Care Surgery (7.14%) e PLoS One (7.14%). Sendo que as duas primeiras cobrem pesquisas primárias da área das ciências médicas, enquanto a J Trauma Acute Care abrange especificamente estudos sobre lesões traumáticas.

Tabela 1. Análise descritiva das produções científicas acerca da revista de publicação e ano.

Variáveis	Nº de artigos	%
Revista		
International Journal of Medical Sciences	02	7.14%
The Journal of Trauma and Acute Care Surgery	02	7.14%
PLOS One	02	7.14%
The Journal of Physiology	01	3.57%
The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences	01	3.57%
Journal of Neurophysiology	01	3.57%
Forensic Science International	01	3.57%
Journal of Pharmacy and Pharmacology	01	3.57%
European Journal of Trauma and Emergency Surgery	01	3.57%
Ulus Travma Acil Cerrahi Derg	01	3.57%
Wound Repair Regeneration	01	3.57%
Nutrition Journal	01	3.57%
Photomedicine and Laser Surgery	01	3.57%
The FASEB Journal	01	3.57%
Connective Tissue Research	01	3.57%
American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology	01	3.57%
Ultrasound in Medicine and Biology	01	3.57%
Acta Cirurgica Brasileira	01	3.57%
American Journal of Sports Medicine	01	3.57%
Journal of Pharmacological Sciences	01	3.57%
Materials science & engineering. C, Materials for biological applications	01	3.57%

European Journal of Pharmacology	01	3.57%
Injury	01	3.57%
Ano de publicação		
2016	03	10.71%
2017	08	28.57%
2018	06	21.42%
2019	03	10.71%
2020	08	28.57%
2021	00	0%

Fonte: Autores (2022).

Evidencia-se que o número de publicações sobre a temática vem crescendo ao longo dos anos, quando compara o ano de 2016 (10.71%) com anos posteriores, exceto em 2019 com o mesmo percentual de 10.71% e 2021 com zero publicação, tal diminuição pode ser justificada pelas restrições sociais resultantes da pandemia provocada pelo SARS-COV-2.

Quanto aos aspectos metodológicos, as pesquisas foram distribuídas no Quadro 1 que apresenta o perfil das produções quanto ao autor, ano, característica da amostra, objetivo, modelo de lesão utilizada e resultados.

Quadro 1. Estudos incluídos segundo as características metodológicas.

Autor/ano	Característica da amostra	Objetivo	Modelo de lesão utilizada	Resultado
Chongsatientam & Yimlamai (2016)	49 ratos, Wistar machos, entre 8 semanas de idade (peso 300-320 g)	Investigar o mecanismo pelo qual o ultrassom pulsado terapêutico promove o reparo do músculo gastrocnêmio danificado.	Lesão por contusão	O Ultrassom pulsado terapêutico (TPU) acelera a recuperação muscular, regulando positivamente a angiogênese.
Martins <i>et al.</i> (2016)	36 ratos, Wistar, peso (250-310 g).	Avaliar as principais alterações bioquímicas determinadas pelo tratamento com Plasma Rico em Plaquetas (PRP) em uma contusão de músculo gastrocnêmio induzida em ratos.	Lesão por contusão	O PRP melhora o processo inflamatório diminuindo as alterações bioquímicas indicativas de dano oxidativo oriundo de uma inflamação exacerbada do tecido após uma contusão muscular.
Kobayashi <i>et al.</i> (2016)	48 camundongos, (C57BL/6J), entre 8 a 10 semanas de idade, peso (22,5 a 26,8 g).	Comparar o efeito do tratamento com células-tronco derivadas de músculos (MDSC) com o tratamento combinado de MDSCs e losartan em diferentes pontos de tempo em um modelo de rato de contusão muscular.	Lesão por contusão	Quando comparado com o tratamento com MDSC isolado, o tratamento com MDSC/losartan promove uma redução significativa da formação de cicatriz, um aumento no número de miofibras em regeneração e melhora da recuperação funcional após contusões musculares.
Chiaromonti <i>et al.</i> (2017)	30 ratos, Sprague-dawley, masculinos, idade entre 16 a 18 semanas.	Investigar os efeitos de técnicas de irrigação de feridas nos modelos de explosão e lesão cirúrgica.	Lesão cirúrgica e por explosão	A técnica de lavagem pulsátil de feridas musculoesqueléticas causa injúria irreversível ao tecido, resultando em calcificação distrófica e mionecrose.
Dantas <i>et al.</i> (2017)	12 ratas, Wistar	Realizar um exame morfológico do tecido musculoesquelético, avaliando o efeito de um método de contusão em rato, e comparando as respostas inflamatórias geradas por diferentes impactos.	Lesão por contusão	O método com a massa de 324 gramas lançada de 70 cm de altura sobre o músculo gastrocnêmio de ratos parece ser o mais adequado para a produção de lesão muscular nestes animais.
Fleming <i>et al.</i> (2017)	60 camundongos, C57B/L6, machos, entre 6 a 9 semanas de idade.	Estabelecer um modelo murino reproduzível de infecção da ferida por <i>Acinetobacter baumannii</i> .	Lesão por esmagamento	A capacidade do <i>A. baumannii</i> de causar infecções em feridas traumatizadas depende de sua capacidade de eliminar o ferro e pode ser prevenida pela suplementação de ferro no meio da ferida.
Kawada, Harada & Hashimoto (2017)	Ratos albinos suíços machos, com 05 semanas de idade.	Compreender os efeitos farmacológicos do alendronato nas funções do músculo esquelético in vivo.	Lesão por frio	A capacidade de regeneração muscular é prejudicada pela fratura óssea em animais que receberam tratamento com alendronato. Porém, os mecanismos pelos quais o alendronato inibe a regeneração muscular permanecem inexplicados.
Nuutila <i>et al.</i> (2017)	Ratos machos, C57BL/6J, com oito semanas de idade.	Investigar a cura muscular e comparar os perfis gênicos do músculo após duas lesões diferentes	Lesão por perda muscular volumosa (VLM) e por criolesão.	Uma regeneração mínima do músculo esquelético ocorre após a lesão de VML e o perfil de expressão genética após a VML é semelhante ao de um músculo intacto. Posteriormente, o perfil do gene do músculo não cicatrizado

				foi comparado ao do músculo em regeneração. Isso revelou ainda inflamação prolongada e aumento da atividade pró-fibrótica após VML.
Patsalos <i>et al.</i> (2017)	Camundongos machos adultos, entre 2 a 6 meses de idade.	Analisar se a comunicação cruzada entre células satélite e outros compartimentos de tecido contribui para o reparo sincronizado.	Lesão por cardiotoxina	A irradiação no músculo esquelético pode prejudicar a capacidade das células satélite de orquestrar a transição fenotípica dos macrófagos, impactando ainda mais o potencial de regeneração. Sugere ainda que danos musculares recorrentes e assincronia de regeneração mediada por células satélite levam a doenças musculares devastadoras, como distrofia muscular de Duchenne.
Rana, Sieck & Mantilla (2017)	29 ratos, Sprague-Dawley, peso (280-300 g).	Avaliar sistematicamente o impacto de uma lesão por contusão da medula espinhal C4 unilateral na atividade raiz quadrada média relativa (RMS) e eletromiográfica (EMG) do diafragma.	Lesão por contusão	A lesão por contusão unilateral em C4 resulta em perda substancial de motoneurônios frênicos, mas aumenta a atividade do músculo diafragma em uma gama de comportamentos ventilatórios e de força superior e não ventilatórios.
Sun <i>et al.</i> (2017)	78 ratos, Sprague Dawley, entre 10-12 semanas de idade, peso (200-250 g).	Desenvolver um modelo teórico para distinguir períodos de tempo pós-lesão pela combinação de vários mRNAs.	Lesão por contusão	O sistema foi adequado para distinguir a maioria dos períodos de contusão neste estudo. Assim, o sistema de regulação para cima, sem mudança ou para baixo desenvolvido tem potencial para determinar os períodos mínimos de feridas iniciais.
Aurora <i>et al.</i> (2018)	56 ratos, Sprague-Dawley, peso (390-425 g).	Comparar o dano muscular agudo, determinar a recuperação funcional a longo prazo do músculo isquêmico, e comparar a resposta inflamatória local e sistêmica após ressuscitação precoce com Hextend e sangue total fresco.	Lesão por isquemia	A ressuscitação com sangue total fresco não exacerba o edema induzido por torniquete ou o déficit de força muscular. Além disso, reduz a morbidade aguda a longo prazo associada a trauma de extremidade.
Balasubramaniam <i>et al.</i> (2018)	32 ratos, raça WT e jovens homocigotos PDE4B KO, peso (65-75 g).	Investigar as isoformas de PDE4 envolvidas na proteólise do músculo esquelético usando modelos em rato.	Lesão por queimadura	O PDE4B é o principal responsável pela proteólise muscular em queimaduras e, portanto, constitui um alvo único para manipulações seletivas com drogas para controlar a caquexia muscular.
Ramos <i>et al.</i> (2018)	210 ratos, Wistar, peso 200g.	Investigar os efeitos da terapia a laser de baixa potência na deformação do músculo esquelético em um modelo experimental em ratos.	Lesão por estiramento	A terapia a laser é capaz de reduzir significativamente os níveis de PCR e citocinas. A fotobiomodulação a laser reduz o edema do músculo esquelético, bem como as citocinas e a PCR, levando a uma redução significativa dos marcadores inflamatórios.

Sloboda, Brown & Brooks (2018)	Camundongos, C57BL6, entre (3–5 meses) e velhos (25–27 meses).	Observar/analisar se há diferenças entre camundongos jovens e velhos no tempo, magnitude e/ou características da resposta das células mielóides à lesão muscular.	Lesão por contração de alongamento	As diferenças entre os músculos de camundongos velhos e jovens na resposta inflamatória durante os estágios iniciais da lesão podem contribuir para defeitos na regeneração muscular.
Song <i>et al.</i> (2018)	15 ratos Sprague-Dawley, com dez semanas de idade, peso (300-370 g).	Investigar alterações biológicas em tecidos com contusão muscular após a aplicação de ondas eletromagnéticas de alta frequência (HF)	Lesão por contusão	A aplicação do HF mostrou efeito terapêutico na contusão muscular, reduzindo o edema muscular.
Thirupathi <i>et al.</i> (2018)	Camundongos, suíços machos.	Investigar os efeitos regulatórios da taurina sobre os parâmetros bioquímicos da lesão muscular por uso excessivo.	Lesão por uso excessivo	A administração de taurina reduz o número de núcleos centralizados, os níveis de peróxido de hidrogênio, potencial de membrana, peroxidação lipídica e dano ao DNA e aumenta a área da fibra. A taurina modula vários parâmetros de remodelação celular após dano muscular induzido por uso excessivo, e que esses efeitos positivos estão relacionados à sua capacidade antioxidante.
Lee <i>et al.</i> (2019)	36 Camundongos machos, C57/BL6, com 7 semanas de idade, peso (19 a 22 g).	Investigar os efeitos terapêuticos da melitina na lesão muscular em um modelo de contusão muscular de camundongo.	Lesão por contusão	A melitina inibe a resposta inflamatória e melhora o dano muscular através da regeneração dos músculos.
Murata <i>et al.</i> (2019)	Ratos machos, peso (250-300g).	Examinar se a mortalidade pode ser prevista com base na gravidade do dano à pele para avaliar a gravidade e o prognóstico na síndrome de esmagamento.	Lesão por esmagamento	O dano à pele é uma medida válida de perda de água transepidérmica e gravidade da síndrome do esmagamento (CS). Sugerem-se que esses modelos possam ser úteis para profissionais sem experiência em gestão de desastres, para identificar vítimas de terremotos com alto risco de CS grave.
Takhtfooladi & Takhtfooladi (2019)	40 ratos, Wistar.	Investigar os efeitos da curcumina no dano pulmonar após lesão de isquemia/reperfusão (I/R) após ligadura do membro posterior.	Lesão por isquemia	O pré-tratamento com curcumina reduz as lesões pulmonares resultantes de I/R muscular.
Barbe <i>et al.</i> (2020)	56 ratos fêmeas, Sprague Dawley, entre 3 meses de idade no início dos experimentos e 10,5 meses na conclusão	Testar se a inibição de CCN2 (fator de crescimento do tecido conjuntivo, CTGF) usando um anticorpo específico (FG-3019) reduz a fibrose muscular induzida por uso excessivo.	Lesão por uso excessivo	Um modelo em rato, que bloquear a sinalização de CCN2 usando FG-3019 por 6 semanas também reverte a fibrose muscular induzida por lesão por uso excessivo.
Barbe <i>et al.</i> (2020a)	52 ratos fêmeas, Sprague Dawley, entre 3 meses de idade no início dos experimentos	Determinar se um antagonista de NK-1R reduz o desenvolvimento inicial de fibrose do tecido do antebraço e declínios sensorio-motores em ratos submetidos a lesão por uso excessivo.	Lesão por uso excessivo	A substância P desempenha um papel no desenvolvimento de respostas fibrogênicas e subsequente desconforto nos tecidos dos membros anteriores envolvidos na execução de uma tarefa repetitiva de força repetitiva de alta demanda, e o tratamento com NK1RA bloqueia a substância P.

Dos Santos Haupenthal <i>et al.</i> (2020)	80 ratos Wistar, com 2 meses de idade, peso (250–300 g).	Investigar o efeito terapêutico da fonoforese utilizando diclofenaco ligado a nanopartículas de ouro em ratos, após uma lesão muscular traumática.	Lesão por trauma	A fonoforese utilizando diclofenaco ligado a nanopartículas de ouro (GNPs) diminui a inflamação causada por lesão muscular traumática e acelera a reparação tecidual.
Hsu <i>et al.</i> (2020)	48 camundongos, ICR, com 48 semanas de idade.	Avaliar os efeitos benéficos do resveratrol (RES) na inflamação e regeneração do músculo esquelético após uma lesão de contusão, em comparação com um tratamento com antiinflamatórios não esteroidais.	Lesão por contusão	O tratamento com resveratrol reduz os danos musculares, após lesões musculares induzidas por contusão em camundongos.
Settelmeier <i>et al.</i> (2020)	Camundongos, Phd2- hipomórficos, peso (27,08 ± 3,26 g).	Determinar o impacto da deficiência de isoforma prolil hidroxilase 2 (Phd2) na regeneração muscular esquelética após trauma muscular do tecido mole.	Lesão por trauma	A deficiência de Phd2 e o acúmulo de HIF-1 α proporcionam uma regeneração aprimorada do músculo esquelético. Este efeito não está limitado a macrófagos ou células musculares, mas pode envolver todas as células com Phd2 reduzida atividade.
Kudsi <i>et al.</i> (2020)	Ratos machos, Wistar, peso (150-200 g).	Caracterizar a nocicepção e a inflamação em um modelo de lesão muscular traumática em ratos.	Lesão por trauma	A lesão muscular causa alodinia mecânica e ao frio, e aumenta os escores nociceptivos, sem induzir comprometimento locomotor. Além de aumentar a infiltração de células inflamatórias.
Wang <i>et al.</i> (2020)	32 ratos machos Sprague-Dawley.	Avaliar os efeitos terapêuticos do lipossoma icariin na lesão aguda do músculo esquelético contuso em ratos.	Lesão por contusão	O lipossoma Icarina tem excelentes efeitos terapêuticos na lesão muscular aguda em ratos, melhora a imunidade, repara o citoesqueleto e a integridade celular, anti-inflamatório, anti-fibrose e estresse antioxidante.
Wu <i>et al.</i> (2020)	24 ratos machos, Sprague-Dawley.	Investigar o impacto da queimadura no músculo gastrocnêmio quatro semanas após a queimadura e verificar se EPO pode prevenir a perda muscular por meio de antiapoptose e antifibrose.	Lesão por queimadura	A terapia com eritropoietina (EPO) atenua a apoptose e a fibrose do músculo esquelético quatro semanas após a queimadura. A EPO semanal pode ser uma opção segura e eficaz na perda de massa muscular pós-queimadura.

Fonte: Autores (2022).

Todos os artigos foram estudos primários (ensaios experimentais randomizados), estes são caracterizados por reproduzir condições semelhantes na prática e possibilitar análises mais específicas. Conforme Quadro 1, houve uma predominância das raças Sprague-Dawley (32.14%) e Wistar com 25%.

O modelo de indução de lesão muscular mais recorrente foi a lesão por contusão (35.71%), seguido da lesão por uso excessivo (10.71%), e por lesão traumática (10.71%), a frequência das demais técnicas estão detalhadas na Tabela 2. Vale ressaltar que todos os modelos utilizados conseguiram reproduzir uma lesão muscular com características bem definidas em roedores.

Tabela 2. Técnicas utilizadas para induzir lesão muscular em camundongos.

Técnica utilizada	Nº de artigos	%
Lesão por contusão	10	35.71%
Lesão por uso excessivo	03	10.71%
Lesão traumática	03	10.71%
Lesão por esmagamento	02	7.14%
Lesão por isquemia	02	7.14%
Lesão por queimadura	02	7.14%
Lesão por perda volumétrica e criolesão	01	3.57%
Lesão por estiramento	01	3.57%
Lesão por contração de alongamento	01	3.57%

Fonte: Autores (2022).

Lesão cirúrgica e por explosão

Chiaromonti *et al.*, (2017), induziram a lesão muscular em ratos, para testar técnicas de lavagem de feridas. Tal modelo conseguiu desencadear uma lesão traumática por explosão, por conseguinte resultou em uma amputação cirúrgica de joelho, fornecendo bases metodológicas para o ensaio clínico.

Primeiramente, os ratos foram anestesiados com isoflurane inalado, via nariz. Após sedação, foi colocado um protetor ocular bilateralmente, foram retirados os pêlos e realizado assepsia, analgesia preventiva e profilática. No pré-operatório, 6 a 10 mL de solução salina aquecida normal (0,9%) foi administrada subcutaneamente para garantir um volume. Mantendo anestesia, o rato foi posicionado propenso no aparelho de explosão e firmemente assegurado com velcro em uma plataforma de alumínio de 5,1 cm de espessura com um orifício de 6,4 cm em seu centro. A pata foi posicionada no centro do orifício, na altura do tibial, e presa com uma corda de seda e fita adesiva (Chiaromonti *et al.*, 2017).

A plataforma era localizada acima de um tanque de aço cheio com água. Um explosivo foi submerso abaixo da superfície da água, diretamente abaixo do centro do buraco na plataforma, e foi detonado usando uma caixa de detonação comercialmente disponível. A reação química resultante criou um grande volume de gases quentes e de alta pressão, que agiram contra a água circundante e impulsionou-a para cima a uma velocidade que se aproxima 4 vezes a velocidade do som no ar. Esta alta velocidade foi convertida em pressão, na qual impulsionou a água que impactou a placa e a extremidade exposta do animal foi rapidamente e limpamente amputada (Chiaramonti *et al.*, 2017).

Após a amputação, os animais foram imediatamente transferidos para uma mesa de operação estéril adjacente sobre uma almofada de aquecimento isolada enquanto mantido em anestesia, via nariz. Uma amputação cirúrgica através do joelho foi então realizada proximal a zona de lesão para remover porções ósseas residuais da tíbia e qualquer tecido muscular danificado. O músculo no membro residual foi invertido sobre a parte distal do fêmur, e o fechamento miofascial foi realizado com suturas para garantir uma cobertura adequada do tecido mole. As bordas da pele foram conservadoramente carbonizadas, mas bruscamente debridada para facilitar a cicatrização primária das feridas. A pele estava fechada com grampos e selado com adesivo de tecido (Chiaramonti *et al.*, 2017).

Seis ratos não sofreram amputação de explosão. Em vez disso, seguindo a anestesia padrão e o local cirúrgico, foi feita uma incisão na pele de 3 a 4 cm na lateral da coxa esquerda, com dissecação acentuada para baixo através da fáscia para expor o músculo subjacente. O músculo foi então irrigado com a solução estudada. A fáscia foi fechada com suturas, e os retalhos de pele foram aproximados e fechados com grampos e adesivo de tecido. Seguiu com os cuidados pós-operatórios (Chiaramonti *et al.*, 2017).

Todos os animais foram monitorados 2x/dia, nos primeiros 3 dias, então 1x/dia por 5 dias, e depois pelo menos 2x/semana até a eutanásia. Registrou-se mudanças de peso, aparência geral, nível de atividade, taxa de respiração e padrões, alimentação e excreção, ambulação e alterações no local da incisão. Analgesia adicional foi fornecida caso surgissem sinais de desconforto animal (Chiaramonti *et al.*, 2017).

Lesão por frio

Kawada e tal., (2017), com o intuito de analisar os efeitos do fármaco alendronato, induziram uma fratura e uma lesão muscular. O modelo em roedores adotado conseguiu reproduzir as propriedades necessárias de injúria muscular. Este, foi por meio de uma lesão por frio, na qual a superfície lateral do músculo vasto lateral foi exposta. A ponta de uma espátula de aço inoxidável, medindo 3 mm x 4 mm, foi resfriada em nitrogênio líquido, em seguida aplicada por 10 segundos, no músculo exposto. O contato físico resultou em um dano local no músculo adjacente ao osso do fêmur.

O alendronato (Sigma, St. Louis, MO) foi dissolvido a 100 mM em água destilada que foi diluída com PBS imediatamente antes da administração. Foram injetados nos animais, via subcutaneamente, alendronato (0,7 nmole por g de peso corporal) a cada sete dias. Para o grupo controle, o mesmo volume de solução salina tamponada com fosfato (PBS) foi injetado. Posteriormente, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical e a área do músculo vasto lateral foi removida para ser analisada (Kawada et al., 2017).

Lesão por esmagamento

Fleming *et al.*, (2017), com objetivo de reproduzir uma infecção de ferida por *Acinetobacter baumannii*, induziram uma lesão muscular através do modelo por esmagamento seguido de isquemia. O mesmo consistiu em uma incisão vertical na pele em condições estéreis e o músculo reto abdominal foi exposto. A lesão foi realizada com uma pinça para esmagar levemente o músculo reto.

A isquemia foi induzida por ligadura de sutura dupla do músculo reto superior e inferiormente com o cuidado de incluir o feixe vascular na ligadura. A ferida foi então inoculada com 100 µL de suspensão de *A. baumannii* (10^6 UFC / mL) em solução salina normal a 0,9% por 2 minutos e fechamento da pele. Os camundongos foram sacrificados no dia sétimo de pós-operatório e as feridas foram examinadas quanto à presença de abscessos macroscópicos. O músculo reto foi excisado, homogeneizado em glicerol a 10% e cultivado em ágar MacConkey. Os tecidos do músculo reto foram ensaiados para ser analisados (Fleming *et al.*, 2017).

Por outro lado, Murata *et al.*, (2019), com o intuito de examinar se a mortalidade pode ser prevista com base na gravidade do dano à pele para avaliar a gravidade e o prognóstico, utilizou o modelo por esmagamento com uma abordagem técnica diferente. Inicialmente, a anestesia foi induzida por injeção intraperitoneal de pentobarbital sódico (50 mg / kg de peso corporal) e a lesão foi induzida através de um torniquete de borracha aplicado em ambos os membros posteriores de cada rato. O torniquete foi enrolado cinco vezes em torno de um cilindro de metal de 1,0 ou 2,0 kg, e a extremidade da banda foi colada. Após uma compressão de 5 h, a compressão foi liberada cortando a banda e removendo o torniquete.

Lesão por isquemia

Aurora *et al.*, (2018), com a finalidade de analisar dano muscular agudo, determinar a recuperação funcional a longo prazo do músculo isquêmico, e comparar a resposta inflamatória local e sistêmica após ressuscitação precoce com Hextend (HEX) e sangue total fresco (FWB), fizeram uso do modelo de lesão muscular por lesão isquêmica.

Primeiramente, os ratos foram aleatoriamente separados em grupos, em seguida anestesiados com isoflurane (1,5 - 2,5%), os membros traseiros e pescoço foram limpos e preparados, uma sonda retal foi inserida, e os ratos foram colocados em cama aquecida para manter a temperatura em torno de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Posteriormente, foram submetidos à canulação aberta estéril da artéria carótida esquerda para realizar hemorragia (HEM) controlada de 42,5% do volume sanguíneo total (58,3 ml de peso corporal/kg) ao longo de 26 minutos (25%: primeiros 4 minutos; 75%: próximos 22 minutos). Retirou-se uma amostra arterial de sangue e monitorado pressão arterial média (MAP) com digiMed, também foi utilizado um sistema informatizado de aquisição de dados (Instrumentos Nacionais). Na sequência, o cateter foi cuidadosamente removido, o vaso amarrado, e a incisão do pescoço foi fechada (Aurora *et al.*, 2018).

Subsequente à HEM, e cinco minutos antes da aplicação do torniquete (TK), o membro esquerdo foi elevado acima do coração para minimizar a poça de sangue após a aplicação do torniquete. Um digital pneumático TK (Modelo DC1.6, D.E. Hokanson, Inc) ligado a um sistema TK Portátil PTS (Delfi Medical Inovações, Inc) e fonte de ar (Modelo AG101), foi colocado próximo ao local e o TK foi inflado a uma pressão de 250mm Hg, por 3 horas. Sangue coletado durante HEM foi usado como sangue doador para outro rato no mesmo dia. O sangue fresco coletado foi misturado com a solução Citrate Phosphate Dextrose (1:9) e armazenado em sacos. A ressuscitação e reperfusão foi iniciada 5 minutos após a liberação do TK, um grupo com HEX e outro com FWB e o sangue arterial foi extraído em seringas heparinizadas e analisado (Aurora *et al.*, 2018).

Dois e 28 dias após a lesão, os músculos anterior e posterior foram extirpados dos membros traseiros e realizadas as análises histológicas, assim como das propriedades contratadas *in vivo*, de manchas ocidentais, do plasma de sangue e do tecido (Aurora *et al.*, 2018).

Em contrapartida, Takhtfooladi e Takhtfooladi, (2019), induziram uma lesão muscular por isquemia em 40 ratos, Wistar, para investigar os efeitos da curcumina no dano pulmonar após lesão de isquemia após ligadura do membro posterior. A isquemia foi induzida pela colocação de elásticos ortodônticos em ambas as articulações do quadril por 2 h. A temperatura corporal foi mantida constante usando uma almofada de aquecimento. Após reperfusão por 4 horas, os ratos foram sacrificados e os pulmões

removidos. Em seguida, o pulmão esquerdo foi colocado em solução de formalina a 10% e preparados para exame histopatológico em microscopia de luz.

Lesão por uso excessivo

Barbe *et al.*, (2020), com o intuito de testar se a inibição de CCN2 (fator de crescimento do tecido conjuntivo, CTGF) usando um anticorpo específico (FG-3019) reduz a fibrose muscular induzida por uso excessivo. Adotaram um modelo de lesão muscular por uso excessivo, cujo protocolo de atividade consistia em uma tarefa de alta repetição e alta força (HRHF), em seguida aplicavam o tratamento a ser testado, e seguiam com o teste de força de preensão reflexiva, ensaios de proteínas e análises de sangue e imuno-histoquímicas do tecido muscular.

A tarefa HRHF consistiu em alcançar e puxar a alavanca por 18 semanas para receber uma recompensa alimentar (pílulas de banana e chocolate). Para isso, os ratos alcançavam através de um portal na altura do ombro e puxavam uma barra metálica vertical de 1,5 mm, posicionada 2,5 cm fora da parede da câmara que estava fixada a uma célula de carga (Futek Advanced Sensor Technology, Irvine, CA). A célula de carga foi conectada a um software personalizado da Force Lever que permita escolher um nível de força necessária para o fornecimento de uma recompensa alimentar (Med Associates, St. Albans, VT). Os indicadores auditivos (Med Associates) instruíram o animal a tentar um alcance a cada 15 segundos. Os animais tiveram que agarrar a alavanca de força e exercer uma tração isométrica em direção à parede da câmara com um esforço graduado de $48\% \pm 5\%$ de sua força de tração voluntária máxima (Barbe *et al.*, 2020).

Os roedores também tiveram que alcançar e puxar a barra de alavanca a uma taxa de alcance de 4 alcances/min, por 2 h/d, em intervalos de 30 min (com intervalo de 1,5 h entre as sessões), por 3 d/sem. Se o animal alcançasse e puxasse a barra de alavanca com o nível de força correto e a segurasse por pelo menos 90 ms, dentro do período de sinalização sonora de 500 ms, um sinal de luz significava que uma recompensa de ração de 45 mg era dispensada em um cocho localizado na altura do chão para o animal lambar (Barbe *et al.*, 2020).

Os membros usados para alcançar foram registrados por indivíduos que observavam os ratos durante cada sessão de tarefa. A tração bilateral da barra de alavanca foi registrada, assim como a incidência de trocar o membro usado para puxar a alavanca (Barbe *et al.*, 2020).

Em contrapartida, outro estudo induziu uma lesão muscular por uso excessivo, utilizando outro protocolo. Neste, os animais passavam por um período de remodelamento de 05 semanas, por 10 min/dia, 5 dias/semana. Posteriormente, os ratos moldados começaram o HRHF por 2 horas/dia, 3 dias/semana, por 3 semanas (Barbe *et al.*, 2020a).

A tarefa foi dividida em 4 sessões de 0,5 horas separadas por 1,5 horas para evitar a saciedade. Os ratos foram instruídos a alcançar a uma taxa de 4 alcances/min e estender o antebraço para frente em um portal, agarrar uma barra de alavanca de força e, em seguida, exercer uma tração razoavelmente isométrica por pelo menos 90 milissegundos (ms) a uma força de preensão de seus 48% da força de tração máxima (média de 1,37N). Os ratos tinham um membro de alcance preferido que costumavam puxar na barra de alavanca, anotado durante cada sessão. Ratos de controle com restrição alimentar (FRC) descansaram em suas gaiolas e receberam quantidades semelhantes de ração para ratos e pílulas de recompensa alimentar. Posteriormente, foram realizados os tratamentos farmacológicos, ensaios comportamentais, análise imunohistoquímica e histomorfometria (Barbe *et al.*, 2020a).

Conforme à literatura, Thirupathi *et al.*, (2018), em estudo experimental randomizado utilizaram camundongos para induzir uma lesão muscular por uso excessivo, com objetivo de investigar os efeitos regulatórios da taurina sobre os parâmetros bioquímicos da lesão muscular por uso excessivo. Para reproduzir o modelo de lesão os animais foram habituados a uma esteira motorizada de nove canais a 10m/min, por 10 min diariamente por uma semana. Os animais não receberam nenhum estímulo para correr.

O modelo de uso excessivo consistia em três regimes de exercícios: baixa intensidade (60 min a 13m/min, sem inclinação), intensidade moderada (60 min a 17m/min, sem inclinação) e alta intensidade (inclinação - 16% até a exaustão a 17m/min; exercício excêntrico). A exaustão foi identificada pela incapacidade de manter um ritmo contínuo, ou seja, o animal permaneceu no final de uma corrida na pista por ≥ 30 s. As sessões de exercícios foram conduzidas por 21 dias consecutivos, e um modelo de exercício foi aplicado diariamente na seguinte sequência: baixa, moderada e então alta intensidade. Imediatamente após o exercício de alta intensidade, foi injetado taurina sintética por via subcutânea a 150 mg/kg de peso corporal no dorso dos animais (Thirupathi *et al.*, 2018).

Lesão por queimadura

Balasubramaniam, *et al.*, (2018), com a finalidade de investigar as isoformas de PDE4 envolvidas na proteólise do músculo esquelético usando modelos em rato, o estudo induziu uma lesão muscular por meio de queimadura. Os ratos anestesiados com pentobarbital sódico (50 mg / kg) e suas costas foram rapadas. Em seguida, foram então submetidos a uma queimadura de chama aberta de terceiro grau, por 16 segundos nas costas, afetando 30% da área total da superfície corporal. Tanto os ratos queimados e não queimados receberam NaCl a 0,9% (10 ml / 100 g de peso corporal, ip). Após 24 h, os ratos foram reanestesiados com pentobarbital sódico (50 mg / kg) e os músculos gastrocnêmios foram dissecados e rapidamente congelados em nitrogênio líquido para avaliação das taxas de degradação de proteínas subsequente.

Os estudos de quebra de proteínas foram repetidos com mais oito ratos (grupo controle e queimados) para corroborar nossos achados iniciais. Experimentos *in vivo* adicionais foram realizados para obter tecidos para estudos bioquímicos e para estudar os efeitos dos inibidores da proteína quinase A [PKA (H-89)] e EPAC (ESI-09) na quebra da proteína EDL. Além disso, utilizaram mais 16 ratos Sprague Dawley machos (60-75 g) e os submetem ao mesmo procedimento de queimadura para investigar os efeitos de queimaduras em a expressão de mRNA de isoformas de PDE4 no EDL (Balasubramaniam *et al.*, 2018).

O ensaio experimental de Wu *et al.*, (2020), usou 24 ratos Sprague-Dawley adultos machos, para investigar o impacto da queimadura no músculo gastrocnêmio, quatro semanas após a queimadura, e verificar se terapia com eritropoietina (EPO) poderia prevenir a perda muscular por meio de antiapoptose e antifibrose.

A queimadura foi induzida por um modelo de lesão onde todos os animais receberam uma queimadura de terceiro grau ou lesão por queimadura simulada e cuidados com a ferida seguindo um modelo térmico anteriormente realizado por Wu *et al.*, (2015). A pata traseira direita de cada rato coberta com peso de 100 g, para manter um contato de superfície padronizado, foi colocada com o lado plantar para baixo, em uma superfície de metal com temperatura controlada por 10 segundos. A superfície do metal foi fixada em $25 \pm 0,5$ ° C para o grupo controle e fixada em $75 \pm 0,5$ ° C para os três grupos de estudo, resultando em lesão térmica de terceiro grau (Wu *et al.*, 2020).

Lesão por contusão

Chongsatientam & Yimlamai, (2016), induziram uma lesão muscular pela técnica de contusão, com intuito de investigar o mecanismo pelo qual o ultrassom pulsado terapêutico (TPU) promove o reparo do músculo gastrocnêmio danificado. Os ratos foram anestesiados com zoletil (peso de 25 mg/kg) e xilazina (Peso de 8 mg/kg). As patas traseiras foram raspadas, e fixadas em uma rotação lateral do quadril, joelho estendido e tornozelo em dorsiflexão na posição de 90°. Uma massa de aço inoxidável (650 g) foi derrubada de uma altura de 30 cm de um aparelho de contusão, em direção ao ventre muscular exposto, resultando na lesão. Os ratos foram devolvidos às suas gaiolas depois de recuperar totalmente a consciência. Posteriormente, foram realizadas as análises histológicas.

Em contrapartida, o ensaio experimental de Dantas *et al.*, (2017), com o objetivo de avaliar o efeito de um método de contusão em rato, e comparando as respostas inflamatórias geradas por diferentes impactos, reproduziu uma lesão por contusão em roedores através de uma massa (324 g) que caiu de diferentes alturas predeterminadas para cada grupo de animais (30, 45, 60 e 70 cm), e em cada altura de uma pequena abertura foi feita para facilitar o deslizamento da barra de ferro. A base do dispositivo de contusão era feita de ferro, um tubo de PVC 3/4 (135 cm de altura e 8 mm de diâmetro) foi utilizado para conduzir a massa para contusão na pata do animal. A barra de ferro dentro do tubo era fixada por uma chave, sendo que imediatamente após a retirada da chave, a haste deslizava até atingir o membro do animal.

Antes de serem feridos, os animais foram pesados e anestesiado com cetamina e xilazina (80,0 e 10,0 mg/kg corpo peso, respectivamente). Cada animal era posicionado propenso no dispositivo com o membro traseiro totalmente estendido e preso na posição, expondo o músculo gastrocnêmio, este previamente limpo e sendo medido o diâmetro e a circunferência. Todas as medidas foram realizadas antes da lesão, 72 h após lesão, e antes da eutanásia. Posteriormente, depois de 72 horas da lesão, os ratos foram anestesiados, sacrificados e preparados para análise histológica (Dantas *et al.*, 2017).

Por outro lado, a literatura trás outros modelos de lesão por contusão como, por exemplo, o estudo de Hsu, et al. (2020), com a finalidade de avaliarem os efeitos benéficos da suplementação de resveratrol na inflamação, induziram uma lesão muscular por contusão em camundongos, nas quais os animais foram anestesiados com isoflurano (4-5%) e a lesão foi causada pela queda de um peso de 25 g, de uma altura de 60 cm na superfície medial do músculo gastrocnêmio esquerdo. Posteriormente, foram realizados análises histológicas e imunohistoquímica dos tecidos e análise bioquímica do sangue.

Outro modelo de contusão foi evidenciado na literatura, como mostra o estudo de Kobayashi *et al.* (2016), com intuito de comparar dois tratamentos induziram uma lesão muscular por contusão. Primeiramente, os camundongos foram anestesiados com isoflurano (1,0-1,5%) e suas patas traseiras foram posicionadas com extensão de joelho e obtendo uma flexão plantar de tornozelo, a 90°. Uma bola de aço inoxidável (16,2 g), com diâmetro de 1,6 cm foi lançada de uma altura de 100 cm em um impactador que fez contato com a área exposta do músculo. Esta técnica simulou uma lesão contundente de alta energia que deixou um hematoma grande edematoso, que geralmente é seguido pela regeneração muscular, simulando uma resposta inflamatória inicial e uma posterior cicatrização muscular observada em humanos. Após a conclusão dos testes funcionais, cada animal foi sacrificado e realizado análise histológica da cicatrização muscular.

Somado a estes modelos, o ensaio experimental de Lee *et al.*, (2019), com intuito de investigar os efeitos terapêuticos da melitina na lesão muscular, reproduziram uma contusão muscular em camundongos, previamente anestesiados com avertina (300 mg/kg), através da queda de uma bola de aço inoxidável, 16,28 g (diâmetro 15,87 mm), lançada de uma altura de 100 cm através um tubo (diâmetro interior do tubo era de 17 mm) até atingir um impactor que colidia no ventre do músculo bíceps femoral, do rato anestesiado. Os animais foram tratados com os reagentes por 6 dias consecutivos a partir da contusão muscular, e em seguida, sacrificados e realizado uma coleta plasma e amostra muscular, para análise histológicas e imunohistoquímica dos tecidos, análise bioquímica do sangue.

Por sua vez, o estudo de Martins *et al.*, (2016), induziu uma lesão muscular por contusão do musculo gastrocnêmio de ratos com o objetivo de avaliar as principais alterações bioquímicas determinadas pelo tratamento com Plasma Rico em Plaquetas (PRP). Primeiramente, os animais foram anestesiados com cetamina (50 mg / kg, ip) e xilazina (10 mg / kg, ip), após completa anestesia, os animais foram colocados em posição ventral para proceder à lesão do músculo gastrocnêmio direito. Uma massa de 200 g foi lançada através de um tubo de cloreto de polivinila (usado como guia) com 50 cm de altura e 6 mm de diâmetro colocado sobre o ventre do músculo gastrocnêmio direito gerando uma força de impacto de 0,9 N. Após a lesão, os camundongos foram deixados em uma gaiola para a recuperação da anestesia.

Rana et al., (2017), utilizaram um modelo de contusão para avaliar sistematicamente o impacto de uma lesão por contusão da medula espinhal C4 unilateral na atividade raiz quadrada média relativa (RMS) eletromiográfica (EMG) do diafragma. Os animais foram anestesiados com cetamina (90 mg / kg) e xilazina (10 mg / kg) via injeção intramuscular para todos os procedimentos experimentais e cirúrgicos. Após a indução da anestesia, uma laparotomia mediana foi realizada, de forma que a superfície inferior do diafragma foi exposta, e um par de eletrodos foi colocado na região mesocostal de cada músculo hemidiafragma com uma distância de 3mm entre os eletrodos.

Na contusão o rato foi suspenso por grampos fixados nas vértebras C3 e C5. Os ratos foram submetidos a uma única lesão de contusão, lateralmente à linha média, por meio de uma ponta do impactor de 1,3 mm de diâmetro. Uma força desejada de 100 (kDy) com tempo de permanência de 0s foi aplicada usando o Infinite Horizon Impactor (Precision Systems and Instrumentation, Lexington, KY) (Rana et al., 2017).

Para avaliar os efeitos terapêuticos do lipossoma icariin na lesão aguda do músculo esquelético contuso em ratos, Wang *et al.*, (2020), induziram uma lesão muscular de contusão pela queda de um objeto de 400 g na face interna da perna direita (parte média do músculo gastrocnêmio). O objeto foi largado de uma altura de 67 cm e a energia cinética foi de 2,63 J. Antes da lesão ser induzida, os ratos foram anestesiados por injeção intraperitoneal de hidrato de cloral 4% (0,75 ml / 100 g), e os pêlos dos membros posteriores foram raspados.

Por outro lado, Song *et al.*, (2018), com a finalidade de investigar alterações biológicas em tecidos com contusão muscular após a aplicação de ondas eletromagnéticas de alta frequência (HF), usaram 15 ratos Sprague-Dawley machos, com idade de dez semanas e anestesiados com isoflurano a 2% para indução da lesão. As porções anteriores de ambos os membros posteriores foram raspadas com um cortador elétrico. Os ratos foram posicionados do lado direito com fixação do membro posterior em posição de flexão a 90°, um cachimbo de acrílico foi colocado no membro posterior direito e uma bola metálica foi lançada dentro do cachimbo, resultando em uma contusão muscular.

Os ratos foram divididos em três grupos, sendo cinco ratos em cada grupo, submetidos ao experimento em cada condição. Três condições (200 g bola metálica com 30 cm de altura de queda, 300 g bola metálica com 30 cm de altura de queda e 500 g bola metálica com altura de queda de 20 cm) foram tentadas para determinar as condições necessárias para a contusão máxima. A contusão máxima foi determinada quando o inchaço e o hematoma mais proeminentes fossem encontrados 5 minutos após a queda única da bola metálica (Song *et al.*, 2018).

Em concordância com a maioria dos modelos experimentais afim de gerar uma lesão muscular por contusão, Sun *et al.*, (2017), para desenvolver um modelo teórico para distinguir períodos de tempo pós-lesão pela combinação de vários mRNAs, utilizaram 78 ratos machos Sprague Dawley, 10-12 semanas de idade, pesando 200-250 g, divididos aleatoriamente em grupo controle e contusão. Para iniciar a lesão, os ratos foram anestesiados com éter dietílico e logo após a anestesia, seus membros foram raspados e o cabelo residual foi removido com um agente depilatório. Posteriormente, os ratos foram colocados em uma cama de espuma e um peso de 100 g caiu livremente sobre o membro posterior direito dos ratos de uma altura de 200 cm através de um tubo guia de Lucite transparente. O tamanho da interface de impacto do contrapeso foi de cerca de 4,9 cm² e a energia transmitida ao membro posterior direito foi calculada em 1,96 J.

Lesão traumática

Dos Santos Haupenthal *et al.*, (2020), utilizaram um modelo de lesão traumática para induzir uma lesão muscular, com intuito de investigar o efeito terapêutico da fonoforese utilizando diclofenaco ligado a nanopartículas de ouro no músculo esquelético de ratos. Primeiramente, os animais foram anestesiados com 4% de isoflurano, então uma lesão foi feita no músculo

gastrocnêmio usando um único evento de trauma direto na região central da pata direita através de uma prensa desenvolvida pelo Centro Industrial de Ensino e Equipamentos de Pesquisa (CIDEPE, RS, Brasil).

A lesão foi produzida deslocando uma massa metálica, com 0,459 kg, através de uma guia, com altura de 18 cm, produzindo 0,811 J de energia cinética de acordo com as especificações do equipamento. Posteriormente, o ventre do músculo gastrocnêmio foi cirurgicamente removido, processado e armazenado para análise bioquímica subsequente (Dos Santos Hauptenthal *et al.*, 2020).

Por outro lado, Settelmeier *et al.*, (2020), criaram uma lesão muscular por miotrauma fechado em *Camundongos Phd2*- hipomórficos, para determinar o impacto da deficiência de isoforma prolil hidroxilase 2 (Phd2) na regeneração muscular esquelética após trauma muscular do tecido mole. Para indução reproduzível de um miotrauma fechado, foi usado um dispositivo drop-mass.

Um peso de metal de 69,2 g foi lançado em queda livre de uma altura de 51,6 cm em um pistão de metal que foi colocado no músculo do membro posterior com uma energia cinética de 0,35 J, resultando apenas em trauma de partes moles sem fraturas ósseas. Os camundongos foram anestesiados com cetamina/xilazina pela manhã e tratados com buprenorfina como analgésico a cada oito horas. Atipamezol foi usado para a reversão dos efeitos sedativos e analgésicos. Imediatamente após o procedimento, os camundongos foram transferidos novamente para sua gaiola. Dois camundongos foram sacrificados por deslocamento cervical devido à claudicação e não foram incluídos na análise (Settelmeier *et al.*, 2020).

Lesão por cardiotoxina

Patsalos *et al.*, (2017), usaram camundongos para analisar se a comunicação cruzada entre células satélite e outros compartimentos de tecido contribui para o reparo sincronizado. Os camundongos foram anestesiados com isoflurano (taxa de fluxo ou concentração ajustada para 1,5%) e 50 µl de cardiotoxina (CTX) foram injetados no músculo tibial anterior (TA). Os músculos foram recuperados para análise de citometria de fluxo no dia 1 ao dia 8 pós-lesão ou para histologia muscular no dia 8 ao dia 20 pós-lesão.

Para a análise histológica da regeneração muscular, os músculos foram removidos e congelados em isopentano resfriado com nitrogênio (-160 °C). Criossecções de oito micrômetros de espessura foram cortadas e coradas com hematoxilina-eosina (H&E). Para cada análise histológica, pelo menos cinco lâminas (por condição) foram selecionadas onde a região regenerativa total dentro do músculo TA lesado com CTX era de pelo menos 70%. Para cada TA, as miofibras em toda a área lesada foram contadas e medidas (Patsalos *et al.*, 2017).

Lesão por perda muscular volumosa (VLM) e criolesão

Nuutila *et al.*, (2017), afim de fornecer uma visão mais profunda da fisiopatologia da lesão do músculo esquelético, acompanhando o progresso da cicatrização muscular e investigar a cura muscular, compararam os perfis gênicos do músculo após criar duas lesões diferentes. A lesão por perda muscular volumétrica (VLM) foi realizada por meio da ressecção acentuada do músculo quadríceps exposto ao longo do comprimento do fêmur, deixando apenas a base do músculo esquelético.

No grupo de comparação os camundongos foram submetidos a crioinjúria, sendo realizado uma incisão longitudinal feita sobre o músculo quadríceps e aplicado gelo seco com pressão suave por 5 segundos. Em ambos os grupos, a pele foi fechada com sutura de prolene 4-0 após a lesão. Os animais foram anestesiados por inalação de isoflurano a 1-2% durante todos os procedimentos (Nuutila *et al.*, 2017).

Lesão por estiramento

Ramos *et al.*, (2018), em seu estudo experimental com 210 ratos Wistar machos, pesando 200g, investigaram os efeitos da terapia a laser de baixa potência na deformação do músculo esquelético em um modelo experimental de lesão muscular por estiramento em ratos. Os animais foram anestesiados com uma mistura de cetamina/xilazina por via intraperitoneal (IP) antes de serem submetidos ao protocolo de alongamento passivo do músculo tibial anterior.

O alongamento foi realizado sem exposição cirúrgica do músculo para evitar o recrutamento de células inflamatórias e outras alterações histopatológicas. Após a pesagem do animal, ele era posicionado em decúbito dorsal, sobre uma rolha fixada ao sistema de alongamento. O membro posterior direito era firmemente preso com uma linha que passava por uma roldana e era preso a um peso correspondente a 150% da massa corporal do animal. Essa linha foi fixada no dorso da pata do animal, realizando uma flexão plantar, alongando o músculo tibial anterior da pata traseira direita. O protocolo foi realizado apenas uma vez e o animal recebeu tração por 20 min, descansou por 3 min e recebeu uma segunda tração por 20 min (Ramos *et al.*, 2018).

Lesão por contração de alongamento

Sloboda et al. (2018), utilizaram camundongos machos C57BL6 jovens (3–5 meses) e velhos (25–27 meses), para observar/analisar se há diferenças entre camundongos jovens e velhos no tempo, magnitude e/ou características da resposta das células mielóides à lesão muscular. Os procedimentos para avaliação *in situ* das propriedades contráteis do músculo foram baseados em estudos anteriores já realizados. Os camundongos foram anestesiados com isoflurano a 3% em oxigênio. A anestesia foi mantida com isoflurano a 2% em oxigênio e confirmada pela falta de resposta aos estímulos táteis e uma pomada oftálmica foi aplicada para evitar o ressecamento da córnea.

O pelo do membro posterior foi removido e a pele foi desinfetada com clorexidina. Uma pequena incisão foi feita no tornozelo para expor o tendão distal do músculo extensor longo dos dedos (EDL), e seda trançada 6-0 foi amarrada ao redor do tendão. Outra pequena incisão distal ao joelho expôs o nervo fibular. O camundongo foi colocado em uma plataforma a 37 ° C e o membro posterior foi imobilizado por meio de pinças no joelho e no pé com pequenas pinças presas à plataforma. Usando as pontas da sutura de seda, o tendão intacto foi amarrado ao braço de alavanca de um servomotor (300C-LR-FP, Aurora Scientific) que controlou o comprimento do músculo e mediu a força (Sloboda et al., 2018).

O músculo EDL foi ativado com eletrodos de platina colocados sob o nervo fibular e pulsos de estímulo com duração de 0,2 ms foram aplicados usando um estimulador de corrente de alta potência Aurora Scientific 701C. A corrente e o comprimento do músculo foram ajustados para eliciar a força de contração máxima. As contrações tetânicas foram provocadas com sequências de pulsos de 200 ms e a frequência dos pulsos foi aumentada durante as contrações sucessivas até a força isométrica máxima alcançada, normalmente a 200 Hz (Sloboda et al., 2018)).

Em seguida, o músculo EDL foi exposto a um protocolo de 75 contrações de alongamento (LC) espaçadas de 4 segundos por uma duração total de 5 minutos. Cada contração teve 300 ms de duração. Um trecho de 20% de deformação em relação ao comprimento ideal da fibra (L_f) foi iniciada 100 ms após o início da estimulação da força isométrica máxima próxima. Os músculos foram alongados em $1 L_f / s$ de forma que o pico do alongamento coincidissem com o final da estimulação (Sloboda et al., 2018).

4. Conclusão

Conforme os resultados desta revisão, os modelos de indução de lesão muscular mais recorrente foi a lesão por contusão (35.71%), seguido da lesão por uso excessivo (10.71%), e por lesão traumática (10.71%). Porém, todas as técnicas abordadas no

presente estudo conseguiram reproduzir com excelência o mecanismo de injúria muscular e conseqüentemente fornecer subsídios metodológicos para os estudos experimentais.

Referências

- Andrade, R. M.; Gagliardi, J. F. L.; Kiss, M. A. P. D. (2007). Relação entre índices de muscularidade e o desempenho do salto vertical. *Revista brasileira de ciência e movimento*, 15 (1), 61-7.
- Aurora, A.; Roe, J. L.; Umoh, N. A.; Dubick, M. et al. (2018). Fresh whole blood resuscitation does not exacerbate skeletal muscle edema and long-term functional deficit after ischemic injury and hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg*, 84 (5), 786-794.
- Balasubramaniam, A.; Sheriff, S.; Friend, L. A.; James, J. H. (2018). Phosphodiesterase 4B knockout prevents skeletal muscle atrophy in rats with burn injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 315 (2), R429-r433.
- Barbe, M. F.; Hilliard, B. A.; Amin, M.; Harris, M. Y. et al. (2020). Blocking CTGF/CCN2 reduces established skeletal muscle fibrosis in a rat model of overuse injury. *Faseb j*, 34 (5), 6554-6569.
- Barbe, M. F.; Hilliard, B. A.; Fisher, P. W.; White, A. R. et al. (2020a). Blocking substance P signaling reduces musculotendinous and dermal fibrosis and sensorimotor declines in a rat model of overuse injury. *Connect Tissue Res*, 61 (6), 604-619.
- Barros, V. J. da S., Pereira, M. M. L., Silvino, V. O., Severo, J. S., Silva, M. S. da., & Sousa, B. L. S. C. (2020). Efeito da suplementação de resveratrol no dano muscular em modelo animal: uma revisão integrativa. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 9 (11), e73591110568.
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. A. & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão Soc.*, 5(11), 121-136.
- Chiaromonti, A. M.; Robertson, A. D.; Nguyen, T. P.; Jaffe, D. E. et al. (2017). Pulsatile Lavage of Musculoskeletal Wounds Causes Muscle Necrosis and Dystrophic Calcification in a Rat Model. *J Bone Joint Surg Am*, 99 (21), 1851-1858.
- Chongsatientam, A.; Yimlamai, T. (2016). Therapeutic Pulsed Ultrasound Promotes Revascularization and Functional Recovery of Rat Skeletal Muscle after Contusion Injury. *Ultrasound Med Biol*, 42 (12), 2938-2949.
- Dantas, M. G. B.; Damasceno, C. M. D.; Barros, V. R. P.; Menezes, E. S. et al. (2017). Creation of a contusion injury method for skeletal muscle in rats with differing impacts. *Acta Cir Bras*, 32 (5), 369-375.
- Dos Santos Haupenthal, D. P.; Zortea, D.; Zaccaron, R. P.; De Bem Silveira, G. et al. (2020). Effects of phonophoresis with diclofenac linked gold nanoparticles in model of traumatic muscle injury. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 110, 110681.
- Ferreira, L. M.; Hochman, B.; Barbosa, M. V. J. (2005). Experimental model in research. *Acta cirúrgica brasileira*. 20 (2), 28-34.
- Fernandes, T. L.; Pedrinelli, A.; Hernandez, A. J. (2011). Muscle injury – physiopathology, diagnostic, treatment and clinical presentation. *Rev Bras Ortop*, 46 (3), 247-55.
- Filho, C. M. F.; Silva, A. M. S.; Sudo, R. T. S.; Takiya, C. M.; Machado, J. C. (2015). Laceration in rat gastrocnemius. Following-up muscle repairing by ultrasound biomicroscopy (in vivo), contractility test (ex vivo) and histopathology. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 30 (1), 13.
- Fleming, I. D.; Krezalek, M. A.; Belogortseva, N.; Zaborin, A. et al. (2017). Modeling *Acinetobacter baumannii* wound infections: The critical role of iron. *J Trauma Acute Care Surg*, 82 (3), 557-565.
- Herring, S. A. & Nilson, K. L. (1987). Introduction to overuse injuries. *Clin Sports Med*. 6 (2), 225-39.
- Hochman, B.; Ferreira, L. M.; Vilas Boas, F. C. & Mariano, M. (2004). Experimental model in hamsters (*Mesocricetus auratus*) to study heterologous graft of scars and cutaneous diseases in plastic surgery. *Acta Cirúrgica Brasileira* [online]. 19 (1), 69-78.
- Hsu, Y. J.; Ho, C. S.; Lee, M. C.; Ho, C. S. et al. (2020). Protective Effects of Resveratrol Supplementation on Contusion Induced Muscle Injury. *Int J Med Sci*, 17 (1), 53-62.
- Järvinen, M. J. & Lehto, M. U. (1993). The effects of early mobilisation and immobilisation on the healing process following muscle injuries. *Sports Med (Auckland, N.Z.)*, 15 (2), 78-89.
- Kawada, S.; Harada, A. & Hashimoto, N. (2017). Impairment of cold injury-induced muscle regeneration in mice receiving a combination of bone fracture and alendronate treatment. *PLoS One*, 12 (7), e0181457.

- Kobayashi, M.; Ota, S.; Terada, S.; Kawakami, Y. et al. (2016). The Combined Use of Losartan and Muscle-Derived Stem Cells Significantly Improves the Functional Recovery of Muscle in a Young Mouse Model of Contusion Injuries. *Am J Sports Med*, 44 (12), 3252-3261.
- Lee, J. E.; Shah, V. K.; Lee, E. J.; Oh, M. S. et al. (2019). Melittin - A bee venom component - Enhances muscle regeneration factors expression in a mouse model of skeletal muscle contusion. *J Pharmacol Sci*, 140 (1), 26-32.
- Luiz, L. M. F. & Ferreira, R. K. (2003). Experimental model: historic and conceptual revision. *Acta Cirúrgica Brasileira* [online]. 18 (spe), 01-03.
- Martins, R. P.; Hartmann, D. D.; De Moraes, J. P.; Soares, FA. et al. (2016). Platelet-rich plasma reduces the oxidative damage determined by a skeletal muscle contusion in rats. *Platelets*, 27 (8), 784-790.
- Matheus, J. P. C.; Oliveira, F. B., Gomide, L. B.; Milani, J. G. P. O.; Volpon, J. B. & Shimano, A. C. (2008). Efeitos do ultra-som terapêutico nas propriedades mecânicas do músculo esquelético após contusão. *Rev Bras Fisioter*, 12 (3), 241-7.
- Murata, I.; Kawanishi, R.; Inoue, S.; Iwata, M. et al. (2019). A novel method to assess the severity and prognosis in crush syndrome by assessment of skin damage in hairless rats. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 45 (6), 1087-1095.
- Nuutila, K.; Sakthivel, D.; Kruse, C.; Tran, P. et al. (2017). Gene expression profiling of skeletal muscle after volumetric muscle loss. *Wound Repair Regen*, 25 (3), 408-413.
- Patsalos, A.; Pap, A.; Varga, T.; Trencsenyi, G. et al. (2017). In situ macrophage phenotypic transition is affected by altered cellular composition prior to acute sterile muscle injury. *J Physiol*, 595 (17), 5815-5842.
- Ramos, L.; Marcos, R. L.; Torres-Silva, R.; Pallota, R. C. et al. (2018). Characterization of Skeletal Muscle Strain Lesion Induced by Stretching in Rats: Effects of Laser Photobiomodulation. *Photomed Laser Surg*, 36 (9), 460-467.
- Rana, S.; Sieck, G. C. & Mantilla, C. B. (2017). Diaphragm electromyographic activity following unilateral midcervical contusion injury in rats. *J Neurophysiol*, 117 (2), 545-555.
- Settelmeier, S.; Schreiber, T.; Mäki, J.; Byts, N. et al. (2020). Prolyl hydroxylase domain 2 reduction enhances skeletal muscle tissue regeneration after soft tissue trauma in mice. *PLoS One*, 15 (5), e0233261.
- Sloboda, D. D.; Brown, L. A. & Brooks, S. V. (2018). Myeloid Cell Responses to Contraction-induced Injury Differ in Muscles of Young and Old Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 73 (12), 1581-1590.
- Song, D. H.; Kim, M. H.; Lee, Y. T.; Lee, J. H. et al. (2018). Effect of high frequency electromagnetic wave stimulation on muscle injury in a rat model. *Injury*, 49 (6), 1032-1037.
- Sun, J. H.; Zhu, X. Y.; Dong, T. N.; Zhang, X. H. et al. (2017). An "up, no change, or down" system: Time-dependent expression of mRNAs in contused skeletal muscle of rats used for wound age estimation. *Forensic Sci Int*, 272, 104-110.
- Takhtfooladi, H. A. & Takhtfooladi, M. A. (2019). Effect of curcumin on lung injury induced by skeletal muscle ischemia/reperfusion in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 25 (1), 7-11.
- The Oxford Dictionary and Thesaurus. (1996). 3 rd ed. New York: Oxford University Press. Model; 960.
- Thirupathi, A.; Freitas, S.; Sorato, HR.; Pedroso, GS. et al. (2018). Modulatory effects of taurine on metabolic and oxidative stress parameters in a mice model of muscle overuse. *Nutrition*, 54, 158-164.
- Wang, J.; Zhu, G.; Wang, X.; Cai, J. et al. (2020). An injectable liposome for sustained release of icariin to the treatment of acute blunt muscle injury. *J Pharm Pharmacol*, 72 (9), 1152-1164.
- Wu, S. H.; Lu, I. C.; Tai, M. H.; Chai, C. Y. et al. (2020). Erythropoietin Alleviates Burn-induced Muscle Wasting. *Int J Med Sci*, 17 (1), 30.