



**Universidade de Brasília
Faculdade de Ceilândia – FCE**

Brasília, 12 de maio de 2015

À
Equipe Editorial
Revista Brasileira de Ciência e Movimento
Ref: Parecer do artigo **“DIFERENCIAÇÃO E ATIVAÇÃO DE CÉLULAS
SATÉLITES DURANTE A REGENERAÇÃO MUSCULOESQUELÉTICA”**
A/C Prof. Amilton Vieira
Editor de Seção

Prezado Prof. Amilton,

Foi com grande satisfação que recebemos a resposta da Revista Brasileira de Ciência e Movimento com a oportunidade de responder aos avaliadores.

Agradecemos aos revisores a leitura cuidadosa e os comentários construtivos.

Reformulamos o texto de acordo com o parecer e apresentamos a seguir as respostas aos comentários apresentados pelos revisores.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Elaine Cristina Leite Pereira
Universidade de Brasília
Faculdade de Ceilândia
elaineclite@unb.br

Comentários Avaliador 1

COMENTÁRIOS GERAIS

O manuscrito apresenta uma revisão de literatura sobre células satélite e seus fatores de ativação ou inibição. Os autores citam pesquisas envolvendo animais e humanos, realizando uma descrição e conceituação de células satélite e possíveis fatores de ativação e inibição das mesmas. Para tal, além de pesquisas originais, os autores utilizam-se também de outras revisões para a descrição da temática.

Apesar do título sugerir uma organização do texto em fatores parácrinos e endócrinos de regulação das células satélite, os mesmos são citados apenas dentro do texto e não organizados dessa forma. A organização está centrada em fatores de ativação e de inibição. Assim, sugiro alterar o título do manuscrito e sua organização para complementar a questão de fatores ativadores e inibidores das células satélite. Como consequência, a estrutura do manuscrito também pode sofrer alteração, sem que o conteúdo seja totalmente afetado.

Outro ponto importante que merece esclarecimento é o conceito e utilização no texto das expressões “lesão muscular” e “dano muscular”. Os autores apresentam definições para esses termos, entretanto durante o texto, parece que o termo “lesão muscular” é usado de forma errônea de acordo com a definição apresentada. Sugiro rever esses termos e, se for necessário, descrever que para esta revisão de literatura, apesar de termos diferentes, será usado o termo “lesão muscular” para definir os eventos relacionados com ativação de células satélite.

Parece que as citações não estão de acordo com as normas da revista, ou seja, citadas por ordem de aparecimento no texto. Favor revisar as citações. Outros pontos do trabalho merecem revisão, que passo a descrever em seguida.

Resposta dos autores: O título foi alterado como sugerido para “**Regulação e ativação das células satélites durante a regeneração muscular**”, retirando as palavras “parácrinos e endócrinos” e focando na regulação das células satélites. Desta forma, a estrutura do texto sofreu modificações na forma de apresentação.

Revimos o uso da expressão lesão muscular e o termo foi unificado em todo o texto, sendo que o evento que leva a regeneração muscular é sempre uma lesão.

As referências bibliográficas foram revisadas para adequação às normas de revista.

COMENTÁRIOS ESPECÍFICOS

RESUMO

Sugiro primeiro identificar os fatores que agem na sinalização das células satélites para depois comentar sobre a sua interação. Apenas trocar a ordem, uma vez que o resumo atinge o objetivo a que se propõe o manuscrito. Algumas sugestões no objetivo e na metodologia foram realizadas nos tópicos seguintes que deve ser consideradas para o resumo final.

Sugiro substitui a palavra-chave “células satélite”, uma vez que a mesma já se encontra no título.

Resposta dos autores: O resumo foi reestruturado como sugerido para melhor compreensão e adequação à nova apresentação do texto. A palavra-chave

“célula satélite” foi retirada como sugerido e incluída a palavra-chave “fatores miogênicos”.

INTRODUÇÃO

A introdução encontra-se inicialmente adequada. Além dos autores mencionarem a presença das células satélite e outros tipos de células no músculo esquelético, é apresentado sucintamente como as mesmas são ativadas, quais os estímulos para ativação e os fatores de ativação. Entretanto, a justificativa e/ou lacuna científica do manuscrito não está adequado. Além dos autores apresentarem uma sentença que é interrompida sem apresentar o final (erro de digitação), a tentativa de justificativa por meio utilização das células satélite em doenças é pobre. Sugiro reformular a justificativa contemplado adequadamente a necessidade da revisão.

Resposta dos autores: A introdução foi reformulada para melhor compreensão e a justificativa centrou-se no fato dos avanços da biologia molecular, biologia celular e genética terem melhorado muito a nossa compreensão da biologia do músculo esquelético, demonstrando que as características biológicas das células satélites são fundamentais no processo de regeneração muscular. Como muitos estudos vêm apontando o potencial terapêutico destas células, entendemos como importante revisar e entender estes eventos e mecanismos.

Seguem informações menores para sugestão de correção:

Linha 7 da página 3: os autores escrevem “...à diferenciação em mioblastos e posteriormente, a uma fibra muscular madura”. A sentença, da forma que está escrita, leva os leitores a pensarem que as células satélite permitem o aumento do número de fibras musculares. Na verdade, as células satélite se fundem às miofibrilas existentes para permitir o crescimento do músculo, e não na formação de novas fibras musculares, segundo as referências utilizadas pelos próprios autores. Essa informação se repete em outros locais do trabalho.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador. A informação foi corrigida neste ponto específico para: “Em resposta à lesão muscular, as células satélites proliferam e diferenciam-se em mioblastos. Estes juntam-se para formar miotúbulos multinucleados que se fundem às fibras musculares lesadas para reparar ou formar novos miofilamentos”.

Esta falha foi localizada em outros pontos de trabalho como apontado e também corrigida.

Linhas 7 a 10 da página 3: os autores citam tipos de estímulo que permitem a diferenciação das células satélite. Entretanto, a regeneração não é um estímulo e sim uma consequência de um estímulo.

Além disso, a imobilização articular também não é um estímulo para diferenciação das células satélite. Assim, sobrou apenas o exercício físico como estímulo. Sugiro reformular a sentença para contemplar os grandes estímulos para diferenciação das células satélite.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com a indicação do avaliador. A regeneração é uma consequência em resposta à lesão. Os principais eventos que promovem lesão e consequente ativação das células satélites e o processo de regeneração foram apontados e a sentença toda foi reformulada.

“A lesão muscular pode ocorrer como consequência de doenças degenerativas como as distrofias musculares, exposição à agentes miotóxicos como lidocaína ou bupivacaína, lesões agudas como lacerações ou contusões, isquemia,

exposição ao calor ou frio intensos e a própria contração muscular, principalmente, a contração excêntrica”

Linhas 10 a 15 da página 3: são apresentados os fatores de ativação das células satélite. Entretanto, os autores iniciam a frase com “...a partir da sinalização...” e terminam a mesma com “...podem ser sinalizadas...”. Sugiro alterar a última expressão por “...que podem ser ativados...”. Os autores apresentam a referência número 81. Está fora de ordem, segundo as normas da revista. Favor corrigir.

Resposta dos autores: Os parágrafos foram reformulados para melhor compreensão.

“A regeneração muscular é um processo coordenado por diversos fatores que contribuem para a progressão da resposta do tecido muscular à lesão. Destacam-se a expressão de genes musculares específicos, as células tronco, fatores tróficos, fatores glicoproteicos produzidos pela matriz extracelular e as células satélites. A ativação das CSs é regulada por vários fatores e vias intrínsecas e extrínsecas incluindo fatores de regulação miogênica (como Myf5, MyoD e miogenina) e moléculas difusíveis de sinalização (como glicoproteínas WNT e NOTCH) como bem como fatores ainda mal definidos fornecidos pela matriz extracelular ou fontes sistêmicas. Hormônios como GH (hormônio do crescimento), IGF (fator de crescimento semelhante à insulina), HGF (fator de crescimento derivado de hepatócito), VEGF (fator de crescimento vascular endotelial), MRFs (fatores regulatórios miogênicos), MGF (fator de crescimento mecânico) e citocinas também são liberados após a lesão muscular, contribuindo para a cascata de ativação celular”

Linha 18 da página 3: Os autores apresentam uma frase que não termina. Possivelmente uma ligação para o último parágrafo, mas não dá para saber. Favor corrigir.

Resposta dos autores: A frase foi suprimida, pois representou erro de formatação de texto.

Linhas 19 a 23 da página 3: a frase é uma tentativa de justificar a pesquisa. Entretanto, ficou muito pobre considerando no potencial da utilização das células satélite em doenças. Além disso, a revisão de literatura apresentada é focada na sua ativação e diferenciação. Dessa forma, mais do que identificar a importância das células satélite para tratamento de doenças, é necessário identificar a necessidade de estudar a ativação e diferenciação desse tipo de células. Sugiro reformular para atingir diretamente a justificativa da pesquisa.

Resposta dos autores: A justificativa foi reformulada como sugerido e centrou-se no fato dos avanços da biologia molecular, biologia celular e genética terem melhorado muito a nossa compreensão da biologia do músculo esquelético, demonstrando que as características biológicas das células satélites são fundamentais no processo de regeneração muscular. Como muitos estudos vêm apontando o potencial terapêutico destas células, entendemos como importante revisar e entender estes eventos e mecanismos.

OBJETIVOS

O objetivo é apresentado de forma clara. Entretanto, os autores dizem revisar a literatura sobre os aspectos histológicos das células satélite. Os aspectos histológicos não são revisados, apenas é apresentado uma

sentença sobre a histologia das células satélite. Sugiro retirar esse parte de histologia. Além disso, incluir no objetivo fatores de inibição das células satélite.

Resposta dos autores: Os objetivos foram reformulados levando em conta as sugestões dos avaliadores. Como o título e a justificativa foram alteradas, os objetivos foram modificados para estar em consonância com a nova estrutura. Focamos os objetivos na apresentação dos fatores de regulação das células satélites durante o processo de regeneração do músculo esquelético.

MATERIAIS E MÉTODOS

Como revisão de literatura, os materiais e métodos estão sucintos mas ainda necessitam de alguns pontos importantes.

Linha 29 da página 3: PubMed e MedLine são a mesma base de dados. Sugiro colocar PubMed/MedLine.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e corrigimos a nomenclatura da base de dados.

Linha 32 da página 3: sugiro alterar “feita” por “realizada” ou outro sinônimo.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e alteramos a palavra como sugerido.

Linha 3 da página 4: mais do que descrever que os artigos que não se incluíram nas características supracitadas foram excluídos, é importante desenvolver um fluxograma com todas as etapas até ao número final de artigos utilizados. Sugiro fortemente realizar uma figura em forma de fluxograma.

Resposta dos autores: Trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa narrativa, não de uma revisão sistemática com ou sem metanálise.

A revisão sistemática é um tipo de estudo secundário que facilita a elaboração de diretrizes clínicas, sendo extremamente útil para os tomadores de decisão na área de saúde (Sampaio e Mancini, Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev. Bras. Fisioter.* v.11, n.1, p. 83-89, 2007. disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v11n1/12.pdf>).

As revisões narrativas são bastante apropriadas para descrever a história ou desenvolvimento de um problema e seu gerenciamento, bem como para discutir o assunto do ponto de vista teórico ou contextual (que é o caso do presente manuscrito), estabelecer analogias ou integrar áreas de pesquisa independentes com o objetivo de promover um enfoque multidisciplinar. No entanto, as revisões narrativas não fornecem respostas quantitativas para questões clínicas específicas. As revisões narrativas não informam as fontes de informação utilizadas, a metodologia para busca das referências, nem os critérios utilizados na avaliação e seleção dos trabalhos. Constituem, basicamente, de análise da literatura publicada em livros, artigos de revista impressas e/ou eletrônicas na interpretação e análise crítica pessoal do autor. (ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paul. enferm* v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010321002007000200001&lng=en&nrm=iso)

Como o tipo de revisão proposto é narrativa, não julgamos necessária a apresentação de fluxograma, uma vez que este tipo de revisão dispensa o item metodologia. Entretanto, reformulamos o item para melhor compreensão.

DESENVOLVIMENTO DO MANUSCRITO

O primeiro tópico do estudo está adequado para o contexto. Entretanto, devido à nomenclatura utilizada pelos autores, acredito que seria mais adequado substituir o termo “lesão” por “dano”. Apesar de não achar que esteja errado, a partir do momento que os autores conceituam lesão e dano muscular, fica mais adequado o uso de “dano muscular”.

Favor considerar o que foi descrito na revisão geral do manuscrito para posterior alteração. Seguem pequenas alterações do subtópico:

Resposta dos autores: Padronizamos o uso de termo “lesão muscular” no texto.

Linha 10 da página 4: substituir “unidade” por “unidades”.

Resposta dos autores: Substituição realizada.

Linha 21 da página 4: substituir “Tem” por “Têm”.

Resposta dos autores: Substituição realizada.

Linha 23 da página 4: quais são as diferentes células de divisão lenta?

A referencia número 83 não está de acordo com as normas da revista.

Resposta dos autores: O parágrafo foi reformulado para melhor compreensão.

Trata-se de uma subpopulação de células presentes durante o desenvolvimento embrionário, das quais derivam as células satélites do músculo adulto. (Ceafalan LC, Popescu BO, Hinescu ME. Cellular players in skeletal muscle regeneration. Biomed Res Int. 2014;2014:957014. doi: 10.1155/2014/957014)

Adequamos a citação da referência 83.

Linha 30 da página 4: os autores iniciam um parágrafo sobre lesão muscular sem ter um link com o parágrafo anterior. Sugiro iniciar o parágrafo dando ênfase nas células satélites e não na lesão muscular, para dar uma ideia de continuidade com as informações anteriores.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e por isso os parágrafos foram completamente reformulados como sugerido, ligando as células satélites ao processo de regeneração muscular após uma lesão.

Linha 32 da página 4: favor considerar alterar a parte de “...uma nova fibra muscular madura”, como descrito na revisão da introdução.

Interessante, os autores usam praticamente a mesma frase do que na introdução mas com outra referência. Favor observar com cuidado as referências também.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador. A sentença que faz parte a citação “...uma nova fibra muscular madura” foi removida, pois não estava no contexto. Os parágrafos foram reformulados para melhor compreensão.

Linha 1 da página 5: os autores referem que o aparecimento de CK na circulação é uma característica da fase de destruição. O aparecimento de CK não é muito mais uma consequência do que uma característica?

Afinal a CK não participa desse processo.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e por isso reformulamos toda a sentença para caracterizar corretamente estes eventos da fase de degeneração.

“A fase de degeneração do tecido é caracterizada por uma rápida necrose e formação de hematoma. A necrose é caracterizada pelo rompimento do sarcolema, resultando no aumento da permeabilidade da fibra muscular, consequentemente os níveis de proteínas musculares normalmente restritas ao sarcoplasma, como a creatina quinase (CK), miosina de cadeia pesada (MHC) e troponina estão aumentadas no plasma sanguíneo”.

Linhas 9 a 12 da página 5: as duas últimas fases da lesão muscular são descritas muito sucintamente, uma vez que a fase de destruição teve uma descrição bem maior. Entendo que a preocupação foi em descrever quando ocorria a ativação das células satélite, mas as duas últimas fases estão muito sucintas.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e descrevemos de forma pouco mais detalhada as outras duas fases. Entretanto, como bem apontado pelo avaliador, a fase de degeneração teve um foco maior pelo fato da ativação das células satélites acontecer nesta etapa.

Linhas 13 a 25 da página 5: problemática já mencionada nos comentários gerais do manuscrito. Considerar a questão de “lesão muscular” e “dano muscular”. Como referido anteriormente, já que foi conceituado, deve usar de forma adequada em todo o manuscrito. Por outro lado, pode acrescentar uma sentença declarando o dano muscular como uma lesão muscular induzida pelo exercício físico e manter as nomenclaturas.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador que o aparecimento de duas nomenclaturas pode atrapalhar o entendimento dos eventos. Descrevemos as diferenças entre a lesão causada pelo exercício e por eventos mecânicos. Entretanto, padronizamos o uso da palavra lesão, uma vez que a resposta regenerativa e de ativação das células satélites será a mesma.

Sugiro que o subtópico “Fatores que estimulam a diferenciação das CSs e à reparação das fibras musculares lesadas” seja suprimido e mantido apenas o texto como finalização do tópico anterior. Sugiro a supressão do subtópico uma vez que não são discutidos os fatores que estimulam a diferenciação das células satélite e sim apenas a sua citação, no último parágrafo. Assim, o texto serve apenas para terminar o subtópico anterior e iniciar o próximo.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e suprimimos o tópico como sugerido, deixando-o no último parágrafo do subtópico “Células satélites e lesão muscular” como ligação para o próximo subtópico “Fatores regulatórios miogênicos”.

O subtópico “Os fatores regulatórios miogênicos (MRFs) e seu papel na regeneração muscular” está adequada para a revisão de literatura. O subtópico mas curto mas coerente para um entendimento básico. Algumas considerações em relação ao subtópico:

Linha 8 da página 7: existem algumas siglas sem o nome por extenso no texto. Favor ajustar.

Resposta dos autores: Alteramos o título do subtópico para apenas “Fatores regulatórios miogênicos” uma vez que o título, a introdução e objetivos contextualizam que trataremos do assunto referente à regeneração muscular. Estamos de acordo com o avaliador no que diz respeito às siglas e os ajustes foram realizados.

Linha 5 da página 8: a citação Durigan e colaboradores (2008) não está nas normas da revista. Favor atualizar.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e a citação do autor foi atualizada de acordo com as normas da revista.

Sugiro renomear o subtópico “O papel das células do sistema imune” para “O papel das células do sistema imune na regeneração muscular”. O subtópico está direcionado para a relação entre o sistema imune e o reparo muscular, por isso a sugestão de alteração. O conteúdo também está curto mas conciso para um entendimento facilitado.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e considerando os objetivos do manuscrito, alteramos o título do subtópico para “Sistema imune e a regulação da regeneração muscular”.

Algumas considerações em relação ao subtópico:

Primeiro parágrafo: existem novamente citações que não seguem as normas da revista.

Resposta dos autores: A citação foi identificada e procedemos as atualizações e correções.

Linha 18 da página 8: os autores escrevem “...pois como já demonstrado...”. Entretanto, essa relação ainda não tinha sido demonstrada antes. Favor corrigir.

Resposta dos autores: A relação dos macrófagos já havia sido mencionada no quarto parágrafo do primeiro subtópico “Células satélites e a lesão muscular”. Entretanto, reformulamos a sentença para melhor compreensão.

Linha 26 da página 8: a sigla MCP-1 não se encontra no texto por extenso.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e atualizamos a primeira vez que a sigla aparece no texto. “Proteína Quimiotática de Monócitos (MCP-1)”.

Linha 29 da página 8: sugiro não realizar parágrafo.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e a sentença foi unida ao parágrafo anterior.

Sugiro unificar os subtópicos “HGF (fator de crescimento derivado dos hepatócitos)”, “Hormônio do crescimento (GH) e os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs)” e “VEGF (Fator de crescimento vascular endotelial)” em apenas um subtópico denominado “Hormônio de crescimento e fatores de crescimento na regeneração tecidual”. Com a unificação, o subtópico ficará mais coerente uma vez que os autores apresentam 2 subtópicos apenas com 1 parágrafo cada, o que não é recomendado. Os autores devem observar que o primeiro parágrafo do subtópico do GH são introduzidos todos esses fatores de crescimento (GH, IGF-1, HGF e VEGF) na regeneração muscular. Assim, nada mais correto do que descrevê-los em conjunto. O parágrafo relacionado com o VEGF ainda é muito na base da teoria. Favor apresentar resultados mais concretos.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e unificamos os subtópicos em “Outros fatores de regulação da regeneração muscular”

Com relação ao VEGF, acrescentamos estudos que demonstram a participação do fator de crescimento vascular endotelial na promoção da proliferação das células satélites e da hipertrofia muscular:

Christov C, Chretien F, Abou-Khalil R, Bassez G, Vallet G, Authier FJ, Bassaglia Y, Shinin V, Tajbakhsh S, Chazaud B, Gherardi RK. Muscle satellite cells and endothelial cells: close neighbors and privileged partners. *Mol Biol Cell* 18: 1397–1409, 2007

Bryan BA, Walshe TE, Mitchell DC, Havumaki JS, Saint-Geniez M, Maharaj AS, Maldonado AE, D'Amore PA. Coordinated vascular endothelial growth factor expression and signaling during skeletal myogenic differentiation. *Mol Biol Cell* 19: 994–1006, 2008.

Takahashi A, Kureishi Y, Yang J, Luo Z, Guo K, Mukhopadhyay D, Ivashchenko Y, Branellec D, Walsh K. Myogenic Akt signaling regulates blood vessel recruitment during myofiber growth. *Mol Cell Biol* 22: 4803–4814, 2002.

Mais uma vez, os subtópicos Insulina e Andrógenos estão muito curtos e concisos. Sugiro unificar os subtópicos com o nome “Participação de outros hormônios na regeneração muscular”. Algumas considerações em relação a esses subtópicos:

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e incluímos os subtópicos “insulina e andrógenos” em “Outros fatores de regulação da regeneração muscular”

Linha 22 da página 10: os autores citam que a insulina induz o processo de mitose e diferenciação das células satélite. Entretanto, não discutem como. Considerando que o trabalho é baseado no esclarecimento da participação de vários fatores na sinalização de células satélite, acredito ser muito importante esclarecer esse ponto. O mesmo ocorre para a testosterona, no final da página 10. Favor apresentar estudos mais concretos.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e inserimos na discussão como a insulina atua no processo de proliferação e diferenciação celular. A insulina facilita a entrada de glicose e aminoácidos nas células, provendo energia e base para que ocorra a transcrição proteica e atividade dos ribossomos. Estudo de McFarland et al, (1995) foi inserido, pois demonstra que a insulina estimula a captação de glicose e a síntese proteica, reduz a degradação proteica in vitro e induz o processo de mitose e diferenciação dessas células provavelmente pela sua interação com receptores de IGF-1.

No que diz respeito à testosterona, foram acrescentados estudos que demonstram como este andrógeno afeta a proliferação das células satélites e as vias sugeridas de sua ação:

Chen Y, Zajac JD, MacLean HE. Androgen regulation of satellite cell function. *J Endocrinol* 186: 21–31, 2005.

Sinha-Hikim I, Roth SM, Lee MI, Bhasin S. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E197–E205, 2003

Sinha-Hikim I, Cornford M, Gaytan H, Lee ML, Bhasin S. Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older men. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3024–3033, 2006.

Nos subtópicos seguintes são apresentados fatores que inibem a proliferação de células satélite. Mais uma vez, sugiro organizar tudo em apenas um subtópico, dando ênfase nos AINE, glicocorticoides e miostatina. Os restantes devem ser citados apenas no final do subtópico.

Resposta dos autores: Como os subtópicos foram organizados de forma a apresentar “Fatores de regulação”. Em todos os subtópicos que se propuseram a apresentar fatores, discutimos primeiro os fatores de regulação positiva e depois os de regulação negativa. Desta forma, os AINEs, glicocorticoides ficaram no final do subtópico “Outros fatores de regulação” e a miostatina no final do subtópico “Fatores regulatórios miogênicos”.

Seguem algumas sugestões:

Linha 22 da página 11: após “...perda de massa muscular.” adicionar referência.

Resposta dos autores: A referência foi adicionada.

Linha 24 da página 11: a citação Dong et al (2013) não está nas normas da revista. Favor atualizar.

Resposta dos autores: A citação foi atualizada de acordo com as normas da revista.

Linha 30 da página 11: após “...importante questão clínica.” adicionar referência.

Resposta dos autores: Referências foram adicionadas à sentença.

CONCLUSÕES

Sugiro reformular a conclusão para atingir todos os objetivos propostos. Os autores fazem uma descrição segmentada da sinalização de células satélite para a regeneração muscular. Entretanto, é sabido que essa sinalização é integrada. Além disso, no objetivo do manuscrito está descrito que serão revisados os sinais que levam à ativação e diferenciação das células satélites, o que não está contemplado na conclusão. Dessa forma, sugiro fortemente que os autores apresentem uma conclusão que integre a grande maioria dos fatores de sinalização das células satélite e a atuação em cada etapa nessa sinalização. A ideia é realizar um bom resumo que possibilite uma visão integrada da atuação dos vários fatores descritos no manuscrito.

Sugiro retirar a sentença que enfatiza os fatores parácrinos e endócrinos, uma vez que os fatores não foram tratados dessa forma durante o texto. Todos eles atuam dessa forma mas o foco não foi esse.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e a conclusão foi completamente reformulada para atender aos objetivos propostos. Um pequeno resumo com a ação dos vários fatores descritos foi elaborado. Ilustrando o resumo, a figura 1 mostra os fatores de regulação positiva e negativa e o local de ação.

REFERÊNCIAS

Ainda existem algumas referências que não estão nas normas da revista (falta de páginas do artigo, letras maiúsculas onde não deve aparecer, iniciais de autores seguido de ponto em uma referências e outras não). Favor rever o tópico.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e o tópico foi totalmente revisado para adequação às normas da revista.

Comentários Avaliador 2

COMENTÁRIOS GERAIS

Manuscrito bem escrito, informativo e muito relevante. No entanto, alguns parágrafos com apenas uma ou duas sentenças e tópicos de com poucas linhas tornam a leitura um tanto quanto confusa. Sugiro uma melhor subdivisão dos tópicos; talvez uma divisão em fatores que controlam de forma positiva e negativa com uma tabela resumindo em poucas palavras melhor apresentem este excelente trabalho.

Vale a pena destacar que alguns termos como “buvicaina”, “criolesão”, entre outros não são de senso comum e devem ser seguidos por uma breve descrição.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e os subtópicos foram reorganizados de forma a apresentar “Fatores de regulação”. Apresentamos a discussão inicialmente em torno de “Fatores regulatórios miogênicos”, depois “Sistema Imune e a regulação da regeneração muscular” e finalmente “Outros fatores de regulação da regeneração muscular”. Em todos os subtópicos que se propuseram a apresentar fatores, discutimos primeiro os fatores de regulação positiva e depois os de regulação negativa.

Na figura 1 todos os fatores de regulação (positiva e negativa) apresentados no texto estão resumidos de forma gráfica. Desta forma, acreditamos que uma tabela repetiria a informação visualmente.

Os termos que não são de senso comum foram brevemente descritos para melhor compreensão do texto.

COMENTÁRIOS ESPECÍFICOS

Resumo

O resumo poderia ser mais objetivo e informativo. A base de dados do Pubmed é basicamente o Medline, em outras palavras o Medline está contido no Pubmed. A última sentença tem oito linhas e precisa ser reformulada.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e o resumo foi totalmente reformulado. A nomenclatura da base de dados foi atualizada.

Materiais E Métodos

O tipo de revisão que foi realizado precisa ser descrito, bem como o rigor metodológico utilizado pelos autores. Acredito que um fluxograma demonstrando cada uma das etapas da seleção dos estudos enriqueça o trabalho. Vejo como importante levar a conhecimento do leitor a quantidade de estudos sobre o tema, bem como os motivos que levaram os autores a incluir ou excluir cada um deles.

Resposta dos autores: Trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa narrativa, não de uma revisão sistemática com ou sem metanálise.

A revisão sistemática é um tipo de estudo secundário que facilita a elaboração de diretrizes clínicas, sendo extremamente útil para os tomadores de decisão na área de saúde (Sampaio e Mancini, Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev. Bras. Fisioter.* v.11, n.1, p. 83-89, 2007. disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbfris/v11n1/12.pdf>).

As revisões narrativas são bastante apropriadas para descrever a história ou desenvolvimento de um problema e seu gerenciamento, bem como para discutir o assunto do ponto de vista teórico ou contextual (que é o caso do presente manuscrito), estabelecer analogias ou integrar áreas de pesquisa independentes com o objetivo de promover um enfoque multidisciplinar. No entanto, as revisões narrativas não fornecem respostas quantitativas para

questões clínicas específicas. As revisões narrativas não informam as fontes de informação utilizadas, a metodologia para busca das referências, nem os critérios utilizados na avaliação e seleção dos trabalhos. Constituem, basicamente, de análise da literatura publicada em livros, artigos de revista impressas e/ou eletrônicas na interpretação e análise crítica pessoal do autor. (ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paul. enferm* v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010321002007000200001&lng=en&nrm=iso)

Como o tipo de revisão proposto é narrativa, não julgamos necessária a apresentação de fluxograma, uma vez que este tipo de revisão dispensa o item metodologia. Entretanto, reformulamos o item para melhor compreensão.

Desenvolvimento Do Texto

O conceito de lesão muscular precisa ser claramente descrito. Lesão muscular e dano muscular (dano muscular) induzida pelo exercício precisam ser explicitamente diferenciados.

A sentença “Já o dano muscular²³ por alterações mecânicas como hipertrofia muscular por meio do exercício¹¹ pode levar a diferenciação celular a partir da sinalização de IL-6” precisa ser reformulada. Em sua atual forma dá entendimento que hipertrofia e dano sejam diretamente dependentes. Vale lembrar que diversas evidências recentes têm demonstrado hipertrofia sem a presença de dano muscular.

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador que o aparecimento de duas nomenclaturas pode atrapalhar o entendimento dos eventos. Descrevemos as diferenças entre a lesão causada pelo exercício e por eventos mecânicos. Entretanto, padronizamos o uso da palavra lesão, uma vez que a resposta regenerativa e de ativação das células satélites será a mesma.

A sentença “Já o dano muscular²³ por alterações mecânicas como hipertrofia muscular por meio do exercício¹¹ pode levar...” foi reformulada como sugerido, pois o foco do manuscrito é a regeneração e não a hipertrofia muscular.

Qual seria exatamente a relação entre uma maior expressão da MyoD 3 e 7 dias após criolesão no músculo tibial anterior (TA) em ratos adultos com a ativação das CSs e a sua diferenciação em mioblastos?

Resposta dos autores: Como descrito no texto a MyoD faz parte de uma superfamília de proteínas de transcrição hélice-alça-hélice (bHLH) capaz de promover a proliferação celular e diferenciação do músculo esquelético durante a miogênese, bem como seus processos adaptativos no músculo adulto após uma lesão muscular. A expressão da MyoD na referência mencionada indica que as células satélites quiescentes estão ativadas e diferenciando-se em mioblastos. Justamente entre 3 e 7 dias após a lesão muscular está ocorrendo a fase de reparação descrita no manuscrito.

Sugiro que a seguinte sentença seja reformulada de maneira a melhor se relacionar ao tema. “Durigan e colaboradores (2008) demonstraram que a expressão da MyoD aumentou nos períodos de 3 e 7 dias após criolesão no músculo tibial anterior (TA) em ratos adultos.” Considerando que a MyoD pode ser sido estimulada por diversos outros fatores.

Resposta dos autores: No caso da referência citada o aumento da MyoD é uma resposta à lesão muscular para reparação das fibras lesadas pelo frio extremo. A sentença foi reformulada para melhorar a compreensão.

As seguintes sentenças estão muito longas e podem ser reformuladas para dar melhor fluência para a leitura.

“Após a lesão muscular ocorre atração de células imunes para o local sendo que, primeiramente de 30min até 4 h, chegam neutrófilos/granulócitos e a partir de 4 a 6 horas, ocorre infiltração de macrófagos, que por sua vez, torna-se o tipo celular em maior quantidade no tecido após 24h⁸¹”

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e a sentença foi reformulada para fluência da leitura: “Após a lesão muscular ocorre atração de células imunes para o local. Nos primeiros 30 minutos até 4 horas após o evento, chegam neutrófilos/granulócitos. Após 4 a 6 horas, ocorre infiltração de macrófagos, que se tornam o tipo celular em maior quantidade no tecido após 24 horas, atuando na ativação e proliferação das CSs.”

“Com relação ao processo inflamatório relacionado à lesão muscular, após a infiltração de neutrófilos/granulócitos, são recrutados monócitos Ly-6C⁺ da circulação e que exibem perfil inflamatório e, em seguida, essas células adquirem um perfil antiinflamatório e com atividade fagocítica sobre os restos das células musculares lesadas”

“O papel dos macrófagos na regeneração muscular foi demonstrado *in vitro*, onde os macrófagos inflamatórios aumentam a proliferação das células miogênicas e reprimem a sua diferenciação, enquanto os macrófagos antiinflamatórios estimulam a diferenciação das células miogênicas e a sua fusão”

Resposta dos autores: Estamos de acordo com o avaliador e as sentenças foram reformuladas para fluência da leitura:

“Com relação ao processo inflamatório relacionado à lesão muscular, após a infiltração de neutrófilos/granulócitos, são recrutados monócitos Ly-6C⁺ da circulação. Estes exibem perfil inflamatório e, em seguida, essas células adquirem um perfil anti-inflamatório e atividade fagocítica sobre os restos das células musculares lesadas.”

“O papel dos macrófagos na regeneração muscular foi demonstrado *in vitro*. Neste estudo os macrófagos inflamatórios promoveram a proliferação das células miogênicas e reprimiram a sua diferenciação, enquanto os macrófagos antiinflamatórios estimularam a diferenciação das células miogênicas e a sua fusão”

CONCLUSÃO

A conclusão precisa ser reformulada. Vale ressaltar que ela precisa estar relacionada com o objetivo do estudo. Neste contexto, “prescrição de recursos terapêuticos” não poderia ser descrito apenas na conclusão do estudo.

Estamos de acordo com o avaliador e a conclusão foi completamente reformulada para atender aos objetivos propostos. Um pequeno resumo com a ação dos vários fatores descritos foi elaborado.