

Exercícios de Força na Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA): Atualização

The resistance exercise in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Update

Roberto Cascon¹, Marco Orsini², Marco Antônio Leite³, Mariana Pimentel de Mello⁴, Marcos RG de Freitas⁵, Osvaldo JM Nascimento⁶

RESUMO

A recomendação de exercícios físicos regulares para pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) não é consenso na comunidade científica. Estudos epidemiológicos revelam conclusões antagônicas e pesquisas associam a prática progressiva de atividades físicas intensa com o surgimento da ELA. Pesquisas recentes evidenciam benefícios relacionados a redução dos efeitos deletérios provocados pela doença. **Objetivo.** Revisar dados da literatura a respeito da prática de exercícios físicos, relacionando as suas respostas e adaptações para com indivíduos com ELA. **Método.** Foi realizada uma busca nas bases de dados Bireme, SciELO e Pubmed com as seguintes palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), exercício físico, exercício de força, exercício resistido, doenças neuromusculares, qualidade de vida e as respectivas em inglês, nos últimos 24 anos. **Resultados.** A maior parte do material analisado mostrou evidências de que a prática de atividade física oferece benefícios para a qualidade de vida dos pacientes e atenua o processo evolutivo da doença. **Conclusão.** Tais programas mostraram ser eficazes para melhoria da qualidade de vida e um melhor desempenho dos pacientes nas atividades básicas e instrumentais da vida diária.

Unitermos. Esclerose Amiotrófica Lateral. Exercício. Doenças Neuromusculares.

Citação. Cascon R, Orsini M, Leite MA, De Freitas MRG, Nascimento OJM. Exercícios de Força na Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA): Atualização.

Trabalho realizado no Serviço de Neurologia (Setor de Doenças Neuromusculares) do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense – UFF, Niterói, RJ, Brasil.

1. Educador Físico, aluno de Iniciação Científica do Serviço de Neurologia da Universidade Federal Fluminense – UFF, Niterói, RJ.
2. Graduando em Medicina, Professor Titular do Programa de Iniciação Científica e Reabilitação Neurológica na Escola Superior de Ensino Helena Antipoff (ESEHA), Doutorando em Neurociências na UFF, Niterói, RJ.
3. Neurologista, Doutorando em Neurologia na UFF, Niterói, RJ.
4. Fisioterapeuta, Programa de Iniciação Científica do Serviço de Neurologia na UFF, Niterói, RJ.
5. Neuroloista, Professor Titular e Chefe do Serviço de Neurologia da UFF, Niterói, RJ.
6. Neurologista, Professor Titular de Neurologia e Coordenador da Pós-Graduação em Neurologia/Neurociências da UFF, Niterói, RJ.

ABSTRACT

The recommendation of regular physical exercise to patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is not a consensus in the scientific community. Epidemiologic studies show antagonist conclusions and recent researches demonstrate benefits such as gentler deleterious effect of disease. **Objective.** To revise data on the literature of practicing physical exercises, related to its results and adaptations with individuals with ALS. **Method.** We made a research of Bireme, SciELO and Medline with the following keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), physical exercise, strength exercise, resistance exercise, neuromuscular diseases and quality of life. In the last twenty years. **Results.** Some studies do not recommend physical activity to ALS patients because epidemiologic studies show incidence of ALS in ex-athletes and workers with history of trauma and intense physical activity. The majority of recent studies show advantages on exercise practicing by ALS patients. Strength exercise appears to improve significantly the muscular mass, muscular strength and quality of life. Although exercise practicing delays the degenerative process it does not stop it. **Conclusion.** Although more studies are necessary, it seems that strength training is an important ally to improve the quality of life of ALS patients.

Keywords. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Exercise. Neuromuscular Diseases.

Citation. Cascon R, Orsini M, Leite MA, De Freitas MRG, Nascimento OJM. The resistance exercise in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Update.

Endereço para correspondência:
Marco Orsini
R Prof. Miguel Couto 322/1001
CEP 24230-240, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: orsini@predialnet.com.br

Recebido em: 07/11/07
Revisado em: 08/11/07 a 02/06/08
Aceito em: 03/06/08
Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) pode ser definida clinicamente como uma doença neurodegenerativa, inexoravelmente progressiva e letal¹, relacionada à disfunção primária dos neurônios motores da medula espinhal, tronco encefálico e córtex cerebral, o que a caracteriza como Doença do Neurônio Motor (DNM)^{1,2}. A prática de exercícios físicos na ELA é bastante controversa. Apesar de recomendados em grande parte das doenças neuromotoras, pela sua capacidade de atuar diretamente na qualidade de vida dos pacientes e promover melhorias expressivas da força, na morfologia muscular, na redução da dor e das limitações articulares^{3,4}.

Existem algumas dúvidas a respeito da eficácia do exercício físico no auxílio do tratamento da ELA, devido ao receio da demanda metabólica intensa que pode provocar nas unidades motoras remanescente^{5,6}. Estudos epidemiológicos baseados na prática pregressa de atividade física em trabalhadores braçais e atletas que apresentaram ELA levantam a hipótese de o exercício não ser uma boa estratégia para esses pacientes e supõem ainda uma relação direta de tais atividades com desencadeamento do processo patológico^{5,6}. Em contrapartida, outros estudos não associam a prática pregressa da atividade física com o aparecimento da ELA nos seus estudos^{7,8}.

Atualmente é observada a grande importância do treinamento de força para várias populações⁹⁻¹². Um estudo recente mostrou que o treinamento de força em idosos com mais de 65 anos, realizando 3 séries de 10 repetições a 80% de uma repetição máxima (RM) 2 vezes por semana durante 26 semanas, aumentou a força de extensão dos joelhos em até 50%¹¹. A observação da expressão gênica muscular de 596 genes relacionados à função mitocondrial (estrutura responsável pelo fornecimento energético do músculo), comum a indivíduos mais jovens, evidenciou o potencial de rejuvenescimento muscular do treinamento de força¹¹.

Respostas e adaptações neuromusculares ao exercício resistido

O sistema neuromuscular evoluiu para enfrentar uma grande diversidade de demandas internas e externas^{13,14}. Os mecanismos de ação que envolvem o sistema neuromuscular possuem uma relação bem estreita com estruturas neurais, musculares e bioquímicas. As modificações decorrentes desse processo acontecem em várias estruturas do organismo, desde o padrão de recrutamento motor e velocidade de condução nervosa até processos envolvendo adaptação tecidual e cinética

enzimática. Os efeitos agudos e crônicos do exercício de força são bastante descritos na literatura científica^{9,10,15}. O aumento da pressão arterial sistólica (PAS) e manutenção ou leve aumento da pressão arterial diastólica (PAD), aumento da frequência cardíaca (FC) e consumo de O₂ (VO₂), são respostas bem evidentes no treinamento de força em indivíduos saudáveis. Os efeitos crônicos decorrentes do treinamento são basicamente: o aumento da força muscular, da densidade mineral óssea, da massa muscular magra e sensibilidade à insulina¹⁰. O tecido muscular tem a capacidade intrínseca de se adaptar ao tipo de atividade que é solicitado a desempenhar. A força muscular está relacionada à capacidade neural de recrutamento e à sua área de secção transversa, que se traduz pelo aumento do tamanho da fibra muscular, através do aumento das miofibrilas que representa a porção contrátil da estrutura muscular^{13,14}.

Nas doenças neuromusculares, as adaptações do exercício resistido moderado durante 12 semanas proporcionam aumento de força dinâmica, isométrica e isocinética de segmentos superiores e inferiores nesses pacientes. O aumento da força muscular impede a sarcopenia, reduz a dor, melhora a mobilidade articular e a função respiratória, adaptações importantes para melhora da qualidade de vida desses pacientes^{16,17}.

Tendo em vista a dicotomia relacionada à prática do exercício resistido na ELA, essa atualização tem como objetivo, a partir dos dados obtidos na literatura vigente, apontar e apresentar resultados de estudos atuais envolvendo a prática de exercícios físicos em indivíduos com ELA. Visa também avaliar a relação dessa prática como uma estratégia positiva para os profissionais que lidam diretamente com esses indivíduos.

MÉTODO

Para a confecção deste estudo, foram utilizadas as bases de dados: Bireme, SciELO e Pubmed. Foram utilizadas, como critérios de busca, as seguintes palavras-chave: *esclerose lateral amiotrófica (ELA)*, *treinamento de força*, *treinamento com pesos*, *doença neuromuscular*, *qualidade de vida* e as similares em inglês, nos últimos 24 anos.

RESULTADOS

Os estudos apresentados mostraram a existência de uma dicotomia em relação ao exercício físico na ELA. Devemos considerar, no entanto, que os estudos contrários à prática do exercício, além de não serem atuais, também não apresentam dados experimentais satisfatórios para uma plena conclusão, sobretudo quando relacionam exercícios de força, onde não se en-

controu estudos suficientes, para que a dúvida em relação ao custo-benefício da utilização da atividade física permaneça (Tabela 1). A maioria dos estudos publicados é favorável à prática do exercício de fortalecimento em pacientes com ELA. Nos últimos sete anos, estudos controlados, randomizados, com um bom período de acompanhamento e utilizando métodos confiáveis de avaliação, mostram benefícios da prática de exercícios resistidos na ELA^{16,18-21}.

DISCUSSÃO

Nos últimos 20 anos, 11 estudos foram publicados na literatura internacional relacionando ELA e exercício de força^{3,16-20,22-26}. Embora existam divergências com relação à utilização do exercício nessa doença, principalmente com relação à fadiga e morte neuronal precoce^{2,4}. Há trabalhos evidenciando o uso do exercício como um agente promotor da qualidade de vida em portadores de DNM, inclusive a ELA^{16,18,20,22,23}.

Pesquisas epidemiológicas com trabalhadores braçais e ex-atletas que vieram a desenvolver a ELA relacionam o histórico de atividade física ao surgimento da doença^{5,6}. Essas questões levantam a hipótese de a atividade física vigorosa ser um fator preponderante ao desenvolvimento da doença. É possível que fatores fisiopatológicos relacionados à toxicidade neuronal, estresse oxidativo e sobrecarga de cálcio, promovam uma degeneração e, logicamente, uma maior vulnerabilidade dos neurônios motores²⁷⁻³³.

Em 1983 já se mostrava resultados positivos do exercício resistido na qualidade de vida de pacientes com ELA²². Sete anos após a publicação do seu primeiro estudo epidemiológico sobre ELA, Longstreth *et al.* realizaram uma pesquisa de controle em três comunidades do estado de Washington, na costa Oeste dos EUA, com o objetivo de obter dados mais evidentes sobre a relação entre a incidência de ELA nos indivíduos com histórico de prática sistemática atividade física. Foram recrutados 522 indivíduos divididos em dois grupos: controle sem diagnóstico de ELA (348) e pacientes portadores de ELA diagnosticados por neurologistas (174). O segundo grupo foi criteriosamente classificado quanto ao histórico de esforço físico submetido (nenhum, baixo, e intenso), em ambiente de trabalho ou lazer, e tempo de exposição à prática de atividades físicas a partir da juventude. Após cinco anos de acompanhamento, os autores não observaram uma relação significativa entre os indivíduos diagnosticados com ELA e o grupo controle, no que se refere ao histórico de vida da prática de atividades físicas⁷.

Um trabalho randomizado utilizando dois gru-

pos de 25 pacientes portadores de ELA¹⁸, divididos em grupo controle (11) e experimental (14). O grupo experimental foi submetido a uma rotina de exercícios com cargas baixas a moderadas envolvendo a musculatura do tronco, membros superiores e inferiores, duas vezes diárias e com duração de 15 minutos. Os pacientes foram submetidos a três avaliações (pré-programa, 3 e 6 meses). Foram utilizados como instrumentos de avaliação: força muscular na abdução dos ombros, abdução e extensão dos dedos das mãos, flexão e extensão do cotovelo, flexão e extensão do joelho, flexão plantar e dorsiflexão. Foram utilizadas: a escala estabelecida pela *Medical Research Council Scale*, a escala de espasticidade de Ashworth, a escala funcional *Functional Rating Scale* (FRS), a escala de fadiga *Fatigue Severity Scale* (FSS), o questionário SF-36 (*36-Item Short-Form Survey*) e uma escala subjetiva para dor graduada de 0 a 10. Os benefícios temporários do exercício para esses pacientes foram evidentes no que diz respeito ao déficit motor, fadiga, incapacidade e qualidade de vida, segundo as escalas: FSS e FRS. O exercício não alterou o caráter terminal da doença, no entanto tornou mais lento o processo degenerativo e melhorou a qualidade de vida do paciente quando comparado ao grupo não exercitado.

Um estudo randomizado e controlado analisa os efeitos do exercício resistido na qualidade de vida e na fadiga de indivíduos nos estágios iniciais de ELA¹⁶. A metodologia consistiu em utilizar um programa de exercícios resistidos 3 vezes por semana com cargas moderadas, associado à mobilização dos segmentos inferiores e superiores dentro das limitações de cada paciente e acrescido de um programa de alongamentos. O grupo controle realizou apenas exercícios de alongamento. Após seis meses, a avaliação da Capacidade Vital Forçada (CVF), a força isométrica máxima voluntária (MVIC) da extensão dos joelhos e as escalas ALSFR (*Amyotrophic Lateral Sclerosis Rating Scale*), FSS e a SF-36 foram utilizadas na metodologia do estudo. Os resultados apontaram diferenças significativas, a favor do grupo que se submeteu ao treinamento, exceto na capacidade vital forçada dos indivíduos.

Com o intuito de avaliar a interferência da atividade física prolongada na fisiopatologia da ELA, foram utilizados 37 ratos modificados com o gene SOD-1 para ELA, dividindo-os randomicamente em grupo experimental com exercício (que tipo, moderado, intenso) (13), grupo treinado em baixa intensidade (12) e grupo controle sedentário sem intervenção do exercício (12)²¹. Os animais foram submetidos durante cinco semanas a 400 minutos por semana de exercí-

Tabela 1. Estudos relacionados à Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e atividade física.

Autores	Método	Resultados
Bohanon <i>et al.</i> , 1983 ²²	Estudo de caso. Treinamento resistido em membros superiores para um indivíduo com ELA, durante 12 semanas 3 vezes por semana.	O treinamento de força aumentou a força muscular isométrica em 14 músculos, reduzindo em 4 músculos avaliados após 75 dias.
Strickland <i>et al.</i> , 1996 ⁵	Estudo de controle de caso com 50 indivíduos de ambos os sexos acima dos 60 anos de idade. Grupo 1 (25) diagnosticados com ELA e um grupo 2 (25) portadores de outras doenças neurológicas selecionados randomicamente. Foram submetidos a um questionário e uma entrevista sobre o histórico da vida profissional.	Apesar de uma alta correlação associada ao aparecimento de ELA em trabalhadores com exposição ao trabalho pesado e extenuante. Não foi estatisticamente significativa a conclusão, sendo necessários mais estudos.
Longstreth <i>et al.</i> , 1998 ⁷	Estudo populacional retrospectivo de 522 indivíduos acima dos 18 anos. 174 portadores de ELA e 348 controles em 3 comunidades do estado de Washington. Foram excluídos pacientes com a forma primária da ELA ou que apresentaram outra doença neurológica após o diagnóstico da ELA.	Não houve relação significativa de histórico de atividade física e surgimento de ELA.
Drory <i>et al.</i> , 2001 ¹⁸	Estudo randomizado controlado com 25 indivíduos executando um trabalho de fortalecimento muscular em membros superiores e inferiores a duas vezes por semana durante 36 semanas. Foram avaliados pré, 12 e 24 semanas.	Redução na deteriorização nas escalas de espasticidade (Ashworth) e (ALSFRS) na escala funcional para ELA.
Scarmeas <i>et al.</i> , 2002 ⁶	Estudo controle com 279 pacientes portadores de DNM e 152 portadores de outras doenças neurológica foram selecionados e investigados sobre o histórico de atividade física.	Sujeitos com histórico de atividade física competitiva tiveram maior incidência de DNM quando comparados ao grupo controle não-atleta ou sedentário.
Libertanz <i>et al.</i> , 2004 ²¹	Estudo randomizado e controlado com 25 ratos portadores de ELA durante 4 meses de acompanhamento. Grupo experimental (12) foi submetido a 10 horas diárias de exercício e um grupo controle (13) permaneceu sedentário. Foram avaliadas as velocidades de corrida e a força muscular de ambos os grupos.	Não houve diferenças de sobrevivência significativa entre os grupos treinado e sedentário. O grupo treinado obteve melhor rendimento na corrida que o sedentário.
Veldink <i>et al.</i> , 2005 ⁸	Estudo retrospectivo de controlado com 473 indivíduos possíveis portadores de ELA (219) e controle aparentemente saudáveis (254). Foram selecionados segundo o critério de El Escorial e acompanhados por 1 ano. Os pacientes com histórico de ELA na família foram excluídos sexo, idade, níveis de escolaridade, consumo de álcool, tabagismo e IMC foram utilizados para análise. Foi investigado o histórico de atividade física dos últimos 10 anos (até 1 ano antes do diagnóstico da doença).	Não houve relação entre histórico de atividade física e surgimento de ELA.
Kaspar <i>et al.</i> , 2005 ²⁰	Estudo experimental controlado e randomizado, 72 ratos infectados com ELA divididos em 4 grupos separados pelo tempo de exposição diária ao exercício 12h (18), 6 (18), 2h (18) e controle (18) sedentários. Os animais foram acompanhados por 180 dias e foi avaliado o tempo de vida, a apoptose das células nervosas e a função motora dos ratos que foram submetidos à suplementação de IGF-1 durante esse período.	Foi evidente a sinergia em relação ao exercício e o uso do hormônio IGF-1. Os ratos expostos a 6 e 12h de exercício exibiram maior período de vida, melhor função motora e um efeito neuroprotetor superior aos ratos sedentários.
Bello Has <i>et al.</i> , 2007 ¹⁶	Estudo randomizado controlado com 27 indivíduos portadores de ELA durante 6 meses. Grupo 1 executou exercícios resistidos 3 vezes por semana e o grupo 2 (controle) fez apenas exercícios de flexibilidade. Antes e depois foi avaliado a: CVF, ALSFRS, FS-36, MVIC e FSS de ambos os grupos.	Grupo praticante do exercício de força apresentou redução no declínio da força em MI e maior pontuação nas escalas ALSFRS e FS-36.
McCrane <i>et al.</i> , 2008 ²⁶	Estudo de revisão feitos com modelos humanos e animais em exercícios de <i>endurance</i> e de fortalecimento muscular.	Os resultados dos estudos mostraram o evidente efeito do exercício em atividades moderadas de <i>endurance</i> e de fortalecimento muscular na melhora da capacidade funcional e redução no processo degenerativo da ELA nos humanos.

cio aeróbico de modo intermitente (40 estímulos de 10 min a 3,4 e 2,2 m/min nos grupos de alta e baixa intensidade respectivamente, com 5 min de intervalo entre os estímulos). Os ratos treinados com mais intensidade apresentaram aumento na distância percorrida por dia de treinamento e um aumento não significativo de sobrevivência (133 dias) em relação ao grupo de baixa intensidade (127 dias) e o grupo controle sedentário (129 dias). A conclusão do estudo mostrou que, além de melhorar a condição física, as respostas do exercício como a sobrecarga de cálcio e o aumento do processo excitatório neuronal não alteram a fisiopatologia da doença em ratos com mutações do gene SOD1 da ELA. Tal modelo, acredita, pode ser útil para futuras pesquisas envolvendo pacientes com ELA e o ingresso em atividades físicas orientadas e regulares.

A fadiga muscular é comum em 80% dos pacientes portadores de doença neuromusculares²⁷. A fadiga nas doenças neuromusculares é uma consequência dos distúrbios neuromotores e que são manifestados com perda de força, alterações eletromiográficas e outras manifestações clínicas⁴. O impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes portadores de DNM se relaciona ao fato de esses pacientes apresentarem dificuldades de executar tarefas leves e moderadas, como as atividades cotidianas. Na ELA a fadiga tem caráter primariamente central devido à rarefação dos neurônios motor superiores e inferiores^{4,25,34-36}. Mas também foi observada progressiva redução na capacidade de produção de energia do músculo por disfunção mitocondrial^{37,38}. Analisando o acometimento periférico da ELA foi observado que a suplementação de creatina em pacientes com ELA submetida ao treinamento de força, apresentou resultados favoráveis quando comparados ao grupo controle¹⁹. Foram submetidos à suplementação de creatina durante seis meses, 28 pacientes com diagnóstico de ELA, sendo administrada uma dose de 20g nos primeiros 7 dias e 3g nos dias restantes. Através da dinamometria, o estudo avaliou que após os sete primeiros dias houve um aumento da força isométrica da extensão dos joelhos em 70% do grupo (20 pacientes) e flexão do cotovelo (53%, 15 pacientes). Houve também aumento significativo na resistência muscular à fadiga na flexão do cotovelo (39%, 11 pacientes) e extensão dos joelhos (32%, 9 pacientes). No período restante, foi observado um declínio gradual nas variáveis analisadas em ambos os grupos.

Com a proposta de analisar a resposta muscular na ELA, um estudo com reposição hormonal de *Insulin Growth Factor-1* (IGF-1) identificou um efeito sinérgi-

co com exercício²⁰. Durante 24 semanas 72 ratos infectados pelo gene G93A SOD-1 para ELA foram submetidos a exercícios na roda e divididos em grupos de 2h (18), 6h (18) e 12h (18) de exposição ao treinamento, além de um grupo controle sem exercício (NR) (18). A longevidade (tempo de acompanhamento), função motora (velocidade obtida na roda) e o processo de apoptose das células neuronais através dos marcadores: Bax, Bcl-2, Bcl-xl, foram monitorados semanalmente e/ou a cada 15 dias. Em relação à longevidade, o grupo de 12h de exposição apresentou uma média de 163 dias, seguido de 147 dias para o grupo de 6 horas e 129 para o grupo de 2 horas, enquanto o grupo controle teve uma média de vida de 122 dias. A função motora e os marcadores de apoptose neuronal mostraram diferenças significativas para os grupos (ER), sobretudo aos grupos de 6h e 12h de exposição, mostrando uma clara evidência a respeito do efeito potencializado do exercício com a suplementação de IGF-1 na ELA. Em 2008, uma revisão mostrou o efeito neuroprotetor do exercício na ELA²⁶. Os estudos em humanos mostram que uma rotina moderada de exercícios melhoram a funcionalidade e amenizam os sintomas dos pacientes acometidos com ELA. O autor levanta a hipótese que alterações na morfologia do neurônio, maior interação neurônio-músculo, ativação glial e aumento na expressão gênica de proteínas anti-apoptóticas possam determinar essas respostas.

CONCLUSÃO

Podemos concluir, com base na literatura vigente, que a prática de exercícios embora não aumente a expectativa de vida dos pacientes até o momento, pode influenciar positivamente na qualidade de vida e no desempenho funcional desses indivíduos.

Enquanto novos métodos de avaliação dos componentes do sistema nervoso central e periférico relacionados à fadiga e à fraqueza muscular estão emergindo com o objetivo de promover uma melhor compreensão de seus mecanismos (fisiológicos e fisiopatológicos), procurou-se através de uma revisão de literatura reunir dados que fortaleçam o ingresso de indivíduos com diagnóstico de ELA, em programas baseados em exercícios adaptados de acordo com suas particularidades (grau e média de progressão da fraqueza e fadiga, além do condicionamento físico e condição clínica).

REFERÊNCIAS

- 1.XV Simposio Internacional em Esclerose Lateral LATERAL Amiotrófica e outras doenças do neurônio motor. Philadelphia: ABRELA, 2004, 17p.
- 2.Ashworth NL, Satkunam LE, DeForge D. Treatment for spasticity in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Coch Datab System Rev* 2006;25(1):CD004156.
- 3.Aitkens SG, McCrory MA, Kilmer DD, Bernauer EM. Moderate resistance exercise program: its effect in slowly progressive neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74(7):711-5.
- 4.Féasson L, Camdessanché JP, El Mhandi L, Calmels P, Millet GY. Fatigue and neuromuscular diseases. *Ann réadap med physiq* 2006;49:375-84.
- 5.Strickland D, Smith SA, Dolliff G, Goldman L, Roelofs RI. Physical activity, trauma, and ALS: a case-control study. *Acta Neurol Scand* 1996;94(1):45-50.
- 6.Scarneas N, Shih T, Stern Y, Ottman R, Rowland LP. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology* 2002;59:773-5.
- 7.Longstreth WT, McGuire V, Koespel TD, Wang Y, Van Belle G. Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis and History of Physical Activity. *Arch Neurol* 1998;55:201-6.
- 8.Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JH, van den Berg LH. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology* 2005;65(6):972-3.
- 9.Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association: position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation* 2000;101:828-33.
- 10.Pollock ML, Vincent KR. Resistance training for health. *Pres Coun Phys Fitn Spor Res Dig* 1996;2:1-6.
- 11.Melov S, Mark A, Tarnopolsky MA, Beckman K, Felkey K, Hubbard A. Resistance Exercise Reverses Aging in Human Skeletal Muscle. *Plos One* 2007;2(5):1-9.
- 12.Frederiksen H, Hjelmborg J, Mortensen J, McGue M, Vaupel JW, Christensen K. Age Trajectories of Grip Strength: Cross-Sectional and Longitudinal Data Among 8,342 Danes Aged 46 to 102. *Ann Epidemiol* 2006;16:554-62.
- 13.Komi PV. *Força e Potência no Esporte*. 2ªEd. Porto Alegre: Artmed 2006, 247-57.
- 14.Goldspink, G. Ultrastructural changes in striated muscle fibers during contraction Ang growth with particular reference to th mechanism of myofibril splitting. *J Cell Sci* 1971;9:123-38.
- 15.Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, et al. Resistance Exercise in Individuals With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation* 2007;116:572-84.
- 16.Bello-Haas VD, Florence JM, Kloos AD, Scheirbecker J, Lopate G, Hayes SM, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS. *Neurology* 2007;68(23):2003-7.
- 17.Sufit R, Clough JA, Schram M, Conrad J, Erickson L, Brooks BR. Isokinetic assessment in ALS. *Neurol Clin* 1987;5(2):197-212.
- 18.Drory VE, Goltsman E, Reznik JG, Moseka A, Korczyn AD. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2001;191:133-7.
- 19.Mazzini L, Balzarini C, Colombo R, Mora G, Pastore I, De Ambrogio R, et al. Effects of creatine supplementation on exercise performance and muscular strength in amyotrophic lateral sclerosis: preliminary results. *J Neurol Sci* 2001;191(1-2):139-44.
- 20.Kaspar BK, Frost LM, Christian L, Umapathi P, Gage FH. Synergy of insulin-like growth factor-1 and exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2005;57(5):649-55.
- 21.Liebetanz D, Hagemann K, von Lewinski F, Kahler E, Paulus W. Extensive exercise is not harmful in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci* 2004;20(11):3115-20.
- 22.Bohannon RW. Results of resistance exercise on a patient with amyotrophic lateral sclerosis. A case report. *Phys Ther* 1983;63(6):965-8.
- 23.Kilmer DD, McCrory MA, Wright NC, Aitkens SG, Bernauer EM. The effect of a high resistance exercise program in slowly progressive neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75(5):560-3.
- 24.Sanjak M, Reddan W, Brooks BR. Role of muscular exercise in amyotrophic lateral Neurol Clin 1987;5(2):251-68.
- 25.Kent-Braun JA, Miller RG. Central fatigue during isometric exercise in amyotrophic lateral sclerosis *Muscle Nerve* 2000;23(6):909-14.
- 26.McCrate ME, Kaspar BK. Physical Activity and Neuroprotection in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuromol Med* 2008;10:108-17.
- 27.Siklos L, Engelhardt J, Harati Y, Smith RG, Joo F, Appel SH. Ultrastructural evidence for altered calcium in motor nerve terminals in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:203-16.
- 28.Ascherio A. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology* 2005;65(6):972-3.
- 29.Kim HJ, Kim M., Kim SH, Sung JJ, Lee KW. Alteration in intracellular calcium homeostasis reduces motor neuronal viability expressing mutated. *Neuroreport* 2002;13:1131-5.
- 30.Kurtzke JF. Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Adv Neurol* 1991;56:245-70.
- 31.Simpson EP, Mosier D, Appel SH. Mechanisms of disease pathogenesis in amyotrophic lateral sclerosis. A central role for calcium. *Adv Neurol* 2002;88:1-19.
- 32.Longstreth Jr. WT, Meschke JS, Davidson SK, Smoote LM, Smoote JC, Koepsell TD. Hypothesis: A motor neuron toxin produced by a clostridial species. *Med Hypot* 2005;64(6):1153-6.
- 33.Adams RD, Vitor M. Degenerative diseases of the nervous system. In: Ropper AH, Brown RH. *Principles of Neurology*. 5ª Ed. New York: McGraw-Hill, 1993, 957-1009.
- 34.Orrel RW. Understanding the Causes of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 2007;357(8):822-3.
- 35.Lawyer TL, Netsky MC. Amyotrophic lateral sclerosis. A clinico anatomic study of fifty three cases. *Arc Neurol Psychiatr* 1953;69(2):171-92.
- 36.Sanjak M, Konopacki R, Capasso R, Roelke KA, Peper SM, Houdek AM, et al. Dissociation between mechanical and myoelectrical manifestation of muscle fatigue in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lat Scler Other Motor Neuron Dis* 2004;5(1):26-32.
- 37.Grehl T, Fischer S, Muller K, Malin JP, Zange J. A prospective study to evaluate the impact of 31P-MRS to determinate mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of ALS patients. *Amyotroph Lat Scler* 2007;8(1):4-8.
- 38.Echaniz-Laguna A, Zoll J, Ponsot E, N'guessan B, Tranchant C, Loeffler JP, et al. Muscular mitochondrial function in amyotrophic lateral sclerosis is progressively altered as the disease develops: a temporal study in man. *Exp Neurol* 2006;198(1):25-30.