

Epidemiologia da Esclerose Lateral Amiotrófica - Europa/América do Norte/América do Sul/Ásia. Discrepâncias e similaridades. Revisão sistemática da literatura.

Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis - Europe/North America/South America/Asia. Discrepancies and similarities. Systematic review of the literature.

Simone Palermo Fga
José Mauro Braz de Lima MD, PhD
Regina Papais Alvarenga MD, PhD

Resumo

A esclerose lateral amiotrófica é uma doença neurodegenerativa de causa desconhecida, que afeta principalmente os neurônios motores da medula espinhal, tronco cerebral e do encéfalo.

No Brasil, há poucos dados disponíveis epidemiológicos da ELA, principalmente nos aspectos de distribuição por gênero, tempo do início da sintomatologia, até o diagnóstico.

O presente estudo tem o objetivo de apresentar uma revisão sistemática da literatura indexada sobre incidência, prevalência, forma de apresentação e acometimento inicial da doença, taxa de mortalidade, epidemiologia da ELA no Brasil e em outros países, definida pelos critérios de EL Escorial (WFN, 1998)

Foram selecionados 10 artigos, publicados na língua inglesa, de 1982 a 2008, com estudo retrospectivo, observacional, através de busca nas bases de dados por índice, título, assunto, usando combinações de palavras-chave inglesas, visando estudos com pacientes avaliados em centros de referência.

Nos trabalhos devidamente tabulados foi aplicado o critério Oxman & Guyatt (1991) para qualificar, sem, entretanto ter intenção de exclusão.

Os estudos mostram discrepâncias nas variações em relação à taxa de incidência nas várias regiões do mundo, maior na Ilha de Guam (3,9/100.000 habitantes) e menor na China (0,3/100.000 habitantes).

A média de idade de acometimento é menor no Brasil, com 52 anos, mostrando discrepância em relação aos outros países que variam de 59 a 65 anos.

A similaridade refere-se ao sexo, com maior prevalência nos homens do que nas mulheres e sintoma inicial com fraqueza muscular assimétrica.

Palavras-chave: Epidemiologia, esclerose lateral amiotrófica

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis is a neurodegenerative disease of unknown cause, which mainly affects the motor neurons of the spinal cord, brain stem and of the brain.

In Brazil, there is few available epidemiological data on ALS, mainly about gender distribution, time of beginning of the symptoms, as well as diagnosis.

The present study has as objective to present a systematic review of the indexed literature on incidence, prevalence, form of presentation and initial symptoms of the disease, rate of mortality, epidemiology of ALS in Brazil and other countries, as defined with the EL Escorial criteria (WFN, 1998).

Ten articles were selected, published in the English language between 1982 and 2008, with retrospective, observational study, through search in databases for index, heading, subject, using combinations of English keywords, aiming at studies with patients evaluated in reference centers.

In the tabulated works, the Oxman & Guyatt (1991) criterion was applied to characterize, but without exclusion intention.

The studies show discrepancies in the variations related to the rates of incidence in various regions of the world, mostly in the Island of Guam (3.9/100.000 hab) and less in China (0.3/100.000 hab).

The average age of at the beginning is smaller in Brazil, with 52 years, displaying discrepancy in relation to the other countries where it varied from 59 to the 65 years.

The similarity is related to the gender, with greater prevalence in the men than in the women, and in relation to initial symptom, with asymmetrical muscular weakness.

Keywords: Epidemiology, amyotrophic lateral sclerosis

1.Fonoaudióloga INDC/UFRJ – Ambulatório de pesquisa e assistência às doenças do neurônio motor e do distúrbios do movimento, especializada em áudio-comunicação, audiologia, psicomotricidade, fonoaudiologia hospitalar, mestranda em neurologia UNIRIO, coordenadora do setor de audiologia Amerj, perito judicial. ²Prof. adjunto da Faculdade de medicina, UFRJ, coordenador do programa de DNM (ELA) UFRJ, diretor do hospital HESFA / UFRJ, mestre em neurologia UFRJ, doutor em neurologia UFRJ. ³Profª. associada de neurologia da UNIRIO, coordenadora do programa de pós-graduação mestrado e doutorado em neurologia UNIRIO/CAPES.

Endereço para correspondência:

Instituto de Neurologia Deolindo Couto/UFRJ, Av. Vencesláu Brás 95 Botafogo RJ. E-mail: simone_palermo@hotmail.com

Introdução

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) também conhecida como doença de Charcot (França) ou doença de Lou Gehring (EUA) é uma enfermidade adquirida, neurodegenerativa de causa desconhecida, que acomete principalmente os neurônios motores da medula espinhal, do tronco cerebral e do encéfalo.

No primeiro estudo clínico e anatomopatológico com material de necropsia de duas pacientes da Salpetriere (Jean Martin Charcot, 1865) foi descrita como semelhante à atrofia espinhal progressiva do adulto, doença previamente descrita por Aran e Duchene (amiotrofia espinhal progressiva-APE, na atual classificação). As diferenças básicas são os sinais piramidais, a evolução mais rápida e os sinais bulbares que a ELA apresenta.

Desde a descrição por Charcot, pouco se acrescentou as manifestações clínicas: atrofias musculares distais e ou proximais dos membros superiores e ou inferiores e dos músculos da língua, miofasciculações, sinais piramidais: hiperreflexia, sinal de Babinski, sinal de Hoffmann, ausência de alterações de sensibilidades e distúrbios do controle esfinteriano, evolução insidiosa (5).

Os tipos clínicos da ELA são: **1. esporádica**, **2. familiar**, **3. síndrome ELA plus** como: a forma de Guam, sinais extrapiramidais, degeneração cerebelar, demência, envolvimento do sistema nervoso autonômico, anormalidades sensitivas, anormalidades nos movimentos oculares, **4. síndrome mimetizando a ELA** como: síndrome pós-poliomielite, neuropatia motora multifocal com ou sem bloqueio de condução, **5. síndrome de ELA** com anormalidades laboratoriais de significado incerto: gamopatias monoclonais, autoanticorpos (GM1), endocrinopatias, linfoma, infecções (HIV1, HTLV1, varicela zoster, brucelose, borreliose, sífilis, doença da arranhadura do gato), toxinas exógenas (chumbo, mercúrio, alumínio) (critério El Escorial 1998).

Os critérios diagnósticos para a ELA empregados atualmente foram estabelecidos pelo *El Escorial World Federation of Neurology*, revistos em 1998, e seguem as seguintes premissas: **presença de:** sinais de acometimento do NMI (baseados no exame clínico, eletroneuromiográfico ou anatomopatológico) em uma ou mais de quatro regiões (bulbar, cervical, torácica, e lombossacral); sinais de acometimento do NMS (mediante exame físico) em uma ou mais de quatro regiões; alterações do tipo neurogênicas na ENMG,

em músculos clinicamente normais; sinais de progressão em uma ou mais regiões. **Ausência de:** comprometimento sensitivo, autonômico e visual; síndrome de Parkinson; alterações em exames de neuroimagem de outras doenças que poderiam explicar os achados neurogênicos na ENMG.

Há ainda uma subclassificação do critério diagnóstico El Escorial que subdivide a ELA, em: **ELA definida (típica):** sinais de acometimento de NMI e NMS em três ou mais regiões (tronco cerebral, membros superiores, tórax, membros inferiores), **ELA provável:** sinais de acometimento de NMI e NMS em duas regiões, **ELA possível:** sinais de acometimento de NMI e NMS em uma região ou de NMS em duas ou três regiões, **ELA suspeita:** sinais de acometimento de NMI em duas ou três regiões.

A primeira descrição da ELA no Brasil, foi de Cypriano de Sousa Freitas (1909) e os estudos epidemiológicos foram apresentados por José Mauro Braz de Lima em 1983 (INDC-UFRJ), correspondentes a um período de 15 anos (1963 a 1977) (14).

Faltam ainda no Brasil dados epidemiológicos disponíveis sobre esta enfermidade principalmente quanto aos aspectos de distribuição por gênero, tempo de início da sintomatologia até o diagnóstico e resultado de testes. Tais estudos estão restritos aos centros de referências (8).

O presente estudo tem o objetivo de apresentar uma revisão sistemática da literatura indexada sobre epidemiologia da ELA no Brasil e em outros países, definida pelo critério El Escorial (WFN, 1998) constando incidência, prevalência, forma de apresentação e acometimento inicial da doença, taxa de mortalidade.

Metodologia

Foi realizada busca eletrônica nas bases de dados Medline, Lilacs, centro Cochrane Brasil, Hignwire press, Pubmed, Wholis, Pahoo e Medcarib por: índice, título, assunto usando combinações das palavras-chave em língua inglesa: motor neuron disease, epidemiology, amyotrophic lateral sclerosis, prevalence and incidence.

Oitenta artigos indexados publicados na língua inglesa no período de 1982 à 2008 foram identificados nas bases de dados Medline (61) e Hignwire press (49) e analisados de acordo com os seguintes critérios: apresentar na metodologia critérios definidos de diagnóstico da ELA pelo El Escorial (1998), serem observacionais, descreverem séries de pacientes

assistidos em centros de referência de países em diferentes continentes, apresentarem dados sobre incidência e prevalência da ELA, curso clínico e taxa de mortalidade. Dez publicações provenientes da América do norte (2), América do sul (3), Europa (4), Ásia (1) preencheram estes critérios de inclusão e foram selecionados para o estudo. Nestes trabalhos foi aplicado o critério Oxman & Guyatt (1991) que avalia a qualidade de revisões sistemáticas por um conjunto

de medidas adotadas no planejamento, execução e análise dos mesmos visando minimizar vieses como: objetivo e metodologia do estudo, pesquisa na base de dados, critérios de inclusão e exclusão, resultado da análise do artigo, variações entre o estudo, descrição adequada do estudo, conclusão coerente com o conjunto dos resultados obtidos, validade da metodologia usada pelos autores, totalizando oito itens com pontuação 0 ou 1(13) (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos trabalhos incluídos nesta revisão.

Estudo	Tipo de estudo	Característica do estudo	Metodologia	Resultados
Werneck et al., 2007 Brasil	Observacional Descritivo Retrospectivo	251 casos (sul Brasil) ELA esporádica 220 casos ELA bulbar 24 casos ELA familiar 7 casos IM 54 anos H 157 M 94 início de sintomas 17,9/15,7 m	251 casos entre 1977 e 2004 (critério EL Escorial) (WFN)	IM menor do que a encontrada na literatura internacional, mas similar a brasileira; trabalhos domésticos e ocupações que demandam esforços físicos estão relacionados com a percepção precoce dos sintomas; não há relação com exposição a agentes tóxicos e traumatismo.
Dietrich-Neto et al., 2000 Brasil	Observacional Descritivo Retrospectivo	Levantamento nacional ELA 443 casos ELA provável 63 (14,2%), ELA definida 380 (85,8%), H 250 M 193 IM 52 anos - membros: 306 (69%), bulbar: 82 (18,5%), generalizada: 52 (11,7%); 259 casos (58%) atendidos em clínicas e consultórios, 178 (40,2%) hospitais e ambulatórios; incidência: 65/74 anos valor ajustado	443 casos em 1998, critério EL Escorial (WFN), formulários estruturados enviados à 2.505 neurologistas brasileiros para serem preenchidos com dados demográficos e clínicos de todos os pacientes com ELA - jan/set-1998	As características epidemiológicas da doença são semelhantes àquelas descritas em estudos internacionais exceto para a idade dos primeiros sintomas (brasileiros são mais jovens).
Costa et al., 2000 Brasil	Observacional Descritivo Retrospectivo	87 casos do HC de Fortaleza AME 4 casos variantes de ELA, 5 casos PBP, 2 casos AMP, 2 casos AM, 1 caso ELA 78 casos AM, 1 caso ELA; 78 casos H 51/M 27, IM 42,02; maior incidência entre 40 e 69 anos, 76 forma clássica, 2 forma familiar	Exame clínico e complementares, 87 casos 1980-1998, critério EL Escorial (WFN)	A análise dos 87 casos com DNM, mostrou predomínio de pacientes com ELA, com elevado nº de casos juvenil e forma adulta de início precoce; juvenil (21%); literatura internacional (0,5% a 2,3%); sobrevivência média 3 anos com variação de 25-52 m; Brasil duração média 2,5 anos; mediana 1 ano 12 à 72 meses; IM 46 anos, sintoma inicial-fraqueza muscular assimétrica, igual na literatura internacional

Tabela 1. Continuação.

Estudo	Tipo de estudo	Característica do estudo	Metodologia	Resultados
Logroscino et al, 2005 Itália	Observacional Descritivo Retrospectivo	130 casos de ELA, na cidade de Puglia (Itália)	130 casos de ELA 1998-1999 Puglia (Itália) Critério EL Escorial (WFN)	Incidência da ELA na Itália 1,0 à 2,5/100.000 hab igual a da literatura internacional; Puglia 1,6/100.000 incidência mais alta em homens (1,7 à 2,7) do que em mulheres (0,9-1,5); aumenta após 75 anos; média/anual 2001,7/100.000 ajustando-se idade e sexo
Scarpa et al., 1988 Itália	Observacional Descritivo Retrospectivo	Estudo retrospectivo de todas as admissões à universidade do Dep. de Neurologia de Modena (Itália) 1976-1986	51 casos de ELA da Universidade do Dep. de Neurologia de Modena (Itália)	0,78/100.000 hab; predominância 2,35/100.000 hab IM início 61 anos, incidência e prevalência mais elevada no distrito cerâmico
Kurtzke, 1982 EUA	Observacional Descritivo Retrospectivo	Levantamento dos dados da literatura internacional 1949-1977	Levantamento estatístico das taxas de mortalidade, incidência e prevalência no período de 1949-1977 nos EUA - comparação com a internacional	Taxa de mortalidade internacional 1:1000.000 hab por ano; mortalidade crescente nos EUA; prevalência maior em homens, faixa etária de 65 anos, exceto em Minnesota 75 anos; incidência média anual entre os brancos 0,8 à 1,5/100.000 hab; taxa de incidência similar a do mundo, Filipinas e Havai; predominância 2,7/100.000 hab; taxa de predominância é a mesma exceto na península de Kii e Honshu do sul, Japão 100-200/100.000 hab
Sejvar et al., 2005 EUA	Observacional Descritivo Retrospectivo	Registro de dados nacional de causa/morte	Análise retrospectiva das taxas de mortalidade 1979-2001	A taxa de mortalidade ajustada pela média atual era de 1,84/100.000 entre 1979 a 1998; maior em adultos com idade superior ou igual a 65 anos
O' Toole et al., 2008 Irlanda	Observacional Descritivo retrospectivo	465 irlandeses com diagnóstico de ELA, de examinar a incidência e prevalência na população irlandesa no período de 6 anos	465 irlandeses com diagnóstico de ELA, examinados no período de 95/97-2002/2004	Taxa de incidência anual na Irlanda permaneceu estável 2,0/100.000hab; média de sobrevivência 16,4 meses
Okamoto et al., 2005 Japão	Observacional Descritivo Retrospectivo	Descrição das características epidemiológicas da ELA no Japão examinando tendências anuais da mortalidade no período de 1995-2001	Dados estatísticos da casos de ELA no Japão obtido no período entre 1995-2001	Pequeno aumento no número de mortes (1249-1400 por ano); taxas de mortalidade 1,0 a 1,10/100.000 entre 1995 e 2001; aumento da mortalidade nas pessoas idosas
Tysnes et al., 1991 Noruega	Observacional Descritivo Retrospectivo	Levantamento de dados de incidência prevalência e prognóstico da ELA no condado de Hordaland (Noruega Ocidental) no período de 1978-1988	Dados estatísticos dos casos de ELA no condado de Hordaland (Noruega Ocidental) no período de 1978-1988	Taxa de incidência média anual 1,60/100.000 hab; maior em homens Intervalo de confiança de 95% (0,76-2,09); incidência anual específica a idade máxima 8,12/100.000 61 a 65 anos; predominância 3,61/100.000 em 31/12/1988.

ELA=esclerose lateral amiotrófica, AME=amiotrofia espinhal progressiva, PBP=paralisia bulbar progressiva, IM=idade

Resultados

As pesquisas mostram que existem variações geográficas em relação a taxa de incidência da ELA, diferindo principalmente nos índices encontrados na Ilha de Guam (3,9/100.000habitantes) e a China (0,3/100.000habitantes) mostrando uma discrepância entre estes países (4,8).

A mortalidade mundial da ELA ainda não está definida (4,14).

A idade média de acometimento inicial está em torno de 52 anos no Brasil, em discrepância com a idade média em países da Europa que se situa entre 59 à 65 anos, assim como na América do norte acima de 65 anos (1,8,18).

A similaridade refere-se ao sexo, maior prevalência nos homens do que nas mulheres e sintoma inicial com fraqueza muscular assimétrica (1,2,8). O resultado dos trabalhos tabulados pelo critério Oxman & Guyatt (1991), revelou que dois trabalhos atingiram 87,55%, três 75%, dois 62%, e três 50% do referido critério.

Discussão

Os estudos mostram que a prevalência da ELA é basicamente a mesma nos países estudados exceto na península de Kii e Honsh do sul no Japão são 100-200/ 100.000 habitantes (4). Na Itália a prevalência é mais elevada no distrito cerâmico (15).

A taxa de incidência mais elevada foi detectada na Ilha de Guam na Nova Guiné ocidental e na Península de Kii no Japão (3,9/100.000habitantes) e a menor na China (0,3/100.000hab) (4,8,13).

Na América do norte são diagnosticados 13 casos novos por dia com média de sobrevida em torno de três anos após o diagnóstico (14) Sejvar et al. sugerem maior risco para ELA em brancos quando comparados aos latinoamericanos e afroamericanos. As taxas totais de mortalidade nos EUA aumentaram entre 1979 e 1998 de 1.25 para 1.84/100.000habitantes, representando um aumento de 46% durante um período de vinte anos (16).

Na Noruega a taxa de incidência média anual no período de 10 anos (1978/1988) foi de 1,60/100.000habitantes, maior em homens na faixa etária de 61 à 65 anos. A taxa de mortalidade aumentou entre pacientes acima de 60 anos de idade com o pico no grupo entre 80 e 84 anos e foi maior nas mulheres. Embora este aumento tenha sido restrito à população com 65 anos ou mais, não pode ser explicado como consequência da longevidade ou da sobrevida desta população (20).

No período de 1968 à 1971 na França a taxa de mortalidade foi de 1.11 para homens e de 0.63 para mulheres. No período de 1979 à 1982 houve um aumento desta taxa passando à ser 1.92 e 1.12 respectivamente. No entanto o referido aumento foi verificado em pacientes abaixo de 55 anos de idade e principalmente entre as mulheres identificadas nos anos de 1968 à 1978. Atualmente foi observado um aumento similar em ambos os sexos (2).

Uma importante questão não discutida nos artigos selecionados para este estudo foi a possível relação entre a exposição do indivíduo a fatores do meio ambiente e desenvolvimento da ELA. Wersskopf et al. (2005) demonstra uma maior frequência de ELA em soldados que serviram na guerra do Golfo e cita outros possíveis fatores predisponentes como exposição a choque elétrico severo, atividade física extenuante e jogadores profissionais. Os veteranos da guerra do golfo apresentaram risco relativo de morrer de ELA 1,5 vezes maior do que os homens que não serviram. O aumento da mortalidade da ELA entre os homens que serviram o exército foi de (RR= 1,54), marinha (RR=1,87), força aérea (RR=1,54) e guarda costeira (RR=2,24) (19).

Werneck et al. (2007), não relaciona a ELA com exposição a agentes tóxicos e traumatismos após estudo com 251 pacientes no período de 1977 à 2004.

A mortalidade mundial da ELA ainda não está bem definida (2,4,13).

Segundo Neto et al. (2000), no Brasil as medidas de mortalidade poderiam ser usadas para quantificar a incidência da ELA, porém mais de 15% dos óbitos com causa morte desconhecida não tem realmente a causa desconhecida, tornando os dados nacionais duvidosos. De acordo com um estudo multicêntrico nacional realizado entre janeiro e setembro de 1998, analisando um total de 443 pacientes, a idade média do início da doença em pacientes brasileiros foi de 52 anos, sendo 48 anos para os homens e 53 anos para as mulheres. Estudos analisando grupos de pacientes de diferentes continentes, mostram que a idade média de início variou entre 59 e 65 anos (Europa) e acima dos 65 anos (América do norte) (1,8,18).

A doença afeta preferencialmente indivíduos do sexo masculino e entre as raças, a branca mais do que a negra.

A ELA apresenta um curso progressivo com óbito em média de 2 à 5 anos após o início da doença.(6) A causa óbito mais freqüente é a insuficiência respiratória que está frequentemente associada a disfagia com broncoaspiração (11).

Conclusão

A mortalidade mundial da ELA ainda não está definida.

A idade média de acometimento inicial, é menor no Brasil em torno de 52 anos, em discrepância com os países da Europa que fica na faixa de 59 à 65 anos assim como na América do norte que apresenta a idade média acima dos 65 anos.

A similaridade refere-se ao sexo, maior prevalência nos homens do que nas mulheres e sintoma inicial com fraqueza muscular assimétrica .

Ainda há necessidade de investigações contínuas em epidemiologia da ELA, uma vez que há discrepâncias em alguns resultados de diferentes regiões, o que torna necessária a continuidade de pesquisas na área.

Agradecimento

Agradecemos a Profa Lucia Marques Vianna, responsável pela disciplina de metodologia de pesquisa científica do curso de Mestrado em Neurologia da UNIRIO, por sua dedicação aos alunos.

Referências

1. Costa CMC, Oria RB, Otoni CV, Arruda JAM, Horta WG, D'Almeida et al., motor neuron diseases in the university hospital of Fortaleza north as tern Brasil-Arq. Neuropsiquiatria 58(A):986-989, 2000.
2. Durrleman S, Alperovitch A. Increasing trend of ALS in France and elsewhere are the changes real. Neurology, 39(6):768-773, 1989.
3. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of ALS. Word Federation of Neurology research group on motor neuron diseases. A consensus held at Airlie house worrenton virginia on April 2-4 1998.
4. Kurtzke JF, epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. Adv. Neurol, 36:281-302, 1982.
5. Lima JMB, Contribuição para o estudo da ELA, aspectos clínicos, epidemiológico e virológico RJ, INDC/UFRJ 1979 (Tese de Mestrado)
6. Li TM, Alberman E, Swash M. Clinical features and association of 560 casos of motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53.1043-5, 1990.
7. Lograscino G, Beghi E, Zoccolella S, Palagano R, Fraddosio A, Simone LL et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Italy: a population basead study. J Neurol neurosurg phychiatric, 76:1094-1098, 2005.
8. Dietrich-Neto F, Callegaro D, Tosta ED, Silva HA, Ferraz ME, Lima JMB, Oliveira ASB amyotrophic lateral sclerosis in Brasil National survey Arq. Neuropsiquiatria 58(3-A):607-615, 2000.
9. Noonan CW, White MC, Thurman D, Wong Ly. Temporal and geografic variation in United States motor neuron disease mortality,1969-1998 Neurology, 64:1215-1221, 2005.
10. Okamoto et al. Descriptive epidemiology amyotrophic lateral sclerosis in Japan, 2005 1995 Epidemiol, 15(1):20-3, 2001.
11. Oliveira ASB, Gabbai AA. Doenças neuromusculares in: Prado FC, Ramos JA, Valle JR Borges DR. Rothschild HA. Atualização terapêutica 20 a. ed. São Paulo Artes médicas p: 816-26,2001
12. O'Tool et al. Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. J Neurol Neurosurg, 79(1):30-2, 2008.
13. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of quality of articles J. Clin Epidemiol, 44(1):1271-1278, 1991.
14. Pereira RDB. Epidemioloy ALS in world. Anais do V simpósio brasileiro DNM/ELA. Revista Neurociência, 4(2):9-13, 2006.
15. Scarpa M, et al., epidemiology in amyotrophic lateral sclerosis in provencia de Modena Italy. Acta Neurol Scand, 77(6):456-60;1988.
16. Sejvar JJ, Holman RE, Bresse JS, Kochaner KD, Schonherger LB amyotrophic lateral sclerosis mortality in tese United States, 1979-2001 Neuroepidemiology, 25(3):144-152, 2005.
17. Seljesetn YM, Vollset Se, Tyones OB. Increasing mortality from amiotrophic lateral sclerosis in Norway. Neurology, 55:1262-1266; 2000.
18. Werneck CC, Bezerra R, Neto OS, Scola RH et al. A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brasil-Arq. de Neuro-psiuiatria 65(2-A):189-195, 2007.
19. Wersskopf MG et al., prospective study of military service and mortality from ALS. Neurology, 64(1):32-37, 2005.
- 20 Tysnes OB et al. Epidemilogia da ELA no condado de Hordaland Noruega Ocidental. Acta Neurol Scand, 83(51):280-5,1991.